T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

HİPERPARATİROİDİZMİ OLAN HASTALARIN ETYOLOJİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Selçuk KOÇ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Güngör AKÇAY

ERZURUM-2021

ONAY

"Hiperparatiroidizmi olan hastaların etyolojilerinin araştırılması" konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kurulunun 18.03.2020 tarihli 4 no'lu oturumunun 2 no'lu kararı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 05.10.2020 tarih 6 no'lu oturumunun 46 no'lu kararı ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 05.11.2020 tarih ve 9 no'lu oturumunun 8 no'lu kararı ile Prof. Dr. Güngör AKÇAY denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Selçuk Koç tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onay verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **x**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Paratiroid Bezinin Embriyolojisi 3
2.2. Paratiroid Bezinin Anatomisi 3
2.3. Paratiroid Bezinin Histolojisi 3
2.4. Paratiroid Bezinin Fizyolojisi 4
2.4.1. Paratiroid Hormon 4
2.4.1.1 Paratiroid Hormon Plazma Seviyesinin Düzenlenmesi 4
2.4.1.1.1 Hücre Dışı Kalsiyum 4
2.4.1.1.2 Hücre Dışı Fosfor 5
2.4.1.1.3 Kalsitriol 5
2.4.1.1.4 Fibroblast Büyüme Faktörü 23 5
2.4.1.2 Paratiroid Hormon Reseptörleri 5
2.4.1.3 Paratiroid Hormon Biyolojik Etkileri 6
2.5. Paratiroid Bezi Hastalıkları 6
2.5.1 Primer Hiperparatiroidizm 6
2.5.1.1 Primer Hiperparatiroidizmin Etyolojisi 7
2.5.1.1 Primer Hiperparatiroidizmin Kliniği 7
2.5.1.2 Primer Hiperparatiroidizm Tanısı ve Ayırıcı tanı 9
2.5.1.2 Primer Hiperparatiroidizm Tedavisi 10
2.6 Sekonder Hiperparatiroidizm 11
2.7 Tersiyer Hiperparatiroidizm 12
3. GEREÇ VE YÖNTEM **13**
3.1. Etik Kurul Onayı 14
3.2. İstatiksel Analizler 14

4. BULGULAR 16
5. TARTIŞMA 32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 44
KAYNAKLAR 47

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1:Hiperparatirodi Etyolojik Sınıflaması 1
Tablo 2: Hiperkalseminin Klinik Belirtileri ve Bulguları 8
Tablo 3:Tanıya göre yaş ve cinsiyet dağılımları 18
Tablo 4:Kalsiyum düzeyine göre hasta sayı ve dağılım yüzdesi 19
Tablo 5:Fosfat düzeyine göre hasta sayı ve dağılım yüzdesi 20
Tablo 6:Kasiyum düzeyleri ve fosfat düzeylerinin karşılaştırılması 21
Tablo 7:Vitamin D düzeyine göre hasta sayı ve dağılım yüzdeleri 22
Tablo 8:Kasiyum düzeyleri ve vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması 22
Tablo 9:Tanı gruplarının sayı ve dağılım yüzdesi 23
Tablo 10:Tanıya göre laboratuvar tahlillerinin ortalamaları ve standart sapmaları .. 31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Cinsiyet dağılımı 16
Şekil 2: Cinsiyete göre yaş dağılımı 17
Şekil 3: Tanı ve cinsiyete göre yaş ortalaması 17
Şekil 4: Düzeltilmiş serum kalsiyum değerinin dağılımı 19
Şekil 5: Hiperparatiroidide serum fosfat dağılımı 20
Şekil 6: Hiperparatiroidide vitamin D dağılılımı 21
Şekil 7: Tanıya göre ortalama düzeltilmiş serum kalsiyumu 24
Şekil 8: Tanıya göre serum fosfat ortalamaları 25
Şekil 9: Tanıya göre ortalama 25 hidroksi vitamin D değeri 26
Şekil 10: Hiperparatiroidili hastaların serum albumin dağılımı 26
Şekil 11: Tanıya göre ortalama albumin değeri 27
Şekil 12: Hiperparatiroidili hastalarda seum ALP dağılımı 28
Şekil 13: Tanıya göre ALP düzeyi 29
Şekil 14: Hiperparatiroidili hastalarda DPD düzeyi 30

KISALTMALAR DİZİNİ

PTH	: Parathormon
mg/dl	: miligram/ desilitre
g/dl	: gram/ desilitre
ng/ml	: nanogram/ mililitre
mm	: milimetre
mg	: miligram
FGF23	: fibroblast büyüme faktörü 23
CaSR	: kalsiyum algılama reseptörü
mRNA	: mesajcı ribonükleik asit
PTH1R	: Paratiroid hormon 1 resertör
PTHrP	: paratiroid hormon ilişkili peptitin
PTH2R	: Paratiroid hormon 2 reseptör
ALP	: alkalen fosfadaz
DPD	: deoksipiridinolin
PRAD1	: paratiroid adenom 1 geni
MEN1	: multipl endokrin neoplazi 1
CDKN1B	: siklin bağımlı kinaz 1 B
SPSS 26.0	: Statistical Package fort he Social Sciences 26.0

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sürecinde bana rehberlik eden saygıdeğer tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Güngör AKÇAY'a teşekkürlerimi sunarım.

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim sürecinde eğitimime katkıda bulunan İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma, asistan arkadaşlarıma ve tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlık sürecinde her zaman yanımda olan ve bana destek olan eşime sonsuz teşekkürler.

Selçuk KOÇ

ÖZET

Hiperparatiroidizmi olan hastaların etyolojilerinin araştırılması

Amaç: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'ne başvuran hiperparatiroidili hastaların altta yatan nedenlerinin (etyolojisi) irdelenmesidir. Bu sayede hiperparatiroidili hastaların tedavi seçenekleri hakkında bilgi elde edilecektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'ne 2017 ile 2021 tarihleri arasında başvuran PTH düzeyi 88 pg/ml üzeri, 18 yaş ve üzeri olan hastalar alındı. Bu hastaların demografik özelliklerinden yaş ve cinsiyetleri incelendi. Klinik olarak böbrek nakli ameliyatı olup olmadıklarına bakıldı. Laboratuvar bulgularından ise serum PTH düzeyi (pg/ml), serum kalsiyum düzeyi (mg/dl), serum albümin düzeyi (g/dl), serum fosfat düzeyi (mg/dl), serum 25 hidroksi vitamin D düzeyi (ng/ml) geriye dönük olarak incelendi. Yapılan incelemelerde serum kalsiyum değeri yerine düzeltilmiş kalsiyum değeri kullanıldı. PTH 88 pg/ml'den büyük olan hastaların hiperkalsemisi ve/veya hipofosfatemisi olup aynı zaman da böbrek nakli öyküsü olan hastalara tersiyer hiperparatiroidi tanısını koyduk. PTH 88 pg/ml'den büyük olan hastaların hiperkalsemisi ve/veya hipofosfatemisi olup böbrek nakli öyküsü olmayan hastalara primer hiperparatiroidi tanısını koyduk. PTH 88 pg/ml'den büyük olan hastaların hiperkalsemisi olmayan ve/veya vitamin D değeri normalden düşük olan hastalara ise sekonder hiperparatiroidi tanısını koyduk. Daha sonra bu tanıları olan hastaların toplam hasta grubundaki yüzdeleri hesaplandı. Tanıya göre yaş dağılımı, cinsiyet dağılımı, laboratuvar değerleri incelendi.

Bulgular: Çalışmamıza alınan 371 hastanın; 178'i (%48) erkek hasta, 193'ü (%52) kadın hastaydı. Bütün hastaların yaş ortalaması 56,82 ± 18,44 olarak hesaplandı. Çalışmaya alınan 36 (% 9,7) hastaya primer hiperparatiroidi tanısı, 326 (% 87,9) hastaya sekonder hiperparatiroidi tanısı, 9 (% 2,4) hastaya tersiyer hiperparatiroidi tanısı konuldu. Primer hiperparatiroidi tanısı olan hastaların düzeltilmiş serum kalsiyum değeri ortalaması 10,54 ± 0,75 mg/dl, serum fosfat değeri ortalaması 3,23 ± 0,86 mg/dl, serum 25 hidroksi vitamin D değeri ortalaması 36,65 ± 4,89 ng/ml idi. Sekonder hiperparatiroidi tanısı olan hastaların düzeltilmiş serum

kalsiyum değeri ortalaması 8,91 ± 0,68 mg/dl, serum fosfat değeri ortalaması 4,07 ± 1,43 mg/dl, serum 25 hidroksi vitamin D değeri ortalaması 12,48 ± 8,46 ng/ml idi. Tersiyer hiperparatiroidi tanısı olan hastaların düzeltilmiş serum kalsiyum değeri ortalaması 10,76 ± 0,51 mg/dl, serum fosfat değeri ortalaması 2,76 ± 0,66 mg/dl, serum 25 hidroksi vitamin D değeri ortalaması 48,13 ± 21,43 ng/ml idi.

Sonuç: Çalışmamızda etyolojik sınıflamaya göre en sık sekonder hiperparatiroidi görüldü. Sonrasında primer hiperparatiroidi görüldü. En az görülen ise tersiyer hiperparatiroidiydi. Çalışmamızda hiperparatiroidili hastaların % 9,7'i primer hiperparatiroidi, % 87,9'u sekonder hiperparatiroidi, % 2,4'u tersiyer hiperparatiroididir. Primer hiperparatiroidili ve tersiyer hiperparatiroidili hastaların çoğunlukla hiperkalsemik ve normofosfatemik oldukları gözlendi. Sekonder hiperparatiroidili hastalar ise çoğunlukla normokalsemik ve normofosfatemikti. Primer ve tersiyer hiperparatiroidili hastaların 25 hidroksi vitamin D düzeyleri normal sınırda, sekonder hiperparatiroidili hastaların ise 25 hidroksi vitamin D düzeyleri normalın altındaydı.

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

ABSTRACT

Investigation of the etiology of patients with hyperparathyroidism

Aim: To examine the underlying causes (etiology) of patients with hyperparathyroidism who applied to Atatürk University Medical Faculty Research Hospital. In this way, information about the treatment options of patients with hyperparathyroidism will be obtained.

Material and Method: Patients with PTH level above 88 pg / ml, 18 years of age and above who went to Atatürk University Faculty of Medicine Research Hospital between 2017 and 2021 were included in our study. Age and gender were analyzed among the demographic characteristics of the patients. Clinically, it was checked whether they had kidney transplant surgery or not. Laboratory findings include serum PTH level (pg / ml), serum calcium level (mg / dl), serum albumin level (g / dl), serum phosphate level (mg / dl), serum 25 hydroxyvitamin D level (ng / ml) It was examined retrospectively. In the examinations, corrected calcium value was used instead of serum calcium value. We made the diagnosis of tertiary hyperparathyroidism in patients with hypercalcemia and / or hypophosphatemia in patients with PTH greater than 88 pg / ml and also with a history of kidney transplantation. We made the diagnosis of primary hyperparathyroidism in patients with PTH greater than 88 pg / ml with hypercalcemia and / or hypophosphatemia and no history of kidney transplantation. We made the diagnosis of secondary hyperparathyroidism in patients with PTH greater than 88 pg / ml without hypercalcemia and / or those with lower than normal vitamin D values. Then the percentages of patients with these diagnoses in the total patient group were calculated. Age distribution, gender distribution, and laboratory values were analyzed according to diagnosis.

Results: Among the 371 patients included in our study; 178 (48%) were male patients, 193 (52%) were female patients. The mean age of all patients was calculated as 56.82 ± 18.44 years. Thirty-six (9.7%) patients included in the study were diagnosed with primary hyperparathyroidism, 326 (87.9%) patients were diagnosed with secondary hyperparathyroidism, and 9 (2.4%) patients were diagnosed with tertiary

hyperparathyroidism. In patients with a diagnosis of primary hyperparathyroidism, the mean corrected serum calcium value was 10.54 ± 0.75 mg/dl, the mean serum phosphate value was 3.23 ± 0.86 mg/dl, and the mean serum 25 hydroxy vitamin D value was 36.65 ± 4.89 ng/ml. In patients with a diagnosis of secondary hyperparathyroidism, the mean corrected serum calcium value was 8.91 ± 0.68 mg/dl, the mean serum phosphate value was 4.07 ± 1.43 mg/dl, and the mean serum 25 hydroxy vitamin D value was 12.48 ± 8.46 ng/ml. In patients diagnosed with tertiary hyperparathyroidism, the mean corrected serum calcium value was 10.76 ± 0.51 mg/dl, the mean serum phosphate value was 2.76 ± 0.66 mg/dl, and the mean serum 25 hydroxy vitamin D value was 48.13 ± 21 ng/ml.

Conclusion: According to the etiological classification, secondary hyperparathyroidism was the most common in our study. Then primary hyperparathyroidism was observed. the least common was tertiary hyperparathyroidism. In our study, 9,7 percent of the patients with hyperparathyroidism had primary hyperparathyroidism, 87,9 percent had secondary hyperparathyroidism and 2,4 percent had tertiary hyperparathyroidism. It was observed that patients with primary hyperparathyroidism and tertiary hyperparathyroidism were mostly hypercalcemic and normophosphatemic. Patients with secondary hyperparathyroidism were mostly normocalcemic and normophosphatemic. The 25 hydroxy vitamin D levels of the patients with primary and tertiary hyperparathyroidism were within the normal range, and the 25 hydroxy vitamin D levels of the patients with secondary hyperparathyroidism were below normal.

Keywords: Hyperparathyroidism, primary hyperparathyroidism, secondary hyperparathyroidism, tertiary hyperparathyroidism

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Paratiroid bezleri, ilk kez insanda, İsveçli bir tıp öğrencisi olan Ivor Sandstrom tarafından fonksiyonları bilinmeyen kaba anatomik ve mikroskobik özellikleriyle tanımlamış ve 'glandulae parathyroidea' olarak adlandırmıştır(1). Paratiroid bezleri, tiroid bezinin arkasında bulunan 2 sağda, 2 solda 4 adet mercimek büyüklüğünde bezdir ve parathormon(PTH) salgılar. Parathormon 115 aminoasitli olarak üretilir (pre-pro-PTH), sonra bir kısmı kesilir pro-PTH olur, sonra bir kısmı daha kesilir ve parathormon 84 aminoasitten oluşan bir proteine dönüşür.

Serum kalsiyum düzeyleri parathormonun salınımını belirler. Düşük kalsiyum düzeyi parathormon salınımını artırır. Parathormon böbreklerden kalsiyum geri emilimini artırır, fosfor geri emilimini azaltır. Böbrekte 1,25-dihidroksi vitamin D sentezini artırarak Vitamin D aracılığıyla bağırsaktaki kalsiyum emilimini artırır. Parathormon kalsiyumun kemikten kana geçmesini sağlar.

Hiperparatiroidizm, hiperkalsemi, hipofosfatemi, hiperkalsüri ve hipofosfatüriye yol açar. Kronik dönemde ise nefrolitiazis, hipertansiyon, gastrointestinal hastalıklar, osteoporoz, nöropsikiyatrik ve nöromuskuler hastalıklara neden olur. Hiperparatiroidi primer, sekonder ve tersiyer olarak 3 grupta incelenir (Tablo 1)(2,3).

Tablo 1:Hiperparatirodi Etyolojik Sınıflaması

	Parathormon	Ca++
Primer Hiperparatiroidi	Normal veya yüksek	Yüksek
Sekonder Hiperparatiroidi	Yüksek	Düşük veya normal
Tersiyer Hiperparatiroidi	Çok yüksek	Yüksek

Primer hiperparatiroidizm, paratiroid hormonun hiperkalsemi, hipofosfatemi ve artan 1,25 dihidroksi vitamin D'e uygunsuz olarak yüksek seyrettiği durum olarak tanımlanır. Primer hiperparatiroidizme % 80 bir adenom, % 2-4 birden fazla sayıda

adenom, % 15-20 hiperplazi ve % 0.5-1 karsinom neden olmaktadır (4). Olguların 3/4'ünden fazlasında klinik bulgular saptanmamaktadır (4).

Sekonder hiperparatiroidizm serum kalsiyum düzeylerinin kronik düşüşüne neden olan herhangi bir duruma bağlı serum kalsiyum dengesini sürdürmek için parathormon salınımının artmasıdır. Düşük serum kalsiyum düzeyleri paratiroid bezlerinin kompansatuar aşırı aktivitesine neden olur. Kronik böbrek hastalığı sekonder hiperparatiroidizmin sık nedenidir. Bunun dışında diyette uygunsuz kalsiyum alımı, malabsorbsiyon ve vitamin D yetmezliğini içeren diğer hastalıklar bu duruma neden olur (5)

Tersiyer hiperparatiroidizm, sekonder hiperparatiroidizmden sonra altta yatan nedenin düzeltilmesine rağmen, parathormon yüksekliğinin devam etmesidir. Paratiroid bezler ototomi kazanmıştır. Sıklıkla böbrek transplantasyonuna rağmen, parathormon düzeylerinin düşmemesi ile ortaya çıkar.

Çalışmanın amacı: Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'ne başvuran hiperparatiroidili hastaların altta yatan nedenlerinin (etyolojisi) irdelenmesidir. Bu sayede hiperparatiroidili hastaların tedavi seçenekleri hakkında bilgi elde edilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Paratiroid Bezinin Embriyolojisi

Paratiroid bezleri genellikle (%84) ikisi süperior, ikisi de inferior olmak üzere dört adettir(6). Paratiroid bezleri endodermal epitel hücrelerinden köken alırlar. Süperior paratiroid bezleri dördüncü brankial keselerden köken alırlar ve tiroid loblarıyla yakından ilişkilidirler. Kısa bir embriyolojik iniş çizgisine sahiptirler(7). İnferior paratiroid bezleri üçüncü brankial keseden köken alırlar, timus ile yakından ilişkilidirler ve daha uzun embriyolojik iniş çizgisine sahiptirler. Bu yüzden inferior paratiroid bezlerinin anatomik lokalizasyon çeşitliği daha fazladır(7).

2.2. Paratiroid Bezinin Anatomisi

Normal paratiroid bezleri 5x4x2 mm boyularında ve 35-50 mg ağırlığındadır (9). Paratiroid bezleri makroskopik olarak çok farklı şekil ve renkte görülebilir(6,10).

Süperior paratiroid bezleri tiroid loblarının genellikle orta ve üst posteriolateral kısmında bulunur. Tiroid yüzeyel fasyasının altında, rekurren laringeal sinirin arkasında bulunurlar. İnfeiror paratiroid bezleri tiroid loblarının alt kısmında, tiroid kapsülü içinde, rekürren laringeal sinirin önünde bulunur. Ektopik olarak süperior tiroid bezleri genellikle paraözofajial yerleşimli; inferior paratiroid bezler ise timüs veya mediastinal yerleşimlidir(11).

Paratiroid bezleri inferior tiroid arterler tarafından beslenmektedir(7).Venoz sistem ise tiroid venleriyle toplanır ve internal juguler vene dökülür.

2.3. Paratiroid Bezinin Histolojisi

Paratiroid bezlerinde parankim hücreleri esas hücreler, oksifil hücreler, transizyonel onkositik hücreler ve sağlıklı yetişkin insanlarda nadiren görünen berrak hücrelerden oluşur. Esas hücreler parathormon salgılayan, glikojen içeren hücreler

olup puberteye kadar bezde sadece bu hücreler bulunur. Oksifil hücreler çok sayıda mitokondri içerir.

2.4. Paratiroid Bezinin Fizyolojisi

Paratiroid bezler salgıladıkları paratiroid hormon(PTH) ile kalsiyum ve fosfor dengesini sağlamaktadırlar(12).

2.4.1. Paratiroid Hormon

PTH, paratiroid bezinde esas hücrelerde 115 amino asidden oluşan pre-pro-PTH olarak sentezlenir. Sonra amino ucundan kesilerek 90 amino asidden oluşan pro-PTH oluşur. Bu iki formda biyolojik olarak inaktiftir. Son bir kesimden sonra 84 amino asidden oluşan aktif PTH oluşur. Üretim süreci bir saatten kısa bir sürede gerçekleşir. Hipokalseminin uyarmasıyla saniyeler içinde ekzositoz ile aktif PTH salgılanır(13).

PTH, esas olarak karaciğer ve böbrekte parçalanarak amino ve karboksil terminal fragmanlarına dönüşür. Bu fragmanlar böbrek tarafından plazmadan uzaklaştırılır. PTH'nın yarı ömrü iki ile dört dakika kadardır. Normal deneklerde plazmada immunoreaktif yöntemlerle ölçülen PTH'nın %5-30'u bozulmamış PTH, %70-90'ı karboksil terminal PTH, %<1'i ise amino terminal PTH'dır.

2.4.1.1 Paratiroid Hormon Plazma Seviyesinin Düzenlenmesi

Plazma PTH seviyesini düzenlenmesi hücre dışı kalsiyum, hücre dışı fosfat, kalsitriol, fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) ile olur.

2.4.1.1.1 Hücre Dışı Kalsiyum

Hücre dışı kalsiyum ile PTH salgısı arasındaki ilişki hem in itro hem de in vivo çalışmalar ile kanıtlanmış olup ters sigmoidal bir eğri şeklindedir(14,15).

Serum iyonize kalsiyum değerindeki 0,1 mg/dl kadar bir düşüş dakikalar içinde serum PTH seviyesinde artışa neden olur.Ayrıca serum iyonize kalsiyum değerindeki

artış serum PTH değerinde hızla düşüşe neden olur. Kalsiyum, paratiroid hücrelerindeki aşırı hassas kalsiyum algılama reseptörü(CaSR) aracılığıyla serum PTH düzeyini düzenler(16). Hipokalsimi durumunda kalsiyum esas hücre yüzeyindeki CaSR'ye yeterince bağlanamaz. Saniyeler içinde salgı veziküllerinde bulunan PTH plazmaya salınır. Dakikalar içinde PTH'nın karaciğer ve böbrekte hücre içi bozulmasında azalma olur. Saatler içinde PTH üretiminden görevli mRNA üretimi artar. Günler içerisinde ise paratiroid hücre plazizi gelişir(17).

2.4.1.1.2 Hücre Dışı Fosfor

Hiperfosfateminin PTH mRNA artırarak ve paratiroid hücre hiperplazisi yaparak PTH plazma düzeyini artırdığını gösteren kanıtlar mevcut(18-20). Bu etkilerini hiperfosfatamiye bağlı gelişen hipokalsemiye bağlı olabilir fakat serum fosfatındaki küçük yükselmeler PTH salgısını artıracak kadar serum kalsiyum seviyesini düşürmez(21). Yapılan çalışmalarda hiperfosfateminin serum kasiyum değerinden bağımsız olarak serum PTH değerini yükselttiğini göstermektedir(18-20).

2.4.1.1.3 Kalsitriol

Paratiroid hücreleri D vitamini reseptörü içerir. Kalsitriol PTH mRNA sentezini inhibe ederek PTH sentezini azaltır(17). Ayrıca paratiroid hücre proliferasyonunu inhibe eder.

2.4.1.1.4 Fibroblast Büyüme Faktörü 23

FGF23 fosfatürik etkiye sahiptir. FGF23'ün doğrudan PTH sentezini ve salgılanmasını inhibe edici etkisi vardır(22,23).

2.4.1.2 Paratiroid Hormon Reseptörleri

Bilinen 2 çeşit PTH reseptörü vardır. Paratiroid hormon 1 resertör(PTH1R) PTH, amino terminal fragman PTH ve paratiroid hormon ilişkili peptitin(PTHrP) bağlandığı reseptördür(24). Bu reseptör kemik, böbrek, meme, deri, kalp, kan

damarları ve pankreasta vardır(25). Paratiroid hormon 2 reseptöre(PTH2R) sadece PTH bağlanır, PTHrP bağlanamaz. Merkezi sinir sistemi, kardiyovasvüler sistem, gastrointestinal sistem, testis ve akciğerde bulunur. Kalsiyum dengesi ile ilişkili değildir, ağrı reseptörüdür(26,27).

2.4.1.3 Paratiroid Hormon Biyolojik Etkileri

PTH vücudda kalsiyum ve fosfor dengesinden sorumludur. PTH etkilerini kemik, böbrek ve aktif vitamin D aracılığıyla bağırsaklar üzerinden gösterir.

PTH salgısı kemiklerden kalsiyum ve fosforun plazmaya geçişini uyarır. PTH preosteoblast ve osteoblastlarda bulunan PTH1R bağlanarak osteoblastları aktive eder(25). Osteoblastlar osteoklastları aktive eder.Sonuç olarak kemik yıkımı başlar ve kemikten plazmaya kalsiyum ve fosfar geçer. Kemik yıkımı gösteren plazma alkalen fosfadaz(ALP) ve idrarda deoksipiridinolin(DPD) artar.

Böbrekler kalsiyum ve fosfor dengesinde önemli bir yere sahiptir. Kalsiyum glomerülde filtre edildikten sonra büyük bir kısmı proksimal tübülden pasif taşıma ile reabsorbe olur. Kalsiyum çıkan kalın henle tüpü ve distal tübülden ise aktif taşıma ile geri emilir(28,29). PTH kalsiyumun aktif taşıma ile geri emilimini artırır(30). PTH'nun böbrekte fosfat üzerine etkisi ise proksimal tübülden fosfat emilimini inhibe etmesidir(31,32). Ayrıca PTH kalsidiolün aktif form olan kalsitriole dönüşümünü sağlayan 1-alfa hidroksilazı uyarır. Böylece kalsitriol aracılığıyla bağırsaklardan kalsiyum ve fosfat emilimini dolaylı yoldan artırmış olur.

2.5. Paratiroid Bezi Hastalıkları

Bu bölümde sadece hiperparaidilerden bahsedilecektir.

2.5.1 Primer Hiperparatiroidizm

Primer hiperparatiroidizm, paratiroid hormonun hiperkalsemi, hipofosfatemi ve artan 1,25 dihidroksi vitamin D'e uygunsuz olarak yüksek seyrettiği durum olarak

tanımlanır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmaya göre 1998 ile 2010 yılları arasında primer hiperparatiroidinin insidansi 50/100000'dir(33,34). Her yaşta ortaya çıkabilir fakat genellikle 50-65 yaşlarında görülür(33-35). Kadınlarda 2 kat daha fazla görülür(33).

2.5.1.1 Primer Hiperparatiroidizmin Etyolojisi

Baş ve boyun bölgesine radyoterapi alan kişilerde veya radyasyon mazuziyeti olan kişilerde primer paratiroidi daha sık görülür. Primer hiperparatiroidili hastalar geriye dönük incelendiğinde 20 ile 40 yıl öncesinde radyasyon maruziyeti olduğunu gösteren çalışmalar vardır(36-39). Ayrıca radyoaktif iyot tedavisi alan hastalarda primer hiperparatiroidinin geliştiğini gösteren vaka serileri vardır(40).

Hipokalsemi PTH sagısını artırmaktadır. Düşük kalsiyum alımı olan kişilerde ilerleyen yıllarda primer hiperparatiroidinin geliştiği gösterilmiştir(41).

Genetik bozukluklar primer hiperparatiroidinin etyolojisinde önemli bir yer tutar. Soliter nodüllerin ve karsinomlar monoklonal paratiroid hücrelerinden oluşmaktadır. Primer hiperparatiroidi ile ilişkisi kanıtlanmış genler: PRAD1, MEN1, CDKN1B, HRPT2, RET genleridir.

2.5.1.1 Primer Hiperparatiroidizmin Kliniği

Gelişmiş ülkelerde Primer hiperparatiroidili hastaların %80'i asemptomatiktir(42). Bu hastalar başka bir nedenle alınan plazma kalsiyum değerinin yüksek gelmesi sayesinde tanı alırlar.

2009 yılında uluslararası bir uzman panelinde serum kalsiyum değerinin normal olduğu hiperparatiroidizm ile giden bir primer hiperparatiroidizm fenotipi tanımlanmıştır(43). Bu tanıyı koyabilmek için sekonder hiperparatiroidizm yapan bütün nedenler ekarte edilmelidir. Bu fenotipin kliniği hakkında yeterli veri yoktur. İlerleyen süreçte bu hastalarda hiperkalsemi gelişmekte ancak ne kadar sürede gelişeceğini gösteren veri yoktur.

Primer hiperparatiroidili hastaların %1-2'si paratiroid krizi ile gelir(44). Paratiroid krizinde serum kalsiyumu 15 mg/dl üzerindedir. Hastalar genellikle hiperkalsemiye bağlı santral sinir sistemi disfonksiyonuna bağlı koma, konfüzyon ile başvurur. Ayrıca bulantı, kusma, karın ağrısı ile başvururlar. Bu hastalarda akut pankreatit ve peptik ülser riskide fazladır.

Tablo 2'de hiperkalseminin klinik belirtileri gösterilmektedir.

Tablo 2: Hiperkalseminin Klinik Belirtileri ve Bulguları

Renal	**Gastrointestinal**	**Kas ve iskelet sistemi**	**Nörolojik**	**Kardiyovasküler**
Poliüri Polidipsi Nefrolitiazis Nefrokalsinozis Distal renal tübüler asidoz Nefrojenik diyabetes insupidus Akut ve kronik böbrek yetmezliği	Anoreksia Bulantı Kusma Kabızlık Pankreatit Peptik ülser	Güçsüzlük Kemik ağrısı Osteopeni Osteoporoz	Azalan konsantrasyon Bilinç bulanıklığı Konfüzyon Yorgunluk Stupor Koma	QT kısalması Bradikardi Hipertansiyon

Primer hiperparatiroidinin klasik klinik bulgularına bakacak olursak hiperkalsemi, kemik hastalığı, hipofosfatemi, hiperürisemi ve anemiye bağlı bulgu ve belirtilerden oluşur.

Primer hiperparatiroidinin klasik kemik tutulumu osteitis fibrosa sistikadır. Kemik kistleri, uzun kemiklerde Brown tümörü, kafatasında "tuz ve biber " görünümü olabilmektedir.

Primer hiperparatiroidili hastalarda osteoporoz ve osteopeni daha sık olarak görülür. Ayrıca özellikle vertebra kırığı riskinin arttığını gösteren çalışmalar vardır(46).

Nefrolitiazis primer hiperparatiroidinin klasik renal bulgusudur. Primer hiperparatiroidili hastaların %15-20'sinde görülür(42). Nefrolitiazisli hastaların ise %5'inde primer hiperparatiroidi görülür(47).

Primer hiperparatiroidinin nöropsikiyatrik açıdan uyuşukluk, depresif ruh hali, psikoz, bilişsel işlev bozukluğu yapmaktadır ancak kesin prevelans için yeterli çalışma yoktur(48).

Primer hiperparatiroidi kardiovasküler sistem üzerine hipertansiyon yapması nedeniyle ve şiddetli hiperkalsemiye bağlı QT kısalması yapmasıyla olumsuz etki eder.

2.5.1.2 Primer Hiperparatiroidizm Tanısı ve Ayırıcı tanı

Primer hiperparatiroidizm tanısını hiperkalsemik bir hastada PTH'nin yüksek olmasıyla koyarız. Hiperkalsemisi olan bir hastanın PTH değeri hiperkalsemiye uygunsuz olarak normal gelirse büyük ihtimalle primer hiperparatiroidizdir ancak bu durumda ailesel hipokalsürik hiperkalsemiyi ekarte etmek gerekir. Normokalsemik primer hiperparatiroidi tanısını ise sekonder hiperparatiroidi yapan tüm nedenler dışlandıktan sonra koyarız.

Serum kalsiyum değerine bakarken dikkat edilmesi gereken hususlar vardır. Öncelikle bakılabiliyorsa iyonize serum kalsiyumuna bakmak gerekir(49). Bu mümkün değilse serum kalsiyumuna bakarken serum albüminine de bakılmalı ve düzeltilmiş kalsiyum değeri hesaplanmalıdır. Düzeltilmiş kalsiyum değerine göre değerlendirme yapılmalıdır. Hiperkalsemi yapan malingiteler, granülomatöz hastalıklar, vitamin A ve D toksikasyonu gibi hastalıklarda serum PTH değeri düşük olur. Böylece primer hiperparatiroididen ayırt edilirler. Hiperkalsemisi olan hastaların

kullandığı ilaçlara bakmak gerekir. Tiazid grubu ilaçlar hiperkalsemi yapabilmektedir. Lityum ise hem hiperkalsemi hem de hipokalsemi yapabilmektedir.

Serum PTH değeri primer hiperparatiroidili hastaların % 80-90'ında yüksek, kalan %10-20'inde ise normal sınırlarda ölçülmektedir(15). Serum PTH değeri refarans aralığın altında ise primer hiperparatiroidizm ekarte edilir.

Serum fosfor değeri primer hiperparatiroidili hastalarda azalır, ancak genellikle refarans değerinin alt kısmına yakın normal aralıkta olur.

24 saatlik idrarda kalsiyum değerine bakmak primer hiperparatiroidi tanısı için rutin gerekli değildir. Ancak hiperkalsemisi olan serum PTH değeri normal olan hastalarda ailesel hipokalsirük hiperkalsemi ile primer hiperparatiroidi ayırıcı tanısı için kullanılır.

Kemik turnoverı primer hiperparatiroidide artar ve bunu gösteren kemik yıkım ürünlerinden olan serum ALP ve idrarda DPD miktarları artar. Tanıda yeri yoktur.

2.5.1.2 Primer Hiperparatiroidizm Tedavisi

Semptomatik primer hiperparatiroidizmin küratif tedavisi cerrahidir. PTH salgılayan odağın bulup eksize edilmesi gerekmektedir. Cerrahi tedaviyi hasta kabul etmezse, odak bulunamazsa veya cerrahinin kontrendike olduğu bir durumda hasta izlemi ve koruyucu tedavi önerilmektedir.

Asemptomatik primer hiperparatiroidili hastalar için takip ve koruyucu tedavi önerilmektedir. Bu hastalar için yaygın görüş cerrahi tedavi olmaları gerektiğidir ancak cerrahinin ne zaman yapılacağı konusu tartışmalıdır(50,51). Genel görüş aşağıdaki kriterlerden birinin karşılaması cerrahi tedavi endikasyonu için yeterlidir(52,53):

- Serum kalsiyum değerinin normal üst sınırından 1 mg/dl ve/veya daha fazla yüksek olması

- Vertebra kırığı olması veya kalça, distal radius, femur boynu, lumbar vertebrada osteoporoz tespit edilmesi
- Nefrolitiazis, nefrokalsinozis olması veya kreatinin klirensinin 60 ml/dk'nın altına düşmesi veya 24 saatlik idrarda kalsiyum miktarını 400 mg/gün üzerinde olması
- Hastanın 50 yaşından küçük olması

Cerrahi endikasyonu olmayan hastalara koruyucu tedavi önerilmelidir. Bu hastalar hiperkalsemi yapacak ilaçlardan uzak durmalıdır. Günlük diyetle alınacak kalsiyum 1000 mg'ı geçmemelidir ancak sıkı kısıtlama da yapılmamalıdır. Fiziksel aktivite artırılmalıdır. Günlük altı ile sekiz su bardağı su içilmelidir. D vitamin eksikliği tedavi edilmelidir.

Cerrahi tedavi yapılmadan takip edilen hastaların yıllık serum kalsiyum, kreatinin, kreatinin klirensi ve kemik dansimetrisine bakılmalıdır(52). Nefrolitiazis için yıllık görüntülenme yapmaya gerek yoktur, klinik şüphe olursa görüntüleme yapılmalıdır(52).

2.6 Sekonder Hiperparatiroidizm

Sekonder hiperparatiroidizm düşük serum kalsiyum seviyelerine paratiroid bezinin uygun şekilde PTH salgılamasıyla oluşur. PTH kemikden seruma kalsiyum geçişini ve aktif vitamin D aracılığıyla bağırsaklardan kalsiyum emilimini artırır. Böylece serum kalsiyum seviyelerini normal değerlerde tutmaya çalışır. Sekonder hiperparatiroidi de serum kalsiyum seviyeleri normal veya düşük seviyelerdedir.

Sekonder hiperparatiroidizm nedenlerinden biri kronik böbrek yetmezlidir. Kronik renal yetmezlikte azalmış aktif vitamin D üretimi, hiperfosfatemi ve hipokalsemi PTH salgısının atmasına neden olur(54).

Diyetle alınan kalsiyum miktarının azalması sekonder hiperparatiroidi yapar. Diyetle alım yeterli olsa bile kalsiyum emilim bozukluğu yapan vitamin D eksikliği, çölyak hastalığı, bariatrik cerrahi sonrası, pankreas hastalıkları gibi durumlarda

sekonder hiperparatiroidi gelişmektedir. Ayrıca kalsiyumun böbrekten atılımının arttığı idoyopatik hiperkalsiüri, loop diüretik kullanımında da sekonder hiperparatiroidi olur. Kemikten seruma kalsiyum geçirini azaltan denosumab ve bifosfanat grubu ilaçlar da bu duruma neden olur(54).

Sekonder hiperparatiroidi de altta yatan neden bulunmalı ve tedavi edilmelidir.

2.7 Tersiyer Hiperparatiroidizm

Tersiyer hiperparatiroidizm, sekonder hiperparatiroidizmden sonra altta yatan nedenin düzeltilmesine rağmen, parathormon yüksekliğinin devam etmesidir. Paratiroid bezler ototomi kazanmıştır. Sıklıkla uzun yıllar hemodiyalize giren hastalarda paratiroid bezin otonomi kazanmasıyla ortaya çıkar. Böbrek transplantasyonu yapılan hastaların %15-50'sinde tersiyer hiperparatiroidi geliştiğini gösteren yayınlar vardır(55). Bu hastalarda paratiroid bezinde hiperplazi veya adenom gelişmiştir(56).

Tersiyer hiperparatiroidi klinik olarak sekonder hiperparatiroidizmden çok primer hiperparatiroidizme benzer. Hastalar hiperkalsemi semptom ve bulgularıyla başvurabilir.

Tersiyer hiperparatiroidi hiperkalsemi ve hipofosfatemi ile karakterizedir(57). Bu durumlara tersiyer hiperparatiroidizmin yanında artan aktif vitamin D sentezi ve artan FGF-23 neden olmaktadır. Artan FGF-23 seviyeleri sıklıkla zamanla düşme eğilimindedir(58).

Tersiyer hiperparatiroidi gelişen böbrek nakli yapılan hastalarda mortalite ve allogreft kaybı daha fazla bulunmuştur(59,60). Bundan dolayı önlemek için böbrek nakli öncesi sekonder hiperparatiroidi iyi tedavi edilmelidir. Nakil öncesi hastalara gerekirse paratiroidektomi önerilmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız tek merkezli retrospektif tanımlayıcı bir çalışmadır. Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'ne 2017 ile 2021 tarihleri arasında herhangi bir nedenle başvuran parathormon düzeyi 88 pg/ml üzeri, 18 yaş ve üzeri olan hastalar alındı. Bu hastaların demografik özelliklerinden yaş ve cinsiyetleri incelendi. Klinik olarak böbrek nakli öyküsü olup olmadıklarına bakıldı. Laboratuvar bulgularından ise serum parathormon düzeyi (pg/ml), serum kalsiyum düzeyi (mg/dl), serum albümin düzeyi (g/dl), serum fosfat düzeyi (mg/dl), serum 25 hidroksi vitamin D düzeyi (ng/ml), serum alkalen fosfadaz düzeyi (U/L), serum antigliadin lgA düzeyi, serum antigliadin lgG düzeyi, idrarda deoksipiridinolin düzeyi geriye dönük olarak incelendi. Yapılan incelemelerde serum kalsiyum değeri yerine düzeltilmiş kalsiyum değeri kullanıldı. Düzeltilmiş kalsiyum değeri aşağıdaki formülle hesaplandı.

Düzeltilmiş kalsiyum değeri=(4-serum albumini)x0,8+serum kalsiyumu

Atatürk Üniversitesi Tıp fakültesi Araştırma Hastanesi Laboratuvarı'nda paratiroid hormonun normal aralığı 12-88 pg/ml'dir. PTH 88 pg/dl üzeri olan hastalar hiperparatiroidili olarak tanımlandı. Düzeltilmiş serum kalsiyum değeri 10 mg/dl'nin üzeri olan hastalara hiperkalsemisi olan hastalar; düzeltilmiş serum kalsiyum değeri 8 mg/dl'nin altında olan hastalara ise hipokalsemisi olan hastalar denildi. Hastanemizin laboratuvarında serum 25 hidroksi vitamin D düzeyinin normal aralığı 30 ng/ml ile 100 ng/ml arasında değişmektedir. Serum 25 hidroksi vitamin D değeri 30 ng/ml altında olan hastalara düşük vitamin D seviyeli hastalar denildi. Bu hastalardan serum 25 hidroksi vitamin D değeri 20 ng/ml altında olanlara vitamin D eksikliği, serum 25 hidroksi vitamin D 20-30 ng/ml ise vitamin D yetersizliği tanısı konuldu. Eğer serum 25 hidroksi vitamin D değeri 100 ng/dl ve üzeri ise vitamin D toksikasyonu tanısı konuldu. Serum fosfat değeri 2 mg/dl'nin altında olan hastalara hipofosfatemisi olan hastalar; 4,5 mg/dl üzerinde olan hastalara ise hiperfosfatemili hastalar denildi. Serum alkalen fosfadaz değerinin bizim laboratuvarımızda üst referans sınırı 120 U/L idi. Çalışmamıza alınan hastaların serum alkalen fosfadaz değeri 120 U/L üzeri olanlar ve altında olanlar diye iki grubta inceledik. İdrar deoksipiridinolin düzeyleri erkek ve kadınlar için farklı refarans aralığına sahipti. Cinsiyete göre referans aralığının

üzerinde olan ve olmayan iki grubta inceledik. Bahsi geçen bu laboratuvar parametrelerin ortalama değerlerinin erkekler ve kadınlar arasında fark olup olmadığı incelendi. Ayrıca çalışmamıza alınan hiperparatiroidizmli hastalardan kaç kişinin bu parametrelerin referans aralığının üstünde veya altında olduğuna bakıldı ve yüzdeleri hesaplandı.

PTH 88 pg/ml'den büyük olan hastaların hiperkalsemisi ve/veya hipofosfatemisi olup aynı zaman da böbrek nakli öyküsü olan hastalara tersiyer hiperparatiroidi tanısını koyduk. PTH 88 pg/ml'den büyük olan hastaların hiperkalsemisi ve/veya hipofosfatemisi olup böbrek nakli öyküsü olmayan hastalara primer hiperparatiroidi tanısını koyduk. PTH 88 pg/ml'den büyük olan hastaların hiperkalsemisi olmayan ve/veya düşük vitamin D değeri olan hastalara ise sekonder hiperparatiroidi tanısını koyduk. Normokalsemik primer hiperparatiroidi tanılı hastamız yoktu. Daha sonra bu tanıları olan hastaların toplam hasta grubundaki yüzdeleri hesaplandı.

Tanı grupları arasında cinsiyet frekansları, yaş ortalaması, serum kalsiyum ortalaması, serum fosfat ortalaması, serum 25 hidroksi vitamin D ortalaması, serum alkalen fosfataz ortalaması, serum albümin ortalaması hesaplandı. Sonrasında bunlar arasında fark olup olmadığı analiz edildi.

3.1. Etik Kurul Onayı

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.11.2020 tarihindeki 9. Toplantısında alınan 8 nolu karar ile araştırmamızın yapılmasında etik ve bilimsel açıdan bir sakınca olmadığına karar verilmiş ve çalışmaya başlamamıza izin verilmiştir.

3.2. İstatiksel Analizler

Veri toplama yapılırken veriler Microsoft Excel 2016 programına kayıt edilmiştir. Veri toplama bittikten sonra veriler SPSS 26.0 programına aktarıldı. Verilerin analizinde SPSS 26.0 programı kullanıldı. Kategorik verilerin sayısı ve

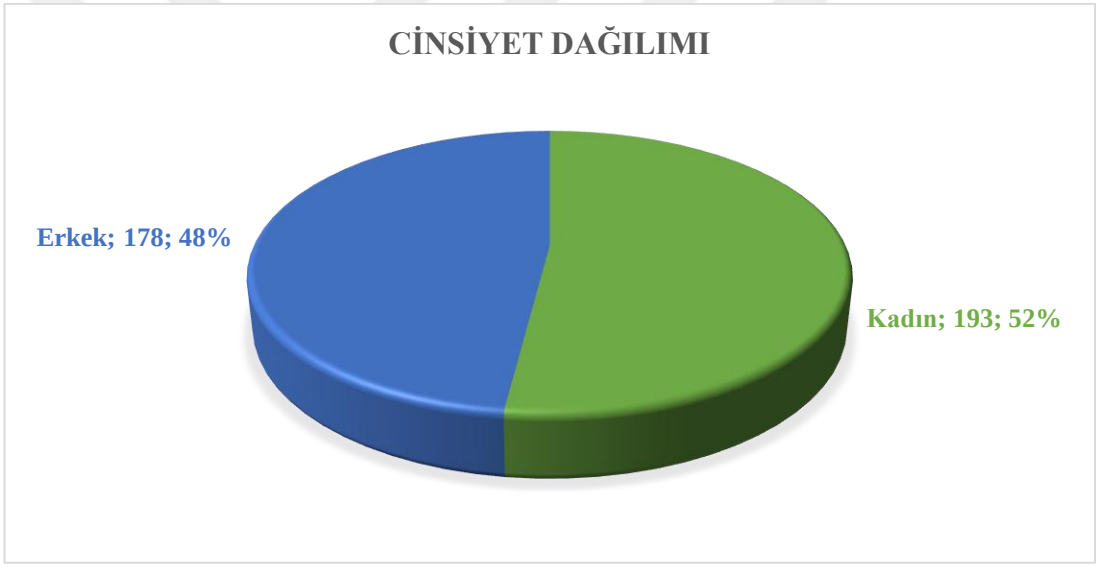
yüzdeleri hesaplandı. İki değişkenli kategorik veriler çapraz tablo oluşturularak sayı ve yüzdeleri hesaplandı. Numerik verilerin ise ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Numerik değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadıkları çarpıklık, basıklık ve normallik testleriyle değerlendirildi. Verilerin karşılaştırılmasında numerik veriler normal dağılıma uymadığı için ikiden fazla bağımsız değişkenli veriler Kruskal Wallis Testi ile iki bağımsız değişkenli veriler ise Mann-Whitney Testi ile karşılaştırıldı. Katagorik veriler ise Ki-kare Testi karşılaştırıldı. İkiden çok değişkenli katagorik verilerde beklenen değer beşin altında olan hücre sayısı % 20'den fazla ise Fisher's Exact Testi kullanıldı. Çalışmamızdaki bütün karşılaştırmalarda $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'ne 2017 ile 2021 yılları arasında herhangi bir nedenle başvuran hiperparatiroidizmi olan, 18 yaş ve üzerindeki 371 hasta retrospektif olarak dahil edildi.

Çalışmamıza alınan 371 hastanın; 178'i (%48) erkek hasta, 193'ü (%52) kadın hastaydı. Çalışmamıza alınan kadın ve erkek hasta sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu(ki kare=0,606 p=0,436).

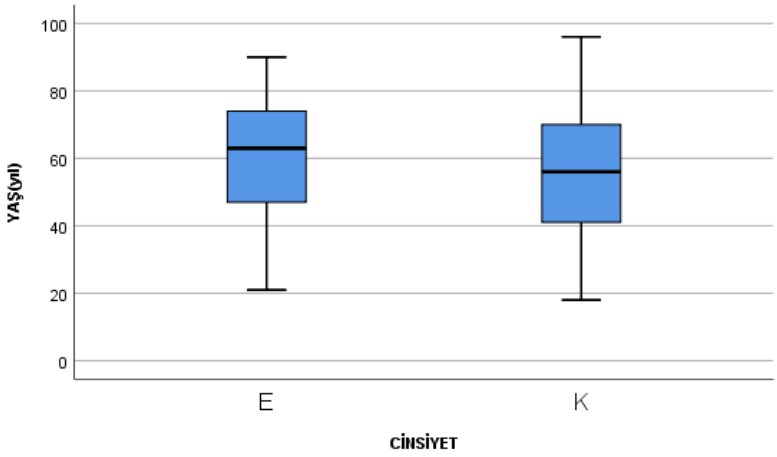
Şekil 1'de çalışmaya alınan hastaların cinsiyet dağılımı görülmektedir.



Şekil 1: Cinsiyet dağılımı

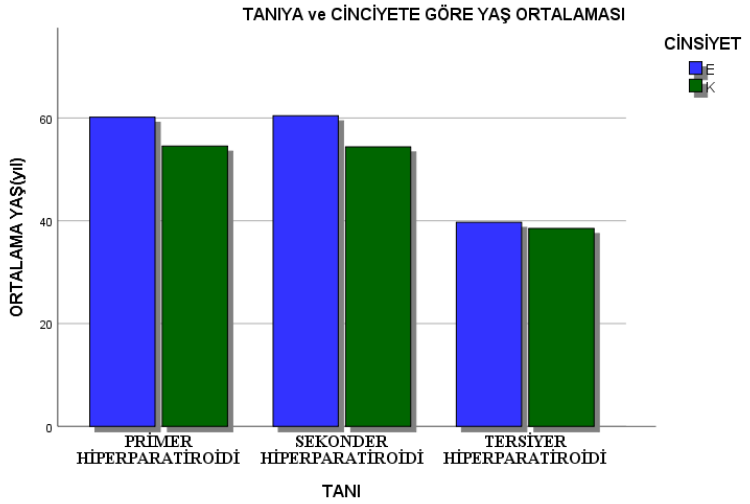
Bütün hastaların yaş ortalaması 56,82 ± 18,44 olarak hesaplandı. Yaşı en küçük hasta 18 yaşında, en büyük hasta 96 yaşındaydı. Erkek hastaların yaş ortalaması 59,61 ± 17,21; kadın hastaların yaş ortalaması 54,24 ± 19,19 idi. Cinsiyete göre yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı(p=0,006).

Cinsiyete göre yaş dağılımı şekil 2'de görülmektedir.



Şekil 2: Cinsiyete göre yaş dağılımı

Primer hiperparatiroidili hastaların yaş ortalaması 56,42 ± 18,06 yıl, sekonder hiperparatiroidili hastaların yaş ortalaması 57,34 ± 18,47 yıl, tersiyer hiperparatiroidili hastaların yaş ortalaması 39,44 ± 9,46 yıldı. Tanıya göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark görüldü(H=8,807 p=0,012). Bu analizde Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. Tanı grupları kendi aralarında ikişerli karşılaştırıldığında primer ve sekonder hiperparatiroidili hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu(p= 0,68). Primer ve tersiyer hiperparatiroidili hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark vardı(p=0,006). Sekonder ve tersiyer hiperparatiroidili hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark vardı(p=0,003). Bu analizler Mann-Whitney Testi ile yapıldı.



Şekil 3: Tanı ve cinsiyete göre yaş ortalaması

Primer hiperparatitoidili hastaların 12'i (% 33,3) erkek, 24'ü (% 66,7) kadın hastaydı, isatistiksel olarak anlamlı fark vardı(ki kare=4 p=0,046). Sekonder hiperparatiroidili hastaların 159'u (% 48,7) erkek, 167'i (% 51,3) kadındı, istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu(ki kare=0,196 p=0,658). Tersiyer hiperparatiroidili hastaların 7'i (% 77,8) erkek, 2'i (% 22,2) kadındı, istatistiksek değerlendirme için yeterli örneklem yoktu. Tanıya göre cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi(p=0,04). Bu analiz iki hücrede beklenen değer beşten küçük olduğu için Fisher's Exact Testi ile yapılmıştır.

Tanıya göre yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3:Tanıya göre yaş ve cinsiyet dağılımları

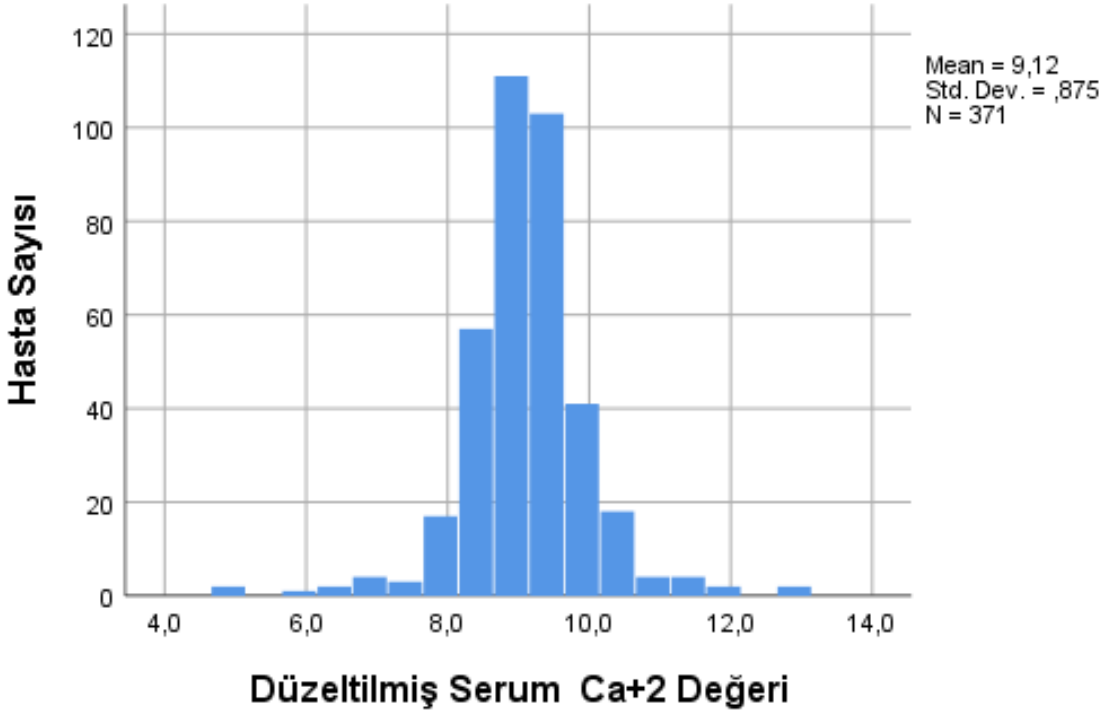
Tanı	**Yaş ± Standart Sapma**	**Cinsiyet Erkek/Kadın**	**Hasta sayısı**
Primer Hiperparatiroidi	56,42 ± 18,06	12/24	36
Sekonder Hiperparatiroidi	57,34 ± 18,47	159/167	326
Tersiyer Hiperparatiroidi	39,44 ± 9,46	7/2	9
Ortalama-Toplam	56,82 ± 18,44	178/193	371

Çalışmaya alınan hastaların düzeltilmiş serum kalsiyum değeri aşağıdaki formülle hesaplandı:

Düzeltilmiş kalsiyum değeri=(4-serum albumini)x0,8+serum kalsiyumu

Çalışmamıza alınan hastaların 45'inde (%12,1) hiperkalsemi, 21'inde (%5,7) hipokalsemi vardı. Geriye kalan 305'i (%82,2) ise nomokalsemikti. Düzeltilmiş kalsiyum değerinin ortalaması 9,12 ± 0,87 mg/dl idi. En küçük değer 4,9 mg/dl, en büyük değer 13 mg/dl idi.

Çalışmamızda düzeltilmiş serum kalsiyum değerininin dağılımı şekil 4'te verilmiştir.



Şekil 4: Düzeltilmiş serum kalsiyum değerinin dağılımı

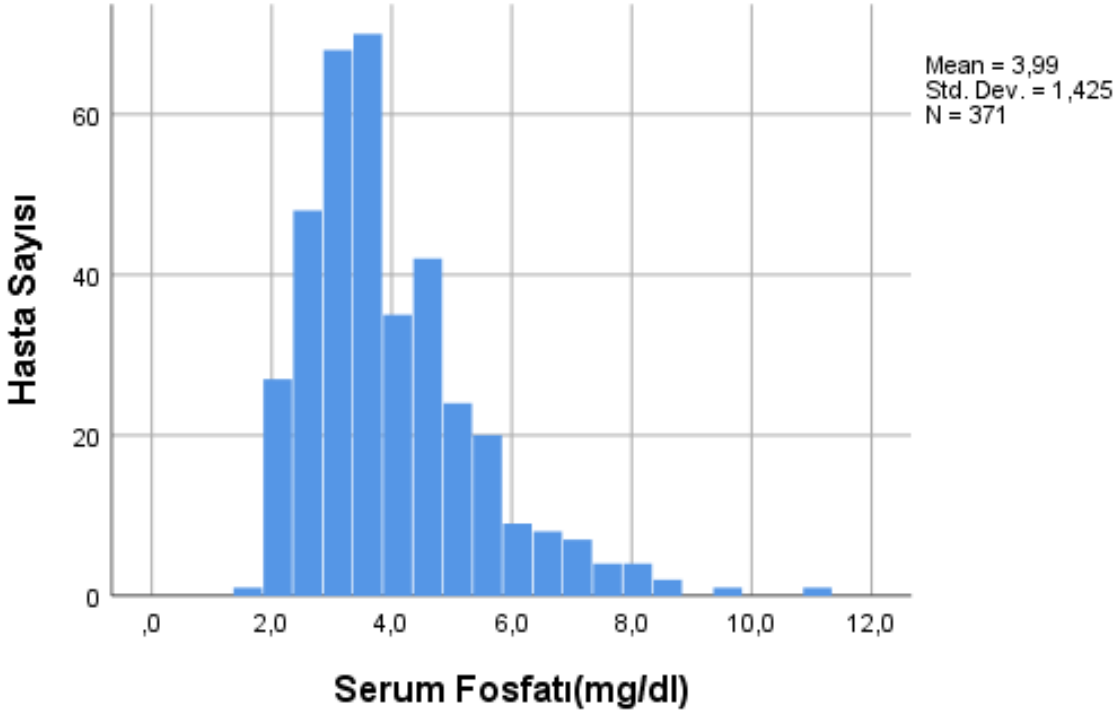
Tablo 4'de Kalsiyum düzeyine göre hasta dağılımı verilmiştir.

Tablo 4:Kalsiyum düzeyine göre hasta sayı ve dağılım yüzdesi

	Sayı	**Yüzde (%)**
Hipokalsemik hastalar	21	5,7
Normokalsemik hastalar	305	82,2
Hiperkalsemik hastalar	45	12,1

Hastaların 2'sinde (% 0,5) hipofosfatemi ve 100'unda (% 27,0) hiperfosfatemi mevcuttu. Geriye kalan 269 (% 72,5) hastanın ise fosfat değeri normal sınırlardaydı. Serum fosfat değerinin ortalaması 3,96 ± 1,41 mg/dl idi. En küçük değer 1,6 mg/dl, en büyük değer 11 mg/dl idi.

Çalışmamıza alınan hiperparatiroidili hastaların serum fosfat düzeyi dağlımı Şekil 5'de verilmiştir.



Şekil 5: Hiperparatiroidide serum fosfat dağılımı

Fosfat düzeyine göre hasta sayı ve dağılım yüzdeleri tablo 5' te verilmiştir.

Tablo 5:Fosfat düzeyine göre hasta sayı ve dağılım yüzdesi

	Sayı	**Yüzde (%)**
Hipofosfatemik hastalar	2	0,5
Normofosfatemik hastalar	269	72,5
Hiperfosfatemik hastalar	100	27,0

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 9'unun (% 2,4) böbrek nakli öyküsü mevcuttu. Hepsinin ameliyatı üzerinden bir yıldan daha fazla zaman geçmişti. Bu hastaların tamamında hiperkalsemisi mevcuttu.

Hiperkalsemisi veya hipofosfatemisi olan böbrek nakli öyküsü olan 9 (% 2,4) hasta vardı. Bu hastalara tersiyer hiperparatiroidi tanısı konuldu. Hiperkalsemisi veya

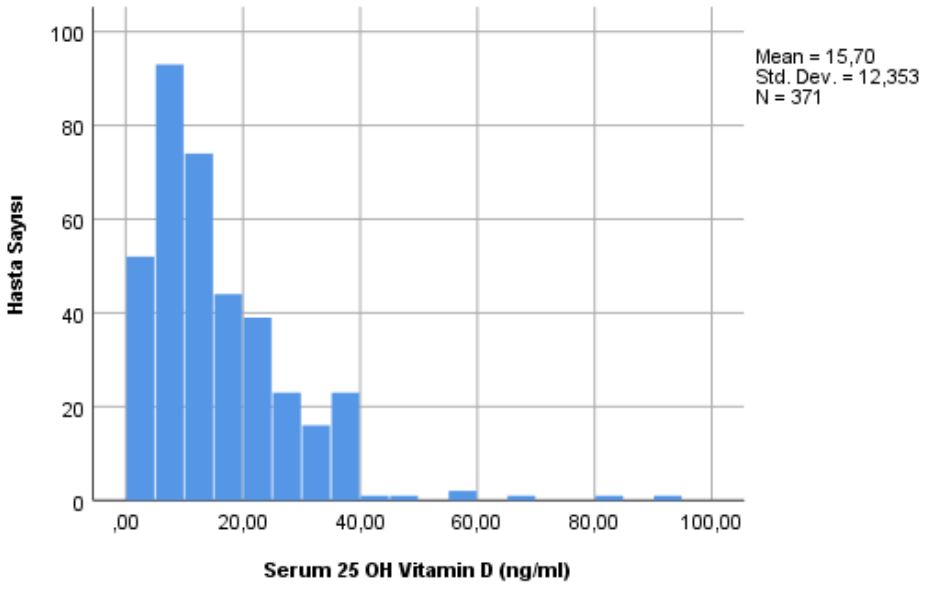
hipofofatemisi olan böbrek nakli öyküsü olmayan 36 (% 9,7) hasta vardı. Bu hastalara primer hiperparatiroidi tanısı konuldu.

Tablo 6 ‘te kalsiyum düzeyi ile fosfat düzeyi çapraz tablo ile gösterilmiştir.

Tablo 6:Kasiyum düzeyleri ve fosfat düzeylerinin karşılaştırılması

	Hipofosfatemi	**Normofosfatemi**	**Hiperfosfatemi**	**Toplam**
Hipokalsemi	0 (% 0)	5 (% 1,3)	16 (% 4,3)	21 (% 5,7)
Normokalsemi	0 (% 0)	221 (% 59,6)	84 (% 22,6)	305 (% 82,2)
Hiperkalsemi	2 (% 0,5)	43 (% 11,6)	0 (% 0)	45 (% 12,1)
Toplam	2 (%0,5)	269 (% 72,5)	100 (% 27,0)	371 (% 100)

Çalışmaya dahil edinen hastaların 325’inde (% 87,6) 25 hidroksi vitamin D düzeyi normal sınırın altındaydı. Bu hastaların ise 263’ünün (% 71) vitamin D eksikliği, 62’sinin (% 17) vitamin D yetersizliği vardı. Geriye kalan 46 (% 12,4) hastanın vitamin D düzeyi normal sınırlardaydı. Vitamin D toksikasyonu tanısı alan hasta yoktu. Vitamin D düzeyi ortalama 15,69 ± 12,35 idi. En küçük değer 0 iken, en büyük değer 94,9 idi.



Şekil 6: Hiperparatiroidide vitamin D dağılılımı

Hiperparatiroidili hastaların serum 25 hidroksi vitamin D değerinin dağılımı Şekil 6'da verilmiştir.

Vitamin D düzeyine göre hasta sayısı ve dağılım yüzdeleri Tablo 7'da verilmiştir.

Tablo 7:Vitamin D düzeyine göre hasta sayı ve dağılım yüzdeleri

	Sayı	**Yüzde (%)**
Düşük Vitamin D Düzeyi	325	87,6
Normal Vitamin D Düzeyi	46	12,4
Yüksek Vitamin D Düzeyi	0	0

Hipokalsemisi veya vitamin D düşüklüğü olan 326 (% 87,9) hasta vardı. Bu hastalara sekonder hiperparatiroidi tanısı konuldu. Bu hastalardan hiçbirinin hiperkalsemisi yoktu. Normokalsemik olan 305 (% 82,2) hastanın tamamında vitamin D düşüklüğü vardı. Normokalsemik primer hiperparatiroidi tanısı konulan hasta olmadı.

Kalsiyum düzeyi ile vitamin D düzeyinin çapraz tablo ile karşılaştırması yapıldı. Tablo 8' de bu karşılaştırma verilmiştir.

Tablo 8:Kasiyum düzeyleri ve vitamin D düzeylerinin karşılaştırılması

	Düşük Vitamin D	**Normal vitamin D**	**Yüksek Vitamin D**	**Toplam**
Hipokalsemi	20 (% 5,4)	1 (% 0,3)	0 (% 0)	21 (% 5,7)
Normokalsemi	305 (% 82,2)	0 (% 0)	0 (% 0)	305 (% 82,2)
Hiperkalsemi	0(% 0)	45 (% 12,1)	0 (% 0)	45 (% 12,1)
Toplam	325 (% 87,6)	46 (% 12,4)	0 (% 0)	371 (% 100)

Çalışmaya alınan 36 (% 9,7) hastaya primer hiperparatiroidi tanısı, 326 (% 87,9) hastaya sekonder hiperparatiroidi tanısı, 9 (% 2,4) hastaya tersiyer hiperparatiroidi tanısı konuldu. İstatistiksel olarak tanı sayıları arasında anlamlı bir fark vardı(ki kare=499,5 p<0,000).

Tanıya gruplarına göre sayı ve dağılım yüzdeleri tablo 9' de verilmiştir.

Tablo 9:Tanı gruplarının sayı ve dağılım yüzdesi

Tanı	**Sayı**	**Yüzde (%)**
Primer hiperparatiroidi	36	9,7
Sekonder hiperparatiroidi	326	87,9
Tersiyer hiperparatiroidi	9	2,4

Primer hiperparatiroidi tanısı olan hastaların serum parathormon değeri ortalaması 288,86 ± 384,57 pg/ml, düzeltilmiş serum kalsiyum değeri ortalaması 10,54 ± 0,75 mg/dl, serum fosfat değeri ortalaması 3,23 ± 0,86 mg/dl, serum 25 hidroksi vitamin D değeri ortalaması 36,65 ± 4,89 ng/ml idi.

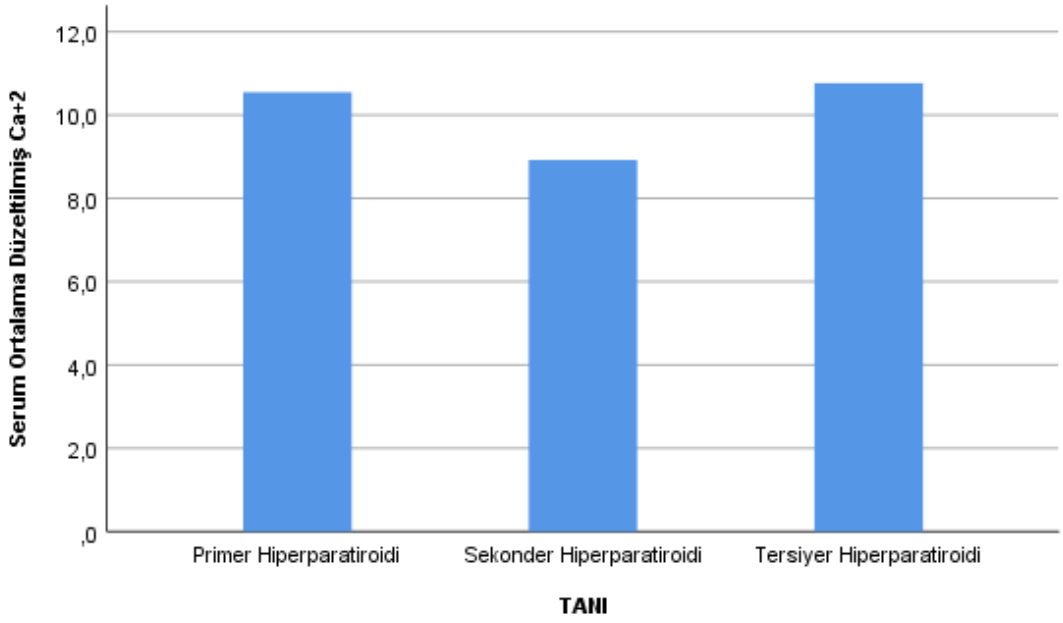
Sekonder hiperparatiroidi tanısı olan hastaların serum parathormon değeri ortalaması 265,74 ± 315,30 pg/ml, düzeltilmiş serum kalsiyum değeri ortalaması 8,91 ± 0,68 mg/dl, serum fosfat değeri ortalaması 4,07 ± 1,43 mg/dl, serum 25 hidroksi vitamin D değeri ortalaması 12,48 ± 8,46 ng/ml idi.

Tersiyer hiperparatiroidi tanısı olan hastaların serum parathormon değeri ortalaması 387,05 ± 584,51 pg/ml, düzeltilmiş serum kalsiyum değeri ortalaması 10,76 ± 0,51 mg/dl, serum fosfat değeri ortalaması 2,76 ± 0,66 mg/dl, serum 25 hidroksi vitamin D değeri ortalaması 48,13 ± 21,43 ng/ml idi.

Tanıya göre düzeltilmiş serum kalsiyum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı(H=118,67 p<0,000). Bu analiz Kruskal Wallis Testi ile yapıldı. Tanıya göre düzeltilmiş serum kalsiyum değerini ikili olarak karşılaştırdığımızda

primer ve sekonder hiperparatiroidi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı(p=0,000). Primer ve tersiyer hiperparatiroidi tanılı hastaların düzeltilmiş serum kalsiyum değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı(p=0,036). Sekonder ve tersiyer hiperparatiroidi tanılı hastaların düzeltilmiş serum kalsiyum değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı(p<0,000). Bu analizler Mann Whitney Testi ile yapıldı.

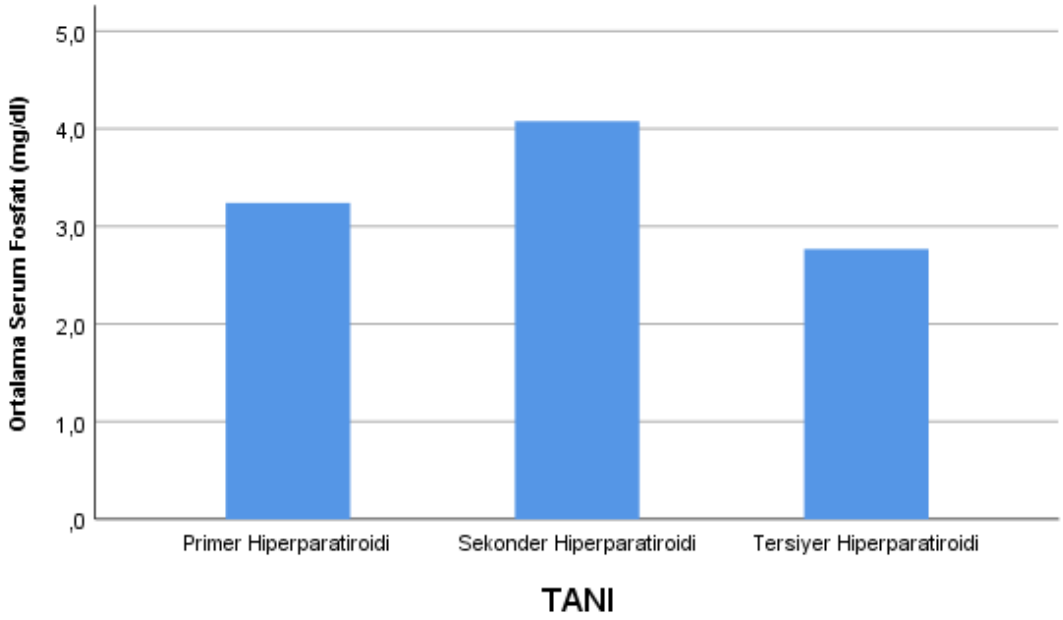
Şekil 7'te hiperparatiroidizmin etyolojik sınıflamasına göre ortalama düzeltilmiş serum kalsiyumu verilmiştir.



Şekil 7: Tanıya göre ortalama düzeltilmiş serum kalsiyumu

Tanıya göre serum fosfat değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı(H=21,28 p<0,000). Bu analiz Kruskal Wallis Testi ile yapıldı. Tanıya göre serum fosfat değerlerini ikili olarak karşılaştırdığımızda primer ve sekonder hiperparatiroidi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı(p=0,001). Primer ve tersiyer hiperparatiroidi tanılı hastaların serum fosfat değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu(p=0,121). Sekonder ve tersiyer hiperparatiroidi tanılı hastaların serum fosfat değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı(p=0,001). Bu analizler Mann Whitney Testi ile yapıldı.

Hiperparatiroidizmin etyolojik sınıflamasına göre serum fosfat ortalamaları şekil 8'te verilmiştir.



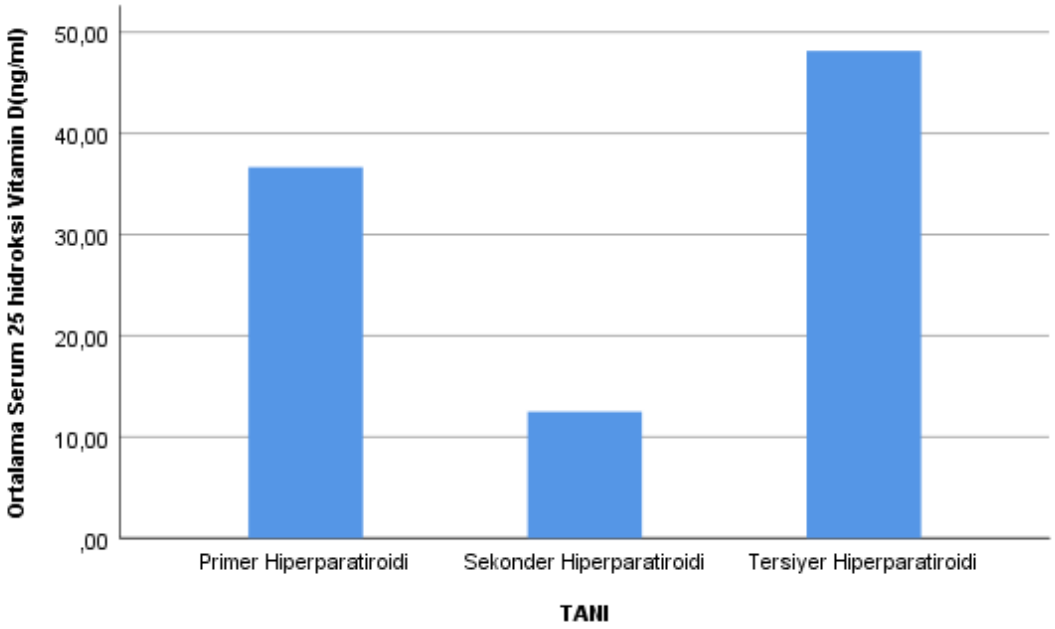
Şekil 8: Tanıya göre serum fosfat ortalamaları

Tanıya göre serum 25 hidroksi vitamin D değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı(H=116,93 p<0,000). Bu analiz Kruskal Wallis Testi ile yapıldı. Tanıya göre serum 25 hidroksi vitamin D değerlerini ikili olarak karşılaştırdığımızda primer ve sekonder hiperparatiroidi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı(p<0,000). Primer ve tersiyer hiperparatiroidi tanılı hastaların serum 25 hidroksi vitamin D değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu(p=0,136). Sekonder ve tersiyer hiperparatiroidi tanılı hastaların serum 25 hidroksi vitamin D değeri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı(p<0,000). Bu analizler Mann Whitney Testi ile yapıldı.

Tanıya göre hastaların serum parathormon değerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(H= 1,35 p=0,507). Bu analiz Kruskal Wallis Testi ile yapıldı.

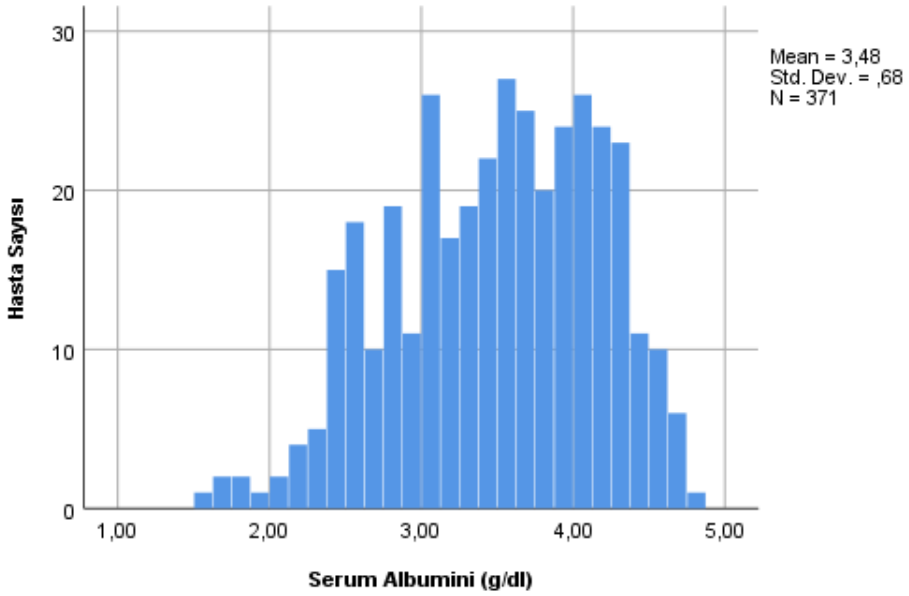
Cinsiyete göre hastaların serum parathormon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(p=0,479). Bu analiz Mann Whitney Testi ile yapıldı.

Hiperparatiroidizmin etyolojik sınıflamasına göre ortalama 25 hidroksi vitamin D değeri şekil'9 da verilmiştir.



Şekil 9: Tanıya göre ortalama 25 hidroksi vitamin D değeri

Çalışmamıza alınan hastaların albümin değerleri ortalaması 3,48 ± 0,68 g/dl idi. En küçük değer 1,59 g/dl, en büyük değer 4,79 g/dl idi. Hiperparatiroidizmli hastaların serum albümin dağılımı şekil 10'da verilmiştir.

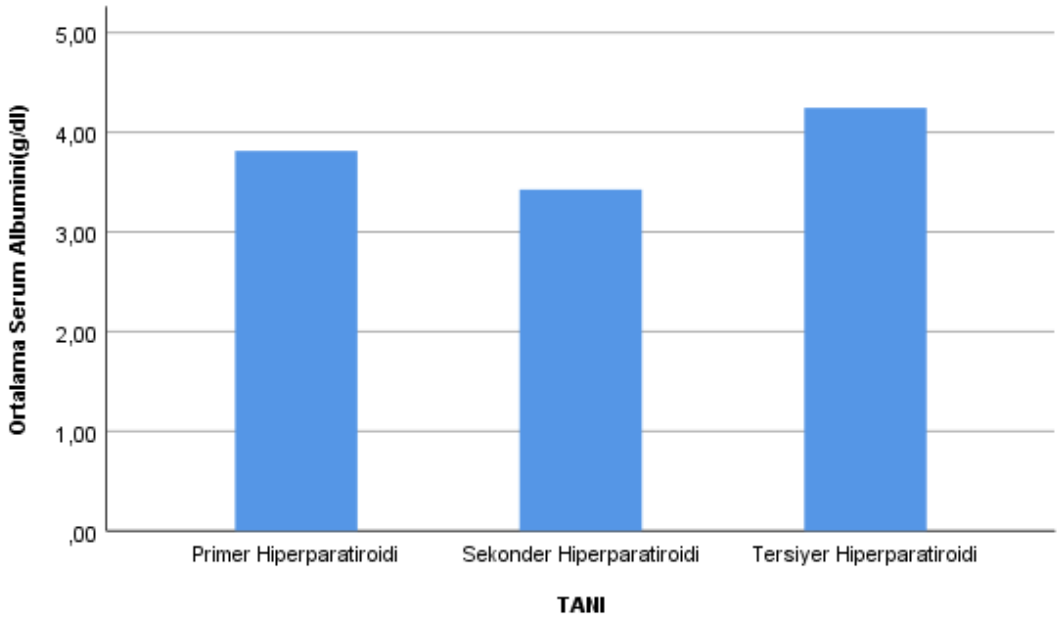


Şekil 10: Hiperparatiroidili hastaların serum albumin dağılımı

Cinsiyete göre serum albümin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu(p=0,093). Bu test Mann Whitney Testi ile yapıldı.

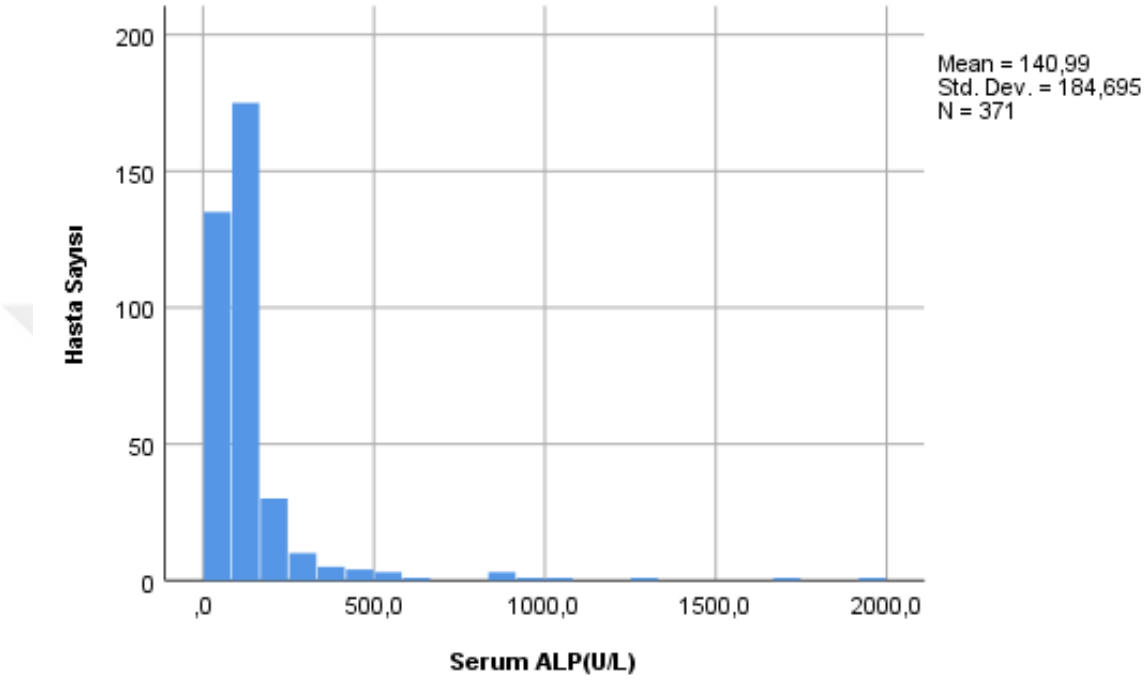
Primer hiperparatiroidili hastataların serum albümin ortalaması 3,81 ± 0,71 g/dl, sekonder hiperparatiroidili hastaların serum albümin ortalaması 3,42 ± 0,66 g/dl ve tersiyer hiperparatiroidili hastaların serum albümin ortalaması 4,24 ± 0,29 g/dl idi. Hiperparatiroidizmin etyolojik sınıflamasına göre serum albümin ortalamaları arasında anlamlı fark vardı(H=24,14 p<0,000). Bu test Kruskal Wallis Testi ile yapıldı. Tanı grupları ikişerli olarak karşılaştırıldı. Primer hiperparatiroidi ve sekonder hiperparatiroidi serum albumin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p=0,001). Primer hiperparatiroidi ve tersiyer hiperparatiroidi serum albumin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,178). Tersiyer hiperparatiroidi ve sekonder hiperparatiroidi serum albumin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (p<0,000). Bu analizler Mann Whitney Testi ile yapılmıştır.

Tanıya göre serum albümin ortalamaları Şekil 11'de verilmiştir.



Şekil 11: Tanıya göre ortalama albumin değeri

Çalışmamıza alınan hastaların ortalama alkalen fosfataz değeri 140,9 ± 184,6 U/L idi. En küçük değer 9,7 U/L, en büyük değer 1938 U/L idi. Erkeklerde 132,8 ± 119,2 U/L, kadınlarda 148,4 ± 229,1 U/L idi. Hiperparatiroidili hastalarda serum alkalen fosfataz dağılımı Şekil 12'de verilmiştir.



Şekil 12: Hiperparatiroidili hastalarda seum ALP dağılımı

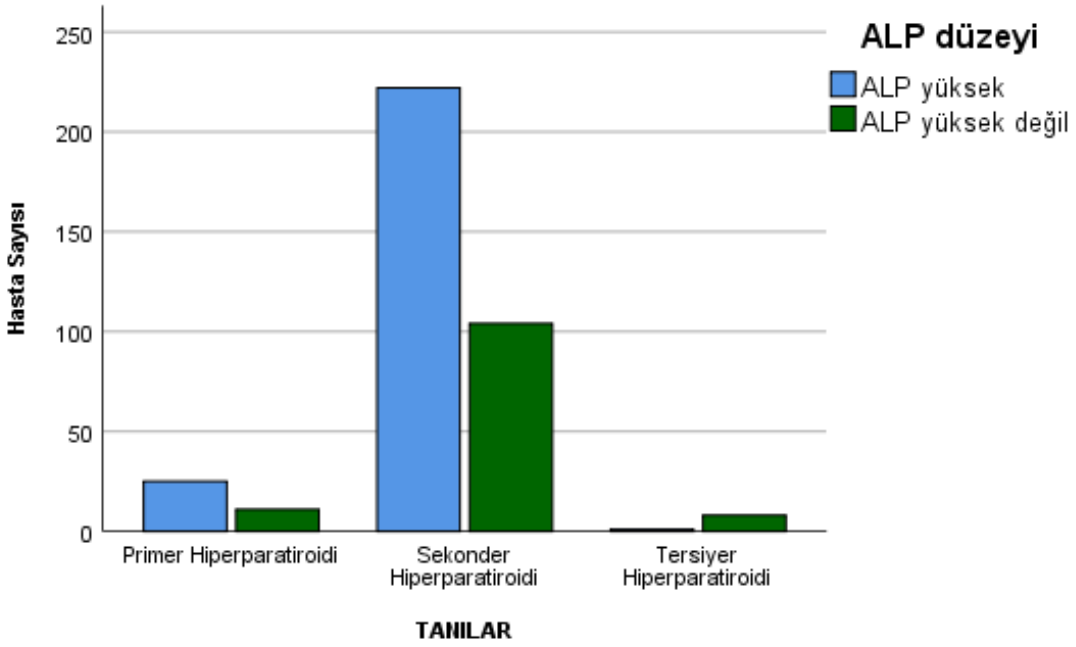
Hiperparatiroidizmin etyolojik sınıflamasına göre hastaların serum alkalen fosfadaz ortalamaları karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü(H=10,42 p=0,005). Bu analiz Kruskal Wallis Testi ile yapıldı. Primer hiperparatiroidili hastaların serum alkalen fosfadaz ortalaması 236,8 ± 442,4 U/L, sekonder hiperparatiroidili hastaların serum alkalen fosfadaz ortalaması 127 ± 124,3 U/L, tersiyer hiperparatiroidili hastaların serum alkalen fosfadaz ortalaması 261,1 ± 165,1 U/l idi. Tanı grupları ikişerli olarak karşılaştırıldı. Primer hiperparatiroidili ve sekonder hiperparatiroidili hastaların serum alkalen fosfadaz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu(p=0,931). Primer hiperparatiroidili ve tersiyer hiperparatiroidili hastaların serum alkalen fosfadaz ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı(p=0,008). Tersiyer hiperparatiroidili ve sekonder hiperparatiroidili hastaların serum alkalen fosfadaz ortalamaları arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı(p=0,001). Bu analizler Mann Whitney Testi ile yapılmıştır.

Primer hiperparatiroidili 36'ı hastanın 25'inin (% 69,4) serum alkalen fosfadaz değeri normal referans aralığından yüksekti. sekonder hiperparatiroidili 326'ı hastanın 222'inin (% 68,1) serum alkalen fosfadaz değeri normal referans aralığından yüksekti. Tersiyer hiperparatiroidili 9'ı hastanın 1'inin (% 11,1) serum alkalen fosfadaz değeri normal referans aralığından yüksekti.

Çalışmamıza alınan 178 erkek ve 193 kadın hastanın ortalama serum alkalen fosfadaz değeri karşılaştırıldı. Cinsiyete göre serum alkalen fosfadaz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0,231). Bu analiz Mann Whitney Testi ile yapılmıştır.

Tanıya göre serum alkalen fosfadaz düzeyi Şekil 12'de verilmiştir.

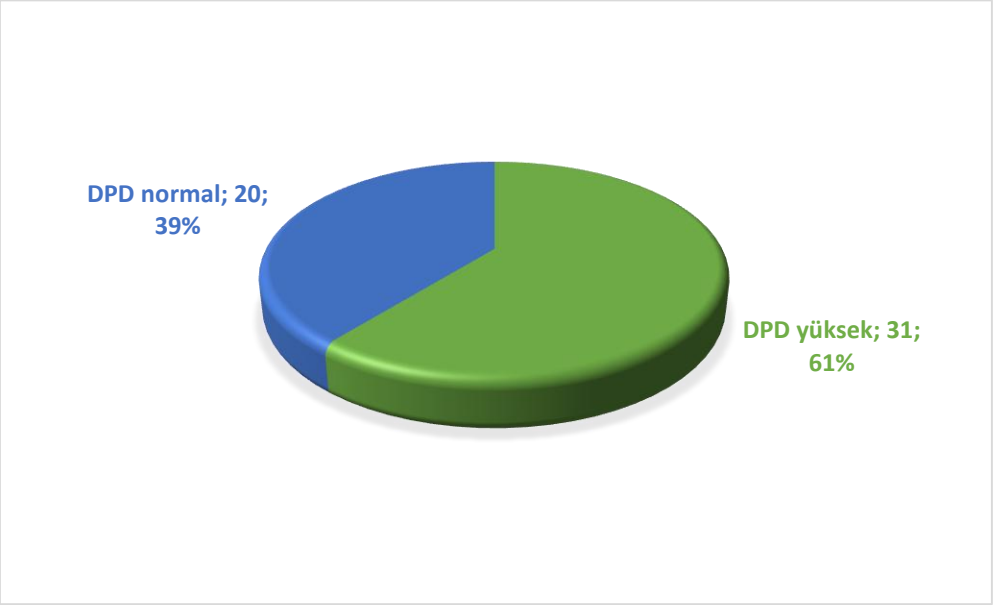


Şekil 13: Tanıya göre ALP düzeyi

Çalışmamıza dahil edilen her hastadan serum antigliadin lgG, serum antigliadin lgA ve idrarda deoksipiridinolin istenmemişti. Çalışmamızda geriye dönük olarak tahlillerine baktığımız 371 hastadan sadece 66'ından (% 17,8) serum antigliadin

lgG istenmişti. Serum antigliadin çalışılan 66 hiperparatiroidili hastanın 3'ünün (% 4,5) değeri normal sınırın üzerindeydi. Çalışmamıza dahil edilen 66'ından (% 17,8) serum antigliadin lgA istenmişti. Bu hastaların hepsinin anti gliadin lgA değeri normal sınırdaydı. Çalışmamıza alınan hastaların 51'inden (% 13,7) idrarda deoksipiridinolin çalışılmıştı. Bu 51 hastanın 31'inde (% 60,8) idrar deoksipiridinolin değeri normal referans aralığından yüksek geldi.

İdrarda deoksipiridinolin düzeyinin Şekil 14' de verilmiştir.



Şekil 14: Hiperparatiroidili hastalarda DPD düzeyi

İdrarda deoksipirinolidin çalışılan 51 hastanın 19'u erkek hastaydı, 32'i kadın hastaydı. Cinsiyete göre ortalama idrarda deoksipirinolin değerleri karşılaştırıldı ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu(p=0,166). Bu analiz Mann Whitney Testi ile yapıldı.

Hiperparatiroidizmli hastaların etyolojik sınıflamaya göre tanılarının laboratuvar tahlilleri ortalamaları ve standart sapma değerleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10:Tanıya göre laboratuvar tahlillerinin ortalamaları ve standart sapmaları

	Primer hiperparatiroidi	**Sekonder hiperparatiroidi**	**Tersiyer hiperparatiroidi**
Ca+2 ortalaması ± SD (mg/dl)	10,54 ± 0,75	8,91 ± 0,68	10,76 ± 0,51
P ortalaması ± SD (mg/dl)	3,23 ± 0,86	4,07 ± 1,43	2,76 ± 0,66
PTH ortalaması ± SD (pg/ml)	288,8 ± 384,5	265,7 ± 315,3	387 ± 584,5
Albümin ortalaması ± SD (g/dl)	3,81 ± 0,71	3,42 ± 0,66	4,24 ± 0,29
ALP ortalaması ± SD (U/L)	236,8 ± 442,4	127 ± 124,3	261,1 ± 165,1
25 OH vitamin D ortalaması ± SD (ng/ml)	36,65 ± 4,89	12,48 ± 8,46	48,13 ± 21,43

5. TARTIŞMA

Çalışmamıza alınan hiperparatiroidizmi olan 18 yaş ve üzeri 371 hastanın 178'i (%48) erkek hasta, 193'ü (%52) kadın hastaydı, istastistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bütün hastaların yaş ortalaması 56,82 ± 18,44 yıl olarak hesaplandı. Erkek hastaların yaş ortalaması 59,61 ± 17,21 yıl, kadın hastaların yaş ortalaması 54,24 ± 19,19 yıldı. Kadınların yaş ortalaması anlamlı olarak daha küçüktü.

Çalışmaya alınan 36 (% 9,7) hastaya primer hiperparatiroidi tanısı, 326 (% 87,9) hastaya sekonder hiperparatiroidi tanısı, 9 (% 2,4) hastaya tersiyer hiperparatiroidi tanısı konuldu. Tanı sayıları anlamlı olarak faklıydı. Normokalsemik primer hiperparatiroidi tanısı alan hasta yoktu.

Primer hiperparatiroidili hastaların yaş ortalaması 56,42 ± 18,06 yıl, sekonder hiperparatiroidili hastaların yaş ortalaması 57,34 ± 18,47 yıl, tersiyer hiperparatiroidili hastaların yaş ortalaması 39,44 ± 9,46 yıldı. Primer ve sekonder hiperparatiroidili hastaların yaş ortalaması arasında fark yoktu, tersiyer hiperparatiroidili hastaların yaş ortalamasından anlamlı olarak daha büyüktüler.

Primer hiperparatiroidili hastaların 12'si erkek, 24'ü kadındı, anlamlı olarak kadın hastalar daha fazlaydı. Sekonder hiperparatiroidili hastaların 159'u erkek, 167'i kadındı, cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu. Tersiyer hiperparatiroidili hastaların 7'si erkek, 2'i kadındı, örneklem sayısının düşük olması nedeniyle istatistik analiz yapılamadı.

Primer hiperparatiroidi tanılı hastaların hepsinin hiperkalsemisi vardı ve hastaların düzeltilmiş serum kalsiyum değeri ortalaması 10,54 ± 0,75 mg/dl idi. Bu hastaların 2'sinin (% 5,6) hipofosfatemisi vardı. Geriye kalan 34'ünün (% 94,4) fosfat değeri normal sınırlardaydı ve serum fosfat değeri ortalaması 3,23 ± 0,86 mg/dl idi. Primer hiperparatiroidili hastaların hepsinin vitamin D düzeyleri normal sınırlardaydı ve serum 25 hidroksi vitamin D değeri ortalaması 36,65 ± 4,89 ng/ml idi.

Sekonder hiperparatiroidili hastaların 21'inin (% 6,4) hipokalsemisi vardı. Geriye kalan 305'i (% 93,6) normokalsemikti ve hastaların düzeltilmiş serum kalsiyum değeri ortalaması 8,91 ± 0,68 mg/dl idi. Bu hastaların 226'ının (% 63,9) fosfat değeri normal sınırdaydı; 100'ünün (% 30,7) ise hiperfosfatemisi vardı ve hastaların serum fosfat değeri ortalaması 4,07 ± 1,43 mg/dl idi. Sekonder hiperparatiroidili hastaların 325'inin (% 99,7) vitamin D değeri düşüktü; 1'inin (% 0,3) ise vitamin D değeri normal sınırlardaydı ve serum 25 hidroksi vitamin D değeri ortalaması 12,48 ± 8,46 ng/ml idi.

Tersiyer hiperparatiroidili hastaların hepsinin hiperkalsemisi vardı ve hastaların düzeltilmiş serum kalsiyum değeri ortalaması 10,76 ± 0,51 mg/dl idi. Bu hastaların hepsinin fosfat değeri normal sınırlardaydı ve serum fosfat değeri ortalaması 2,76 ± 0,66 mg/dl idi. Hastaların vitamin D değeri normal sınırdaydı ve serum 25 hidroksi vitamin D değeri ortalaması 48,13 ± 21,43 ng/ml idi.

Serum düzeltilmiş kalsiyum değeri en yüksek olan tersiyer hiperparatiroidili hastalardı. Sonrasında sırasıyla primer hiperparatiroidi ve sekonder hiperparatiroidi geliyordu.

Serum fosfat değeri sekonder hiperparatiroidili hastalarda daha yüksekti. Primer ve tersiyer hiperparatiroidili hastaların serum fosfat değeri arasında fark yoktu.

Serum 25 hidroksi vitamin D değeri primer ve tersiyer hiperparatiroidili hastalarda normal sınırdaydı ve aralarında fark yoktu. Sekonder hiperparatiroidili hastalarda ise anlamlı olarak daha düşüktü.

Çalışmaya alınan tüm hastaların 325'inin (% 87,6) vitamin D seviyesi düşüktü. Bu hastaların ise 263'ünün (% 71) vitamin D eksikliği, 62'sinin (% 17) vitamin D yetersizliği vardı. Geriye kalan 46 (% 12,4) hastanın vitamin D düzeyi normal sınırlardaydı. Vitamin D toksikasyonu tanısı alan hasta yoktu. Vitamin D düzeyi ortalama 15,69 ± 12,35 idi.

Tanıya ve cinsiyete göre hastaların serum parathormon değerinin arasında anlamlı fark yoktu.

Cinsiyete göre serum albümin değerleri arasında fark yoktu ama tanıya göre serum albümin değerleri arasında fark vardı. Primer ve tersiyer hiperparatiroidili hastaların serum albümin değerleri arasında fark yoktu ama anlamlı olarak sekonder hiperparatiroidili hastaların serum albümin değerinden büyüktüler.

Tanıya göre serum alkalen fosfataz değerleri arasında anlamlı fark vardı. Primer ve sekonder hiperparatiroidili hastaların serum alkalen fosfatazı arasında anlamlı fark yoktu ama tersiyer hiperparatiroidili hastaların alkalen fosfadaz değerinden anlamlı olarak büyüktüler.

Hiperparatiroidili hastaların % 61'inde idrarda deoksipiridinolin değeri normal referans aralığından daha büyüktü.

Hiperparatiroidizm etyolojiye göre 3 grupta incelenir. Primer hiperparatiroidi paratiroid bezinin uygunsuz olarak PTH salgılamasıyla oluşmaktadır. Hastaların % 80'i asemptomatiktir (42). Bu yüzden hastalar genellikle erken tanı almamaktadır. Hastaların %1-2'i ise hayatı tehdit eden paratiroid krizi ile gelmektedir (44). Ayrıca hastalar osteitis fibrosa sistika, nefrolitiazis, nefrokalsinozis, peptik ülser, hipertansiyon, osteoporoz, osteopeni ile gelebilmektedir. Sekonder hiperparatiroidi ise hipokalsemiye neden olan bir duruma sekonder PTH salgısının artmasıdır (54). Kronik renal yetmezlik veya vitamin D eksikliğine bağlı sekonder hiperparatiroidi gelişebilmektedir. Hipokalsemiye neden olan durum kronik renal yemezlik gibi uzun süren bir hastalık veya durum ise paratiroid bezinde hipertrofi gelişmekte hatta otonom PTH salgısına neden olabilmektedir. Altta yatan sekonder neden ortadan kaldırılsa bile PTH düzeyi düşmeyebilir. Tersiyer hiperparatiroidi ise bu duruma denir. Tersiyer hiperparatiroidi böbrek nakli olan hastaların % 15-50'inde görülmektedir(55). Tersiyer hiperparatiroidi gelişen böbrek nakli yapılan hastalarda mortalite ve allogreft kaybı daha fazla bulunmuştur(59,60). Bundan dolayı önlemek için böbrek nakli öncesi sekonder hiperparatiroidi iyi tedavi edilmelidir. Nakil öncesi hastalara gerekirse paratiroidektomi önerilmelidir. Hiperparatiroidizmi olan hastaların morbidite ve

mortalite gelişimini önlemek veya azalmak için erken tanı ve tedavisinin yapılması gerekmektedir. Hiperparatiroidizmin bölgemizde yaş, cinsiyet dağılımı, laboratuvar bulguları, hastalığın görülme sıklığı, etyolojisi bilinirse erken tanı ve tedavi şansı artacaktır.

Darba J ve arkadaşlarının İspanya'da 2020 yılında geriye dönük yaptığı çalışmada 2003 ile 2016 yılları arasında ikinci basamak sağlık merkezlerine başvuran 11667 hiperparatiroidili hasta geriye dönük olarak incelenmiş. Bu hastaların yaş ortalaması 59,70 ± 14,70 yılmış ve hastaların 8640'ı (% 74,05) kadın hastaymış(61). Bizim çalışmamıza ise hiperparatiroidizmi olan 18 yaş ve üzeri, 371 hasta alındı. Bunların 178'i (%48) erkek hasta, 193'ü (%52) kadın hastaydı. Bizim çalışmamızda hiperparatiroidizmli hastaların kadın ve erkek sayıları arasında anlamlı fark yoktu. Literatürdeki çalışmada ise kadın hasta sayısı daha fazlaydı. Darba J ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada veriler tanı kodu girilen hastalardan elde edilmişti. Bizim çalışmamızda ise hastaların etyolojiye göre tanılarını biz koyduk. Hiperparatiroidizm tanılı hastalar evreninden evreni daha iyi temsil edecek örneklemi bizim çalışmamızda seçtiğimiz için daha güvenilir olduğunu düşünüyoruz. Ancak hiperparatiroidizmin cinsiyete göre dağılımı coğrafik koşullara göre farklılık görülüyor olabilir. Bütün hastaların yaş ortalaması literatürle uyumlu olarak 56,82 ± 18,44 olarak hesaplandı. Bu durum hiperparatiroidizmin genellikle 50 ile 60 yaş arasında görüldüğünü göstermektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2013'te yapılan bir çalışmada 1998 ile 2010 yılları arasında primer hiperparatiroidi prevelansı % 0,25 ile % 0,66 arasında olduğu görülmüştür (33,34). İspanya'da 2020'de yapılan rektrospektif çalışmada hastaneye hipertiroidizm ile başvuran 11667 hastanın 7518'i (% 64,1) primer hiperparatiroidi tanımış(61). Çalışmamızda 371 hiperparatiroidisi olan hastanın 36'sı (% 9,7) primer hiperparatiroidi tanılıydı. Literatürdeki hiperparatiroidili hastalar içerisinde primer hiperparatiroidi yüzdesi bizim çalışmamızdaki yüzdeden daha büyük. Bunun nedeni bölgemizde primer hiperparatiroidi sıklığının az olması olabilir veya bölgemizde tanısı konulmamış primer hiperparatiroidili bir çok hasta olabilir. Başka bir açıdan bakacak olursak literatürdeki çalışmalarda tanı kodu girilen hastalardan veri toplanmış. Sekonder hiperparatiroidili hastaların büyük çoğunluğu normokalsemik ve

normofosfatemik oldukları için tanıları konulamamış ve tanı kodu girilmemiş olabilir. Bundan dolayı literatürdeki çalışmada primer hiperparatiroidili hastaların yüzdesi olduğundan yüksek görülmüş olabilir. Bulduğumuz yüzde genel toplum için yorumlanamaz çünkü bölgemizde primer hiperparatiroidi tanısı ve tedavisi yapılan tek merkez bizim hastanemiz değil. Ayrıca çalışmamıza sadece hastaneye başvuran hastalar alındı. Fakat Erzurum ve bölgesinde hiperparatiroidili hastaların % 9,7'inin etyolojik açıdan primer hiperparatiroidiye bağlı olduğunu göstermektedir. Yani hiperparatiroidili hastaların %9,7'inde tek adenom, çok sayıda adenom, paratiroid kanseri gibi otonom PTH salgılayan bir durum var demektir. Neden bulunarak tedavi edilmelidir.

Griebeler ML ve arkadaşlarının 2015'te, Amerika Birleşik Devletleri'inde, 1965 ile 2010 yılları arasında, 50 yaş ve üzeri primer hiperparatiroidi tanılı hastalarda geriye dönük yaptığı çalımada, primer hiperparatiroidi kadınlarda 2 kat daha fazla görülmüş(33). Primer hiperparatiroidinin her yaşta görülebildiği ama 50 ile 65 yaşları arasında daha sık görülmüş(33-35). İspanyada 2020'de yapılan geriye dönük çalışmada primer hiperparatiroidi tanılı 7518 hastanın 5426'ı (%72,1) kadın hastaymış ve primer hiperparatiroidili hastaların yaş ortalaması 59,98 ± 14,58 yılmış(61). Bizim çalışmamızda primer hiperparatiroidili hastaların yaş ortalaması 56,42 ± 18,06 yıldı, literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermekteydi. Hastaların 12'si (% 33,3) erkek, 24'ü (% 66,7) kadındı, kadın hasta sayısı anlamlı olarak fazlaydı. Cinsiyet dağılımıda literatürdeki çalışmalarla benzerdi.

Literatürde sekonder hiperparatiroidili hastaların prevelansı ile ilgili coğrafyaya göre farklılıklar vardır. Tayvan'da 2018'de yapılan bir çalışmada obezite tanılı 1470 hastanın 309'una (% 21) sekonder hiperparatiroidi tanısı konulmuş(62). 2009'da yapılan bir çalışmada diyalize giren kronik renal yetmezlik tanılı hastaların %78'inde sekonder hiperparatiroidi varmış(63). Güney Brazilya'da Hospital de Clinicas de Porto Alegre' de çalışan sağlıklı 73 asistan doktorun 29'una (% 39,7) sekonder hiperparatiroidi tanısı konulmuş(64). İzlanda'da 2005'te yapılan bir çalışmada toplumdan rastgele çalışmaya alınan gönüllü yetişkin 1630 kişinin 21'i (% 1,2) primer hiperparatiroidi, 108'i (% 6,6) sekonder hiperparatiroidi tanısı almış(65). Sekonder hiperparatiroidili hastaların 79'u (% 72,5) kadın, 30'u (% 27,5) erkekmiş

ayrıca 80'inde (%73,3) vitamin D eksikliği varmış(65). 2015'te yapılan sistematik araştırmada coğrafyaya göre değişmekle birlikte sekonder hiperparatiroidi sıklığının % 30 ile % 50 arasında olduğu görülmüştür(66). Bizim çalışmamızda prevelans çalışmamızın kısıtlığı nedeniyle hesaplanamadı. 371 hiperparatiroidili hastanın 326'sının (% 87,9) sekonder hiperparatiroidizmi vardı. Çalışmamızda sekonder hiperparatiroidinin yüzdesi literatürdeki çalışmalardan daha fazla çıktı. Bunun nedeni literatürdeki sekonder hiperparatiroidili hastaların hastaneye hiperparatiroidi semptomlarıyla değil başka altta yatan nedene bağlı semptomlarla başvurmaları ve sekonder hiperparatiroidi tanılarının göz ardı edilmesi olabilir. Nitekim bizim çalışmamızda da başka bir nedenle hastanede yatan hastalara sekonder hiperparatiroidi tanısını biz koyduk, primer sorumlu hekimler sekonder hiperparatiroidinin farkında değildi. Bu durum literatürdeki bir çok çalışmada da farklı sonuçların çıkmasını açıklayabilir.

Literatürde coğrafyaya göre sekonder hiperparatiroidi sıklığının büyük değişkenlik göstterdiği görüldü. Sekonder hiperparatiroidizmde her zaman altta yatan bir neden vardır. Coğrafyaya göre bu nedenler değiştiği için farklı sonuçlar elde edilmiş olabilir.

Çalışmamıza göre hiperparatiroidizmi olan hastaların %87,9'unda hücre dışı kalsiyum ve fosfat dengesinin bozulmasına ikincil olarak, uygun bir şekilde, PTH salgısında artış vardır. Altta yatan neden düzeltilirse PTH salgısı normal sınırlara gelecektir. Kronik renal yetmezlik, vitamin D eksikliği, çölyak hastalığı, malabsorbsiyonlar, bariatrik cerrahi öyküsü, günlük kalsiyum alım azlığı gibi nedenlere bağlı gelişen sekonder hiperparatiroidi en sık hiperparatiroidi nedeni olarak görüldü.

Darba J ve arkadaşlarının İspanya'da 2020 yılında geriye dönük yaptığı çalışmada sekonder hiperparatiroidi tanılı 155 hastanın % 75,48'i kadın hastaymış ve sekonder hiperparatiroidili hastaların yaş ortalaması 59,39 ± 17,87 yılmış(61). Çalışmamızda sekonder hiperparatiroidili hastaların yaş ortalaması 57,34 ± 18,47 yıldı. Sekonder hiperparatiroidili hastaların 159'u (% 48,7) erkek, 167'i (% 51,3) kadındı. Çalışmamızda sekonder hiperparatiroidili hastaların yaş ortalaması literatür

ile uyumlu olarak 50-60 yaş arasını göstermektedir. Ancak sekonder hiperparatiroidi literatürde kadınlarda daha fazlayken, bizim çalışmamızda kadın ve erkek hastalar arasında anlamlı fark yoktu. Erzurum ve bölgesinde sekonder hiperparatiroidinin altta yatan nedeni cinsiyete göre farklılık göstermiyor olabilir. Bölgemiz için sekonder hiperparatiroidi nedenlerini araştırmak için çalışma yapmak gerekir.

Nielsen T ve arkadaşlarının Danimarka'da 2008 yılında geriye dönük yaptığı çalışmada 189 renal transplantasyon yapılan hastanın 59'unda (% 31,2) tersiyer hiperparatiroidi olduğu gösterilmiş (67). Myles K ve arkadaşlarının 2016'da Amerika Birleşik Devletleri'nde yaptığı çok merkezli (12 renal transplantasyon merkezi), prospektif, gözlemsel kohort çalışmada merkezlere göre değişmekle birlikte renal transplantasyonlu hastaların % 15 ile % 50'sinde tersiyer hiperparatiroidili tespit edilmiş(55). Darba J ve arkadaşlarının İspanya'da 2020 yılında geriye dönük yaptığı çalışmada 11667 hiperparatiroidizmi olan hastanın 201'i (% 1,7) tersiyer hiperparatiroidi tanılıymış(61). Bizim çalışmamızda 371 hiperparatiroidizm tanılı hastanın 9'u (% 2,4) tersiyer hiperparatiroidi tanısı aldı. Literatürde hiperparatiroidili hastaların yüzde kaçının tersiyer hiperparatiroidi olduğunu gösteren yeterli çalışma yok, ülkemizde bu konu ile ilgili hiç çalışma yoktur ama mevcut çalışmalar bizim çalışmamızda olduğu gibi %2,5 altında olduğunu gösteriyor. Etyolojik sınıflamaya göre en az görülen tersiyer hiperparatiroidizmdir.

Darba J ve arkadaşlarının İspanya'da 2020 yılında geriye dönük yaptığı çalışmada 201 tersiyer hiperparatiroidili hastanın yaş ortalaması 53,99 ± 15,09 yılmış ve 159'u (% 79,1) kadın hastaymış(61). Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak tersiyer hiperparatiroidili hastaların yaş ortalaması 39,44 ± 9,46 yıldı ve hastaların 7'si (% 77,78) erkek, 2'i (%22,22) kadındı. Ayrıca tersiyer hiperparatiroidili hastaların yaş ortalaması, primer ve sekonder hiperpatiroidili hastaların yaş ortalamasından anlamlı olarak daha düşüktü. Çalışmamızda literatürün aksine tersiyer hiperparatiroidi yaş ortalaması daha düşük ve erkek hasta sayısı daha fazla bulunmuştur. Bunun nedeni Erzurum ve çevresinde tersiyer hiperparatiroidili hastaların büyük bir kısmı genç erkek hastalar olabilir. Bölgemizde renal transplantasyon ameliyatı olan hastaların büyük çoğunluğu genç ve erkek hasta olabilir. Ancak tersiyer hiperparatiroidi tanısı

koyduğumuz sadece 9 hasta vardı. Bölgemizde tersiyer hiperparatiroidi yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı için daha fazla sayıda örnekleme ihtiyaç vardır.

Verheyen N ve arkadaşlarının 2017'de Almanya'da yaptığı gözlemsel çalışmada 155 primer hiperparatiroidi tanılı hastanın 113'ünde (% 72,9) hiperkalsemi mevcutmuş ve ortalama serum düzeltilmiş kalsiyum değeri 10,2 ± 0,56 mg/dl imiş(68). Ayrıca serum fosfat ortalaması 2,42 ± 0,37 mg/dl ve serum 25 hidroksi vitamin D ortalaması 34,3 ± 11,4 ng/ml imiş(68). Yu Q ve arkadaşları tarafından 2019'da Çin'de yapılan bir çalışmada 162 primer hiperparatiroidi tanılı hastanın ortalama serum kalsiyumu 12,24 ± 1,52 mg/dl, ortalama serum fosfatı 2,64 ± 1,25 imiş(69). Bizim çalışmamızda ise primer hiperparatiroidi tanılı hastaların hepsinin hiperkalsemisi vardı ve hastaların düzeltilmiş serum kalsiyum değeri ortalaması 10,54 ± 0,75 mg/dl, serum fosfat değeri ortalaması 3,23 ± 0,86 mg/dl, serum 25 hidroksi vitamin D değeri ortalaması 36,65 ± 4,89 ng/ml idi. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak primer hiperparatiroidili hastaların hiperkalsemisi, normal sınırlarda serum 25 hidroksi vitamin D ortalaması ve alt sınıra yakın normal sınırlarda serum fosfat ortalaması vardı.

Shoji T ve arkadaşları tarafından 2018'de Japonya'da yapılan bir çalışmada 476 sekonder hiperparatiroidili hastanın ortalama serum düzeltilmiş kalsiyumu 9,1 mg/dl, ortalama serum fosfatı değeri 4,7 mg/dl imiş(70). Bushinsky DA ve arkadaşlarının 2020'de yaptığı çok merkezli bir çalışmada 891 sekonder hiperparatiroidili hastaların düzeltilmiş serum kalsiyum ortalaması 9,7 ± 0,7 mg/dl, serum fosfat ortalaması 5,6 ± 1,8 mg/dl imiş(71). Bizim çalışmamızda hastaların düzeltilmiş serum kalsiyum değeri ortalaması 8,91 ± 0,68 mg/dl, serum fosfat değeri ortalaması 4,07 ± 1,43 mg/dl idi. Sekonder hiperparatiroidili hastaların 325'inin (% 99,7) vitamin D değeri normalden düşüktü; 1'inin (% 0,3) ise vitamin D değeri normal sınırlardaydı ve serum 25 hidroksi vitamin D değeri ortalaması 12,48 ± 8,46 ng/ml idi. Çalışmamızda sekonder hiperparatiroidili hastaların düzeltilmiş serum kalsiyum ortalaması literatürde olduğu gibi normal sınırdaydı. Serum fosfor ortalaması ise normal sınırda olup üst limite yakındı fakat literatürdeki çalışmalarda serum fosfor ortalaması üst limitin üzerindeydi. Literatürdeki çalışmalar kronik renal yetmezlik tanısı olan sekonder hiperparatiroidili hastalar üzerinde yapılmış ama biz biliyoruz ki

sekonder hiperparatiroidizmin tek nedeni kronik renal yetmezlik değildir. Bu durum çalışmamızdaki serum fosfat değerinin neden normal sınırda, literatürdeki çalışmalarda ise neden yüksek olduğunu açıklar.

Literatürde ve bizim çalışmamızda sekonder hiperparatiroidili hastaların büyük çoğunluğunda 25 hidroksi vitamin D değerinin düşük olduğunu görüyoruz. Vitamin D eksikliği sekonder hiperparatiroidinin sık bir nedenidir.

Cruzado JM ve arkadaşlarının 2016'da yaptığı çalışmada 30 tersiyer hiperparatiroidili hastanın serum düzeltilmiş kalsiyum ortalaması 10,88 ± 0,4 mg/dl, serum fosfor ortalaması 2,85 ± 0,62 mg/dl, 25 hidroksi vitamin D ortalaması 20,4 ± 9,6 ng/ml imiş(72). Bizim çalışmamızda 9 tersiyer hiperparatiroidili hastanın düzeltilmiş serum kalsiyum ortalaması 10,76 ± 0,51 mg/dl, serum fosfat ortalaması 2,76 ± 0,66 mg/dl, serum 25 hidroksi vitamin D değeri ortalaması 48,13 ± 21,43 ng/ml idi. Literatürdeki diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da tersiyer hiperparatiroidili hastaların hiperkasemisi ve normal sınılar içerisinde, alt limit değere yakın serum fosfat değeri vardı. Çalışmamızda tersiyer hiperparatiroidili hastaların serum 25 hidroksi vitamin D ortalaması normal aralıktaydı fakat literatürdeki çalışmalarda serum 25 hidroksi vitamin D ortalaması normal değerden düşüktü. Bunun nedeni çalışmamızdaki tersiyer hiperparatiroidili hastaların hepsi Nefroloji Poliklinik'inde takipli hastaydı ve vitamin D replasmanı almış olabilirler.

Evenepoel P ve arakadaşlarının 2004 yılında Belçika'da geriye dönük yaptığı çalışmada tersiyer hiperparatiroidili hastaların primer hiperparatiroidili hastalar gibi hiperkalsemik olduğu belirtilmiş(57). Verheyen N ve arkadaşlarının 2017'de Almanya'da yaptığı gözlemsel çalışmada 155 primer hiperparatiroidi tanılı hastanın 113'ünde (% 72,9) hiperkalsemi mevcutmuş ve ortalama serum düzeltilmiş kalsiyum değeri 10,2 ± 0,56 mg/dl imiş(68). Shoji T ve arkadaşları tarafından 2018'de Japonya'da yapılan bir çalışmada 476 sekonder hiperparatiroidili hastanın ortalama serum düzeltilmiş kalsiyumu 9,1 mg/dl, ortalama serum fosfatı değeri 4,7 mg/dl imiş(70). Literatürdeki çalışmalarda primer ve tersiyer hiperparatiroidili hastaların hiperkalsemik veya referans aralığın üst sınırına yakın normal aralıkta olduğu, sekonder hiperparatiroidide ise hipokalsemik veya normokalsemik olduğu görülmüş.

Çalışmamızda literatüre benzer sonuçlar bulundu ama bizim çalışmamızda tersiyer hiperparatiroidili hastaların serum düzeltilmiş kalsiyum değeri anlamlı olarak en büyüktü. Primer hiperparatiroidili hastaların da serum kalsiyum ortalaması hiperkalsemik düzeydeydi.

Fuleihan GE ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada parathormon seviyelerinin paratiroid kanserleri ve kronik renal yetmezliğe bağlı gelişen sekonder hiperparatiroidide çok yüksek seviyelere çıkabileceği primer hiperparatiroidi de ise genellikle normal sınırın iki katını geçmeyeceği belirtilmiş(73). Bizim çalışmamızda primer hiperparatiroidili hastaların parathormon değeri 288 ± 384 pg/ml, sekonder hiperparatiroidili hastaların 264 ± 315 pg/ml, tersiyer hiperparatiroidili hastaların 387 ± 584 pg/ml idi. Tüm tanı gruplarında en küçük parathormon değeri 88,1 pg/ml iken en yüksek 3021 pg/ml idi. Tanıya göre hastaların serum parathormon değerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Primer hiperparatiroidili hastaların parathormon değeri ortalaması ise normol üst değerin yaklaşık üç katı kadardı. Kronik renal yetmezliğe bağlı gelişen sekonder hiperparatiroidi ve paratiroid kanseri tanılı hastaların parathormon değerleri için çalışmamızda alt gruplar oluşturulamadığı için yorum yapılamamaktadır.

Jesudason D ve arkadaşları tarafından 2002 yılında 465 beyaz postmenepozal kadın hasta ile yapılan çalışmada serum 25 hidroksi vitamin D ile serum parathormon arasında ters ilişki bulunmuş(74). Nakano C ve arkadaşlarının 2012 yılında, Japonya'da, 738 sekonder hiperparatiroidili tanılı hastayla yaptığı çalışmada hastaların %83,3'ünün vitamin D değeri normal sınırın altındaymış, 25 hidroksi vitamin D ortalaması ise 23,5 ± 6,0 ng/ml imiş(75). Çalışmamıza alınan 371 hiperparatiroidili hastanın 325'inin (% 87,6) vitamin D seviyesi düşüktü. Bu hastaların 263'ünün (% 70,9) vitamin D eksikliği, 62'sinin (% 16,7) vitamin D yetersizliği vardı. Geriye kalan 46 (% 12,4) hastanın vitamin D düzeyi normal sınırlardaydı. Vitamin D toksikasyonu tanısı alan hasta yoktu. Vitamin D düzeyi ortalama 15,69 ± 12,35 idi. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak hiperparatiroidili hastalarda vitamin D eksikliğinin sık olduğu görüldü.

Khosla S ve arkadaşlarının 2009 yılında 407 hasta ile yaptığı çalışmada primer hiperparatiroidide osteoporoz ve kırık riskinin arttığı gösterilmiş(46). Evenepol P ve arkadaşlarının 2004'te yaptığı bir çalışmada tersiyer hiperparatiroidili 77 hastanın serum alkalen fosfadaz ortalaması 176.7 ± 122.5 U/L imiş(76) . Çalışmamızda kemik yıkım ürünlerinden serum alkalen fosfadaz ve idrar deoksipiridinoline bakıldı. Çalışmamıza alınan 371 hastadan 248'inde (%66,8) serum alkalen fosfadaz değeri yüksekti. Ayrıca hiperparatiroidili hastaların % 61'inde idrarda deoksipiridinolin değeri normal referans aralığından daha büyüktü. Tanıya göre ortalama serum alkalen fosfataz değerleri arasında anlamlı fark vardı. Primer ve sekonder hiperparatiroidili hastaların ortalama serum alkalen fosfatazı arasında anlamlı fark yoktu ama tersiyer hiperparatiroidili hastaların alkalen fosfadaz değerinden anlamlı olarak büyüktüler. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak hiperparatiroidizmin kemik yıkımını arttırdığı görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda primer ve sekonder hiperparatiroidide kemik yıkım göstergesi olan alkalen fosfatazın tersiyer hiperparatiroidiye göre daha yüksek olduğu görüldü. Bizim laboratuvarımızdaki alkalen fosfadaz kemik için spesifik izoenzim değil nonspesifik alkalen fosfatazdır. Bu yüzden osteoporoz ve osteopeni sıklığını araştırmak için kemik mineral yoğunluğu ölçülmesi gerekiyordu. Bizim çalışmamıza alınan hastaların kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yoktu.

Cinsiyete göre serum albümin değerleri arasında fark yoktu ama tanıya göre serum albümin değerleri arasında fark vardı. Primer ve tersiyer hiperparatiroidili hastaların serum albümin değerleri arasında fark yoktu ama anlamlı olarak sekonder hiperparatiroidili hastaların serum albümin değerinden büyüktüler. Sekonder hiperparatirioidinin her zaman altta yatan bir nedeni vardır. Sekonder hiperparatiroidili hastalarda albüminin düşük çıkmasının nedeni altta yatan hastalığa veya nedene bağlı olabilir.

Çalışmamızda elde edilen veriler, 18 yaş ve üzeri, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne herhangi bir nedenle başvuran, istenilen tetkikler sonucu hiperparatiroidi tanısı konulan hastalardan elde edilmiştir. Bu yüzden toplumun geneline yorumlayarak insidans ve prevelans hesaplanamaz. Ancak hiperparatiroidi tanısı konulan hastaların etyolojik sınıflamaya göre sıklıklarını göstermektedir. Ayrıca hiperparatiroidili hastaların serum kalsiyum, serum fosfat, serum 25 hidroksi vitamin

D, serum alkalen fosfataz, serum albümin, idrar deoksipiridinolin düzeyleri ve yaş, cinsiyet dağılımı hakkında bilgi verdi. Erzurum ve çevresi için bu konu ile ilgili ilk yapılan çalışma olması çalışmamızın güçlü yönüdür. Çalışmamızda tersiyer hiperparatiroidili hastaların örneklem sayısı azdı. Ayrıca çalışmamıza alınan hastaların tedavi alıp almadıkları bilinmiyordu. Tedavi alan hastaların laboratuvar tahlilleri normal çıkabilir veya çalışmamızın sonucunu değiştirecek düzeylerde olabilirdi. Bu durum çalımamızın sınırlı alanı olarak değerlendirildi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza alınan hiperparatiroidizmi olan 18 yaş ve üzeri 371 hastanın 178'i (%48) erkek hasta, 193'ü (%52) kadın hastaydı, cinsiyete göre aralarında istastistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bütün hastaların yaş ortalaması 56,82 ± 18,44 yıl olarak hesaplandı. Erkek hastaların yaş ortalaması 59,61 ± 17,21 yıl, kadın hastaların yaş ortalaması 54,24 ± 19,19 yıldı. Kadınların yaş ortalaması anlamlı olarak daha küçüktü.

Çalışmaya alınan 36 (% 9,7) hastaya primer hiperparatiroidi tanısı, 326 (% 87,9) hastaya sekonder hiperparatiroidi tanısı, 9 (% 2,4) hastaya tersiyer hiperparatiroidi tanısı konuldu. Tanı sayıları anlamlı olarak faklıydı. Normokalsemik primer hiperparatiroidi tanısı alan hasta yoktu. En sık görülen sekonder hiperparatiroidiydi.

Primer hiperparatiroidili hastaların yaş ortalaması 56,42 ± 18,06 yıl, sekonder hiperparatiroidili hastaların yaş ortalaması 57,34 ± 18,47 yıl, tersiyer hiperparatiroidili hastaların yaş ortalaması 39,44 ± 9,46 yıldı. Primer ve sekonder hiperparatiroidili hastaların yaş ortalaması arasında fark yoktu, tersiyer hiperparatiroidili hastaların yaş ortalamasından anlamlı olarak daha büyüktüler.

Primer hiperparatiroidili hastaların 12'si erkek, 24'ü kadındı, anlamlı olarak kadın hastalar daha fazlaydı. Sekonder hiperparatiroidili hastaların 159'u erkek, 167'i kadındı, cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu. Tersiyer hiperparatiroidili hastaların 7'si erkek, 2'i kadındı, örneklem sayısının düşük olması nedeniyle istatistik analiz yapılamadı.

Serum düzeltilmiş kalsiyum değeri en yüksek olan tersiyer hiperparatiroidili hastalardı. Sonrasında sırasıyla primer hiperparatiroidi ve sekonder hiperparatiroidi geliyordu.

Serum fosfat değeri sekonder hiperparatiroidili hastalarda daha yüksekti. Primer ve tersiyer hiperparatiroidili hastaların serum fosfat değeri arasında anlamlı fark yoktu.

Serum 25 hidroksi vitamin D değeri primer ve tersiyer hiperparatiroidili hastalarda normal sınırdaydı ve aralarında fark yoktu. Sekonder hiperparatiroidili hastalarda ise anlamlı olarak daha düşüktü.

Çalışmaya alınan hiperparatiroidili hastaların 325'inin (% 87,6) vitamin D seviyesi düşüktü. Bu hastaların ise 263'ünün (% 71) vitamin D eksikliği, 62'sinin (% 17) vitamin D yetersizliği vardı. Geriye kalan 46 (% 12,4) hastanın vitamin D düzeyi normal sınırlardaydı. Vitamin D toksikasyonu tanısı alan hasta yoktu. Vitamin D düzeyi ortalama 15,69 ± 12,35 ng/ml idi. Vitamin D eksikliği hiperparatiroidizmin sık bir nedenidir.

Tanıya ve cinsiyete göre hastaların serum parathormon değerinin arasında anlamlı fark yoktu.

Cinsiyete göre serum albümin değerleri arasında fark yoktu ama tanıya göre serum albümin değerleri arasında fark vardı. Primer ve tersiyer hiperparatiroidili hastaların serum albümin değerleri arasında fark yoktu ama anlamlı olarak sekonder hiperparatiroidili hastaların serum albümin değerinden daha büyüktüler.

Tanıya göre serum alkalen fosfataz değerleri arasında anlamlı fark vardı. Primer ve sekonder hiperparatiroidili hastaların serum alkalen fosfatazı arasında anlamlı fark yoktu ama tersiyer hiperparatiroidili hastaların alkalen fosfadaz değerinden anlamlı olarak büyüktüler.

Hiperparatiroidili hastaların % 61'inde idrarda deoksipiridinolin değeri normal referans aralığından daha büyüktü.

Türkiye'de hiperparatiroidi cinsiyet dağılımı, yaş dağılımı, prevelans ve insidansı için yeterli çalışma yoktur, çalışma yapılması gerekmektedir. Böylece hastalığın ülkemizdeki epidemiyolojisi aydınlatılabilir. Ayrıca hekimlerin farkındalığı artacaktır. Hastaların erken tanı ve tedavisi de artırılabilir. Hiperparatiroidinin etyolojik sınıflamasına göre sıklıklarını araştırdık ve sekonder hiperparatiroidili hastaların tanısı, altta yatan nedene veya hastalığa odaklanıldığı için atlandığını

gördük. Sekonder hiperparatiroidi ve vitamin D eksikliği sık görülmekte olup bu hastalıkların tanı ve tedavileriyle ilgili bir sorun olabilir, bu konunun araştırılması gerekmektedir. Ayrıca bölgemiz için hiperparatiroidizmli hastalarda osteopeni ve osteoporoz sıklığının araştırılması gerekmektedir. Tersiyer hiperparatiroidinin bölgemizde cinsiyet ve yaş dağılımını öğrenmek için çalışma yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Sandstrom IV. On new gland in man and several mammals. English translation of "Glandulae Parathyreoidea," with biographical notes by Professor J August Hammar [Carl M. Seipel]. Bull Ins Hist Med 1938; 6: 179-222.
2. Tanakol R., Kalsiyum-Fosfor Ve Kemik Metabolizması: Kalsiyumu Regüle Eden Hormonlar. Ed: Sencer E. Endokrinoloji, Metabolizma Ve Beslenme Hastalıkları, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul , 557-568, 2001.
3. Akoğlu E., Süleymanlar G., Kronik Böbrek Yetmezliği. Ed: İliçin, Ünal, Biberoğlu, Akalın, Süleymanlar. Temel iç Hastalıkları Ankara, Güneş Kitabevi., Ankara, 769-777,1996.
4. Blezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: New concepts in clinical, densitometric and biochemical features. J Inter Med 2005;257:6-17.
5. Dumasius V, Angelos P. Parathyroid surgery in renal failure patients. Otolaryngol Clin N Am 2010; 43: 433-40.
6. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. Surgery 1984; 95:14.
7. Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique. World J Surg 2000; 24:891.
8. Sadler TW. Langman's Medical Embryology, 10th Edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
9. Mills, SE. Histology For Pathologists, Third Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
10. Wang C. The anatomic basis of parathyroid surgery. Ann Surg 1976; 183:271.
11. Richards ML, Thompson GB, Farley DR, Grant CS. Reoperative parathyroidectomy in 228 patients during the era of minimal-access surgery and intraoperative parathyroid hormone monitoring. Am J Surg 2008; 196:937.
12. Potts JT, Juppner H. Parathyroid hormone: Molecular biology and regulation. In: Principles of Bone Biology, Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA (Eds), Academic Press, San Diego 1996. p.325.

13. Habener JF, Kemper BW, Rich A, Potts JT Jr. Biosynthesis of parathyroid hormone. Recent Prog Horm Res 1976; 33:249.
14. Brown EM. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. J Clin Endocrinol Metab 1983; 56:572.
15. Haden ST, Brown EM, Hurwitz S, et al. The effects of age and gender on parathyroid hormone dynamics. Clin Endocrinol (Oxf) 2000; 52:329.
16. Brown EM, Pollak M, Seidman CE, et al. Calcium-ion-sensing cell-surface receptors. N Engl J Med 1995; 333:234.
17. 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; 125:275.
18. Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. J Clin Invest 1995; 96:1786.
19. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. J Clin Invest 1996; 97:2534.
20. Fine A, Cox D, Fontaine B. Elevation of serum phosphate affects parathyroid hormone levels in only 50% of hemodialysis patients, which is unrelated to changes in serum calcium. J Am Soc Nephrol 1993; 3:1947.
21. Adler AJ, Ferran N, Berlyne GM. Effect of inorganic phosphate on serum ionized calcium concentration in vitro: a reassessment of the "trade-off hypothesis". Kidney Int 1985; 28:932.
22. Silver J, Naveh-Many T. FGF23 and the parathyroid glands. Pediatr Nephrol 2010; 25:2241.
23 Berndt T, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. Annu Rev Physiol 2007; 69:341.
24. Jüppner H, Abou-Samra AB, Freeman M, et al. A G protein-linked receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. Science 1991; 254:1024.

25. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringhurst 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; 26:78.
26. Gardella TJ, Jüppner H. Molecular properties of the PTH/PTHrP receptor. Trends Endocrinol Metab 2001; 12:210.
27. Dobolyi A, Palkovits M, Usdin TB. The TIP39-PTH2 receptor system: unique peptidergic cell groups in the brainstem and their interactions with central regulatory mechanisms. Prog Neurobiol 2010; 90:29.
28. Friedman PA, Gesek FA. Calcium transport in renal epithelial cells. Am J Physiol 1993; 264:F181.
29. Van Abel M, Hoenderop JG, van der Kemp AW, et al. Coordinated control of renal Ca(2+) transport proteins by parathyroid hormone. Kidney Int 2005; 68:1708.
30. Gesek FA, Friedman PA. On the mechanism of parathyroid hormone stimulation of calcium uptake by mouse distal convoluted tubule cells. J Clin Invest 1992; 90:749.
31. Murer H, Lötscher M, Kaissling B, et al. Renal brush border membrane Na/Pi-cotransport: molecular aspects in PTH-dependent and dietary regulation. Kidney Int 1996; 49:1769.
32. Pfister MF, Lederer E, Forgo J, et al. Parathyroid hormone-dependent degradation of type II Na+/Pi cotransporters. J Biol Chem 1997; 272:20125.
33. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, et al. Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades (1965-2010). Bone 2015; 73:1.
34. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. J Clin Endocrinol Metab 2013; 98:1122.
35. Abood A, Vestergaard P. Increasing incidence of primary hyperparathyroidism in Denmark. Dan Med J 2013; 60:A4567.
36. Beard CM, Heath H 3rd, O'Fallon WM, et al. Therapeutic radiation and hyperparathyroidism. A case-control study in Rochester, Minn. Arch Intern Med 1989; 149:1887.
37. Tisell LE, Hansson G, Lindberg S, Ragnhult I. Hyperparathyroidism in persons treated with X-rays for tuberculous cervical adenitis. Cancer 1977; 40:846.

38. McMullen T, Bodie G, Gill A, et al. Hyperparathyroidism after irradiation for childhood malignancy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 73:1164.
39. Boehm BO, Rosinger S, Belyi D, Dietrich JW. The parathyroid as a target for radiation damage. N Engl J Med 2011; 365:676.
40. Colaço SM, Si M, Reiff E, Clark OH. Hyperparathyroidism after radioactive iodine therapy. Am J Surg 2007; 194:323.
41. Paik JM, Curhan GC, Taylor EN. Calcium intake and risk of primary hyperparathyroidism in women: prospective cohort study. BMJ 2012; 345:e6390.
42. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:2036.
43. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, et al. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:351.
44. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: a clinical review. Am J Med 2015; 128:239.
45. Yochum TR, Rowe LJ. Yochum And Rowe's Essentials of Skeletal Radiology, Third Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004.
46. Khosla S, Melton LJ 3rd, Wermers RA, et al. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. J Bone Miner Res 1999; 14:1700.
47. Parks J, Coe F, Favus M. Hyperparathyroidism in nephrolithiasis. Arch Intern Med 1980; 140:1479.
48. Coker LH, Rorie K, Cantley L, et al. Primary hyperparathyroidism, cognition, and health-related quality of life. Ann Surg 2005; 242:642.
49. Glendenning P, Gutteridge DH, Retallack RW, et al. High prevalence of normal total calcium and intact PTH in 60 patients with proven primary hyperparathyroidism: a challenge to current diagnostic criteria. Aust N Z J Med 1998; 28:173.
50. Mack LA, Pasieka JL. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: a surgical perspective. Surg Clin North Am 2004; 84:803.
51. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:3462.

52. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:3561.
53. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:3580.
54. Prince RL. Secondary and tertiary hyperparathyroidism. In: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, 6th, Favus MJ (Ed), ASBMR, 2006. p. 191.
55. Wolf M, Weir MR, Kopyt N, et al. A Prospective Cohort Study of Mineral Metabolism After Kidney Transplantation. Transplantation 2016; 100:184.
56. Tillmann FP, Wächtler C, Hansen A, et al. 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; 3:21.
57. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, et al. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. Nephrol Dial Transplant 2004; 19:1281.
58. Evenepoel P, Meijers BK, de Jonge H, et al. Recovery of hyperphosphatoninism and renal phosphorus wasting one year after successful renal transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3:1829.
59. Pihlstrøm H, Dahle DO, Mjøen G, et al. Increased risk of all-cause mortality and renal graft loss in stable renal transplant recipients with hyperparathyroidism. Transplantation 2015; 99:351.
60. Baia LC, Humalda JK, Vervloet MG, et al. Fibroblast growth factor 23 and cardiovascular mortality after kidney transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8:1968.
61. Darbà J, Marsà A. Epidemiology and management of parathyroid gland disorders in Spain over 15 years: A retrospective multicentre analysis. PLoS One. 2020 Mar 10;15(3):e0230130.

62. Wei JH, Lee WJ, Chong K, Lee YC, Chen SC, Huang PH, Lin SJ. High Incidence of Secondary Hyperparathyroidism in Bariatric Patients: Comparing Different Procedures. Obes Surg. 2018 Mar;28(3):798-804.
63. Owda A, Elhwairis H, Narra S et al (2009) Secondary hyperparathyroidism in chronic hemodialysis patients: prevalence and race. Renal Fail 25:595–602.
64. Premaor MO, Paludo P, Manica D, Paludo AP, Rossatto ER, Scalco R, Furlanetto TW. Hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in resident physicians of a general hospital in southern Brazil. J Endocrinol Invest. 2008 Nov;31(11):991-5.
65. Karlsson SL, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Algengi og orsakir afleidds kalkvakaóhófs medal fullordinna á höfudborgarsvaedinu [Prevalence of secondary hyperparathyroidism (SHPT) and causal factors in adult population in Reykjavík area]. Laeknabladid. 2005 Feb;91(2):161-9.
66. Hedgeman E, Lipworth L, Lowe K, Saran R, Do T, Fryzek J. International burden of chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature and available data. Int J Nephrol. 2015;2015:184321. doi: 10.1155/2015/184321. Epub 2015 Mar 31.
67. Nielsen T, Brixen KT, Jespersen B. Incidensen af tertiaer hyperparatyroidisme efter nyretransplantation [The incidence of tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation]. Ugeskr Laeger. 2008 Jan 21;170(4):244-7. Danish.
68. Verheyen N, Fahrleitner-Pammer A, Belyavskiy E, Gruebler MR, Dimai HP, Amrein K, Ablasser K, Martensen J, Catena C, Pieske-Kraigher E, Colantonio C, Voelkl J, Lang F, Alesutan I, Meinitzer A, März W, Brussee H, Pieske B, Pilz S, Tomaschitz A. Relationship between bone turnover and left ventricular function in primary hyperparathyroidism: The EPATH trial. PLoS One. 2017 Apr 13;12(4):e0173799.
69. Yu Q, Liu K, Ma D, Xie C, Wu Y, Dai W, Jiang H. Do Symptoms and Serum Calcium Levels Affect the Results of Surgical Treatment of Primary Hyperparathyroidism? Biomed Res Int. 2019 Jul 1;2019:2150159.
70. J-DAVID Investigators, Shoji T, Inaba M, Fukagawa M, Ando R, Emoto M, Fujii H, Fujimori A, Fukui M, Hase H, Hashimoto T, Hirakata H, Honda H, Hosoya T, Ikari Y, Inaguma D, Inoue T, Isaka Y, Iseki K, Ishimura E, Itami N, Ito C, Kakuta T, Kawai T, Kawanishi H, Kobayashi S, Kumagai J, Maekawa K, Masakane I, Minakuchi J, Mitsuiki K, Mizuguchi T, Morimoto S, Murohara T, Nakatani T, Negi S, Nishi S,

Nishikawa M, Ogawa T, Ohta K, Ohtake T, Okamura M, Okuno S, Shigematsu T, Sugimoto T, Suzuki M, Tahara H, Takemoto Y, Tanaka K, Tominaga Y, Tsubakihara Y, Tsujimoto Y, Tsuruya K, Ueda S, Watanabe Y, Yamagata K, Yamakawa T, Yano S, Yokoyama K, Yorioka N, Yoshiyama M, Nishizawa Y. Effect of Oral Alfacalcidol on Clinical Outcomes in Patients Without Secondary Hyperparathyroidism Receiving Maintenance Hemodialysis: The J-DAVID Randomized Clinical Trial. JAMA. 2018 Dec 11;320(22):2325-2334.

71. Bushinsky DA, Chertow GM, Cheng S, Deng H, Kopyt N, Martin KJ, Rastogi A, Ureña-Torres P, Vervloet M, Block GA. One-year safety and efficacy of intravenous etelcalcetide in patients on hemodialysis with secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant. 2020 Oct 1;35(10):1769-1778. doi: 10.1093/ndt/gfz039. Erratum in: Nephrol Dial Transplant. 2019 May 15;:1642.
72. Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa JV, Taco O, Mast R, Gómez-Vaquero C, Polo C, Revuelta I, Francos J, Torras J, García-Barrasa A, Bestard O, Grinyó JM. A Randomized Study Comparing Parathyroidectomy with Cinacalcet for Treating Hypercalcemia in Kidney Allograft Recipients with Hyperparathyroidism. J Am Soc Nephrol. 2016 Aug;27(8):2487-94.
73. Fuleihan GE, Silverbeg SJ. Primary hyperparathyroidism: Diagnosis, differential diagnosis, and evaluation. 2020 Jan 16 Uptodate.
74. D. Jesudason, A.G. Need, M. Horowitz, P.D. O'Loughlin, H.A. Morris, B.E. Nordin Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and bone resorption markers in vitamin D insufficiency Bone, 31 (2002), pp. 626-630.
75. Nakano C, Hamano T, Fujii N, Matsui I, Tomida K, Mikami S, Inoue K, Obi Y, Okada N, Tsubakihara Y, Isaka Y, Rakugi H. Combined use of vitamin D status and FGF23 for risk stratification of renal outcome. Clin J Am Soc Nephrol. 2012 May;7(5):810-9. doi: 10.2215/CJN.08680811. Epub 2012 Feb 23. PMID: 22362065.
76. Pieter Evenepoel, Kathleen Claes, Dirk Kuypers, Bart Maes, Bert Bammens, Yves Vanrenterghem, Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 19, Issue 5, May 2004, Pages 1281–1287.