



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PRİMER HİPERPARATİROİDİ HASTALARINDA
TANI GECİKMESİ VE BUNUN HASTALIK ÜZERİNE
ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kadir Gökhan YÜCEL

Antalya, 2025



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRİMER HİPERPARATİROİDİ HASTALARINDA
TANI GECİKMESİ VE BUNUN HASTALIK ÜZERİNE
ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kadir Gökhan YÜCEL

Tez Danışmanı Doç. Dr. Nusret YILMAZ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir.”

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum, desteğini bizden esirgemeyen ve emeği geçen, başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ramazan SARI olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca değerli fikirleri ve yol göstericiliği ile yardımını esirgemeyen, her zaman yanımda olan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Nusret YILMAZ'a,

Eğitim hayatım boyunca desteğini esirgemeyen yoluma ışık tutan sevgili abim Doç. Dr. Orhan Kemal YÜCEL'e,

Hayatım boyunca desteklerini hep hissettiğim babam Hasan YÜCEL, annem Feden YÜCEL ve abim Ali Okan YÜCEL'e

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLOLAR DİZİNİ.....	viii
1-GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2-GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Paratiroid Bezi	2
2.1.1.Tarihçe.....	2
2.1.2.Embriyoloji.....	2
2.1.3.Histoloji.....	3
2.1.4.Anatomi	5
2.1.5.Fizyoloji.....	8
2.2.Hiperparatiroidizm.....	22
2.3.Primer Hiperparatiroidizm.....	23
2.3.1.Epidemiyoloji	23
2.3.2.Etiyoloji ve Patogenez	24
2.3.3.Klinik Prezantasyon.....	26
2.3.4.Semptom ve Bulgular.....	29
2.3.5.Tanı.....	33
2.3.6.Lokalizasyon Yöntemleri	46
2.3.7.Tedavi.....	49
2.4.Sekonder Hiperparatiroidizm.....	57
2.5.Tersiyer Hiperparatiroidizm.....	58

3-GEREÇ	58
4-İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	60
5-BULGULAR.....	61
6-TARTIŞMA.....	124
7-SONUÇ.....	132
8-ÖZETLER.....	133
8.1.Türkçe Özet.....	133
8.2.İngilizce Özet (abstract).....	134
9-KAYNAKÇA.....	137

SİMGELER VE KISALTMALAR

PTH: Paratiroid hormon

CASR: Kalsiyum duyarlı reseptör

1,25(OH)₂D₃ :1,25-dihidroksivitamin D

CAMP: Siklik adenin monofosfat

GPCR: G protein-coupled reseptör

VDR: Vitamin D reseptörü

PTH1R: Paratiroid hormon reseptör 1

PRAD1: paratiroid adenomu 1 geni

FGF-23: Fibroblast Growht Faktör 23

RANKL: Reseptör aktivator nükleer faktör kappa B ligand

25(OH)D: 25-hidroksivitamin D

CGRP: Kalsitonin geniyle ilişkili peptit

PTHRP: Paratiroid hormon ilişkili protein

PHPT: Primer hiperparatiroidizm

MEN 1: Multiple Endokrin Neoplazi Tip 1

MEN 2: Multiple Endokrin Neoplazi Tip 2

MEN4: Multiple Endokrin Neoplazi Tip 4

CDKI: Siklin bağımlı kinaz inhibitörü

DKN1B: Dickkopf-related protein 1B

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

KMD: Kemik mineral dansitesi

DEXA: Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri
VKI: Vücut kitle indeksi
MİP: Minimal İnvaziv Paratiroidektomi
FHH: Ailevi hipokalsiürik hiperkalsemi
CA: Kalsiyum
CR: Kreatinin
USG: Ultrasonografi
SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography
eGFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı
İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
SERM: Östrojenler ve seçici östrojen reseptör modülatörleri
X-ray: Düz radyografi
VFA: Vertebral kırık değerlendirmesi
BT: Bilgisayarlı tomografi
MR: Manyetik rezonans görüntüleme
DM: Diabetes Mellitus
HT: Hipertansiyon
KAH: Koroner arter hastalığı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Paratiroid Bezlerinin Embriyolojik Kökenleri.....	3
Şekil 2.2. Esas hücre	4
Şekil 2.3. Waterclear hücresi	4
Şekil 2.4. Oksifil Hücre.....	5
Şekil 2.5. Paratiroid Bezlerin Lokalizasyonları.....	6
Şekil 2.6. Kalsiyum dengesindeki PTH-Kalsiyum arasındaki feed-back ilişki.....	12
Şekil 2.7. Paratiroid Hormonun Etkileri.....	14
Şekil 2.8. Kalsiyumun dokulardaki dağılımı ve homeostazı	17
Şekil 2.9. D vitamin Sentezi.....	18
Şekil 5.1. Takip süresi boyunca eşlik eden hastalıkların görülme sıklıkları ve değişimi.....	70
Şekil 5.2. Eşlik eden hastalıkların tanı anına göre değişimi.....	71
Şekil 5.3. Eşlik eden hastalıkların çalışmanın yapıldığı 2024 yılına göre değişimi.....	73

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Paratiroid Bezin Normal ve Ektopik Lokalizasyonları	7
Tablo 2.2.Hiperkalsemi Nedenleri.....	20
Tablo 2.3. PHPT'nin Klinik Prezantasyonları ve Tanımları.....	27
Tablo 2.4. PHPT'nin Biyokimyasal Prezantasyonu.....	27
Tablo 2.5. Normokalsemik Primer Hiperparatiroidizm Tanısında Ekarte Edilmesi Gereken Durumlar	28
Tablo 2.6. Hiperkalseminin Klinik Özellikleri	32
Tablo 2.7. Yetişkinlerde Primer Hiperparatiroidizm Tanısı.....	35
Tablo 2.8. Yetişkinlerde Asemptomatik Primer Hiperparatiroidizm ve Ailesel Hipokalsiürik Hiperkalsemi Arasında Ayrımı	37
Tablo 2.9. Primer Hiperparatiroidizmin Ayırıcı Tanısı Bulguları	40
Tablo 2.10. Sekonder Hiperparatiroidizmin Nedenleri	42
Tablo 2.11. Asemptomatik Primer Hiperparatiroidizmde Cerrahi Endikasyon Kriterleri; Önceki ve Güncel (2022) Önerilerin Karşılaştırması.....	49
Tablo 2.12. Hiperkalsemisi Olup Paratiroidektomi Endikasyonu Olmayan Hasta İzlem Önerileri.....	51
Tablo 2.13. Hiperkalsemisi Olup İzlenen Hastalarda Cerrahi Kriterleri.....	51
Tablo 2.14. PHPT'de Medikal Tedavinin Etkileri.....	54
Tablo 2.15. Paratiroidektomi Yapılamayan/İstemeyen veya Persistan PHPT Hastalarında Medikal Tedavi	56

Tablo 5.1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	61
Tablo 5.2. Primer Hiperparatiroidi ile İlişkili Klinik Özellikler: Tanı Anı Değerlendirilmesi	62
Tablo 5.3. Hastaların İlk Hiperkalsemi Tarihinden Primer Hiperparatiroidinin Tanı Anına Kadar Geçen Süre Özellikleri.....	64
Tablo 5.4. Hastaların İlk Hiperkalsemi Zamanı Laboratuvar Sonuçları.....	65
Tablo 5.5. Hastaların Tanı Zamanı Laboratuvar Sonuçları	66
Tablo 5.6. Aynı Hastaların İlk Hiperkalsemi ve Tanı Zamanı Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	67
Tablo 5.7. Hastaların Tedavi Özellikleri.....	68
Tablo 5.8. Eşlik Eden Hastalıkların Tanı Sürecindeki Değişimi.....	71
Tablo 5.9. Tanı Anında İlk Hiperkalsemi Dönemine Göre Yeni Gelişen Ek Hastalığı Olanlarda İlk Hiperkalsemiden Tanıya Kadar Geçen Sürenin Karşılaştırılması.....	72
Tablo 5.10. Eşlik Eden Hastalıkların Tanı Sürecindeki Değişimi.....	73
Tablo 5.11. Çalışmanın Yapıldığı 2024 Yılında İlk Hiperkalsemi Dönemine Göre Yeni Gelişen Ek Hastalığı Olanlarda İlk Hiperkalsemiden Tanıya Kadar Geçen Sürenin Karşılaştırılması.....	74
Tablo 5.12. Eşlik Eden Hastalıklardan DM'nin Tanı Sürecindeki Değişimi.....	75
Tablo 5.13. Eşlik Eden Hastalıklardan HT'nin Tanı Sürecindeki Değişimi.....	76

Tablo 5.14. Eşlik Eden Hastalıklardan KAH'nın Tanı Sürecindeki Değişimi.....	76
Tablo 5.15. Eşlik Eden Hastalıklardan Nefrolitiazis'in Tanı Sürecindeki Değişimi.....	77
Tablo 5.16. Eşlik Eden Hastalıklardan Osteoporoz'un Tanı Sürecindeki Değişimi.....	78
Tablo 5.17. Tanı Gecikmesi Olan ve Olmayan Gruplar Arasında Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması.....	80
Tablo 5.18. Tanı Gecikmesi Olan ve Olmayan Gruplar Arasında Hastaların İlk Hiperkalsemi Zamanı Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	83
Tablo 5.19. Tanı Gecikmesi Olan ve Olmayan Gruplar Arasında Hastaların Tanı Zamanı Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	84
Tablo 5.20. Tanı Gecikmesi Olan ve Olmayan Gruplar Arasında Hastaların Primer Hiperparatiroidi ile İlişkili Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	85
Tablo 5.21. Tanı Gecikmesi Olan ve Olmayan Gruplar Arasında Hastaların Tedavi Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	86
Tablo 5.22. İki Yıldan Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	89
Tablo 5.23 İki Yıldan Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastaların İlk Hiperkalsemi Zamanı Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	92

Tablo 5.24. İki Yıldan Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastaların Tanı Zamanı Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	93
Tablo 5.25. İki Yıldan Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastaların Primer Hiperparatiroidi ile İlişkili Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	94
Tablo 5.26. İki Yıldan Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastaların Tedavi Özellikleri Karşılaştırılması.....	95
Tablo 5.27. Üç Yıldan Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastalar Arasında Bazı Demografik Özellikleri ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması.....	98
Tablo 5.28. Üç Yıldan Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastalar Arasında İlk Hiperkalsemi Zamanı Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	101
Tablo 5.29. Üç Yıldan Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastalar Arasında Tanı Zamanı Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	102
Tablo 5.30. Üç Yıldan Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastalar Arasında Hastaların Primer Hiperparatiroidi ile İlişkili Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	103

Tablo 5.31. Üç Yılda Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastalar Arasında Hastaların Tedavi Özellikleri Karşılaştırılması.....	105
Tablo 5.32. Dört Yılda Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastalar Arasında Bazı Demografik Özellikleri ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması.....	107
Tablo 5.33. Dört Yılda Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastalar Arasında Hastaların İlk Hiperkalsemi Zamanı Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	110
Tablo 5.34. Dört Yılda Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastalar Arasında Hastaların Tanı Zamanı Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	111
Tablo 5.35. Dört Yılda Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastalar Arasında Hastaların Primer Hiperparatiroidi ile İlişkili Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	112
Tablo 5.36. Dört Yılda Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastalar Arasında Hastaların Tedavi Özellikleri Karşılaştırılması.....	114
Tablo 5.37. Beş Yılda Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastalar Arasında Bazı Demografik Özellikleri ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması.....	116

Tablo 5.38. Beş Yıldan Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastalar Arasında Hastaların İlk Hiperkalsemi Zamanı Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	119
--	-----

Tablo 5.39. Beş Yıldan Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastalar Arasında Hastaların Tanı Zamanı Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	120
--	-----

Tablo 5.40. Beş Yıldan Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastalar Arasında Hastaların Primer Hiperparatiroidi İle İlişkili Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.....	121
--	-----

Tablo 5.41. Beş Yıldan Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastalar Arasında Hastaların Tedavi Özellikleri Karşılaştırılması.....	123
--	-----

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Primer hiperparatiroidi hastaları, genellikle biyokimyasal taramanın bir sonucu olarak veya azalmış kemik kütlesinin değerlendirilmesi sırasında fark edilip tanı alırlar. Hastaların çoğunda serum kalsiyum konsantrasyonları normalin üst sınırının 1 ila 1,5 mg/dL (0,25 ila 0,375 mmol/L) üzerindedir ve hastalarda yüksek veya uygun olmayan şekilde normal paratiroid hormonu seviyesi vardır. Hiperparatiroidizmi teşhis etmek için paratiroid hormonu serum kalsiyum düzeyiyle eş zamanlı olarak ölçülmelidir (1). Hastaların yaklaşık %80-90'ında serum paratiroid hormon (PTH) konsantrasyonları normal aralığın üzerindedir (2). Hastaların %10-20'sinde serum PTH değerleri yalnızca minimal düzeyde yüksek veya normaldir (2). Primer hiperparatiroidi çoğunlukla 50 yaş üstü kadınlarda ve asemptomatik olarak görülmektedir (3). Biyokimyasal taramanın yapıldığı ülkelerde en yaygın klinik görünümü asemptomatik hiperkalsemidir. Genellikle rutin tarama testlerinde tesadüfen yüksek serum kalsiyum konsantrasyonunun bulunması nedeniyle tanıdan şüphelenilir. Hiperkalsemi düzeyi ile uyumsuz düzeyde normal veya yüksek PTH konsantrasyonunun bulunmasıyla tanı konur (4).

Günümüzde primer hiperparatiroidi tanısı, sıklıkla, asemptomatik hiperparatiroidi şeklinde rutin biyokimyasal tetkikler sırasında tesadüfen saptanan hiperkalsemi sonucunda konmaktadır. Buna rağmen klinik pratikte hiperkalsemisi mevcut olmasına rağmen bu yönden değerlendirilmeyip primer hiperparatiroidi tanısının geç konduğu hastalar söz konusu olmaktadır. Bu çalışmada primer hiperparatiroidi hastalarında tanı konma sürecinde gecikme olan hasta oranının belirlenmesi, tanı gecikmesi olan hastalar ile tanı gecikmesi olmayan hastaların klinik ve laboratuvar verileri arasında bir fark olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2-GENEL BİLGİLER

2.1. Paratiroid Bezi

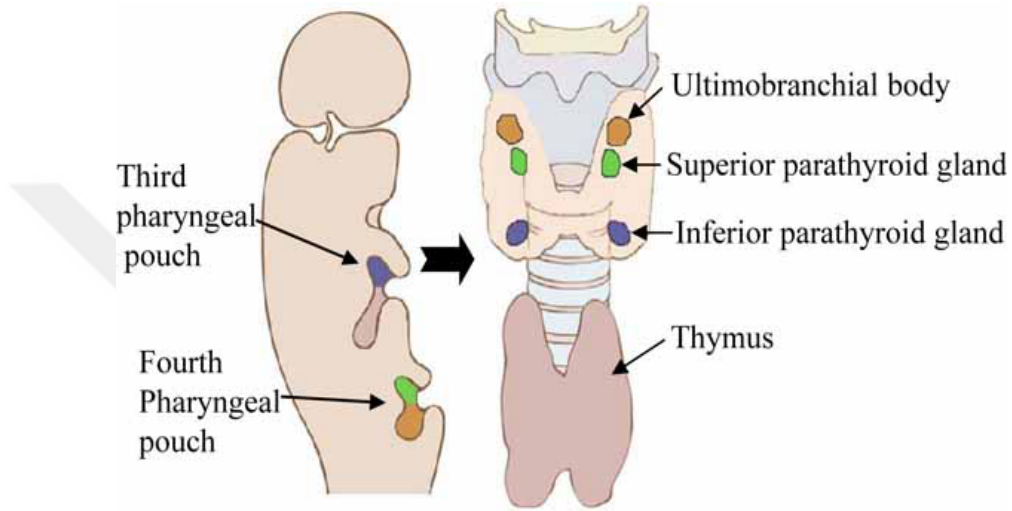
2.1.1 Tarihçe

Paratiroid bezi İlk kez 1850' de Richard Owen tarafından tanımlanmıştır. Owen paratiroid bezlerini gergedanlar üzerinde yaptığı diseksiyon ile tiroidin üzerine yerleşmiş, venlerin sonlandığı noktada bulunan, sarı renkte, küçük, kompakt cisimcikler olarak tanımlamıştır (5). Paratiroid bezlerinin isimlendirilmesi ve histolojik tanımlamasını ise İsveçli Ivar Sandstrom (1880) yapmış, bezleri histolojik olarak tanımlamış—ancak tiroid bezinin gelişmemiş kalıntısı olarak düşünmüştür (6).1891 yılında Fransız fizyolog Eugene Gley, paratiroid bezleri ile tetani arasında ilişki kurmuştur. Aynı yıl Von Reclinghausen, hiperparatiroidizm nedeniyle oluşan kemiğin fibrokistik hastalığını (osteitis fibrosa cystica) tanımlamıştır (7,8).1891 yılında ise Gley paratiroid bezlerinin tiroid bezinden farklı olduğunu, operasyonlarda paratiroid bezi korunduğunda tetaninin önlenebileceğini göstermiştir (9).1925 yılında Viyanalı cerrah Mandl'ın gerçekleştirdiği ilk başarılı paratiroidektomi, modern paratiroidektominin başlangıcı kabul edilmiştir (10). Az miktarda hormonun dahi ölçülebildiği özel radyoimmunoassay metodunun 1963 yılında Berson ve arkadaşları tarafından bulunması hiperparatiroidizm tanısında en değerli yöntem olan PTH ölçümünü mümkün kılmıştır (11,12). 1988'de Nusbaum hızlı PTH ölçümünü operasyon esnasında yapılabileceğini ve bu aşamada elde edilen verilerle başarının kanıtlanabileceğini göstermiştir (13).

2.1.2 Embriyoloji

Paratiroid bezleri, endodermin epitel hücrelerinden ortaya çıkar. Süperior paratiroid bezleri dördüncü brankiyal keseden, lateral tiroid ile birlikte tiroid median lob tarafına göç ederler. Bu yüzden süperior paratiroidler genellikle tiroid beziyle birlikte bulunurlar (14,15). İnferior paratiroid bezler üçüncü brankiyal

keseden, timüsle birlikte gelişirler ve farenks duvarına kadar beraber göç ederler. Farenks duvarında birbirinden ayrılıp mediale doğru göç ederler. İnferior paratiroid bezlerin timüs ile bağlantılı olması ve göç yolunun daha uzun olması sebebiyle ektopik yerleşimi daha fazladır (16,17). Süperior ve inferior paratiroid bezlerin embriyolojik kökenleri Şekil 2.1’de belirtilmiştir.

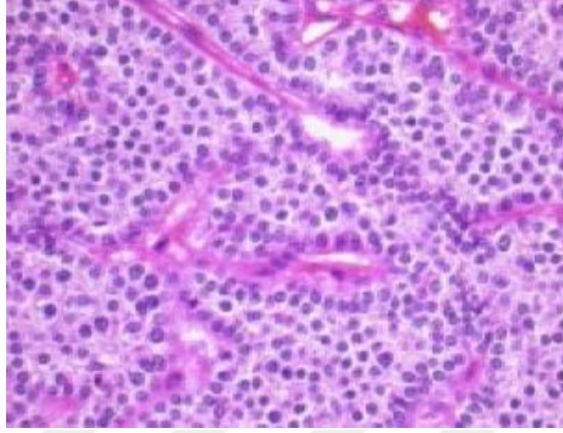


Şekil 2.1. Paratiroid Bezlerinin Embriyolojik Kökenleri (18)

2.1.3. Histoloji

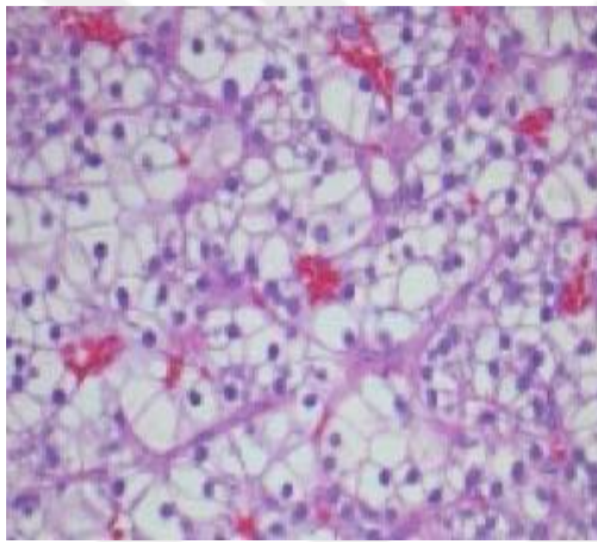
Paratiroid bezleri fibrovasküler stroma ve yağ dokudan zengindir. İnce fibröz bir kapsül ile lobüllere ayrılmıştır. Bununla beraber histolojik olarak üç farklı epitel hücresinden oluşurlar. Bunlar; esas hücreler, oksifil hücreler, waterclear hücreleridir (19). Adölesan öncesi dönemde esas hücreler baskındır (20). Çekirdeği merkez yerleşimli, küçük sitoplazmalı, 6-8 mikron çapında olan poligonal hücrelerdir ve PTH bulunduran selektif granülleri vardır (21,22). Hematoksilen ve eozin boyasında koyu mor renkte görünürler (23). Esas hücrelerin belirtilen morfolojik ve mikroskopik görüntüsü Şekil 2.2’de belirtilmiştir. Esas hücreler, kalsiyum seviyesini normal aralıkta tutabilmek amacıyla hücre dışı kalsiyum konsantrasyonundaki değişiklikleri algılayıp PTH salgırlar (24). Hücre dışı kalsiyum konsantrasyon değişikliğine en hassas olan esas hücrelerin aktif ve inaktif olmak üzere iki formu vardır. Az miktarda salgı granülleri bulunduran inaktif

hücreler küboidal olarak sınıflanırlar ve düşük kalsiyum konsantrasyonuna cevaben salgı granülleri fazla olan aktif forma dönüşürler (21)



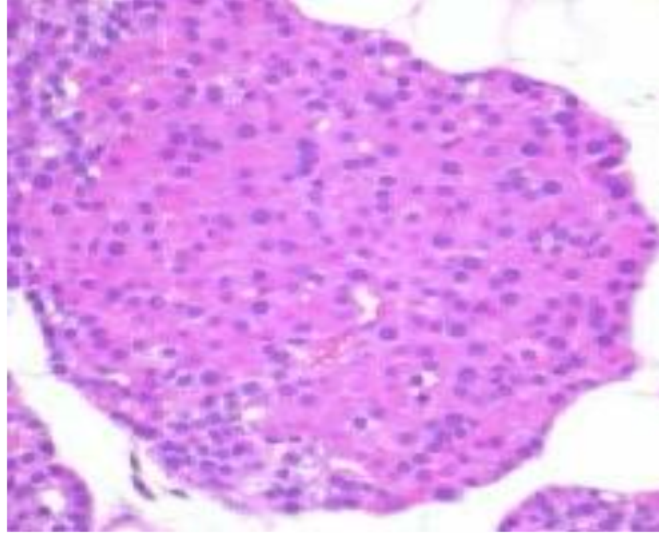
Şekil 2.2. Esas Hücre(25)

Waterclear hücreleri yetişkinlerde nadir görülürler. Pubertede görülmeye başlarlar. Muhtemelen esas hücre ile oksifil hücreler arası geçiş kademesidir (26,27). Esas hücrelerden köken alırlar, bol glikojen içerirler ve berrak bir sitoplazmaya sahiptirler. Şekil 2.3'te görüldüğü gibi sitoplazmaları da membranla çevrili vakuoller içerir. Paratiroid bezi hiperplazisi hatta paratiroid adenom ile ilişkili oldukları düşünülmektedir (24,28).



Şekil 2.3. Waterclear Hücresi(25)

Oksifil hücreler; fonksiyonel stres ve yaş artışı ile ortaya çıkarlar. Histolojik olarak esas hücrelerden daha büyük olup mitondriyal yoğunluk sebebiyle sitoplazmaları daha eozinofiliktir (29). Esas hücrelerden köken alan mitokondri bakımından zengin olan asidofilik oksifil hücreler, puberteye kadar görülmez, puberteden sonra ortaya çıkıp yaşla beraber çoğalarak kırklı yaşlarda nodüler hale gelirler (22,30). Şekil 2.4'te de belirtildiği üzere hematoksilin ve eozin ile esas hücrelere göre daha açık renkte boyanır ve sekretuar granülleri yoktur (31). Bu hücreler 1 alfa hidroksilaz eksprese ettikleri için mitokondrilerinde D vitamini metabolize ederler. Oksifil hücreler PTH salgırlar. Ayrıca paratiroid hormon ilişkili peptid ve kalsitriol gibi otokrin/ parakrin faktörleri salgılaya yeteneğine sahiplerdir (23).

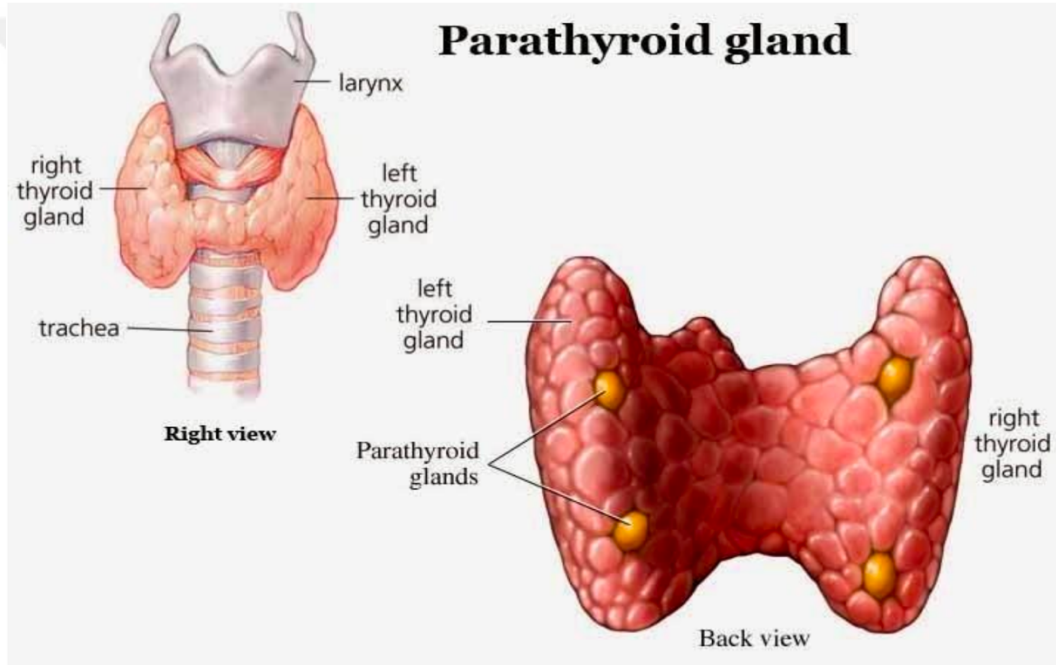


Şekil 2.4. Oksifil Hücre(25)

2.1.4 Anatomi

Paratiroidler içerdiği yağ oranına göre açık sarıdan kahverengiye kadar değişen küçük, oval yapıda ve yassı fibröz kapsülle çevrili bezlerdir. Boyutları ortalama 5×3×1 mm olup her bir bez yaklaşık 35-40 gram ağırlığındadır (32).

Üçüncü dekada kadar progresif büyüme gösterirler (33). Genel popülasyonda tiroid posterioruna yerleşmiş, iki altta ve iki üstte olmak üzere dört adet paratiroid bezi bulunur. Sıklıkla üst bezler alt bezlerden küçüktür. Genelde alt paratiroidler, rekürren larengeal sinirin anteromedialinde ve inferior tiroid arterin altında; üst paratiroidler, rekürren larengeal sinirin posterolateralinde bulunurlar (34). Bezlerin anatomik lokalizasyonları Şekil 2.5'te belirtilmiştir. Lokalizasyon ve sayı ile ilişkili varyasyonlar bulunabilir. Embriyolojik gelişim sırasında farklı derecelerde göçe bağlı değişkenlik görülebilir (35).



Şekil 2.5. Paratiroid Bezlerin Lokalizasyonları(36)

En sık görülen varyasyonlar; tiroide gömülü olması, boyun ve üst mediastende yer alması ve ek olarak fazladan bez olmasıdır. Ektopik paratiroid bezleri, hyoid kemikten alt mediastene kadar geniş bir alanda bulunabilir (37,38). Ektopik olarak bulunabileceği lokalizasyonlar Tablo 2.1'de belirtilmiştir.

Paratiroid bezleri genellikle ana tiroid arterlerinden gelen tek bir terminal dal ile beslenir. Kan akımı; inferior tiroid arter, superior tiroid arter ve tiroservikal trunkusdan sağlanır. Alt paratiroid bezler %90 oranında inferior tiroid arter, %10 oranında süperior tiroid arter veya bu iki sistem arasındaki anastomozlardan gelen

dallardan beslenir. İnförör tiroid arterin olmadığı durumlarda Neubauer arteri ile beslenirler (39). Üst paratiroid bezler %80'i inferior tiroid arter, %15'i süperör tiroid arter dalı veya %5 oranında bu iki arter sisteminden oluşan anastomozlardan beslenir.

Paratiroid bezlerin venöz drenajı tiroid kapsülündeki venöz ağ ve/veya tiroidin ana venleri olan inferior ve süperör tiroid ven yoluyla internal juguler vene olur (34).Paratiroid bezlerin lenf drenajı ise beze ait olan lenfatikler ve paratrakeal lenf nodülleri yolu ile internal jugüler lenf zincirine ve oradan da duktus torasikusa dökülür (40).

Tablo 2.1. Paratiroid Bezin Normal ve Ektopik Lokalizasyonları(41)

NORMAL LOKALİZASYONLAR	
ÜST PARATİROİD	ALT PARATİROİD
Tiroid orta 1/3 seviyesi	Tiroid alt lobu seviyesi
Laringeal sinirin, inferior tiroid arterle çaprazlaştığı alan	Laringela sinirin inferior tiroid arterle çaprazlaştığı alan
Laringeal sinir arkası	Tirotimik ligamen içi
Krikoid kasın distali	Timus üst bölümü
EKTOPIK LOKALİZASYONLAR	
ÜST PARATİROİD	ALT PARATİROİD
Trakeoözefageal oluk	Anterior mediasten
Retrokarotid alan	Timus içi
Retroözofageal alan	Karotis arter bifurkasyonu
Retrofarengeal alan	Karotis kılıfının içi
Posterior mediasten	Tiroiod üst lobu
Timus içi	Perikardium

2.1.5 Fizyoloji

PTH, paratiroid bezlerindeki esas hücrelerin temel salgı ürünüdür. PTH' yi kodlayan gen, 11. kromozom üzerinde bulunur (42). PTH geni ile 115 amino asit içeren pre-pro-öncül hormon olarak sentezlenir sonrasında sitoplazmaya geçerek granüllü endoplazmik retikulumda 90 amino asit içeren pro- PTH' ya ve daha sonra golgi cisimciğinde 84 amino asit içeren ve molekül ağırlığı yaklaşık 9424 dalton olan, intakt PTH' ya dönüşür. İntakt PTH, aktif form olup salgı granüllerinde depo edilen ve sekrete edilen formdur (20). 84 amino asitten oluşan PTH 'nın %60-70' i karaciğerde kupffer hücrelerinde, %20-30'u ise böbreklerde metabolize edilir. Aktif N-terminal ve nispeten inaktif C-terminal peptid fragmanlarına ayrılır (43,44). Bunlar dışında birçok PTH parçalarının dolaşımda bulunduğu ve böbrek yetmezliğinde bu yıkım ürünlerinin klirensinin bozulduğu gösterilmiştir. Bu nedenle dolaşımda %95'e kadar ulaşılır. C terminal peptit, özellikle kronik böbrek hastalığında artan formdur ve PTH'nın etkilerini antagonize eden etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (45,46).

Dolaşımdaki PTH fragmanlarının yaklaşık %10'unu N-terminal fragmanları oluşturur (47). Biyolojik olarak aktif olmalarına karşın kısa yarı ömürleri vardır. (4 -20 dakika). PTH fragmanlarının %80' ini oluşturan C-terminal fragmanların plazma konsantrasyonu, intakt moleküle göre yaklaşık 10 kat daha fazladır. Biyolojik olarak aktiviteye sahip olmayıp intakt PTH' den daha uzun bir yarılanma ömrüne sahiptir. Bu süre 25-30 dakika gibi olup nispeten daha uzun bir süre dolaşımda bulunur dolayısıyla plazma ölçümü daha kolaydır (47).İntakt PTH, dolaşımdaki PTH ilişkili peptitlerin %10'unu oluşturur ve biyolojik yarı ömrü 2-5 dakikadır (20).

Hipokalsemi olması durumunda PTH'ın metabolizasyonu azalır ve intakt PTH salgılanır. Buna karşılık hiperkalsemi esnasında çoğunlukla biyolojik inaktif form olan C- terminal fragmanlar salgılanır (48,49).

PTH Biyosentezi ve Sekresyonunun Regülasyonu

PTH sekresyonu, esas olarak plazma iyonize kalsiyum konsantrasyonu tarafından belirlenir. Paratiroid bez hücrelerinin yüzeyinde bulunan kalsiyum algılayıcı reseptör (CaSR), ekstrasellüler kalsiyum düzeyindeki küçük değişimleri algılayarak PTH sekresyonunu artırır veya baskılar. Kalsiyum düzeyi düştüğünde CaSR aktivitesi azalır, bu da PTH gen ekspresyonunu ve sekresyonunu uyarır; kalsiyum düzeyi yükseldiğinde ise PTH salınımı hızla inhibe olur. Bunun yanı sıra aktif D vitamini [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$], PTH gen transkripsiyonunu negatif geri bildirim yoluyla baskılar. Ayrıca fosfat düzeyleri, magnezyum konsantrasyonu, yaş, böbrek fonksiyonları ve kronik hipokalsemi / hiperkalsemi durumları da PTH sekresyonunu etkileyen ek faktörlerdir (50). PTH salgılanmasını kontrol eden bir tropik hormon olmamakla beraber PTH sentezi ve salgılanması temel olarak serum kalsiyum konsantrasyonu tarafından regüle edilir. Bu ikili arasında ters lineer bir ilişki vardır. Serum kalsiyum konsantrasyonunda 0,1 mg/dl kadar küçük bir azalma bile PTH salgılanmasını 2 katına çıkartabilir. PTH salgılanması en fazla serum kalsiyumu 7 mg/dl altına düştüğünde gerçekleşir (51).

Paratiroid hücreleri artmış ihtiyaca uyumu sağlarlar. En hızlı yanıt (dakikalar içinde) hipokalsemiye cevap olarak daha önceden oluşmuş olan hormonun sekresyonudur. İkinci olarak saatler içinde devam eden hipokalseminin neden olduğu artmış PTH mRNA üretimi şeklindedir. Son olarak, inatçı durumlar günler içinde hücresel replikasyona neden olarak bezin kitlesini arttırır. Hipokalsemide saniyeler içinde hızla sekretuar veziküller içinden ekzositoz ile ekstrasellüler sıvıya PTH salınır ve dakikalar içinde PTH yıkımı azalır. Saatler içinde transkripsiyonel aktiviteyi arttırır (49). Saatler, günler içinde ise mRNA (messenger ribonükleik asit) stabilizasyonu ile PTH gen ekspresyonu ve hormon sentezi sentezi artar (52). Hipokalseminin uzaması ve düşük kalsitriol durumunda paratiroid hücrelerin proliferasyonu da uyarılır (53). Kalsiyum konsantrasyonunun normalden 1.9-2.0 mmol/L (7.5-8.0 mg/dL) (total kalsiyum olarak) düzeyine düşmesi sonucu PTH sekresyonunun hızı bazalinden 5 katına kadar artış gösterir. Kandaki iyonize kalsiyum fraksiyonu hormon sekresyonunun önemli belirleyicisidir (53).

Hipokalsemi dahil diğer bütün stimulan ajanların PTH salgılanmasını stimüle etmesi esas hücrelerde adenilat siklazın stimülasyonu ve hücre içinde siklik adenin monofosfat (cAMP)'ın birikmesi sonucu sekretuvar granüllerin ekzositozunun artması ile olur. cAMP'yi parçalayan fosfodiesteraz enziminin inhibisyonu da ekzositozu artırır. Paratiroid adenilat siklazı, kalsiyum ile inhibe olur ve hiperkalsemi durumunda cAMP yapımı minimaldir. Alfa adrenerjik katekolaminler, Prostoglandin F2 alfa gibi PTH salgılanmasını inhibe eden ajanlar da paratiroid hücrelerinde cAMP düzeyini azaltan faktörlerdir. Yani kalsiyum, PTH salgılanmasını kontrol eden başlıca faktör olmakla beraber cAMP de PTH salgılanmasında önemli bir hücrel regülatördür. Beta adrenerjik katekolaminler, dopamin, sekretin, histamin ve Prostogladin E2, adenil siklazı aktive ederek paratiroid hücrelerinde cAMP düzeyini artırır (54).

Kalsiyum iyonunun ligand rolü oynadığı bir G protein-coupled reseptör (GPCR) olan kalsiyum sensörü ekstraselüler sıvıdaki kalsiyumdan etkilenerek PTH sekresyonunu kontrol eder. Bu reseptör GPCR süper ailesinin farklı bir alt üye ailesi olup küçük molekül ligandı yakalamak (clamping) için uygun büyük ekstraselüler domain ile karakterizedir. Yüksek kalsiyum düzeyleri tarafından uyarılması, PTH sekresyonun baskılar. Bu reseptör beyin, böbrek, paratiroid bezler ve tiroid bezi C hücrelerinde mevcuttur. Kalsiyum düzeyindeki artış bu reseptörler tarafından algılanır ve PTH sentezini transkripsiyonel düzeyde inhibe ederek böbrek düzeyinde kalsiyumun geri emilimini azaltır (55,56). Nokta mutasyonlar ile ilişkili fonksiyon kaybı, hiperparatiroidiye benzeyen fakat hipokalsüri ile giden bir sendroma neden olur (Ailesel hipokalsürik hiperkalsemi). Diğer taraftan fonksiyon mutasyonlarının kazanılması ise hipoparatiroidiye benzeyen bir hipokalsemi formuna neden olur (53).

1,25-dihidroksivitamin D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}$, kalsitriol], paratiroid hücrelerindeki vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak negatif feedback etkisi yapıp PTH gen transkripsiyonunu ve paratiroid hücre proliferasyonunu baskılar (52). Böbrek yetersizliği olan hastalarda, suprafizyolojik düzeylerde $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ve aktif metabolit analoglarının intravenöz olarak verilmesi sonucu sekonder hiperparatiroidizm nedeniyle kontrolü zor olan PTH aşırı üretimi önemli ölçüde

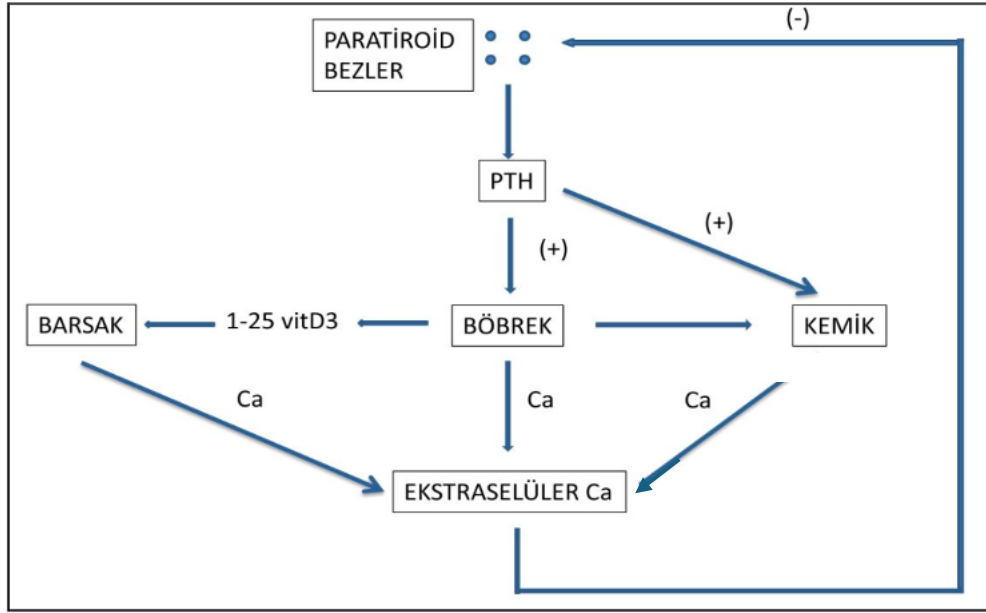
baskılar. Hormon prekürsörünün yapımı ve önceden oluşmuş hormonun proteolitik parçalanmasının regülasyonu (hormon üretiminin postranslasyonel regülasyonu) hormon salgılanmasında hızlı değişiklikler (dakikalar içinde) önemli bir mekanizmadır (53). 1,25(OH)₂D₃ ve fosfat iyonunun PTH sekresyonu üzerindeki etkisi yanında hormonal biyosentezin bir kısmından sorumlu olabilir (57,58).

Fibroblast Büyüme Faktörü 23(FGF-23), fosfatürik etkisinin yanı sıra direk paratiroid bezi üzerine etkisiyle PTH sentez ve salınımını baskılar (59,60).

Magnezyum eksikliğinin düzeyi PTH'yı farklı şekilde etkiler. Düşük fakat kritik olmayan magnezyum seviyeleri PTH direncine neden olarak PTH salgılanmasının artmasına neden olur. Ancak magnezyum konsantrasyonu çok düşük seviyelere düştüğünde ise PTH salgılamasında paradoksal bir blokaj ortaya çıkar. Yani şiddetli magnezyum eksikliği, PTH salgılanmasını baskılar ve sonuçta PTH düzeyi düşer (61).

Paratiroid Hormonun Etkileri

PTH kandaki ekstraselüler sıvıdaki iyonize kalsiyum seviyesini ayarlayan peptit yapılı hormondur. PTH kemik ve böbrekteki hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak kanda iyonize kalsiyum artışına neden olur ve bu etkisini direk olarak gerçekleştirir. Ayrıca kalsitriolün böbrekte sentezini de arttırarak diyetle alınan kalsiyumun bağırsaktan emilimini arttırır. Bu etkileri ise kalsitirol aracılı olduğu için indirekt etkileridir. Sonuç olarak kan kalsiyumu artar ve feed-back mekanizma ile paratiroid bezlerden PTH sekresyonu azalır. Şekil 2.6'da gösterildiği gibi paratiroid bezler, kemik, barsak ve böbrek PTH ilişkili kalsiyum homeostazisinde önemli organlardır (62). PTH'nın direk (kemik ve böbrek üzerine olan etkileri) ve indirek (böbrekte 1 alfa hidroksilaz sentezini arttırarak 1,25(OH)₂ vitD₃ üretiminin artması ve böylece barsaktan kalsiyum ve fosfat absorpsiyonunda artış) endokrin etkileri, bir G protein-coupled reseptör olan PTH/PTHrP reseptör (PTH1R) aracılığı ile gerçekleşir. Bu reseptörler PTH etkisinin görüldüğü organlarda fazla miktarda mevcuttur.



Şekil 2.6. Kalsiyum Dengesindeki PTH-Kalsiyum Arasındaki Feed-back İlişki(62)

PTH renal kalsiyum reabsorbsyonunu artırır. Kalsiyumun böbreklerden reabsorbsyonunun büyük kısmı (%65) proksimal tübülden, daha az bir ölçüde de Henle kulpunun inen kolundan ve distal tübülden pasif reabsorbsyon ile olur (63).PTH distal tübülün çıkan kolunun apikal yüzüdeki kalsiyum kanallarına ve bazolateral sodyum-kalsiyum değişimcilere etki ederek kalsiyum geri emilimini artırır (56,64).

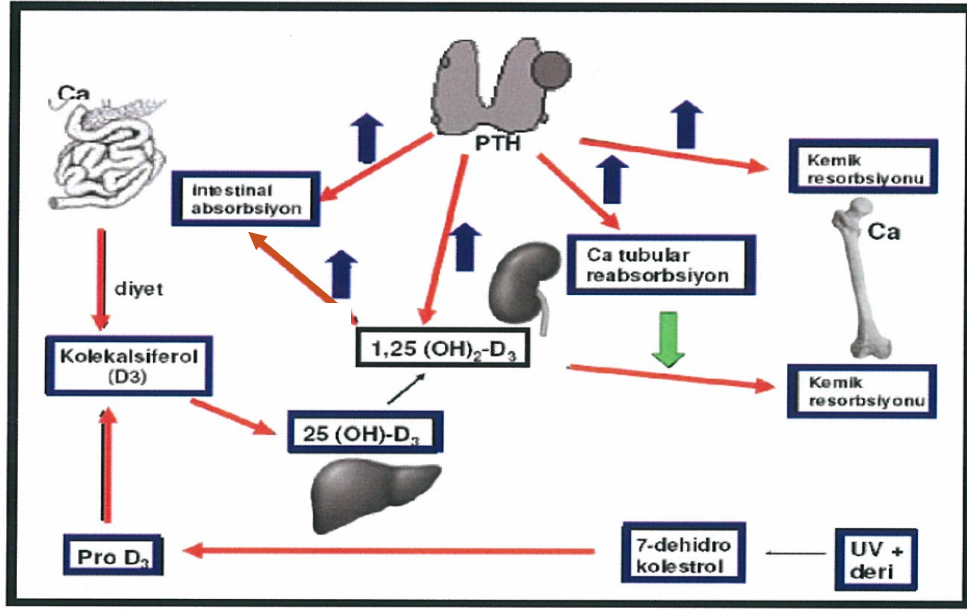
PTH, 1-alfa hidroksilaz enzimini indükler ve proksimal tübüllerde 25(OH)D3'ten biyolojik olarak aktif olan 1,25(OH)2 vitD3 dönüşümünü sağlar. Bu da bağırsaklardan kalsiyum ve fosfatın emilimini artırır (65). Ayrıca kalsitriolü inaktive ederek 24-hidroksilaz enziminin aktivitesini azaltır (66).

PTH kandaki kalsiyum dengesinin sağlanmasında majör düzenleyici olmasına rağmen serum fosfat konsantrasyonunun esas düzenleyicisi spesifik bir fosfatürik faktör olan FGF-23'tür (57). Ancak PTH'a bağlı kemik rezorpsiyonunda artış olması durumunda kanda kalsiyum ve fosfat eş zamanlı artar. Kalsiyum gerekli olduğundan renal fosfat klirensi PTH ile stimüle edilerek artırılır. Yani kalsiyum

absorpsiyonuna ve fosfat diürezine neden olur. PTH'nin böbrekler üzerine olan etkisinin toplam sonucu, plazma kalsiyum düzeyinin artması, plazma fosfat düzeyinin düşmesi ve D vitamini aktivitesinin artmasıdır (67).

Serum kalsiyumundaki akut kısa süreli düşüşe karşı yanıt olarak kemikteki osteositler uyarılır, kemikten kalsiyum rezorpsiyonu-arttırılır. Bu etki ile plazma fosfat veya kemik rezorpsiyonunda önemli bir artış söz konusu değildir (68).Ancak uzun süreli hipokalsemi söz konusu olursa perilaküner kemikte derin osteositler harekete geçer. Geç dönem etkisi ile osteoblast ve osteoklastların sayı ve aktivitesi artar (69).Osteoklastlar aktifleşir ve kalsiyum konsantrasyonlarını normal aralıktaki tutmaya çalışırlar. Bu durum kemik rezorpsiyonu ve osteopeni ile sonuçlanır (68).

PTH reseptörleri osteoblastlar üzerinde bulunur ve kemikte yapım ve yıkım bir arada gerçekleşir. Osteoblastlar aktive olduğu zaman osteoklast da aktive olur. Bu aktivasyon reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand (RANKL) ve osteoprotegerin üzerinden indirekt şekilde gerçekleşir (70). PTH ayrıca osteoprogenitör hücrelerin dönüşümünü sağlayarak kemik oluşumunu artırır. Fizyolojik düzeyde anabolik bir etkiye sahiptir. Bu nedenle farmakolojik olarak intermitan verildiğinde osteoporoz tedavisinde kullanılır (68).PTH'a maruziyet düzeyi ve süresi net etkiyi belirler. Uzun süre yüksek düzeyde seyreden PTH daha çok osteoklast aktivitesi ile ilişkili kemik rezorpsiyonuna neden olurken, aralıklı maruziyetlerde daha çok osteoblast aktivasyonu ile ilişkili kemik yapımı uyarılır (53,56).



Şekil 2.7. Paratiroid Hormonun Etkileri

Paratiroid Hormonun Ölçümü

İlk kez 1963 yılında Berson ve arkadaşları tarafından PTH ölçüm yöntemi bulunmuş ve klinik olarak kullanılmıştır (71). Radioimmünoassay ölçüm yöntemi kullanılmış ve bu yöntemde PTH'nın C terminaline veya orta noktasına karşı tek antikor kullanılmıştır. Serumda farklı C terminal fraksiyonları olması ve etkileşmesi sebebiyle bu yöntem yeterli klinik fayda sağlamamıştır (45). Bu problemi çözmek adına PTH'nın 2 farklı bölgesi olan N terminal orta bölgesi ve C terminal bölgesi için geliştirilen antikorların kullanıldığı 2. jenerasyon bir yöntem geliştirilmiştir (72). Bu yöntemle sadece biyolojik aktif olan 1-84 PTH molekülünün saptanması hedeflenmiş ve bu ölçüm yöntemleri "intakt PTH" olarak isimlendirilmiştir. C terminal parçalarla etkileşimi ortadan kaldırmaya çalışan bu yöntemle hem primer hiperparatiroidinin hem de sekonder hiperparatiroidinin izlenmesinde klinik açıdan kullanışlı bilgiler elde edilmiştir (73). Ancak ölçüm yöntemlerinin N terminal parçası kesilmiş PTH fraksiyonlarından (7-84 PTH gibi) etkilendiği gösterilmiştir (74). Bu aksaklıklar üzerine PTH için daha spesifik olduğu düşünülen ve "biointakt PTH" olarak isimlendirilen, özellikle PTH'nın ilk 4-6

aminoasitini hedefleyen 3. jenerasyon ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir (75). Ancak yapılan çalışmalarda 2. Jenerasyon ölçüm yöntemlerine bir üstünlüğü olduğu gösterilmemiştir (76). Hem biyointak PTH hem de intakt PTH ölçümlerinde molekülün farklı bölgelerine karşı geliştirilmiş farklı antikorlar kullanılmaktadır (77). PTH'a karşı yüksek afiniteli monoklonal antikor üretmenin zor olması, her üreticinin ürettiği antikorun afinitesinin farklı olması, farklı duyarlılıklara sahip olması sonuçların birbirinden farklı olmasına neden olmuştur ve yöntemler arasında % 45' ten % 123' e varan bias olduğu gösterilmiştir (78). Bir diğer çalışmada ölçüm yöntemleri arasında 4.2 kata varan farklılıklar olduğu gösterilmiştir (79) .

C-terminal assayi, yanlış olarak, hiperparatiroidi tanısı koydurabilir ancak renal fonksiyon normal olmak şartıyla C- fragmanının ölçümü klirensi oldukça yavaş olması sebebi PTH salgılanmasının oldukça iyi bir göstergesidir. Klinikle ilgili en yakın korelasyon gösteren ve sensitivitesi en yüksek olan ve bu nedenle klinik kullanımda en uygun olan N- terminal assayidir. Normalde serum PTH N-terminali konsantrasyonu oldukça düşük olup yaşla artar (67).

PTH ölçümleri için uluslararası boyutta bir standardizasyonun sağlanması özellikle önem taşımakla beraber her ölçüm yöntemi kendi normalleri içinde değerlendirilmelidir (77).

Kalsiyum Metabolizması

Kalsiyum birçok fizyolojik yolak için kritik bir iyon olup konsantrasyonu, kalsiyotropik hormonlar aracılığı ile kontrol edilir ve dar bir aralıkta tutulur (80). Diyetle alınan kalsiyum ve fosforun tamamı bağırsaklardan emilemez. Bunun iki sebebi vardır. Sebeplerinden birisi kalsiyum ve fosfor emiliminin D vitamini bağımlı olması, diğeri ise kalsiyumun lümende emilemeyen (kalsiyum-oksalat, kalsiyum fosfat gibi) bileşikler halinde bulunmasıdır. Bu sebeple diyetle alınan kalsiyumun %10-20 kadarlık kısmı net olarak emilebilir (81). Kalsiyumun emilimi tüm bağırsak geçişi sırasında pasif paraselüler kalsiyum transportu ile olurken duodenum ve proksimal jejunumdan aktif transselüler geçiş ile emilir (82,83). Böbrekten filtre olan kalsiyumun ise %99'u geri emilir. Bunun yaklaşık

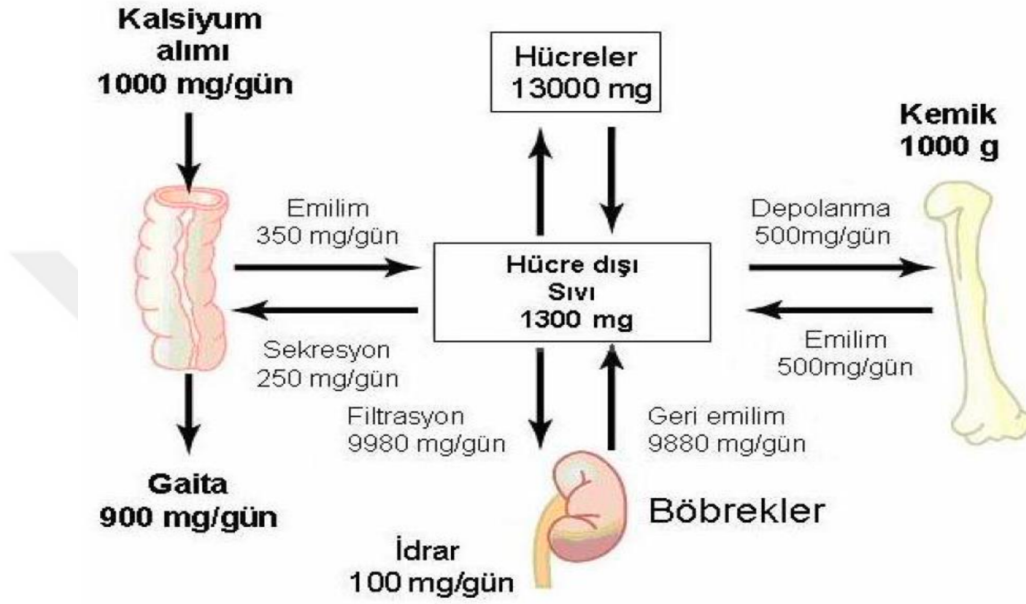
%60'ı proksimal tübülde, %25-30'u Henle kulpunda, %4-9'u ise distal tübül ve toplayıcı kanallarda gerçekleşir (84). Yetişkin bir insanda vücut kalsiyumunun yaklaşık %98'i iskelet sisteminde, %2'si ise dolaşımda yani ekstraselüler sıvı ve yumuşak dokulardadır. Dolaşımda bulunan bu kalsiyumun %50'si iyonize ve glomerüllerden süzülebilen iken kalanı serum proteinlerine (albümin, globülin) ve inorganik moleküllere (sitrata, sülfata, fosfata) bağlı bulunur. Fizyolojik olarak aktif olan ve yolaklarda rol oynayan form iyonize kalsiyumdur (85). Serum total kalsiyum konsantrasyonu, serum albümin düzeyi ile düzeltilerek hesaplanır ve normal değerleri 8,5mg/dl-10,5mg/dl (2,1-2,5mmol/l) arasındadır. Albüminin fizyolojik pH'da (pH:7,4), her bir gramı 0,8mg/dl kalsiyum bağlar. Albümine göre düzeltilmiş kalsiyum, kanda ölçülen albümin düzeyinin 4g/dl altında veya üzerinde olan her 1g/dl'si için, total kalsiyum düzeyine 0,8mg/dl eklenmesi veya ölçülen değerden 0,8mg/dl çıkarılması ile elde edilir (80). Kısaca; düzeltilmiş kalsiyum: $[4 - \text{plazma albümin (g/dl)}] \times 0,8 + \text{serum kalsiyumu (mg/dl)}$ formülü ile hesaplanır (86).

İyonize kalsiyum düzeyi, asit-baz dengesinden de etkilenir. Asidoz oluştuğunda plazma proteinleri üzerindeki negatif yüklü bölgeler artmış hidrojen iyonunu tamponlar ve kalsiyum salınımı ile dolaşımdaki iyonize kalsiyum düzeyi artar. Alkaloz gelişiminde ise ters etki yaparak iyonize kalsiyum miktarını azaltır (87).

Kalsiyumun fizyolojik olarak aktif kısmı olan iyonize kalsiyum, birçok organın ve çeşitli hormonların dahil olduğu bir kontrol sistemi içerisinde. Kontrolde yer alan bu organlar Şekil 2.8'de gösterildiği gibi böbrekler, iskelet sistemi, bağırsaklar ve paratiroid bezlerdir. Bağırsaklar ve böbrekten emilen kalsiyum, idrarla atılan kalsiyum, kemik yapım ve yıkımı arasında bir denge vardır. Paratiroid hormon, kalsitonin, D vitamini kontrolde yeri olan hormonlardır (87).

Günlük absorbe edilen kalsiyum yükü kandaki iyonize kalsiyum düzeyine göre böbreklerden atılır. Fosfat iyonları, plazmada kalsiyum iyonları ile belirli bir dengede içinde bulunmaktadır. Fosfat iyonlarında artma kalsiyum iyonlarında azalmaya; azalma ise kalsiyum iyonlarında artmaya neden olmaktadır. Vitamin D, bağırsaklarda kalsiyum ve fosfor emilimini artırır, PTH salınımını azaltır. Böbreklerden fosfat atılımını ve kalsiyum geri emilimini artırır (88).

Diyetteki günlük çok fazla değişiklik gösteren kalsiyum alımına karşın, geri feedback ile kontrol edilen hormonal regülasyonla, intestinal absorpsiyon günlük 200-400 mg/gün (5-7.4 mmol) gibi nisbeten sabit değerlerde tutulur.



Şekil 2.8. Kalsiyumun Dokulardaki Dağılımı ve Homeostazı(88)

D Vitamini ve Fonksiyonları

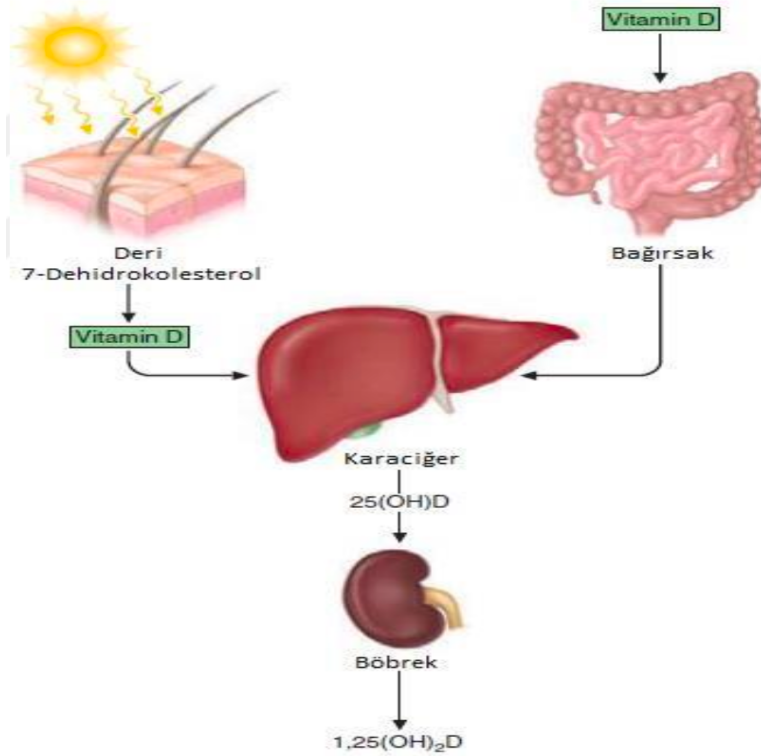
1,25(OH)₂D, steroid yapıda olup kalsiyum homeostazında görev alır. Balık yağı, karaciğer ve yumurta sarısı gibi gıdalar D vitamini açısından zengin iken diğer gıdalar zengin değildir. Esas kaynak vücutta sentezlenen D vitamindir. Sentezinde deri, karaciğer ve böbrek birlikte rol oynar (89).Sentez basamakları Şekil 2.9’da belirtilmiştir.

Ultraviyole ışığa yanıt olarak deride 7-dehidrokolesterolden vitamin D sentezlenir. Sonra dolaşıma çıkan vitamin D, karaciğerde 25-hidroksilasyona uğrar ve majör depo form olan 25-hidroksivitamin D’ye[25(OH)D] dönüşür.25(OH)D’nin bir kısmı serbest olup büyük bir kısmı vitamin D bağlayıcı proteine ve albümine bağlı olarak dolaşır. Yarılanma ömrü 2-3 haftadır (89,90).1,25(OH)₂D’nin ise yarılanma ömrü 4-6 saattir (89).

Böbrekteki proksimal tübül hücrelerinde bulunan 1-alfa-hidroksilaz enzimi ile 25(OH)D biyolojik olarak aktif formu olan 1,25(OH)₂D'e (kalsitriol) dönüşür. PTH ve fosfor bu dönüşümü aktive ederken kalsiyum ve enzimin etkisiyle oluşan ürün [1,25(OH)₂D] inhibe eder (55,89). FGF23 de renal 1-alfa hidroksilazı inhibe ederek aktif D vitamini oluşumunu engeller ve aynı zamanda 24-alfa hidroksilazı aktive ederek, inaktif metabolit (24,25 dihidroksi vitamin D) oluşumunu arttırır (91).

Plasentanın trofoblastik tabakasında bulunan 1-alfa hidroksilaz; sarkoidoz, tüberküloz, berilyoziste ve lenfomalarda da üretilir. Bu durumlarda enzimin kontrolü kalsiyum ve 1,25(OH)₂D ile sağlanamaz ve kontrolsüz hiperkalsemi ortaya çıkar (92).

24-hidroksilaz ise D vitamini inaktivasyonu için majör yolak olup birçok dokuda bulunur ve esas indükleyicisi olan 1,25(OH)₂D, bu sayede kendi aktivitesini sınırlar.



Şekil 2.9. D vitamin Sentezi (92)

1,25(OH)₂D etkisini nükleer bir reseptör olan vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak gösterir. VDR ve retinoik X reseptörü birlikte hedef DNA bölgesine bağlanır ve hedef gen ekspresyonunun indüksiyonunu sağlar (89,92).

D vitamini, kalsiyum metabolizması üzerine temel olarak bağırsak, böbrek ve kemik üzerinden etki eder. İntestinal hücrelerdeki kalsiyum kanal ekspresyonunu uyarıp kalsiyum emilimini artırır, apikal yüzeyde kalsiyum taşıyıcı protein üretimi ve bazolateral membrandan kalsiyum atılımı sağlayan pompaların aktivitesini uyarır (83). Aynı zamanda fosfor emilimini de uyarır (56). Bu sayede kemik mineralizasyonuna yardımcı olur (93).

D vitamini PTH ile osteoblastları uyarak RANKL üretimini uyarır. RANKL osteoklast fonksiyonlarını artırarak kemik rezorpsiyonunu artırır. Diyetle yetersiz kalsiyum alınması durumunda, kemikten kalsiyum mobilizasyonu sağlayarak, kalsiyumun normal aralıkta kalmasında etkilidir (89,93). Distal renal tübülde, kalsiyum reabsorpsiyonunu D vitamini ve PTH birlikte bu stimüle eder (94).

Kalsitonin

Kalsitonin hipokalsemik etki gösteren peptid yapıda bir hormondur. Renal kalsiyum atılımının arttırılması ve daha önemlisi osteoklast aktivitesinin baskılanması ve kemik rezorpsiyonunun azaltılmasıyla bu etkisini gösterir (95,96). Kalsitonin, tiroid bezinde, parafoliküler C hücrelerinde, kalsitonin geniyle ilişkili peptit (CGRP) ile birlikte sentezlenir. PTH'nin fizyolojik antagonisti olarak çalışır (55). Kalsitonin; hiperkalsemi, Paget hastalığı, postmenapozal osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır. Somon balığından elde edilen kalsitonin insan kalsitonine göre çok daha etkindir (97).

Hiperkalsemi

Hiperkalsemi, total kalsiyum seviyesinin 10,5 mg/dL ve üzerinde veya iyonize kalsiyum seviyesinin 2,7 mEq/L'den fazla olması olarak tanımlanır (85). Hiperkalsemi kalsiyum düzeyine göre hafif (10,5-12 mg/dL), orta (12-15 mg/dL) ve

şiddetli (>15 mg/dL) şeklinde sınıflandırılır. Hiperkalsemi olgularının %90'dan fazlasında altta yatan neden primer hiperparatiroidizm ve malignitedir (85). Bu nedenle hasta yaklaşımında öncelikle bu ikisini ayırmak gereklidir. Hiperkalsemi saptanan hastayı değerlendirmenin ilk basamağı tekrarlayan ölçümler ile artışın gerçek olup olmadığını saptamak ve eğer ulaşılabiliirse geçmiş ölçümlere bakmaktır. Uzun süreli asemptomatik hiperkalsemi varlığı primer hiperparatiroidizm ve çok daha az görülen familial hipokalsiürik hiperkalsemi açısından daha anlamlıdır. PTH'da serum kalsiyum konsantrasyonu genellikle hafif hiperkalsemi seviyesinde, 11 mg/dL (2.75 mmol/L) altında, seyrederken 13 mg/dL (3.25 mmol/L) üzerindeki değerler daha çok maligniteyle ilişkili hiperkalsemide görülür (98).

Tablo 2.2. Hiperkalsemi Nedenleri

PARATİROİD ARACILI	PARATİROİD ARACILI OLMAYAN
Primer Hiperparatiroidi	Malignite ilişkili hiperkalsemi
Kalitsal varyantlar	-PTHrP
-Multiple Endokrin Neoplazi Sendromu	-Kalsitriol artışı
-Familiyal İzole Hiperparatiroidizm	-Osteolitik kemik metastazı ve lokal sitokinler
-Hiperparatiroidizm çene tümörü sendromu	Vitamin D intoksikasyonu
Familiyal hipokalsiürik hiperkalsemi	Kronik granümatöz hastalıklar
Tersiyer hiperparatiroidizm	-Kalsitriol artışı
İLAÇLAR	DİĞER NEDENLER
Tiyazid diüretikler	Hipertiroidi
Lityum	Akromegali
Teriparatid	Feokromasitoma
Abaloparatid	Adrenal Yetmezlik
Aşırı vitamin D	İmmobilizasyon
Teofilin toksisitesi	Süt Alkali Sendromu

PTHrP: Paratiroid hormonuyla ilişkili protein

Hiperkalseminin Tablo 2.2’de belirtildiği gibi birçok sebebi olabilir. Hastanın hikayesi ve fizik muayenesi ile tanı koyulabileceği gibi genellikle ek biyokimyasal tetkikler gerekmektedir. İlk hedef PTH ilişkili hiperkalsemi ile PTH ilişkili olmayan hiperkalsemi arasında ayırım yapmak olmalıdır. Dolayısıyla hiperkalsemi saptandıktan ve doğrulandıktan sonra ilk istenecek tetkik PTH’dır. Genel popülasyona göre malignitesi olan hastalarda primer hiperparatiroidizm insidansının daha yüksek olması nedeniyle malignitesi olan hastalarda da hiperkalsemi tetkiki için PTH istenmesi maaliyet etkin görülmüştür (99). Primer hiperparatiroidizm saptanan hastaların %10-20 kadarında serum PTH konsantrasyonu normal referans aralığının üst sınırında olup bu gibi durumlarda familial hipokalsiürik hiperkalsemi ile ayırım yapmak için üriner kalsiyum atılımı ölçümü yapılabilir (100). Düşük veya normal PTH seviyesi (<20 pg/mL) genellikle PTH ilişkili olmayan hiperkalsemi nedenleri ile ilgilidir. Bu durumda Paratiroid Hormon İlişkili Protein (PTHrP) ve Vitamin D metabolitleri, malignite ilişkili hiperkalsemi ve vitamin D intoksikasyonu ayırıcı tanısı için ölçülebilir. 25 (OH)D>150 ng/mL (374 nmol/L) olması vitamin D intoksikasyonu açısından tipiktir (101). 1,25-dihidroksi vitamin D yüksek saptanan hastalarda malignite ya da sarkoidoz açısından araştırılmalıdır Granülomatöz hastalıklarda ya da metabolitin direk alınmasıyla da yüksek saptanabilir (102). Serum PTH, PTHrP ve Vitamin D düşük ya da normal olması durumunda ise diğer hiperkalsemi nedenlerini saptamak için ek tetkikler istenmesi gerekecektir. Multiple miyelom, tirotoksikoz, immobilizasyon, vitamin A toksisitesi gibi kemik rezorpsiyonunu arttıran durumlar, diyetle aşırı kalsiyum alımı, süt-alkali sendromu ya da renal yetersizlik akla getirilmelidir Protein elektroforezi, TSH, vitamin A düzeyi gibi ek tetkikler de istenebilir(103). Steroid kullanan ve kesilen hastalarda klinikle beraber adrenal yetmezlik, dirençli hipertansiyonu olan hastalarda feokromasitoma da akılda tutulmalıdır.PTH ve malignite ile ilişkili hiperkalsemide üriner kalsiyum atılımı normal, yüksek-normal ya da yükselmiş olabilir. Süt-alkali sendromunda, tiyazid diüretik kullanımında ve familial hipokalsiürik hiperkalsemide, hiperkalsemi olmasına rağmen renal kalsiyum reabsorbsiyonunda artış ve hipokalsiüri (<100 mg/gün [2.5 mmol/gün]) görülür (103).

2.2. Hiperparatiroidizm

Hiperparatiroidizm; primer, sekonder, tersiyer olmak üzere 3'e ayrılır.

Primer hiperparatiroidizm, paratiroid bezlerinin kendisinde olan bir bozukluk sonucu bağımsız ve aşırı PTH üretimi ile karakterizedir. Bu durumda PTH ve serum kalsiyum düzeyleri normal veya yüksek, fosfat düzeyi genellikle düşük ya da normaldir(104). Sekonder hiperparatiroidizm, paratiroid bezlerinin doğrudan kendisindeki bir bozukluktan değil, uzun süreli hipokalsemi, hiperfosfatemi veya D vitamini eksikliği gibi uyarıcı nedenlere yanıt olarak artmış PTH üretimi durumudur. En sık nedenlerden biri kronik böbrek hastalığıdır. Kronik böbrek hastalığında; böbreğin fosfat atılımındaki bozulma ve D vitamini aktivitesindeki azalma, kandaki kalsiyum düşüklüğüne neden olur, bu da paratiroid bezlerini uyarır (104) . Bu durumda PTH yüksektir ancak serum kalsiyum genellikle normal ya da düşük düzeydedir. Tersiyer hiperparatiroidizm, uzun süreli sekonder hiperparatiroidizmin ardından paratiroid bezlerinin otonom (kontROLSÜZ) hale gelmesi durumudur; yani artık PTH sekresyonu dış uyaranlardan bağımsızdır. Sürekli PTH yüksekliği ve hiperkalsemi ile karakterizedir. Bu durumda bezler nodüler hiperplaziye geçebilir ve artık kalsiyumun PTH üzerine negatif feedback etkisi bozulur. Bu durum daha çok kronik böbrek hastalarında özellikler diyaliz hastalarında görülür (104). PTH'nın uygunsuz olarak artması; kemik rezorpsiyonunda artışın yanında renal kalsiyum absorpsiyonunda artış, fosfatüri ve kalsitriol sentezinde artış ile sonuçlanır. PTH'nun bu etkileri sonucunda karakteristik biyokimyasal görünümeler dışında kortikal kemik kaybı, hiperkalsiüri ve kronik hiperkalseminin çeşitli klinik sekelleri meydana gelir.

2.3. Primer Hiperparatiroidizm

2.3.1 Epidemiyoloji

Primer hiperparatiroidizm (PHPT); tiroid hastalığı ve diabetes mellitustan sonra 3. sıklıkta görülen yaygın bir endokrin bozukluktur(105). PHPT ayakta başvuran hastalarda hiperkalseminin en sık sebebidir(106). PHPT' nin günümüzdeki prevalansı, nüfusun yaklaşık olarak %0,25'i ile %0,66' sı arasındadır. Kadınların erkeklerden 3:1 oranı ile daha fazla etkilendiği tespit edilmiştir (107). Bazı epidemiyoloji çalışmaları, PHPT prevalansının toplum nüfusunda %0,2 ile %1,3 arasında değiştiğini bildirilmiştir (108). 2007-2018 döneminde yapılan bir derlemede, genel prevalans %0,84 olarak bildirilmiş; kadınlarda %1,18, erkeklerde %0,48 olarak tespit edilmiştir (109). Başka bir derleme, PHPT'nin prevalansının 0,1 % ile 1,0 % arasında olduğunu belirtmektedir (109). Her yaşta görülebilse de postmenopozal kadınlarda daha sık saptanmıştır (110,111). İnsidans yaşla artar ve 50 yaşından sonra dramatik olarak yükselir (112). Hem Amerika' da hem de Avrupa'da 1920' li yıllarda keşfedilmiştir (106,113).O günden günümüze pHPT' nin tanısındaki laboratuvar testleri, preoperatif lokalizasyon çalışmaları ve cerrahisinde birçok gelişme yaşanmıştır

Tarihsel olarak hastaların çoğu ilk zamanlarda genelde ileri kemik bulguları, kemik ağrıları, böbrek taşı veya böbrek yetmezliği gibi PHPT' nin klasik semptom ve bulgularıyla prezente olmuştur. Ancak 1970' li yıllar ve sonrasında gelişen testler ve bunların yaygın kullanımıyla beraber; günümüzde birçok hastaya diğer nedenlerle yapılan testlerle minimal semptomatik ya da asemptomatik olarak tanı konulabilmektedir (114). PHPT'nin 1995 ile 2010 yılları arasında ABD'deki prevalansı üçe katlanmıştır (112).Şu anda PHPT tek küratif tedavi cerrahidir. Ancak pHPT' li tüm hastalar için cerrahi gerek olup olmadığı halen net değildir. Bu sebeple asemptomatik PHPT tedavisindeki araştırma ve tartışmalar üzerinde uzlaşma sağlamak için 1990, 2002, 2008,2013 ve 2022 yıllarında ardışık çalıştaylar düzenlenmiştir (114).Teşhis oranının artmasıyla hastaların klinik prezantasyonuyla birlikte biyokimyasal prezantasyonun da değişime uğraması PHPT hakkında yeni kavramlar ortaya çıkmıştır.

2.3.2 Etiyoloji ve Patogenezi

Primer Hiperparatiroidide kliniğin oluşum sebebi (90-95), paratiroid adenomu, %5-10 hiperplazi ve nadiren %1-2 oranında da paratiroid karsinomudur. Birden çok bezde tutulum Multiple Endokrin Neoplazi Tip 1 (MEN1) ve Multiple Endokrin Neoplazi Tip 2 (MEN2) gibi ailesel olgularda daha sık görülür. PHPT çoğunlukla sporadik vakalar olarak görülmesine rağmen (%90-95), bazen de (%5-10) ailevi kalıtım şeklinde karşımıza çıkar (115). PHPT komponenti olan ailesel sendromlar; MEN1 (%85), MEN2 (%15), hiperparatiroidizm çene tümörü sendromu ve şiddetli neonatal PHPT' dir. PHPT' nin prevalansı ve klinik özellikleri, bu kalıtsal sendromlar için farklılık gösterir (106). Bu hastalarda: paratiroid hastalık şiddeti, persistansı, patolojisi ve cerrahi sonrası rekürrens oranları farklılık gösterir ve daha genç yaşta hastalık ortaya çıkar (115).

PHPT' nin tam olarak sebebi bilinmemekle birlikte yapılan bazı çalışmalarda baş ve boyuna radyasyon maruziyeti suçlanmıştır (116–118). Radyoaktif iyot tedavisi sonrasında da hastalık sıklığının arttığı gösterilmiştir (119). Kronik kalsiyum alım yetersizliğinin paratiroid bezini kronik olarak stimüle ederek hiperparatiroidizm gelişmesinde risk arttırabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda PHPT geliştirme riski kalsiyum alımıyla ters orantılı olarak bulunmuş (120).

Paratiroid adenomu veya karsinomları genelde monoklonaldır. Primer hiperparatiroidizmli hastaların yaklaşık %10'unda genetik bir neden vardır (121). Büyüme kontrol genlerindeki (yani, proto-onkogenler veya tümör baskılayıcı genler) anormallikler hastalık oluşumuna neden olmaktadır. Gerçekleşen mutasyonlar bulundukları gende fonksiyon kazanmaya (sporadik tümörlerde Cyclin D1/PRAD1, ailesel tümörler için RET) ve fonksiyon kaybetmeye [sporadik ve ailesel tümörler için MEN1 ve CDC73 (önceki adı HRPT2)] sebep olurlar (122–125).

MEN1 geni biyolojik inaktivasyon yoluyla hücre seçici avantaja katkıda bulunan klasik bir tümör baskılayıcı gendir (126). MEN1 geni, Menin proteini kodlar ve ailesel MEN1'de yatkın gemline varyantlarının ana kaynağı olarak pozisyonel klonlama ile tanımlanmıştır ve ayrıca sporadik paratiroid adenomlarında da görülmüştür (127). Siklin D1/PRAD1 geni kromozom 11'deki somatik perisentrik inversiyon, PRAD1 (paratiroid adenom 1) proto-onkogeninin yer değiştirmesine neden olur ve sporadik paratiroid adenomlarının yüzde 20 ila 40'ı siklin D1'i aşırı eksprese eder(128,129). CDC73/HRPT2 geni ve germline inaktive edici CDC73 (HRPT2) varyantları, bir tür ailesel hiperparatiroidizm, türü olan hiperparatiroidizm-çene tümörü sendromunda tanımlanmış olup paratiroid kanseri riskinin artmasıyla ilişkilidir (130). DKN1B ve diğer CDKI genleri p27 siklin bağımlı kinaz inhibitörünü (CDKI) kodlar. Bu ve diğer CDKI genlerindeki hem somatik hem de gemline varyantları sporadik paratiroid adenomlarında düşük sıklıkta saptanmıştır (131,132). ZFX, DNA bağlayıcı çinko parmak proteinlerini kodlar ve paratiroid adenomları ile ilişkisi vardır (133).

D vitamini reseptör(VDR) geni 1,25-dihidroksivitamin D'nin paratiroid hücrelerinin çoğalmasını engellemeye yönelik etkisi sebebiyle paratiroid adenomlarında inaktivasyon için doğal bir adaydır. VDR geninin inaktive edici varyantları paratiroid bezi tümörlerinin birincil etken gibi görünmese de D vitamini eksikliği paratiroid tümörlerinin fenotipik ekspresyonunu değiştirebilir(134,135). CTNNB1, EZH2, POT1 genleri üzerinde araştırmalar da devam etmektedir (136–138). Ektopik PTH gen ekspresyonu ile paratiroid dışı malignitelerde ektopik PTH sekresyonu tespit edilmiş (139). Genç yaş, aile öyküsünün olması, birçok bezde tutulum, Multiple Endokrin Neoplazi Tip-1 (MEN1) kliniği şüphesi durumunda bakılabilir.

PHPT sıklıkla (%90-95) paratiroid bezlerden bir veya daha fazlasından gelişen adenom, %5-10 oranında tüm paratiroid bezleri etkileyen diffüz hiperplazi ve nadiren de paratiroid kanseri nedeniyle oluşur (140,141).

PTHT de 3 çeşit patolojik bulgu olabilir:

Adenom: %90-95 tek adenom olarak bulunur %2-5 hastada iki adenoma rastlanır. Paratiroid şef hücrelerden oluşur. Genelde kapsülsüzdür. Büyük adenomlarda oksifilik hücreler de eşlik edebilir. Çok nadiren timus içinde adenom izlenebilir.

Hiperplazi: %5-10 oranında hastada tespit edilmiştir. Çoğunlukla şef hücrelerden oluşur. Alt bezler genellikle daha büyüktür. Berrak hücreli hiperplazi nadirdir.

Karsinom: PHPT' nin %1-2'sinde tespit edilir. Tanı için lokal ya da ekstra kapsüller invazyon, lenf nodu ya da uzak metastaz bulgularından en az birisi olmalıdır. Karakteristik patolojik değişiklikler; kapsül invazyonu, fibröz trabeküler, mitotik figürlerdir (115).

2.3.3 Klinik Prezantasyon

Primer hiperparatiroidinin klinik prezantasyonu; asemptomatik hastalıktan komplikasyonlarının görüldüğü klasik semptomatik hastalığa kadar çeşitlilik gösterebilir (142).PHPT hastaları klinik bulgulara göre iki formu bulunmaktadır; Bu iki form semptomatik PHPT ve asemptomatik PHPT'dir. PHPT tanılı hastalar geçmiş yıllarda uzun süreli hastalığı bağlı; nefrolitiazis, osteitis fibrosa sistika, brown tümörleri, band keratopati, ağrılı kemikler, gastrointestinal semptomlar aşırı yorgunluk, myopati ve kas atrofisi gibi klinik bulgularla perezente olurlardı (106,143).Son 50 yılda, PHPT' nin prezantasyonunda değişiklik meydana geldi. (Tablo 2.3). Günümüzde rutin tetkik ve taramaların artmasıyla hastaların çoğu, tanı anında PHPT ile ilişkili klasik semptom ya da bulgulara sahip olmadan ve sıklıkla insidental bulgularla tanı alırlar.

Tablo 2.3. PHPT'nin Klinik Prezantasyonları ve Tanımları(142)

TERİMLER	TANIM
Semptomatik pHPT	Hastalar hiperkalsemi ya da PTH fazlalığı ile birlikte kemik, renal, gastrointestinal ya da nöromusküler bozukları içeren klinik semptom ve bulgularla prezente olurlar
Asemtomatik pHPT	Hastalar hiperkalsemi ve/veya PTH fazlalığı ile prezente olmalarına rağmen hiperkalsemi ya da PTH fazlalığıyla ilişkili klinik semptom ve bulgular yoktur
Normokalsemik pHPT	Yüksek PTH konsantrasyonlarına yol açacak sekonder nedenlerin yokluğunda, sürekli yüksek PTH ile normal total ve iyonize kalsiyum düzeyi ile karakterizedir.

pHPT: Primer Hiperparatiroidi, PTH: Paratiroid hormon

Asemtomatik PHPT %72- 95 aralığındaki prevalansıya batı toplumlarında, PHPT'nin baskın fenotipi olmuştur (144,145). Asemtomatik PHPT, hiperkalsemi ya da PTH yüksekliği olmasına rağmen bunlar ile ilişkili semptom ya da bulguların yokluğu olarak tanımlanan PHPT türüdür (146).Bu hastalar altta yatan PHPT ile ilişkili renal semptomlar, vertebra fraktürleri, belirsiz nöropsikiyatrik ya da nöromusküler semptomları taşımayabilecekleri gibi tamamen asemtomatik olmayabilirler (145,147,148).Aslında uygun şekilde değerlendirildiği zaman hastaların %80'e varan oranlarda halsizlik, iştahsızlık, güçsüzlük, hafif kognitif ve nöromusküler fonksiyon kaybı gibi nonspesifik semptomlar tariflediği anlaşılabılır ancak bu hastalar sıklıkla asemtomatik olarak düşünülür (149) .

Tablo 2.4.PHPT'nin Biyokimyasal Prezantasyonu(142)

PHPT	KALSİYUM	PTH
Klasik PHPT	YÜKSEK	YÜKSEK
Normokalsemik PHPT	NORMAL	YÜKSEK

PHPT: Primer Hiperparatiroidizm, PTH: Paratiroid hormon

Normokalsemik PHPT’de başka bir nedene bağlanmayan ve 3-6 ay arayla en az 2 defa doğrulanmış PTH yüksekliğiyle birlikte, normal total ve iyonize kalsiyum düzeyi, düşük veya normal fosfor düzeyi ile karakterizedir (Tablo2.4) (3). D vitamini eksikliğine bağlı sekonder hiperparatiroidide de bu tablo sık görülür. Tanı için PTH yüksekliğine neden olacak diğer nedenlerin ekarte edilmiş olması gereklidir (Tablo 2.5). Normokalsemik pHPT denmesi için D vitamini düzeyi bazı yazarlar alt sınırın 20 ng/ml olması gerektiğini işaret ederken bazı çalışmalarda ise alt sınır 30 ng/ml olarak bildirilmiştir (150–152). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada hiperparatiroidizm tanısı için vitamin D, yaş ve kalsiyum değerlerinin kullanıldığı formül ve nomogram geliştirilmiştir ve PHPT’de %100, Normokalsemik pHPT’de %84 ve PHT olan ve PTH düzeyi normal olanlarda ise %54 oranında doğru olarak tanımlayabilmiştir (153). Bu kavram ilk olarak bundan 50 yıl önce kullanılmış fakat PTH’nun ölçümündeki zorluklar nedeniyle tartışmalı sayılmıştır. Son 10 yılda, ABD’de PTH testlerinin mevcudiyeti ve yaygın kullanımı ile bu durum artarak saptanmaya başlanmıştır (154). 2008 yılında asemptomatik PHPT’nin tedavisi hakkındaki üçüncü uluslararası seminerde normokalsemik pHPT resmi olarak tanınmıştır (142). Lowe ve ark.’nın yaptıkları bir çalışmada 37 normokalsemik pHPT hastada %57 osteoporoz, %11 fragilite kırığı, %14 nefrolityazis tesbit edilmiştir. Amaral ve ark.’da normokalsemik PHPT ve hafif hiperkalsemik hastalar arasında kırık ve nefrolityazis açısından fark bulamamışlardır. Bazı çalışmalarda %40 hastada hastalık progresyonu izlenirken popülasyon çalışmalarında ilerleme görülmemiştir. Hastalar semptomatik ya da asemptomatik PHPT’ nin özelliklerine sahip olabilir, ancak hastalığın progresyonuna etki eden faktörler bilinmemektedir (115).

Tablo 2.5. Normokalsemik Primer Hiperparatiroidizm Tanısında Ekarte Edilmesi Gereken Durumlar (155)

Normokalsemik PHPT Tanısında Dışlanması Gereken Durumlar
Vitamin D eksikliği / Yetersiz D vitamini düzeyleri
Kronik böbrek hastalığı / Azalmış eGFR
İlaçlar

-Bisfosfonatlar
-Denosumab
-Lityum
-Diüretikler
-Antikonvülzanlar
-Lityum
-PPI
Düşük kalsiyum alımı / Malabsorbsiyon / Emilim bozuklukları
İdiyopatik hiperkalsiüri
PTH ölçüm hataları / İmmünoassay interferansı
Geçici veya akut durumlar / Elektrolit bozuklukları
Ailevi hipokalsiürik hiperkalsemi

PHPT: Primer Hiperparatiroidizm, eGFR: Glomerüler filtrasyon hızı

2.3.4 Semptom ve Bulgular

PHPT hastalarının büyük çoğunluğu nefrolitiyazis ya da yaygın kemik hastalığı gibi klasik semptomlar olmadan rutin biyokimyasal incelemelerle tanı aldıklarından dolayı semptom ve bulgular geniş bir yelpazededir (156). Hastaların semptomları; kalsiyum düzeyine ve hastalığa maruziyet süresine göre değişmektedir.

Renal Tutulum

Semptomatik hastalarda en sık karşılaşılan komplikasyon nefrolitiyazis ve hiperkalsiüri iken nefrokalsinozis oldukça nadir görülmektedir. Hiperkalsiüri; diyet kısıtlaması olmaksızın 24 saatlik idrarla atılan üriner kalsiyum miktarının, kadınlarda 250 mg'ın erkeklerde ise 300 mg'ın üzerinde olmasıdır (157). PHPT hastalarında oluşan hiperkalsiüri ise; kalsiyum atılımının, PTH etkisine rağmen böbreklerin kalsiyum geri emilim kapasitesinden daha fazla olması durumunda gerçekleşir (158). PHPT' li hastaların %15-20' sinde nefrolitiyazis varken,

nefrolitiazis olan hastalarının %5' inde PHPT eşlik eder. Nefrolitiazisi olup normokalsemik olan hastalarda serum kalsiyumu normal düzeyin üst sınırında olabilir. Bu durumda hiperkalsemi aralıklı olabileceğinden PHPT' den şüphelenilmelidir ve kalsiyum ölçümü aralıklı olarak tekrarlanmalıdır.

Kronik böbrek yetmezliği ve tübül fonksiyon bozuklukları özellikle konsantrasyonda azalma bir diğer tutulum şeklidir. Asemptomatik hastaların %17'sinde glomerüler filtrasyon hızı (GFR)60 ml/dakikanın altına indiği gösterilmiştir (159).Böbrek yetmezliğinin düzeyi hiperkalseminin derecesi ve süresine bağlıdır. Paratiroidektomi sonrasında renal fonksiyonlardaki regresyon önlenmiş ancak düzelmesi ile ilgili net bir sonuç gösterilememiştir (160). Paratiroidektomi sonrası nefrolitiazis oluşma riski topluma oranla daha yüksek olsa da genel olarak anlamlı ölçüde azalmaktadır (158).

İskelet sistemi bulguları

Günümüzde; klasik PHPT'nin kemik bulgularından olan osteitis fibroza sistika oldukça nadir görülmektedir. Osteoklastom, kemik kistleri, kafatasında buzlu-cam görünümü, atılmış tuz biber görünümü, klavikulanın distal 1/3'ünde radyolojik kayıp, falangeal subperiostal kemik rezorpsiyonu, kist ve Brown tümörleri gibi diğer kemik bulgularına hastaların %5'inden azında rastlanmaktadır(10).Buna karşılık, subklinik kemik bulguları daha yaygındır. Bunların başında artmış osteoklastik aktivite sebebiyle subperiostal rezorpsiyon gelir. Normal bireylerde PTH pulsatil ve sirkadiyen ritimde salgılanarak anabolik ve katabolik süreçler üzerindeki dengeyi korur. Ancak PHPT hastalarında sürekli artmış halde salınan PTH, reseptör aktivatör nükleer kappa β ligand aracılığıyla kemik kaybına sebep olur (161). Kemik mineral dansitesi (KMD) ölçümü hastalığın yönetiminde çok değerlidir ve vertebra, kalça ve ön kol distal uç ölçümü önerilmektedir. Tipik olarak KMD düşüktür ve kemik döngü belirteçleri yüksektir. Asemptomatik hastalarda kemik bulguları daha çok KMD'de azalma ve özellikle radiusun distal 1/3'ünde kortikal kemik kaybı ile gider. Lomber vertebrae nisbeten korunmuştur. İlerlemiş vakalarda; sadece kortikal kemik değil, trabeküler kemiğin

de PHPT'den etkilendiği gösterilmiştir (162). Birçok hastanın Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri (DXA) ile yapılan değerlendirmelerinde kortikal kemik kayıpları saptanmış olup, hastaların osteopenik veya osteoporotik süreçte olduğunu gösterilmiştir (163). Hastalık sürecinin devam etmesi halinde fraktür riski de artmaktadır ve paratiroidektomi ile fraktür riskinin azaldığı, kemik lezyonlarının gerilediği, KMD'sinde artış olduğu gösterilmiştir (164). Kırık riski 2-3 kat artmaktadır ancak yaş ve kadın cinsiyet kırık için ek risk faktörleridir. Bununla birlikte literatürde semptomatik olan ve olmayan gruplar arasında vertebral kırık açısından anlamlı fark olmadığı ve kortikal kırıklara benzer oranlarda vertebral kırık olduğuna dair veriler mevcuttur (165) .

Kardiyovasküler bulgular

Hafif hiperkalsemi kardiyovasküler mortalite ile ilişkilendirilmezken, orta veya şiddetli derecede hiperkalseminin mortalite üzerine etkisi gösterilmiştir (166). Asemptomatik koroner arter hastalığı, hipertansiyon, aterosklerotik hadiseler, kapak kalsifikasyonu ve sol ventrikül hipertrofisi ile PHPT ilişkilendirilmektedir (161,167). Kardiyovasküler bulguların paratiroidektomi sonrası düzeldiğine dair veriler kısıtlıdır ve ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Nöropsikiyatrik Bozukluklar

Kalsiyumun nörotransmitter salınımında anahtar rolü vardır. Hiperkalsemi; sinaptik bağlantılarda sorunlara yol açabilmektedir. Diğer yandan, PTH yüksekliği de, kardiyovasküler fonksiyonlar üzerindeki uzun dönem etkisi ile bilişsel değişimlere sebep olmaktadır (161) .

Hiperkalsemi; yorgunluk, uyku bozukluğu, depresyon, anksiyete ile ilişkilendirilmiştir. Yine letarji, depresif duygu durum, psikoz gibi bilişsel bozukluklar ve nonspesifik bulgularla ilişkilendirilmektedir. Paratiroidektomi sonrası bu nörolojik semptomların gerilediği görülmüştür (168).

Nöromuskuler Bozukluklar

Yorgunluk ve güçsüzlük yaygın olup ayrıca periferik nöropati de gelişebilir. Tip II kas liflerinin atrofisi ile seyreden nöromusküler sendrom bugün nadir görülmektedir. Bir çalışmada paratiroidektomiden 4 hafta sonra kas kuvvetinin ve ince motor hareketlerin arttığı gösterilmiştir (3).

Glikoz Metabolizması Bozuklukları ve Vücut Ağırlığı

Bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diabetes mellitus sıklığının arttığı bazı çalışmalarda saptanmıştır. Bir meta-analizde bu hastaların yaşlılarından ortalama 3.3 kilo daha ağır, vücut kitle indekslerinin (VKİ) de 1.1 kg/m² yüksek olduğu gözlenmiştir. Paratiroidektomi sonrası VKİ’nde azalma olmamıştır (169).

Gastrointestinal Sistem Bulguları

Bulantı, kusma, kilo kaybı, dispepsi, peptik ülser, konstipasyon ve pankreatit %20 oranında görülür (54).

Hiperkalsemiye Bağlı Semptomlar

PHPT’nin en sık prezentasyonu rutin biyokimyasal tarama esnasında saptanan asemptomatik hiperkalsemidir. Semptomatik vakalardaki klasik semptomlar ise artmış PTH ve hiperkalsemiye bağlıdır. Hiperkalsemiye bağlı olarak bulantı-kusma, poliüri, polidipsi, konstipasyon, kas güçsüzlüğü, kemik ağrıları ve konfüzyon gibi semptomlar görülebilir (170). Oluşabilecek semptomlar Tablo 2.6’da belirtilmiştir.

Tablo 2.6. Hiperkalseminin Klinik Özellikleri (170)

RENAL	Poliüri-Polidipsi, Nefrolitiazis, Nefrokalsinozis, Renal Yetmezlik, Nefrojenik Diabetes İnsipitus
GASTROİNTESTİNAL	Anoreksi, Bulantı- Kusma, Konstipasyon, Peptik Ülser, Pankreatit

KAS-İSKELET	Kas güçsüzlüğü, Kemik ağrısı, Osteopeni, Osteoporoz
NÖROLOJİK	Odaklanamama, Yorgunluk, Konfüzyon, Stupor, Koma
KARDİYOYASKÜLER	QT kısalması, Bradikardi, Hipertansiyon

Hastalarda dispepsi, kas ağrısı, kemik ağrısı, depresyon, uyku problemleri gibi saptanan nonspesifik bulgular, her ne kadar tanı için bir dayanak oluşturmada, operasyon sonrası PHPT hastalarında önemli ölçüde bu şikayetler açısından iyileşme görülmüş, hayat kalitelerinde artış saptanmıştır (156,171).

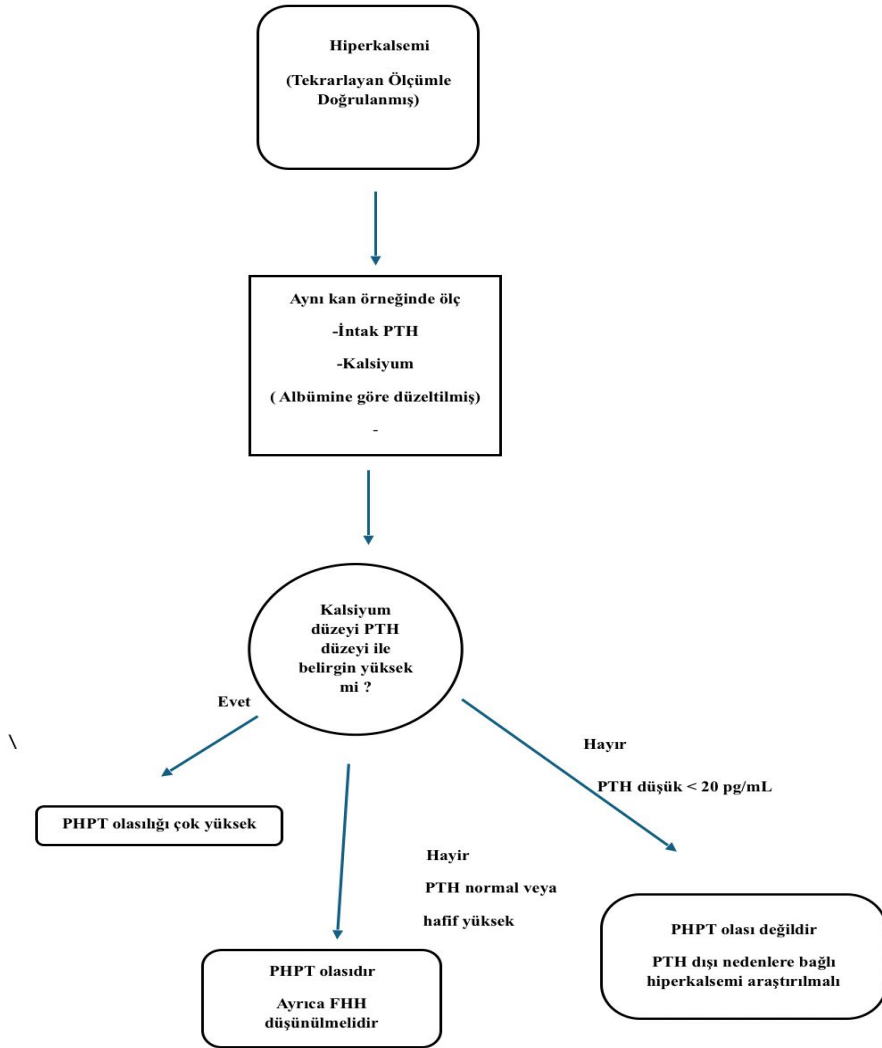
2.3.5 Tanı

PHPT en sık asemptomatik hiperkalsemi ile karşımıza çıkar. Rutin tetkiklerde rastlantısal olarak hiperkalsemi görüldüğünde akla ilk gelmesi gereken hastalıktır. Biyokimyasal olarak doğrulama gereklidir. PTH düzeyinin yüksek veya hiperkalsemiye rağmen normal aralıkta kalması, PHPT için tanısaldır. Normal kalsiyum seviyelerinde bile PTH'nin baskılanmaması tanı lehinedir. PTH düzeylerinin belirgin yüksek olmadığı hastalarda ise sekonder nedenler dışlanmalıdır. PHPT'de total kalsiyum düzeyi genellikle 10.5 mg/dL'nin üzerinde, iyonize kalsiyum ise 1.35 mmol/L'den fazla bulunur. Ancak total kalsiyum düzeylerinin serum albüminine göre düzeltilmesi gerekir. Artmış PTH etkisi nedeniyle fosfat atılımı böbrekten artar, bu da serum fosforunun genellikle 2.5 mg/dL'nin altına düşmesine yol açar. Düşük fosfor düzeyleri, hiperkalsemiyle birlikte değerlendirildiğinde PTH fazlalığına işaret eder (172). Vitamin D eksikliği, sekonder PTH artışına neden olduğu için tanı öncesi mutlaka değerlendirilmelidir. 25-OH D düzeyinin ≥ 30 ng/mL'ye çıkarılması, PHPT tanısında yanlış pozitif PTH yüksekliğini önler. D vitamini replasmanı sonrası PTH düşerse sekonder hiperparatiroidizm düşünülmelidir (173). PHPT tanısında 24 saatlik idrarla kalsiyum atılımı ölçümü tanı ve ayırıcı tanı için önemlidir. Ailevi hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH) olgularında idrar kalsiyum atılımı düşük

olup, kalsiyum/kreatinin klirens oranı <0.01 'dir. Buna karşın PHPT'de bu oran genellikle >0.02 'dir (165). Bu test aynı zamanda taş hastalığı riskini de gösterir. Ayrıca hiperkalsemili hastada eşlik eden nefrolitiazis ve osteoporoz da hiperparatiroidizmi desteklemektedir.

Hiperkalseminin ayırıcı tanısı çok geniştir. Hiperkalseminin hastanede yatan hastalarda en yaygın nedeni maligniteyken ayaktan hastalardaki en yaygın nedeni PHPT'dir (115,174). Ciddi hiperkalsemi (>13 mg/dL) PHPT'de nadirdir; bu düzeylerde kalsiyum daha çok maligniteye bağlı hiperkalsemi olgularında görülür (175). Tanısı; böbrek yetmezliği, intestinal emilim sorunları, D vitamini eksikliği ve renal kaçış sendromu gibi sekonder hiperparatiroidinin yaygın nedenleri dışlanarak, yüksek serum kalsiyum seviyesine eşlik eden uygunsuz intakt PTH yüksekliği ile doğrulanır (114). Maligniteye bağlı hiperkalsemilerde ilerlemiş hastalıkla ilişkili tipik semptomları olur ve PTH seviyeleri genellikle baskılıdır. PTH ölçümü yapan üçüncü kuşak immünoradyometrik testler PHPT ile maligniteye bağlı hiperkalseminin ayırt edilmesini sağlamıştır. Tümörden ektopik PTH'nun salgılanması nadir olarak bildirilmekle birlikte malignite ilişkili hiperkalsemi yaygın olarak tümör tarafından salınan paratiroid hormon ilişkili peptit (PTHrP) aracılığı ile olur ve PTH için olan immün testlerle saptanmaz (174).

Tablo 2.7. Yetişkinlerde Primer Hiperparatiroidizm Tanısı(176)



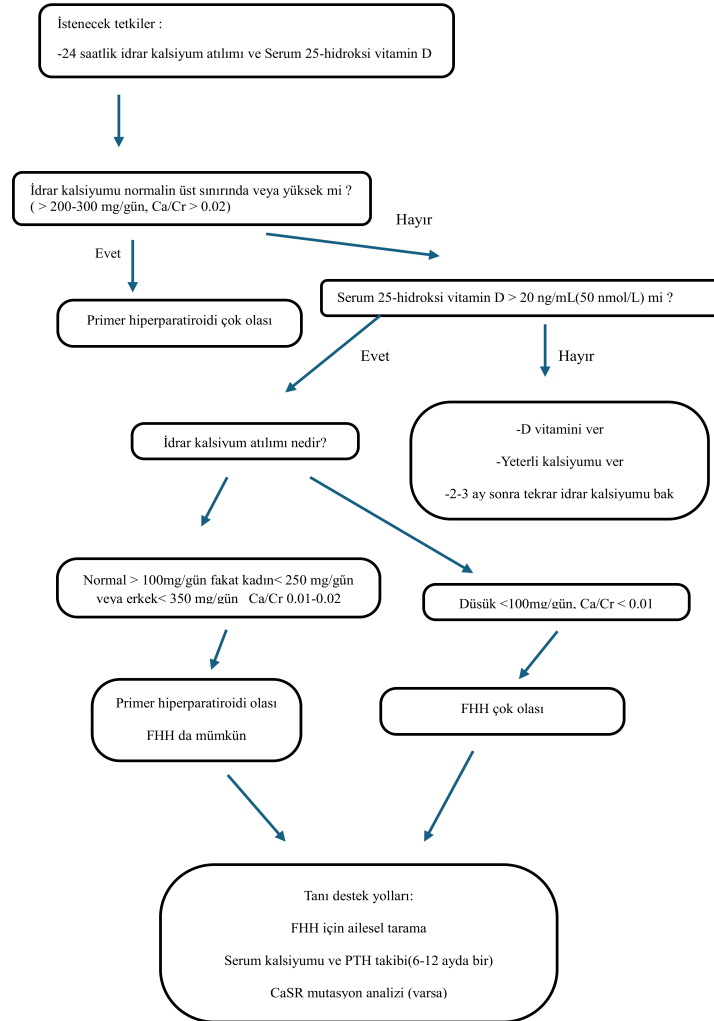
FHH: Ailevi hipokalsiürik hiperkalsemi, PTH: Paratiroid Hormon, PHPT:Primer Hiperparatiroidizm

PHPT' den şüphelenilmesi durumunda ilk olarak biyokimyasal testler istenmelidir. Serum total/ionize kalsiyum, PTH, fosfor, kreatinin, albümin, 25-OH vitamin D ve 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyleri değerlendirilmelidir (143) .

Tanı konması basit olmasına rağmen, biyokimyasal değerlendirme bazen karmaşık bir tablo ortaya koyabilir. Biyokimyasal olarak öngörülemeyen tipler, tanı oranının artmasıyla ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, PHPT normal serum PTH ve/veya kalsiyum seviyeleriyle de prezente olabilir (Tablo 2.3)

Son kılavuzlarda PHPT'nin tanısında: iyonize kalsiyum ölçümünün yaygın olmaması nedeni ile, iyonize kalsiyumun değil total kalsiyumun kullanılması gerektiğini önerilir (3). Total serum kalsiyum düzeyi, albümine göre düzeltilmelidir. Düzeltilmiş kalsiyum hesaplaması serum albümindeki her 1 gr/dl azalma için total kalsiyum 0.8 mg/dl artırılmalıdır. Hastaların %80-90' ında PTH normal sınırların üstünde, %10-20 hastada ise hafif yüksek ya da normal sınırlar içindedir. PTH düşük ya da normal değer alt sınırında ise PTH bağımlı olmayan hiperkalsemi sebepleri araştırılmalıdır. 24 saatlik idrarda kalsiyum ölçümü PHPT'de renal komplikasyon riskini değerlendirmek ve PHPT ile FHH ayırıcı tanısını yapmak için ölçülmelidir. PHPT'de hastaların idrar kalsiyumu >200 mg/gün beklenir ve %40'ında hiperkalsiüri mevcuttur. İdrar kalsiyumun>200 mg/gün olması FHH'yi dışlatır. Kalsiyum ekspresyonu <200 mg/gün ise FHH ya da vitamin D eksikliği eşlik ettiği PHP düşünülmelidir. Diyetle alınan kalsiyum düşüklüğü de bu tabloya neden olur. FHH hastalarının %75'inde idrar kalsiyum <100 mg/gün olarak görülür (177). FHH ile PHPT ayırmada kalsiyum/kreatinin klirens oranı da yararlı olabilir. Kalsiyum /kreatin klirensi; (24 saat idrar kalsiyum xserum kreatinin)/(Serum kalsiyum x 24 saat idrar kreatinin) <0.01 ise FHH, >0.02 ise PHPT tanısı daha muhtemeldir. 0.01 ile 0.02 ara değerdir ve ayırıcı tanı için genetik test yapılmalıdır (177–180).

Tablo 2.8. Yetişkinlerde Asemptomatik Primer Hiperparatiroidizm ve Ailesel Hipokalsiürik Hiperkalsemi Arasında Ayrımı(176)



FHH: Ailevi hipokalsiürik hiperkalsemi, Ca: Kalsiyum, Cr: Kreatinin, PTH: Paratiroid Hormon, CaSR: Kalsiyum Duyarlı Reseptör

PHPT’de D vitamini replasmanı yapılmasıyla beraber idrar kalsiyum miktarında artış görülür bu da PHPT’yi FHH’den ayırır(181). PHPT’ de 25(OH) vit D’den 1,25 dihidroksi vitamin D (kalsitriol)’ e dönüşüm daha fazla olur ve dolayısıyla kalsitriol düzeyleri normal veya artmıştır. Ancak tanı için spesifikliğı olmayıp istenmesi gerekli değildir (182).

Hastaların çoğunda genetik test ihtiyacı olmamakla beraber–klinik şüphe durumunda bakılabilir. PHPT ile FHH ayırt etmek için kalsiyum algılayıcı reseptör (CasR) mutasyonu bakılması gerekebilir (183). Ayrıca Cyclin D1/PRAD1, RET, MEN1 ve HRPT2 geni bakılabilir (183) .

Genetik tetkik aşağıdaki durumlarda istenmelidir (184)

- <30 yaş hastalarda,
- Öykü veya görüntüleme ile multigland hastalığı olanlarda,
- Ailede hiperkalsemi
- MEN1, MEN2A, MEN4 veya Hiperparatiroidizm çene tümörü sendromu gibi sendromik hastalık öyküsü olanlarda
- Atipik paratiroid adenomu ve paratiroid karsinomu olan hastalarda genetik danışmanlık ve değerlendirme düşünülmelidir.
- FHH şüphesi

Ayrıcı Tanı

PHPT genellikle yüksek veya normal PTH seviyelerine sahip semptomatik veya asemptomatik hiperkalsemi şeklinde prezente olur. PHPT malignite gibi PTH ile ilişkisiz hiperkalsemi durumlarından, ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH) ve sekonder hiperparatiroidizm gibi diğer hastalıklardan ayırt edilmelidir. (Tablo 2.9)

Malignite

PHPT ile ayırımı kolaydır. Bu hastalarda malignite kliniği çoğu zaman vardır. Kalsiyum yüksek düzeyde olup daha semptomatiktir. Nadiren PHPT ile eş zamanlı görülebilir ya da ektopik PTH salgılayan tümör vardır. Malignitede genellikle tümör tarafından salınan paratiroid hormon ilişkili peptit (PTHrP) aracılığı ile kalsiyum yüksekliğiyle gelişir ve bu sebeple PTH düzeyi düşüktür (174).

Ailevi Hipokalsürik Hiperkalsemi (FHH)

Otozomal dominant (OD) geçişli nadir bir hastalıktır. Kalsiyuma duyarlı reseptör (CASR) gen mutasyonu nedeniyle hem böbrekte hem de paratiroid bezde kalsiyum reseptör algılamasının bozulduğu hereditör bir hastalıktır. Hafif hiperkalsemi, normal/hafif artmış PTH, düşük idrar kalsiyum atılımı ile karakterizedir (178,180). Aile hikayesi mevcut olup genç yaşta tespit edilir, hiperkalsemi semptomları olmaz ve idrar magnezyum atılımı da azalmıştır. Bununla birlikte PHPT ile ayırıcı tanıda idrar magnezyumunun ölçümü önerilmemektedir. FHH tipik olarak paratiroidektomi gerektirmez ve tedavi edilmeyecek iyi huylu bir kalıtsal durumdur. Bu sebeple PHPT ayırımı önemlidir. Birbirinden ayıran en önemli özellik, düşük idrar kalsiyum atılımı ve kalsiyum/kreatinin (Ca/Cr) klirens oranıdır. (Tablo 2.9).

Tablo 2.9. Primer Hiperparatiroidizmin Ayırıcı Tanısı Bulguları(176)

HASTALIK	LABORATUAR TESTİ				
	İntakt PTH	Serum Kalsiyum	İdrar kalsiyum(mg/24saat)	Ca/Cr klirensi	25OHD vitamini
PHPT	Yüksek normal veya Yüksek	Yüksek	Normal veya Yüksek	Genellikle >0,02	Normal Düşük- normal veya Düşük
Malignite	Düşük(<20pg/mL)	Yüksek	Genellikle Yüksek		Türe bağlı
FHH	Normal veya Hafif Yüksek	Yüksek	Genellikle Düşük(<100)	<0.01	Normal
D vit eksikliği olan PHPT	Yüksek	Normal veya Yüksek	Düşük-normal veya Düşük(<200)		Düşük (<20pg/mL)
Normokalsemik PHPT	Yüksek	Normal	Normal		Normal
D Vit eksikliğine bağlı ikincil hiperparatiroidizm	Yüksek	Normal veya düşük	Düşük		Düşük (<20pg/mL)

PHPT: Primer Hiperparatiroidi, PHT: Paratiroid Hormon, Ca: Kalsiyum, Cr: Kreatinin, FHH: Ailevi hipokalsürik hiperkalsemi, 25OHD :25-hidroksi D vitam

Normokalsemik PHPT

PTH seviyesinin artışına neden olabilecek bir sebep olmadan total serum kalsiyumu ve iyonize serum kalsiyum düzeylerinin sürekli normal, parathormon düzeyinin yüksek olmasıdır(185,186).Tanı albümine bağlı normal total ve iyonize kalsiyum konsantrasyonları ile doğrulanmalıdır(3,154). Tanı koyabilmek için 25-OH vitamin D düzeyinin 30 ng/mL (75 nmol/L)' nin üstüne çıkarılması önerilmektedir(185). Bazen normokalsemik olan hastalar, D vitamini düzeyi 30 ng/mL'nin üzerine çıkarıldığında hiperkalsemik hale gelirler. Bu durumda tanı normokalsemik hiperparatiroidizm değil PHPT'dir.Sekonder hiperparatiroidizm sebeplerinin ekarte edilmesi gerekir(115).(Tablo 2.10)

D Vitamin Eksikliği Olan PHPT

Serum kalsiyumu yüksek veya normal, PTH yüksek, idrar kalsiyumu normal veya düşüktür. PHPT'li hastalarda eş zamanlı D vitamini eksikliği de sık görüldüğünden tüm hastalara D vitamini ölçümü yapılmalı ve 20 ng/ml'nin altındaki değerlerin herhangi bir tedavi kararı vermeden önce replase edilmesi önerilmektedir (187).

İlaçlar

Tiyazidler idrar kalsiyum atılımını azaltarak hafif hiperkalsemiye neden olurlar. PHPT tanısı için ilaç kesildikten 3 ay sonra serum kalsiyumu ve PTH tekrar ölçülmelidir (188).

Lityum, paratiroid bezin kalsiyum duyarlılığını azaltır ayrıca idrar kalsiyum atılımını da azaltır ve hiperkalsemiye neden olur. FHH benzeri bir tabloya neden olur. Ayrıca paratiroid hiperplazisine neden olmaktadır (189). Hastanın psikiyatrik durumu elverirse lityum kesildikten 1-4 hafta sonra testler tekrarlanmalıdır (188). Uzun yıllar lityum kullanım öyküsü olan hastalarda ilaç kesilse dahi hiperkalsemi gerilemeyebilir.

Bisfosfonatlar kemik rezorpsiyonunu baskılayarak kalsiyum mobilizasyonunu azaltırlar; serum kalsiyum seviyelerinde hafif düşme yaratabilir ve PTH'nin kompensatuar olarak artmasına neden olabilir (190).

Denosumab osteoklast aktivitesini güçlü biçimde inhibe eden bir anti-rezorptif ajan olarak, uygulama sonrası kısa dönemde kalsiyum düzeyinde geçici azalma yapabilir. Bu düşme, PTH'nin kompensatuar bir artışı ile yanıtlanabilir ancak bu yanıt geçicidir (191).

Sekonder Hiperparatiroidizm

Paratiroid bezinin azalmış hücre dışı kalsiyum seviyesine uygun şekilde yanıt verebilmesiyle ortaya çıkar. PTH artar, kalsiyum, bağırsak emilimini artırır ve

kemik rezorpsiyonunu arttırılır. Bu nedenle, yüksek PTH ve normal veya düşük serum kalsiyum konsantrasyonları ile karakterize edilir. Sekonder hiperparatiroidizm, böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda, D vitamini üretiminde bozulma olan hastalarda, yetersiz kalsiyum alımı veya emilimi olan hastalarda, D vitamini eksikliği veya malabsorbsiyona neden olan gastrointestinal hastalıklarda ortaya çıkabilir. (Tablo 2.10)

Tablo 2.10. Sekonder Hiperparatiroidizmin Nedenleri(176)

Sekonder Hiperparatiroidizm Nedenleri
Kronik Böbrek Hastalığı
-Bozulmuş kalsitriol üretimi
-Hiperfosfatemi
-Hipokalsemi
Azalmış Kalsiyum Alımı
Kalsiyum Malabsorpsiyonu
-D vitamini Eksikliği
-Bariatrik Cerrahi
-Çöliyak Hastalığı
-Pankreas Hastalığı (Yağ malabsorpsiyonu)
Böbrek Kalsiyum Kaybı
-İdiyopatik Hiperkalsiüri
-Döngü Diüretikleri
Kemik Rezorpsiyonunun İnhibisyonu
-Bisfosfonatlar
-Denosumab
Aç Kemik Sendromu

D Vitamin Eksikliğine Bağlı Sekonder Hiperparatiroidizm

Dünya genelinde sık bir durumdur. D vitamin düzeyi ile PTH düzeyi arasında ters bir ilişki vardır.D vitamini değeri düştüğünde paratiroid bezleri PTH

sentez ve salgısını arttırarak cevap verir. PTH artışına neden olan eşik değeri halen tartışmalıdır.

Kronik Böbrek Hastalığı

Glomerül filtrasyon oranı 60 ml/dk' nın altına düştüğünde parathormon düzeyi artmaya başlar (192).

İdiyopatik Hiperkalsiüri

Hiperkalsiüri olan hastalarda idiyopatik hiperkalsiüri ile normokalsemik PHPT ye bağlı hiperkalsiüriyi ayırt etmek tiyazid tedavisi verilir. Genellikle düşük doz (12,5-25 mg/gün) hidroklorotiazid verilir. Tiyazid etkisiyle idiyopatik hiperkalsiüri hastalarda idrar kalsiyumu düşer, artmış olan parathormon değeri normale döner. Ancak normokalsemik PHPT'li hastalarda ise yüksek idrar kalsiyumu ve PTH yüksekliği devam eder. Hatta bu hastalar hiperkalsemik hale bile gelebilir (143).

Loop diüretikleri

Loop diüretikleri ile tedavi edilen hastalarda idrar kalsiyum atılımı artışı ve PTH yüksekliği görülebilir.

Kalsiyum Malabsorbsiyonu ile İlgili Gastrointestinal Hastalıklar

Çölyak hastalığı, bariyatrik cerrahi veya diğer nedenlerle yapılan biliopankreatik diversiyon ameliyatları, pankreatik diversiyon ameliyatları, pankreatik hastalıklara ve diğer bazı nadir görülen hastalıklara bağlı kalsiyum malabsorbsiyonu gelişebilir (193,194). Bu hastalar genelde klinik bulgular verirler.

Bu hastalarda normalin alt sınırına yakın kalsiyum, D vitamini yetmezliği ve düşük idrar kalsiyumu değerleri tanı koymada yardımcı olabilir (185).

İlaçlar

Denosumab ve bisfosfonatlar PTH değerini fizyolojik olarak yükseltirler (3). Denosumab 6 aylık aralarla enjeksiyon şeklinde uygulanır ve PTH artışı enjeksiyondan sonraki yaklaşık ilk 3 aylık dönemde görülmektedir (3).

Diğer Endokrin Hiperkalsemi Nedenleri

Tirotoksikoz

Tirotoksikozu olan hastaların %15-20'sinde hafif hiperkalsemi(10,5-11,5mg/dL) görülebilir. Bunun sebebi artmış tiroid aktivitesine bağlı kemik rezorpsiyonunda artış olmasıdır. Tiroid hormon düzeyinin normale dönmesi ile hiperkalsemi geriler (195).

Adrenal Yetmezlik

Addison krizleri ile ilişkilendirilmiştir. Olası nedenler; hemokonsatrasyon, hipovolemi, artmış proksimal tübüler kalsiyum Emilimi ve artmış kemik rezorpsiyonudur, volümün yerine konması ve steroid tedavisi ile düzelir(196).

Feokromasitoma

Eşlik eden PHPT nedeniyle hiperkalsemi olabileceği gibi (MEN 2A), feokromasitomanın kendisine bağlı hiperkalsemi de görülebilir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, kitlenin çıkarılmasıyla kalsiyumun normale döndüğün bildirilmektedir, tümörden sentezlenen faktörler, katekolaminler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (197).

Akromegali

Akromegalide hiperkalsemi %8 hastada bildirilmiştir ve genellikle eşlik eden PHPT'ye sekonder görülür. Hiperkalsiüri ve nefrolitiazis de bu hastalarda görülebilir (198).Literatürde, granüloamatöz hastalıklarda da görüldüğü gibi, 1,25 (OH) D vitamini sentezinde artış sonucu gelişen hiperkalsemi vakaları bildirilmiştir (199).

Granülamatoz Hastalıklar

Granüloamatöz hastalıkların pek çoğuyla birlikte hiperkalsemi görülmüştür (200). Sarkoidoz ve tüberküloz en sık görülen sebeplerdir (201,202). Bunların dışında berilyozis, parakoksidiomikozis, histoplazmozis, kandidiazis, Crohn Hastalığı, Langerhans hücreli histiositoz (histiositozis X, eozinofilik granülom), lepra, kedi tırmığı hastalığı, Wegener Granüloamatozu'nda da hiperkalsemi görülebilir.

25(OH)D vitamininden PTH'dan bağımsız 1-alfa hidroksilaz aktivitesi ile, ekstrarenal 1,25(OH)₂ D vitamini (kalsitriol) sentezlenmesi sonucuyla hiperkalsemiye neden olur. Aktive mononükleer hücreler (genellikle makrofajlar) tarafından akciğer veya lenf nodunda üretim gerçekleşir (203). Normalde mononükleer hücrelerde kalsitriol sentezi otokontrol ile düzenlenir ancak granüloamatöz hastalıklarda bu kontrol interferon gama aracılığı ile kaybolmuştur (204). Sarkoidozda da, tüberkülozda da temel mekanizma artmış kalsitriol düzeyi nedeniyle bağırsaktan artmış kalsiyum Emilimi ve kemik rezorpsiyonunda artış da buna eşlik eder (203,205)

2.3.6 Lokalizasyon Yöntemleri

Ultrasonografi (USG):

Ultrasonografi, kolay uygulanması ve noninvaziv olması nedeniyle lokalizasyon amacı ile sık kullanılan bir lokalizasyon yöntemidir. USG'nin primer hiperparatiroidide büyümüş glandların lokalizasyonunu saptamada sensitivitesi %67-87 arasındadır (206–209). Çift adenomları saptamada US'in duyarlılığı %40 olarak saptanmıştır (206).USG başarısı uygulayıcının tecrübesi, cerrahi öyküsünün varlığı, multinodüler guatr olup olmadığı gibi faktörlere bağlıdır. Atipik lokalizasyon, cerrahi öyküsü, multinoduler guatr duyarlılığı düşürür. Tiroid nodülleri, lenf ganglionları ve vasküler yapılar yanlış pozitif US sonuçlarına, küçük adenomlar ve ektopik lokalizasyonlar ise yanlış negatif USG sonuçlarına neden olur.

Sintigrafi:

Paratiroidlerin nükleer tıp görüntülemesi çift fazlı teknesyum sestamibi sintigrafisi veya çift ajanlı sestamibi teknikleri ile yapılır. Normal tiroid dokusu sestamibiye hızla atarken, paratiroidler sestamibiye geç elimine eder. Erken ve geç sestamibi görüntüleri arasındaki fark, paratiroid adenomunun görüntülenmesini sağlar (210).Sestamibi sintigrafisinin sensitivitesi %50-100 ve spesifitesi %75-100 arası raporlanmıştır. Yüksek kaliteli çalışmalarda, teknik optimal olarak kullanıldığında ortalama sensitivite %90,7, spesifite %98,7 bulunmaktadır (211). Double adenomları saptama oranı %6 ile 30 arasındadır (212). Tc-99m metoksi izobütil izonitril (MIBI) ve USG'nin ortak sensitivitesi %95'in üzerinde olup, her iki yöntemin tek başına olan sensitivitesinden daha yüksektir (212). Tiroid patolojisi eşlik ettiğinde ise MIBI ve USG'nin ortak sensitivitesi %85, tek başına MIBI'nin sensitivitesi %73 ve USG'nin sensitivitesi %53 olarak bulunmuştur (213).

Bilgisayarlı Tomografi, Magnetik Rezonans:

Bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonansın sensitivitesi %60-80 arasında olup genellikle nüks ve persistan hiperparatiroidide veya diğer lokalizasyon yöntemlerinin lezyonu lokalize etmede başarısız olduğunda kullanılır (214).

Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT):

Paratiroid adenomu tespitinde ^{99m}Tc-Sestamibi sintigrafiye, SPECT eklenirse eğer başarı oranı artmaktadır. Bu tarama yönteminin özellikle boyunda derin planlarda ya da mediastende yerleşmiş, ektopik paratiroid adenomunu göstermede daha başarılı olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda adenomlar için pozitif prediktif değeri %95 olarak bulunmuştur (215).

Selektif Venöz Kateterizasyon İle PTH Ölçümü ve Anjiyografi:

Diğer noninvaziv lokalizasyon çalışmalarından sonuç alınamayan, boyun operasyon öyküsü olan, nüks ve persistan hiperparatiroidide kullanılan invaziv bir yöntemdir. Ancak bu tetkik tam lokalizasyondan ziyade hangi tarafın explore edileceğini belirler. PTH düzeyindeki iki kat artış patolojik tarafı belirler. Selektif venöz kataterizasyon ile PTH ölçümünün sensitivitesi %63-83 arasındadır (216).

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB):

Paratiroid lezyonlarından USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi ile sitolojik inceleme ve PTH tayini yapılabilir. Paratiroid bezinden İİAB ile alınan aspiratta PTH düzeyi araştırılması ile patolojik bezin tanınması çalışması ilk kez 1983 yılında, J.L. Doppman tarafından yayınlanmıştır(217) .Ultrasonografi veya BT eşliğinde yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisi paratiroid bezini, lenf nodu ve tiroid nodülünden ayırmada kullanılabilir (218).

İntraoperatif Ultrason:

Preoperatif lokalizasyon yöntemlerine ek olarak kullanıldığı zaman, operasyon esnasında adenomun yerini daha kolay bulmamızı sağlar. Özellikle nüks ve persistan hiperparatiroidi de eksplorasyon süresi ve genişliğini azaltabilir. Tiroid içi lokalizasyonu gösterebilir ancak mediastene yerleşmiş lezyonlarda fayda sağlamaz (219).

-İntraoperatif Gama Probe:

Bu yöntem, sintigrafisi pozitif olan hastalarda ameliyattan hemen önce sestamibi verilerek intraoperatif gamma probe yardımıyla adenomların bulunması esasına dayanır. Tekrarlayan operasyonlarda gamma probe kullanımının eksplorasyon süresi ve genişliğini azaltmaktadır. Gamma probe kullanımı için en uygun durum, preoperatif yöntemlerle lokalize edilen tek adenomu minimal bir cerrahi girişimle çıkarmak için intraoperatif parathormon tayiniyle birlikte değerlendirmektir (220).

İntraoperatif Parathormon Tayini

Operasyon esnasında patolojik paratiroid bezi çıkarıldıktan 10 dakika sonra ölçülen PTH değerinin operasyondan hemen önce alınan PTH değerine göre %50'den fazla azalması başka anormal bez olmadığını belirtir ve operasyon sonlandırılır. Preoperatif lokalizasyon çalışmalarında tek adenom lokalize edilen hastalarda intraoperatif PTH tayini tek taraflı veya minimal invaziv cerrahi girişimlere yardımcı olur ve sensitivitesi yüksektir. Ancak multiglandüler tutulumu olan hastalarda sensitivitesi düşüktür (221).

2.3.7 Tedavi

Tedavideki temel tedavi yaklaşım cerrahidir. Opere edilemeyen seçilmiş hastalar medikal tedavi ile izlenebilir. Hastaların tedavileri klinik prezentasyonlarına göre düzenlenir.

Semptomatik PHPT

PHPT'li hastaların tek küratif tedavi seçeneği paratiroidektomidir. Paratiroidektomi, hastalığın önemli semptomlarına (kemik ve renal bulgular vb.) sahip hastalar ve semptomatik olan tüm hastalarda açık olarak endikedir. Bununla birlikte cerrahi kontrendikasyonlar, komorbiditeler ya da önceki başarısız boyun eksplorasyonu nedeniyle klinisyenleri tarafından paratiroidektomi önerilmeyen semptomatik PHPT' li hastalarda medikal olarak tedavisi düşünülebilir. Ek olarak, operasyonu kabul etmeyen hastalarda medikal tedavi düşünülebilir (142).

Asemtomatik PHPT

Asemtomatik pHPT' nin tedavisi hakkındaki Beşinci Uluslararası Çalıştay kılavuzu 2022 yılında yayınlandı. Tablo 2.11'de kılavuzun cerrahi yaklaşım önerileri verilmiştir (165).

Tablo 2.11.Asemtomatik Primer Hiperparatiroidizmde Cerrahi Endikasyon Kriterleri; Önceki ve Güncel (2022) Önerilerin Karşılaştırması (222)

Parametre	1990	2002	2008	2013	2022
Serum Kalsiyum (normal üst sınırm üzerinde)	1–1.6 mg/dL (0.25–0.4 mmol/L)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)	1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)
İskelet	DXA ile KMD: Z-skoru < –2.0 (bölge belirtilmemiş)	DXA ile KMD: T-skoru ≤ –2.5 herhangi bir bölgede	DXA ile KMD: T-skoru ≤ –2.5 herhangi	a. DXA ile KMD: T-skoru ≤ –2.5 lomber omurga, total kalça, femur	a. DXA ile KMD: T-skoru ≤ –2.5 lomber omurga, total kalça, femur

			bir bölgede Önceki frajilite kırığı	boynu veya distal 1/3 radius b. Vertebral kırık (X-ray, BT, MR veya VFA)	boynu veya distal 1/3 radius* b. Vertebral kırık (X-ray, BT, MR veya VFA)
Renal	a. eGFR beklenenden >%30 düşük b. 24 saatlik idrarda kalsiyum >400 mg/gün (>10 mmol/gün)	a. eGFR beklenenden >%30 düşük b. 24 saatlik idrarda kalsiyum >400 mg/gün (>10 mmol/gün)	a. eGFR <60 mL/dk b. 24 saatlik idrarda kalsiyum ölçümü önerilmez	a. eGFR <60 mL/dk b. 24 saatlik idrarda kalsiyum >400 mg/gün (>10 mmol/gün) ve artmış taş riski (biyokimyasal test ile) c. Nefrolitiazis veya nefrokalsinozis (X-ray, USG, BT)	a. eGFR <60 mL/dk** b. 24 saatlik idrarda kalsiyum >250 mg/gün (kadın) veya >300 mg/gün (erkek) c. Nefrolitiazis veya nefrokalsinozis (X-ray, USG, BT)
Yaş	<50 yıl	<50 yıl	<50 yıl	<50 yıl	<50 yıl

DXA: Dual-Energy X-ray Absorptiometry, KMD:Kemik Mineral Yoğunluğu, eGFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, X-ray: düz radyografi, VFA:vertebral kırık değerlendirmesi, BT: bilgisayarlı tomografi, MR: Manyetik rezonans görüntüleme, USG: Ultrasonografi

İzlem

Cerrahi kriterleri taşımayan asemptomatik hastalar en azından yıllık periyotlar ile izlenebilirler. Tablo 2.12’de paratiroid cerrahisi geçirmeyecek hastalar için izleme önerileri sunulmaktadır. Asemptomatik PHPT’ li hastaların izlemi sırasında paratiroidektomi endikasyonları Tablo 2.13.’te sunulmuştur.

Tablo 2.12. Hiperkalsemisi Olup Paratiroidektomi Endikasyonu Olmayan Hasta İzlem Önerileri(165)

İzlem Alanı	Öneriler
Yıllık Ölçümler	- Serum kalsiyum - 25(OH)D (D vitamini) - Böbrek fonksiyonu (kreatinin klerensi veya eGFR)
PTH Ölçümü	Klinik olarak gerekliyse yapılabilir.
Kemik Mineral Yoğunluğu (DEXA)	- 3 bölgede (lomber omurga, femur boynu, radius) DXA her 1–2 yılda bir (klinik duruma göre) - Eğer üç bölgede yapılan DXA ölçümleri normalse, daha seyrek yapılabilir

25(OH)D:25 hidroksi vitamin D, PTH:Paratiroid hormon eGFR: Glomeruler filtrasyon hızı, DXA: Dual-Energy X-ray Absorptiometry

Bu önerilen izlem yaklaşımı ile, zaman içinde bazı hastalar paratiroid cerrahisi için aday hale gelebilir. Serum kalsiyum düzeyi, iskelet veya böbrek tutulumu açısından aşağıdaki tanımlanan kriterleri karşılamaya başlayabilirler. (Tablo 2.13)

Tablo 2.13. Hiperkalsemisi Olup İzlenen Hastalarda Cerrahi Kriterleri(165)

Kriter	Açıklama
1. Serum Kalsiyum	Normal üst sınırın >1 mg/dL (0.25 mmol/L) üzerinde ve sürekli yüksek seyretmesi
2. Kırık	Travma dışı (spontan) bir kırık gelişmesi
3. Böbrek Taşı	Yeni bir böbrek taşı oluşması
4. Kemik Mineral Yoğunluğu (KMD)	- Ölçüm cihazının 'en küçük anlamlı değişim' değerini aşması - T-skorumun ≤ -2.5'e düşmesi
5. Böbrek Fonksiyonu (Kreatinin klerensi)	- 1–2 yıllık dönemde ortalama >3 mL/dk düşüş - <60 mL/dk seviyesine inmesi - Bu düşüşün hastalık progresyonunu gösteren diğer bulgularla birlikte olması

Cerrahi kriterleri taşıyan fakat komorbiditeler, cerrahi kontrendikasyonlar ya da önceki başarısız boyun eksplorasyonu nedeniyle klinisyenleri tarafından paratiroidektomi önerilmeyen asemptomatik PHPT' li hastalarda medikal tedavi düşünülebilir. Ek olarak, medikal tedavi cerrahiye reddeden hastalarda düşünülebilir (223). Bununla birlikte, yeterli yaşam beklentisine sahip ve minimal perioperatif riske sahip asemptomatik PHPT' li tüm hastalarda kronolojik yaştan bağımsız olarak cerrahi tedavi düşünülmelidir (224).

Cerrahi Tedavi

Klasik cerrahi yaklaşım bilateral boyun eksplorasyonu olmasına rağmen son yıllarda Minimal İnvaziv Paratiroidektomi (MİP) ön plana çıkmıştır. MİP açık ya da endoskopik olarak uygulanabilir. Küçük bir insizyon ile sadece etkilenen bezin çıkarılmasını sağlar. Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda bezin çıkarılmasından 10 dk sonra bazal PTH düzeyinin %50 ve daha fazla azalması kür olarak kabul edilmektedir. Ancak multigland tutulumunda bu kriter yeterli olmamaktadır. Paratiroid cerrahisinde %90 kür ile sonuçlanır. Cerrahi başarısızlığın en önemli sebebi preoperatif tanımlanamamış paratiroid hiperplazisi ya da ektopik paratiroid dokusudur. Normokalsemi sağlanan hastada operasyondan 6-12 ay sonra tekrar hastalık oluşması rekürrens olarak kabul edilmektedir.

Paratiroidektomi ile renal taş riski ve kırık riski azalır, KMD ve yaşam kalitesinde yukarıda belirtildiği gibi iyileşme olur. Cerrahinin deneyimli ellerde en ciddi komplikasyonu vokal kord paralizisidir. Deneyimli cerrahların uyguladığı geniş tek merkezli serilerde cerrahi sonrası görülen komplikasyonlar ve oranları şu şekildedir:

- Rekürren laringeal sinirin kalıcı hasarı: %1
- Hastalığın persistan (devam eden) veya rekürren (tekrarlayan) olması riski: %2–5

- Boyunda hematoma riski: %0.5
- Geçici veya kalıcı hipoparatiroidi, yara yeri enfeksiyonu, operasyon başarısızlığı, izlemde rekürrens ve aç kemik sendromu gelişebilir.

Cerrahi sonrası hipoparatiroidizm de nadirdir, ancak özellikle çoklu bez rezeksiyonu yapılan hastaların %10'undan çok daha azında görülür (225–229).

Cerrahi Tedavinin Yararları

Paratiroidektomi sonrasında KMD artar (230–232). KMD'de anlamlı artışın göstergeleri arasında hastalığın ağır olması, genç yaş ve iyi böbrek fonksiyonu bulunur (232). Normokalsemik primer hiperparatiroidizm hastalarında da KMD artışı olduğu tüm çalışmalarda olmasa da çoğu çalışmada raporlanmıştır (233,234).

Nefrolitiazis insidansında azalma olduğuna dair net bir kanıt ortaya konmasa da gözlemsel veriler paratiroidektomi sonrasında bu durumun azaldığını göstermektedir. Ameliyattan 10 yıl sonra böbrek taşı gelişiminin kontrol grubundaki seviyelere düştüğü bildirilmektedir (229). Böbrek fonksiyonlarında beklenen düşüşü geriliyor gibi görünmekte ancak, daha önce de belirtildiği üzere, PHPT'nin yaşam kalitesi gibi olası non-klasik belirtileri üzerindeki olumlu etkileri belirsizdir (159).

Cerrahinin yararları, cerrahi kriterleri karşılamayan fakat hastanın kendi belirttiği veya ortaya koyulmuş nörokognitif semptomları olan hastalarda belirgin değildir (235).

Medikal Tedavi

Bazı hastalar cerrahi kriterlere uymaz, bir kısmı da kriterlere uyduğu halde cerrahiye kabul etmeyebilir. Bazı hastalar da komorbiteleri nedeni ile cerrahiye uygun olmayabilir.

Kalsiyum desteğini kesmeyi diyetle alınan kalsiyumu kısıtlamayı önerilmesi yanlıştır, genel popülasyon için önerilen kalsiyum alımı ve diyet; PHPT'li hastalar için de uygundur(236,237). Yetişkinlerde bu miktar, tüm kaynaklardan alınmak üzere yaklaşık 1000–1200 mg kalsiyumdur.

Vitamin D yetersizliği (<20 ng /ml) veya eksikliği (<12 ng/ml) olan hastalarda D vitamini dikkatlice replase edilmelidir. Hastanın ihtiyacına göre 400-800Ü/gün verilebilir. PHPT olan hastalarda Hedef 25(OH) vit D düzeyi 30 ng/ml üzeridir (238,239).

423 hasta 11 yayını kapsayan; cerrahi olmayan medikal tedavi alan grup ile cerrahi olmayan medikal tedavi almayan grubun kemik üzerine etkinliklerini karşılaştıran bir yayında; alendronat, denosumab, D vitamini ve östrojenin kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı, sinekalsetin serum kalsiyum ve PTH düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (240).

Tablo 2.14. PHPT’de Medikal Tedavinin Etkileri (240)

Müdahale	Kalsiyum(mg/dL)	PTH](pg /mL)	İdrar Kalsiyumu (mg/gün)	Sistemik inceleme sonuçları (Kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi)	Sistemik inceleme sonuçları (Serum kalsiyumu üzerine etkisi)
Alendronat	11.0 ± 0.5	170 ±95	204± 109	Kemik mineral yoğunluğ unu artırır	Etki yok
Östrojen (Raloksifen verileri sınırlı)	10.6±0.16	149 ±32	240 ± 41	Kemik mineral yoğunluğ unu artırır	Azaltır

Sinakalset	11.2±0.45	138 ±46	290.0 ± 120	Etki yok	Azaltır
Denosumab	10.9 ± 0.1	115 ±16	NR (bildirilmemiş)	Kemik mineral yoğunluğunu artırır	Etki yok
Vitamin D	11.0 ± 0.3	83 ± 15	376 (320–432)	Kemik mineral yoğunluğunu artırır	Etki yok

PTH: Paratiroid Hormon

Başlıca alendronat olmak üzere bisfosfonatların, PHPT’de KMD’yi artırdığı ve kemik döngüsünü azalttığı gösterilmiştir; ancak kalsiyum düzeyinde anlamlı bir azalma sağlamamıştır. (241–243). PHPT’de KMD ile kırık riski arasındaki ilişki net olmadığından kırık riskini, postmenopozal osteoporozda olduğu ölçüde azalttığını kesin olarak gösterilmemiştir.

Östrojenler ve Seçici Östrojen Reseptör Modulatorleri (SERM’ler) PHPT’ de postmenopozal kadınlarda ilk tercih olmamakla birlikte meme kanseri, koroner kalp hastalığı, inme açısından yakın takip edilmek koşuluyla KMD’de azalma sağladığı için kullanılabilir. Plasebo ile kıyaslanınca lomber omurgada KMD’yi %7.3 arttırdığı tespit edilmiştir (244).Konjuge östrojenin serum kalsiyumuu düşürme etkisi tutarsızdır (244,245).Raloksifen; selektif östrojen reseptör modulatorü olup birçok ülkede osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, raloksifenin serum kalsiyum düzeyinde %13 oranında anlamlı bir azalma sağladığı gösterilmiştir (246).

Denosumab; Nükleer faktör kappa B ligand (RANKL) inhibitörü olup bazı retrospektif çalışmalarda, KMD’de artış yaptığı gösterilmiştir (247).Serum kalsiyumu değişmezken, serum PTH %28 artmıştır (247). Denosumab; PTH’nun klasik kemik yıkıcı yollarından biri olan RANKL’ı inhibe ettiği için, PTH’ daki bu artışın iskelet üzerinde olumsuz bir etki yaratması beklenmez. Başka bir

çalışmada; 50 yaşlı kadın incelenmiş ve denosumabın, PHPT'si olmayan osteoporotik hastalara kıyasla 2 yıl içinde daha çok KMD artışı sağladığı gösterilmiştir (248).

PHPT'de kemik rezorpsiyonunu baskılayan ilaçların KMD'yi artırdığı fakat serum kalsiyumu düşürmediği bilinmektedir buna karşılık kalsimimetik olan sinakalsetin; serum kalsiyumunu düşürücü etkisi mevcut olmakla beraber, KMD üzerine etkisi yoktur. Yapılan çalışmalarda: sinakalsetin net etkileri; serum kalsiyumun anlamlı şekilde düşürmüştür (249,250). PTH düzeyini de azaltmış olmakla beraber bu etki kalsiyum düzeyindeki düşüş kadar belirgin değildir ve KMD üzerinde etkisi yoktur (251). Normokalsemik PHPT hastalarında ise, böbrek taşlarının sayısını ve çapını azalttığı tespit edilmiştir (252).

Antirezorptif tedavilerin kemik yoğunluğunu artırması fakat serum kalsiyumu düşürmemesi ile sinakalsetin serum kalsiyumunu düşürmesi fakat KMD'yi artırmaması arasındaki farklılık, bu iki ilacın kombinasyon halinde kullanılmasına yönelik girişimlere sebep olmuştur. Denosumab ve sinakalset kombinasyonu ile plasebo kontrollü bir klinik çalışmada; hastaların %64'ünde serum kalsiyumu normale gelmiş, lomber omurga ve femur boynu KMD'sinde artış görülmüştür (253).

Tablo 2.15. Paratiroidektomi Yapılamayan/İstemeyen veya Persistan PHPT Hastalarında Medikal Tedavi

Durum	Öneri
Düşük BMD (Paratiroidektomi yapılmayan hastalarda)	Bisfosfonatlar (örn. alendronat) veya denosumab
Serum Kalsiyumu >11.0 mg/dL (>0.25 mmol/L) (normal üst sınırın üzerinde, Paratiroidektomi yapılmayan hastalarda)	Sinakalset
D vitamini Yetersizliği (25OH vitamin D <20 ng/mL [50 nmol/L]) veya eksiklik (<12 ng/mL; <30 nmol/L)	D vitamini takviyesi

Bununla birlikte, PHPT’de farmakolojik tedavi yaklaşımları yalnızca cerrahinin mümkün olmadığı hastalarda kullanılmalıdır. Bu durumlarda da hedef; hiperkalsemiyi, düşük KMD’yi veya her ikisini yönetmektir.

2.4 Sekonder Hiperparatiroidizm

Sekonder hiperparatiroidizm düşük serum kalsiyum seviyelerine karşılık paratiroid bezden uygun şekilde PTH salgılamasıyla oluşur. PTH kemikten seruma kalsiyum geçişini ve aktif vitamin D aracılığıyla bağırsaklardan kalsiyum emilimini artırır. Böylece serum kalsiyum seviyesi normal aralıkta tutulmaya çalışılır. Sekonder hiperparatiroidide serum kalsiyum seviyeleri normal veya düşük seviyelerdedir.

Sekonder hiperparatiroidizm nedenlerinden biri kronik böbrek yetmezliğidir. Kronik renal yetmezlikte azalmış aktif vitamin D üretimi, hiperfosfatem ve hipokalsemi; PTH artışına sebep olur (254).Diyetle alınan kalsiyum miktarının azalması sekonder hiperparatiroidi yapar. Diyetle alım yeterli olsa bile kalsiyum emilim bozukluğu yapan vitamin D eksikliği, bariyatrik cerrahi sonrası, çölyak hastalığı, pankreas hastalıkları gibi durumlarda sekonder hiperparatiroidi gelişmektedir. Ayrıca kalsiyumun böbrekten atılımının arttığı: idiopatik hiperkalsiüri, loop diüretik kullanımında da sekonder hiperparatiroidi gelişir. Kemikten seruma kalsiyum geçişini azaltan denosumab ve bisfosfonat grubu ilaçlar da sekonder hiperparatiroidiye neden olur (254). (Tablo 2.10.)

Sekonder hiperparatiroidi de altta yatan neden bulunmalı ve tedavi edilmelidir.

2.5 Tersiyer Hiperparatiroidizm

Tersiyer hiperparatiroidizm, sekonder hiperparatiroidizm gelişen hastalarda zaman içinde paratiroid bezlerin otonomi kazanması sonucu ortaya çıkan ve hiperkalsemi ile karakterize bir durumdur. Sıklıkla uzun yıllar hemodiyalize giren hastalarda paratiroid bezin otonomi kazanmasıyla ortaya çıkar. Böbrek transplantasyonu yapılmış hastaların %15-50'sinde tersiyer hiperparatiroidi olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (255). Bunların paratiroid bezinde hiperplazi veya adenom geliştiği saptanmıştır(256).

Tersiyer hiperparatiroidizm klinik olarak primer hiperparatiroidizme benzer bir tablodur. Hastalar hiperkalsemi semptom ve bulgularıyla başvurabilirler. Tersiyer hiperparatiroidi hiperkalsemi ve hipofosfatemi ile karakterizedir (257). Bu durumların sebebi tersiyer hiperparatiroidizmin yanında artan aktif vitamin D sentezi ve artan FGF-23'tür. Artan FGF-23 seviyeleri genellikle zamanla düşme eğilimi gösterir (258). Tersiyer hiperparatiroidi olan böbrek nakli yapılan hastalarda mortalite ve allogreft kaybı daha fazla bulunmuştur (259,260). Bu sebepten ötürü böbrek nakli öncesi sekonder hiperparatiroidi iyi tedavi edilmelidir. Nakil öncesi hastalara gerekirse paratiroidektomi önerilmelidir.

3- GEREÇ

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda Ocak 2015 ile Ocak 2025 tarihleri arasında primer hiperparatiroidizm tanısı konan hastalar değerlendirildi. Hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (Tarih: 06.03.2025, Karar No: TBAEK-214)

- Araştırmaya alınma kriterleri:

1. Primer Hiperparatiroidi tanısı almış olmak
2. 18 yaşından büyük olmak

- Araştırmadan  ıkarılma kriterleri:

1. Primer Hiperparatiroidi tanısını karşılamamak
2. 18 yaşından küçük olmak
3. Yeterli medikal kaydın bulunmaması

Söz konusu tarihler arasında polikliniğimize başvuran hastalar taranmış olup 306 hasta çalışmaya dahil edildi. Araştırmada söz edilen tarihlerde polikliniğimize başvurusu olan primer hiperparatiroidizm ile takipli hastaların hiperkalsemelerinin ilk saptandığı zaman, primer hiperparatiroidi tanısının konduğu zaman, hiperkalsemi saptanması ile primer hiperparatiroidi tanısı konması arasında geçen süre, demografik özellikleri (yaşı, cinsiyet), klinik özellikleri, eşlik eden hastalıklar (osteoporoz, nefrolithiazis, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, diabetes mellitus vb) , semptomatik olup olmadıkları, biyokimyasal ve hormonal verileri (Kalsiyum, düzelti miş kalsiyum, fosfor, albümin, PTH, 24 saat idrar kalsiyum, 25-OH D vitamini, kreatinin, glukoz, HbA1C), radyolojik verileri (paratiroid sintigrafisi, boyun ultrasonografi, üriner ultrasonografi ve tomografi verileri, kemik dansitometri sonuçları), hastaların opere olup olmadıkları, opere olan hastalara uygulanan cerrahi yöntem, hastanede yatış süreleri, cerrahi girişim sayısı , opere edilen hastaların perioperatif ve postoperatif komplikasyonları (kalıcı ve geçici iatrojenik hipoparatiroidi, vokal kord paralizisi, a  kemik sendromu vb) ile patoloji verileri incelendi.

İlk hiperkalsemiden sonraki bir yıl içinde PHPT tanısı konan hasta tanı gecikmesi olmayan hasta, ilk hiperkalsemiden sonraki bir yıl içinde PHPT tanısı konmayan hasta tanı gecikmesi olan hasta olarak sınıflandı. Tanı gecikmesi olan ve olmayan hastaların verileri birbiri ile karşılaştırıldı.

4- İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Elde edilen veriler IBM SPSS 23.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) programında analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov testi) kullanılarak değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı, yüzde, normal dağılım gösteren değişken için ortalama±standart sapma ve normal dağılım göstermeyen değişkenler için ortanca (minimum; maximum) değer olarak sunulmuştur. Bağımsız iki grup arasında normal dağılım göstermeyen değişkenler için bağımsız iki grup arasındaki karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi, bağımlı iki grup karşılaştırmaları için Wilcoxon Signed Rank testi kullanılmıştır. Bağımsız gruplardaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-kare testi bağımlı grup karşılaştırmaları için McNemar Testi kullanılmıştır. Bu çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

5- BULGULAR

Bu çalışmaya Primer Hiperparatiroidi tanısı ile takip edilen 20-83 yaş arası toplam 306 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 56.9 yıl olup, ilk hiperkalsemi tespit edildiğinde yaş ortalaması 52.1, tanı anındaki yaş ortalaması ise 54.3 yıldır. Hastaların %20.3'ü erkek (n=62), %79.7'si kadın (n=244) idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 2024 yılı anamnez kayıtlarına göre %82'sinde (n=251) eşlik eden en az bir hastalık mevcuttu. Eşlik eden hastalıklar arasında en sık görülenleri sırasıyla hipertansiyon (%53.9, n=165), osteoporoz (%36.9, n=113), diabetes mellitus (%30.7, n=94), nefrolitiazis (%28.1, n=86), koroner arter hastalığı (%14.4, n=44), kemik kırık öyküsü (%6.8, n=15) ve kronik böbrek hastalığı (%1.0, n=3) idi. Kırık gelişmiş 15 hasta incelendiğinde, 3 hastada (%20.0) kırığın ilk hiperkalsemi saptanmasından önce, 4 hastada (%26.7) tanı anında, 8 hastada ise (%53.3) izlem döneminde gelişmiş olduğu saptandı (Tablo 5.1).

Tablo 5.1. Hastaların Demografik Özellikleri

Parametreler (N=306)	
Çalışma Zamanı yaş, yıl Ortalama±SS	56.9±13,1
İlk hiperkalsemi anında yaş, yıl Ortalama±SS	52.1±12,9
Tanı anında yaş, yıl Ortalama±SS	54.3±13,0
Cinsiyet, n (%)	
Erkek	62 (20.3)
Kadın	244 (79.7)
Eşlik eden hastalık varlığı, n (%)	
Yok	55 (18)
Var	251 (82)

Eşlik eden hastalıklar, n (%)	
Hipertansiyon	165 (53.9)
Osteoporoz	113 (36.9)
Diabetes Mellitus	94 (30.7)
Nefrolitiazis	86 (28.1)
Koroner Arter Hastalığı	44 (14.4)
Kırık*	15 (6.8)
Kronik Böbrek Hastalığı	3 (1.0)

*Kırık değerlendirmesi 219 hastada yapılmıştır

Çalışmaya dahil edilen 306 hastadan 58'inde genetik inceleme yapılmış olup, bunların %6.9'unda (n=4) MEN1 mutasyonu mevcuttu. 303 hastaya paratiroid sintigrafisi yapılmış, hastaların %77,6'sında (n=235) pozitif, %22.4'ünde (n=68) negatif saptanmıştı. Sintigrafisi pozitif olan 235 hastada lezyon lokalizasyonu en sık sağ alt lob (%42.6, n=100) ve sol alt lob (%34.9, n=82) olarak belirlendi. Daha az sıklıkla ise sol üst lob (%9.4, n=22), sağ üst lob (%6.0, n=14), her iki alt lob (%4.7, n=11), sağ üst lob–sol alt lob birlikte (%1.7, n=4) ve ektopik yerleşim (%0.9, n=2) olarak tespit edildi. 303 hastada boyun USG yapılmış ve %87.1'inde (n=264) pozitif, %12.9'unda (n=39) ise negatif saptanmıştı. USG'de pozitif saptanan 264 hastada lezyon lokalizasyonu en sık sağ alt lob (%42, n=111) ve sol alt lob (%36, n=95) idi. Daha düşük sıklıklarda sırasıyla sol üst lob (%9.5, n=25), sağ üst lob (%5.3, n=14), her iki alt lob (%4.2, n=11), sağ üst lob–sol alt lob birlikte (%1.5, n=4), ektopik (%1.1, n=3), sol üst lob–sol alt lob birlikte (%0.4, n=1) olarak belirlendi (Tablo 5.2).

Tablo 5.2. Primer Hiperparatiroidi İle İlişkili Klinik Özellikleri Tanı Anı Değerlendirilmesi

Parametreler (N=306)	
Genetik Patern varlığı, n (%)	n=58
Yok	54 (93.1)
Var (MEN1)	4 (6.9)

Paratiroid Sintigrafisi, n (%)	n=303
Negatif	68 (22.4)
Pozitif	235 (77.6)
Pozitif Paratiroid Sintigrafisi olanlarda Lokalizasyon, n (%)	n=235
Sağ alt lob	100 (42.6)
Sol alt lob	82 (34.9)
Sağ üst lob	14 (6.0)
Sol üst lob	22 (9.4)
Sağ alt lob- Sol alt lob	11 (4.7)
Sağ üst lob- Sol alt lob	4 (1.7)
Ektopik	2 (0.9)
Boyun USG, n (%)	n=303
Negatif	39 (12.9)
Pozitif	264 (87.1)
Pozitif Boyun USG olanlarda Lokalizasyon, n (%)	n=264
Sağ alt lob	111 (42.0)
Sol alt lob	95 (36.0)
Sağ üst lob	14 (5.3)
Sol üst lob	25 (9.5)
Sağ alt lob- Sol alt lob	11 (4.2)
Sağ üst lob- Sol alt lob	4 (1.5)
Sol üst lob- Sol alt lob	1 (0.4)
Ektopik	3 (1.1)

Hastaların ilk hiperkalsemi saptanmasından primer hiperparatiroidi tanısı alana kadar geçen süre ortanca 571 gün (min-maks: 5-3290 gün) olarak bulundu. Tanıda gecikme süresine bakıldığında, %42.2'sinde (n=129) gecikme olmadığı (<1 yıl), %57.8'inde (n=177) 1 yıl ve üzeri gecikme olduğu görüldü. Bu grupta %43.5'inde (n=133) ≥ 2 yıl, %27.5'inde (n=84) ≥ 3 yıl, %21.9'unda (n=67) ≥ 4 yıl ve %14.4'ünde (n=44) ≥ 5 yıl gecikme mevcuttu. İlk hiperkalsemiden tanıya kadar çalışılan kalsiyum sayısı ortanca 6 (min-maks: 2-46) kez idi. İlk hiperkalsemi döneminde hastaların %57.8'inde (n=177) eşlik eden en az bir hastalık bulunurken, %42.2'sinde (n=129) ek hastalık saptanmadı. Bu dönemde en sık eşlik eden hastalıklar hipertansiyon (%38.6, n=118), diabetes mellitus (%19.3, n=59), osteoporoz (%12.4, n=38), nefrolitiazis (%7.5, n=23) ve koroner arter hastalığı (%7.2, n=22) olarak sıralandı. Kronik böbrek hastalığı olan hasta bu dönemde saptanmadı. Semptom durumu değerlendirildiğinde, hastaların %86.3'ünde (n=264) asemptomatikken, %13.7'si (n=42) semptom mevcuttu.. Tanı anında ise hastaların %74.2'sinde (n=227) ek hastalıklar mevcuttu. Bu dönemde en sık eşlik

eden hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (%45.4, n=139), osteoporoz (%32.0, n=98), nefrolitiazis (%25.8, n=79), diabetes mellitus (%22.9, n=70), koroner arter hastalığı (%9.5, n=29) ve kronik böbrek hastalığı (%0, n=0) idi (Tablo 5.3).

Tablo 5.3. Hastaların İlk Hiperkalsemi Tarihinden Primer Hiperparatiroidinin Tanı Anına Kadar Geçen Süre Özellikleri

Parametreler (N=306)	
İlk hiperkalsemiden tanıya kadar geçen süre, gün	
Ortanca (min-maks)	571,0 (5,0-3290,0)
Tanıda gecikme süresi, n (%)	
Gecikme yok	129 (42.2)
1 yıl üzeri gecikme	177 (57.8)
2 yıl üzeri gecikme	133 (43.5)
3 yıl üzeri gecikme	84 (27.5)
4 yıl üzeri gecikme	67 (21.9)
5 yıl üzeri gecikme	44 (14.4)
İlk hiperkalsemiden tanıya kadar çalışılan kalsiyum sayısı, adet	
Ortanca (min-maks)	6 (2-46)
İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden hastalık varlığı, n (%)	
Yok	129 (42.2)
Var	177 (57.8)
İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden hastalıklar, n (%)	
Hipertansiyon	118 (38.6)
Diabetes Mellitus	59 (19.3)
Osteoporoz	38 (12.4)
Nefrolitiazis	23 (7.5)
Koroner Arter Hastalığı	22 (7.2)
Kronik Böbrek Hastalığı	0 (0.0)
Semptom varlığı, n (%)	
Yok	264 (86.3)
Var	42 (13.7)
Tanı anında eşlik eden hastalık varlığı, n (%)	
Yok	79 (25.8)
Var	227 (74.2)
Tanı anında eşlik eden hastalıklar, n (%)	
Hipertansiyon	139 (45.4)
Diabetes Mellitus	70 (22.9)
Osteoporoz	98 (32.0)
Nefrolitiazis	79 (25.8)
Koroner Arter Hastalığı	29 (9.5)
Kronik Böbrek Hastalığı	0 (0)

İlk hiperkalsemi zamanı laboratuvar bulguları incelendiğinde, ortalanca glukoz değeri 97 mg/dL (min-maks: 54-458) idi. Kreatinin düzeyi ortalanca değeri 0.72 mg/dL (min-maks: 0.37-1.25) bulundu. GFR ortalanca değeri 97.0 mL/dak/1,73 m² (min-maks: 65.0-136.0) olarak saptandı. Kalsiyum ortalanca değeri 11.2 mg/dL (min-maks: 10.5-13.3) bulundu. Düzeltilmiş kalsiyum değerine bakılan 174 hastada ortalanca düzeyi 10.8 mg/dL (min-maks: 10.0-13.2) idi. Albümin düzeyi ortalanca değeri 4.4 g/dL (min-maks: 1.5-5.0) iken, fosfor değeri 2.8±0,6 mg/dL bulundu. PTH düzeyi ortalanca değeri 115.0 pg/mL (min-maks: 23-695) saptanırken 25-OH D vitamini ortalanca değeri 17 ng/mL (min-maks: 4-100) idi. HbA1C hastada ise ortalanca değeri 5.7% (min-maks: 4.2-10.9) olarak bulundu (Tablo 5.4).

Tablo 5.4. Hastaların İlk Hiperkalsemi Zamanı Laboratuvar Sonuçları

Parametreler	İlk Hiperkalsemi Zamanı
Glukoz, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=242 97 (54-458)
Kreatinin, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=287 0.72 (0.37-1.25)
GFR, mL/dak/1,73m² Ortanca (min-maks)	n=239 97 (65-136.0)
Kalsiyum, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=306 11.2 (10.5-13.3)
Düzeltilmiş kalsiyum, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=174 10.8 (10.0-13.2)
24 saat idrar kalsiyum, mg/gün Ortanca (min-maks)	n=6 368 (297-502)
Albümin, g/dL Ortanca (min-maks)	n=174 4.4 (1.5-5.0)
Fosfor, mg/dL Ortalama±SS	n=172 2,8±0,6
PTH, pg/mL Ortanca (min-maks)	n=124 115 (23-695)
25-OH D vitamin, ng / mL Ortanca (min-maks)	n=118 17 (4-100)
HbA1C, % Ortanca (min-maks)	n=66 5.7 (4.2-10.9)

Tanı zamanı laboratuvar bulguları incelendiğinde, glukoz ortalanca değeri 95 mg/dL (min-maks: 62-306) olarak bulundu. Kreatinin ortalanca değeri 0.70 mg/dL (min-maks: 0.35-1.28) idi. GFR ortalanca değeri 99 mL/dak/1,73 m² (min-maks: 63-144) olarak saptandı. Kalsiyum ortalanca değeri 11.2 mg/dL (min-maks: 9.6-13.9) olarak bulundu. Düzeltilmiş kalsiyum ortalanca değeri 10.9 mg/dL (min-maks: 9.4-13.6) idi. 24 saatlik idrar kalsiyumu 329 mg/gün (min-maks: 52-1394) idi. Albümin düzeyi 4.5 g/dL (3.2-5.0) idi. Fosfor değeri 2.8±0.6 mg/dL olarak saptandı. PTH düzeyi 117 pg/mL (min-maks: 27-1340) bulundu. 25-OH D vitamini 20 ng/mL (min-maks: 3-94) olarak tespit edildi. HbA1C düzeyi 5.7% (min-maks: 3.8-11.0) olarak saptandı (Tablo 5.5).

Tablo 5.5. Hastaların Tanı Zamanı Laboratuvar Sonuçları

Parametreler	Tanı Zamanı
Glukoz, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=294 95 (62-306)
Kreatinin, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=306 0.70 (0.35-1.28)
GFR, mL/dak/1,73m² Ortanca (min-maks)	n=306 99 (63-144)
Kalsiyum, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=306 11.2 (9.6-13.9)
Düzeltilmiş kalsiyum, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=305 10.9 (9.4-13.6)
24 saat idrar kalsiyum, mg/gün Ortanca (min-maks)	n=293 329 (52-1394)
Albümin, g/dL Ortanca (min-maks)	n=305 4.5 (3.2-5.0)
Fosfor, mg/dL Ortalama±SS	n=302 2.8±0.6
PTH, pg/mL Ortanca (min-maks)	n=305 117 (27-1304)
25-OH D vitamin, ng / mL Ortanca (min-maks)	n=243 20 (3-94)

HbA1C, %	n=177
Ortanca (min-maks)	5.7 (3.8-11.0)

Hastaların ilk hiperkalsemi zamanı ile tanı zamanı arasındaki laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında, glukoz, kreatinin, GFR, kalsiyum, düzeltilmiş kalsiyum, albümin, fosfor, PTH, 25-OH D vitamini ve HbA1C düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tüm p değerleri >0.05) (Tablo 5.6).

Tablo 5.6. Aynı Hastaların İlk Hiperkalsemi ve Tanı Zamanı Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

Parametreler	İlk Hiperkalsemi Zamanı	Tanı Zamanı	p
Glukoz, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=234 97 (54-458)	n=234 95 (62-306)	0.120*
Kreatinin, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=287 0.72 (0.37-1.25)	n=287 0.70 (0.35-1.28)	0.459*
GFR, mL/dak/1,73m² Ortanca (min-maks)	n=239 97 (65-136)	n=239 99 (63-136)	0.912*
Kalsiyum, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=306 11.2 (10.5-13.3)	n=306 11.2 (9.6-13.9)	0.059*
Düzeltilmiş kalsiyum, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=174 10.8 (10.0-13.2)	n=174 10.8 (9.4-13.0)	0.581*
24 saat idrar kalsiyum, mg/gün Ortanca (min-maks)	n=6 368 (297-502)	n=6 378.5 (246-486)	0.465*
Albümin, g/dL Ortanca (min-maks)	n=174 4.4 (1.5-5.0)	n=174 4.4 (3.4-5.0)	0.078*
Fosfor, mg/dL Ortalama±SS	n=170 2.8±0.6	n=170 2.8±0.6	0.465**
PTH, pg/mL Ortanca (min-maks)	n=123 114 (23-695)	n=123 113 (27-396)	0.334*
25-OH D vitamin, ng / mL Ortanca (min-maks)	n=91 18 (4-100)	n=91 22 (3-75)	0.121*
HbA1C, % Ortanca (min-maks)	n=42 5.8 (4.3-9.8)	n=42 5.8 (4.3-11.0)	0.754*

*Wilcoxon Signed Rank Test, ** Paired Samples T Test

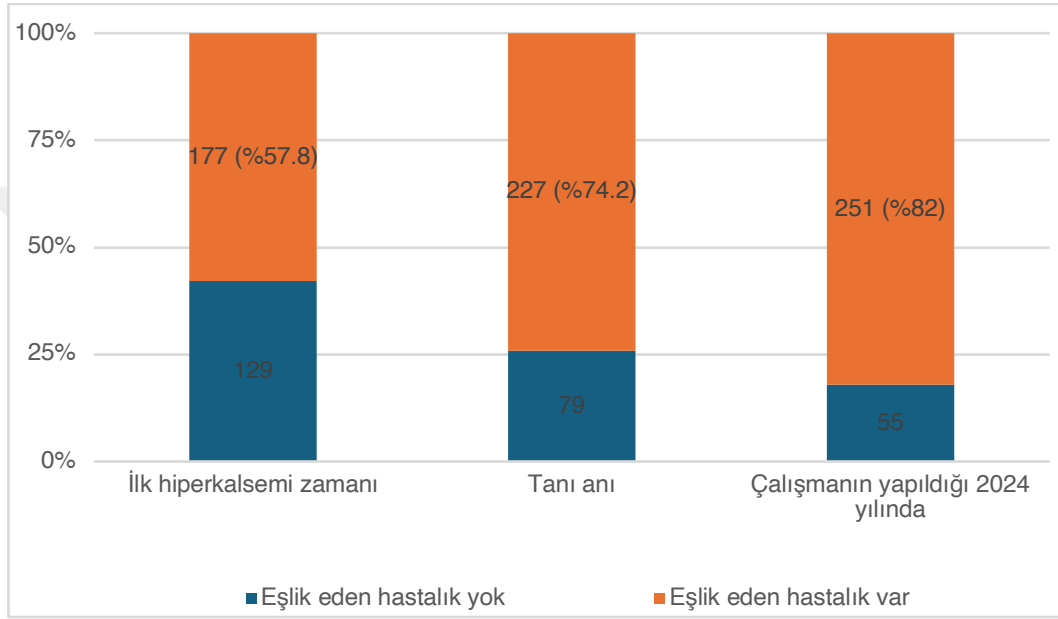
Hastaların tedavi özellikleri incelendiğinde, %88.9'ine (n=272) cerrahi, %9.8'una (n=30) izlem, %1.3'üne (n=4) medikal tedavi önerilmişti. Hiperkalseminin ilk saptandığı dönemde cerrahi endikasyonu olanların sıklığı %77.7 (n=233) iken, %22.3'ünde (n=67) cerrahi endikasyon yoktu. Cerrahi dışı nedenlerle hastaneye yatış durumu 225 hastada değerlendirildi, bunların %23.6'sında (n=53) hastaneye yatış öyküsü varken %76.4'ünün (n=172) hastaneye yatış öyküsü yoktu. Yatış yapılanlarda ortalama yatış sayısı 2 gün (min-maks: 1-8) idi. Cerrahi uygulanan 217 hastada operasyon dönemi boyunca ortalama yatış süresi 3 gün (min-maks: 2-18) olarak bulundu. Opere edilen 217 hastanın patoloji sonuçlarına göre, %84.3'ünde (n=183) adenom, %15.7'sinde (n=34) hiperplazi saptandı. Hastaların %97.7'si (n=212) bir kez cerrahi geçirirken, %2.3'ü (n=5) ise iki kez cerrahi geçirdi. İlk cerrahi zamanı değerlendirildiğinde, %92.2'sinde (n=200) tanı anında, %7.8'inde (n=17) izlem sürecinde cerrahi yapıldığı saptandı. Cerrahi endikasyonu olanlarda tanı ile cerrahi zamanı arasında geçen ortalama süre 71 gün (min-maks: 4-1952), ilk hiperkalsemi ile cerrahi zamanı arasında geçen süre ise ortalama 638 gün (min-maks: 28-3286) idi. Cerrahi komplikasyonlar incelendiğinde, 217 hastanın %59.4'ünde (n=129) komplikasyon gelişmezken, en sık görülen komplikasyon geçici hipoparatiroidi (%34.1, n=74) oldu. Kalıcı hipoparatiroidi, semptomatik hematoma, akciğer kemiği sendromu, yara yeri enfeksiyonu ve laringeal sinir yaralanması saptanmadı. İzlem sürecinde rekürrens oranı düşük olup, 217 hastanın %2.3'ünde (n=5) rekürrens gelişirken, %97.7'sinde (n=212) rekürrens saptanmadı (Tablo 5.7).

Tablo 5.7. Hastaların Tedavi Özellikleri

Parametreler	
İlk tedavi kararı, n (%)	n=306
İzlem	30 (9.8)
Cerrahi	272 (88.9)
Medikal	4 (1.3)

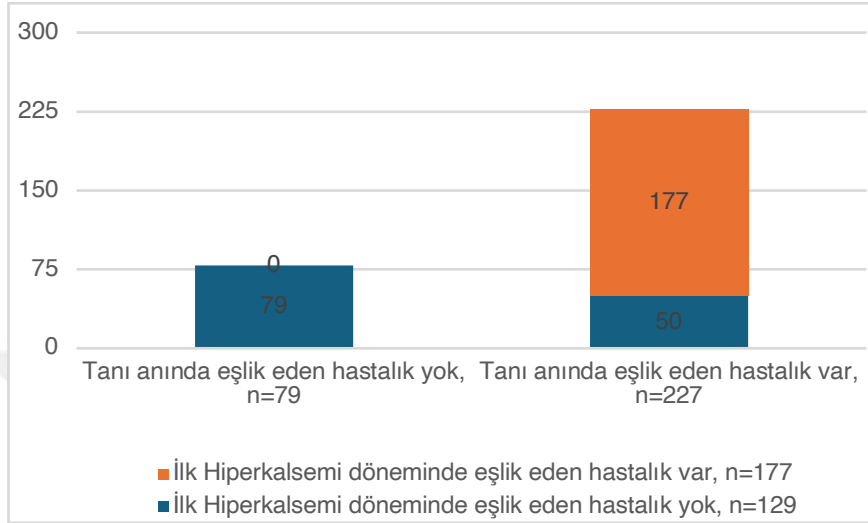
Hiperkalseminin ilk saptandığı dönemde cerrahi endikasyon, n (%)	n=300
Yok	67 (22.3)
Var	233 (77.7)
Cerrahi dışında hastaneye yatış durumu, n (%)	n=225
Yok	172 (76.4)
Var	53 (23.6)
Cerrahi dışında hastaneye yatış sayısı	n=53
Ortanca (min-maks)	2 (1-8)
Cerrahi olanlarda operasyon döneminde yatış süresi, gün	n=217
Ortanca (min-maks)	3 (2-18)
Pataloji, n (%)	n=217
Adenom	183 (84.3)
Hiperplazi	34 (15.7)
Cerrahi sayısı	n=217
1	212 (97.7)
2	5 (2.3)
İlk cerrahi zamanı, n (%)	n=217
Tanıda	200 (92.2)
İzlemde	17 (7.8)
Cerrahi endikasyonu olup opere olanlarda tanı zamanı ile cerrahi zamanı arasında geçen süre, gün	n=217
Ortanca (min-maks)	71 (4-1952)
Cerrahi endikasyonu olup opere olanlarda ilk hiperkalsemi zamanı ile cerrahi zamanı arasında geçen süre, gün	n=217
Ortanca (min-maks)	638 (28-3286)
Cerrahi Komplikasyon, n (%)	n=217
Yok	129 (59.4)
Operasyon Başarısızlığı	1 (0.5)
Geçici hipoparatiroidi	74 (34.1)
Kalıcı Hipoparatiroidi	13 (6.0)
Semptomatik Hematom	0 (0.0)
Aç kemik sendromu	0 (0.0)
Yara Yeri Enfeksiyonu	0 (0.0)
Laringeal Sinir Yaralanması	0 (0.0)
İzlemde rekürrens, n (%)	n=217
Yok	212 (97.7)
Var	5 (2.3)

İlk hiperkalsemi zamanında eşlik eden hastalık sıklığı %57.8 iken tanı anında %74.2'ye yükselmiştir ($p<0.001$). Çalışmanın yapıldığı 2024 yılı itibari ile ise eşlik eden hastalık sıklığı tanı anına göre %7.8 artarak %82 olmuştur ($p<0.001$) (Şekil 5.1).



Şekil 5.1. Takip Süresi Boyunca Eşlik Eden Hastalıkların Görülme Sıklıkları ve Değişimi

İlk hiperkalsemi dönemindeki eşlik eden hastalık durumuna göre tanı anındaki eşlik eden hastalık durumu Şekil 5.2’de verilmiştir. İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden hastalığı olmayanların ($n=129$) %61.2’sinde ($n=79$) tanı anında da eşlik eden hastalık yok iken, %38.8’inde ($n=50$) ise tanı anına kadar eşlik eden yeni hastalık gelişimi vardı. İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden hastalığı olan hastaların ($n=177$) tamamında da tanı anında da eşlik eden hastalık mevcuttu. Tanı anında çalışmaya dahil edilen 306 hastanın 227’sinde (%74.2) eşlik eden hastalık vardır. Bu 227 hastanın 177’si (%78) zaten ilk hiperkalsemi döneminde de hastalık sahibiyken, 50’sinde (%22) tanı anına kadar yeni geliştiği saptandı (Tablo 22). Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 5.8).



Şekil 5.2. Eşlik Eden Hastalıkların Tanı Anına Göre Değişimi

Tablo 5.8. Eşlik Eden Hastalıkların Tanı Sürecindeki Değişimi

	Tanı anında eşlik eden hastalığı yok, n (%)	Tanı anında eşlik eden hastalığı var, n (%)	Toplam	p*
İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden hastalığı yok	79 (100)	50 (22)	129 (42.2)	<0.001
İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden hastalığı var	0 (0)	177 (78)	177 (57.8)	
Toplam	79 (100)	227 (100)	306 (100)	
*McNemar Test				

Tanı anında yeni gelişen eşlik eden hastalık bulunan hastalarda (n=50), ilk hiperkalsemiden tanıya kadar geçen sürenin medyanı 1049 gün (min-maks: 13-3290) olup; yeni eşlik eden hastalık gelişmeyen hastalarda (n=256) medyan 475

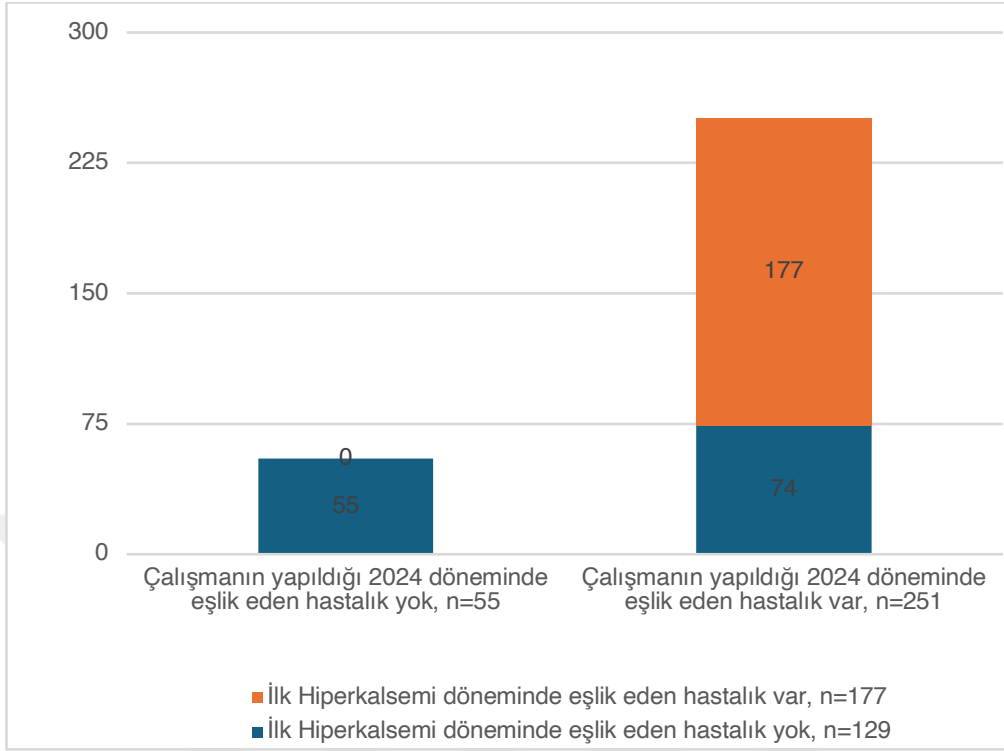
gün (min-maks: 5-3244) olarak saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$) (Tablo 5.9).

Tablo 5.9. Tanı Anında İlk Hiperkalsemi Dönemine Göre Yeni Gelişen Ek Hastalığı Olanlarda İlk Hiperkalsemiden Tanıya Kadar Geçen Sürenin Karşılaştırılması

Parametreler (n=306)	Yeni gelişen ek hastalık yok (n=256)	Yeni gelişen ek hastalık var (n=50)	p
İlk hiperkalsemiden tanıya kadar geçen süre Ortanca (min-maks)	475 (5-3244)	1049 (13-3290)	<0.001*

*Mann-Whitney U testi

İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden hastalığı olanların çalışmanın yapıldığı 2024 döneminde eşlik eden hastalıkları sorgulandığında elde edilen sonuçlar Şekil 5.3'te sunuldu. İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden hastalığı olmayanların (n = 129) %42.6'sında (n = 55) 2024 yılında da hâlâ eşlik eden hastalık yoktu. Ancak kalan %57.4'ünde (n = 74) yeni gelişmiş eşlik eden hastalık mevcuttu. İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden hastalığı olan hastaların (n=177) tamamında (%100) 2024 yılı itibarıyla hâlen eşlik eden hastalık mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen 306 hastanın 2024 yılında toplam 251'sinde (%82) eşlik eden hastalık mevcuttu. Bu 251 hastanın 177'si (%70.5) zaten önceki dönemde de hastalık sahibiyken, 74'ünde (%29,5) ise yeni gelişmişti (Tablo 5.10). İstatistiksel olarak bu değişim anlamlı saptandı ($p<0.001$).



Şekil 5.3. Eşlik Eden Hastalıkların Çalışmanın Yapıldığı 2024 Yılına Göre Değişimi

Tablo 5.10. Eşlik Eden Hastalıkların Tanı Sürecindeki Değişimi

	Çalışmanın yapıldığı 2024 döneminde eşlik eden hastalığı yok, n (%)	Çalışmanın yapıldığı 2024 döneminde eşlik eden hastalığı var, n (%)	Toplam	p*
İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden hastalığı yok	55 (100,0)	74 (29.5)	129 (42.2)	<0.001
İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden hastalığı var	0 (0)	177 (70.5)	177 (57.8)	
Toplam	55 (100)	251 (100)	306 (100)	
*McNemar Test				

Çalışmanın yapıldığı 2024 yılı için ilk hiperkalsemi saptanan döneme göre yeni eşlik eden hastalık gelişenlerde (n=74) ilk hiperkalsemiden tanıya kadar geçen sürenin medyanı 822 gün (min-maks: 13-3290) iken, 2024'te yeni hastalık gelişmeyenlerde (n=232) bu süre 465.5 gün (5-3244) bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.003) (Tablo 5.11).

Tablo 5.11. Çalışmanın Yapıldığı 2024 Yılında İlk Hiperkalsemi Dönemine Göre Yeni Göre Yeni Gelişen Ek Hastalığı Olanlarda İlk Hiperkalsemiden Tanıya Kadar Geçen Sürenin Karşılaştırılması

Parametreler (n=306)	Yeni gelişen ek hastalık yok (n=232)	Yeni gelişen ek hastalık var (n=74)	p
İlk hiperkalsemiden tanıya kadar geçen süre Ortanca (min-maks)	465.5 (5-3244)	822 (13-3290)	0.003*

*Mann-Whitney U testi

İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden Diabetes Mellitusu (DM) olmayan hastaların (n = 247) 236'sında (%95.5) tanı anında da DM bulunmamaktadır. Ancak bu grubun 11'inde tanı anında yeni gelişmiş DM saptandı. İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden DM'si olan hastaların (n = 59) tamamında (%100) tanı anında da DM mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen toplam 306 hastanın 70'inde (%22.9) tanı anında DM bulunurken, 236'sında (%77.1) DM saptanmadı. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001) (Tablo 5.12).

Tablo 5.12. Eşlik Eden Hastalıklardan DM'nin Tanı Sürecindeki Değişimi

	Tanı anında eşlik eden DM yok, n (%)	Tanı anında eşlik eden DM var, n (%)	Toplam	p*
İlk Hiperkalsemi döneminde eşlik eden DM yok	236 (100)	11 (15.7)	247 (80.7)	<0.001
İlk Hiperkalsemi döneminde eşlik eden DM var	0 (0)	59 (84.3)	59 (19.3)	
Toplam	236 (100)	70 (100)	306 (100)	
*McNemar Test				

DM: Diabetes Mellitus

İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden Hipertansiyonu (HT) olmayan hastaların (n = 188) 167'sinde (%88.8) tanı anında da HT bulunmamaktaydı. Ancak bu grubun 21'inde (%11.2) tanı anında yeni gelişmiş HT saptandı. İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden HT'si olan hastaların (n = 118) tamamında (%100) tanı anında da HT mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen toplam 306 hastanın 139'unda (%45.4) tanı anında HT bulunurken, 167'sinde (%54.6) HT saptanmadı. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$) (Tablo 5.13).

Tablo 5.13. Eşlik Eden Hastalıklardan HT'nin Tanı Sürecindeki Değişimi

	Tanı anında eşlik eden HT yok, n (%)	Tanı anında eşlik eden HT var, n (%)	Toplam	p*
İlk Hiperkalsemi döneminde eşlik eden HT yok	167 (100)	21 (15.1)	188 (61.4)	<0.001
İlk Hiperkalsemi döneminde eşlik eden HT var	0 (0)	118 (84.9)	118 (38.6)	
Toplam	167 (100)	139 (100)	306 (100)	
*McNemar Test				

HT:Hipertansiyon

İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden Korener Arter Hastalığı (KAH) olmayan hastaların (n=284) 277'sinde (%97.5) tanı anında da KAH bulunmamaktaydı. Ancak bu grubun 7'sinde tanı anında yeni gelişmiş KAH saptandı. İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden KAH'ı olan hastaların (n=22) tamamında (%100) tanı anında da KAH mevcuttur. Çalışmaya dahil edilen toplam 306 hastanın 29'unda (%9.5) tanı anında KAH bulunurken, 277'sinde (%90.5) KAH saptanmadı. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 5.14)

Tablo 5.14. Eşlik Eden Hastalıklardan KAH'nın Tanı Sürecindeki Değişimi

	Tanı anında eşlik eden KAH yok, n (%)	Tanı anında eşlik eden KAH var, n (%)	Toplam	p*
İlk Hiperkalsemi döneminde eşlik eden KAH yok	277 (100)	7 (24.1)	284 (92.8)	<0.001
İlk Hiperkalsemi döneminde eşlik eden KAH var	0 (0)	22 (75.1)	22 (7.2)	

Toplam	277 (100)	29 (100)	306 (100)	
<i>*McNemar Test</i>				

KAH:Koroner Arter Hastalığı

İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden nefrolitiazisi olmayan hastaların (n = 283) 227'sinde (%80.2) tanı anında da nefrolitiazis bulunmamaktadır. Ancak bu grubun 56'sında (%19.8) tanı anında yeni gelişmiş nefrolitiazis saptandı. İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden nefrolitiazisi olan hastaların (n=23) tamamında (%100) tanı anında da nefrolitiazis mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen toplam 306 hastanın 79'unda (%25.8) tanı anında nefrolitiazis bulunurken, 227'sinde (%74.2) nefrolitiazis saptanmadı. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 5.15).

Tablo 5.15. Eşlik Eden Hastalıklardan Nefrolitiazis'in Tanı Sürecindeki Değişimi

	Tanı anında eşlik eden nefrolitiazis yok, n (%)	Tanı anında eşlik eden nefrolitiazis var, n (%)	Toplam	p*
İlk Hiperkalsemi döneminde eşlik eden nefrolitiazis yok	227 (100)	56 (70.9)	283 (92.5)	<0.001
İlk Hiperkalsemi döneminde eşlik eden nefrolitiazis var	0 (0)	23 (29.1)	23 (7.5)	
Toplam	227 (100)	79 (100)	306 (100)	
*McNemar Test				

İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden osteoporozu olmayan hastaların (n=268) 208'inde (%77.6) tanı anında da osteoporoz yoktu. Ancak bu grubun 60'ında (%22.4) tanı anında yeni gelişmiş osteoporoz saptandı. İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden osteoporozu olan hastaların (n=38) tamamında (%100) tanı anında da osteoporoz mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen toplam 306 hastanın 98'inde (%32) tanı anında osteoporoz bulunurken, 208'inde (%68) osteoporoz saptanmamıştır. Bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Tablo 5.16).

Tablo 5.16. Eşlik Eden Hastalıklardan Osteoporoz'un Tanı Sürecindeki Değişimi

	Tanı anında eşlik eden osteoporoz yok, n (%)	Tanı anında eşlik eden osteoporoz var, n (%)	Toplam	p*
İlk Hiperkalsemi döneminde eşlik eden osteoporoz yok	208 (100)	60 (61.2)	268 (87.6)	<0.001
İlk Hiperkalsemi döneminde eşlik eden osteoporoz var	0 (0)	38 (38.8)	38 (12.4)	
Toplam	208 (100)	98 (100)	306 (100)	

*McNemar Test

Tanı gecikmesi 1 yıl eşik değerine göre hastalar gruplara ayrıldı. 0-1 yıl içinde tanı alanlar tanı gecikmesi olmayan grup olarak değerlendirildi. Hastalar tanı gecikmesi olmayan (0-1 yıl, n=129) ve tanı gecikmesi olan (≥ 1 yıl, n=177) iki grup

halinde karşılaştırıldı. İlk hiperkalsemiden tanıya kadar geçen ortalama süre tanı gecikmesi olmayan grupta 99 gün (min-maks: 5-363 gün) iken, tanı gecikmesi olan grupta 1043 gün (min-maks: 366-3290) ile istatistiksel olarak anlamlı daha kısaydı ($p<0.001$). Tanı gecikmesi olan grupta tanı anındaki ortalama yaşın daha yüksek olduğu görüldü (58 yıl vs. 53 yıl; $p=0.005$). Çalışmaya dahil edilen hastaların 2024 yılı anamnezleri itibari ile eşlik eden hastalık varlığı açısından da 2 grup arasında anlamlı fark mevcuttu; tanı gecikmesi olmayan grupta eşlik eden hastalık sıklığı %72.9, tanı gecikmesi olan grupta ise %88.7 bulundu ($p<0.001$). Özellikle hipertansiyon ($p=0.014$) ve osteoporoz ($p=0.011$) tanı gecikmesi olan grupta daha yüksek sıklıkta görüldü. Ayrıca, tanı anında eşlik eden hastalık varlığı da tanı gecikmesi olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti (%80.2 vs. %65.9; $p=0.005$). İlk hiperkalsemiden tanıya kadar çalışılan kalsiyum sayısı da tanı gecikmesi olan grupta daha fazlaydı (8 ölçüm vs. 4 ölçüm; $p<0.001$). Tanı gecikmesi olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında; cinsiyet dağılımı, tanı ve izlemde kırık öyküsü, ilk hiperkalsemi döneminde eşlik eden hastalık varlığı ve semptom varlığı açısından gruplar arasında anlamlı bir farka rastlanmadı ($p>0.05$). İlk hiperkalsemi döneminde osteoporoz sıklığı, tanı gecikmesi olmayan ve olan gruplar arasında farklılık göstermedi ($p=0.376$). Buna karşılık tanı anında osteoporoz sıklığı tanı gecikmesi olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti (%37.9 vs. %24.0; $p=0.015$), (Tablo 5.17).

Tablo 5.17. Tanı Gecikmesi Olan ve Olmayan Gruplar Arasında Demografik ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

Parametreler (n=306)	Tanı Gecikmesi Yok, 0-1 yıl (n=129)	Tanı Gecikmesi Var, ≥1 yıl (n=177)	p
İlk hiperkalsemiden tanıya kadar geçen süre, gün Ortanca (min-maks)	99 (5-363)	1043 (366-3290)	<0.001*
Şu anki yaş, yıl Ortanca (min-maks)	56 (20-82)	60 (20-83)	0.011*
İlk hiperkalsemi anında yaş, yıl Ortanca (min-maks)	53 (19-78)	54 (14-75)	0.488*
Tanı anında yaş, yıl Ortanca (min-maks)	53 (20-78)	58 (19-78)	0.005*
Cinsiyet, n (%) Erkek Kadın	29 (22.5) 100 (77.5)	33 (18.6) 144 (81.4)	0.410**
Eşlik eden hastalık varlığı, n (%) Yok Var	35 (27.1) 94 (72.9)	20 (11.3) 157 (88.7)	<0.001**

Eşlik eden hastalıklar, n (%)			
Hipertansiyon	59 (45.7)	106 (59.9)	0.014**
Osteoporoz	37 (28.7)	76 (42.9)	0.011**
Diabetes Mellitus	36 (27.9)	58 (32.8)	0.363**
Nefrolitiazis	30 (23.3)	56 (31.6)	0.107**
Koroner Arter Hastalığı	17 (13.2)	27 (15.3)	0.609**
Kırık (n=97/122)	5 (5.2)	10 (8.2)	0.538**
Kronik Böbrek Hastalığı	1 (0.8)	2 (1.1)	1.000**
Tanı ve İzlemde Kırık, n (%)			
Yok	n=97 93 (95.9)	n=122 114 (93.4)	0.555**
Var	4 (4.1)	8 (6.6)	
İlk hiperkalsemiden tanıya kadar çalışılan kalsiyum sayısı, adet			
Ortanca (min-maks)	4 (2-18)	8 (2-46)	<0,001*
İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden hastalık varlığı, n (%)			
Yok	56 (43.4)	73 (41.2)	0,705**
Var	73 (56.6)	104 (58.8)	
İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden hastalıklar, n (%)			
Hipertansiyon	51 (39.5)	67 (37.9)	0.765**
Diabetes Mellitus	27 (20.9)	32 (18.1)	0.532**
Osteoporoz	13 (10.1)	25 (14.1)	0.376**
Nefrolitiazis	11 (8.5)	12 (6.8)	0.724**
Koroner Arter Hastalığı	9 (7)	13 (7.3)	1.000**
Kronik Böbrek Hastalığı	-	-	-
Semptom varlığı, n (%)			
Yok	107 (82.9)	157 (88.7)	0.149**
Var	22 (17.1)	20 (11.3)	

Tanı anında eşlik eden hastalık varlığı, n (%)			
Yok	44 (34.1)	35 (19.8)	0.005**
Var	85 (65.9)	142 (80.2)	
Tanı anında eşlik eden hastalıklar, n (%)			
Hipertansiyon	54 (41.9)	85 (48)	0.285**
Diabetes Mellitus	27 (20.9)	43 (24.3)	0.580**
Osteoporoz	31 (24)	67 (37.9)	0.015**
Nefrolitiazis	28 (21.7)	51 (28.8)	0.161**
Koroner Arter Hastalığı	9 (7)	20 (11.3)	0.281**
Kronik Böbrek Hastalığı	-	-	-

*Mann-Whitney U testi, **Ki-kare testi

Tanı gecikmesi olmayan ve tanı gecikmesi olan hastaların ilk hiperkalsemi dönemi laboratuvarları karşılaştırıldığında, fosfor düzeyi tanı gecikmesi olan grupta anlamlı daha yüksekti (2.7 ± 0.6 vs 2.9 ± 0.5 mg/dL; $p=0.015$). Glukoz, kreatinin, GFR, kalsiyum, düzeltilmiş kalsiyum, albümin, PTH, 25-OH D vitamini ve HbA1c açısından ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (tümü $p>0.05$), (Tablo 5.18).

Tablo 5.18. Tanı Gecikmesi Olan ve Olmayan Gruplar Arasında Hastaların İlk Hiperkalsemi Zamanı Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

Parametreler (n=306)	Tanı Gecikmesi Yok, 0-1 yıl (n=129)	Tanı Gecikmesi Var, ≥1 yıl (n=177)	p
Glukoz, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=103 95 (70-368)	n=139 99 (54-458)	0.213*
Kreatinin, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=120 0.72 (0.37-1.17)	n=167 0.72 (0.46-1.25)	0.908*
GFR, mL/dak/1,73m² Ortanca (min-maks)	n=111 98 (70-136)	n=128 96 (65-120)	0.203*
Kalsiyum, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=129 11.2 (10.6-13.2)	n=177 11.1 (10.5-13.3)	0.057*
Düzeltilmiş kalsiyum, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=89 10.8 (10.1-12.4)	n=85 10.8 (10.0-13.2)	0.679*
Albümin, g/dL Ortanca (min-maks)	n=89 4.4 (1.5-5.0)	n=85 4.3 (3.5-5.0)	0.105*
Fosfor, mg/dL Ortalama±SS	n=96 2.7±0.6	n=76 2.9±0.5	0.015[#]
PTH, pg/mL Ortanca (min-maks)	n=73 116 (23-695)	n=51 108 (44-391)	0.521*
25-OH D vitamin, ng / mL Ortanca (min-maks)	n=61 15 (4-100)	n=57 18 (4-61)	0.194*
HbA1C, % Ortanca (min-maks)	n=36 5.7 (4.7-10.9)	n=30 5.8 (4.2-9.3)	0.238*

*Mann-Whitney U testi, #Independent sample t test

Tanı zamanı laboratuvar değerleri, tanı gecikmesi olmayan ve tanı gecikmesi olan hastalar arasında karşılaştırıldığında; GFR düzeyinin tanı gecikmesi olan grupta daha yüksek olduğu görüldü (ortanca 101 [min-maks: 65-144] vs 98 [min-maks: 63-144] mg/dL; p=0.008). Benzer şekilde PTH düzeyi de tanı gecikmesi olan grupta daha yüksekti (ortanca 106 [min=maks: 27-484] vs 125 [min-maks: 27-1340] pg/mL; p=0.038). Bunun dışında glukoz, kreatinin, kalsiyum, düzeltilmiş kalsiyum, 24 saat idrar kalsiyumu, albümin, fosfor, 25-OH D vitamini ve HbA1c açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (tümü p>0.05), (Tablo 5.19).

Tablo 5.19. Tanı Gecikmesi Olan ve Olmayan Gruplar Arasında Hastaların Tanı Zamanı Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

Parametreler (n=306)	Tanı Gecikmesi Yok, 0-1 yıl (n=129)	Tanı Gecikmesi Var, ≥1 yıl (n=177)	p
Glukoz, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=121 95 (65-306)	n=173 94 (62-202)	0.643*
Kreatinin, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=129 0.68 (0.40-1.10)	n=177 0.70 (0.35-1.28)	0.151*
GFR, mL/dak/1,73m² Ortanca (min-maks)	n=129 101 (65-144)	n=177 98 (63-144)	0.008*
Kalsiyum, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=129 11.2 (9.7-13.0)	n=177 11.2 (9.6-13.9)	0.139*
Düzeltilmiş kalsiyum, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=129 10.8 (9.5-12.8)	n=176 10.9 (9.4-13.6)	0.343*
24 saat idrar kalsiyum, mg/gün Ortanca (min-maks)	n=124 346.5 (52-1089)	n=169 304 (61-1394)	0.159*
Albümin, g/dL Ortanca (min-maks)	n=129 4.4 (3.4-5.0)	n=176 4.5 (3.2-5.0)	0.313*
Fosfor, mg/dL Ortalama±SS	n=127 2.8±0.5	n=175 2.8±0.6	0.696#

PTH, pg/mL Ortanca (min-maks)	n=128 106 (27-484)	n=177 125 (32-1304)	0.038*
25-OH D vitamin, ng / mL Ortanca (min-maks)	n=90 19 (5-75)	n=153 20 (3-94)	0.531*
HbA1C, % Ortanca (min-maks)	n=62 5.7 (3.8-9.3)	n=115 5.7 (3.9-11.0)	0.227*

*Mann-Whitney U testi, #Independent sample t test

Tanı gecikmesi olmayan ve tanı gecikmesi olan hastalar arasında; genetik patern varlığı (MEN1 pozitifliği), paratiroid sintigrafisi pozitifliği, paratiroid sintigrafisinde lezyon lokalizasyonu, sintigrafisi pozitif olgularda lezyon tipi (adenom/hiperplazi), boyun USG pozitifliği ve boyun USG’de lezyon lokalizasyonu açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (tümü $p>0.05$), (Tablo 5.20).

Tablo 5.20. Tanı Gecikmesi Olan ve Olmayan Gruplar Arasında Hastaların Primer Hiperparatiroidi İle İlişkili Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Parametreler (n=306)	Tanı Gecikmesi Yok, 0-1 yıl (n=129)	Tanı Gecikmesi Var, ≥ 1 yıl (n=177)	p*
Genetik Patern varlığı, n (%)	n=29	n=29	
Yok	28 (96.6)	26 (89.7)	0.611
Var (MEN1)	1 (3.4)	3 (10.3)	
Paratiroid Sintigrafisi, n (%)	n=128	n=175	
Negatif	27 (21.1)	41 (23.4)	0.630
Pozitif	101 (78.9)	134 (76.6)	
Paratiroid Sintigrafisinde Lokalizasyon, n (%)	n=128	n=175	
Negatif	27 (21.1)	41 (23.4)	
Sol alt lob	36 (28.1)	46 (26.3)	0.896
Sol üst lob	10 (7.8)	12 (6.9)	
Sağ alt lob	44 (34.4)	56 (32.0)	
Sağ üst lob	6 (4.7)	8 (4.6)	
Birden çok yerleşim ya da Ektopik	5 (3.9)	12 (6.9)	

Pozitif Paratiroid Sintigrafisi olanlarda Lezyon Tipi, n (%)	n=100	n=133	
Adenom	98 (98.0)	130 (97.7)	1.000
Hiperplazi	2 (2.0)	3 (2.3)	
Boyun USG, n (%)	n=128	n=175	
Negatif	16 (12.3)	23 (13.1)	0.869
Pozitif	112 (87.7)	152 (86.9)	
Boyun USGde Lokalizasyon, n (%)	n=128	n=175	
Negatif	16 (12.5)	23 (13.3)	
Sol alt lob	41 (32.0)	53 (30.6)	
Sol üst lob	10 (7.8)	15 (8.7)	0.532
Sağ alt lob	52 (40.7)	58 (33.5)	
Sağ üst lob	4 (3.1)	10 (5.8)	
Birden çok yerleşim ya da Ektopik	5 (3.9)	14 (8.1)	

*Ki-kare testi

Tanı gecikmesi olan hastaların tedavi özellikleri karşılaştırıldığında, patoloji dağılımı tanı gecikmesi olan grupta farklıydı; hiperplazi sıklığı bu grupta daha yüksekti (%20.5 vs %10.0; $p=0.034$). Ayrıca cerrahi endikasyonu olup opere edilenlerde ilk hiperkalsemi ile cerrahi arasındaki süre tanı gecikmesi olan grupta belirgin olarak daha uzundu (ortanca 1155 [min-maks: 401-3286] gün vs 224 [min-maks: 28-1905] gün; $p<0.001$). Buna karşılık, ilk tedavi kararı (izlem/cerrahi/medikal), ilk saptamada cerrahi endikasyon varlığı, cerrahi dışı hastaneye yatış durumu, cerrahi dışı yatış sayısı, operasyon döneminde yatış süresi, cerrahi sayısı, ilk cerrahi zamanının tanıda mı/izlemde mi yapıldığı, tanı ile cerrahi arasındaki süre, cerrahi komplikasyon varlığı ve izlemde nüks açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (tümü $p>0.05$), (Tablo 5.21).

Tablo 5.21. Tanı Gecikmesi Olan ve Olmayan Gruplar Arasında Hastaların Tedavi Özelliklerinin Karşılaştırılması

Parametreler (n=306)	Tanı Gecikmesi Yok, 0-1 yıl (n=129)	Tanı Gecikmesi Var, ≥ 1 yıl (n=177)	P
İlk tedavi kararı, n (%)			
İzlem	13 (10.0)	17 (9.6)	0.940*
Cerrahi	114 (88.4)	158 (89.3)	
Medikal	2 (1.6)	2 (1.1)	

Hiperkalseminin ilk saptandığı dönemde cerrahi endikasyon, n (%)	n=127	n=173	
Yok	29 (22.8)	38 (22)	0.858*
Var	98 (77.2)	135 (78)	
Cerrahi dışında hastaneye yatış durumu, n (%)	n=102	n=123	
Yok	76 (74.5)	96 (78.0)	0.533*
Var	26 (25.5)	27 (22.0)	
Cerrahi dışında hastaneye yatış olanlarda sayı	n=26	n=27	
Ortanca (min-maks)	1.5 (1-7)	2 (1-8)	0.613*
Cerrahi olanlarda operasyon döneminde yatış süresi, gün	n=100	n=117	
Ortanca (min-maks)	3.5 (2-8)	3 (2-18)	0.546*
Pataloji, n (%)	n=100	n=117	
Adenom	90 (90)	93 (79.5)	0.034*
Hiperplazi	10 (10)	24 (20.5)	
Cerrahi sayısı	n=100	n=117	
1	96 (96)	116 (99.1)	0.183*
2	4 (4)	1 (0.9)	
İlk cerrahi zamanı, n (%)	n=100	n=117	
Tanıda	89 (89)	111 (94.9)	0.132*
İzlemde	11 (11)	6 (5.1)	
Cerrahi endikasyonu olup opere olanlarda tanı zamanı ile cerrahi zamanı arasında geçen süre, gün	n=100	n=117	
Ortanca (min-maks)	71 (6-1855)	72 (4-1952)	0.567*
Cerrahi endikasyonu olup opere olanlarda ilk hiperkalsemi zamanı ile cerrahi zamanı arasında geçen süre, gün	n=100	n=117	
Ortanca (min-maks)	224 (28-1905)	1155 (401-3286)	<0.001*
Cerrahi Komplikasyon, n (%)	n=100	n=117	
Yok	60 (60)	69 (59)	0.878*
Var	40 (40)	48 (41)	
İzlemde rekürrens, n (%)	n=100	n=117	
Yok	97 (97)	115 (98.3)	0.664*
Var	3 (3)	2 (1.7)	

*Ki-kare testi, ** Mann-Whitney U testi

Demografik ve klinik özellikler açısından, tanı gecikmesi olmayan (0-1 yıl, n=129) ve tanı gecikmesi (≥ 2 yıl) olan (n=133) hastalar karşılaştırıldığında; tanıya kadar geçen sürenin tanı gecikmesi olan grupta anlamlı derecede daha uzun olduğu görüldü (ortanca 1488 [min-maks: 746-3290] vs 99 [min-maks: 5-363] gün; $p<0.001$). Tanı gecikmesi olan grupta mevcut yaş (ortanca 60 [min-maks: 20-81] vs 56 [min-maks: 20-82] yıl; $p=0.010$) ve tanı anındaki yaş (ortanca 58 [min-maks: 19-78] vs 53 [min-maks: 20-78] yıl; $p=0.003$) anlamlı daha yüksekti. Yine herhangi bir eşlik eden hastalık varlığı tanı gecikmesi olan grupta daha sıklıkla (%91 vs %72.9; $p<0.001$) ve tanıya kadar bakılan kalsiyum sayısı daha fazlaydı (ortanca 9 [min-maks: 2-46] vs 4 [min-maks: 2-18]; $p<0.001$). Mevcut komorbiditeler içerisinde hipertansiyon (%60.9 vs %45.7; $p=0.014$) ve osteoporoz (%45.9 vs %28.7; $p=0.004$) tanı gecikmesi olan grupta daha yüksek bulundu. Ayrıca tanı anında komorbidite varlığı tanı gecikmesi olan grupta anlamlı olarak fazlaydı (%82.7 vs %65.9; $p=0.002$) ve tanı anında osteoporoz da tanı gecikmesi olan grupta daha sıklıkla (%40.6 vs %24.0; $p=0.004$). Bunun dışında cinsiyet, ilk hiperkalsemi anındaki yaş, kırık öyküsü (tanı ve izlemde), diğer eşlik eden hastalıklardan diabetes mellitus, nefrolitiazis, koroner arter hastalığı ve kronik böbrek hastalığı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (tümü $p>0.05$), (Tablo 5.22).

Tablo 5.22. İki Yıldan Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Parametreler (n=262)	Tanı Gecikmesi Yok, 0-1 yıl (n=129)	Tanı Gecikmesi Var, ≥ 2 yıl (n=133)	p
İlk hiperkalsemiden tanıya kadar geçen süre, gün Ortanca (min-maks)	99 (5-363)	1488 (746-3290)	<0.001*
Şu anki yaş, yıl Ortanca (min-maks)	56 (20-82)	60 (20-81)	0.010*
İlk hiperkalsemi anında yaş, yıl Ortanca (min-maks)	53 (19-78)	54 (14-74)	0.660*
Tanı anında yaş, yıl Ortanca (min-maks)	53 (20-78)	58 (19-78)	0.003*
Cinsiyet, n (%) Erkek Kadın	29 (22.5) 100 (77.5)	22 (16.5) 111 (83.5)	0.290**
Eşlik eden hastalık varlığı, n (%) Yok Var	35 (27.1) 94 (72.9)	12 (9.0) 121 (91.0)	<0.001**

Eşlik eden hastalıklar, n (%)			
Hipertansiyon	59 (45.7)	81 (60.9)	0.014**
Osteoporoz	37 (28.7)	61 (45.9)	0.004**
Diabetes Mellitus	36 (27.9)	41 (30.8)	0.604**
Nefrolitiazis	30 (23.3)	41 (30.8)	0.168**
Koroner Arter Hastalığı	17 (13.2)	18 (13.5)	1.000**
Kırık (n=97/90)	5 (5.2)	9 (10.0)	0.327**
Kronik Böbrek Hastalığı	1 (0.8)	1 (0.8)	1.000**
Tanı ve İzlemede Kırık, n (%)			
Yok	n=97 93 (95.9)	n=90 82 (91.1)	0.237**
Var	4 (4.1)	8 (8.9)	
İlk hiperkalsemiden tanıya kadar çalışılan kalsiyum sayısı, adet			
Ortanca (min-maks)	4 (2-18)	9 (2-46)	<0.001*
İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden hastalık varlığı, n (%)			
Yok	56 (43.4)	57 (42.9)	0.928**
Var	73 (56.6)	76 (57.1)	
İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden hastalıklar, n (%)			
Hipertansiyon	51 (39.5)	50 (37.6)	0.747**
Diabetes Mellitus	27 (20.9)	22 (16.5)	0.452**
Osteoporoz	13 (10.1)	16 (12)	0.759**
Nefrolitiazis	11 (8.5)	10 (7.5)	0.942**
Koroner Arter Hastalığı	9 (7)	8 (6)	0.948**
Kronik Böbrek Hastalığı	-	-	-

Semptom varlığı, n (%)			
Yok	107 (82.9)	120 (90.2)	0.121**
Var	22 (17.1)	13 (9.8)	
Tanı anında eşlik eden hastalık varlığı, n (%)			
Yok	44 (34.1)	23 (17.3)	0.002**
Var	85 (65.9)	110 (82.7)	
Tanı anında eşlik eden hastalıklar, n (%)			
Hipertansiyon	54 (41.9)	65 (48.9)	0.254**
Diabetes Mellitus	27 (20.9)	30 (22.6)	0.750**
Osteoporoz	31 (24.0)	54 (40.6)	0.004**
Nefrolitiazis	28 (21.7)	37 (27.8)	0.252**
Koroner Arter Hastalığı	9 (7)	14 (10.5)	0.426**
Kronik Böbrek Hastalığı	-	-	-

*Mann-Whitney U testi, **Ki-kare testi

İlk hiperkalsemi zamanı laboratuvar değerleri, tanı gecikmesi olmayan ve tanı gecikmesi olan (≥ 2 yıl) hastalar arasında karşılaştırıldığında; fosfor, glukoz, kreatinin, GFR, kalsiyum, düzeltilmiş kalsiyum, albümin, PTH, 25-OH D vitamini ve HbA1c açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (tümü $p > 0.05$), (Tablo 5.23).

Tablo 5.23. İki Yıldan Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastaların İlk Hiperkalsemi Zamanı Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

Parametreler (n=262)	Tanı Gecikmesi Yok, 0-1 yıl (n=129)	Tanı Gecikmesi Var, ≥2 yıl (n=133)	p
Glukoz, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=103 95 (70-368)	n=105 97 (54-458)	0.452*
Kreatinin, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=120 0.72 (0.37-1.17)	n=127 0.73 (0.46-1.25)	0.720*
GFR, mL/dak/1,73m² Ortanca (min-maks)	n=111 98 (70-136)	n=92 95 (69-120)	0.207*
Kalsiyum, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=129 11.2 (10.6-13.2)	n=133 11.1 (10.5-12.9)	0.089*
Düzeltilmiş kalsiyum, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=89 10.8 (10.1-12.4)	n=66 10.9 (10-12.6)	0.719*
Albümin, g/dL Ortanca (min-maks)	n=89 4.4 (1.5-5)	n=66 4.3 (3.8-5)	0.167*
Fosfor, mg/dL Ortalama±SS	n=96 2.7±0.6	n=54 2.9±0.5	0.141 [#]
PTH, pg/mL Ortanca (min-maks)	n=73 116 (23-695)	n=37 108 (47-267)	0.404*
25-OH D vitamin, ng / mL Ortanca (min-maks)	n=61 15 (4-100)	n=43 18 (5-61)	0.216*
HbA1C, % Ortanca (min-maks)	n=36 5.7 (4.7-10.9)	n=24 5.5 (4.2-9.3)	0.092*

*Mann-Whitney U testi, [#]Independent sample t test

Tanı zamanı laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında ise; tanı gecikmesi (≥2 yıl) olan grupta kreatinin daha yüksekti (ortanca 0.68 vs. 0.72 mg/dL; p=0.034) ve GFR daha düşüktü (ortanca 101 vs. 97 mL/dk/1,73 m²; p=0.003). Glukoz, kalsiyum, düzeltilmiş kalsiyum, 24 saat idrar kalsiyumu, albümin, fosfor, PTH, 25-OH D vitamini ve HbA1c açısından anlamlı fark saptanmadı (tümü p>0.05), (Tablo 5.24).

Tablo 5.24. İki Yıldan Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastaların Tanı Zamanı Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

Parametreler (n=262)	Tanı Gecikmesi Yok, 0-1 yıl (n=129)	Tanı Gecikmesi Var, ≥2 yıl (n=133)	p*
Glukoz, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=121 95 (65-306)	n=130 94 (62-202)	0.986*
Kreatinin, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=129 0.68 (0.4-1.10)	n=133 0.72 (0.35-1.28)	0.034*
GFR, mL/dak/1,73m² Ortanca (min-maks)	n=129 101 (65-144)	n=133 97 (63-136)	0.003*
Kalsiyum, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=129 11.2 (9.7-13.0)	n=133 11.3 (9.6-13.9)	0.085*
Düzeltilmiş kalsiyum, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=129 10.8 (9.5-12.8)	n=133 10.9 (9.4-13.6)	0.276*
24 saat idrar kalsiyum, mg/gün Ortanca (min-maks)	n=124 346.5 (52-1089)	n=128 328 (61-738)	0.454*
Albümin, g/dL Ortanca (min-maks)	n=129 4.4 (3.4-5)	n=133 4.5 (3.6-5.0)	0.259*
Fosfor, mg/dL Ortalama±SS	n=127 2.8±0.5	n=132 2.8±0.6	0.518 [#]
PTH, pg/mL Ortanca (min-maks)	n=128 106 (27-484)	n=133 121 (32-538)	0.093*
25-OH D vitamin, ng / mL Ortanca (min-maks)	n=90 19 (5-75)	n=114 21 (4-92)	0.253*
HbA1C, % Ortanca (min-maks)	n=62 5.7 (3.8-9.3)	n=84 5.6 (4.2-11.0)	0.751*

*Mann-Whitney U testi, [#]Independent sample t test

Genetik patern varlığı (MEN1), paratiroid sintigrafisi pozitifliği, sintigrafide lezyon lokalizasyonu, sintigrafisi pozitif olgularda lezyon tipi (adenom/hiperplazi), boyun ultrasonografisi pozitifliği ve boyun ultrasonografisinde lezyon

lokalizasyonu açısından tanı gecikmesi (≥ 2 yıl) olan ve tanı gecikmesi olmayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (tümü $p > 0.05$), (Tablo 5.25).

Tablo 5.25. İki Yıldan Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastaların Primer Hiperparatiroidi İle İlişkili Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Parametreler (n=262)	Tanı Gecikmesi Yok, 0-1 yıl (n=129)	Tanı Gecikmesi Var, ≥ 2 yıl (n=133)	p*
Genetik Patern varlığı, n (%)	n=29	n=18	
Yok	28 (96.6)	17 (94.4)	1.000*
Var (MEN1)	1 (3.4)	1 (5.6)	
Paratiroid Sintigrafisi, n (%)	n=128	n=133	
Negatif	27 (21.1)	32 (24.1)	0.567*
Pozitif	101 (78.9)	101 (75.9)	
Paratiroid Sintigrafisinde Lokalizasyon, n (%)	n=128	n=133	
Negatif	27 (21.1)	32 (24.1)	0.694*
Sol alt lob	36 (28.1)	32 (24.1)	
Sol üst lob	10 (7.8)	8 (6)	
Sağ alt lob	44 (34.4)	44 (33)	
Sağ üst lob	6 (4.7)	6 (4.5)	
Birden çok yerleşim ya da Ektopik	5 (3.9)	11 (8.3)	
Pozitif Paratiroid Sintigrafisi olanlarda Lezyon Tipi, n (%)	n=100	n=100	
Adenom	98 (98)	99 (99)	1.000*
Hiperplazi	2 (2)	1 (1)	
Boyun USG, n (%)	n=128	n=133	
Negatif	16 (12.3)	16 (12)	1.000*
Pozitif	112 (87.7)	117 (88)	
Boyun USGde Lokalizasyon, n (%)	n=128	n=133	
Negatif	16 (12.5)	16 (12)	0.503*
Sol alt lob	41 (32.0)	39 (29.3)	
Sol üst lob	10 (7.8)	10 (7.5)	
Sağ alt lob	52 (40.7)	48 (36.2)	
Sağ üst lob	4 (3.1)	8 (6)	
Birden çok yerleşim ya da Ektopik	5 (3.9)	12 (9)	

*Ki-kare testi

Tanı gecikmesi olmayan ve tanı gecikmesi (≥ 2 yıl) olan hastalar arasında patoloji dağılımı tanı gecikmesi olan grupta farklıydı; hiperplazi sıklığı ≥ 2 yıl gecikmesi olanlarda daha yüksekti (%24.4 vs %10; $p=0.015$). Ayrıca cerrahi endikasyonu olup opere edilenlerde ilk hiperkalsemi ile cerrahi arasındaki süre tanı gecikmesi (≥ 2 yıl) olan grupta belirgin olarak daha uzundu (ortanca 1687 [min-maks: 837-3286] gün vs 224 [min-maks: 28-1905] gün; $p<0.001$). Bunun dışında ilk tedavi kararı (izlem/cerrahi/medikal), ilk saptamada cerrahi endikasyon varlığı, cerrahi dışı hastaneye yatış durumu, cerrahi dışı yatış sayısı, operasyon dönemindeki yatış süresi, cerrahi sayısı, ilk cerrahi zamanının tanıda/izlemde olması, tanı ile cerrahi arasındaki süre, cerrahi komplikasyon varlığı ve izlemde rekürrens açısından anlamlı fark saptanmadı (tümü $p>0.05$), (Tablo 5.26).

Tablo 5.26. İki Yıldan Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastaların Tedavi Özellikleri Karşılaştırılması

Parametreler (n=262)	Tanı Gecikmesi Yok, 0-1 yıl (n=129)	Tanı Gecikmesi Var, ≥ 2 yıl (n=133)	p
İlk tedavi kararı, n (%)			
İzlem	13 (10.0)	15 (11.2)	0.797*
Cerrahi	114 (88.4)	117 (88.0)	
Medikal	2 (1.6)	1 (0.8)	
Hiperkalseminin ilk saptandığı dönemde cerrahi endikasyon, n (%)	n=127	n=129	0.828*
Yok	29 (22.8)	28 (21.7)	
Var	98 (77.2)	101 (78.3)	
Cerrahi dışında hastaneye yatış durumu, n (%)	n=102	n=91	0.450*
Yok	76 (74.5)	72 (79.1)	
Var	26 (25.5)	19 (20.9)	
Cerrahi dışında hastaneye yatış olanlarda sayı	n=26	n=19	0.353**
Ortanca (min-maks)	1.5 (1-7)	2 (1-8)	
Cerrahi olanlarda operasyon döneminde yatış süresi, gün	n=100	n=86	0.886**
Ortanca (min-maks)	3.5 (2-8)	3 (2-18)	

Pataloji, n (%)	n=100	n=86	
Adenom	90 (90)	65 (75.6)	0.015*
Hiperplazi	10 (10)	21 (24.4)	
Cerrahi sayısı	n=100	n=86	
1	96 (96)	85 (98.8)	0.375*
2	4 (4)	1 (1.2)	
İlk cerrahi zamanı, n (%)	n=100	n=86	
Tanıda	89 (89)	82 (95.3)	0.188*
İzlemde	11 (11)	4 (4.7)	
Cerrahi endikasyonu olup opere olanlarda tanı zamanı ile cerrahi zamanı arasında geçen süre, gün	n=100	n=86	0.427**
Ortanca (min-maks)	71 (6-1855)	67.5 (11-1952)	
Cerrahi endikasyonu olup opere olanlarda ilk hiperkalsemi zamanı ile cerrahi zamanı arasında geçen süre, gün			
Ortanca (min-maks)	224 (28-1905)	1687 (837-3286)	<0.001**
Cerrahi Komplikasyon, n (%)	n=100	n=86	
Yok	60 (60)	50 (58.1)	0.797*
Var	40 (40)	36 (41.9)	
İzlemde rekürrens, n (%)	n=100	n=86	
Yok	97 (97)	85 (98.8)	0.625*
Var	3 (3)	1 (1.2)	

*Ki-kare testi, ** Mann-Whitney U testi

Demografik ve klinik özellikler, tanı gecikmesi olmayan (0-1 yıl, n=129) ve tanı gecikmesi ≥ 3 yıl olan (n=84) hastalar arasında karşılaştırıldığında; tanı gecikmesi olan grupta tanıya kadar geçen süre beklenildiği üzere daha uzundu (ortanca 1834 [min-maks: 1109-3290] vs 99 [min-maks: 5-363] gün; $p<0.001$). Bu grupta mevcut yaş (ortanca 60 vs 56 yıl; $p=0.027$) ve tanı anındaki yaş (ortanca 59 vs 53 yıl; $p=0.006$) daha yüksekti. Mevcut durumda herhangi bir komorbidite varlığı tanı gecikmesi (≥ 3 yıl) olan grupta daha sıklıkla (%89.3 vs %72.9; $p=0.007$) ve tanıya kadar bakılan kalsiyum sayısı daha fazlaydı (ortanca 11 [min-maks: 3-46] vs 4 [min-maks: 2-18]; $p<0.001$). Şu anki mevcut hastalıkları içerisinde hipertansiyon

(%61 vs %45.7; $p=0.033$) ve osteoporoz (%51.2 vs %28.7; $p=0.001$) tanı gecikmesi (≥ 3 yıl) olan grupta daha yüksek bulundu. Ayrıca tanı anında komorbidite varlığı (%84.5 vs %65.9; $p=0.004$) ve osteoporoz sıklığı (%45.2 vs %24; $p=0.002$) tanı gecikmesi (≥ 3 yıl) olan grupta anlamlı olarak fazlaydı. Bunların dışında cinsiyet, ilk hiperkalsemi anındaki yaş, kırık öyküsü (tanı/izlem), diabetes mellitus, nefrolitiazis, koroner arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı, ilk hiperkalsemi döneminde komorbidite varlığı ve türleri ile semptom varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tümü $p>0.05$), (Tablo 5.27).



Tablo 5.27. Üç Yılda Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastalar Arasında Bazı Demografik Özellikleri ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

Parametreler (n=213)	Tanı Gecikmesi Yok, 0-1 yıl (n=129)	Tanı Gecikmesi Var, ≥3 yıl (n=84)	p
İlk hiperkalsemiden tanıya kadar geçen süre, gün Ortanca (min-maks)	99 (5-363)	1834 (1109-3290)	<0.001*
Şu anki yaş, yıl Ortanca (min-maks)	56 (20-82)	60 (20-80)	0.027*
İlk hiperkalsemi anında yaş, yıl Ortanca (min-maks)	53 (19-78)	53.5 (14-72)	0.942*
Tanı anında yaş, yıl Ortanca (min-maks)	53 (20-70)	59 (19-78)	0.006*
Cinsiyet, n (%) Erkek Kadın	29 (22.5) 100 (77.5)	17 (20.2) 67 (79.8)	0.827**
Eşlik eden hastalık varlığı, n (%) Yok Var	35 (27.1) 94 (72.9)	9 (10.7) 75 (89.3)	0.007**

Eşlik eden hastalıklar, n (%)			
Hipertansiyon	59 (45.7)	51 (60.7)	0.033**
Osteoporoz	37 (28.7)	43 (51.2)	0.001**
Diabetes Mellitus	36 (27.9)	27 (32.1)	0.508**
Nefrolitiazis	30 (23.3)	28 (33.3)	0.106**
Koroner Arter Hastalığı	17 (13.2)	10 (11.9)	0.950**
Kırık (n=97/58)	5 (5.2)	7 (12.1)	0.132**
Kronik Böbrek Hastalığı	1 (0.8)	1 (1.2)	1.000**
Tanı ve İzlemde Kırık, n (%)			
Yok	n=97 93 (95.9)	n=58 52 (89.7)	0.177**
Var	4 (4.1)	6 (10.3)	
İlk hiperkalsemiden tanıya kadar çalışılan kalsiyum sayısı, adet			
Ortanca (min-maks)	4 (2-18)	11 (3-46)	<0.001*
İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden hastalık varlığı, n (%)			
Yok	56 (43.4)	38 (45.2)	0.793**
Var	73 (56.6)	46 (54.8)	
İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden hastalıklar, n (%)			
Hipertansiyon	51 (39.5)	29 (34.5)	0.532**
Diabetes Mellitus	27 (20.9)	16 (19)	0.873**
Osteoporoz	13 (10.1)	9 (10.7)	1.000**
Nefrolitiazis	11 (8.5)	7 (8.3)	1.000**
Koroner Arter Hastalığı	9 (7)	4 (4.8)	0.714**
Kronik Böbrek Hastalığı	-	-	-
Semptom varlığı, n (%)			
Yok	107 (82.9)	78 (92.9)	0.059**
Var	22 (17.1)	6 (7.1)	

Tanı anında eşlik eden hastalık varlığı, n (%)			
Yok	44 (34.1)	13 (15.5)	0.004**
Var	85 (65.9)	71 (84.5)	
Tanı anında eşlik eden hastalıklar, n (%)			
Hipertansiyon	54 (41.9)	42 (50)	0.243**
Diabetes Mellitus	27 (20.9)	20 (23.8)	0.744**
Osteoporoz	31 (24)	38 (45.2)	0.002**
Nefrolitiazis	28 (21.7)	26 (31)	0.175**
Koroner Arter Hastalığı	9 (7)	8 (9.5)	0.607**
Kronik Böbrek Hastalığı	-	-	-

*Mann-Whitney U testi, **Ki-kare testi

İlk hiperkalsemi zamanı laboratuvarları ≥ 3 yıl tanı gecikmesi olan ve gecikme olmayan grup arasında karşılaştırıldığında, gruplar arasında fosfor düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ve tanı gecikmesi olan (≥ 3 yıl) grupta daha yüksekti (ortalama 3.0 ± 0.5 vs 2.7 ± 0.6 mg/dL; $p=0.014$). Glukoz, kreatinin, GFR, kalsiyum, düzeltilmiş kalsiyum, albümin, PTH, 25-OH D vitamin ve HbA1c için istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tümü $p>0.05$), (Tablo 5.28).

Tablo 5.28. Üç Yıldan Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastalar Arasında İlk Hiperkalsemi Zamanı Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

Parametreler (n=213)	Tanı Gecikmesi Yok, 0-1 yıl (n=129)	Tanı Gecikmesi Var, ≥ 3 yıl (n=84)	p
Glukoz, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=103 95 (70-368)	n=67 96 (72-443)	0.688*
Kreatinin, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=120 0.72 (0.37-1.17)	n=80 0.72 (0.46-1.25)	0.827*
GFR, mL/dak/1,73m² Ortanca (min-maks)	n=111 98 (70-136)	n=51 97 (69-120)	0.295*
Kalsiyum, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=129 11.2 (10.6-13.2)	n=84 11.2 (10.6-12.9)	0.145*
Düzeltilmiş kalsiyum, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=89 10.8 (10.1-12.4)	n=39 10.7 (10.5-12.6)	0.481*
Albümin, g/dL Ortanca (min-maks)	n=89 4.4 (1.5-5)	n=39 4.4 (3.9-5)	0.298*
Fosfor, mg/dL Ortalama $\pm$ SS	n=96 2.7 $\pm$ 0.6	n=30 3 $\pm$ 0.5	0.014[#]
PTH, pg/mL Ortanca (min-maks)	n=73 116 (23-695)	n=19 88 (47-267)	0.114*
25-OH D vitamin, ng / mL Ortanca (min-maks)	n=61 15 (4-100)	n=26 22 (5-61)	0.101*
HbA1C, % Ortanca (min-maks)	n=36 5.7 (4.7-10.9)	n=13 5.9 (4.2-9.3)	0.610*

*Mann-Whitney U testi, [#]Independent sample t test

Tanı zamanı laboratuvarları ≥ 3 yıl tanı gecikmesi olan ve gecikme olmayan grup arasında karşılaştırıldığında, tanı gecikmesi olan (≥ 3 yıl) grupta kreatinin daha yüksekti (ortanca 0.73 [min-maks: 0.35-1.28] vs 0.68 [min-maks: 0.40-1.10] mg/dL; $p=0.044$) ve GFR daha düşüktü (ortanca 97 [min-maks: 63-136] vs 101 [min-maks: 65-144] mL/dk/1,73 m²; $p=0.010$). Ayrıca gruplar arasında kalsiyum düzeyinde de istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ve tanı gecikmesi olan (≥ 3 yıl) grupta yüksek bulundu (ortanca 11.3 [min-maks: 9.6-13.9] vs 11.2 [min-maks: 9.7-13.0] mg/dL; $p=0.024$). Glukoz, düzeltilmiş kalsiyum, 24 saat idrar kalsiyumu, albümin, fosfor, PTH, 25-OH D vitamini, HbA1c açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tümü $p>0.05$), (Tablo 5.29).

Tablo 5.29. Üç Yılda Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastalar Arasında Tanı Zamanı Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

Parametreler (n=213)	Tanı Gecikmesi Yok, 0-1 yıl (n=129)	Tanı Gecikmesi Var, ≥ 3 yıl (n=84)	p
Glukoz, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=121 95 (65-306)	n=82 94 (76-202)	0.778*
Kreatinin, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=129 0.68 (0.40-1.10)	n=84 0.73 (0.35-1.28)	0.044*
GFR, mL/dak/1,73m² Ortanca (min-maks)	n=129 101 (65-144)	n=84 97 (63-136)	0.010*
Kalsiyum, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=129 11.2 (9.7-13)	n=84 11.3 (9.6-13.9)	0.024*
Düzeltilmiş kalsiyum, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=129 10.8 (9.5-12.8)	n=84 10.9 (9.4-13.6)	0.086*
24 saat idrar kalsiyum, mg/gün Ortanca (min-maks)	n=124 346.5 (52-1089)	n=81 332 (73-738)	0.633*
Albümin, g/dL Ortanca (min-maks)	n=129 4.4 (3.4-5)	n=84 4.5 (3.6-5)	0.175*
Fosfor, mg/dL Ortalama $\pm$ SS	n=127 2.8 $\pm$ 0.5	n=84 2.8 $\pm$ 0.6	0.632 [#]

PTH, pg/mL	n=128	n=84	
Ortanca (min-maks)	106 (27-484)	113 (32-408)	0.499*
25-OH D vitamin, ng / mL	n=90	n=68	
Ortanca (min-maks)	19 (5-75)	22 (4-92)	0.100*
HbA1C, %	n=62	n=56	
Ortanca (min-maks)	5.7 (3.8-9.3)	5.7 (4.2-11.0)	0.567*

*Mann-Whitney U testi, #Independent sample t test

Tanı gecikmesi olmayan ve tanı gecikmesi ≥ 3 yıl olan hastalar karşılaştırıldığında; genetik patern varlığı (MEN1), paratiroid sintigrafisi pozitifliği, sintigrafide lezyon lokalizasyonu, sintigrafisi pozitif olgularda lezyon tipi (adenom/hiperplazi), boyun USG pozitifliği ve boyun USG’de lezyon lokalizasyonu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tümü $p>0.05$), (Tablo 5.30).

Tablo 5.30. Üç Yıldan Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastalar Arasında Hastaların Primer Hiperparatiroidi İle İlişkili Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Parametreler (n=213)	Tanı Gecikmesi Yok, 0-1 yıl (n=129)	Tanı Gecikmesi Var, ≥ 3 yıl (n=84)	p*
Genetik Patern varlığı, n (%)	n=29	n=13	
Yok	28 (96.6)	12 (92.3)	0.528*
Var (MEN 1)	1 (3.4)	1 (7.7)	
Paratiroid Sintigrafisi, n (%)	n=128	n=84	
Negatif	27 (21.1)	17 (20.2)	1.000*
Pozitif	101 (78.9)	67 (79.8)	
Paratiroid Sintigrafisinde Lokalizasyon, n (%)	n=128	n=84	
Negatif	27 (21.1)	17 (20.2)	0.587*
Sol alt lob	36 (28.1)	23 (27.4)	
Sol üst lob	10 (7.8)	6 (7.1)	
Sağ alt lob	44 (34.4)	24 (28.6)	
Sağ üst lob	6 (4.7)	6 (7.1)	
Birden çok yerleşim ya da Ektopik	5 (3.9)	8 (9.5)	

Pozitif Paratiroid Sintigrafisi olanlarda Lezyon Tipi, n (%)	n=100	n=66	
Adenom	98 (98)	65 (98.5)	1.000*
Hiperplazi	2 (2)	1 (1.5)	
Boyun USG, n (%)	n=128	n=84	
Negatif	16 (12.3)	9 (10.7)	0.860*
Pozitif	112 (87.7)	75 (89.3)	
Boyun USG'de Lokalizasyon, n (%)	n=128	n=84	
Negatif	16 (12.5)	9 (10.7)	
Sol alt lob	41 (32)	27 (32.2)	
Sol üst lob	10 (7.8)	7 (8.3)	0.243*
Sağ alt lob	52 (40.7)	26 (31)	
Sağ üst lob	4 (3.1)	7 (8.3)	
Birden çok yerleşim ya da Ektopik	5 (3.9)	8 (9.5)	

*Ki-kare testi

Tanı gecikmesi olmayan ve tanı gecikmesi ≥ 3 yıl olan hastalar karşılaştırıldığında; patoloji dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır; tanı gecikmesi olan (≥ 3 yıl) grupta hiperplazi daha sıktı (%27.3 vs %10; $p=0.010$). Ayrıca cerrahi endikasyonu olup opere edilenlerde ilk hiperkalsemi ile cerrahi arasındaki süre tanı gecikmesi olan (≥ 3 yıl) grupta anlamlı olarak daha uzundu (ortanca 2196 [min-maks: 1138-3286] gün) ve tanı gecikmesi olmayan gruba göre belirgin fark gösterdi (ortanca 224 [min-maks: 28-1905] gün; $p<0.001$). Buna karşılık ilk tedavi kararı (izlem/cerrahi/medikal), ilk saptamada cerrahi endikasyon varlığı, cerrahi dışı hastaneye yatış durumu, cerrahi dışı yatış sayısı, operasyon dönemindeki yatış süresi, cerrahi sayısı, ilk cerrahi zamanının tanıda/izlemde olması, tanı ile cerrahi arasındaki süre, cerrahi komplikasyon varlığı ve izlemde rekürrens açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tümü $p>0.05$), (Tablo 5.31)

Tablo 5.31. Üç Yıldan Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastalar Arasında Hastaların Tedavi Özellikleri Karşılaştırılması

Parametreler (n=213)	Tanı Gecikmesi Yok, 0-1 yıl (n=129)	Tanı Gecikmesi Var, ≥3 yıl (n=84)	p
İlk tedavi kararı, n (%)			
İzlem	13 (10.0)	9 (10.7)	0.967*
Cerrahi	114 (88.4)	74 (88.1)	
Medikal	2 (1.6)	1 (1.2)	
Hiperkalseminin ilk saptandığı dönemde cerrahi endikasyon, n (%)	n=127	n=81	0.724*
Yok	29 (22.8)	16 (19.8)	
Var	98 (77.2)	65 (80.2)	
Cerrahi dışında hastaneye yatış durumu, n (%)	n=102	n=60	0.393*
Yok	76 (74.5)	49 (81.7)	
Var	26 (25.5)	11 (18.3)	
Cerrahi dışında hastaneye yatış olanlarda sayı	n=26	n=11	0.303**
Ortanca (min-maks)	1.5 (1-7)	2 (1-8)	
Cerrahi olanlarda operasyon döneminde yatış süresi, gün	n=100	n=55	0.835**
Ortanca (min-maks)	3.5 (2-8)	3 (2-18)	
Pataloji, n (%)	n=100	n=55	0.010*
Adenom	90 (90)	40 (72.7)	
Hiperplazi	10 (10)	15 (27.3)	
Cerrahi sayısı	n=100	n=55	0.298*
1	96 (96)	55 (100)	
2	4 (4)	0 (0)	
İlk cerrahi zamanı, n (%)	n=100	n=55	0.139*
Tanıda	89 (89)	53 (96.4)	
İzlemde	11 (11)	2 (3.6)	
Cerrahi endikasyonu olup opere olanlarda tanı zamanı ile cerrahi zamanı arasında geçen süre, gün	n=100	n=55	0.656**
Ortanca (min-maks)	71 (6-1855)	76 (14-1295)	
Cerrahi endikasyonu olup opere olanlarda ilk hiperkalsemi zamanı ile cerrahi zamanı arasında geçen süre, gün			<0.001*
Ortanca (min-maks)	224 (28-1905)	2196 (1138-3286)	

Cerrahi Komplikasyon, n (%)	n=100	n=55	
Yok	60 (60)	33 (60)	1.000*
Var	40 (40)	22 (40)	
İzlemde rekürrens, n (%)	n=100	n=55	
Yok	97 (97)	55 (100)	0.553*
Var	3 (3)	0 (0)	

*Ki-kare testi, ** Mann-Whitney U testi

Bu bölümde tanı gecikmesi olmayan grup (n=129) ile 4 yıldan daha uzun sürede tanı alan hastalar (n=67) karşılaştırılmıştır. Tanı gecikmesi ≥ 4 yıl olanlarda tanıya kadar geçen süre beklenildiği üzere çok daha uzundu (ortanca 2129 [min-maks: 1488-3290] gün vs 99 [min-maks: 5-363] gün; $p<0.001$). Bu grupta tanı yaşı da anlamlı yüksekti (ortanca 59 [min-maks: 19-78] yıl vs 53 [min-maks: 20-70] yıl; $p=0.008$). Mevcut komorbiditeler sorgulandığında tanı gecikmesi olan (≥ 4 yıl) grupta daha sıklıkla (%89.6 vs %72.9; $p=0.012$) ve tanıya kadar bakılan kalsiyum sayısı belirgin olarak fazlaydı (ortanca 11 [min-maks: 3-46] vs 4 [min-maks: 2-18]; $p<0.001$). Mevcut komorbiditeler içinde osteoporoz tanı gecikmesi olan (≥ 4 yıl) grupta anlamlı derecede daha yüksek oranda görüldü (%49.3 vs %28.7; $p=0.004$). Tanı anında, komorbidite varlığı tanı gecikmesi olan (≥ 4 yıl) grupta daha sıklıkla (%85.1 vs %65.9; $p=0.004$) ve özellikle osteoporoz anlamlı derecede yüksekti (%44.8 vs %24; $p=0.003$). Buna karşın mevcut yaş, ilk hiperkalsemi yaşı, cinsiyet, kırık öyküsü (tanıda/izlemde), ilk hiperkalsemi döneminde eşlik eden komorbiditeler ve semptom varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tümü $p>0.05$), (Tablo 5.32).

Tablo 5.32. Dört Yılda Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastalar Arasında Bazı Demografik Özellikleri ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

Parametreler (n=196)	Tanı Gecikmesi Yok, 0-1 yıl (n=129)	Tanı Gecikmesi Var, ≥4 yıl (n=67)	p
İlk hiperkalsemiden tanıya kadar geçen süre, gün Ortanca (min-maks)	99 (5-363)	2129 (1488-3290)	<0.001*
Şu anki yaş, yıl Ortanca (min-maks)	56 (20-82)	60 (20-80)	0.060*
İlk hiperkalsemi anında yaş, yıl Ortanca (min-maks)	53 (19-78)	54 (14-72)	0.825*
Tanı anında yaş, yıl Ortanca (min-maks)	53 (20-70)	59 (19-78)	0.008*
Cinsiyet, n (%) Erkek Kadın	29 (22.5) 100 (77.5)	15 (22.4) 52 (77.6)	1.000**
Eşlik eden hastalık varlığı, n (%) Yok Var	35 (27.1) 94 (72.9)	7 (10.4) 60 (89.6)	0.012**

Eşlik eden hastalıklar, n (%)			
Hipertansiyon	59 (45.7)	39 (58.2)	0.098**
Osteoporoz	37 (28.7)	33 (49.3)	0.004**
Diabetes Mellitus	36 (27.9)	24 (35.8)	0.254**
Nefrolitiazis	30 (23.3)	24 (35.8)	0.062**
Koroner Arter Hastalığı	17 (13.2)	8 (11.9)	1.000**
Kırık (n=97/43)	5 (5.2)	6 (14.0)	0.093**
Kronik Böbrek Hastalığı	1 (0.8)	1 (1.5)	1.000**
Tam ve İzlemde Kırık, n (%)			
Yok	n=97 93 (95.9)	n=43 38 (88.4)	0.133**
Var	4 (4.1)	5 (11.6)	
İlk hiperkalsemiden tanıya kadar çalışılan kalsiyum sayısı, adet			
Ortanca (min-maks)	4 (2-18)	11 (3-46)	<0.001*
İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden hastalık varlığı, n (%)			
Yok	56 (43.4)	30 (44.8)	0.855**
Var	73 (56.6)	37 (55.2)	
İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden hastalıklar, n (%)			
Hipertansiyon	51 (39,5)	23 (34,3)	0,476**
Diabetes Mellitus	27 (20,9)	13 (19,4)	0,948**
Osteoporoz	13 (10,1)	7 (10,4)	1,000**
Nefrolitiazis	11 (8,5)	6 (9,0)	1,000**
Koroner Arter Hastalığı	9 (7,0)	3 (4,5)	0,755**
Kronik Böbrek Hastalığı	-	-	-
Semptom varlığı, n (%)			
Yok	107 (82,9)	63 (94,0)	0,051**
Var	22 (17,1)	4 (6,0)	

Tanı anında eşlik eden hastalık varlığı, n (%)			
Yok	44 (34.1)	10 (14.9)	0.004**
Var	85 (65.9)	57 (85.1)	
Tanı anında eşlik eden hastalıklar, n (%)			
Hipertansiyon	54 (41.9)	35 (52.2)	0.166**
Diabetes Mellitus	27 (20.9)	17 (25.4)	0.480**
Osteoporoz	31 (24.0)	30 (44.8)	0.003**
Nefrolitiazis	28 (21.7)	23 (34.3)	0.056**
Koroner Arter Hastalığı	9 (7.0)	6 (9.0)	0.778**
Kronik Böbrek Hastalığı	-	-	

*Mann-Whitney U testi, **Ki-kare testi

İlk hiperkalsemi döneminde, tanı gecikmesi ≥ 4 yıl olan ve tanı gecikmesi olmayan grup arasında glukoz, kreatinin, GFR, kalsiyum, düzeltilmiş kalsiyum, albümin, fosfor, PTH, 25-OH D vitamini ve HbA1c açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tümü $p>0.05$), (Tablo 5.33).

Tablo 5.33. Dört Yılda Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastalar Arasında Hastaların İlk Hiperkalsemi Zamanı Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

Parametreler (N=196)	Tanı Gecikmesi Yok, 0-1 yıl (n=129)	Tanı Gecikmesi Var, ≥ 4 yıl (n=67)	p
Glukoz, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=103 95 (70-368)	n=54 96 (72-170)	0.557*
Kreatinin, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=120 0.72 (0.37-1.17)	n=65 0.72 (0.46-1.12)	0.674*
GFR, mL/dak/1,73m² Ortanca (min-maks)	n=111 98 (70-136)	n=36 97.5 (69-120)	0.385*
Kalsiyum, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=129 11.2 (10.6-13.2)	n=67 11.2 (10.7-12.9)	0.362*
Düzeltilmiş kalsiyum, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=89 10.8 (10.1-12.4)	n=29 10.7 (10.5-12.6)	0.854*
Albümin, g/dL Ortanca (min-maks)	n=89 4.4 (1.5-5)	n=29 4.3 (3.9-5)	0.242*
Fosfor, mg/dL Ortalama $\pm$ SS	n=96 2.7 $\pm$ 0.6	n=20 3 $\pm$ 0.5	0.069[#]
PTH, pg/mL Ortanca (min-maks)	n=73 116 (23-695)	n=16 87 (47-200)	0.114*
25-OH D vitamin, ng / mL Ortanca (min-maks)	n=61 15 (4-100)	n=22 22 (5-61)	0.138*
HbA1C, % Ortanca (min-maks)	n=36 5.7 (4.7-10.9)	n=11 6 (4.2-9.3)	0.606*

*Mann-Whitney U testi, [#]Independent sample t testi

Tanı zamanında, tanı gecikmesi ≥ 4 yıl olan grupta kreatinin anlamlı daha yüksekti (ortanca 0.73 [min-maks: 0.35-1.28] vs 0.68 [min-maks: 0.4-1.10] mg/dL; $p=0.029$) ve GFR anlamlı daha düşüktü (ortanca 97 [min-maks: 64-136] vs 101 [65-144] mL/dk/1,73 m²; $p=0.010$). Ayrıca kalsiyum (ortanca 11.5 [min-maks: 10-13.9] vs 11.2 [min-maks: 9.7-13] mg/dL; $p=0.001$), düzeltilmiş kalsiyum (ortanca 11.1 [min-maks: 9.8-13.6] vs 10.8 [min-maks: 9.5-12.8] mg/dL; $p=0.008$) ve 25-OH D vitamini tanı gecikmesi ≥ 4 yıl olan grupta anlamlı daha yüksekti (ortanca 22.5 [min-maks: 7-92] vs 19 [5-75] ng/mL; $p=0.041$). Glukoz, 24 saat idrar kalsiyumu, albümin, fosfor, PTH ve HbA1c için 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tümü $p>0.05$), (Tablo 5.34).

Tablo 5.34. Dört Yılda Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastalar Arasında Hastaların Tanı Zamanı Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

Parametreler (N=196)	Tanı Gecikmesi Yok, 0-1 yıl (n=129)	Tanı Gecikmesi Var, ≥ 4 yıl (n=67)	p*
Glukoz, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=121 95 (65-306)	n=67 94 (78-202)	0.462*
Kreatinin, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=129 0.68 (0.4-1.1)	n=67 0.73 (0.35-1.28)	0.029*
GFR, mL/dak/1,73m² Ortanca (min-maks)	n=129 101 (65-144)	n=67 97 (64-136)	0.010*
Kalsiyum, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=129 11.2 (9.7-13)	n=67 11.5 (10-13.9)	0.001*
Düzeltilmiş kalsiyum, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=129 10.8 (9.5-12.8)	n=67 11.1 (9.8-13.6)	0.008*
24 saat idrar kalsiyum, mg/gün Ortanca (min-maks)	n=124 346.5 (52-1089)	n=64 323.5(73-738)	0.669*
Albümin, g/dL Ortanca (min-maks)	n=129 4.4 (3.4-5)	n=67 4.5 (3.6-5)	0.132*
Fosfor, mg/dL Ortalama $\pm$ SS	n=127 2.8 $\pm$ 0.5	n=67 2.8 $\pm$ 0.6	0.398 [#]
PTH, pg/mL Ortanca (min-maks)	n=128 106 (27-484)	n=67 113 (32-408)	0.705*

25-OH D vitamin, ng / mL	n=90	n=52	
Ortanca (min-maks)	19 (5-75)	22.5 (7-92)	0.041*
HbA1C, %	n=62	n=46	
Ortanca (min-maks)	5.7 (3.8-9.3)	5.7 (4.2-11)	0.463*

*Mann-Whitney U testi, #Independent sample t test

Tanı gecikmesi olmayan ve tanı gecikmesi ≥ 4 yıl olan hastalar karşılaştırıldığında; genetik patern varlığı (MEN1+), paratiroid sintigrafisi pozitifliği, sintigrafide lezyon lokalizasyonu, sintigrafisi pozitif olgularda lezyon tipi (adenom/hiperplazi), boyun USG pozitifliği ve boyun USG’de lezyon lokalizasyonu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (tümü $p>0.05$), (Tablo 5.35).

Tablo 5.35. Dört Yıldan Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastalar Arasında Hastaların Primer Hiperparatiroidi İle İlişkili Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Parametreler (n=196)	Tanı Gecikmesi Yok, 0-1 yıl (n=129)	Tanı Gecikmesi Var, ≥ 4 yıl (n=67)	p*
Genetik Patern varlığı, n (%)	n=29	n=12	
Yok	28 (96.6)	11 (91.7)	0.505*
Var (MEN1)	1 (3.4)	1 (8.3)	
Paratiroid Sintigrafisi, n (%)	n=128	n=67	
Negatif	27 (21.1)	14 (20.9)	1.000*
Pozitif	101 (78.9)	53 (79.1)	
Paratiroid Sintigrafisinde Lokalizasyon, n (%)	n=128	n=67	
Negatif	27 (21.1)	14 (20.9)	0.934*
Sol alt lob	36 (28.1)	18 (26.9)	
Sol üst lob	10 (7.8)	6 (9.0)	
Sağ alt lob	44 (34.4)	21 (31.3)	
Sağ üst lob	6 (4.7)	3 (4.5)	
Birden çok yerleşim ya da Ektopik	5 (3.9)	5 (7.5)	

Pozitif Paratiroid Sintigrafisi olanlarda Lezyon Tipi, n (%)	n=100	n=53	
Adenom	98 (98)	52 (98.1)	1.000*
Hiperplazi	2 (2)	1 (1.9)	
Boyun USG, n (%)	n=128	n=67	
Negatif	16 (12.3)	7 (10.4)	0.851*
Pozitif	112 (87.7)	60 (89.6)	
Boyun USG'de Lokalizasyon, n (%)	n=128	n=67	
Negatif	16 (12.5)	7 (10.4)	
Sol alt lob	41 (32)	22 (32.8)	
Sol üst lob	10 (7.8)	6 (9)	0.576*
Sağ alt lob	52 (40.7)	22 (32.8)	
Sağ üst lob	4 (3.1)	5 (7.5)	
Birden çok yerleşim ya da Ektopik	5 (3.9)	5 (7.5)	

*Ki-kare testi

Tanı gecikmesi olmayan ve tanı gecikmesi ≥ 4 yıl olan hastalar karşılaştırıldığında; patoloji dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı; tanı gecikmesi ≥ 4 yıl olanlarda hiperplazi daha sık görüldü (%28.3 vs %10; $p=0.007$). Cerrahi endikasyonu olup opere edilenlerde ilk hiperkalsemi ile cerrahi arasındaki süre de tanı gecikmesi ≥ 4 yıl olan grupta tanı gecikmesi olmayan gruba göre belirgin şekilde daha uzundu (ortanca 2374 [min-maks: 1518-3286] gün vs 224 [min-maks: 28-1905] gün; $p<0.001$). Buna karşılık ilk tedavi kararı (izlem/cerrahi/medikal), ilk saptamada cerrahi endikasyon varlığı, cerrahi dışı hastaneye yatış durumu, cerrahi dışı yatış sayısı, operasyon dönemindeki yatış süresi, cerrahi sayısı, ilk cerrahi zamanının tanıda/izlemde olması, tanı ile cerrahi arasındaki süre, cerrahi komplikasyon varlığı ve izlemde rekürrens açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (tümü $p>0.05$), (Tablo 5.36).

Tablo 5.36. Dört Yılda Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastalar Arasında Hastaların Tedavi Özellikleri Karşılaştırılması

Parametreler (n=196)	Tanı Gecikmesi Yok, 0-1 yıl (n=129)	Tanı Gecikmesi Var, ≥4 yıl (n=67)	p
İlk tedavi kararı, n (%)			
İzlem	13 (10.0)	8 (11.9)	0.923*
Cerrahi	114 (88.4)	58 (86.6)	
Medikal	2 (1.6)	1 (1.5)	
Hiperkalseminin ilk saptandığı dönemde cerrahi endikasyon, n (%)	n=127	n=65	0.983*
Yok	29 (22.8)	14 (21.5)	
Var	98 (77.2)	51 (78.5)	
Cerrahi dışında hastaneye yatış durumu, n (%)	n=102	n=48	0.196*
Yok	76 (74.5)	41 (85.4)	
Var	26 (25.5)	7 (14.6)	
Cerrahi dışında hastaneye yatış olanlarda sayı	n=26	n=7	0.981*
Ortanca (min-maks)	1.5 (1-7)	2 (1-8)	
Cerrahi olanlarda operasyon döneminde yatış süresi, gün	n=100	n=46	0.953*
Ortanca (min-maks)	3.5 (2-8)	3.5 (2-18)	
Pataloji, n (%)	n=100	n=46	0.007*
Adenom	90 (90)	33 (71.7)	
Hiperplazi	10 (10)	13 (28.3)	
Cerrahi sayısı	n=100	n=46	0.308*
1	96 (96)	46 (100)	
2	4 (4)	0 (0)	
İlk cerrahi zamanı, n (%)	n=100	n=46	0.229*
Tanıda	89 (89)	44 (95.7)	
İzlemde	11 (11)	2 (4.3)	
Cerrahi endikasyonu olup opere olanlarda tanı zamanı ile cerrahi zamanı arasında geçen süre, gün	n=100	n=46	0.499*
Ortanca (min-maks)	71 (6-1855)	66 (14-1295)	
Cerrahi endikasyonu olup opere olanlarda ilk hiperkalsemi zamanı ile cerrahi zamanı arasında geçen süre, gün			<0.001**
Ortanca (min-maks)	224 (28-1905)	2374 (1518-3286)	

Cerrahi komplikasyon, n (%)	n=100	n=46	
Yok	60 (60)	28 (60.9)	1.000*
Var	40 (40)	18 (39.1)	
İzlemde rekürrens, n (%)	n=100	n=46	
Yok	97 (97)	46 (100)	0.552*
Var	3 (3)	0 (0)	

*Ki-kare testi, ** Mann-Whitney U testi

Bu bölümde tanı gecikmesi olmayan grup (n=129) ile tanı gecikmesi ≥ 5 yıl olan hastalar (n=44) karşılaştırıldı. Tanı gecikmesi ≥ 5 yıl olanlarda tanıya kadar geçen süre belirgin olarak daha uzundu (ortanca 2519 [min-maks: 1833-3290] gün vs 99 [min-maks: 5-363] gün; $p<0.001$). Bu grupta mevcut yaş (ortanca 60.5 vs 56 yıl; $p=0.035$) ve tanı yaşı (ortanca 60 vs 53 yıl; $p=0.003$) daha yüksekti. Mevcut durumda eşlik eden hastalık varlığı tanı gecikmesi olan (≥ 5 yıl) hasta grubunda daha sıktı (%93.2 vs %72.9; $p=0.009$) ve tanıya kadar bakılan kalsiyum sayısı da daha fazlaydı (ortanca 11 [min-maks: 3-46] vs 4 [min-maks: 2-18], $p<0.001$). Mevcut durumda eşlik eden hastalıklardan tanı gecikmesi olan (≥ 5 yıl) grupta osteoporoz (%54.5 vs %28.7; $p=0.002$) ve nefrolitiazis (%45.5 vs %23.3; $p=0.009$) anlamlı olarak daha yüksek oranda görüldü. Tanı anında komorbidite varlığı da tanı gecikmesi olan (≥ 5 yıl) grupta daha sıktı (%88.6 vs %65.9; $p=0.007$) ve özellikle osteoporoz (%47.7 vs %24; $p=0.006$) ile nefrolitiazis (%43.2 vs %21.7; $p=0.010$) belirgin biçimde daha sıktı. Buna karşılık cinsiyet, ilk hiperkalsemi döneminde komorbidite varlığı, hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve tanı/izlemde kırık varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tümü $p>0.05$), (Tablo 5.37).

Tablo 5.37. Beş Yıldan Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastalar Arasında Bazı Demografik Özellikleri ve Klinik Özelliklerin Karşılaştırılması

Parametreler (n=173)	Tanı Gecikmesi Yok, 0-1 yıl (n=129)	Tanı Gecikmesi Var, ≥ 5 yıl (n=44)	p
İlk hiperkalsemiden tanıya kadar geçen süre, gün Ortanca (min-maks)	99 (5-363)	2519 (1833-3290)	<0.001*
Şu anki yaş, yıl Ortanca (min-maks)	56 (20-82)	60.5 (35-80)	0.035*
İlk hiperkalsemi anında yaş, yıl Ortanca (min-maks)	53 (19-78)	53.5 (27-72)	0.926*
Tanı anında yaş, yıl Ortanca (min-maks)	53 (20-70)	60 (35-78)	0.003*
Cinsiyet, n (%) Erkek Kadın	29 (22.5) 100 (77.5)	7 (15.9) 37 (84.1)	0.476**
Eşlik eden hastalık varlığı, n (%) Yok Var	35 (27.1) 94 (72.9)	3 (6.8) 41 (93.2)	0.009**

Eşlik eden hastalıklar, n (%)			
Hipertansiyon	59 (45.7)	27 (61.4)	0.106**
Osteoporoz	37 (28.7)	24 (54.5)	0.002**
Diabetes Mellitus	36 (27.9)	18 (40.9)	0.156**
Nefrolitiazis	30 (23.3)	20 (45.5)	0.009**
Koroner Arter Hastalığı	17 (13.2)	4 (9.1)	0.653**
Kırık (n=97/31)	5 (5.2)	5 (16.1)	0.061**
Kronik Böbrek Hastalığı	1 (0.8)	1 (2.3)	0.445**
Tanı ve İzlemde Kırık, n (%)			
Yok	n=97 93 (95.9)	n=31 27 (87.1)	0.096**
Var	4 (4.1)	4 (12.9)	
İlk hiperkalsemiden tanıya kadar çalışılan kalsiyum sayısı, adet			
Ortanca (min-maks)	4 (2-18)	11 (3-46)	<0.001*
İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden hastalık varlığı, n (%)			
Yok			0.910**
Var	56 (43.4) 73 (56.6)	18 (40.9) 26 (59.1)	
İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden hastalıklar, n (%)			
Hipertansiyon	51 (39.5)	16 (36.4)	0.778**
Diabetes Mellitus	27 (20.9)	11 (25.0)	0.725**
Osteoporoz	13 (10.1)	5 (11.4)	0.780**
Nefrolitiazis	11 (8.5)	5 (11.4)	0.557**
Koroner Arter Hastalığı	9 (7.0)	1 (2.3)	0.455**
Kronik Böbrek Hastalığı	-	-	-
Semptom varlığı, n (%)			
Yok	107 (82.9)	40 (90.9)	0.302**
Var	22 (17.1)	4 (9.1)	

Tam anında eşlik eden hastalık varlığı, n (%)			
Yok	44 (34.1)	5 (11.4)	0.007**
Var	85 (65.9)	39 (88.6)	
Tam anında eşlik eden hastalıklar, n (%)			
Hipertansiyon	54 (41.9)	21 (47.7)	0.230**
Diabetes Mellitus	27 (20.9)	13 (29.5)	0.335**
Osteoporoz	31 (24.0)	21 (47.7)	0.006**
Nefrolitiazis	28 (21.7)	19 (43.2)	0.010**
Koroner Arter Hastalığı	9 (7.0)	2 (4.5)	0.732**
Kronik Böbrek Hastalığı	-	-	-

*Mann-Whitney U testi, **Ki-kare testi

Tanı Gecikmesi Olan ve Olmayan gruplar arasında ilk hiperkalsemi döneminde laboratuvar parametrelerinden glukoz, kreatinin, GFR, kalsiyum, düzeltilmiş kalsiyum, albümin, fosfor, PTH, 25-OH D vitamini ve HbA1c açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tümü $p>0.05$), (Tablo 5.38).

Tablo 5.38. Beş Yıldan Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastalar Arasında Hastaların İlk Hiperkalsemi Zamanı Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

Parametreler (n=173)	Tanı Gecikmesi Yok, 0-1 yıl (n=129)	Tanı Gecikmesi Var, ≥ 5 yıl (n=44)	p
Glukoz, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=103 95 (70-368)	n=35 96 (72-170)	0.539*
Kreatinin, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=120 0.72 (0.37-1.17)	n=44 0.72 (0.46-1.12)	0.904*
GFR, mL/dak/1,73m² Ortanca (min-maks)	n=111 98 (70-136)	n=24 99 (69-120)	0.717*
Kalsiyum, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=129 11.2 (10.6-13.2)	n=44 11.1 (10.7-12.9)	0.167*
Düzeltilmiş kalsiyum, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=89 10.8 (10.1-12.4)	n=20 10.8 (10.5-12.6)	0.647*
Albümin, g/dL Ortanca (min-maks)	n=89 4.4 (1.5-5)	n=20 4.2 (3.9-4.7)	0.098*
Fosfor, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=96 2.7 (0.7-5)	n=9 2.9 (1.7-3.6)	0.345*
PTH, pg/mL Ortanca (min-maks)	n=73 116 (23-695)	n=9 86 (47-200)	0.132*
25-OH D vitamin, ng / mL Ortanca (min-maks)	n=61 15 (4-100)	n=17 22 (5-61)	0.240*
HbA1C, % Ortanca (min-maks)	n=36 5.7 (4.7-10.9)	n=9 6 (4.2-9.3)	0.680*

*Mann-Whitney U testi

Tanı zamanı laboratuvar bulguları gruplar arasında karşılaştırıldığında, tanı gecikmesi olan (≥ 5 yıl) grupta kreatinin anlamlı olarak daha yüksekti (ortanca 0.75 [min-maks: 0.35-1.12] vs 0.68 [min-maks: 0.40-1.10] mg/dL; $p=0.022$) ve GFR daha düşüktü (ortanca 97 [min-maks: 54-124] vs 101 [min-maks: 65-144] mL/dk/1,73 m²; $p=0.008$). Ayrıca serum kalsiyumu (ortanca 11.4 [min-maks: 10-13.3] vs 11.2 [min-maks: 9.7-13] mg/dL; $p=0.008$) ve düzeltilmiş kalsiyum (ortanca 11.1 [min-maks: 9.8-12.8] vs 10.8 [min-maks: 9.5-12.8] mg/dL; $p=0.016$) tanı gecikmesi olan (≥ 5 yıl) grupta daha yüksekti. 25-OH D vitamini de tanı gecikmesi olan (≥ 5 yıl) grupta anlamlı yüksekti (ortanca 25.4 [min-maks: 8.7-67] vs 19 [min-maks: 5-75] ng/mL; $p=0.019$). Buna karşılık glukoz, 24 saat idrar kalsiyumu, albümin, fosfor, PTH ve HbA1c için 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tümü $p>0.05$), (Tablo 5.39).

Tablo 5.39. Beş Yıldan Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastalar Arasında Hastaların Tanı Zamanı Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

Parametreler (n=173)	Tanı Gecikmesi Yok, 0-1 yıl (n=129)	Tanı Gecikmesi Var, ≥ 5 yıl (n=44)	p
Glukoz, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=121 95 (65-306)	n=44 96 (80-202)	0.302*
Kreatinin, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=129 0.68 (0.40-1.10)	n=44 0.75 (0.35-1.12)	0.022*
GFR, mL/dak/1,73m² Ortanca (min-maks)	n=129 101 (65-144)	n=44 97 (65-124)	0.008*
Kalsiyum, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=129 11.2 (9.7-13)	n=44 11.4 (10-13.3)	0.008*
Düzeltilmiş kalsiyum, mg/dL Ortanca (min-maks)	n=129 10.8 (9.5-12.8)	n=44 11.1 (9.8-12.8)	0.016*
24 saat idrar kalsiyum, mg/gün Ortanca (min-maks)	n=124 346.5 (52-1089)	n=41 332 (82-638)	0.988*

Albümin, g/dL Ortanca (min-maks)	n=129 4.4 (3.4-5)	n=44 4.5 (3.6-5)	0.364*
Fosfor, mg/dL Ortalama±SS	n=127 2.8±0.5	n=44 2.8±0.5	0.444 [#]
PTH, pg/mL Ortanca (min-maks)	n=128 106 (27-484)	n=44 113 (32-337)	0.957*
25-OH D vitamin, ng / mL Ortanca (min-maks)	n=90 19 (5-75)	n=36 24.5 (8-67)	0.019*
HbA1C, % Ortanca (min-maks)	n=62 5.7 (3.8-9.3)	n=33 5.7 (4.4-11)	0.190*

*Mann-Whitney U testi, [#]Independent sample t test

Genetik patern (MEN1+), paratiroid sintigrafisi pozitifliği, sintigrafide lezyon lokalizasyonu, sintigrafisi pozitif olgularda lezyon tipi (adenom/hiperplazi), boyun USG pozitifliği ve boyun USG’de lezyon lokalizasyonu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (tümü p>0.05), (Tablo 5.40).

Tablo 5.40. Beş Yıldan Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastalar Arasında Hastaların Primer Hiperparatiroidi İle İlişkili Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Parametreler (n=173)	Tanı Gecikmesi Yok, 0-1 yıl (n=129)	Tanı Gecikmesi Var, ≥5 yıl (n=44)	p*
Genetik Patern varlığı, n (%)	n=29	n=6	
Yok	28 (96.6)	6 (100)	1.000*
Var (MEN 1+)	1 (3.4)	0 (0)	
Paratiroid Sintigrafisi, n (%)	n=128	n=44	
Negatif	27 (21.1)	9 (20.5)	1.000*
Pozitif	101 (78.9)	35 (79.5)	

Paratiroid Sintigrafisinde	n=128	n=44	
Lokalizasyon, n (%)			
Negatif	27 (21.1)	9 (20.5)	
Sol alt lob	36 (28.1)	11 (25)	
Sol üst lob	10 (7.8)	5 (11.4)	0.939*
Sağ alt lob	44 (34.4)	14 (31.8)	
Sağ üst lob	6 (4.7)	2 (4.5)	
Birden çok yerleşim ya da Ektopik	5 (3.9)	3 (6.8)	
Pozitif Paratiroid Sintigrafisi	n=100	n=35	
olanlarda Lezyon Tipi, n (%)			
Adenom	98 (98)	35 (100)	1.000*
Hiperplazi	2 (2)	0 (0)	
Boyun USG, n (%)	n=128	n=44	
Negatif	16 (12.3)	2 (4.5)	0.164*
Pozitif	112 (87.7)	42 (95.5)	
Boyun USGde Lokalizasyon, n (%)	n=128	n=44	
Negatif	16 (12.5)	2 (4.5)	
Sol alt lob	41 (32)	14 (31.8)	
Sol üst lob	10 (7.8)	5 (11.4)	0.371*
Sağ alt lob	52 (40.7)	16 (36.4)	
Sağ üst lob	4 (3.1)	3 (6.8)	
Birden çok yerleşim ya da Ektopik	5 (3.9)	4 (9.1)	

*Ki-kare testi

Cerrahi endikasyonu olup opere edilenlerde ilk hiperkalsemi dönemi ile cerrahi arasındaki süre, tanı gecikmesi olan (≥ 5 yıl) grupta tanı gecikmesi olmayan gruba göre anlamlı olarak daha uzundu (ortanca 2647 [min-maks: 1910-3286] gün vs 224 [min-maks: 28-1905] gün; $p < 0.001$). Bunun dışındaki tüm değişkenlerde; ilk tedavi kararı (izlem/cerrahi/medikal), ilk saptamada cerrahi endikasyon, cerrahi dışı hastaneye yatış durumu ve sayısı, operasyon dönemindeki yatış süresi, patoloji (adenom/hiperplazi) dağılımı, cerrahi sayısı, ilk cerrahinin zamanı (tanıda/izlemde), tanı ile cerrahi arasındaki süre, cerrahi komplikasyonlar ve izlemde rekürrens açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tümü $p > 0.05$), (Tablo 5.41).

Tablo 5.41. Beş Yıldan Daha Uzun Süre Tanı Gecikmesi Olan Hastalarla Tanı Gecikmesi Olmayan Hastalar Arasında Hastaların Tedavi Özellikleri Karşılaştırılması

Parametreler (n=173)	Tanı Gecikmesi Yok, 0-1 yıl (n=129)	Tanı Gecikmesi Var, ≥5 yıl (n=44)	p
İlk tedavi kararı, n (%)			
İzlem	13 (10.0)	4 (9.1)	0.936*
Cerrahi	114 (88.4)	39 (88.6)	
Medikal	2 (1.6)	1 (2.3)	
Hiperkalseminin ilk saptandığı dönemde cerrahi endikasyon, n (%)	n=127	n=44	0.932*
Yok	29 (22.8)	11 (25)	
Var	98 (77.2)	33 (75)	
Cerrahi dışında hastaneye yatış durumu, n (%)	n=102	n=32	0.361*
Yok	76 (74.5)	27 (84.4)	
Var	26 (25.5)	5 (15.6)	
Cerrahi dışında hastaneye yatış olanlarda sayı	n=26	n=5	0.477**
Ortanca (min-maks)	1.5 (1-7)	2 (1-8)	
Cerrahi olanlarda operasyon döneminde yatış süresi, gün	n=100	n=31	0.924**
Ortanca (min-maks)	3.5 (2-8)	3 (2-5)	
Pataloji, n (%)	n=100	n=31	0.130*
Adenom	90 (90)	24 (77.4)	
Hiperplazi	10 (10)	7 (22.6)	
Cerrahi sayısı	n=100	n=31	0.572*
1	96 (96)	31 (100)	
2	4 (4)	0 (0)	
İlk cerrahi zamanı, n (%)	n=100	n=31	0.732*
Tanıda	89 (89)	29 (93.5)	
İzlemde	11 (11)	2 (6.5)	
Cerrahi endikasyonu olup opere olanlarda tanı zamanı ile cerrahi zamanı arasında geçen süre, gün	n=100	n=31	0,822**
Ortanca (min-maks)	71 (6-1855)	76 (18-1295)	
Cerrahi endikasyonu olup opere olanlarda ilk hiperkalsemi zamanı ile cerrahi zamanı arasında geçen süre, gün			<0.001*
Ortanca (min-maks)	224 (28-1905)	2647 (1910-3286)	

Cerrahi Komplikasyon, n (%)	n=100	n=31	
Yok	60 (60)	20 (64.5)	0.811*
Var	40 (40)	11 (35.5)	
İzlemde rekürrens, n (%)	n=100	n=31	
Yok	97 (97)	31 (100)	0.552*
Var	3 (3)	0 (0)	

*Ki-kare testi, ** Mann-Whitney U testi

6- TARTIŞMA

Çalışmamızda hiperkalseminin ilk saptandığı zamandan PHPT tanısı konulan zamana kadar geçen süre 571(5-3290) gün olarak saptanmıştır. PHPT hastalarının sadece %42,2'sine hiperkalsemi saptandıktan sonraki bir yıl içinde tanı konulduğu saptadık. PHPT hastalarının %57,8'inde ise tanı konulduğunda ilk hiperkalseminin üzerinden bir yıldan fazla zaman geçmişti ve tanıda bir gecikme söz konusuydu. İlk hiperkalsemi zamanından tanı konulan zamana kadar hastaların %43,5'inde iki yıldan, %27,5'inde üç yıldan, %21,9'unda dört yıldan ve %14,4'ünde beş yıldan daha uzun bir süre geçmişti. Tanı gecikmesi olmayan ve olan grupta ilk hiperkalsemiden tanıya kadar geçen süre sırası ile 99 (5-363) gün ve 1043 (366-3290) gündü ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Paja-Fano ve arkadaşları cerrahi uygulanmış PHPT hastalarında endokrinolojiye yönlendirilmeden en az bir yıl önce gözden kaçırılmış hiperkalsemi varlığını inceledikleri çalışmada, hastaların %56.9'unda endokrinoloji bölümüne yönlendirilmeden 12 aydan daha uzun süre önce hiperkalsemi mevcut olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada ilk hiperkalsemi tespitinden endokrinoloji kliniğine başvuru zamanına kadar geçen ortalama süre 58(14-166) aydı. %6 hastada ise bu süre 10 yıldan fazlaydı (261). Naples ve arkadaşlarının yaptığı 219 hastanın yer aldığı PHPT hastalarında cerrahi

gecikmesini değerlendirdikleri çalışmada, ilk hiperkalsemi tarihinden PHPT tanısı alana kadar geçen ortalama süre 50 yaş altı hastalarda $1.8\pm0,6$ yıl iken, 50 yaş ve üstü hastalarda $3.3\pm0,2$ yıl idi.(262). Lorenz ve arkadaşlarının yaptığı 135034 hiperkalsemili hastanın yer aldığı kohort çalışmada PHPT tanısı alabilen hasta oranı sadece %9,7 idi. Hastaların %33,3' de PHPT olasılığı yüksek hastalar olmasına rağmen PHPT tanısı alamamıştı. Kesin tanısı olan hastalardan %71,9'u bir yıldan uzun sürede, %28.1'i ise bir yıldan kısa sürede tanı alabilmişti (263) . Dombrowsky ve arkadaşlarının ileri yaş hastalarda yaptıkları çalışmada hastaların %58'inde yüksek serum kalsiyum düzeyi dikkate alınmadığı, hastaların %28 inde kalsiyum ve PTH düzeyleri aynı anda yüksek olsa bile hastalarda tanının atlandığı ve primer hiperparatiroidizme ait belirgin semptomları olan hastaların da %16'sının tanı alamadığı bildirilmiştir (271). Asban ve arkadaşları da PTH ve kalsiyum düzeyi yüksek olsa bile hastaların %40'ında PHPT tanısının atalandığını veya geciktiğini raporlamışlardır. Aynı çalışmada hastaların %50'sinde en az bir yüksek kalsiyum değeri olmasına rağmen bu durumun hekimleri tarafından dikkate alınmadığı, kalsiyum düzeyi 11 mg/dl ve altında olan hastaların %53'ünde, kalsiyum düzeyi 11 mg/dl'nin üzerinde olan hastaların %38'inde hiperkalseminin gözden kaçırıldığı bildirilmiştir(264).önceki çalışmalar hiperkalsemisi olup PTH llen hasta oranının %23,4 ile %33,0 arasında olduğunu ve hastaların yalnızca %1,3 ila %19,8'inin tanı alabildiğini bildirmiştir. (265–268).çalışmamızda hiperkalseminin ilk saptandığı dönemde hastaların yaklaşık %40'ında PTH düzeyi çalışılmıştı ve önceki çalışmalara göre daha iyi bir orandır. Çalışmamız primer hiperparatiroidisi olan hastaların önemli bir kısmında tanı gecikmesi olduğunu göstermiştir. nceki çalışmalarda da hastalarda mevcut olan hiperkalseminin gözden kaçırıldığı veya uygun bir şekilde değerlendirilmediği, hastalarda primer hiperparatiroidi tanısının konulamadığı veya geç konulduğu bildirilmiştir. Bununla beraber önceki veriler genellikle PHPT hastalarında cerrahi gecikmesini değerlendiren veya hiperkalsemisi olan hastalarda PTH düzeyinin değerlendirilip değerlendirilmemesine göre yapılmış olan çalışmalardan elde edilen dolaylı verilerdir. Çalışmamızda ise PHPT yönünden değerlendirilip tanı almış hastaları içeren bir grupta; hiperkalsemi ile tanı konan zaman arasında geçen süre ve

hastalardaki tanı gecikmesi oranları değerlendirilmiş, tanı gecikmesi olan ve olmayan hastaların verileri karşılaştırılmıştır. Sadece cerrahi uygulanmış hastaların değil tüm PHPT hastalarının alındığı çalışmamızda tanı gecikmesi olan hasta oranı % 57,8 olarak saptanmıştır. Bu oran Lorenz ve arkadaşlarının raporladığı orandan (%71,9) düşük, Paja-Fano ve arkadaşlarının bildirdikleri oran (%56,9) ile benzerdi (268,270). Buna karşılık ilk hiperkalsemi ile PHPT tanısı konulan zaman arasında geçen süre çalışmamızda 571(5-3290) gündü ve Paja-Fano ve arkadaşlarının raporladıklarından (58 (14-166) ay) belirgin olarak daha kısaydı (268). Tanı gecikmesi için geçen sürenin görece kısa olmasının nedenleri arasında ülkemizdeki hiperkalsemi ile ilgili hekim farkındalığının daha yüksek olması veya hekime kolay ulaşma, sevk zinciri olmadan hastaların sağlık kuruluşlarına başvurabilmesi, sık ve kolay tetkik yaptırabilmesi gibi nedenlerden kaynaklanıyor olabilir.

Günümüzde PHPT tanısı, sıklıkla, asemptomatik hiperparatiroidi şeklinde rutin biyokimyasal tetkikler sırasında tesadüfen saptanan hiperkalsemi sonucunda konmaktadır. Hastalarda kalsiyum düzeylerinin günlük pratikte rutin hasta bakımında sık olarak istendiği göz önüne alındığında hastalığın erken dönemde, komplikasyonlarının oluşmadan tanı alabileceğini düşündürse de sonuçlarımız tanı gecikmesinin PHPT için önemli bir sorun olduğunu göstermektedir. Bu durum klinik pratikte saptanan hiperkalseminin sıklıkla gözden kaçırıldığını, yetersiz şekilde değerlendirildiğini veya PHPT'nin bir tanı olarak akla gelmediğini düşündürmektedir. Çalışmamızda tanı gecikmesinin nedenleri değerlendirilmemiştir. Asban ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PHPT'nin yetersiz oranda ve gecikmiş sürede tanı almasının nedenleri arasında klinisyenlerin hiperkalsemiyi fark edememesi, hiperkalsemi etiyolojisi için yetersiz tetkik yapılması ve hiperkalsemi nedeni olarak PHPT dışında nedenlerin düşünülmesi gibi nedenlerin olduğunu raporlamışlardır (264). Aynı çalışmada hiperkalseminin nedeni olarak PHPT yerine düşünülen alternatif tanıların kalsiyum veya D vitamini kullanımı, tiazid grubu diüretik kullanımı ve dehidratasyon gibi durumlar olduğu bildirilmiştir (272). Klinisyenlerin laboratuvar testlerinde yüksek kalsiyumu gözden kaçırmaması veya hiperkalsemiyi başka nedenlere bağlamasının olası nedenlerinden biri iş yükü olabilir. Yoğun çalışan hekimler günlük pratik içinde bazı

anormallikleri gözden kaçırıyor olabilir. Hekimler yüksek kalsiyum düzeylerini; diyabet, böbrek hastalıkları veya karaciğer fonksiyon bozukluğuyla ilgili laboratuvar değerleri kadar önemli görmüyor ve tanı koyma veya ileri tetkik yapma konusunda bir aciliyet hissetmiyor olabilirler. Ayrıca, Asban ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hiperkalsemiyi PTH düzeyi kontrol edilmeden yalnızca kalsiyum ölçümünü tekrar ederek değerlendirme eğilimi olduğunu fark ettiklerini bildirmişlerdir (272). Bizim çalışmamızda kalsiyum düzeyi tetkik sayısı tanı gecikmesi olan hastalarda ve tanı gecikmesi olmayan hastalara oranla daha fazlaydı (Sırası ile 8 (2-46) ve 4 (2-18) idi ve bu bulgu Asban ve arkadaşlarının görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızda hastalarda ilk hiperkalsemi döneminde eşlik eden hastalık oranı % 57.8 iken, tanı anında bu oran %74.2 idi. İlk hiperkalsemi döneminde %38.6 olan HT sıklığının tanı anında %45.4'e, ilk hiperklasemi döneminde %19.3 olan DM sıklığının tanı anında %22.9'a, ilk hiperklasemi döneminde %12.4 olan osteoporoz sıklığının tanı anında %32'ye, ilk hiperklasemi döneminde %7.5 olan nefrolitiazis sıklığının tanı anında %25.8'e, ilk hiperklasemi döneminde %7.2 olan KAH sıklığının tanı anında %9.5'e, yükseldiğini tespit ettik. İlk hiperkalsemi döneminde görülmeyen KBH tanı anında da tespit edilememiştir. Bu durum ilk hiperkalsemiden tanıya kadar geçen sürede PHPT ilişkili komplikasyonların arttığının açık bir göstergesiydi. Tanı süresi uzadıkça da komplikasyon riskinin artacağını düşündürmektedir. Osteoporoz ve nefrolitiazis başta olmak üzere HT, KAH, DM ve KBH gibi hastalıkların ilk hiperkalsemiden tanı anına kadar geçen sürede 50 hastada yeni geliştiğini tespit ettik. Yeni ek hastalık gelişen 50 hasta ile diğer hastaların ilk hiperkalsemiden tanı anına kadar geçen süreleri karşılaştırıldığında, yeni ek hastalık gelişen 50 hastada tanıya kadar geçen sürelerinin belirgin olarak daha uzun olduğunu saptadık (1049 güne karşılık 475 gün). Böylece çalışmamızda ilk hiperkalsemiden tanıya kadar geçen sürede yeni ek hastalık gelişen 50 hastada tanı konulma süresinin çok daha uzun olduğunu, tanı süresi uzadıkça da komplikasyon görülme riskinin arttığını göstermiş olduk.

Çalışmamızın ana amaçlarından birisi tanı gecikmesi olan ve olmayan PHPT hastalarının klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılmasıydı. İlk

hiperkalsemiden tespitinden bir yıl içerisinde tanı alanları tanı gecikmesi olmayan grup, bir yıldan daha uzun sürede tanı alanları tanı gecikmesi olan grup olarak tanımladık. Tanı gecikmesi olan grupta hastaların ortalama yaşı daha fazla idi, tanı anında hastalar daha yaşlıydı (58 yaş vs 53 yaş). Çalışmanın yapıldığı dönemde eşlik eden hastalık varlığı tanı gecikmesi olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti (%88.7 vs %72.9). Hipertansiyon ve osteoporoz tanı gecikmesi olan grupta daha fazlaydı. İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden hastalıklar yönünden iki grup arasında fark saptamadı. Buna karşılık tanı anında eşlik eden hastalık varlığı tanı gecikmesi olan grupta daha fazlaydı (%80,2 vs %65,9). Osteoporoz ilk hiperkalsemi döneminde iki grupta da benzer oranda görülürken, tanı anında tanı gecikmesi olan grupta anlamlı oranda daha fazla görüldü (%37.9 vs %24). 5 yıldan daha uzun tanı gecikmesi olan grupta tanı anındaki nefrolitiazis sıklığının belirgin artmış olduğunu tespit ettik (%43.2 vs %21.7). Tanı anındaki GFR düzeyinin de tanı gecikmesi olan grupta belirgin düşük olduğunu tespit ettik (98 vs 101mL/dk/1,73 m²). Daha önceki çalışmalar tedavi edilmeyen PHPT'nin, kırık riskini %75, kardiyovasküler hastalık riskini 2.5 kat, böbrek taşı riskini 5 kat, böbrek yetmezliği riskini 14 kat, demans riskini %41 ve ölüm riskini %40 arttırdığı bildirilmiştir (269,270). Lorenz ve arkadaşları 135.034 hiperkalsemili hastayı içeren geniş veri tabanı kohort çalışmasında, yüksek riskli olup tanı almamış ve tanı süreci veya tanıdan tedaviye kadar geçen süresi 1 yılı aşan hastaların, hastalığa bağlı daha fazla olumsuz sonuç yaşadığı göstermişlerdir. Söz konusu çalışmada PHPT'li hastalar 1 yıldan kısa sürede tanı alan ve 1 yıldan uzun sürede tanı alan hastalar olarak 2'ye ayrılmış, hastaların semptomları tanı anında ve takip eden 3 yıllık süreçte karşılaştırılmıştır. Hiperkalsemiden itibaren 1 yıl içinde tanı alanlara kıyasla, tanısı 1 yıldan uzun sürede konulanlarda 3 yıl sonunda majör depresif bozukluk, anksiyete, hipertansiyon, gastroözofageal reflü, bitkinlik/yorgunluk, eklem ağrısı/miyalji, poliüri, güçsüzlük, karın ağrısı ve baş ağrısı oranlarında anlamlı artış saptanmıştır. Gecikmiş tanı grubunda osteoporoz oranı çalışma döneminde %17,1'den %25,4'e yükselmiştir (263). Biz de çalışmamızda tanı süreci uzadıkça osteoporoz sıklığının anlamlı arttığını gösterdik. Ek olarak 5 yıl ve üzerinde tanı gecikmesi olan grupta da nefrolitiazis sıklığının da belirgin arttığını saptadık.

Çalışmamızdan ve önceki çalışmalardan elde edilen bulgular; PHPT tanısının gözden kaçırılmasının, PHPT'nin tanı ve tedavisinin gecikmesinin artmış hastalık yükü ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

PHP'nin klinik prezantasyonu geniş bir yelpazeye sahip olmakla beraber hastaların %90'ı asemptomatiktir (144,145). Kadınlarda ve 50 yaş üstünde daha sık görülür (271,272). Bizim çalışmamızda da kadın hasta oranı yaklaşık %80, tanı anındaki yaş ortalaması da 54 idi. Kowalski ve arkadaşların yaptığı çalışmada tüm PHPT vakalarının %85-90'ından paratiroid adenomları, vakaların %10-15'inden multiglandüler hastalık ve vakaların %1'inden paratiroid karsinomları sorumlu bulunmuştur (271). Bizim çalışmamızda da hastaların yaklaşık %84.3'ünde paratiroid adenoma, % 15.7'sinde paratiroid hiperplazisi saptanmışken hiç paratiroid karsinomuna rastlanmamıştır. Çalışmamızdan elde edilen veriler yaş, cinsiyet dağılımı ve etiyolojide paratiroid adenomu sıklığı açısından literatür verileri ile uyumludur.

Laboratuvar verilerinden tanı anındaki PTH düzeyi (125 pg/mL vs 106 pg/mL) ve ilk hiperkalsemiden tanıya kadar çalışılan kalsiyum sayısı (8 vs 4) tanı gecikmesi olan grupta anlamlı derecede daha fazlaydı. Tanı gecikmesi olan ve olmayan hastaların kalsiyum düzeyleri benzerdi. 4 yıldan daha uzun süre ve 5 yıldan daha uzun süre tanı gecikmesi olan hastalarda tanı zamanı düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri tanı gecikmesi olmayan hastalara göre daha yüksekti. Asban ve arkadaşlarının daha yüksek kalsiyum değerleri olan hastalarda tanı gecikmesinin daha az olduğunu raporlamışlardır (264). Paja-Fano ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada daha yüksek kalsiyum değerlerinin hastanın doğrudan endokrinoloji kliniğine sevk edilme olasılığını artırdığını ve hiperkalseminin şiddetinin tercih edilen bir sevk kriteri olduğunu bildirmişlerdir(261). Ancak bizim çalışmamızda tanı zamanı düzeltilmiş kalsiyum değerleri tanı gecikmesi olan ve olmayan hastalarda benzer; tanı gecikmesi 4 yıldan ve 5 yıldan fazla olan hastalarda tanı gecikmesi olmayan hastalara göre daha yüksek saptanmış olup Asban ve arkadaşları ile Paja-Fano ve arkadaşlarının bulgularıyla uyuşmamaktadır.

Paratiroidektomi, PHPT tedavisinde ilk seçenek olarak kabul edilir (273). Bizim çalışmamızda hastaların yaklaşık %89'una cerrahi tedavi önerildi. Cerrahi önerilen hastaların yaklaşık %80'ine de cerrahi tedavi uygulandı. Balentine ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 10432 hastada uygun hastaların yalnızca %22'si cerrahi değerlendirmeye yönlendirildiğini tespit etmişler (267). Yeh ve

arkadaşlarının çalışmasında semptomatik hastalar %51 oranında; asemptomatik hastalar ise erken dönemde %39, geç dönemde ise % 51 oranında cerrahiye gitmiştir. Kuo ve arkadaşlarının çalışmasında ise bu oran %30 olarak bildirilmiş (274,275). Lorenz ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastaların %40,2'sinin cerrahi tedavi geçirdiği bildirilmiştir (270). Genel olarak önceki çalışmalar %16,8 ile %67,2 arasındaki değişen cerrahi tedavi oranları bildirilmiştir (267,268,276,277).

Bizim çalışmamızda cerrahi endikasyonu olup opere olanlarda ilk hiperkalsemi zamanı ile cerrahi zamanı arasında geçen süre ortalama 638 gündür. (28-3286). Tanı gecikmesi olmayan grup ile 1 yıldan fazla tanı gecikmesi olan grupta cerrahi endikasyonu olup opere olan hastaların ilk hiperkalsemi ve cerrahi zamanı karşılaştırıldığı zaman; tanı gecikmesi olmayan grupta bu süre ortalama 224 (28-1905) gün iken 1 yıldan fazla tanı gecikmesi olan grupta ortalama 1155 (401-3286) gün olarak daha uzun saptanmış olup istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Diğer taraftan tanı konulduktan sonra cerrahi kararı verilerek opere olan hastalarda operasyona kadar geçen ortalama süre tanı gecikmesi olan ve olmayan grupta benzerdi. Cerrahi endikasyonu olup opere olanlarda tanı zamanı ile cerrahi zamanı arasında geçen süre ortalama 71 gündü (4-1952). Bu bulgular cerrahiye gidiş üresinin uzun olmasının nedeninin tanı gecikmesi olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda tanı konulduktan sonra cerrahiye gidiş süresi kısadır. Hastalarımızda cerrahinin gecikme sebebi tanı sürecindeki gecikmelerden kaynaklıydı. Naples ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tanıdan sonra cerrahi uygulanmasına kadar geçen süre 50 yaş altı hastalarda $5,3 \pm 4,0$ ay, 50 yaş üstü hastalarda ise $10,1 \pm 1,6$ ay idi. Naples ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 50 yaş altındaki hastaların yarısına, ilk hiperkalsemik epizottan itibaren 1,2 yıl içinde cerrahi uygulanmıştır. Buna karşılık ≥ 50 yaşındaki hastaların yarısının cerrahiye ulaşması 3,2 yıl sürmüştür. Aynı çalışmada kalsiyumu $>11,5$ mg/dL olan hastalarda ilk PTH ölçümünden cerrahiye kadar geçen ortalama süre $1,1 \pm 0,6$ yıl iken, kalsiyum $\leq 11,5$ mg/dL olanlarda bu süre $2,3 \pm 0,2$ yıl idi (262). Bizim çalışmamızda tanıdan cerrahi uygulanmasına kadar geçen süre Naples ve arkadaşlarının raporladıklarından daha kısaydı. Asben ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada literatürde cerrahiye giden hasta oranının düşük olmasının nedenleri arasında birinci basamak hekimlerinin özellikle "asemptomatik" hiperparatiroidizm için tedavi önerileriyle ilgili çeşitli kılavuzlar nedeniyle yasadıkları kafa karışıklığı, ciddi kemik hastalığı veya böbrek taşı gelişimi olmadığında hiperparatiroidizmin sağlık üzerinde önemli bir etkisi olmadığı yönündeki yanlış algı, yine birinci basamak hekimleri arasında, hiperparatiroidizimli hastaları tıbbi tedavinin veya sadece gözlemlenmenin cerrahiye tercih edilmesi, bir grup hastanın ameliyatı tercih etmemesi, yine bir grup hastanın cerrah ile birebir görüşmemesi ameliyat ile ilgili bilgilendirmeyi cerrah olmayan bir hekimden alması ve ameliyat ile ilgili risklerin ve komplikasyonların gerçek durumdan daha fazla oranda hastaya sunulması gibi nedenler olarak değerlendirilmiştir (264). Bu nedenlerden dolayı da Amerikan Endokrin Cerrahlar Birliği hiperparatiroidizmi olan hastaların, ameliyat olup olmayacaklarına bakılmaksızın, en azından bir cerrahla tedavi seçeneklerini tartışma fırsatına sahip olmalarını önermiştir (278). Hastalarımızda cerrahinin gecikme sebebi tanı sürecindeki gecikmelerden kaynaklıydı. Bizim çalışmamızda tanı konulduktan sonra cerrahiye gidiş süresi kısaydı. Literature göre bizim çalışmamızda tanı konduktan sonra cerrahiye gidiş süresinin kısa olmasının, cerrahi önerilen hastaların ve cerrahi uygulanan hastaların yüksek oranda olmasının nedenlerinin; merkezimizin üçüncü basamak bir üniversite hastanesi olması, merkezimizde PHPT hastalarının tedavi süreçlerinin endokrinoloji, nükleer tıp ve endokrin cerrahisi ekiplerinden oluşan multidisipliner konseyde tartışılıp kararlaştırılması, hastalık hakkında detaylı bilgilendirme yapılması, operasyon ve komplikasyonlar hakkında detaylı bilgi verilmesi, cerrahi kararının multidisipliner konseyde alınması nedeni ile hastaların karara olan güven duygusun yüksek olması ve cerrahi yöntem olarak da minimal invaziv paratiroidektomi yöntemi ile hastaların opere edilebilmesi gibi nedenlere bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Retrospektif bir çalışma olması ve çalışmanın tek merkezde yürütülmesi çalışmamızın sınırlılıkları olarak söylenebilir. Primer hiperparatiroidi tanısının gecikmesine neden olan faktörlerin incelenememesi çalışmamızın sınırlılıkları arasındadır.

7- SONUÇLAR

Günümüzde PHPT tanısı, sıklıkla asemptomatik hiperparatiroidi şeklinde rutin biyokimyasal tetkikler sırasında tesadüfen saptanan hiperkalsemi sonucunda konmaktadır. Aslında bu durum hastalığın erken dönemde, komplikasyonlarının oluşmadan tanı alabileceğini düşündürse de sonuçlarımız tanı gecikmesinin PHPT için önemli bir sorun olduğunu göstermektedir. Çalışmamız PHPT tanılı hastaların tanı gecikmesi olup olmadığı sorgulayan, bu gecikmenin laboratuvar ve eşlik eden hastalıklar üzerine etkisini araştıran, ilk hiperkalsemi anında, tanı anında ve çalışmanın yapıldığı anda hastalık ilişkili hastalık varlığı, laboratuvar bulguları, görüntüleme sonuçları, cerrahi tedavi oranları ve cerrahi tedavi sonuçları ile ilgili ayrıntılı bilgiler sunan, literature katkı sağlayan kapsamlı bir çalışma olduğunu düşünüyoruz. Tanı gecikmesinin olduğunu ve bunun komplikasyonlara yansımalarının önemli bir sorun olduğunu gösterdik. Çalışmamızın ana amacı tanı gecikmesi olan ve olmayan PHPT hastalarının klinik ve laboratuvar verilerinin karşılaştırılmasıydı. Tanı gecikme süresi uzunluğuna göre hastaları ayrı ayrı gruplara ayırarak karşılaştırdığımızda PHPT ilişkili gelişebilen hastalıkların özellikle de osteoporoz ve nefrolitiazisin tanı süresi uzadıkça daha yüksek oranda görüldüğünü gösterdik. Diğer taraftan da tedavide cerrahi oranının literature göre merkezimizde daha yüksek oranda yapılabildiğini de gösterdik. Sonuç olarak çalışmamız, hiperkalsemisi olan hastalarda PHPT tanısının sıklıkla geç konulduğunu ve bu durumun artmış morbiditeye yol açtığını göstermiştir.

8- ÖZET

8.1 Türkçe Özet

Günümüzde primer hiperpratiroidi (PHPT) tanısı, sıklıkla, asemptomatik hiperparatiroidi şeklinde rutin biyokimyasal tetkikler sırasında tesadüfen saptanan hiperkalsemi sonucunda konmaktadır. Buna rağmen klinik pratikte hiperkalsemisi mevcut olmasına rağmen bu yönden değerlendirilmeyip PHPT tanısının geç konuştuğu hastalar söz konusu olmaktadır. Bu çalışmada PHPT hastalarında tanı konma sürecinde gecikme olan hasta oranının belirlenmesi, tanı gecikmesi olan hastalar ile tanı gecikmesi olmayan hastaların klinik ve laboratuvar verileri arasında bir fark olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

PHPT tanısı konan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların hiperkalsemilerinin ilk saptandığı zaman, PHPT tanısının konuştuğu zaman, hiperkalsemi saptanması ile PHPT tanısı konması arasında geçen süre, demografik özellikleri, klinik özellikleri, eşlik eden hastalıklar, biyokimyasal ve hormonal verileri, radyolojik verileri, operasyon süreçleri ile ilgili verileri ve patoloji verileri incelendi. İlk hiperkalsemiden sonraki bir yıl içinde PHPT tanısı konan hasta tanı gecikmesi olmayan hasta, ilk hiperkalsemiden sonraki bir yıl içinde PHPT tanısı konmayan hasta tanı gecikmesi olan hasta olarak sınıflandı. Tanı gecikmesi olan ve olmayan hastaların verileri birbiri ile karşılaştırıldı.

Çalışmaya %20,3'ü (n=62) erkek %79,7'si (n=244) kadın olmak üzere toplam 306 PHPT hastası alındı. Hiperkalseminin ilk saptandığı zamandan PHPT tanısı konulan zamana kadar geçen süre 571(5-3290) gün olarak saptandı. PHPT hastalarının sadece %42,2'sine hiperkalsemi saptandıktan sonraki bir yıl içinde tanı konulduğu saptadı. PHPT hastalarının %57,8'inde ise tanı konulduğunda ilk hiperkalseminin üzerinden bir yıldan fazla zaman geçmişti ve tanıda bir gecikme söz konusuydu. İlk hiperkalsemi zamanından tanı konulan zamana kadar hastaların %43,5'inde iki yıldan, %27,5'inde üç yıldan, %21,9'unda dört yıldan ve %14,4'ünde beş yıldan daha uzun bir süre geçmişti. Tanı gecikmesi olmayan ve olan grupta ilk hiperkalsemiden tanıya kadar geçen süre sırası ile 99(5-363) gün ve 1043 (366-3290) gündü ve istatistiksel olarak anlamlıydı. İlk hiperkalsemi döneminde eşlik eden hastalıklar yönünden iki grup arasında fark saptamadı.

Buna karşılık tanı anında eşlik eden hastalık varlığı tanı gecikmesi olan grupta daha fazlaydı (%80,2 vs %65,9). Osteoporoz ilk hiperkalsemi döneminde iki grupta da benzer oranda görülürken, tanı anında tanı gecikmesi olan grupta anlamlı oranda daha fazla görüldü (%37,9 vs %24). 5 yıldan daha uzun tanı gecikmesi olan grupta tanı anındaki nefrolitiazis sıklığının belirgin artmış olduğunu tespit ettik (%43,2 vs %21,7). İlk hiperkalsemiden tanı anına kadar geçen sürede 50 hastada osteoporoz ve hipertansiyon gibi yeni kronik hastalık geliştiğini tespit ettik. Yeni ek hastalık gelişen 50 hasta ile diğer hastaların ilk hiperkalsemiden tanı anına kadar geçen süreleri karşılaştırıldığında, yeni ek hastalık gelişen 50 hastada tanıya kadar geçen sürelerinin belirgin olarak daha uzun olduğunu saptadık (1049 güne karşılık 475 gün).

Sonuç olarak çalışmamız, hiperkalsemisi olan hastalarda PHPT tanısının sıklıkla geç konulduğunu ve bu durumun artmış morbiditeye yol açtığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Primer Hiperparatiroidi, Tanı Gecikmesi, Hiperkalsemi, Paratiroid

8.2 Abstract

Currently, the diagnosis of primary hyperparathyroidism (PHPT) is often based on detected asymptomatic hypercalcemia incidentally during routine biochemical testing. Despite this, in clinical practice there are patients who have documented hypercalcemia but are not evaluated for PHPT in a timely manner, resulting in a delayed diagnosis. The aim of this study was to determine the proportion of PHPT patients who had a delay in diagnosis and to evaluate whether

there was a difference between the clinical and laboratory data of patients with and without a delay in diagnosis.

The data of patients diagnosed with primary hyperparathyroidism (PHPT) were evaluated retrospectively. The time when the patients' hypercalcemia was first detected, the time when PHPT was diagnosed, the time between the detection of hypercalcemia and the diagnosis of PHPT, demographic characteristics, clinical features, concomitant diseases, biochemical and hormonal results, radiological findings, data regarding the operation process, and pathology results were examined. Patients who received a PHPT diagnosis within one year after the first documented hypercalcemia were classified as having no diagnostic delay, whereas those who were diagnosed more than one year after the initial hypercalcemia were classified as having a diagnostic delay. Clinical and laboratory variables of patients with and without diagnostic delay were compared.

A total of 306 patients diagnosed with PHPT were included in the study, of whom 20.3% (n=62) were male and 79.7% (n=244) were female. The median time from the first documented hypercalcemia to the diagnosis of PHPT was 571 days (range: 5–3290 days). We found that only 42.2% of PHPT patients were diagnosed within one year of initial hypercalcemia. The rest of the PHPT patients (57.8%) were diagnosed more than one year after initial hypercalcemia and there was a delay in diagnosis in those patients. From the time of initial hypercalcemia to the time of diagnosis, 43.5% of patients had more than two years, 27.5% had more than three years, 21.9% had more than four years, and 14.4% had more than five years. The time from initial hypercalcemia to diagnosis was significantly longer in the delayed-diagnosis group compared with the non-delayed group, respectively (1043 days (range: 366–3290) versus (vs) 99 days (range: 5–363)). There was no significant difference between the groups regarding comorbidities at the time of the first hypercalcemia. However, the presence of comorbidities at the time of PHPT diagnosis was significantly higher in the delayed-diagnosis group (80.2% vs. 65.9%). Although the prevalence of osteoporosis was similar between the groups at the time of first hypercalcemia, it was significantly frequent at the time of PHPT diagnosis in the delayed-diagnosis group (37.9% vs. 24%). The frequency of

nephrolithiasis during PTHP diagnosis was significantly higher in patients with the delayed PHPT diagnosis of more than 5 years compared with patients with in the non-delayed group, respectively (43.2% vs 21.7%). Additionally, we found that 50 patients developed new chronic conditions such as osteoporosis and hypertension from initial hypercalcemia to diagnosis. When the time from the first hypercalcemia to the time of diagnosis was compared between the 50 patients who developed a new comorbidity and the other patients, we found that the time from the first hypercalcemia to the time of diagnosis was significantly longer in the 50 patients who developed a new comorbidity (1049 days vs. 475 days).

In conclusion, our study demonstrated that the diagnosis of PHPT is frequently delayed in patients with hypercalcemia, and this delay is associated with increased morbidity.

Keywords: Primary Hyperparathyroidism, Diagnostic Delay, Hypercalcemia, Parathyroid

9-KAYNAKÇA

1. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GEH, Marcocci C, Minisola S, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2020 Dec 1;37(11):2293–314.
2. Marcocci C, Cetani F. Primary Hyperparathyroidism. *New England Journal of Medicine*. 2011 Dec 22;365(25):2389–97.
3. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D’Amour P, Shoback DM, Thakker R V. Diagnosis of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct;99(10):3570–9.
4. 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 Oct;99(10):3561–9.
5. DuBose J, Ragsdale T, Morvant J. “Bodies so tiny”: The history of parathyroid surgery. *Curr Surg*. 2005 Jan 1;62(1):91–5.
6. Eknayan G. A history of the parathyroid glands. *American Journal of Kidney Diseases*. 1995 Nov;26(5):801–7.
7. Bilezikian JP. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. In: *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2000. p. 237–45.
8. Bilezikian JP, Potts JT, Fuleihan GEH, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, et al. Summary Statement from a Workshop on Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Perspective for the 21st Century. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Dec;87(12):5353–61.
9. DuBose J, Ragsdale T, Morvant J. “Bodies so tiny”: The history of parathyroid surgery. *Curr Surg*. 2005 Jan;62(1):91–5.
10. Cope O. The Story of Hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. *New England Journal of Medicine*. 1966 May 26;274(21):1174–82.

11. Berson SA, Yalow RS, Aurbach GD, Potts JT. IMMUNOASSAY OF BOVINE AND HUMAN PARATHYROID HORMONE. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1963 May;49(5):613–7.
12. Hackett DA, Kauffman GL. Historical perspective of parathyroid disease. Otolaryngol Clin North Am. 2004 Aug;37(4):689–700.
13. J S Nussbaum, A R Thompson, K A Hutcheson, R D Gaz, C A Wang. Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. 1988.
14. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's Approach to the Thyroid Gland: Surgical Anatomy and the Importance of Technique. World J Surg. 2000 Aug 12;24(8):891–7.
15. Stewart WB, L.J. Rizzolo. Embryology and surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. 2012.
16. Randolph GW. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands .
17. Pradhan R, Agarwal A, Lombardi CP, Raffaelli M. Applied Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands. In: Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. Elsevier; 2021. p. 15-25.e4.
18. H. Salama et al. “Embryology and Anatomy of the Parathyroid Glands.” The Open Anatomy Journal;Bentham Open. 2013;1–5.
19. Gossili F, Gauduseviciene S, Erentaite D, Iversen P, Almasi CE. Preoperative localization of water clear cell giant parathyroid adenoma: A case report. Radiol Case Rep. 2024 Jun;19(6):2492–7.
20. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Muñoz Juárez M, Moreno E, Luque E. Parathyroid Embryology, Anatomy, and Pathophysiology of Primary Hyperparathyroidism. International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. 2017;06(04):39–58.
21. Lu M, Kjellin H, Fotouhi O, Lee L, Nilsson IL, Haglund F, et al. Molecular profiles of oxyphilic and chief cell parathyroid adenoma. Mol Cell Endocrinol. 2018 Jul;470:84–95.
22. John P. Bilezikian, Robert Marcus, Michael A. Levine, Claudio Marcocci, Shonni J Silverberg. The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts.
23. Ritter CS, Haughey BH, Miller B, Brown AJ. Differential Gene Expression by Oxyphil and Chief Cells of Human Parathyroid Glands. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Aug 1;97(8):E1499–505.

24. Chen H, Senda T, Emura S, Kubo K ya. An Update on the Structure of the Parathyroid Gland. *The Open Anatomy Journal*. 2013 Feb 8;5:1–9.
25. Alice S. Pakurar, Ph.D. ve John W. Bigbee. *HistologyGuide & Digital Histology*.
26. Falk SA. hyroid Disease: Endocrinology, Surgery, Nuclear Medicine, and Radiotherapy. 1994. 717–738 p.
27. Sayek İ., Altaca G., Onat D. Tiroidektomi komplikasyonları." *Temel Cerrahi*,. 2004. 1621–1630 p.
28. Roth SI. The ultrastructure of primary water-clear cell hyperplasia of the parathyroid glands. *Am J Pathol*. 1970 Nov;61(2):233–48.
29. Ritter CS, Haughey BH, Miller B, Brown AJ. Differential Gene Expression by Oxyphil and Chief Cells of Human Parathyroid Glands. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug 1;97(8):E1499–505.
30. Isono H, Shoumura S, Emura S. Ultrastructure of the parathyroid gland. *Histol Histopathol*. 1990 Jan;5(1):95–112.
31. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Muñoz Juárez M, Moreno E, Luque E. Parathyroid Embryology, Anatomy, and Pathophysiology of Primary Hyperparathyroidism. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2017;06(04):39–58.
32. Grimelius L, Bondeson L. Histopathological Diagnosis of Parathyroid Diseases. *Pathol Res Pract*. 1995 May;191(4):353–65.
33. Prospero JD, Baptista PPRI, Amary MFC, Santos PPC. Parathyroid glands: structure, functions and pathology. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2009 Apr;33(2):53–7.
34. WANG CA. The Anatomic Basis of Parathyroid Surgery. *Ann Surg*. 1976 Mar;183(3):271–5.
35. Özarmağan S and ST, S. and S. Tezelman. Paratiroid hastalıkları. G. Kalaycı,(editör): Genel Cerrahi cilt 1. G. Kalaycı, editor. 2002. 467–480 p.
36. Heath H, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary Hyperparathyroidism. *New England Journal of Medicine*. 1980 Jan 24;302(4):189–93.
37. Mohebati A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clinical Anatomy*. 2012 Jan 28;25(1):19–31.

38. Lappas D, Noussios G, Anagnostis P, Adamidou F, Chatzigeorgiou A, Skandalakis P. Location, number and morphology of parathyroid glands: results from a large anatomical series. *Anat Sci Int.* 2012 Sep 12;87(3):160–4.
39. Flament JB, Delattre JF, Pluot M. Arterial blood supply to the parathyroid glands: implications for thyroid surgery. *Anat Clin.* 1992;279–87.
40. Blezikian JP, Silverberg SJ. Physiology of the parathyroid glands and pathophysiology of primary hyperparathyroidism. 2004;213–30.
41. Özarmağan S, Erbil Y, Ünalp HR. *Tiroid ve Paratiroid Cerrahi Atlası.* 2010.
42. Goltzman D. Physiology of Parathyroid Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018 Dec;47(4):743–58.
43. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringham FR. Parathyroid Hormone Secretion and Action: Evidence for Discrete Receptors for the Carboxyl-Terminal Region and Related Biological Actions of Carboxyl-Terminal Ligands. *Endocr Rev.* 2005 Feb 1;26(1):78–113.
44. HABENER JF, KEMPER BW, RICH A, POTTS JT. Biosynthesis of Parathyroid Hormone. In: *Proceedings of the 1976 Laurentian Hormone Conference.* Elsevier; 1977. p. 249–308.
45. Lepage R, Roy L, Brossard JH, Rousseau L, Dorais C, Lazure C, et al. A non-(1-84) circulating parathyroid hormone (PTH) fragment interferes significantly with intact PTH commercial assay measurements in uremic samples. *Clin Chem.* 1998 Apr;44(4):805–9.
46. D'Amour P, Brossard JH. Carboxyl-terminal parathyroid hormone fragments: role in parathyroid hormone physiopathology. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005 Jul;14(4):330–6.
47. D'Amour P. Circulating PTH molecular forms: What we know and what we don't. *Kidney Int.* 2006 Jul;70:S29–33.
48. D'Amour P, Räkel A, Brossard JH, Rousseau L, Albert C, Cantor T. Acute Regulation of Circulating Parathyroid Hormone (PTH) Molecular Forms by Calcium: Utility of PTH Fragments/PTH(1–84) Ratios Derived from Three Generations of PTH Assays. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jan;91(1):283–9.
49. Potts, J.T. and Juppner. . Parathyroid Hormone: Molecular Biology and Regulation. In: Bilezikian, J.P., Raisz, L.G. and Rodan, G.A., Eds., *Principles of Bone Biology*, Academic Press, San Diego, 325. (1996). 1996;

50. Silver J, Naveh-Many T. Regulation of parathyroid hormone synthesis and secretion. *Semin Nephrol.* 1994 Mar;14(2):175–94.
51. Karakoç D., Hamaloğlu E. Sıvı ve elektrolit metabolizması ve bozuklukları. ed Temel Cerrahi 3 baskı Ankara: Güneş Kitabevi; 2004;82–3.
52. NAVEH-MANY T, FRIEDLAENDER MM, MAYER H, SILVER J. Calcium Regulates Parathyroid Hormone Messenger Ribonucleic Acid (mRNA), but not Calcitonin mRNA *in Vivo* in the Rat. Dominant Role of 1,25-Dihydroxyvitamin D*. *Endocrinology.* 1989 Jul;125(1):275–80.
53. J.T. Potts Jr., H. Jüppner. Parathyroid Hormone: Molecular Biology and Regulation. Academic Press, San Diego, . 1996;325.
54. Usman A, Konan A, Sayek İ. Paratiroid hastalıkları. In: Sayek İ, editor. Temel Cerrahi. 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi. 2004;1631–48.
55. J. H., Jr PJ. Disorders of the parathyroid gland and calcium homeostasis. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th ed. 2012;3096–120.
56. Wysolmerski JJ, K.L. Insogna. Paratiroid Bezleri, Hiperkalsemi ve Hipokalsemi. *Goldman's Cecil Medicine.* 2015;1591–601.
57. Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA. editors. Principles of bone biology. Vol. 1. San Diego: Academic Press; 1996;1398.
58. Silver J, Moallem E, Epstein E, Kilav R, Naveh-Many T. New aspects in the control of parathyroid hormone secretion. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1994;379–85.
59. Berndt T, Kumar R. Phosphatonins and the Regulation of Phosphate Homeostasis. *Annu Rev Physiol.* 2007 Mar 1;69(1):341–59.
60. Silver J, Naveh-Many T. FGF23 and the parathyroid glands. *Pediatric Nephrology.* 2010 Nov 5;25(11):2241–5.
61. Vetter T, Lohse MJ. Magnesium and the parathyroid. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002 Jul;11(4):403–10.
62. Kronenberg H, Williams RH. Williams textbook of endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier. 2008;1911.
63. Fray JCS, Goodman HM. Handbook of Physiology – Section 7: The Endocrine System. Volume III: Endocrine Regulation of Water and Electrolyte Balance. American Physiological Society; Oxford University Press. 2000;736.

64. Gesek FA, Friedman PA. On the mechanism of parathyroid hormone stimulation of calcium uptake by mouse distal convoluted tubule cells. *Journal of Clinical Investigation*. 1992 Sep 1;90(3):749–58.
65. Takeyama K ichi, Kitanaka S, Sato T, Kobori M, Yanagisawa J, Kato S. 25-Hydroxyvitamin D 3 1 α -Hydroxylase and Vitamin D Synthesis. *Science* (1979). 1997 Sep 19;277(5333):1827–30.
66. Zierold C, Mings JA, DeLuca HF. Parathyroid hormone regulates 25-hydroxyvitamin D 3 -24-hydroxylase mRNA by altering its stability. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001 Nov 20;98(24):13572–6.
67. Guyton CA, Hall EJ. Paratiroid Hormonu. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* (çeviri: Çavusoğlu H) (editörler: Yeğen BÇ, Aydın Z, Alican Ğ), Türkçe 10. Baskı: 2001, Nobel Tıp Kitapevleri; sayfa 906-11.
68. Schwartz FL. Parathyroid Hormone, Calcitonin, Vitamin D, and Other Compounds Related to Mineral Metabolism. *Modern Pharmacology with Clinical Applications* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005;756.
69. Talmage R V., Mobley HT. Calcium homeostasis: Reassessment of the actions of parathyroid hormone. *Gen Comp Endocrinol*. 2008 Mar;156(1):1–8.
70. Lee SK, Lorenzo JA. Parathyroid Hormone Stimulates TRANCE and Inhibits Osteoprotegerin Messenger Ribonucleic Acid Expression in Murine Bone Marrow Cultures: Correlation with Osteoclast-Like Cell Formation*. *Endocrinology*. 1999 Aug 1;140(8):3552–61.
71. John T. Potts Jr. aratiroid bezi hastalıkları ve diğer hiper- ve hipokalsemik durumlar. *Harrison's Principles of Internal Medicine Türkçe baskı* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2013;2377–8.
72. Gao P, D'Amour P. Evolution of the parathyroid hormone (PTH) assay--importance of circulating PTH immunoheterogeneity and of its regulation. *Clin Lab*. 2005;51(1–2):21–9.
73. Bringhurst FR. Circulating Forms of Parathyroid Hormone: Peeling Back the Onion. *Clin Chem*. 2003 Dec 1;49(12):1973–5.
74. ZIDEHSARAI MP, MOE SM. Review article: Chronic kidney disease-mineral bone disorder: Have we got the assays right? *Nephrology*. 2009 Jun 22;14(4):374–82.

75. Souberbielle JCP, Roth H, Fouque DP. Parathyroid hormone measurement in CKD. *Kidney Int.* 2010 Jan;77(2):93–100.
76. Eckardt KU, Kasiske BL. Foreword. *Kidney Int.* 2009 Aug;76:S1–2.
77. Cantor T, Yang Z, Caraianni N, Ilamathi E. Lack of Comparability of Intact Parathyroid Hormone Measurements among Commercial Assays for End-Stage Renal Disease Patients: Implication for Treatment Decisions. *Clin Chem.* 2006 Sep 1;52(9):1771–6.
78. Souberbielle JC, Boutten A, Carlier MC, Chevenne D, Coumaros G, Lawson-Body E, et al. Inter-method variability in PTH measurement: Implication for the care of CKD patients. *Kidney Int.* 2006 Jul;70(2):345–50.
79. Almond A, Ellis AR, Walker SW. Current parathyroid hormone immunoassays do not adequately meet the needs of patients with chronic kidney disease. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine.* 2012 Jan 17;49(1):63–7.
80. Makras P, Papapoulos SE. Medical treatment of hypercalcaemia. *Hormones.* 2009 Apr 1;8(2):83–95.
81. Kumar R. Vitamin D and calcium transport. *Kidney Int.* 1991 Dec;40(6):1177–89.
82. Bronner F, Pansu D, Stein WD. An analysis of intestinal calcium transport across the rat intestine. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology.* 1986 May 1;250(5):G561–9.
83. Hoenderop JGJ, Nilius B, Bindels RJM. Calcium Absorption Across Epithelia. *Physiol Rev.* 2005 Jan;85(1):373–422.
84. Guyton AC, & HJE. Renal regulation of potassium, calcium, phosphate, and magnesium; integration of renal mechanisms for control of blood volume and extracellular fluid volume. In *Textbook of Medical Physiology* 12th ed. 2010. 677–712 p.
85. Carroll MF, & SDS. A practical approach to hypercalcemia. *American Family Physician.* 2003;1959–66.
86. Gastanaga VM, Schwartzberg LS, Jain RK, Pirolli M, Quach D, Quigley JM, et al. Prevalence of hypercalcemia among cancer patients in the United States. *Cancer Med.* 2016 Aug 5;5(8):2091–100.

87. Ali F LC. Disorders of mineral metabolism. In: Kehr K, Schnaper H, Makker H, editors. Kehr Textbook of Nephrology. London (UK). 2007;37–57.
88. Guyton AC, & HJE. Paratiroid hormon, kalsitonin, kalsiyum ve fosfat metabolizması, D vitamini, kemik ve dişler. In Textbook of Medical Physiology (11th ed., pp. 978–994). Philadelphia: Elsevier Saunders. 2006;
89. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec;80(6):1689S-1696S.
90. Lowe KE, Maiyar AC, Norman AW. Vitamin D-mediated gene expression. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 1992;2(1):65–109.
91. Prié D, Friedlander G. Reciprocal Control of 1,25-Dihydroxyvitamin D and FGF23 Formation Involving the FGF23/Klotho System. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2010 Sep;5(9):1717–22.
92. Bringhusrt FR,. Kemik ve Mineral Metabolizması Bozuklukları, in Harrison's Principles of Internal Medicine, A.S. Fauci, et al., Editors. 2013;
93. Suda T, Ueno Y, Fujii K, Shinki T. Vitamin D and bone. *J Cell Biochem*. 2003 Feb 6;88(2):259–66.
94. Yamamoto M, Kawanobe Y, Takahashi H, Shimazawa E, Kimura S, Ogata E. Vitamin D deficiency and renal calcium transport in the rat. *Journal of Clinical Investigation*. 1984 Aug 1;74(2):507–13.
95. DEFTOS LJ, FIRST BP. Drugs Five Years Later: Calcitonin as a Drug. *Ann Intern Med*. 1981 Aug 1;95(2):192–7.
96. Austin LA, Heath H. Calcitonin. *New England Journal of Medicine*. 1981 Jan 29;304(5):269–78.
97. Carstens JH, Feinblatt JD. Future horizons for calcitonin: A U.S. perspective. *Calcif Tissue Int*. 1991 Mar;49(S2):S2–6.
98. James L. Lewis III. Hypercalcemia, By James L. Lewis III, MD, Brookwood Baptist Health and Saint Vincent's Ascension Health, Birmingham.
99. BURTIS WJ, WU TL, INSOGNA KL, STEWART AF. Humoral Hypercalcemia of Malignancy. *Ann Intern Med*. 1988 Mar 1;108(3):454–7.
100. Endres DB, Villanueva R, Sharp CF, Singer FR. Immunochemiluminometric and immunoradiometric determinations of intact and total immunoreactive parathyrin: performance in the differential

- diagnosis of hypercalcemia and hypoparathyroidism. *Clin Chem*. 1991 Feb;37(2):162–8.
101. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2007 Jul 19;357(3):266–81.
 102. Schilling T, Pecherstorfer M, Blind E, Leidig G, Ziegler R, Raue F. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) does not regulate 1,25-dihydroxyvitamin D serum levels in hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Mar;76(3):801–3.
 103. Beall DP, Scofield HR. Milk-Alkali Syndrome Associated with Calcium Carbonate Consumption: Report of 7 Patients with Parathyroid Hormone Levels and an Estimate of Prevalence Among Patients Hospitalized with Hypercalcemia. *Medicine*. 1995 Mar;74(2):89–96.
 104. van der Plas WY, Noltes ME, van Ginhoven TM, Kruijff S. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism: A Narrative Review. *Scandinavian Journal of Surgery*. 2020 Dec 31;109(4):271–8.
 105. Melton LJ, Atkinson EJ, O’Fallon WM, Heath H. Risk of age-related fractures in patients with primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med*. 1992 Nov;152(11):2269–73.
 106. Felger EA, Kandil E. Primary Hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010 Apr;43(2):417–32.
 107. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-Year Prospective Study of Primary Hyperparathyroidism with or without Parathyroid Surgery. *New England Journal of Medicine*. 1999 Oct 21;341(17):1249–55.
 108. Soto-Pedre E, Newey PJ, Leese GP. Stable Incidence and Increasing Prevalence of Primary Hyperparathyroidism in a Population-based Study in Scotland. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Sep 18;108(10):e1117–24.
 109. Madkhali T, Alhefdhi A, Chen H, Elfenbein D. Primary hyperparathyroidism. *Ulus Cerrahi Derg*. 2016;32(1):58–66.
 110. Minisola S, Arnold A, Belaya Z, Brandi ML, Clarke BL, Hannan FM, et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Genetics of Primary Hyperparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2020 Dec 1;37(11):2315–29.
 111. Arya AK, Bhadada SK, Kumari P, Agrawal K, Mukhopadhyay S, Sarma D, et al. Differences in Primary Hyperparathyroidism Between Pre- and

- Postmenopausal Women in India. *Endocrine Practice*. 2021 Jul;27(7):710–5.
112. Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, Nishimoto S, Amy Liu IL, Harari A, et al. Incidence and Prevalence of Primary Hyperparathyroidism in a Racially Mixed Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Mar 1;98(3):1122–9.
 113. MALBERTI F, MARCELLI D, CONTE F, LIMIDO A, SPOTTI D, LOCATELLI F. Parathyroidectomy in Patients on Renal Replacement Therapy. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2001 Jun;12(6):1242–8.
 114. Callender GG, Udelsman R. Surgery for primary hyperparathyroidism. *Cancer*. 2014 Dec 9;120(23):3602–16.
 115. Omma T. Primer hiperparatiroidizm. In G. Gürsoy (Ed.), *Kalsiyum Metabolizması ve Hastalıkları* (ss. 34–41). Ankara: Türkiye Klinikleri. 2018;
 116. Beard CM, Heath H, O’Fallon WM, Anderson JA, Earle JD, Melton LJ. Therapeutic radiation and hyperparathyroidism. A case-control study in Rochester, Minn. *Arch Intern Med*. 1989 Aug;149(8):1887–90.
 117. Boehm BO, Rosinger S, Belyi D, Dietrich JW. The Parathyroid as a Target for Radiation Damage. *New England Journal of Medicine*. 2011 Aug 18;365(7):676–8.
 118. McMullen T, Bodie G, Gill A, Ihre-Lundgren C, Shun A, Bergin M, et al. Hyperparathyroidism After Irradiation for Childhood Malignancy. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. 2009 Mar;73(4):1164–8.
 119. Colaço SM, Si M, Reiff E, Clark OH. Hyperparathyroidism after radioactive iodine therapy. *The American Journal of Surgery*. 2007 Sep;194(3):323–7.
 120. Paik JM, Curhan GC, Taylor EN. Calcium intake and risk of primary hyperparathyroidism in women: prospective cohort study. *BMJ*. 2012 Oct 17;345(oct17 4):e6390–e6390.
 121. Minisola S, Arnold A, Belaya Z, Brandi ML, Clarke BL, Hannan FM, et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Genetics of Primary Hyperparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2020 Dec 1;37(11):2315–29.

122. Costa-Guda, J. & AA. Hyperparathyroidism. In R. Thakker, M. Whyte, J. Eisman, & T. Igarashi (Eds.), *Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease* (2nd ed., p. 599). Cambridge, MA: Elsevier. 2017;
123. Arnold A, ASK, & TR V. Primer hyperparathyroidism: Familial syndromes. In J. P. Bilezikian (Ed.), *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* (9th ed., p. 629). Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell. 2018;
124. Shattuck TM, Välimäki S, Obara T, Gaz RD, Clark OH, Shoback D, et al. Somatic and Germ-Line Mutations of the *HRPT2* Gene in Sporadic Parathyroid Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2003 Oct 30;349(18):1722–9.
125. Westin G, Björklund P, Åkerström G. Molecular Genetics of Parathyroid Disease. *World J Surg*. 2009 Nov 17;33(11):2224–33.
126. Agarwal S. Germline mutations of the MEN1 gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *Hum Mol Genet*. 1997 Jul 1;6(7):1169–75.
127. Heppner C, Kester MB, Agarwal SK, Debelenko L V., Emmert-Buck MR, Guru SC, et al. Somatic mutation of the MEN1 gene in parathyroid tumours. *Nat Genet*. 1997 Aug;16(4):375–8.
128. Hemmer S, Wasenius VM, Haglund C, Zhu Y, Knuutila S, Franssila K, et al. Deletion of 11q23 and Cyclin D1 Overexpression Are Frequent Aberrations in Parathyroid Adenomas. *Am J Pathol*. 2001 Apr;158(4):1355–62.
129. Hsi ED, Zukerberg LR, Yang WI, Arnold A. Cyclin D1/PRAD1 expression in parathyroid adenomas: an immunohistochemical study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 May;81(5):1736–9.
130. Falchetti A, Marini F, Giusti F, Cavalli L, Cavalli T, Brandi ML. DNA-based test: when and why to apply it to primary hyperparathyroidism clinical phenotypes. *J Intern Med*. 2009 Jul 10;266(1):69–83.
131. 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 Apr;96(4):E701–6.
132. 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 Oct 29;4(5):301–7.
133. Soong CP, Arnold A. Erratum: Recurrent ZFX mutations in human sporadic parathyroid adenomas. *Oncoscience*. 2014 Nov;2(1):1–2.
 134. Samander EH, Arnold A. Mutational Analysis of the Vitamin D Receptor Does Not Support Its Candidacy as a Tumor Suppressor Gene in Parathyroid Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Dec 1;91(12):5019–21.
 135. Rao DS, Honasoge M, Divine GW, Phillips ER, Lee MW, Ansari MR, et al. Effect of Vitamin D Nutrition on Parathyroid Adenoma Weight: Pathogenetic and Clinical Implications*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Mar 1;85(3):1054–8.
 136. Newey PJ, Nesbit MA, Rimmer AJ, Attar M, Head RT, Christie PT, et al. Whole-Exome Sequencing Studies of Nonhereditary (Sporadic) Parathyroid Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Oct;97(10):E1995–2005.
 137. Cromer MK, Starker LF, Choi M, Udelsman R, Nelson-Williams C, Lifton RP, et al. Identification of Somatic Mutations in Parathyroid Tumors Using Whole-Exome Sequencing. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep 1;97(9):E1774–81.
 138. Björklund P, Lindberg D, Åkerström G, Westin G. Stabilizing mutation of CTNNB1/beta-catenin and protein accumulation analyzed in a large series of parathyroid tumors of Swedish patients. *Mol Cancer*. 2008 Dec 9;7(1):53.
 139. 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. *New England Journal of Medicine*. 1990 Nov 8;323(19):1324–8.
 140. Weber CJ, Sewell CW, McGarity WC. Persistent and recurrent sporadic primary hyperparathyroidism: histopathology, complications, and results of reoperation. *Surgery*. 1994 Dec;116(6):991–8.
 141. Rosen IB, Young JE, Archibald SD, Walfish PG, Vale J. Parathyroid cancer: clinical variations and relationship to autotransplantation. *Can J Surg*. 1994 Dec;37(6):465–9.

142. Uludağ M, & AN. Primer hiperparatiroidi: Klinik ve biyokimyasal bulguların güncel durumu. Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni, 50(3), 171–180. 2016;
143. Lal G, & COH. Thyroid, parathyroid, and adrenal. In F. C. Brunicaudi, D. K. Anderson, T. R. Billiar, D. L. Dunn, J. G. Hunter, J. B. Matthews, et al. (Eds.), *Schwartz's Principles of Surgery* (10th ed., pp. 1522–1596). New York: McGraw-Hill. 2015;
144. 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. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2006 Jan 1;21(1):171–7.
145. Vignali E, Viccica G, Diacinti D, Cetani F, Cianferotti L, Ambrogini E, et al. Morphometric Vertebral Fractures in Postmenopausal Women with Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jul 1;94(7):2306–12.
146. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Feb;94(2):335–9.
147. Cipriani C, Biamonte F, Costa AG, Zhang C, Biondi P, Diacinti D, et al. Prevalence of Kidney Stones and Vertebral Fractures in Primary Hyperparathyroidism Using Imaging Technology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr;100(4):1309–15.
148. Grant P, Velusamy A. What Is the Best Way of Assessing Neurocognitive Dysfunction in Patients With Primary Hyperparathyroidism? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jan;99(1):49–55.
149. Bilezikian JP, Potts JT. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: new issues and new questions--bridging the past with the future. *J Bone Miner Res*. 2002 Nov;17 Suppl 2:N57-67.
150. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D 3 and Calcium to Prevent Hip Fractures in Elderly Women. *New England Journal of Medicine*. 1992 Dec 3;327(23):1637–42.
151. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, et al. Combined Calcium and Vitamin D3 Supplementation in Elderly Women: Confirmation of Reversal of Secondary Hyperparathyroidism and Hip Fracture Risk: The Decalys II Study. *Osteoporosis International*. 2002 Mar 12;13(3):257–64.

152. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of Calcium and Vitamin D Supplementation on Bone Density in Men and Women 65 Years of Age or Older. *New England Journal of Medicine*. 1997 Sep 4;337(10):670–6.
153. Harvey A, Hu M, Gupta M, Butler R, Mitchell J, Berber E, et al. A New, Vitamin D-Based, Multidimensional Nomogram for the Diagnosis of Primary Hyperparathyroidism. *Endocrine Practice*. 2012 Mar;18(2):124–31.
154. Pawlowska M, Cusano NE. An overview of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015 Dec;22(6):413–21.
155. Liu Y, Sinha Gregory N, Andreopoulou P, Kashyap S, Cusano N. Approach to the Patient: Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025 Feb 18;110(3):e868–77.
156. 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 Oct;99(10):3580–94.
157. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris ES, Gartenberg F, Seldin D, et al. Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. *Am J Med*. 1990 Sep;89(3):327–34.
158. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and Renal Calcifications in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Aug;96(8):2377–85.
159. Tassone F, Gianotti L, Emmolo I, Ghio M, Borretta G. Glomerular Filtration Rate and Parathyroid Hormone Secretion in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Nov 1;94(11):4458–61.
160. Tassone F, Guarnieri A, Castellano E, Baffoni C, Attanasio R, Borretta G. Parathyroidectomy Halts the Deterioration of Renal Function in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Aug;100(8):3069–73.
161. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *The Lancet*. 2018 Jan;391(10116):168–78.
162. 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. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2013 May 1;28(5):1029–40.
163. Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, Dempster DW, Feldman F, Seldin D, et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1989 Jun 1;4(3):283–91.
 164. Khosla S, Melton LJ, Wermers RA, Crowson CS, O’Fallon WM, Riggs BL. Primary Hyperparathyroidism and the Risk of Fracture: A Population-Based Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1999 Oct 1;14(10):1700–7.
 165. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GEH, Marcocci C, Minisola S, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2020 Dec 1;37(11):2293–314.
 166. Walker MD, Silverberg SJ. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2008 Oct 27;31(10):925–31.
 167. Schillaci G, Pucci G, Pirro M, Monacelli M, Scarponi AM, Manfredelli MR, et al. Large-artery stiffness: A reversible marker of cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism. *Atherosclerosis*. 2011 Sep;218(1):96–101.
 168. Walker MD, Silverberg SJ. Parathyroidectomy in Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Improves “Bones” but not “Psychic Moans.” *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 May 1;92(5):1613–5.
 169. Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Oct 7;71(4):485–93.
 170. Inzucchi SE. Understanding hypercalcemia. *Postgrad Med*. 2004 Apr 30;115(4):69–76.
 171. Gopinath P, Sadler GP, Mihai R. Persistent symptomatic improvement in the majority of patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg*. 2010 Sep 25;395(7):941–6.
 172. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 May 19;2(1):16033.

173. Cusano NE. Evaluation and Management of Elevated Parathyroid Hormone Levels in Normocalcemic Patients. *Medical Clinics of North America*. 2021 Nov;105(6):1135–50.
174. Pellitteri PK. Evaluation of Hypercalcemia in Relation to Hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010 Apr;43(2):389–97.
175. Schini M, Jacques RM, Oakes E, Peel NFA, Walsh JS, Eastell R. Normocalcemic Hyperparathyroidism: Study of its Prevalence and Natural History. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Apr 1;105(4):e1171-86.
176. Primary hyperparathyroidism: Diagnosis, differential diagnosis, and evaluation, https://www.uptodate.com/contents/primary-hyperparathyroidism-diagnosis-differential-diagnosis-and-evaluation?search=hiperparatiroidizm&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
177. El-Hajj Fuleihan G, & BEM. amilial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. In J. P. Bilezikian, R. Marcus, M. A. Levine, et al. (Eds.), *The Parathyroids* (3rd ed., p. 365). London: Elsevier. 2014;
178. Fuleihan GEH. Familial benign hypocalciuric hypercalcemia. *J Bone Miner Res*. 2002 Nov;17 Suppl 2:N51-6.
179. MARX SJ, STOCK JL, ATTIE MF, DOWNS RW, GARDNER DG, BROWN EM, et al. Familial Hypocalciuric Hypercalcemia: Recognition Among Patients Referred After Unsuccessful Parathyroid Exploration. *Ann Intern Med*. 1980 Mar 1;92(3):351–6.
180. Marx SJ. Letter to the Editor: Distinguishing Typical Primary Hyperparathyroidism From Familial Hypocalciuric Hypercalcemia by Using an Index of Urinary Calcium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Feb;100(2):L29–30.
181. Bilezikian JP. PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000 Sep;29(3):465–78.
182. Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, Mosekilde L. Plasma 1,25-dihydroxyvitamin D levels in primary hyperparathyroidism depend on sex, body mass index, plasma phosphate and renal function. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Jan 19;66(1):35–42.

183. Park HS, Lee YH, Hong N, Won D, Rhee Y. Germline Mutations Related to Primary Hyperparathyroidism Identified by Next-Generation Sequencing. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Apr 28;13.
184. Mazarico-Altisent I, Capel I, Baena N, Bella-Cueto MR, Barcons S, Guirao X, et al. Genetic testing for familial hyperparathyroidism: clinical-genetic profile in a Mediterranean cohort. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1244361.
185. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Densitometry*. 2013 Jan;16(1):33–9.
186. Díaz-Soto G, Julián MT, Puig-Domingo M. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: A newly emerging disease needing therapeutic intervention. *Hormones*. 2012 Oct 15;11(4):390–6.
187. Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D’Amour P, Hanley DA, et al. Diagnosis of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Feb 1;94(2):340–50.
188. Uludağ M. Normokalsemik hiperparatiroidizm: Primer hiperparatiroidizmin yeni bir klinik tipi. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni / The Medical Bulletin of Şişli Etfal Hospital*, 48(4). 2014;
189. MALLETT LE, KHOURI K, ZENGOTITA H, HOLLIS BW, MALINI S. Lithium Treatment Increases Intact and Midregion Parathyroid Hormone and Parathyroid Volume*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989 Mar;68(3):654–60.
190. Vasikaran SD. Bisphosphonates: an overview with special reference to alendronate. *Ann Clin Biochem*. 2001 Nov;38(Pt 6):608–23.
191. Lee JH, Heo SJ, Kim KM, Lee JE. Trends in serum phosphate, calcium, and parathyroid hormone levels according to renal function following denosumab. *Osteoporos Int*. 2025 Sep;36(9):1661–9.
192. Eckardt KU, Kasiske BL. Foreword. *Kidney Int*. 2009 Aug;76:S1–2.
193. Balsa JA, Botella-Carretero JJ, Peromingo R, Zamarrón I, Arrieta F, Muñoz-Malo T, et al. Role of calcium malabsorption in the development of secondary hyperparathyroidism after biliopancreatic diversion. *J Endocrinol Invest*. 2008 Oct 27;31(10):845–50.

194. Martínez Díaz-Guerra G, Jódar Gimeno E, Reyes García R, Gómez Sáez JM, Muñoz-Torres M. Hiperparatiroidismo primario normocalcémico: recomendaciones acerca del manejo y seguimiento. *Endocrinología y Nutrición*. 2013 Oct;60(8):456.e1-456.e6.
195. Burman KD, Monchik JM, Earll JM, Wartofsky L. Ionized and total serum calcium and parathyroid hormone in hyperthyroidism. *Ann Intern Med*. 1976 Jun;84(6):668–71.
196. Muls E, Bouillon R, Boelaert J, Lamberigts G, Van Imschoot S, Daneels R, et al. Etiology of hypercalcemia in a patient with Addison's disease. *Calcif Tissue Int*. 1982;34(6):523–6.
197. Wysolmerski JJ. Miscellaneous causes of hypercalcemia. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006. 6: p. 203-208.
198. Ezzat S, Melmed S, Endres D, Eyre DR, Singer FR. Biochemical assessment of bone formation and resorption in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Jun;76(6):1452–7.
199. Shah R, Licata A, Oyesiku NM, Ioachimescu AG. Acromegaly as a cause of 1,25-dihydroxyvitamin D-dependent hypercalcemia: case reports and review of the literature. *Pituitary*. 2012 Dec 28;15(S1):17–22.
200. Jacobs TP, Bilezikian JP. Clinical review: Rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Nov;90(11):6316–22.
201. Sharma OP. Vitamin D, Calcium, and Sarcoidosis. *Chest*. 1996 Feb;109(2):535–9.
202. SHAI F, BAKER RK, ADDRIZZO JR, WALLACH S. Hypercalcemia in Mycobacterial Infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 1972 Feb;34(2):251–6.
203. Adams JS, Sharma OP, Gacad MA, Singer FR. Metabolism of 25-hydroxyvitamin D3 by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. *Journal of Clinical Investigation*. 1983 Nov 1;72(5):1856–60.
204. Dusso AS, Kamimura S, Gallieni M, Zhong M, Negrea L, Shapiro S, et al. γ -Interferon-Induced Resistance to 1,25-(OH) 2 D 3 in Human Monocytes and Macrophages: A Mechanism for the Hypercalcemia of Various Granulomatoses 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Jul;82(7):2222–32.

205. Martinez ME, Gonzalez J, Sanchez-Cabezudo MJ, Peña JM, Vazquez JJ, Felsenfeld A. Evidence of absorptive hypercalciuria in tuberculosis patients. *Calcif Tissue Int.* 1993 Dec;53(6):384–7.
206. Mazzeo S, Caramella D, Lencioni R, Molea N, De Liperi A, Marcocci C, et al. Comparison among sonography, double-tracer subtraction scintigraphy, and double-phase scintigraphy in the detection of parathyroid lesions. *American Journal of Roentgenology.* 1996 Jun;166(6):1465–70.
207. Chapuis Y, Fulla Y, Bonnichon P, Tarla E, Abboud B, Pitre J, et al. Values of Ultrasonography, Sestamibi Scintigraphy, and Intraoperative Measurement of 1-84 PTH for Unilateral Neck Exploration of Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg.* 1996 Jul;20(7):835–40.
208. Gofrit ON, Lebensart PD, Pikarsky A, Lackstein D, Gross DJ, Shiloni E. High-Resolution Ultrasonography: Highly Sensitive, Specific Technique for Preoperative Localization of Parathyroid Adenoma in the Absence of Multinodular Thyroid Disease. *World J Surg.* 1997 Mar;21(3):287–91.
209. Tziakouri C, Eracleous E, Skannavis S, Pierides A, Symeonides P, Gourtsoyiannis N. Value of Ultrasonography, CT and MR Imaging in the Diagnosis of Primary Hyperparathyroidism. *Acta radiol.* 1996 May 1;37(3P2):720–6.
210. Heaney CJ, & WGA. hyroid and parathyroid. In I. A. Hay & J. A. H. Wass (Eds.), *Imaging Clinical Endocrine Oncology* (2nd ed., pp. 121–122). Massachusetts, USA: Blackwell Publishing. 2008;
211. Denham MD DW, Norman MD FJ. Cost-Effectiveness of Preoperative Sestamibi Scan for Primary Hyperparathyroidism Is Dependent Solely upon the Surgeon's Choice of Operative Procedure. *J Am Coll Surg.* 1998 Mar;186(3):293–305.
212. Katz SC, Wang GJ, Kramer EL, Roses DF. Limitations of technetium 99m sestamibi scintigraphic localization for primary hyperparathyroidism associated with multiglandular disease. *Am Surg.* 2003 Feb;69(2):170–5.
213. Krausz Y, Lebensart PD, Klein M, Weininger J, Blachar A, Chisin R, et al. Preoperative Localization of Parathyroid Adenoma in Patients with Concomitant Thyroid Nodular Disease. *World J Surg.* 2000 Dec 19;24(12):1573–8.
214. Weber AL, Randolph G, Aksoy FG. THE THYROID AND PARATHYROID GLANDS. *Radiol Clin North Am.* 2000 Sep;38(5):1105–29.

215. Nordin AJ, Larcos G, Ung O. Dual phase 99m-technetium Sestamibi imaging with single photon emission computed tomography in primary hyperparathyroidism: Influence on surgery. *Australas Radiol.* 2001 Feb 26;45(1):31–4.
216. Henry JF. Reoperation for primary hyperparathyroidism: tips and tricks. *Langenbecks Arch Surg.* 2010 Feb 19;395(2):103–9.
217. Doppman JL, Krudy AG, Marx SJ, Saxe A, Schneider P, Norton JA, et al. Aspiration of enlarged parathyroid glands for parathyroid hormone assay. *Radiology.* 1983 Jul;148(1):31–5.
218. Abati A, Skarulis MC, Shawker T, Solomon D. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of parathyroid lesions: A morphological and immunocytochemical approach. *Hum Pathol.* 1995 Mar;26(3):338–43.
219. Kim CK HRS. Sestamibi scintigraphy and ultrasonography in primary hyperparathyroidism. In: Schwartz AE, editor. *Endocrine Surgery*. New York: Marcel Dekker Inc; 2004. p. 231–42. 2004;
220. Rubello D, Casara D, Giannini S, Piotto A, De Carlo E, Muzzio PC, et al. Importance of radio-guided minimally invasive parathyroidectomy using hand-held gamma probe and low (99m)Tc-MIBI dose. Technical considerations and long-term clinical results. *Q J Nucl Med.* 2003 Jun;47(2):129–38.
221. Miura D, Wada N, Arici C, Morita E, Duh Q, Clark OH. Does Intraoperative Quick Parathyroid Hormone Assay Improve the Results of Parathyroidectomy? *World J Surg.* 2002 Aug;26(8):926–30.
222. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GEH, Marcocci C, Minisola S, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2022 Nov;37(11):2293–314.
223. Dy BM, Grant CS, Wermers RA, Kearns AE, Huebner M, Harmsen WS, et al. Changes in bone mineral density after surgical intervention for primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2012 Dec;152(6):1051–8.
224. Wu JX, Yeh MW. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016 Jan;25(1):77–90.
225. Perrier N, Lang BH, Farias LCB, Poch LL, Sywak M, Almquist M, et al. Surgical Aspects of Primary Hyperparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2020 Dec 1;37(11):2373–90.

226. Udelsman R, Lin Z, Donovan P. The Superiority of Minimally Invasive Parathyroidectomy Based on 1650 Consecutive Patients With Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 2011 Mar;253(3):585–91.
227. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jun 1;105(6):1722–36.
228. Seib CD, Chomsky-Higgins K, Gosnell JE, Shen WT, Suh I, Duh Q, et al. Patient Frailty Should Be Used to Individualize Treatment Decisions in Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2018 Oct 25;42(10):3215–22.
229. Mollerup CL. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. *BMJ*. 2002 Oct 12;325(7368):807–807.
230. Rao DS, Phillips ER, Divine GW, Talpos GB. Randomized Controlled Clinical Trial of Surgery *Versus* No Surgery in Patients with Mild Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Nov;89(11):5415–22.
231. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, Vignali E, Banti C, Viccica G, et al. Surgery or Surveillance for Mild Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Prospective, Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Aug 1;92(8):3114–21.
232. Sitges-Serra A, García L, Prieto R, Peña MJ, Nogués X, Sancho JJ. Effect of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism on bone mineral density in postmenopausal women. *British Journal of Surgery*. 2010 Jun 2;97(7):1013–9.
233. Koumakis E, Souberbielle JC, Sarfati E, Meunier M, Maury E, Gallimard E, et al. Bone Mineral Density Evolution After Successful Parathyroidectomy in Patients With Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Aug;98(8):3213–20.
234. Sho S, Kuo EJ, Chen AC, Li N, Yeh MW, Livhits MJ. Biochemical and Skeletal Outcomes of Parathyroidectomy for Normocalcemic (Incipient) Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol*. 2019 Feb 7;26(2):539–46.
235. Udelsman R, Åkerström 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 Oct;99(10):3595–606.

236. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical Management of Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct;99(10):3607–18.
237. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jan;96(1):53–8.
238. Loh HH, Lim LL, Yee A, Loh HS, Vethakkan SR. Effect of vitamin D replacement in primary hyperparathyroidism with concurrent vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Endocrinol*. 2019 May;44(2).
239. Walker MD, Bilezikian JP. Vitamin D and primary hyperparathyroidism: more insights into a complex relationship. *Endocrine*. 2017 Jan 17;55(1):3–5.
240. Yao L, Guyatt G, Ye Z, Bilezikian JP, Brandi ML, Clarke BL, et al. Methodology for the Guidelines on Evaluation and Management of Hypoparathyroidism and Primary Hyperparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2020 Dec 1;37(11):2404–10.
241. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AWC, Ahmed MM, Dubois SJ, Ho AYY, et al. Alendronate in Primary Hyperparathyroidism: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jul;89(7):3319–25.
242. Yeh MW, Zhou H, Adams AL, Ituarte PHG, Li N, Liu ILA, et al. The Relationship of Parathyroidectomy and Bisphosphonates With Fracture Risk in Primary Hyperparathyroidism. *Ann Intern Med*. 2016 Jun 7;164(11):715–23.
243. Orr LE, Zhou H, Zhu CY, Haigh PI, Adams AL, Yeh MW. Skeletal effects of combined medical and surgical management of primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2020 Jan;167(1):144–8.
244. Orr-Walker BJ, Evans MC, Clearwater JM, Horne A, Grey AB, Reid IR. Effects of Hormone Replacement Therapy on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women With Primary Hyperparathyroidism. *Arch Intern Med*. 2000 Jul 24;160(14):2161.
245. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, Tatnell MA, Reid IR. Effect of Hormone Replacement Therapy on Bone Mineral Density in

- Postmenopausal Women with Mild Primary Hyperparathyroidism. *Ann Intern Med.* 1996 Sep 1;125(5):360–8.
246. Rubin MR, Lee KH, McMahon DJ, Silverberg SJ. Raloxifene Lowers Serum Calcium and Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women with Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Mar 1;88(3):1174–8.
 247. Miyaoka D, Imanishi Y, Kato E, Toi N, Nagata Y, Kurajoh M, et al. Effects of denosumab as compared with parathyroidectomy regarding calcium, renal, and bone involvement in osteoporotic patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine.* 2020 Sep 3;69(3):642–9.
 248. Eller-Vainicher C, Palmieri S, Cairoli E, Goggi G, Scillitani A, Arosio M, et al. Protective Effect of Denosumab on Bone in Older Women with Primary Hyperparathyroidism. *J Am Geriatr Soc.* 2018 Mar 24;66(3):518–24.
 249. Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M, Scumpia S, Sterling LR, Cheng S, et al. Cinacalcet Treatment of Primary Hyperparathyroidism: Biochemical and Bone Densitometric Outcomes in a Five-Year Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Dec 1;94(12):4860–7.
 250. Chandran M, Bilezikian JP, Lau J, Rajeev R, Yang SP, Samuel M, et al. The efficacy and safety of cinacalcet in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and cohort studies. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022 Jun 18;23(3):485–501.
 251. Khan A, Bilezikian J, Bone H, Gurevich A, Lakatos P, Misiorowski W, et al. Cinacalcet normalizes serum calcium in a double-blind randomized, placebo-controlled study in patients with primary hyperparathyroidism with contraindications to surgery. *Eur J Endocrinol.* 2015 May;172(5):527–35.
 252. Brardi S, Cevenini G, Verdacchi T, Romano G, Ponchietti R. Use of cinacalcet in nephrolithiasis associated with normocalcemic or hypercalcemic primary hyperparathyroidism: results of a prospective randomized pilot study. *Archivio Italiano di Urologia e Andrologia.* 2015 Mar 31;87(1):66.
 253. Leere JS, Karmisholt J, Robaczyk M, Lykkeboe S, Handberg A, Steinkohl E, et al. Denosumab and cinacalcet for primary hyperparathyroidism (DENOCINA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 May;8(5):407–17.
 254. Prince RL. Secondary and tertiary hyperparathyroidism. In: Favus MJ (Ed), *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral*

- Metabolism. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2006. p.191. 2006;
255. Wolf M, Weir MR, Kopyt N, Mannon RB, Von Visger J, Deng H, et al. A Prospective Cohort Study of Mineral Metabolism After Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2016 Jan;100(1):184–93.
 256. Tillmann FP, Wächtler C, Hansen A, Rump LC, Quack I. Vitamin D and cinacalcet administration pre-transplantation predict hypercalcaemic hyperparathyroidism post-transplantation: a case-control study of 355 deceased-donor renal transplant recipients over 3 years. *Transplant Res*. 2014 Dec 31;3(1):21.
 257. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004 May 1;19(5):1281–7.
 258. Evenepoel P, Meijers BKI, de Jonge H, Naesens M, Bammens B, Claes K, et al. Recovery of Hyperphosphatemia and Renal Phosphorus Wasting One Year after Successful Renal Transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008 Nov;3(6):1829–36.
 259. Pihlstrøm H, Dahle DO, Mjøen G, Pilz S, März W, Abedini S, et al. Increased Risk of All-Cause Mortality and Renal Graft Loss in Stable Renal Transplant Recipients With Hyperparathyroidism. *Transplantation*. 2015 Feb;99(2):351–9.
 260. Baia LC, Humalda JK, Vervloet MG, Navis G, Bakker SJL, de Borst MH. Fibroblast Growth Factor 23 and Cardiovascular Mortality after Kidney Transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013 Nov;8(11):1968–78.
 261. Paja-Fano M, Martínez-Martínez AL, Monzón-Mendiola A. Retraso diagnóstico y terapéutico en el hiperparatiroidismo primario. Un problema no resuelto. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2020 Jun;67(6):357–63.
 262. Naples R, Shin JJ, Berber E, Jin J, Krishnamurthy VD, Siperstein AE. Recognition of primary hyperparathyroidism: Delayed time course from hypercalcemia to surgery. *Surgery*. 2020 Feb;167(2):358–64.
 263. Lorenz FJ, Beauchamp-Perez F, Manni A, Chung T, Goldenberg D, Goyal N. Analysis of Time to Diagnosis and Outcomes Among Adults With Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Netw Open*. 2022 Dec 27;5(12):e2248332.

264. Asban A, Dombrowsky A, Mallick R, Xie R, Kirklin JK, Grogan RH, et al. Failure to Diagnose and Treat Hyperparathyroidism Among Patients with Hypercalcemia: Opportunities for Intervention at the Patient and Physician Level to Increase Surgical Referral. *Oncologist*. 2019 Sep 1;24(9):e828–34.
265. Quilao RJ, Greer M, Stack BC. Investigating the potential underdiagnosis of primary hyperparathyroidism at the University of Arkansas for Medical Sciences. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* [Internet]. 2020 Aug 29;5(4):773–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lio2.415>
266. Press DM, Siperstein AE, Berber E, Shin JJ, Metzger R, Jin J, et al. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: A population-based analysis from the electronic medical record. *Surgery*. 2013 Dec;154(6):1232–8.
267. Balentine CJ, Xie R, Kirklin JK, Chen H. Failure to Diagnose Hyperparathyroidism in 10,432 Patients With Hypercalcemia. *Ann Surg*. 2017 Oct;266(4):632–40.
268. Alore EA, Suliburk JW, Ramsey DJ, Massarweh NN, Balentine CJ, Singh H, et al. Diagnosis and Management of Primary Hyperparathyroidism Across the Veterans Affairs Health Care System. *JAMA Intern Med*. 2019 Sep 1;179(9):1220.
269. Yu N, Donnan PT, Leese GP. A record linkage study of outcomes in patients with mild primary hyperparathyroidism: The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Aug;75(2):169–76.
270. Hagström E, Kilander L, Nylander R, Larsson EM, Michaëlsson K, Melhus H, et al. Plasma Parathyroid Hormone Is Associated with Vascular Dementia and Cerebral Hyperintensities in Two Community-Based Cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Nov;99(11):4181–9.
271. Kowalski GJ, Buła G, Żądło D, Gawrychowska A, Gawrychowski J. Primary hyperparathyroidism. *Endokrynol Pol*. 2020 Jun 30;71(3):260–70.
272. Cong X, Shen L, Gu X. Current opinions on nephrolithiasis associated with primary hyperparathyroidism. *Urolithiasis*. 2018 Oct 19;46(5):453–7.
273. Neves MC das, Santos RO, Ohe MN. Surgery for primary hyperparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab*. 2022 Nov 16;66(5):678–88.

274. Yeh MW, Wiseman JE, Ituarte PHG, Pasternak JD, Hwang RS, Wu B, et al. Surgery for Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2012 Jun;255(6):1179–83.
275. Kuo EJ, Al-Alusi MA, Du L, Shieh A, Livhits MJ, Leung AM, et al. Surgery for Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2019 Jan;269(1):158–62.
276. Press DM, Siperstein AE, Berber E, Shin JJ, Metzger R, Jin J, et al. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: A population-based analysis from the electronic medical record. *Surgery.* 2013 Dec;154(6):1232–8.
277. Shapey I, Jaunoo S, Hanson C, Jaunoo S, Thrush S, Munro A. Primary hyperparathyroidism: how many cases are being missed? *The Annals of The Royal College of Surgeons of England.* 2011 May;93(4):294–6.
278. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016 Oct 1;151(10):959.