TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

# TERSİYER MERKEZE BAŞVURAN NORMOKALSEMİK PRİMER HİPERPARATİROİDİZM TANILI HASTALAR İLE HİPERKALSEMİK PRİMER HİPERPARATİROİDİZM TANILI HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI

**Dr. Murat Şerif İŞGÜDER**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**
**Doç. Dr. Özgür DEMİR**

**ANKARA**
**2021**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**
**ANKARA ÜNİVERSİTESİ**
**TIP FAKÜLTESİ**

# TERSİYER MERKEZE BAŞVURAN NORMOKALSEMİK PRİMER HİPERPARATİROİDİZM TANILI HASTALAR İLE HİPERKALSEMİK PRİMER HİPERPARATİROİDİZM TANILI HASTALARIN KARŞILAŞTIRILMASI

**Dr. Murat Şerif İŞGÜDER**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**
**Doç. Dr. Özgür DEMİR**

**ANKARA**
**2021**

# ETİK BEYAN

**Ankara Üniversitesi**
**Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,**

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Tersiyer Merkeze Başvuran Normokalsemik Primer Hiperparatiroidizm Tanılı Hastalar ile Hiperkalsemik Primer Hiperparatiroidizm Tanılı Hastaların Karşılaştırılması" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından, 19.02.2021 tarihinde, İ2-115-21 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

**Öğrencinin Adı Soyadı: Murat Şerif İŞGÜDER**
**Tarih: 10/12/2021**
**İmza:**

**ÖZGÜNLÜK RAPORU**



turnitin

Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

| | |
|---|---|
| Gönderen: | Murat Şerif İşgüder |
| Ödev başlığı: | TERSİYER MERKEZE BAŞVURAN NORMOKALSEMİK PRİMER Hİ... |
| Gönderi Başlığı: | TERSİYER MERKEZE BAŞVURAN NORMOKALSEMİK PRİMER Hİ... |
| Dosya adı: | Turnitin_i_in.docx |
| Dosya boyutu: | 192.49K |
| Sayfa sayısı: | 24 |
| Kelime sayısı: | 5,462 |
| Karakter sayısı: | 38,941 |
| Gönderim Tarihi: | 11-Ara-2021 12:48ÖS (UTC+0300) |
| Gönderim Numarası: | 1727492377 |

ORİJİNALLİK RAPORU

| %5 | %4 | %3 | %2 |
|---|---|---|---|
| BENZERLİK ENDEKSİ | İNTERNET KAYNAKLARI | YAYINLAR | ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ |

**KABUL ONAY SAYFASI**

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**
**TEZ SINAVI TUTANAĞI**

| **I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN** | |
|---|---|
| **Adı, Soyadı:** Dr. Murat Şerif İŞGÜDER | **Sınav tarihi:** 10 / 12 / 2021 |
| **Anabilim/Bilim Dalı:** İç Hastalıkları A.B.D. | |
| **Tez Danışmanı:** Doç. Dr. Özgür DEMİR | |

| **II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER** | | | |
|---|---|---|---|
| **Tezin Başlığı:** | | | |
| **Tezin Niteliği:** ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi | ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi | | |
| **Kaçıncı tez sınavı olduğu:** ☒ 1 | ☐ 2 | ☐ 3 | |

| **III. KARAR** |
|---|
| Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak<br>☒ Kabulüne<br>☐ Reddine<br>☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine<br><br>☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğuile karar verilmiştir. |

| **IV. AÇIKLAMALAR** |
|---|
| *Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.* |

**Prof. Dr. Murat Faik ERDOĞAN**
Jüri Başkanı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

**Doç. Dr. Özgür Demir**
Jüri Üyesi
Tez Danışmanı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

**Doç. Dr. Özlem TURHAN İYİDİR**
Jüri Üyesi
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Bilim Dalı

# ÖNSÖZ

Tez süreci yapımı sürecinde bana hep destek olan, bilgi ve deneyimlerini büyük sabırla herzaman sadece benimle değil aynı zamanda tüm genç meslektaşlarımla paylaşan ve herkes tarafından sevilen değerli tez danışmanım Doç. Dr. Özgür DEMİR'e Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi aidiyet duygusunun önemini bizlere aşılayan ve covid sürecinde sürekli yanımızda olduğunu cidden hissettiğimiz Prof. Dr. Demet ÇORAPÇIOĞLU, Prof. Dr. Ahmet DEMİRKAZIK başta olmak üzere asistan dostu tüm öğretim görevlilerine,

Gerek eğitim hayatımda gerekse iş hayatımda tüm desteklerini benden esirgemeyen her türlü fedakarlığı yaparak yanımda olan değerli annem Nuray İŞGÜDER'e, değerli babam Cuma İŞGÜDER'e ve değerli ağabeyim Özgür İŞGÜDER'e,

Çalışma sürecinde bana destek olan ve bu süreci kolaylaştıran çok değerli çalışma arkadaşlarıma ve değerli eşim Dr. Selcen YONAT İŞGÜDER'e

Sonsuz teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

Etik Beyan ..... i
Özgünlük Raporu ..... ii
Kabul Onay Sayfası ..... iii
Önsöz ..... iv
İçindekiler ..... v
Simgeler ve Kısaltmalar ..... vi
Tablolar Dizini ..... viii
**1. TÜRKÇE ÖZET ..... 1**
**2. ABSTRACT ..... 3**
**3. GİRİŞ VE AMAÇ ..... 5**
**4. GENEL BİLGİLER ..... 6**
4.1. PHPT Tanımı ve Epidemiyolojisi ..... 6
4.2. Etiyoloji ve Patofizyoloji ..... 7
4.3. Semptom ve Bulgular ..... 8
4.4. Laboratuvar Bulguları ..... 9
4.5. Görüntüleme Yöntemleri ..... 10
4.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı ..... 11
4.6.1. Primer Hiperparatiroidi ..... 11
4.6.1.1. Normokalsemik Primer Hiperparatiroidi ..... 11
4.6.1.2. Asemptomatik Primer Hiperparatiroidi ..... 11
4.6.2. Diğer Tanılar ..... 12
4.7. Tedavi ..... 12
4.7.1. Medikal Tedavi ..... 13
4.7.2. Cerrahi Tedavi ..... 14
**5.GEREÇ ve YÖNTEM ..... 15**
5.1. İstatistiksel Yöntem ..... 16
**6.BULGULAR ..... 17**
**7.TARTIŞMA ..... 21**
**8.SONUÇ ve ÖNERİLER ..... 24**
**9.KAYNAKLAR ..... 25**
**10.EKLER ..... 30**

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**1,25 OHD** **:** 1,25hidroksivitamin D

**25OHD** : 25hidroksivitamin D

**4D-CT** **:** Dört boyutlu bilgisayarlı tomografi

**ABD** : Amerika Birleşik Devletleri

**ALP** : Alkalen fosfataz

**BT** : Bilgisayarlı Tomografi

**Ca** : Kalsiyum

**cAMP** **:** Siklik adenozin monofosfat

**CaSR** **:** Kalsiyum duyarlı reseptör

**CDC 73** : Hücre Bölünmesi Döngüsü 73

**DNA** **:** Deoksiribo Nükleik Asit

**eGFR** **:** Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

**FHH** **:** Familyal hipokalsiürik hiperkalsemi

**HT** : Hipertansiyon

**IRMA** : İmmuno radyometrik ölçüm

**KBH** : Kronik böbrek hastalığı

**KMD** : Kemik mineral dansitometrisi

**HPHPT** : Hiperkalsemik Primer Hiperparatiroidizm

**MEN** : Multipl Endokrin Neoplazi

**MEN-1** : Multipl Endokrin Neoplazi-1

**MEN-2A** : Multipl Endokrin Neoplazi-2A

**MEN-2B** : Multipl Endokrin Neoplazi-2B

**MİBİ** : 2-metoksi-2-izobutirilizonitril

**MİP** : Minimal İnvaziv Paratiroidektomi

**MRG** : Manyetik rezonans görüntüleme

**NPHPT** : Normokalsemik Primer Hiperparatiroidizm

**P** : Fosfor

**PET** : Pozitron emisyon tomografisi

**PHPT** : Primer Hiperparatiroidizm

**PRAD1** : Paratiroid Adenom 1

**PTH** : Parathormon

**USG** : Ultrasonografi

# TABLOLAR DİZİNİ

**Tablo 5.1.** Biyokimyasal parametrelerin normal referans aralıkları ..... 15
**Tablo 6.1.** Hastaların demografik özellikleri ve dağılımı ..... 17
**Tablo 6.2.** Normokalsemik ve Hiperkalsemik PHPT karşılaştırılması ..... 20

# 1. TÜRKÇE ÖZET

**AMAÇ:** Primer hiperparatiroidi, artmış parathormon (PTH) salınımına bağlı hiperkalsemi ile seyreden endokrin bozukluktur. Primer hiperparotirodizm'de (PHPT) normokalsemik ve hiperkalsemik alt tiplerin arasındaki klinik ve laboratuvar farkları inceleyen çalışmalar nispeten azdır. Normokalsemik PHPT ile hiperkalsemik PHPT hastaları arasında klinik, laboratuvar farkları analiz ederek klinik seyir açısından farklılıkları ortaya koymak amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmamız tek merkezli retrospektif klinik çalışmadır. 2011-2021 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'na başvuran PHPT hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar, düzeltilmiş serum Ca düzeyine göre normokalsemik ve hiperkalsemik PHPT olarak 2 gruba ayrılmıştır. Hastalar D vitamini eksikliği olmayan, GFR>60 ml/dk olan, normal düzeltilmiş serum kalsiyumu ve yüksek plazma PTH olan hastalar normokalsemik PHPT olarak kabul edilmiştir. Dışlanma kriterleri: Hastane bilgi işletim sisteminde yetersiz veri, aktif malignite varlığı, renal transplant hastaları, sekonder hiperparatirodizm nedenleri (D vitamini eksikliği(<20 ng/ml), böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dk), ilaçlar(loop diüretikler, tiazid diüretikler, bifosfonatlar, denusomab ve lityum), gastrointestinal malabsorbsiyon bozuklukları (çölyak hastalığı, pankreas ve safra yetmezliği), ailesel genetik sendromlar (MEN 1-2). Çalışmaya uygun hastalar yaş, cinsiyet, nöropsikiyatrik başvuru, pankreatit, nefrolithiazis, osteoporoz ve kemik kırıkları açısından detaylı olarak sorgulandı; ortalama kan basıncı, vücut kitle indeksi (VKİ), düzeltilmiş Ca, serum P, Glomeruler filtrasyon hızı (GFR), 25 OH D vitamin düzeyleri, DXA (Dual-energy X-ray Absorptiometry) kullanılarak tespit edilen lomber omurga ve femur boynu kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve Z/T-skoru sonuçları tıbbi kayıtlardan alındı.

**BULGULAR:** 369 hastanın 303'ü kadın (%82,1), 66'sı erkektir (%17,9). Hastaların yaş ortanca değeri 61 (22-92) olarak belirlendi. Hastaların 115'i (%31,1) normokalsemik, 254'ü (%68,9) hiperkalsemik idi. Normokalsemik hastaların 38/115'i (%33), hiperkalsemik hastaların 135/254'i (%53,1) cerrahi işlem geçirmiştir. Çalışmaya katılan hastaların 7'si normokalsemik, 25'i hiperkalsemik toplam 32 hastanın nöropsikiyatrik hastalığı saptandı. 86 nefrolithiazis hastasının 22'si (%19,1) normokalsemik, 64'ü (%25,2) hiperkalsemik grupta idi. 113 osteoporoz hastasının 27'si(%23,5) normokalsemik, 86'sı(%33,9) hiperkalsemik grupta yer alıyordu. 2'si normokalsemik diğer 2'si hiperkalsemik 4 hastanın kemik kırığı mevcuttu. 154

hastada kan basıncı yüksekliği tespit edildi. Normokalsemik PHPT hastalarında düzeltilmiş Ca ortanca değeri 9,7 mg/dl (8,5-10,2), hiperkalsemik hasta grubunda 10,9 mg/dl (10,3-13) idi. Serum fosfor ölçümü ortanca değeri 2,8 mg/dl (1,4-6,2) olarak saptandı. D vitamini ortanca değeri normokalsemik grupta 20,3 µg/L (5,1-69,2), hiperkalsemik grupta 17,2 µg/L (4,3-87,4) idi. PTH ortanca değeri 141,4 pg/ml (63,5-2132,6), normokalsemik grupta 132,7pg/ml (82,3-297,7), hiperkalsemik grupta 151,5pg/ml (63,5-2132,6) olduğu görüldü. Çalışmamızda 276 hastanın spot idrarda Ca düzeyi, normokalsemik grupta ortanca 10,4mg (0,6-40,8), hiperkalsemiklerde 12,7mg (0,8-48,2) tespit edildi. Glomerüler Filtrasyon Hızı ortanca değeri, normokalsemik grupta 94,9 ml/dk (60-132) hiperkalsemik grupta 94,3 ml/dk (60-152,8) idi. Alkalen Fosfatazın ortanca değeri normokalsemik PHPT hastalarında 72U/L (32-192), hiperkalsemik PHPT hastalarında 86U/L (27-713) olduğu görüldü. Çalışmamızda 28,3 ay izlenen NPHPT hastalarından 14/115'ü (%12,2) ilerleyen süreçlerde hiperkalsemik hale gelmiştir. NPHPT'nin 50 yaş altında görülme sıklığı HPHPT'ye göre yaklaşık 2 kat fazladır.

**SONUÇ:** Günümüzde PHPT hastaları asemptomatik ve normokalsemik fazda tespit edilmektedir. Bu açıdan NPHPT hastalarının izlemi ve yönetimi önem arz etmektedir. NPHPT hastalarının daha erken yaşlarda tespit edilmesi ve hastaların 14/115'ü (%12,2) ilerleyen süreçlerde hiperkalsemik hale gelmesi bu grup hastanın takibi açısından önem arz etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Primer Hiperparatiroidizm, Nefrolithiazis, Hiperkalsemi, Parathormon, Fosfor, Osteoporoz

## 2. ABSTRACT

**Aim:** Primary hyperparathyroidism is an endocrine disorder with hypercalcemia due to increased secretion of parathormone (PTH). Studies examining clinical and laboratory differences between normocalcemic and hypercalcemic subtypes in primary hyperparathyroidism (PHPT) are relatively few. It is aimed to reveal the differences in terms of clinical course by analyzing the clinical and laboratory differences between normocalcemic PHPT and hypercalcemic PHPT patients.

**Materials and Methods:** Our study is a single-center retrospective clinical study. PHPT patients who applied to Ankara University Faculty of Medicine, Department of Endocrinology and Metabolic Diseases between 2011-2021 were included in the study. Patients were divided into 2 groups as normocalcemic and hypercalcemic PHPT according to their corrected serum Ca level. Patients without vitamin D deficiency, GFR>60 ml/min, normal corrected serum calcium, and high plasma PTH were accepted as normocalcemic PHPT. Exclusion criteria: Insufficient data in the hospital information system, presence of active malignancy, renal transplant patients, causes of secondary hyperparathyroidism (vitamin D deficiency (<20 ng/ml), kidney failure (GFR<60 ml/min), drugs (loop diuretics, thiazide) diuretics, bisphosphonates, denosumab, and lithium), gastrointestinal malabsorption disorders (celiac disease, pancreatic and biliary insufficiency), familial genetic syndromes (MEN 1-2) Eligible patients age, gender, neuropsychiatric admission, pancreatitis, nephrolithiasis, osteoporosis, and bone fractures were questioned in detail in terms of mean blood pressure, body mass index (BMI), corrected Ca, serum P, Glomerular filtration rate (GFR), 25 OH vitamin D levels, lumbar spine determined using DXA (Dual-energy X-ray Absorptiometry). and femoral neck bone mineral density (BMD) and Z/T-score results were obtained from medical records.

**Results:** Of 369 patients, 303 (82.1%) were female and 66 (17.9%) were male. The median age of the patients was determined as 61 (22-92). Of the patients, 115 (31.1%) were normocalcemic and 254 (68.9%) were hypercalcemic. 38/115 (33%) of normocalcemic patients and 135/254 (53.1%) of hypercalcemic patients underwent surgery. The neuropsychiatric disease was detected in 32 patients, 7 of whom were normocalcemic and 25 of whom were hypercalcemic. Of 86 nephrolithiasis patients, 22 (19.1%) were in the normocalcemic group and 64 (25.2%) were in the hypercalcemic group. Of 113 osteoporosis patients, 27 (23.5%) were in the

normocalcemic group and 86 (33.9%) were in the hypercalcemic group. There were bone fractures in 4 patients, 2 of whom were normocalcemic and 2 of whom were hypercalcemic. Elevated blood pressure was detected in 154 patients. The median corrected Ca value was 9.7 mg/dl (8.5-10.2) in normocalcemic PHPT patients and 10.9 mg/dl (10.3-13) in hypercalcemic patients. The median value of serum phosphorus measurement was 2.8 mg/dl (1.4-6.2). The median vitamin D value was 20.3 µg/L (5.1-69.2) in the normocalcemic group and 17.2 µg/L (4.3-87.4) in the hypercalcemic group. The median PTH value is 141.4 pg/ml (63.5-2132.6), 132.7pg/ml (82.3-297.7) in the normocalcemic group, 151.5pg/ml (63.5-2132) in the hypercalcemic group, 6) was found. In our study, the Ca level in the spot urine of 276 patients was determined as a median of 10.4 mg (0.6-40.8) in the normocalcemic group and 12.7 mg (0.8-48.2) in the hypercalcemic group. The median value of the Glomerular Filtration Rate was 94.9 ml/min (60-132) in the normocalcemic group and 94.3 ml/min (60-152.8) in the hypercalcemic group. The median value of Alkaline Phosphatase was 72U/L (32-192) in normocalcemic PHPT patients and 86U/L (27-713) in hypercalcemic PHPT patients. In our study, 14/115 (12.2%) of the NPHPT patients followed for 28.3 months became hypercalcemic with time. The incidence of NPHPT under the age of 50 is approximately 2 times higher than HPHPT.

**Conclusions:** Today, PHPT patients are detected in asymptomatic and normocalcemic phases. In this respect, the follow-up and management of NPHPT patients are important. It is important for the follow-up of this group of patients that NPHPT patients are detected at an earlier age and 14/115 (12.2%) of the patients become hypercalcemic in the future.

**Key Words:** Primary Hyperparathyroidism, Nephrolithiasis, Hypercalcemia, Parathormone, Phosphorus, Osteoporosis

# 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer Hiperparatiroidizm (PHPT) paratiroid bezleri tarafından salınan paratiroid hormonun (PTH) yüksekliği ve çoğunlukla hiperkalsemi ile karakterize kalsiyum, fosfat ve kemik metabolizması bozukluğudur (1). Normokalsemik primer hiperparatiroidizm (NPHPT) sekonder nedenlerin dışında toplam ve iyonize serum kalsiyumunun normal ,paratiroid hormon (PTH) değerinin yüksek oluşu ile karakterize primer hiperparatiroidizm varyantıdır (2). PHPT de PTH artışı dört paratiroid bezinin bir veya birden fazlasında aşırı sekresyona bağlı olarak görülebilir. Genellikle basit paratiroid adenomu şeklinde olur. Multiglandüler hastalık çoğu zaman ailesel PHPT sendromlarında görülür (3).

PHPT üçüncü en sık görülen endokrin hastalıktır. Kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha sık görülür. Tek bezde görülen basit paratiroid adenomu en sık nedenidir (%75-85), ardından birden fazla bezde görülen paratiroid adenomları gelmektedir ve en az oranda da paratiroid karsinomu neden olmaktadır (<%1). Adenoma aşağıda yerleşimli paratiroid bezlerinde yukarıda yerleşimlilere göre daha sık rastlanmaktadır (4). PHPT insidansı toplumlar arasında farklılık göstermektedir. Genel ortalama 100.000 de 0,4 ile 82 arasındadır (5-7). NPHPT son 10-15 yıl içerisinde tanımlanmıştır tanımı, prevelansı ve komplikasyon oranları hakkında belirsizlikler hala devam etmektedir (8). Belçika da yapılan bir çalışmada NPHPT hastalarının PHPT hastaları içindeki oranı %19 olduğu görülmüştür.

Bu çalışmada normokalsemik ve hiperkalsemik formlarının klinik, labrotuvar verilerini karşılaştırmak, meydana gelen değişimleri ortaya koymak mevcut klinik çalışmalar ile uyuşan ve uyuşmayan noktaları incelemeyi amaçladık. PHPT hastalarının normokalsemik varyantının takibinde ortalama ne kadar süre sonra hiperkalsemik faza geçtiği, normokalsemik hastaların ne sıklıkla izlenmesi gerektiği nefrolithiazis, hipertansiyon (HT), osteoporoz, psikiyatrik sorunlar gibi komorbid durumların gelişiminin ne sıklıkla olduğunun öngörülmesi tedavi ve maliyet etkinlik açısından nasıl bir yol izlenmesi gerektiği amaçlı daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

# 4. GENEL BİLGİLER

## 4.1. PHPT Tanımı ve Epidemiyolojisi

PHPT toplumda hiperkalseminin en yaygın nedenidir. Genellikle 40 yaş sonrasında yine sıklıkla postmenapozal kadınlarda tespit edilmektedir (9) . Primer Hiperparatiroidizm paratiroid bezleri tarafından salınan paratiroid hormonun yüksekliği ve çoğunlukla hiperkalsemi ile karakterize kalsiyum, fosfat ve kemik metabolizması bozukluğudur (1).

PHPT endokrin hastalıkları içinde diyabet ve osteoporoz sonrası üçüncü en sık görülen hastalıktır. ABD'de tüm ölüm nedenleri içerisinde hiperparatiroidizm kaynaklı ölümlerin kaba ölüm oranı bir yılda ortalama milyonda 0,35 olarak belirlenmiştir. PHPT toplumdan topluma farklı sıklıkta görülmektedir. Yapılan çalışmalar ışığında bakılırsa kadınlarda erkeklerden ortalama 3 kat daha fazla görülür. PHPT prevelansı Kuzey Amerikada her 1000 hastada 1, İsveç toplumunda her 1000 hastada 4,3 şeklindedir. Norveç ve Finlandiya toplumunda 75 yaş ve daha yaşlılarda sırasıyla 1000 kişide 3 ve 21 olarak belirlenmiştir (10). Yapılan çalışmalarda ırklar arasında da hiperparatiroidizm görülme sıklığı arasında farklılıklar gözlenmiştir, en sık Siyah ırkta görülmektedir sonrasında Beyazlar, Asyalılar, Hispanikler ve diğerleri gelmektedir (7).

Normokalsemik primer hiperparatiroidizm (NPHPT) sekonder nedenlerin dışında toplam ve iyonize serum kalsiyumunun normal ,paratiroid hormon (PTH) değerinin yüksek oluşu ile karakterize primer hiperparatiroidizm varyantıdır (2). NPHPT son 10-15 yıl içerisinde tanımlanmıştır tanımı, prevelansı ve komplikasyon oranları hakkında belirsizlikler hala devam etmektedir (8). Belçika da yapılan bir çalışmada NPHPT hastalarının PHPT hastaları içindeki oranı %19 olduğu görülmüştür. Serum kalsiyum ölçümleri rutin olarak yapılan batı ülkelerinde tespit edilen PHPT hastalarının yaklaşık %80 i asemptomatiktir ve uzun süre stabil seyrederler. Semptomatik olanlarda osteoporoz, nefrolithiazis ve hiperkalsemi semptomları (anoreksi, bulantı, kabızlık, polidipsi ve poliüri) görülebilir (1, 11).

### 4.2. Etiyoloji ve Patofizyoloji

PHPT üçüncü en sık görülen endokrin hastalıktır. Kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha sık görülür. Tek bezde görülen basit paratiroid adenomu en sık nedenidir (%75-85), ardından birden fazla bezde görülen paratiroid adenomları gelmektedir ve en az oranda da paratiroid karsinomu neden olmaktadır (<%1). Aşağıda yerleşimli paratiroid bezlerinde adenoma, yukarı yerleşimlilere göre daha sık rastlanmaktadır (4).

PHPT çoğunlukla aile öyküsü ve endokrin bez tutulumu olmayan sporadik bir hastalıktır. Hiperparatiroid hastaların %10 undan azını oluşturan PHPT'nin genetik alt tipleri paratiroid bezinde sınırlı veya multiple endokrin neoplazi (MEN) sendromlarının parçası da olabilir (12).

Tipik olarak serum kalsiyum ve PTH düzeyi yüksekliği ile başvuran genç hastalar, paratiroid kanseri açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Başvurularda çoğunlukla böbrek ve iskelet sistemi bulguları görülmektedir. Özellikle Çin ve Amerika gibi ülkelerde paratiroid kanseri insidansı son yıllarda giderek artmaktadır (13, 14).

PHPT'nin kalıtsal formları ile ilişkilendirilen birçok germ hattı mutasyonları ve en az 6 adet somatik mutasyonu vardır (15, 16). Paratiroidin soliter adenom veya karsinomuna neden olan hücreleri genellikle monoklonaldir. Paratiroid tümörlerinin gelişiminin altında çoğunlukla proto-onkogenler ve tümör süpressör genler yatmaktadır. Mutasyonlara sporadik tümörler için siklin D1/PRAD1 (paratiroid adenom 1) ve ailesel tümörler için RET gibi genlerdeki fonksiyon kazancı mutasyonları örnek gösterilebilir. Sporadik ve ailesel tümörler için MEN1 veya CDC73 (önceki adı HRPT2) gibi genlerdeki fonksiyon kaybı mutasyonları da görülebilir (17-20).

11.Kromozom üzerinde PTH geni bulunur. Bu kromozomdaki perisentrik inversiyonu sonucu PRAD1 ile proto-onkogenin yer değişmesiyle sonuçlanır (21-23). MEN 1 klasik bir tümör supressör gendir. Ailesel MEN 1 sendromunda MEN 1 genindeki mutasyonun sebep olduğu bulunmuştur. MEN 1 genindeki mutasyon ailesel olmayan sporadik paratiroid adenomlarında da görülebilir (24). MEN1 geninden menin adı verilen protein kodlanır, bu proteinde DNA replikasyon ve transkripsiyonun düzenlenmesinde rol oynar.

CDKN1B, p27 sikline bağımlı kinaz inhibitörünü (CDKI) kodlar. CDKN1B ve diğer CDKI varyantları sporadik paratiroid adenomlarında düşük sıklıkta bulunur (25, 26). CDC73 (HRPT2) mutasyonları, bir tür ailesel hiperparatiroidizmde, hiperparatiroidizm-çene tümörü

(HPT-JT) sendromunda tanımlanmıştır ve paratiroid kanseri riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (27). RET mutasyonu MEN 2A ve 2B'de tümöre özgü mutasyonlar şeklinde görülür, sporadik primer hiperparatiroidizmde çok nadir görülür. Örnek bir çalışmada 34 paratiroid adenomu olan hastada herhangi bir mutasyona rastlanmamıştır (28, 29). Paratiroid dokusu kaynaklı olmayan malign tümörlerde ektopik PTH üreten vakalar mevcuttur. PTH geninin tümör hücresi ekspresyonu ve PTH'nin tümöral üretimi doğrudan çok az vakada gösterilmiştir (30, 31).

Radyasyona maruz kalmak özellikle de baş boyundaki ışına maruz kalma durumunda ilerleyen yıllarda primer hiperparatiroidizm gelişebilir. 1986 yılında Çernobil nükleer santralinde çalışan 61 temizlikçi incelenmiş ilerleyen yıllarda 15 tanesinde primer hiperparatiroidizm gelişmiş bu oran topluma göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (32).Bu hastalarda tüm vücutta maruz kalınan radyasyon miktarı 0,3 ile 8,7 Gy arasındaymış. PHPT etyolojisinde sorgulanan RAİ tedavisi ve birçok gen çalışması mevcuttur.

Tiyazid diüretiği kullanımı idrardan kalsiyum atılımını azaltır ve hiperkalsemiye neden olurlar. Tiyazid kullanımı altta yatan PHPT'i ortaya çıkartabilir ya da maskeleyebilir. PHPT tiyazid tedavisi kesildikten sonra hala hiperkalsemi devam ediyorsa tanı alabilir (33).Lityum tedavisi total, iyonize kalsiyum ve PTH düzeyini zaman içerisinde arttırır ancak yapılan çoğu çalışmada normal aralıkta bu artışı yaptığı bulunmuştur (34).

### 4.3. Semptom ve Bulgular

Günümüzde rutin yapılan laboratuvar ölçümleri nedeniyle PHPT hastalarına asemptomatik dönemde tanı konuluyor. Semptomlarla ilerleyen zamanlarda başvurular genellikle nefrolithiazis ile olmaktadır. 1970 li yıllarda PHPT hastalarının %40-60'ı günümüzde %15-20 si nefrolithiazis ile başvurmaktadır (35). Son yapılan çalışmaların ışığında PHPT tanısı alan hastaların %7-18'inde nefrolithiazis, nefrolithiazis ile başvuran hastaların %2-8'inde PHPT saptanmıştır (36). Hiperparatiroidizm olan hastalarda olmayanlara göre subklinik nefrokalsinoz ve nefrolithiazis daha sıktır (37, 38).

PHPT de hiperkalseminin başka ölçülebilir semptomlarından biri de kemik dokusu kaybıdır bu karşımıza osteopeni ve osteoporoz olarak çıkabilmektedir buna bağlı olarak kırıklar gelişebilmektedir. Kemik ağrısı, iskelet deformiteleri ve patolojik kırıklarla karakterize olan osteitis fibrosa sistica, ilerlemiş hastalıkta ortaya çıkar ancak günümüzde biyokimyasal testlerin sık yapılması nedeniyle daha az rastlanılmaktadır (3). PHPT de osteitis fibrosa sistica nın klasik radyolojik belirtileri kafada atılmış tuz-biber manzarası, distal klavikula sivrileşmesi, subperiostal kemik rezorpsiyonu, kemik kistleri ve kahverengi tümörler benzeri bulgular artık nadiren görülmektedir (39). Subklinik, idiyopatik vertebral kompresyon kırığı olan hastalar, kemiğin mineral yoğunluğundan bağımsız olarak osteoporozlu olarak kabul edilir. Toplumda vertebral kompresyon kırıkları genelde yetersiz teşhis edilir. Birçok çalışma PHPT'li hastalarda vertebral kompresyon kırığı riskinin arttığını göstermiştir (40). PHPT de yapılan kemik mineral dansitometrisi (KMD) ölçümlerinde özellikle distal radius üçte birlik bölümündeki kortikal kemiğin yoğun etkilendiği bilinmektedir. Son dönemde yapılan yüksek çözünürlüklü periferik kantitatif bilgisayarlı tomografilerde hem kortikal hem trabeküler kemiğin etkilendiği gösterilmiştir (41).

Hastalarda hiperkalsemi ile ilişkili çeşitli nörobilişsel, kas-iskelet sistemi ve gastrointestinal şikayetler görülebiliyor. Hastalarda nörobilişsel olarak karakteristik olmayan yorgunluk, kısa süreli hafıza kaybı, konsantrasyon güçlüğü ve uykusuzluk görülebiliyor. PHPT de hiperkalsemiye bağlı peptik ülser günümüzde az görülmesine rağmen karın ağrısı, kabızlık ve reflü görülebilmektedir. Hiperkalsemisi olan hastalarda kemik ve kas ağrılarıda görülmektedir ancak semptomlar kalsiyum düzeyi ile ilişkili değildir. Hiperkalseminin özellikle hipertansiyon, erken ateroskleroz ve kapak kalsifikasyonu ile ilgili olarak kardiyovasküler sağlık üzerindeki etkileri hakkında bazı veriler vardır, ancak sonuca ilişkin veriler yetersizdir (3).

### 4.4. Laboratuvar Bulguları

PHPT hastalarının çoğunda düzeltilmiş kalsiyum (düzeltilmiş Ca: ölçülen kalsiyum(mg/dl) + 0,8 x (4 – albümin değeri g/dl)) değerleri yüksek tespit edilir. Genellikle normalin 1 mg/dl'si kadar üst sınırında bulunur. PTH değerleri genel olarak normalin üstündedir. PTH'nın fosfatürik etkisi nedeniyle serum fosfat düzeyi normal aralığın alt sınırında ya da daha düşüktür. Alkalen fosfataz seviyeleri artan kemik rezorbsiyonunun bir yansıması

olarak yükselebilir, ancak çoğu zaman normal aralıkta kalır. D vitamininin depolama şekli olan 25-hidroksivitamin D (25OHD), genellikle yetersiz (20-29 ng/ml) veya eksiktir(<20 ng/ml) (42).

İmmünoradyometrik ölçüm (IRMA) ile PTH'nın biyolojik aktif (1-84) formu çalışmalar açısından en uygun formudur ve tespiti gereklidir. PTH'nın değerlendirilmesi için kronik böbrek hastalığı (KBH) varlığı ve D vitamini eksikliği tespiti önemlidir. 25OHD eksikliğinde PHPT'li hastaların şiddetli semptomları olduğu görülmüştür. GFR<60 mL/dk/1,73 m2 KBH sınırıdır ve renal osteodistrofi ayrımında önemlidir. PHPT'de artmış kemik aktivitesine bağlı idrarda cAMP ve hidroksiprolin değerleri yükselir.

### 4.5. Görüntüleme Yöntemleri

PHPT hastalarında bilateral boyun diseksiyonu yerine giderek artan sıklıkta MİP kullanılmaktadır. Bu nedenle preoperatif paratiroid lokalizasyonun önemi artmaktadır. Ultrasonografi (USG) ve Sestamibi Sintigrafi (MİBİ) gibi geleneksel yöntemlerin yanısıra paratiroid dört boyutlu bilgisayarlı tomografi (4D-CT), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi yöntemlerde ileri incelemede kullanılabilmektedir. Tekrarlayan PHPT vakalarında invaziv paratiroid örnekleme kullanılabilir (43).

USG kolay erişilebilir, güvenli ve ekonomik olması nedeniyle PHPT operasyonları öncesi sıkça başvurulan görüntüleme yöntemlerinden biridir. USG yapan kişiye göre başarı ihtimali değişmektedir. Yapılan bir kohort çalışmada USG ve MİBİ'nin sensitivite, spesivite ve negatif prediktif değerlerde benzer performans göstermiş. USG ve MİBİ sırasıyla pozitif prediktif değerde %90 , %92 tanı koymada %91 , %92 şeklinde belirlenmiştir (44).

99m teknesyum – sestamibi maddesinin intravenöz verildikten sonra gama kamerası ile görüntülenir. Evrensel kabul edilmiş bir konsensus olmamasına rağmen birbiriyle uyumlu, ekonomik ve ulaşılabilir olması nedeniyle birçok merkez USG ile kombine olarak kullanır (45, 46).

### 4.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı

#### 4.6.1. Primer Hiperparatiroidi

Primer Hiperparatiroidizm (PHPT) paratiroid bezleri tarafından salınan paratiroid hormonun (PTH) yüksekliği ve çoğunlukla hiperkalsemi ile karakterize kalsiyum, fosfat ve kemik metabolizması bozukluğudur (1).

##### 4.6.1.1. Normokalsemik Primer Hiperparatiroidi

Normokalsemik PHPT 2009 yılında uluslararası bir çalıştayda PHPT'nin bir türü olarak kabul edilmiştir. Normokalsemik PHPT hastaları genellikle düşük kemik mineral dansitometrisi (KMD) ile başvururlar bu aşamada serum PTH düzeylerinin yüksek kalsiyum düzeylerinin normal aralıkta olduğu gözlenir. Normokalsemik PHPT tanısı konması için serum PTH'nın yüksek, düzeltilmiş Ca değerinin normal olması bunların yanında sekonder nedenlerin dışlanması gerekmektedir (47-51). 2014 yılında toplanan Dördüncü Uluslararası Asemptomatik PHPT Tedavi Çalıştayında bu laboratuvar verilerinin 3-6 aylık dönemde en az 2 defa teyit edilmesi gerektiği şeklinde karara varılmıştır. Normokalsemik PHPT'nin PHPT içerisindeki sıklığı %0,5-16 arasında değişmektedir (49).

Normokalsemik PHPT tanısı için sekonder hiperparatiroidi yapabilecek faktörlerinin dışlanması gerekmektedir. NPHPT teşhisi için ekarte edilmesi gerekenler; D vitamini eksikliği (<20 ng/mL), yetersiz Ca alımı veya Ca emilim bozukluğu, kronik böbrek hastalığı (eGFR <60 mL/dak), loop diüretikleri, tiyazid diüretikleri, lityum, bifosfonatlar veya denosumab benzeri ilaçlar, idiyopatik hiperkalsiüri nedenleri dışlanmalıdır (8).

##### 4.6.1.2. Asemptomatik Primer Hiperparatiroidi

Asemptomatik hastaların laboratuvar verileri semptomatik hastalarla benzerdir ancak biraz daha ılımlı değerlere sahiptir. Serum total veya iyonize kalsiyum değerleri normal aralıkta yüksek veya hafif artmıştır (40). Semptomatik PHPT hastalarında cerrahi yapılması gerekirken

asemptomatik PHPT hastalarının toplumda yaygın tespit edilmesi sonrası cerrahi gerekliliği ve zamanlaması gündeme gelmektedir (52, 53). Asemptomatik PHPT de cerrahi zorunluluğu yoktur. Hastalık progresyonu gelişen; kötüleşen hiperkalsemisi, nefrolithiazisi veya kemik kaybı olanlarda cerrahi gerekebilir (54). Asemptomatik PHPT hastalarının 15 yıl kadar izlendiği bir çalışmada yaklaşık %25'inde cerrahi gereksinimi olmuştur (55).

### 4.6.2. Diğer Tanılar

PHPT'yi ayırmak gereken bir diğer hastalık ailesel hipokalsiürik hiperkalsemidir (FHH). 3 alt türü mevcuttur (FHH1, FHH2, FHH3) (56). Tanı 24 saatlik idrarla kalsiyum atılımı ölçülerek konulur. Çoğu hastada kalsiyum/kreatin oranı <0,01' den düşüktür. Genellikle tedavi gerekmez. Serum PTH değerleri genellikle normaldir ancak yüksekte saptanabilir, serum magnezyum değerleri çoğunlukla yüksektir. Otozomal dominant (OD) bozukluklar sonucu gelişirler. FHH1 de kalsiyum algılayıcı reseptör genindeki (CaSR) mutasyon, FHH2 de G-protein alt birimi alfa-1'de mutasyon, FHH3'te adaptör protein-2 sigma 1 alt biriminde mutasyon neden olur (57).

PHPT'den ayırıcı tanısı yapılması gereken bir diğer hastalık idiyopatik hiperkalsiüridir. Poligenik bir hastalıktır böbrek taşları ve hiperkalsiüri (kadınlarda 250 mg/gün ve erkeklerde 300 mg/gün'den fazla kalsiyum atılımı) görülür. Bağırsaktan kalsiyum emilimi artarken renal kalsiyum emilimi azalmıştır, aynı zamanda artmış kemik döngüsü mevcuttur. PHPT den farkı PTH ve kalsiyum düzeyleri normalken hastalar diyetteki kalsiyumdan etkilenir (58).

Ayırıcı tanıda bir diğer dikkat edilmesi gereken etken malignitelerdir. Malignitelere bağlı hiperkalsemi sık görülebilmektedir, PHPT den farklı olarak hiperkalsemi semptomları daha şiddetlidir çoğu zaman eşlik eden bir PTH yüksekliği yoktur.

## 4.7. Tedavi

PHPT tanılı semptomatik hastaların adenom veya adenomlarının kür sağlayacak tedavisi cerrahi olarak çıkarılmalarıdır. Standart tedavi olarak geniş boyun diseksiyonu yapılır. Lokal anestezi altında minimal invaziv paratiroidektomi (MİP) yaşlı ve genel anestezi alamayacak

hastalarda giderek artan uygulamadır (4). MİP estetik, zaman ve daha az komplikasyon gibi avantajları nedeniyle özellikle ailesel olmayan PHPT hastalarında tercih edilmektedir. Asemptomatik PHPT hastaları ise operasyona uygun olmadıklarında medikal tedaviyle izlenir (13).

Başarılı PHPT cerrahisi sonrası düzeltilmiş kalsiyum, PTH, fosfat ve idrar kalsiyum değerleri hızla normale döner. Kemik erimesi ile ilişkili parametreler normale döner. Osteoblast aktivitesi osteoklastın üzerine çıkar kemik mineral yoğunluğu iyileşir (59, 60).

### 4.7.1. Medikal Tedavi

PHPT hastalarının küratif tedavisi cerrahidir. Asemptomatik olan cerrahiyi kabul etmeyen veya uygun olmayan, komorbiditesi olan hastalarda medikal izlem yapılabilir. PHPT hastalarında yeterli hidrasyonun sağlanması 25-hidroksivitamin D seviyelerinin >20ng/dl'nin üzerinde olacak şekilde günde 600-1000 IU başlangıç dozundan D vitamini desteği önerilir. D vitamini takviyesi sırasında serum Ca düzeyleri izlenmelidir (61, 62).

Sinekalset bir kalsimimetik ajandır. PHPT hastalarında operasyonun uygun olmadığı veya operasyon yapılamayan hastalarda şiddetli hiperkalsemiyi önlemek amacıyla kullanılır. Günlük 2x30 mg şeklinde önerilir yan etkileri azaltmak amacıyla tek doz şeklinde de kullanılabilir. Tedavi başlandıktan sonra sıkı kalsiyum takibi yapılmalıdır. Mide bulantısı, kusma, diyare ve baş ağrısı en sık görülebilen yan etkileridir (63).

PHPT olan ancak opere olamayan veya osteoporozu olan hastalarda bifosfonatlar önerilir. Bifosfonat tedavisi ile kısa vadede (2 yıl) kemik yoğunluğundaki iyileşmeler paratiroidektomi ile eş görülmüştür (64). Operasyon yapılamayan ciddi hiperkalsemisi ve kemik mineral yoğunluğu düşük olan hastalarda sinekalset ve antirezorptif ilaç kombine kullanılabilir. Östrojen ve progesteron destek tedavisi postmenapozal PHPT olan hastalarda serum Ca düzeyini azaltıp kemik yoğunluğunu hafif arttırarak fayda sağlar (65, 66).

Dördüncü Uluslararası Asemptomatik PHPT'i Tedavi Çalıştayında (2014) alınan kararda normokalsemik PHPT hastalarına yıllık kalsiyum ve PTH ölçümü, 1-2 yılda bir KMD ile kemik

yoğunluğu takibi yapılması önerilmiştir. Takipte kemik mineral yoğunluğu kötüleşen, nefrolithiazis veya kırık gelişen hastalara cerrahi yapılması uygun görülmüştür (40).

### 4.7.2. Cerrahi Tedavi

Tarihte ilk başarılı paratiroidektomi 1925 yılında Avusturya'da Felix Mandel tarafından osteitis fibroza sistika tanılı bir hastaya lokal anestezi altında yapılmıştır. Bilateral boyun ekspolaryonu yapılmış 3 adet normal, 1 adet büyümüş bez tespit edilmiştir. Büyümüş olan çıkarılmıştır, operasyon sonrası hastalığa bağlı şiddetli semptomlar düzelmiştir (67). Cerrahi PHPT'i hastaları için tek küratif tedavidir. Böbrek ve kemik bulguları olan semptomatik hiperkalsemisi olan PHPT'i hastaları operasyon endikasyonu alırlar (68). Semptomatik PHPT'si olup cerrahi kabul etmeyen yada cerrahiye uygun olmayan, daha önce başarısız boyun operasyonu geçirmiş hastalarda medikal tedavi uygulanabilir (69).

4.Uluslararası çalıştayda yayınlanan kılavuzda asemptomatik PHPT'i hastalarının cerrahi endikasyonları güncellenmiştir.

- Yaş <50 olması
- Serum düzeltilmiş Ca düzeyinin normalin 1 mg/dl üstünde olması
- Lomber omurga, kalça, femur boynu veya radius kemiğinin 1/3 alt ucunda tespit edilen osteoporoz varlığı (T skoru -2,5 ve altında olması) veya herhangi bir görüntüleme yöntemiyle tespit edilen asemptomatik vertebra kırığı
- GFR<60 ml/dk, 24 saatlik idrarda Ca atılımının >400 mg/gün olup artmış böbrek taşı riskinin olması, herhangi bir görüntüleme yöntemi ile tespit edilen asemptomatik nefrolithiazis veya nefrokalsinozis olması

Bu kriterlerden herhangi birinin varlığı veya bu kriterlere uymadığı için takip edilen ancak hastalık progresyonu gelişen kişilerde cerrahiye adaydır (40).

## 5.GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma retrospektif tasarlanmış olup Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Ana Bilim Dalı'na 1 Ocak 2011 – 1 Ocak 2021 tarihleri arasındaki 10 yıllık süreçte başvuran ve çalışmaya uygun 369 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar, düzeltilmiş serum Ca düzeyine göre normokalsemik ve hiperkalsemik PHPT olarak 2 gruba ayrılmıştır. D vitamini eksikliği olmayan, GFR>60 ml/dk olan, normal düzeltilmiş serum kalsiyumu ve yüksek plazma PTH olan hastalar normokalsemik PHPT olarak kabul edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen 369 hastanın yaş, cinsiyet, hastalık öyküsü, tanı tarihi, takip süresi , diüretik ilaç kullanımı, cerrahi öyküsü, nöropsikiyatrik hastalık öyküsü, nefrolithiazis öyküsü, osteoporoz ve varsa kırık öyküsü, kan basıncı, serum Ca miktarı, fosfor, D vitamini, pth, spot idrar Ca, kreatin, GFR, alkalen fosfataz (ALP), mevcut KMD sonuçları ( Lumbal vertebra, femur proksimal, 1/3 radius distal uç ), son başvurusundaki düzeltilmiş Ca düzeyi olmak üzere birçok parametre kaydedildi.

Dışlanma kriterleri:

- Hastane bilgi işletim sisteminde yetersiz veri
- Aktif malignite varlığı
- Renal transplant hastaları
- Sekonder Hiperparatirodizm nedenleri (D vitamini eksikliği(<20 ng/ml), böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dk), ilaçlar(loop diüretikler, tiazid diüretikler, bifosfonatlar, denusomab ve lityum), gastrointestinal malabsorbsiyon bozuklukları (çölyak hastalığı, pankreas ve safra yetmezliği)
- Ailesel genetik sendromlar (MEN 1-2)

**Tablo 5.1.** Biyokimyasal parametrelerin normal referans aralıkları

| | **Normal Referans Aralık Değerleri** |
|---|---|
| Parathormon | 15-65 pg/ml |
| Kalsiyum | 8,6-10,2 mg/dl |
| Fosfor | 2,5-4,5 mg/dl |
| Albumin | 35-52 g/L |
| Vitamin D(25OHD) | Kış: 10-60µg/L<br>Yaz: 20-120µg/L |
| Alkalen Fosfataz | 30-120 U/L |

### 5.1. İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizi IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) (Ek-1) paket programında yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan sayısal değişkenlerde ortanca (IQR, çeyreklerarası aralık); ordinal ve kategorik değişkenlerde ise frekans tabloları kullanılarak verildi. Gruplar arasında sayısal değişkenleri karşılaştırmada Mann Whitney U testi, kategorik değişkenleri karşılaştırmada ise yerine göre Ki-kare ya da Fisher testi kullanıldı. Cerrahiyi predikte eden kestirim değerlerini belirlemek için ROC analizi yapıldı. Anlamlı sınır değerlerin varlığında, bu değerlere ait pozitif olabilirlik oranları ve youden indeksleri hesaplanarak uygun olanı seçildi. Cerrahi için risk faktörlerini belirlemek amacıyla çok değişkenli analiz yapıldı. Tek değişkenli analizlerde istatistiksel anlamlı olan parametreler modele dahil edilerek lojistik regresyon analizi uygulandı. Model uyumu Hosmer-Lemeshow testi ile değerlendirildi. $P<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

# 6.BULGULAR

Çalışmamıza Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Anabilim Dalı bölümüne 1 Ocak 2011 – 1 Ocak 2021 tarihleri arasındaki 10 yılda başvuran ve çalışma kriterlerine uyan PHPT hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. Malignite, böbrek nakli, sekonder hiperparatiroidi gibi dışlama kriterleri neticesinde 369 hasta çalışmaya uygun bulunmuştur. Demografik özellikler değerlendirildiğinde 303'ü kadın (%82,1), 66'sı erkektir (%17,9). Tüm hastalar değerlendirildiğinde hastaların yaş ortanca değeri 61 (22-92) olarak belirlendi. Yaşı 50 ve altında olan hastaların sayısı 84(%22,8), 65 yaş ve altında olanların sayısı 234(%63,4) olarak tespit edildi.

**Tablo 6.1.** Hastaların demografik özellikleri ve dağılımı

| | **Toplam(n:369)** |
|---|---|
| Yaş(yıl) | 61 (22-92) |
| Kadın (%) | 303(82,1) |
| Erkek (%) | 66(17,9) |
| Yaş ≤ 50 (%) | 84(22,8) |
| Yaş ≤ 65 (%) | 234(63,4) |
| Hiperkalsemik PHPT (%) | 254(68,8) |
| Normokalsemik PHPT (%) | 115(31,2) |

369 PHPT hastasının 115'i normokalsemik (%31,1), 254'ü hiperkalsemik (%68,8) grupta yer alıyordu. NPHPT hastalarının 103/115'i kadın (%89,6), 12/115'i erkek (%10,4) idi. Normokalsemik PHPT hastaların yaş ortanca değeri 60 (22-92), hiperkalsemik PHPT hastalarının yaş ortanca değeri 62 (24-90) olarak tespit edildi. Tüm hastaların ortanca takip süreleri 15 ay (0-178,7) iken bu sürenin normokalsemik PHPT hastalarında 28,3 ay (0-152,9), hiperkalsemik PHPT hastalarında 11,6 ay (0-178,7) olduğu saptandı.

Çalışmaya katılan hastaların 32 tanesinde nöropsikiyatrik hastalık öyküsü mevcuttu. 7 hasta normokalsemik, 25 hasta hiperkalsemik grupta yer almaktaydı. PHPT'nin sık görülen bulgularından biri olan nefrolithiazis 86 (%23,3) hastada görüldü. Bunlardan 22/86'sı(%19,1)

normokalsemik, 64/86'sı (%25,2) hiperkalsemik grupta yer alıyordu. Diğer sık görülen bulgulardan biri olan osteoporoz 113 (%30,6) hastada izlendi. Bunlardan 27/113'ü(%23,5) normokalsemik, 86/113'ü(%33,9) hiperkalsemik grupta bulunmaktaydı. 26 hastanın g/cm2 cinsinden kemik yoğunluğu verisi mevcuttu, hiperkalsemik grupta ortanca değeri 0,729g/cm2 (0,337-0,928) iken, bu değerin normokalsemik grupta 0,629g/cm2 (0,531-0,727) olduğu tespit edildi. Kırık öyküsü 369 hastadan 4(%1,1)'ünde görüldü, bunların 2'si normokalsemik grupta, diğer 2'si hiperkalsemik grupta yer alıyordu.

Komorbid hastalık olan diyabet ve hipertansiyon da incelenen başlıklardandı. Hastaların 91(%24,7) tanesinde diyabet tanısı mevcuttu, normokalsemik hastalarda bu sayı 24(%20,9), hiperkalsemik hastalarda 67(%26,4) olarak tespit edildi. Çalışmadaki hastalardan 154'ü (%41,7) hipertansiyon tanısı almıştı. Normokalsemik grupta 47/115(%40,9) kişinin, hiperkalsemik grupta 107/254(%42,1) kişinin hipertansiyon tanısı mevcuttu. 93 hastanın kayıtlı sistolik ve diyastolik tansiyon ölçümü bulunmaktaydı. Normokalsemik ve hiperkalsemik grupta ortanca değerler aynı bulundu. Sistolik kan basıncı değerinin 130 mmHg, diyastolik kan basıncı değerinin 80 mmHg olduğu saptandı.

Çalışmadaki hastaların düzeltilmiş kalsiyum ortanca değeri 10,6 mg/dl (8,5-13) tespit edildi. Normokalsemik PHPT hastalarında düzeltilmiş Ca ortanca değeri 9,7 mg/dl (8,5-10,2), hiperkalsemik PHPT hasta grubunda bu değerin 10,9 mg/dl (10,3-13) olduğu görüldü. Çalışmamızda 28,3 ay izlenen NPHPT hastalarından 14/115'ü (%12,2) ilerleyen süreçlerde hiperkalsemik hale geldiği tespit edilmiştir.

Serum fosfor ölçümü ortanca değeri tüm hastalar içerisinde 2,8 mg/dl (1,4-6,2) olarak saptandı. Ortanca değer normokalsemik PHPT hastalarında 3,1 mg/dl (1,8-4,7), hiperkalsemik PHPT hastalarında 2,7 mg/dl (1,4-6,2) olarak izlendi. 369 hastanın 98'inde (%26,6) hipofosfatemi mevcut idi. Normokalsemik gruptaki hastalardan 11/115(%9,6) kişinin, hiperkalsemik gruptaki hastalardan 87/254(%34,3) kişinin hipofosfatemisi bulunuyordu.

Çalışmamızdaki hastaların 25-OH vitamin D ortanca değeri 18,1µg/L (4,3-87,4) olarak tespit edildi. Bu değerin normokalsemik grupta 20,3 µg/L (5,1-69,2), hiperkalsemik grupta 17,2 µg/L (4,3-87,4) olduğu görüldü. PTH ortanca değeri ise, çalışmaya dahil edilen hastalar arasında 141,4 pg/ml (63,5-2132,6) olarak tespit edilirken, bu sayı normokalsemik hastalar içerisinde 132,7pg/ml (82,3-297,7), hiperkalsemik hastalar arasında 151,5pg/ml (63,5-2132,6) olarak izlendi. Serum parathormon değeri 165(%44,8) hastada 150pg/ml'nin üzerindeydi,

bunlardan 38’i(%33) normokalsemik grupta iken, 127’si(%50,2) hiperkalsemik grupta yer alıyordu.

Çalışmaya alınan 276 hastanın spot idrarda Ca değeri mevcuttu. Tüm hastaların spot idrarda Ca ortanca değeri 12mg (0,6-48,2) olarak izlendi. Normokalsemik grupta bu sayının 10,4mg (0,6-40,8), hiperkalsemik hasta grubunda 12,7mg (0,8-48,2) olduğu görüldü. Glomerüler Filtrasyon Hızı ortanca değeri tüm hastalar içerisinde 94,6 ml/dk (60-152,8), normokalsemik grupta 94,9 ml/dk (60-132), hiperkalsemik grupta 94,3 ml/dk (60-152,8) idi. Alkalen Fosfatazın tüm hastalar içerisinde ortanca değeri 81U/L (27-713) iken, normokalsemik PHPT hastalarında bu değer 72U/L (32-192), hiperkalsemik PHPT hastalarında 86U/L (27-713) olarak izlendi.

**Tablo 6.2.** Normokalsemik ve Hiperkalsemik PHPT karşılaştırılması

| | **Normokalsemik (n=115)** | **Hiperkalsemik (n=254)** | P **değeri** |
|---|---|---|---|
| Kadın cinsiyet* | 103 (89,6) | 200 (78,7) | **0,012** |
| Yaş, yıl¥ | 60 (22-92) | 62 (24-90) | 0,066 |
| Yaş <=50* | 36 (31,3) | 48 (18,9) | **0,008** |
| Yaş <=65* | 75 (65,2) | 159 (62,6) | 0,629 |
| Takip süresi, ay¥ | 28,3 (0-152,9) | 11,6 (0-178,7) | **0,035** |
| Cerrahi* | 38 (33) | 135 (53,1) | **<0,001** |
| Nöropsikiyatrik bulgu* | 7 (6,1) | 25 (9,8) | 0,235 |
| Nefrolitiyazis* | 22 (19,1) | 64 (25,2) | 0,202 |
| Osteoporoz* | 27 (23,5) | 86 (33,9) | **0,045** |
| Kırık* | 2 (1,7) | 2 (0,8) | 0,592 |
| DM* | 24 (20,9) | 67 (26,4) | 0,256 |
| HT* | 47 (40,9) | 107 (42,1) | 0,821 |
| Düzeltilmiş kalsiyum¥ | 9,7 (8,5-10,2) | 10,9 (10,3-13) | |
| Son düzeltilmiş kalsiyum¥ | 9,4 (7,6-10,7) | 9,8 (7,7-11,9) | **<0,001** |
| Fosfor¥ | 3,1 (1,8-4,7) | 2,7 (1,4-6,2) | **<0,001** |
| Hipofosfatemi* | 11 (9,6) | 87 (34,3) | **<0,001** |
| D vit¥ | 20,3 (5,1-69,2) | 17,2 (4,3-87,4) | **0,010** |
| PTH¥ | 132,7 (82,3-297,7) | 151,5 (63,5-2132,6) | **<0,001** |
| PTH>150* | 38 (33) | 127 (50,2) | **0,002** |
| İdrar kalsiyum¥ 276 hasta verisi | 10,4 (0,6-40,8) | 12,7 (0,8-48,2) | 0,062 |
| Kreatinin¥ | 0,68 (0,32-1,2) | 0,72 (0,35-1,27) | 0,575 |
| eGFR¥ | 94,9 (60-132) | 94,3 (60-152,8) | 0,275 |
| ALP¥ | 72 (32-192) | 86 (27-713) | **<0,001** |

*n (%), ¥ortanca (IQR) (range)

# 7.TARTIŞMA

PHPT üçüncü en sık görülen endokrin hastalıktır. Kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha sık görülmektedir (4). Çalışmamızda kadın hasta sayısı 303(%82,1), erkek hasta sayısı 66(%17,9) olarak tespit edilmiştir. Buna göre kadın/erkek oranı 4,59/1 şeklindedir. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortanca değerinin 61 (22-92) yıl olduğu görülmüştür. Bunun ek olarak çalışmaya katılan hastaların 84'ü(%22,8) ≤50 yaş, 234'ünün(%63,4) ≤65 yaş olduğu tespit edilmiştir. Bu durum literatürle paralellik göstermektedir.

Normokalsemik PHPT hastalarının sıklığı çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Literatürde 573 PHPT tanısı alan bir hasta grubunda normokalsemik PHPT hastalarının sayısı 72(%12,5) olarak tespit edilmiş (70). Belçika'da yapılan bir çalışmada normokalsemik PHPT hastalarının oranı %19 tespit edilmiştir (2). Çalışmamızdaki 369 PHPT hastasının 115'inin(%31,2) normokalsemik olduğu görüldü. Ülkemizde hastaların sağlık sistemindeki üçüncü basamak sağlık kuruluşlarına kolay başvurusu ve başvuran hastaların detaylı olarak incelenmesi buna neden olabilir.

Çek Cumhuriyeti kaynaklı 2016 yılında yapılan bir çalışmada 187 NPHPT hastası 1 ile 7 yıl arasında takip edilmiştir. Bu hastaların 151'i (%81) normokalsemik olarak devam ettiği, 36'sının (%19) hiperkalsemik hale geldiği görülmüştür; 24'ünün (%67) 2 yıl içinde, 10'unun (%28) 2-4 yıl içinde ve 2'sinin (%5) 4 yıldan sonra kalsiyum değerlerinin yükseldiği tespit edilmiş. Ayrıca 36 hastanın 23'ünde (%64) kalıcı hiperkalsemi, 13'ünde (%36) aralıklı hiperkalsemi olduğunu bildirmiştir (71). Çalışmamızda 115 normokalsemik PHPT hastasının ortanca takip süresi 28,3 ay idi. 28,3 ay izlenen NPHPT hastalarından 14/115'ü (%12,2) takipte hiperkalsemik hale gelmiştir. Çek Cumhuriyeti'nde ilk iki yılda hiperkalsemik hale gelen hastaların toplam NPHPT hastalarına oranı 24/187 (%12,8) şeklindedir. Çalışmamızda literatüre benzer paralellikte sonuçlanmıştır.

Palermo ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı kesitsel bir çalışmada gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptayamamalarına rağmen PHPT'li hastaların %10'una kıyasla NPHPT'li hastaların %13'ünde böbrek taşı olduğunu bulmuşlardır. Ancak denekler abdominal görüntüleme ile sistematik olarak taranmadığı için bu rakamlar düşük çıkmış olabilir şeklinde yorumda bulunmuşlardır (72). Brezilya'da yapılan bir başka çalışmada normokalsemik PHPT hastaların %20'sinde abdominal ultrasonografide böbrek taşı saptanmıştır (73). Jan Pierreux ve

arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NPHPT ve HPHPT hastaları karşılaştırılmış. 131 hastanın katıldığı bu çalışmada 25 hasta normokalsemik, 106 hasta hiperkalsemik grupta yer alıyordu. Normokalsemik 25 hastanın 9'unda(%36), hiperkalsemik 106 hastanın 25'inde(%24) nefrolithiazis saptanmış(2). Çalışmamızda normokalsemik PHPT'si olan 115 hastanın 22'sinde(%19,1), hiperkalsemik PHPT'i olan 254 hastanın 64'ünde(%25,2) nefrolithiazis öyküsü olduğu görüldü. Toplam 369 hastadan 86'sında(%23,3) nefrolithiazis öyküsü mevcuttu. Mevcut çalışmamızda çıkan bu oranlar PHPT hastası normokalsemik veya hiperkalsemik olsun tanı aldığı zaman nefrolithiazis açısından ultrasonografik olarak değerlendirildiği için Palermo ve arkadaşlarının çalışmasından yüksek Brezilya'da yapılan çalışma ile benzer Jan Pierreux ve arkadaşlarının çalışmasından düşük bulunmuştur.

Normokalsemik PHPT açısından yapılmış iyi tanımlanmış bir çalışmada üç hasta grubu değerlendirilmiş: PHPT'li 41 hasta, NPHPT'li 47 hasta ve 39 kontrol alınmış, yaş ve cinsiyet açısından benzer kişilerden seçilmiş. Femur boynu, distal radius ve lomber omurga değerlendirilmiş. Yapılan çalışmada PHPT'li hastalarda diğer iki gruba kıyasla tüm bölgelerdeki kemik mineral yoğunluğunun daha düşük olduğu tespit edildi. X-ray ile saptanan vertebral kırıklar PHPT'li hastalarda %60, NPHPT %28 ve kontrollerde %23 olarak saptanmıştır (72). Jan Pierreux ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kemik dansitometrilerine ulaşılabilen hastalar içerisinde 16 normokalsemik hastadan 4'ünde(%25), 77 hiperkalsemik hastanın 25'inde(%32) osteoporoz saptanmıştır ve istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamış (2). Çalışmamızda normokalsemik PHPT'i olan hastalardan 27/115'inde(%23,5) osteoporoz tespit edilmiştir. Hiperkalsemik PHPT'si olan hastaların 86/254'ünde(%33,9) osteoporoz görülmüştür. Kırık gelişimine bakılacak olursa normokalsemik PHPT hastalarında 2(%1,7), hiperkalsemik PHPT hastalarında 2(%0,8) hastada kırık mevcut olduğu görülmüştür. Çalışmamızda her iki gruptada kırık oranlarının belirtilen çalışmalara göre daha düşük olması kırık sorgulamasını hikayeden yapmamız, direk grafilerin kullanılmaması, PHPT hastalarının erken tanınıp tedavi verilmesi olabilir.

Labrotuvar verileri için Jan Pierreux ve arkadaşının yaptığı çalışmaya bakacak olursak normokalsemik PHPT hastalarında serum plazma 25-OH vitamin D değeri normokalsemik PHPT hastalarında 28 ± 9µg/l, hiperkalsemik PHPT hastalarında 20 ± 19µg/l olarak saptanmıştır. Çalışmamızda normokalsemik PHPT hastalarında 25-OH vitamin D ortanca değeri 20,3µg/l, hiperkalsemik hasta grubunda 17,2µg/l olduğu görüldü. Çalışmamızda 25-OH vitamin D değerinin Jan Pierreux ve arkadaşının yaptığı çalışmanın geçtiği ülke olan

Belçika'dan düşük çıkma sebebi alınan besin ve takviyelerdeki 25-OH vitamin D'nin ülkemizde yetersizliği kaynaklı olabilir. Jan Pierreux ve arkadaşının yaptığı çalışmada glomerüler filtrasyon hızı (GFR) normokalsemik PHPT hastalarında 80.52 ± 15.50ml/dk, hiperkalsemik PHPT hastalarında 71.13 ± 22.68ml/dk olarak tespit edilmiş ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış. Çalışmamızda GFR ortanca değeri normokalsemik PHPT hastalarında 94,9ml/dk, hiperkalsemik PHPT hastalarında 94,3ml/dk saptanmıştır. Çalışmamızda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır.

# 8.SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda primer hiperparatiroidi tanısı alan normokalsemik ve hiperkalsemik hastaları klinik ve labrotuvar olarak karşılaştırmayı varsa literatürle olan farkları ortaya koymayı amaçladık.

Günümüzde PHPT hastaları asemptomatik ve normokalsemik fazda tespit edilmektedir. Bu açıdan NPHPT hastalarının izlemi ve yönetimi önem arz etmektedir. NPHPT hastalarının daha erken yaşlarda tespit edilmesi ve hastaların 14/115'ü (%12,2) ilerleyen süreçlerde hiperkalsemik hale gelmesi bu grup hastanın takibi açısından önem arz etmektedir.

Hastaların sağlık hizmetine kolay erişebilmesi, PHPT konusunda farkındalığın artmış olması ve daha duyarlı laboratuvar yöntemlerinin kullanılması PHPT hastalarının daha erken dönemde ve normokalsemik evrede saptanmasını kolaylaştırmıştır. NPHPT hastalarının klinik seyri ile ilgili veriler halen yetersiz olup, çalışmamızda NPHPT hastalarından %19,1'inde nefrolithiazis, %23,5'inde osteoporoz, %1,7 hastada kırık gelişmiş, %33 hasta cerrahiye yönlendirilmiştir.

## 9.KAYNAKLAR


1. John T PJ, Jüppner H. . Disorder of the Parathyroid Gland and Calcium Homeostasis. . In: Kapser DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. (eds.). ed: Harrison's Principles of Internal medicine. 19th EditionNew York: McGraw-Hill; 2015.
2. Pierreux J, Bravenboer B, Velkeniers B, Unuane D, Andreescu CE, Vanhoeij M. Correction: Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: A Comparison with the Hypercalcemic Form in a Tertiary Referral Population. Horm Metab Res. 2018;50(11):e7.
3. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16033.
4. Fraser WD. Hyperparathyroidism. Lancet. 2009;374(9684):145-58.
5. Press DM, Siperstein AE, Berber E, Shin JJ, Metzger R, Monteiro R, et al. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: a population-based analysis from the electronic medical record. Surgery. 2013;154(6):1232-7; discussion 7-8.
6. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. J Bone Miner Res. 2006;21(1):171-7.
7. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(3):1122-9.
8. Zavatta G, Clarke BL. Normocalcemic Hyperparathyroidism: A Heterogeneous Disorder Often Misdiagnosed? JBMR Plus. 2020;4(8):e10391.
9. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103(11):3993-4004.
10. Clarke BL. Epidemiology of primary hyperparathyroidism. J Clin Densitom. 2013;16(1):8-13.
11. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(6):2036-40.
12. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. Lancet. 2018;391(10116):168-78.
13. Udelsman R, Akerstrom G, Biagini C, Duh QY, Miccoli P, Niederle B, et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(10):3595-606.
14. Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA, Evasovich M, Tuttle TM. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. Cancer. 2007;109(9):1736-41.
15. Pardi E, Borsari S, Saponaro F, Bogazzi F, Urbani C, Mariotti S, et al. Mutational and large deletion study of genes implicated in hereditary forms of primary hyperparathyroidism and correlation with clinical features. PLoS One. 2017;12(10):e0186485.
16. Thakker RV. Genetics of parathyroid tumours. J Intern Med. 2016;280(6):574-83.
17. Arnold A AS, Thakker RV. . Familial States of Primary Hyperparathyroidism. In: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 9th ed,. Bikezikian JP (Ed), editor. Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ 2018. : Wiley-Blackwell, Hoboken, NJ 2018. p.629.; 2018. p.629. p.

18. Costa-Guda J AA. Hyperparathyroidism. In: Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease, . Elsevier. 2017(Costa-Guda J, Arnold A. Hyperparathyroidism. In: Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease, 2nd ed, Thakker R, Whyte M, Eisman J, Igarashi T (Eds), Elsevier, Cambridge, MA 2017. p.599.):p.599.
19. Westin G, Bjorklund P, Akerstrom G. Molecular genetics of parathyroid disease. World J Surg. 2009;33(11):2224-33.
20. Shattuck TM, Valimaki S, Obara T, Gaz RD, Clark OH, Shoback D, et al. Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. N Engl J Med. 2003;349(18):1722-9.
21. Hsi ED, Zukerberg LR, Yang WI, Arnold A. Cyclin D1/PRAD1 expression in parathyroid adenomas: an immunohistochemical study. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(5):1736-9.
22. Rosenberg CL, Kim HG, Shows TB, Kronenberg HM, Arnold A. Rearrangement and overexpression of D11S287E, a candidate oncogene on chromosome 11q13 in benign parathyroid tumors. Oncogene. 1991;6(3):449-53.
23. Arnold A, Kim HG, Gaz RD, Eddy RL, Fukushima Y, Byers MG, et al. Molecular cloning and chromosomal mapping of DNA rearranged with the parathyroid hormone gene in a parathyroid adenoma. J Clin Invest. 1989;83(6):2034-40.
24. Agarwal SK, Kester MB, Debelenko LV, Heppner C, Emmert-Buck MR, Skarulis MC, et al. Germline mutations of the MEN1 gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. Hum Mol Genet. 1997;6(7):1169-75.
25. Costa-Guda J, Soong CP, Parekh VI, Agarwal SK, Arnold A. Germline and somatic mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes CDKN1A, CDKN2B, and CDKN2C in sporadic parathyroid adenomas. Horm Cancer. 2013;4(5):301-7.
26. Costa-Guda J, Marinoni I, Molatore S, Pellegata NS, Arnold A. Somatic mutation and germline sequence abnormalities in CDKN1B, encoding p27Kip1, in sporadic parathyroid adenomas. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(4):E701-6.
27. Falchetti A MF, Giusti F, et al. . DNA-based test: when and why to apply it to primary hyperparathyroidism clinical phenotypes. 2009.
28. Pausova Z, Soliman E, Amizuka N, Janicic N, Konrad EM, Arnold A, et al. Role of the RET proto-oncogene in sporadic hyperparathyroidism and in hyperparathyroidism of multiple endocrine neoplasia type 2. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(7):2711-8.
29. Padberg BC, Schroder S, Jochum W, Kastendieck H, Roth J, Heitz PU, et al. Absence of RET proto-oncogene point mutations in sporadic hyperplastic and neoplastic lesions of the parathyroid gland. Am J Pathol. 1995;147(6):1600-7.
30. VanHouten JN, Yu N, Rimm D, Dotto J, Arnold A, Wysolmerski JJ, et al. Hypercalcemia of malignancy due to ectopic transactivation of the parathyroid hormone gene. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(2):580-3.
31. Nussbaum SR, Gaz RD, Arnold A. Hypercalcemia and ectopic secretion of parathyroid hormone by an ovarian carcinoma with rearrangement of the gene for parathyroid hormone. N Engl J Med. 1990;323(19):1324-8.
32. Boehm BO, Rosinger S, Belyi D, Dietrich JW. The parathyroid as a target for radiation damage. N Engl J Med. 2011;365(7):676-8.
33. Christensson T, Hellstrom K, Wengle B. Hypercalcemia and primary hyperparathyroidism. Prevalence in patients receiving thiazides as detected in a health screen. Arch Intern Med. 1977;137(9):1138-42.
34. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2012;379(9817):721-8.

35. Corbetta S, Baccarelli A, Aroldi A, Vicentini L, Fogazzi GB, Eller-Vainicher C, et al. Risk factors associated to kidney stones in primary hyperparathyroidism. J Endocrinol Invest. 2005;28(2):122-8.
36. Marchini GS, Faria KVM, Torricelli FCM, Monga M, Srougi M, Nahas WC, et al. Sporadic primary hyperparathyroidism and stone disease: a comprehensive metabolic evaluation before and after parathyroidectomy. BJU Int. 2018;121(2):281-8.
37. Cassibba S, Pellegrino M, Gianotti L, Baffoni C, Baralis E, Attanasio R, et al. Silent renal stones in primary hyperparathyroidism: prevalence and clinical features. Endocr Pract. 2014;20(11):1137-42.
38. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(8):2377-85.
39. Miller PD, Bilezikian JP. Bone densitometry in asymptomatic primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Res. 2002;17 Suppl 2:N98-102.
40. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(10):3561-9.
41. Stein EM, Silva BC, Boutroy S, Zhou B, Wang J, Udesky J, et al. Primary hyperparathyroidism is associated with abnormal cortical and trabecular microstructure and reduced bone stiffness in postmenopausal women. J Bone Miner Res. 2013;28(5):1029-40.
42. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. N Engl J Med. 1999;341(17):1249-55.
43. Tay D, Das JP, Yeh R. Preoperative Localization for Primary Hyperparathyroidism: A Clinical Review. Biomedicines. 2021;9(4).
44. Solorzano CC, Carneiro-Pla DM, Irvin GL, 3rd. Surgeon-performed ultrasonography as the initial and only localizing study in sporadic primary hyperparathyroidism. J Am Coll Surg. 2006;202(1):18-24.
45. Zafereo M, Yu J, Angelos P, Brumund K, Chuang HH, Goldenberg D, et al. American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section update on parathyroid imaging for surgical candidates with primary hyperparathyroidism. Head Neck. 2019;41(7):2398-409.
46. Kuzminski SJ, Sosa JA, Hoang JK. Update in Parathyroid Imaging. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2018;26(1):151-66.
47. Crowley RK, Gittoes NJ. Elevated PTH with normal serum calcium level: a structured approach. Clin Endocrinol (Oxf). 2016;84(6):809-13.
48. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, Bandeira F, Boutroy S, Cusano NE, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(10):3580-94.
49. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. J Clin Densitom. 2013;16(1):33-9.
50. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(2):351-65.
51. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(8):3001-5.
52. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: a medical perspective. Surg Clin North Am. 2004;84(3):787-801.

53. Mack LA, Pasieka JL. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: a surgical perspective. Surg Clin North Am. 2004;84(3):803-16.
54. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(9):3462-70.
55. Clarke BL. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. Front Horm Res. 2019;51:13-22.
56. Lee JY, Shoback DM. Familial hypocalciuric hypercalcemia and related disorders. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2018;32(5):609-19.
57. Goldfarb M, Singer FR. Recent advances in the understanding and management of primary hyperparathyroidism. F1000Res. 2020;9.
58. Worcester EM, Coe FL. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. Semin Nephrol. 2008;28(2):120-32.
59. Christiansen P, Steiniche T, Brixen K, Hessov I, Melsen F, Heickendorff L, et al. Primary hyperparathyroidism: effect of parathyroidectomy on regional bone mineral density in Danish patients: a three-year follow-up study. Bone. 1999;25(5):589-95.
60. Guo CY, Thomas WE, al-Dehaimi AW, Assiri AM, Eastell R. Longitudinal changes in bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(10):3487-91.
61. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, Heickendorff L, Vestergaard P, Mosekilde L, et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(3):1072-80.
62. In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Washington (DC)2011.
63. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(1):135-41.
64. Sankaran S, Gamble G, Bolland M, Reid IR, Grey A. Skeletal effects of interventions in mild primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(4):1653-62.
65. McDermott MT, Perloff JJ, Kidd GS. Effects of mild asymptomatic primary hyperparathyroidism on bone mass in women with and without estrogen replacement therapy. J Bone Miner Res. 1994;9(4):509-14.
66. Marcus R, Madvig P, Crim M, Pont A, Kosek J. Conjugated estrogens in the treatment of postmenopausal women with hyperparathyroidism. Ann Intern Med. 1984;100(5):633-40.
67. F. M. Versuch bei Ostitis fibrosa generalisata mittels Exstirpation eines Epithelkörperchen Tumors.Wien Klin Wehnschr 1925:Wien Klin Wehnschr 1925;50:343.
68. Callender GG, Udelsman R. Surgery for primary hyperparathyroidism. Cancer. 2014;120(23):3602-16.
69. Uludag M AN. Primary hyperparathyroidism: Current situation in the clinical and biochemical presentation. . 2016;Med Bull Sisli Etfal Hosp 2016;50:171–80:50:171–80.
70. Lim JY, Herman MC, Bubis L, Epelboym I, Allendorf JD, Chabot JA, et al. Differences in single gland and multigland disease are seen in low biochemical profile primary hyperparathyroidism. Surgery. 2017;161(1):70-7.

71. Siprova H, Frysak Z, Soucek M. Primary Hyperparathyroidism, with a Focus on Management of the Normocalcemic Form: To Treat or Not to Treat? Endocr Pract. 2016;22(3):294-301.
72. Palermo A, Naciu AM, Tabacco G, Falcone S, Santonati A, Maggi D, et al. Clinical, Biochemical, and Radiological Profile of Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(7).
73. Lemos ALP, Andrade SRL, Pontes LLH, Teixeira PMC, Bandeira E, Bandeira LC, et al. High Rate of Occult Urolithiasis in Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism. Kidney Blood Press Res. 2019;44(5):1189-95.

## 10.EKLER

**Ek-1.** IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 25 paket programı kullanıldı.