



Tıp Fakültesi

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

**PRİMER HİPERPARATİROİDİ HASTALARININ KLİNİK
ÖZELLİKLERİ VE METABOLİK SONUÇLARI**

Dr. ALİ KESER

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL,2025



Tıp Fakültesi

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

**PRİMER HİPERPARATİROİDİ HASTALARININ KLİNİK
ÖZELLİKLERİ VE METABOLİK SONUÇLARI**

Dr. ALİ KESER

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. DİLEK GOGAS YAVUZ

İSTANBUL, 2025

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	vi
KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Paratiroid Bezi Anatomisi ve Embriyolojisi:.....	3
2.2. Paratiroid Bezinin Histolojisi	4
2.3. Kalsiyum Metabolizmasını Düzenleyen Mekanizmalar ve Parathormonun Fizyolojik Görevi	5
2.3.1. Parathormonun etkileri.....	8
2.3.1.1. Parathormonun böbrek üzerindeki etkileri	8
2.3.1.2. Parathormonun kemik üzerindeki etkileri.....	10
2.3.1.3. Parathormonun bağırsak üzerindeki etkileri	12
2.3.2. D-Vitamininin etkileri ve metabolizması	12
2.4. Primer Hiperparatiroidi.....	14
2.4.1. Epidemiyoloji.....	14
2.4.2. Etiyoloji	16
2.4.3. Patogenez.....	17
2.4.4. Metabolik etkiler	18
2.4.4.1. Glisemik regülasyon üzerindeki etkiler	18
2.4.4.2. Tiroid hormonları üzerindeki etkiler.....	21
2.4.4.3. Kolesterol metabolizması üzerindeki etkiler	26
2.4.4.4. Ürik asit metabolizması üzerindeki etkiler	28
2.4.5. Klinik bulgular	31
2.4.6. Tanı	34
2.4.7. Preoperatif lokalizasyon.....	36
2.4.8. Tedavi	38

3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Araştırmanın Tipi	40
3.2. Araştırmanın Evreni ve Örnekleme	41
3.3. Değerlendirilen Parametreler	41
3.4. İstatistiksel Analiz	46
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ	62
7. KAYNAKÇA.....	63



ÖNSÖZ

Tez çalışmamın başından sonuna kadar her aşamasında değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak yol gösteren saygıdeğer tez danışman hocam Prof.Dr. Dilek Gogas Yavuz'a

Uzmanlık eğitimim süresince kıymetli bilgi ve birikimleriyle meslek hayatıma katkı sağlayan Prof. Dr. İzzet Hakkı Arıkan'a, Uzm. Dr. Abidin Gündoğdu'ya, Prof. Dr. Zübeyde Serhan Tuğlular'a, Prof. Dr.Özlem Üstay'a, Uzm. Dr. Abdussamet Çelebi'ye ve Uzm. Dr. Taylan Kaplan'a olmak üzere tüm Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ana bilim dalı öğretim üyesi hocalarıma,

Hayatım boyunca her anımda yanımda olan ve bana desteğini hiçbir zaman esirgemeyen anneme ve babama, tebessümüyle hayatıma değer katan oğlum Alper'e ve her zaman yanımda olup hayatımı güzelleştiren,uzmanlık eğitimi yolculuğumun her adımını birlikte attığım canım eşim ve hayat arkadaşım Dr. Ahter Yiğenoğlu Keser'e sonsuz teşekkür ederim.

İstanbul, 2025

Dr. Ali Keser

ÖZET

Amaç:

Bu çalışmanın amacı, primer hiperparatiroidi (PHPT) tanısı almış hastaların klinik, biyokimyasal ve metabolik özelliklerini incelemek; glisemik kontrol, lipid profili, ürik asit düzeyleri ve tiroid hormon duyarlılığı üzerindeki etkilerini değerlendirmektir. Bulgular, yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi ile eşleştirilmiş ötiroid multinodüler guatr (MNG) hastalarıyla karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Retrospektif olarak değerlendirilen 175 PHPT hastası ve 175 MNG kontrol hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Demografik veriler, biyokimyasal parametreler (PTH, kalsiyum, fosfor, ALP, D vitamini, açlık glukozu, insülin, HbA1c, lipid profili, ürik asit), tiroid fonksiyon testleri, tiroid hormon duyarlılık indeksleri (TSHI, TT4RI, PTFQL, ST3/ST4), insülin direnci göstergeleri (HOMA-IR, HOMA-Beta) ve kemik mineral yoğunluğu (KMD) değerlendirilmiştir. Görüntüleme (MIBI sintigrafisi ve ultrasonografi) ve cerrahi lokalizasyon verileri de analiz edilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS v23 programı ile gerçekleştirilmiştir.

Bulgular:

PHPT hastalarında HOMA-IR ve HOMA-Beta değerleri anlamlı şekilde yüksek olup, bu durum insülin direnci ve buna karşı gelişen β -hücre kompensasyonu ile uyumludur. Açlık glukozu ve HbA1c kontrol grubunda daha yüksek saptanmış olup, bu durum örneklem dağılımı ya da kontrol grubundaki prediyabet sıklığı ile açıklanabilir.

Lipid düzeyleri açısından PHPT grubunda total kolesterol ve trigliserid değerleri anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ve bu durum aterojenik profil ile uyumludur. Aynı zamanda, serum ürik asit düzeyleri de PHPT hastalarında belirgin şekilde yüksek bulunmuş, bu da PTH'nin urat atılımı üzerindeki olumsuz etkilerini düşündürmektedir. Tiroid hormonları açısından santral duyarlılık indekslerinde anlamlı fark gözlenmemekle birlikte, ST3/ST4 oranı PHPT grubunda daha yüksekti. ST3/ST4 oranı ile PTH, kalsiyum ve ALP düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyonlar saptanmıştır. Kemik mineral yoğunluğu ise özellikle kortikal kemik bölgelerinde PHPT hastalarında anlamlı şekilde daha düşük saptanmıştır.

Görüntüleme yöntemleri (MIBI ve USG), cerrahiyle doğrulanmış olgularda yüksek lokalizasyon başarısı göstermiştir; ancak negatif ya da doğrulanamayan vakaların hariç tutulması, tanısal doğruluğun olduğundan yüksek görünmesine neden olabilir.

Sonuç:

Çalışmamız primer hiperparatiroidi hastalarında yaygın metabolik bozuklukların görüldüğünü ortaya koymuştur. PHPT grubunda HOMA-IR ve HOMA-Beta değerleri ve insulin direnci kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır. Trigliserid ve total kolesterol düzeyleri PHPT hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmış, bu da aterojenik lipid profilinin varlığını düşündürmüştür. Ürik asit düzeyleri PHPT hastalarında anlamlı şekilde yüksek bulunmuş olup, bu durum parathormonun böbreklerden urat atılımını azaltıcı etkisiyle uyumludur. Her iki grup klinik olarak ötiroid olmasına rağmen, PHPT hastalarında ST3/ST4 oranının anlamlı düzeyde yüksek bulunması, periferik tiroid hormon metabolizmasında bir değişikliğe ve olası bir tiroid hormon direncine işaret etmektedir. Bu veriler, PHPT'nin yalnızca mineral metabolizması ile sınırlı kalmayıp, glukoz, lipid ve tiroid hormon sistemlerini de etkileyen sistemik bir bozukluk olduğunu göstermektedir.

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

Objective:

This study aimed to evaluate the clinical, biochemical, and metabolic characteristics of patients diagnosed with primary hyperparathyroidism (PHPT) and to investigate its impact on glycemic regulation, lipid profile, uric acid levels, and thyroid hormone sensitivity. Comparisons were made with a matched control group of euthyroid multinodular goiter (MNG) patients.

Materials and Methods:

A retrospective analysis was conducted on 175 PHPT patients and 175 age-, sex-, and BMI-matched MNG controls. Evaluated parameters included demographic features, biochemical markers (PTH, Calcium, Phosphorus, ALP, Vitamin D, Fasting Plasma Glucose, Insulin, HbA1c, Lipid Profile, Uric Acid), thyroid hormone levels and sensitivity indices (TSHI, TT4RI, PTFQI, FT3/FT4), insulin resistance measures (HOMA-IR and HOMA-Beta), and bone mineral density (BMD). Imaging results (MIBI scintigraphy and ultrasound) and surgical localization data were also reviewed. Statistical analyses were performed using SPSS v23.

Results:

Metabolically, PHPT patients exhibited elevated HOMA-IR and HOMA-Beta scores, suggesting insulin resistance accompanied by compensatory β -cell hyperactivity. Glycemic parameters like fasting glucose and HbA1c were not significantly higher in the PHPT group, possibly due to higher prediabetes prevalence in the control cohort.

Lipid analysis revealed significantly higher total cholesterol and triglyceride levels in the PHPT group, aligning with a more atherogenic profile. Serum uric acid levels were also markedly elevated, indicating impaired renal urate clearance possibly mediated by parathormone excess. Thyroid hormone sensitivity indices did not differ significantly between groups; however, a notable elevation in the FT3/FT4 ratio was observed in PHPT patients. In our study, FT3/FT4 ratio showed negative correlations with PTH, calcium, and ALP levels. Bone density analysis showed significantly reduced BMD values at cortical-rich sites in the PHPT group. Preoperative imaging

using MIBI and ultrasound demonstrated high localization rates; however, the exclusion of cases lacking surgical confirmation may have led to overestimation of diagnostic accuracy.

Conclusion:

The findings of our study reveal that primary hyperparathyroidism (PHPT) is associated with widespread metabolic disruptions. Patients in the PHPT group exhibited significantly elevated insulin resistance, as reflected by higher HOMA-IR and HOMA-Beta values. Additionally, triglyceride and total cholesterol levels were markedly higher in PHPT patients compared to controls, suggesting a shift toward a more atherogenic lipid profile. Uric acid levels were also significantly increased in the PHPT group, consistent with PTH-induced impairment of renal urate excretion. Although both groups were clinically euthyroid, the FT3/FT4 ratio was significantly higher in PHPT patients. This may indicate enhanced peripheral conversion of T4 to the more active T3, possibly driven by systemic insulin resistance. These findings suggest that PHPT represents a systemic metabolic disorder affecting not only calcium and bone metabolism, but also glucose regulation, lipid balance, and thyroid hormone dynamics.

KISALTMALAR

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

ALP: Alkalen Fosfataz

Ca: Kalsiyum

CTX: Tip I Kollajen C-telopeptid

CYP: Sitokrom P450

DEXA: Çift Enerjili X-ışını Absorpsiyometri

E2: Östradiol

EGFR: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

FN: Femur Boynu

FSH: Folikül Uyarıcı Hormon

HBA1C: Glike Hemoglobin

HOMA-Beta: Homeostatik Model ile Beta Hücre Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

HOMA-IR: Homeostatik Model ile İnsülin Direncinin Değerlendirilmesi

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

KMD: Kemik Mineral Dansitesi

LH: Luteinizan Hormon

MNG: Multinodüler Guatr

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

P: Fosfor

PHPT: Primer Hiperparatiroidi

PTFQI: Parametrik Tiroid Geribildirim Kantili Bazlı İndeks

PTH: Paratiroid Hormonu

qST4: Kantitatif Serbest T4 Duyarlılık İndeksi

qTSH: Kantitatif TSH Duyarlılık İndeksi

ST3: Serbest Triiyodotironin

ST4: Serbest Tiroksin

TFQI: Tiroid Geribildirim Kantili Bazlı İndeks

TSH: Tiroid Stimülan Hormon

TSHI: Tiroid Stimülan Hormon İndeksi

TT4RI: Thyrotroph T4 Direnç İndeksi

VFA: Vertebra Kırığı Değerlendirmesi

25OH-D: 25-Hidroksivitamin D

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Primer hiperparatiroidide cerrahi tedavi endikasyonları.....	38
Tablo 2. Çalışma Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri.....	47
Tablo 3. PHPT Hasta Grubunun Tanı ve Tedavi ile İlgili Özellikler.....	48
Tablo 4. Gruplar Arası Hiperkalsemi ile İlişkili Semptom-Bulguların ve Ek Hastalıkların Varlığının Karşılaştırılması.....	50
Tablo 5. Gruplar Arası Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	52
Tablo 6. Gruplar Arası İnsülin Direnci Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	53
Tablo 7. Gruplar Arası Tiroid Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması.....	54
Tablo 8. Gruplar Arası Kemik Mineral Yoğunluğu Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	54
Tablo 9. Tiroid Hormon Duyarlılığı ve Direnç İndeksleri ile Yaş, BMI, PTH, Ca, P, ALP Değerlerinin Korelasyonu.....	55
Tablo 10. DM Varlığına Göre DM Parametreleri ve İnsülin Direnci Açısından Karşılaştırılması.....	56
Tablo 11. PHPT Grubunda Adenom Boyutu ile İlgili Parametrelerin Karşılaştırılması.....	57

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Paratiroid bezlerinin anatomik yerleşimi.....	4
Şekil 2. Vücuttaki kalsiyum döngüsü.....	6
Şekil 3. Parathormonun etki mekanizmaları.....	8
Şekil 4. Proksimal tübülden fosfat geri emilim mekanizması.....	9
Şekil 5. RANK,RANKL ve OPG arasındaki ilişki.....	11
Şekil 6. D-vitamini sentez ve metabolizması.....	13
Şekil 7. Tiroid hormon sentez basamakları.....	23
Şekil 8. Ürik asit metabolizması.....	29

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer hiperparatiroidi (PHPT) paratiroid bez hiperplazisi veya adenomundan kaynaklanan otonomik artmış PTH sekresyonuna bağlı gelişen hiperkalsemi ile karakterize bir hastalıktır. Hastalık prevalansı kalsiyumun rutin laboratuvar parametreleri arasında girmesi nedeni ile artmıştır (1).Yakın dönemde yapılan prevelans çalışmalarında primer hiperparatiroidi genel olarak prevelansı artmakla birlikte %1 olarak saptanmıştır (2).

Primer hiperparatiroidinin otoimmün hastalıklarla (romatoid artrit, multipl skleroz gibi) birlikteliğinin sık olduğuna ilişkin veriler giderak artmaktadır.

Primer hiperparatiroidi hastalarında yapılan çalışmalarda insulın direnci referans popülasyonun 4 katı olacak şekilde %8 saptanırken diyabetes mellitus tanılı hastalarda %1 oranında primer hiperparatiroidi saptanması saptanan insulın direncinin hiperparatiroidiye sekonder bir bulgu olabileceğini akıllara getirmiştir (3).İnsulın direnci için farklı hipotezler mevcuttur.Taylor ve arkadaşları tarafından sunulan hipotezde artmış parathormona sekonder hücre içi kalsiyum artışı sonrası hücre içine insulın bağımlı glukoz girişindeki azalma ile bu mekanizma açıklanır (4).Kumar ve arkadaşları tarafından da artmış kalsiyumun hücre membranındaki insulın reseptörlerinin tirozin kinaz aktivitesini bozduğu hipotezi savunulmuştur.Ancak bazı yazarlar tarafından artmış insulın direnci kalsiyum yerine parathormon ile ilişkilendirilmiştir.Karras ve arkadaşları tarafından normokalsemik primer hiperparatiroidi hastalarında gösterilen insulın direncindeki artışın parathormon artışına bağılı olabileceği öne sürülmüştür(5).Primer hiperparatiroidi tanılı hastalarda cerrahi öncesi ve sonrası HbA1c,açlık kan şekeri,insulın seviyesi ölçülen ve HOMA-IR skoru hesaplanan hastalarda cerrahi tedavi ile insulın direncinde azalma olduğu gösterilmiştir(6).

Primer Hiperparatiroidi özellikle tiroid patolojileri olmak üzere diğer endokrin bez patolojilerine eşlik edebilir (7,8).Hashimoto Tiroiditi ve PHPT arasındaki ilişkinin araştırıldığı prospektif bir çalışmada genel popülasyonda Hashimoto Tiroiditi insidansı %0.3 saptanırken PHPT vakalarında insidans %1.9

saptanmış ve bu fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir.Hashimoto Tiroiditi ve PHPT'yi birbirine bağlayan moleküler mekanizma net olarak bilinmese de hayvan çalışmalarından elde edilen verilerde artmış kalsiyum ve parathormon seviyelerinin Hashimoto Tiroiditi patogenezinde rolü olabileceği savunuluyor (Daha önceden artan TSH seviyelerine bağlı olduğu düşünülürken güncel çalışmalarda bu hipotez tekrar tartışılmaya başlanmıştır) (8). Ülkemizde Hiperparatiroidi metabolik sonuçları hakkında yeterli veri bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı primer hiperparatiroidi tanısı ile merkezimizde takip edilen hastaların metabolik parametrelerinin retrospektif olarak değerlendirilmesidir.



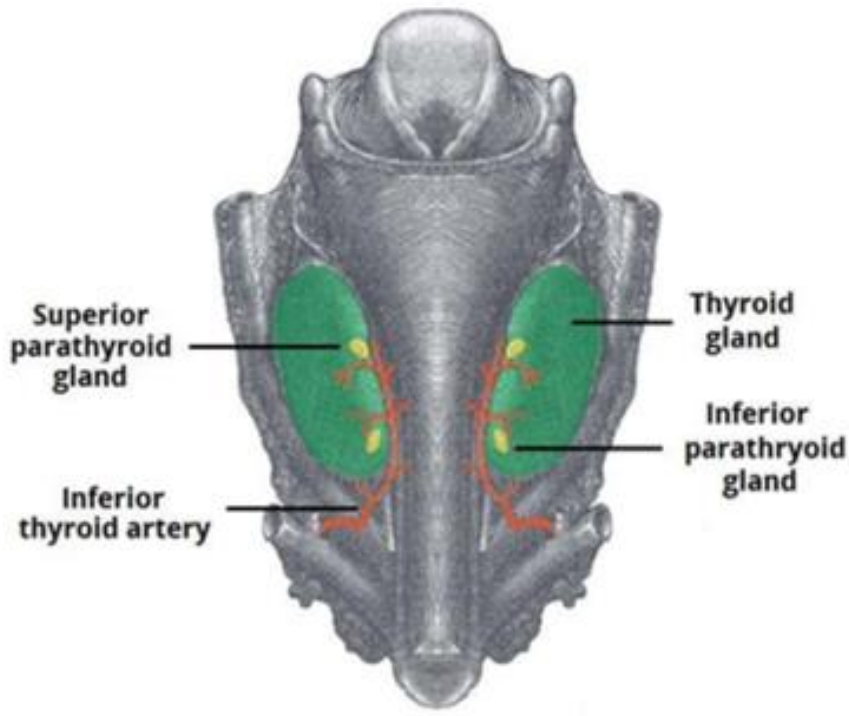
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Paratiroid Bezi Anatomisi ve Embriyolojisi:

Paratiroid bezleri boynunda tiroid bezinin arkasında, tiroid bez loblarının üst ve alt kutuplarına yakın alanlarda lokalize olan endokrin organlardır. İnsan vücudunda çoğunlukla ikisi üstte ve ikisi altta olmak üzere toplam dört adet paratiroid bezi bulunur ancak daha fazla sayıda da görülebilirler (Şekil 1). Otopsi çalışmaları, bazı bireylerde paratiroid bezi sayısının değişiklik gösterebildiğini ortaya koymuştur. Bu çalışmalara göre vakaların %1 ila %7'sinde üç adet, %3 ila %6'sında ise beş adet bez bulunduğu raporlanmıştır. Toplam paratiroid bez sayısının bireyler arasında 1 ile 12 arasında değişebildiği bildirilmiştir (9). Üst paratiroid bezleri tipik olarak krikotiroid eklem hizasında, tiroid bezinin üst kutbunun arka dış bölümünde ve genellikle inferior tiroid arterin üzerinde, rekürren laringeal sinirin posterolateralinde yer alır. Alt paratiroid bezlerinin yeri ise daha değişkendir; çoğunlukla tiroidin alt kutbunun hemen altında, rekürren laringeal sinirin ön iç kısmına yakın bir konumda bulunur (10).

Paratiroid bezleri, içerdikleri yağ dokusu ve oksifilik hücre miktarına bağlı olarak açık sarıdan kahverengiye kadar değişebilen renkte, kapsülle çevrili oval yapılar şeklindedir. Ortalama boyutları 4x2x1 mm olup, genellikle yaklaşık 60 mg ağırlığındadır, bezlerin ağırlığı bireyin cinsiyeti, etnik kökeni ve beslenme durumuna bağlı olarak farklılık gösterebilir (11).

Üst paratiroid bezleri embriyogenez sırasında 5. ile 12. haftalar arasında 4. brankiyal keseden, alt paratiroid bezleri ise 3. brankiyal keseden farklılaşır. Üst paratiroidler, 4. brankiyal kesenin dorsal yüzeyinden gelişip 7. haftada faringeal duvardan ayrılarak tiroidin arka yüzeyine yerleşir (12).



Şekil 1. Paratiroid bezlerinin anatomik yerleşimi(13)

Alt paratiroid bezleri 3. brankiyal kesenin dorsal kısmından kaynaklanır. Bu esnada aynı kesenin ventral kısmından gelişen timusun kaudal göçüyle birlikte aşağı doğru hareket ederler. Alt bezlerin daha uzun mesafe kat ederek yer değiştirmesi, üst paratiroid bezlerine göre yerleşimlerinde daha fazla varyasyon görülmesine yol açar. Bu göç süreci sırasında, alt paratiroid bezleri normal yerleşimlerinin dışında, ektopik konumlarda da bulunabilir (14).

2.2. Paratiroid Bezinin Histolojisi

Bu bezler, esas hücreler ve oksifil hücreler olmak üzere iki hücre tipinden oluşur. Histolojik olarak “esas” hücrelerin farklılaşması embriyonik period sırasında oluşur ve fetal kalsiyum metabolizmasını düzenler, oksifil hücreler ise doğumdan sonra 5-7 yılda meydana gelir.

Esas (Chief) hücreler paratiroidlerin fonksiyonel hücreleridir. Parathormon (PTH) sentez ve salınımından sorumlu olduklarından kapillerlere yakın yerleşimlidir. Paratiroid esas hücrelerinin ince yapısı ve salgı vezikülleri, diğer polipeptid salgılayan endokrin hücrelere benzerlik gösterir. Esas hücreler, kalsiyum seviyeleri normal olan kişilerde çoğu zaman inaktif olarak bekler (15).

Oksifil hücreler esas hücrelerden daha büyük boyuttadır ve karakteristik bir şekilde gruplar halinde bulunur. Bu gruplar birkaç hücreden oluşabileceği gibi daha fazla sayıda hücrelerden de meydana gelmiş olabilir. Oksifil hücreler yeterince anlaşılmiş değildir ve salgılama rolleri söz konusu değildir. Sekonder hiperparatiroidi durumlarında parathormon salgıladığını ileri süren çalışmalar vardır.

2.3. Kalsiyum Metabolizmasını Düzenleyen Mekanizmalar ve Parathormonun Fizyolojik Görevi

Kalsiyum (Ca^{2+}), vücutta kemik mineralizasyonu, hücre içi sinyal iletimi, sinirsel iletim, kas kasılması ve kanın pıhtılaşması gibi pek çok yaşamsal fonksiyonda rol oynayan iki değerlikli bir katyondur. Bu mineral, iskelet sistemine dayanıklılık kazandırmasının yanı sıra, kandaki kalsiyum düzeylerinin dengelenmesinde depo görevi de görür(16).

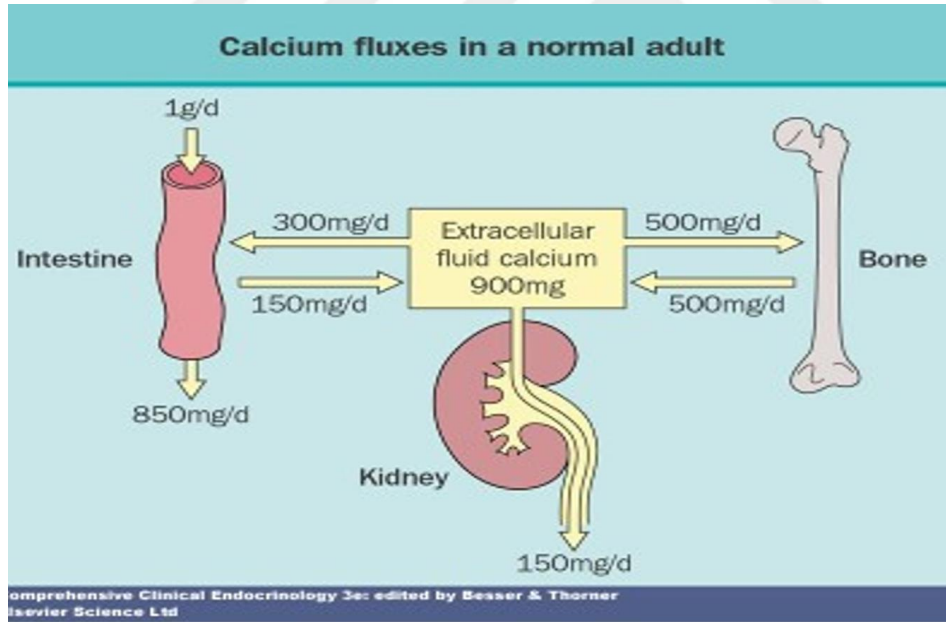
Kanda dolaşan kalsiyum üç formda bulunur: proteinlere bağlı, iyonize (serbest) ve kompleks yapılar (şelatlı).Kandaki kalsiyumun %40'ı başta albumin ve globulin olmak üzere çeşitli proteinlere bağlı olarak bulunduğu dokular tarafından direkt olarak kullanılamaz.Hücre içinde ise başlıca bağlayıcı protein kalmodulindir. Şelat halindeki kalsiyum, serumun yaklaşık %9'unu oluşturur ve bu form, kalsiyumun dokulara taşınmasını veya hücreler arası aktarımını kolaylaştırır.veSerbest ve kompleks kalsiyum böbreklerden süzülüp geri emilebilirken, proteinlere bağlı olan form dolaşımında kalır.

Kas hücrelerinde iyonize kalsiyumun işlevi kritiktir.Aksiyon potansiyeli,iskelet kasında sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımına neden olur ve bu süreç troponin-aktin-miyozin filamentlerinin etkileşimini başlatarak kasılmaya sebep olur.Düz kasta ise ikinci haberci sistemler sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını tetiklerken, hücre zarındaki ligand ve voltaj kapılı kalsiyum kanalları aracılığıyla hücre dışından da kalsiyum girişi gerçekleşir. Hücre içine giren kalsiyum, kalmodulin ile bağlanarak miyozin hafif zincir kinazı aktive eder ve bu enzim miyozin başını fosforile ederek kasılmayı başlatır.Kalp kasında içerideki kalsiyum depoları dışında dış kalsiyum kanallarından gelen kalsiyum da

kasılmayı tetikler ve interkale diskler aracılığıyla bir hücrede başlayan kasılma komşu hücrelere iletilerek kalpte senkron kasılma sağlanır(17).

İyonize kalsiyum ayrıca protein kinazların aktivasyonu, enzim fosforilasyonu ve epinefrin, glukagon, vazopressin (ADH), sekretin ve kolesistokinin gibi hormonlara hücresel yanıtın sağlanması gibi çok sayıda biyokimyasal işlevde de görev alır.

Günlük kalsiyum alımı ortalama 1000 mg civarındadır. Bunun yaklaşık 400 mg'ı ince bağırsakta emilirken, 200 mg kadarı bağırsak salgılarıyla kaybedilir. Bu durumda net bağırsak emilimi yaklaşık 200 mg'dır (yaklaşık %20). Geriye kalan 800 mg dışkı yoluyla atılır. Ayrıca, her gün yaklaşık 500 mg kalsiyum kemik ile ekstrasellüler sıvı (ECF) arasında alışverişe girer. Böbreklerden süzülen yaklaşık 10.000 mg kalsiyumun %98'i (9.800 mg) renal tübüller tarafından geri emilirken, 200 mg kadarı idrarla atılır ve bu da bağırsaktan emilen miktarla eşitlenmiş olur(18).



Şekil 2. Vücuttaki kalsiyum döngüsü (19)

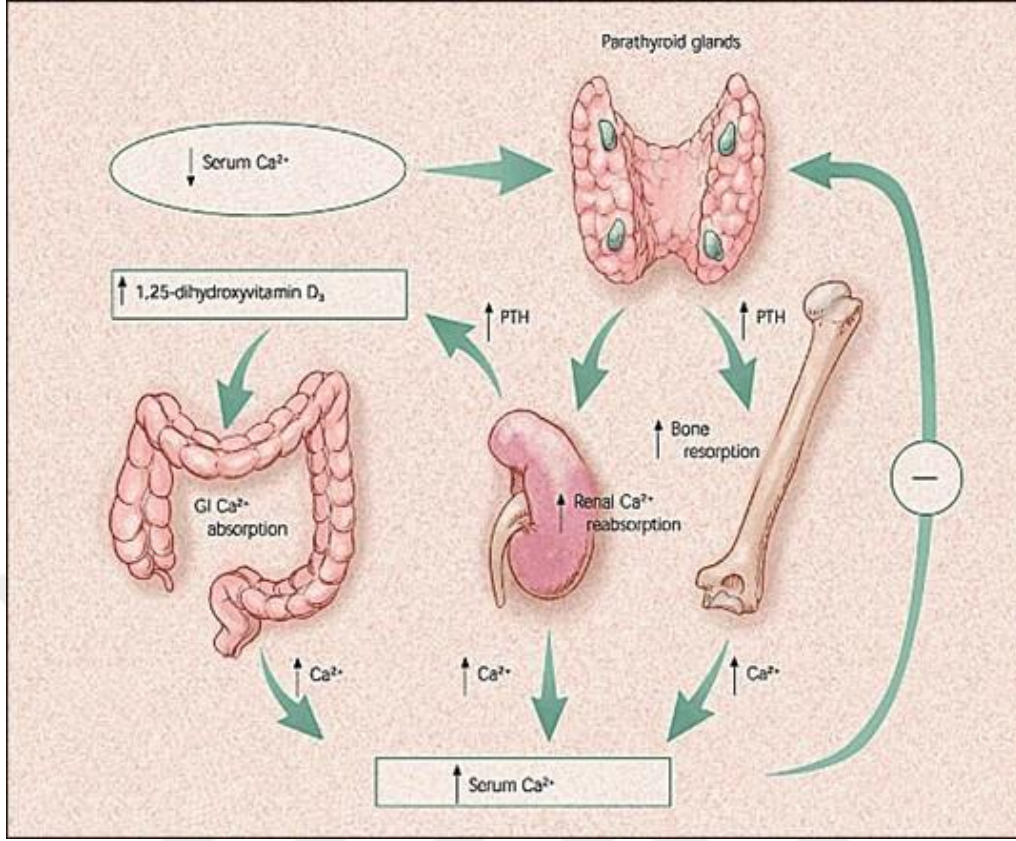
Kalsiyum dengesinin sürdürülebilmesi; bağırsaktan emilim, kemik dokusuyla olan değişim ve böbrekten geri emilim olmak üzere üç temel mekanizmaya bağlıdır.

Bu mekanizmaların düzenlenmesinde paratiroid hormonu (PTH), aktif D vitamini formu olan kalsitriol [1,25(OH)₂D], kalsitonin ve serumdaki iyonize kalsiyum düzeyi önemli rol oynar.

Parathormon (PTH), paratiroid bezinde sentezlenen ve aktif forma dönüştürülerek işlev gören bir polipeptittir. İlk olarak sentezlenen yapı 115 amino asitlik pre-pro-PTH formundadır. Bu yapı, öncelikle 90 amino asitlik pro-PTH'ye dönüştürülür. Ardından, amino-terminal kısmından bir kez daha kesilerek, 84 amino asit içeren aktif PTH formu elde edilir. Vücutta işlev gören, depolanan ve salınan temel hormon bu aktif formdur.(20)

Bu sentez, bölünme ve depolama sürecinin yaklaşık olarak bir saatten kısa sürede tamamlandığı tahmin edilmektedir. Ancak kan kalsiyum düzeylerinin düşmesi durumunda, aktif PTH'nin birkaç saniye içinde salgılanması mümkün olur. Aktif PTH'nin serumdaki yarı ömrü birkaç dakika ile sınırlıdır. Hormon, dolaşımdan böbrekler ve karaciğer tarafından hızla temizlenir.

PTH, böbreklerden kalsiyum geri emiliminin temel düzenleyicisidir. Kandaki iyonize kalsiyum seviyesinin düşmesi (hipokalsemi), paratiroid bezlerinde bulunan kalsiyum-duyarlı reseptörleri (CaSR) inaktive eder ve bu da PTH salınımını uyarır. Tersine, kandaki kalsiyumun artması (hiperkalsemi), CaSR'yi aktive ederek hormon salınımını baskılar. Bu mekanizmalar kalsiyumun belirli bir fizyolojik aralıkta tutulmasını sağlar. Ayrıca CaSR, hem kalsiyum hem de magnezyum iyonlarına duyarlıdır; her ikisi de farklı bağlanma bölgelerine sahiptir. Magnezyum, PTH salgısının düzenlenmesinde rol oynar: hafif hipomagnezemi durumlarında hormon salınımını artarken, yüksek magnezyum seviyeleri bunu baskılar. Ancak ileri düzey hipomagnezemi, paradoksal olarak PTH üretimini engeller ve kemiklerde bu hormona karşı direnç gelişmesine yol açarak hipokalsemiye neden olabilir.



Şekil 3. Parathormonun etki mekanizmaları (21)

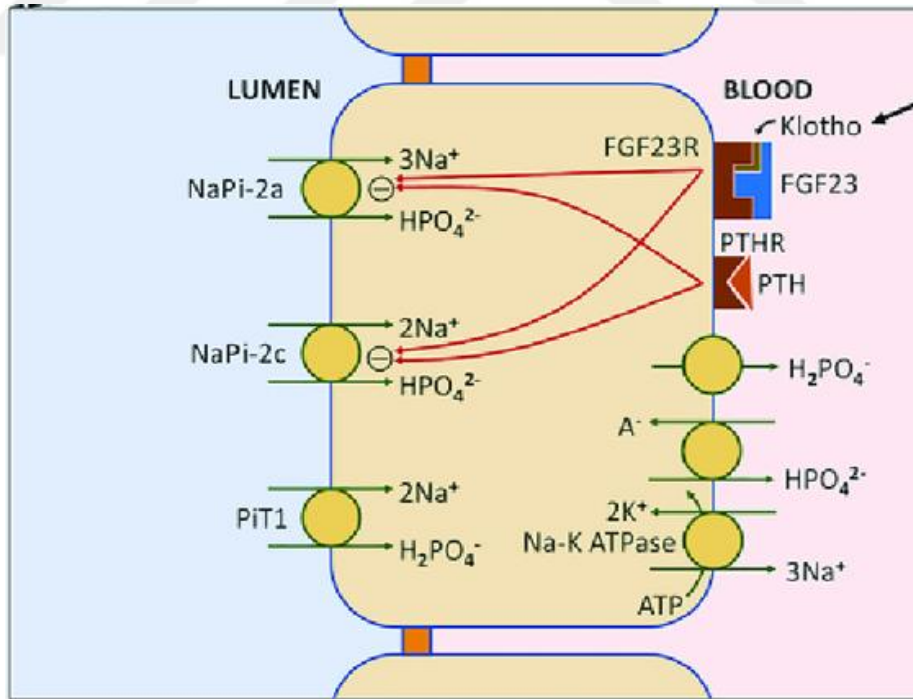
2.3.1. Parathormonun etkileri

2.3.1.1. Parathormonun böbrek üzerindeki etkileri

Böbrek, vücuttaki iyon dengesini sağlamakla görevli başlıca organdır ve bu görevi iyonların geri emilimi ile atılımını hassas bir şekilde dengeleyerek yerine getirir. Böbrekte, paratiroid hormonu (PTH), distal tübüllerde kalsiyumun geri emilimini TRPV5 gibi özel iyon kanallarını aktive ederek artırır(22). Aynı zamanda proksimal tübüllerde fosfatın atılımını, sodyuma bağlı kotransport mekanizmalarını hem Protein Kinaz A hem de Protein Kinaz C yolları üzerinden düzenleyerek teşvik eder. Ayrıca, 25-hidroksivitamin D₃'ün biyolojik olarak en etkili form olan 1,25-dihidroksivitamin D₃'e dönüşümünü sağlayan 25-hidroksivitamin D 1 α hidroksilaz enziminin gen düzeyindeki aktivasyonu yoluyla bağırsaklardan kalsiyum ve fosfat emilimini de artırır(23).

Kalsiyumun geri Emilimi esas olarak distal tübülde gerçekleşir. Bu bölgelerde, kalsiyum iyonları tübül lümeninden apikal membranı TRPV5 kanalı aracılığıyla geçer. Yapılan bir çalışmada paratiroidektomi yapılmış sıçanlarda TRPV5 ve NCX1 gibi böbrek kalsiyum taşıyıcı proteinlerinin ekspresyon düzeylerinin düştüğü ve bunun da kalsiyum geri emiliminde azalma yaratarak hipokalsemiye yol açtığı gösterilmiştir. TRPV5'in dış kalsiyum seviyelerine duyarlı reseptörler aracılığıyla PKC sinyal yoluyla düzenlendiği gösterilmiştir. Ayrıca, Parathormonun TRPV5 akım yoğunluğunu artırıcı etkisi, kültürlenmiş hücrelerde Protein-Kinaz C inhibitörleriyle engellenmiştir(24). Bu da, böbrekte PTH'nin hem gen düzeyinde hem de protein düzeyinde kalsiyum taşıyıcılarının miktarını ve aktivitesini düzenlediğini ortaya koymaktadır. Ancak, TRPV5 gibi genlerin promotör bölgelerinin doğrudan PTH tarafından kontrol edildiğine dair bir bulgu bulunmamaktadır.

Fosfatın geri Emilimi ise yalnızca fırçası kenar zarında (brush border membrane – BBM) bulunan Na^+ -bağımlı iki fosfat kotransportörü olan NaPi-IIa ve NaPi-IIc aracılığıyla gerçekleşir.



Şekil 4. Proksimal tübülde fosfat geri emilim mekanizması (25)

2.3.1.2. Parathormonun kemik üzerindeki etkileri

Parathormon, kalsiyum dengesinin korunmasında ve kemik yenilenme döngüsünde temel bir rol oynar. PTH'nin kısa süreli-pulsatil veya sürekli yüksek düzeyde salınımı, farklı hızlarla ilerleyen mekanizmalarla kemikten kalsiyum salınımını tetikler. Akut (dakikalar ila saatler içinde gelişen) hipokalsemi yanıtı, kemikteki hızlı değişebilir kalsiyum havuzlarından salınım ve osteositik osteoliz yoluyla sağlanır. Buna karşın, birkaç gün süren daha yavaş yanıt, kemik yenilenmesinde görevli hücreler aracılığıyla gerçekleşir(26).

PTH, osteoblastlar ve osteositler üzerinde doğrudan, osteoklastlar üzerinde ise dolaylı etkiler göstererek hem kemik oluşumunu hem de kemik yıkımını uyarır. Kemik kütlesi üzerindeki net etkisi hormonun maruziyet süresi ve ritmine bağlıdır. Sürekli yüksek PTH düzeyleri kemik rezorpsiyonunu (yıkımı) baskın hale getirirken, aralıklı artış kemik kütlesinde net artışa yol açar. PTH salınımındaki farkın kemik hücrelerinde farklı gen kümelerini aktive edebileceği veya aynı gen gruplarını farklı sürelerde etkileyerek farklı sonuçlara sebep olabileceği ön sürülmüştür.

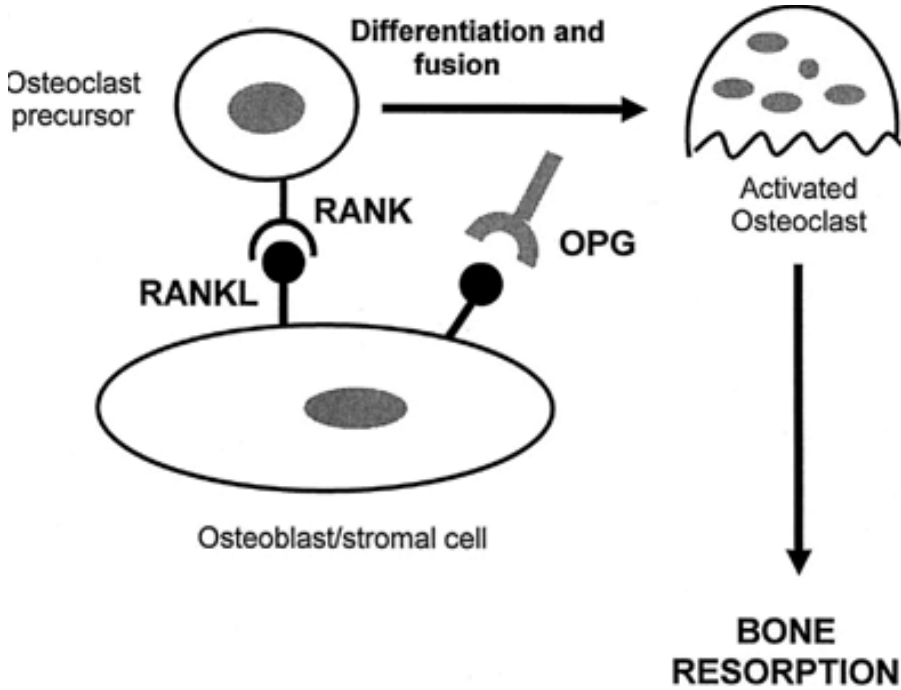
RANK, tümör nekroz faktörü reseptör (TNFR) ailesine ait glikoprotein yapıda bir moleküldür. RANK'ın, başta dolaşımdaki monositler (osteoklast öncülleri) olmak üzere, olgun osteoklastlar ve dendritik hücreler gibi birçok farklı hücre yüzeyinde eksprese edildiği gösterilmiştir. RANKL adı verilen ve osteoblastlar ile bunların öncülleri ile T ve B lenfositler gibi çeşitli kemik hücreleri tarafından üretilen TNF-benzeri bir sitokin, RANK'a bağlandığında, TRAF olarak bilinen sitoplazmik adaptör proteinler aracılığıyla hücre içi sinyal yollarını tetikler. Bu sinyalleme süreci, bazı genlerin transkripsiyonunu başlatarak hem monositlerin osteoklasta farklılaşmasını hem de olgun osteoklastların aktivasyonunu sağlar(27).

Osteoprotegerin (OPG) ise, RANKL'ye yüksek afiniteyle bağlanarak yalancı (decoy) reseptör görevi görür ve böylece RANK ile etkileşimini engeller. Bu bağlanma sayesinde, osteoklastların farklılaşması, aktivasyonu ve yaşam süresi baskılanır ve bu durum kemik rezorpsiyonunun önlenmesine katkıda bulunur.

OPG'nin osteoblastlar tarafından sentezlenmesi ve salınımı, çeşitli metabolik faktörler tarafından düzenlenir. İnterlökin-1, TNF-alfa ve TGF-beta, OPG üretimini artırırken; paratiroid hormonu (PTH), prostaglandin E2 (PGE2) ve D vitamini gibi kemik rezorpsiyonunu teşvik eden faktörler OPG salınımını azaltır.

Parathormonun osteoblast ve osteositlerdeki PTH1R reseptörü aracılığıyla RANKL (receptor activator of nuclear factor-kB ligand) salınımını tetiklediği gösterilmiştir. Bu artış, parathormonun kemik yıkımına yol açan etkilerinin başlıca aracısı olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, sürekli PTH maruziyeti, kemik rezorpsiyonuna katkıda bulunan monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) düzeylerini kalıcı olarak artırır. PTH'nin kemik üzerindeki yapıcı etkilerinin büyük ölçüde kanonik Wnt sinyal yolları üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir.

PTH'nin iskeletin endokrin işlevleriyle de etkileşimde bulunduğu bilinmektedir. Kısa süreli (1-34) PTH uygulamaları, kandaki fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) seviyelerini düşürürken; uzun süreli maruziyetlerde, bu hormonun düzeylerinde zamanla bir yükselme saptanmıştır. Bu artışın, PTH'nin dolaşımdaki kalsitriol seviyesini artırmasına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir.



Şekil 5. RANK,RANKL ve OPG arasındaki ilişki (28)

2.3.1.3. Parathormonun bağırsak üzerindeki etkileri

Kalsiyum emilimi ince bağırsakta gerçekleşir ve bu emilimin %70 ila %80'i ileumda olur. Paratiroid hormonunun (PTH) ince bağırsak üzerinde doğrudan bir etkisi bulunmamakla birlikte, PTH'nin D vitamini sentezi üzerindeki dolaylı etkileri bu düzeyde önemli hale gelir. D vitamini, bağırsaktan kalsiyum ve fosfat emilimini artıran temel düzenleyici faktördür. Bağırsak epiteli boyunca D vitamini reseptörlerinin yaygın olarak bulunduğu bilinmektedir ve yapılan çalışmalar, bu vitaminin etkisiyle hem parasellüler hem de transsellüler kalsiyum geçişinin arttığını göstermiştir. D vitamini, bağırsak epitel hücrelerinde kalsiyum taşıyıcı proteinlerin gen ekspresyonunu artırarak bu emilimi destekler. Bu proteinler arasında TRPV6 kanalı, kalsiyum bağlayıcı protein calbindin ve ATP'ye bağımlı kalsiyum pompaları yer alır. Böylece, D vitamini kalsiyumun aktif transport mekanizmalarını uyararak bağırsak emilimini önemli ölçüde artırır (20).

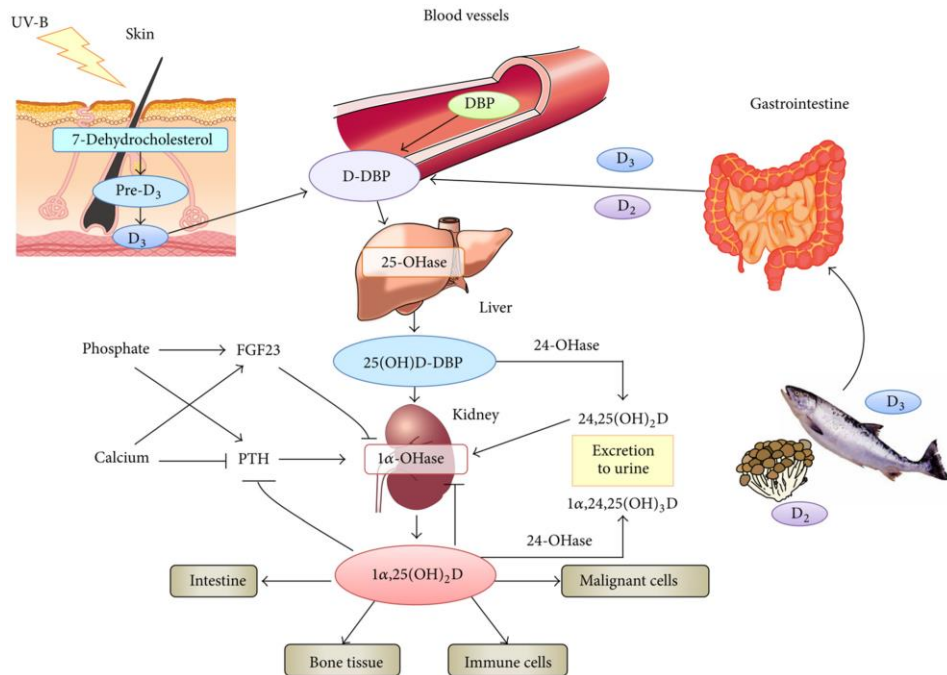
2.3.2. D-Vitamininin etkileri ve metabolizması

D vitamini, yan zincir yapılarındaki farklılıklarla ayrılan iki formda bulunur: D2 ve D3. Bu yapısal farklılıklar, D vitamininin taşıyıcı proteini olan vitamin D bağlayıcı proteinine (DBP) bağlanma yeteneğini ve metabolizmasını etkiler. Ancak her iki formun da aktif metabolitlerinin biyolojik etkileri genellikle benzerdir. D3 formu, deride bulunan 7-dehidrokolesterolün ultraviyole (UV) ışınları ile B halkasının kırılması sonucu pre-D3'e dönüşmesiyle oluşur. UV ışınlarına devam eden maruziyetle pre-D3 izomerleşerek D3 formunu alır. Bu D3 formu deriden DBP'ye bağlanarak dolaşıma katılır. İster deriden sentezlensin ister ağız yoluyla alınsın, D vitamini karaciğerde ve bazı diğer dokularda 25-hidroksivitamin D (25OHD) formuna dönüştürülür; bu form, kandaki başlıca dolaşımdaki D vitamini şeklidir. Bu dönüşümde birden fazla enzimin 25-hidroksilaz aktivitesi mevcuttur ancak en aktif olarak CYP2R1 enzimi görev alır.(29)

25OHD, böbrekte bulunan CYP27B1 enzimi ile 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)₂D) formuna dönüştürülür. Böbrek dışında epitel hücreleri, bağışıklık sistemi hücreleri ve paratiroid bezi gibi bazı diğer dokular da bu enzimi içerir.

1,25(OH)₂D, D vitamininin en aktif hormonal formudur ve biyolojik etkilerinin büyük kısmını bu form gerçekleştirir. Böbrekteki 1,25(OH)₂D üretimi, paratiroid hormonuyla (PTH) uyarılırken; kalsiyum, fosfat ve fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) tarafından baskılanır.

1,25(OH)₂D, hücre içinde 24-hidroksilaz enziminin sentezini artırarak katabolizmasını hızlandırmak suretiyle kendi miktarını sınırlayan bir etki gösterir. 25OHD ve 1,25(OH)₂D, bu enzim tarafından 24. pozisyondan hidroksillenerek, sırasıyla 24,25(OH)₂D ve 1,24,25(OH)₃D formlarına dönüştürülür. Bu süreç, kalsitroik asit adı verilen son yıkım ürününün oluşmasına kadar uzanan metabolik yolun ilk basamağını oluşturur. Bununla birlikte, 24,25(OH)₂D ve 1,24,25(OH)₃D'nin de kendilerine ait biyolojik etkileri bulunmaktadır. Böbrekte, PTH 24-hidroksilazı baskımlarken; FGF23, kalsiyum ve fosfat bu enzimin aktivitesini artırır. Ancak bu tür bir düzenleme diğer dokularda gözlenmez. Örneğin makrofajlar, 24-hidroksilaz enziminden yoksundur ya da bu enzim işlevsel değildir. Bu nedenle, sarkoidoz gibi granümatöz hastalıklarda, makrofaj kaynaklı 1,25(OH)₂D üretiminin artması, 24-hidroksilazla dengelenemediği için hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gelişebilir. D vitamini metabolitleri, kanda DBP ve albümin gibi taşıyıcı proteinlere bağlı olarak taşınır.



Şekil 6. D-vitamini sentez ve metabolizması (30)

D vitamini, etkilerini genomik ve non-genomik yollarla gösterir. 1,25(OH)₂D'nin genomik etkileri, VDR (Vitamin D Reseptörü) adı verilen bir transkripsiyon faktörü aracılığıyla gerçekleşir. Bu reseptör, vitamin D'nin biyolojik aktivitelerini yöneten genlerin ekspresyonunu düzenler.

Genomik etkilerinin dışında, 1,25(OH)₂D'nin hücre zarından kalsiyum taşınmasını uyarma gibi bazı non-genomik etkileri de vardır. Bu etkilerin moleküler mekanizmaları ve fizyolojik önemi henüz tam olarak netleştirilememiştir.

Bağırsak lümeninden transsellüler ve parasellüler yollar aracılığıyla kalsiyumun emilimi gerçekleşir. Bu yollar arasında duodenum ve çekumda transsellüler yol baskındır ve bu yol özellikle 1,25(OH)₂D tarafından düzenlenir. Ayrıca 1,25(OH)₂D, böbrek distal tübüllerinde kalsiyum reabsorpsiyonunu artırır, osteoblastların farklılaşmasını teşvik eder ve kollajen ve ALP gibi kemik oluşumunda rol oynayan proteinlerin üretimini düzenler. Bununla birlikte, osteoblastlarda membrana bağlı bir protein olan RANKL'in sentezini de uyararak osteoklast oluşumunu ve aktivitesini destekler. Böylece 1,25(OH)₂D, hem kemik yapımı hem de kemik yıkımı süreçlerini kontrol eder.

2.4. Primer Hiperparatiroidi

Primer hiperparatiroidizm, hiperkalsemi ile birlikte yüksek ya da baskılanmamış normal düzeylerde parathormon (PTH) varlığı ile tanımlanan, sık görülen bir endokrin bozukluktur. Bu durum, bir ya da birden fazla paratiroid bezinden aşırı miktarda PTH salgılanması sonucu ortaya çıkar. Tanı konulabilmesi için öncelikle sekonder nedenlerin dışlanması gerekir.

2.4.1. Epidemiyoloji

1930'lu yıllarda Massachusetts General Hospital'da bildirilen ilk primer hiperparatiroidizm olgularında hastaların %57'sinde böbrek taşı, %8'inde peptik ülser, %23'ünde ise kemik sistemi ile ilgili komplikasyonlar gözlemlenmiştir. 1970'lerden sonra rutin biyokimyasal taramanın yaygınlaşmasıyla, hastalık daha çok asemptomatik evrede farkedilmeye başlanmıştır ve hastalığın tanı anındaki

karakteristikleri değişmiştir. Bu değişim ilk olarak Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da fark edilmiş olup, daha sonra diğer ülkelerde de benzer eğilimler gözlenmeye başlanmıştır. Günümüzde klinisyenler için önemli olan bir nokta, asemptomatik bireylerde gizli hedef organ hasarının olup olmadığıdır (31).

Primer hiperparatiroidizmin görülme sıklığı ve klinik bulguları ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir. Bu farkların başlıca nedenleri arasında ülkeler arasındaki tarama yöntemlerindeki ve sağlık imkanlarına erişimdeki farklılıklar, değişken demografik özellikler (yaş, cinsiyet, etnik yapı) ile genetik çeşitlilik sayılabilir. Son 50 yılda bildirilen insidans oranları 100.000 kişide 0,4 ile 82 vaka arasında değişmektedir. Kadınlarda, özellikle postmenopozal dönemde, hastalık daha sık görülmekte olup kadın/erkek oranı 3-4:1 düzeyindedir (15). Afrikalı-Amerikalı bireylerde hastalığın görülme sıklığı, diğer etnik gruplara kıyasla daha yüksektir. Normokalsemik primer hiperparatiroidizme ilişkin veriler sınırlı olmakla birlikte, son araştırmalarda prevalans %0,2 ile %3,1 arasında bildirilmektedir.

Kuzey Amerika'da primer hiperparatiroidizm genellikle belirti vermeyen bir hastalık olarak saptanmaktadır. Son kırk yılda böbrek taşı ve iskelet sistemi bulgularının görülme sıklığında belirgin bir azalma gözlenmiştir. Kaliforniya'daki Kaiser Permanente veritabanından elde edilen bulgular, etnik gruplar arasında belirgin farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur. Siyah kadınlarda insidans 92/100.000 ve erkeklerde 46/100.000 saptanırken ; beyaz kadın ve erkeklerde bu oranlar sırasıyla 81/100.000 ve 29/100.000'dur. Asya kökenli Amerikalılar ile Hispanik bireylerde ise daha düşük insidans oranları rapor edilmiştir. Söz konusu çalışmanın 15 yıllık süreci boyunca, genel insidans oranlarında üç kat artış gözlenmiş olup, bu artış büyük olasılıkla tanı olanaklarının artmasına bağlanmaktadır (31).

Avrupa'da da benzer bir eğilim söz konusudur. Primer hiperparatiroidizm, sıklıkla asemptomatik olarak tanımlanmakta ve toplumda görece yaygın bir hastalık olarak kabul edilmektedir. İsveç'te yapılan bir toplum taramasında, kadınlarda prevalans %1,6, erkeklerde ise %0,3 olarak bulunmuştur. Danimarka'da ise 1999 ile 2010 yılları arasında hastalığın insidansında artış olduğu bildirilmiştir (15).

Türkiye açısından değerlendirildiğinde, primer hiperparatiroidizme ilişkin epidemiyolojik ve demografik özellikleri ayrıntılı biçimde ele alan geniş ölçekli bir ulusal çalışma henüz bulunmamaktadır. Mevcut literatürde bazı bölgesel verilere dayanan yayınlar mevcuttur; ancak hastalığın ülke genelindeki yaygınlığı ve özelliklerini daha iyi anlamak için kapsamlı, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.4.2. Etiyoloji

Primer hiperparatiroidi vakalarının büyük çoğunluğunda (%80), tek bir paratiroid bezinde gelişen adenom söz konusudur. Daha az sıklıkla (%15–20), birden fazla bezde meydana gelen hiperplazi görülebilir. Nadiren iki, çok ender olarak da üç adenomlu olgular tanımlanmıştır. Paratiroid karsinomu ise oldukça nadirdir ve primer hiperparatiroidizm vakalarının %1'inden azını oluşturur. Bu durumdan şüphelenilmesi gereken hastalar genellikle yaşitlarına göre yaklaşık on yıl daha genç olup, çok daha yüksek serum kalsiyum ve PTH düzeyleri ile başvururlar.

Primer hiperparatiroidizm çoğu zaman ailesel yatkınlık olmadan, yani sporadik olarak ortaya çıkar ve diğer endokrin bezlerde eşlik eden patolojiye rastlanmaz. Ancak olguların yaklaşık %10'unun genetik kökenli olduğu düşünülmektedir. Bu genetik formlar bazen multipl endokrin neoplazi tip 1, tip 2A veya tip 4 gibi sendromların bir parçası olabilirken; bazı durumlarda ise izole ailesel primer hiperparatiroidizm şeklinde karşımıza çıkar. Bu genetik varyantların tanınması, uygun tedavi ve takip planlaması açısından büyük önem taşır. Kalıtsal primer hiperparatiroidizme neden olan çok sayıda germline mutasyon tanımlanmıştır (32).

Primer hiperparatiroidizm gelişiminde çevresel ve değiştirilebilir risk faktörleri de rol oynayabilir. Uzun süreli düşük kalsiyum alımı, fiziksel aktivite yetersizliği, yüksek vücut ağırlığı, furosemid kullanımı ve hipertansiyon bu faktörler arasında sayılmaktadır. Boyun bölgesine radyoterapi uygulanmış olması ile lityum ve tiazid grubu diüretiklerin kullanımı da klasik risk faktörleri arasında yer alır. Özellikle tiazid kullanımına bağlı gelişen hiperkalseminin, son veriler ışığında, altta

yatan primer hiperparatiroidi durumunu ortaya çıkardığı ve ilacın kesilmesiyle düzelen geçici bir durum olmadığı anlaşılmıştır (15).

2.4.3. Patogenez

Parathormon salınımı başlıca olarak iyonize kalsiyum (Ca^{2+}) ve 1,25-dihidroksivitamin D'dir [1,25(OH)₂D] tarafından düzenlenir. Bunun yanı sıra serum fosfat düzeyi ve fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) de potansiyel düzenleyici faktörler arasında yer alır. Ekstrasellüler kalsiyum düzeyindeki artış, kalsiyum-duyarlı reseptörün (CASR) aktivasyonunu sağlar ve bu durum PTH salınımını baskılar. 1,25(OH)₂D ve FGF23 de PTH üretimini azaltıcı etki gösterir (33).

Primer hiperparatiroidi (PHPT) vakalarının %90'ından fazlası sporadiktir ve çoğunlukla (%85–90) tek bir iyi huylu adenomdan kaynaklanır. Daha az sıklıkla (%5–10) birden fazla adenomu veya tüm bezleri tutan hiperplaziyi içeren çok bezli tutulum söz konusudur. Paratiroid karsinomu ise oldukça nadir olup <%1 oranında görülür.

Patolojik incelemelerde adenom ile hiperplazi arasındaki ayırımı yapmak her zaman kolay değildir. Opere olan vakalarda patologlar normal paratiroid dokusunu, boyut artışı ve yağ içeriğinin azalması gibi özelliklerle anormal bezlerden ayırmaya çalışır. Adenomu, tek bezde oluşan hiperplaziden ayırmak için bazı morfolojik kriterler önerilmiş olsa da, bu kriterlerin tam anlamıyla güvenilir olduğu gösterilememiştir. Hiperplazik dokularda klonal tümör gelişimi, bu ayırımı daha da güçleştirebilir.

Paratiroid adenomlarının oluşumunda, paratiroid hücrelerindeki DNA mutasyonları rol oynar. Bu genetik değişiklikler, etkilenen hücrelere proliferasyon ya da hayatta kalma açısından avantaj sağlar. Bu avantajla çoğalan hücreler klonal olarak genişleyerek adenom oluşumuna neden olur (15). Adenomu olan bireylerde, paratiroid hücrelerinde çok sayıda kromozomal kayıp (delesyon) saptanmıştır; bu delesyonlar genellikle tümör baskılayıcı genlerin kaybına işaret eder. Adenomlarda yer alan hücreler, normal paratiroid işlevinden saparak, serum kalsiyum düzeyine karşı duyarlılıklarını büyük oranda yitirir. Bu durum, sekonder uyarım ya da CASR işlevini etkileyen germ hattı ya da somatik mutasyonlar sonucunda PTH'nin aşırı

salınmasına yol açar. Hiperplazide ise daha fazla sayıda hücre bulunmakla birlikte bu hücreler kalsiyuma karşı duyarlılıklarını büyük oranda korurlar. Her iki tablo da PHPT'ye neden olabilir ve hiperkalsemi ile sonuçlanır.

Paratiroid tümörlerinin (adenom ve karsinom dâhil) klonal yapısının değerlendirilmesi, bu tümörlerin çoğunun tek bir hücreden türeyen monoklonal yapıda olduğunu göstermiştir. Buna karşılık hiperplazide, genellikle tüm bezlerin uyarılması sonucu oluşan poliklonal hücre çoğalması söz konusudur; nadiren bu tablo içinde de monoklonal proliferasyonlar görülebilir.

Sporadik paratiroid adenomlarının patogeneğinde CCND1 geninin aşırı ekspresyonu (siklin D1) ve MEN1 gen mutasyonları önemli rol oynar. CCND1 geninde artmış ekspresyon %20–40 oranında, MEN1 mutasyonu ise yaklaşık %8 oranında adenomlarda saptanmıştır. Siklin D1, hücre döngüsünün düzenlenmesinde temel bir rol oynar.

Paratiroid karsinomlarında en sık mutasyona uğrayan gen CDC73'tür ve bu mutasyon %70'e kadar görülür. Bu mutasyonların yaklaşık üçte biri germ hattı kaynaklıdır ve bu durum, bazı hastalarda herediter hiperparatiroidi-çene tümörü sendromu gibi genetik hastalıkların da göz önünde bulundurulması gerektiğini düşündürmektedir.

Paratiroid adenomlarında kalsiyuma karşı duyarlılık kaybı ön plandayken, hiperplazide hücre sayısında artışa rağmen bu duyarlılık büyük ölçüde korunur.

2.4.4. Metabolik etkiler

2.4.4.1. Glisemik regülasyon üzerindeki etkiler

Glukoz, insan vücudu için başlıca enerji kaynağını oluşturur; özellikle beyin, eritrositler ve böbrek medullası gibi dokular glukozla bağımlı çalışır. Karbonhidrat içeren bir öğünün ardından, glukoz bağırsaklardan emilerek kana geçer ve plazma glukoz düzeylerini artırır. Bu artış, glisemik dengeyi yeniden sağlamak amacıyla çeşitli hormonal yanıtları tetikler. Bu sürecin merkezinde yer alan karaciğer, glukoz fazlasını glikojen şeklinde depolayarak (glikogenez) veya açlık durumlarında glukoz

üretimini artırarak (glikojenoliz ve glukoneogenez) kan şekeri düzeylerini dengede tutar. Bu mekanizmaların en önemli düzenleyicisi ise, postprandiyal dönemde devreye giren insülin hormonudur (34).

İnsülin, pankreasın beta hücrelerinden salgılanan bir peptid hormonu olup, kan glukoz düzeylerinin yükselmesine yanıt olarak salınır. İnsülin, başta iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusu olmak üzere insüline duyarlı hücreler üzerinde etkisini gösterir. Kas ve yağ hücrelerinde, glukozun hücre içine alınmasını sağlayan GLUT-4 taşıyıcılarını hücre zarına taşır. Karaciğerde ise glukoz üretimini baskılayarak (glukoneogenez ve glikojenoliz inhibisyonu), glikojen ve lipid sentezini teşvik eder. Aynı zamanda lipolizi baskılayarak dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeylerini azaltır. Bu koordineli etkiler, öğün sonrası yükselen kan glukoz düzeylerinin normal sınırlara çekilmesini sağlar ve metabolik dengeyi korur (35) (36).

İnsülin direnci, insülinin dokular üzerindeki etkisinin bozulduğu, yani hücrelerin insüline yeterli yanıt veremediği bir metabolik bozukluktur. Bu durumda, kas ve yağ dokularında glukoz alımı azalır; karaciğer ise insüline rağmen glukoz üretimini sürdürür ve bu da hiperglisemiye yol açar. İnsülin direnci çok faktörlü bir durumdur ve sıklıkla abdominal obezite ile ilişkilidir. Özellikle viseral yağ dokusundan salınan serbest yağ asitleri, sitokinler ve adipokinler insülin sinyal yollarını bozar. Hücresel düzeyde, bu bozukluklar insülin reseptör substratlarının fosforilasyonunu azaltır ve PI3K-Akt sinyal yolunu sekteye uğratarak insülin etkisinin biyolojik olarak zayıflamasına neden olur (35) (37).

Bu insülin direnci süreci devam ettiğinde, organizma normoglisemiyi koruyabilmek için pankreas β -hücrelerini daha fazla insülin üretmeye zorlar. Bu durum başlangıçta hiperinsülinemi ile kompanse edilir ve kan şekeri düzeyi normal sınırlarda tutulur. Ancak zamanla β -hücrelerin fonksiyonel rezervi tükenmeye başlar ve insülin sekresyonu azalmaya başlar. Bu yetersiz insülin yanıtı, insülin direncinin etkisiyle birleştiğinde, glukoz düzeyleri kontrol edilemez hale gelir ve tip 2 diyabet gelişir. Diyabetin bu formunda genellikle ketoasidoz görülmez çünkü kalan insülin üretimi bu komplikasyonu engelleyecek düzeydedir; ancak enfeksiyon, ağır stres veya bazı ilaçlar gibi özel durumlar diyabetik ketoasidoz riskini artırabilir. Sonuç

olarak, insülin direncinin ilerlemesi ve β -hücre işlevinin bozulması, tip 2 diyabetin temel patofizyolojik mekanizmasını oluşturur.

İnsülin direnci yalnızca tip 2 diyabetin gelişiminde değil, aynı zamanda metabolik sendromun da temel bileşenlerinden biridir. Hipertansiyon, dislipidemi, abdominal obezite ve artmış kardiyovasküler risk ile yakından ilişkilidir. Ayrıca, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), polikistik over sendromu ve endotel disfonksiyonu gibi birçok klinik tabloyla da bağlantılıdır. İnsülin direncinin erken dönemde saptanması, bu komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem taşır. Klinik pratikte HOMA-IR gibi basit insülin duyarlılığı indeksleri ile değerlendirme yapılabilirken, araştırmalarda hiperinsülinemik-öglisemik klemp gibi altın standart yöntemler tercih edilmektedir. Tedavide temel yaklaşım; kilo kaybı, düzenli fiziksel aktivite ve sağlıklı beslenme gibi yaşam tarzı değişikliklerine odaklanmaktır (36).

Glukoz metabolizmasının değerlendirilmesinde kullanılan çeşitli testler, hem tanısal hem de prognostik açıdan önemli bilgiler sunar. HbA1c (glike hemoglobin), son 2-3 aylık ortalama kan glukoz düzeyini yansıtır ve diyabet tanısında %6.5 ve üzeri değerler ile klinik kullanıma girmiştir. Günlük glukoz dalgalanmalarından etkilenmemesi avantaj sağlar. OGTT (oral glukoz tolerans testi) ise bireyin glukozu karşı yanıtını değerlendirir; 75 g glukoz alımından sonraki 2. saatte ≥ 200 mg/dL glukoz düzeyi diyabet tanısını destekler. İnsülin direnci gibi durumların değerlendirilmesinde HOMA-IR (Homeostatik Model Değerlendirmesi – İnsülin Direnci İndeksi) yaygın biçimde kullanılır (38). Açlık glukozu ve insülin düzeyleri kullanılarak hesaplanır; >2.5 gibi eşik değerler genellikle insülin direncini düşündürür. HOMA-BETA ise pankreatik beta hücrelerinin insülin sekresyon kapasitesini yansıtan bir indekstir. Bu indeks, özellikle insülin sekresyon bozukluklarının değerlendirilmesinde yardımcıdır. Bu parametrelerin birlikte değerlendirilmesi, glukoz metabolizmasındaki bozulmaların hem insülin duyarlılığı hem de sekresyon yönünden ayrımını sağlar.

Bibik ve arkadaşlarının 2023 yılında yayımladığı prospektif bir çalışmada, genç yaş grubundaki primer hiperparatiroidi (PHPT) hastalarında insülin direnci incelenmiştir. Hiperinsülinemik klemp yöntemiyle değerlendirilen 24 PHPT

hastasının %54,2'sinde insülin direnci saptanmıştır. Kontrol grubuna kıyasla bu hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek insülin, C-peptid ve trigliserid düzeyleri tespit edilmiştir. ($p < 0.05$) (39). Paratiroidektomi sonrası açlık glukozu, ürik asit ve geç faz insülin düzeylerinde hafif azalmalar gözlenmiş; ancak genel insülin duyarlılığında belirgin bir değişiklik olmamıştır. Ameliyat öncesi vücut yağ oranı ile osteokalsin ve magnezyum düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Soudabeh Nikooei Noghani ve ekibinin yayımladığı 2021 tarihli prospektif çalışmada, primer hiperparatiroidi (PHPT) tanısı almış 65 hastada paratiroidektomi öncesi ve sonrasında glukoz metabolizması parametreleri değerlendirildi. Ameliyattan bir ay sonra hastaların açlık glukozu, insülin düzeyi ve HbA1c ortalamalarında anlamlı düşüşler gözlemlendi ($p < 0.05$). Ayrıca 51 hastada HOMA-IR değerlerinde belirgin azalma tespit edildi (40).

Çalışma sonuçları, primer hiperparatiroidi (PHPT) olgularında metabolik işleyişin çeşitli yönlerden etkilendiğini ve artan parathormon düzeylerinin insülin direnci ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Uygulanan paratiroidektomi sonrası, bazı glisemik ve pürin metabolizması göstergelerinde kısa süreli iyileşme eğilimleri gözlenmiştir. Bununla birlikte, bu etkilerin kalıcı olup olmadığını ve uzun vadeli glukoz dengesi üzerindeki sonuçlarını netleştirmek adına daha geniş hasta gruplarıyla, uzun süreli takip çalışmaları yapılması gerektiği belirtilmiştir. Bu bulgular, PHPT'nin yalnızca mineral metabolizması değil, aynı zamanda metabolik süreçler üzerinde de belirgin etkiler yaratabileceğini düşündürmekte ve bu yönünün klinik değerlendirmelerde dikkate alınması gerektiğine işaret etmektedir.

2.4.4.2. Tiroid hormonları üzerindeki etkiler

Tiroid hormonları (TH), normal büyüme ve gelişim süreçlerinin yanı sıra erişkin bireylerde metabolizmanın düzenlenmesinde hayati rol oynar. Yapılan çok sayıda çalışmada, tiroid hormon düzeylerinin vücut ağırlığı ve enerji harcaması ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tiroid hormonlarının yetersizliğine bağlı gelişen hipotiroidi, metabolik faaliyetlerin yavaşladığı hipometabolik bir tablo yaratır ve bu kilo alımı, artmış kolesterol düzeyleri, azalmış yağ yıkımı ve glukoneogenez artışına sebep olur. TH, hem yağ sentezini (lipogenez) hem de yağ yıkımını (lipoliz) uyarır;

ancak hormon düzeyleri yüksek olduğunda net etki yağ kaybı yönündedir (41). Tiroid hormonları enerji depolanması ve harcanması dengesini düzenleyen birçok metabolik yolağı etkileyerek bu işlevlerini başta beyin, beyaz ve kahverengi yağ dokusu, iskelet kası, karaciğer ve pankreas gibi organlar aracılığıyla gerçekleştirir.

Tiroid hormonlarının üretimi merkezi olarak hipotalamustan başlar. Hipotalamusta yer alan paraventriküler çekirdekdeki nöronlar, tiotropin salgılatıcı hormon (TRH) sentezleyerek hipofiz-portal dolaşımı aracılığıyla ön hipofize iletir. Burada TRH, tiotrop hücrelerin yüzeyindeki özgül reseptörlere bağlanarak tiroid stimulan hormonunun (TSH) salınımını tetikler. TRH, G-protein bağlı bir reseptör aracılığıyla etkisini gösterir ve Gq proteini üzerinden fosfolipaz C yolunu aktive eder. Bu yol, hücre içi kalsiyum düzeyini artıran inositol trifosfat (IP₃) ve protein kinaz C'yi aktive eden diasilgliserol (DAG) gibi ikinci habercilerin üretimini sağlar. Bu sinyal yolu, TSH gen ekspresyonunu artırarak hormon üretimini destekler.

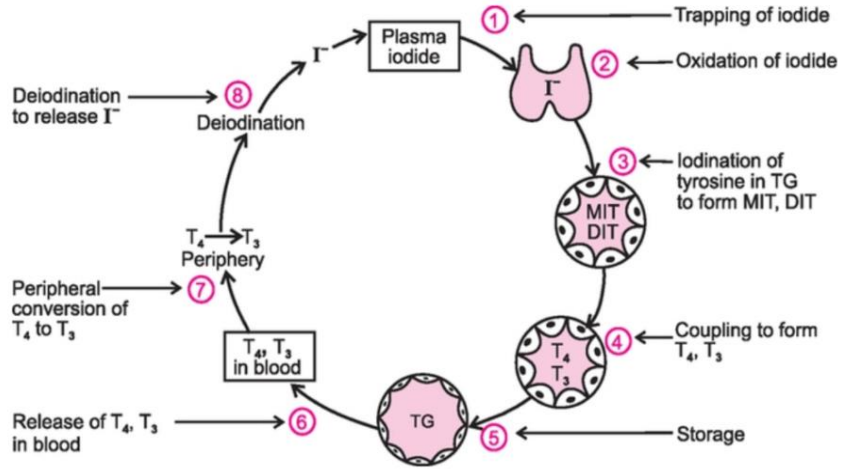
TSH dolaşıma salındıktan sonra tiroid bezine ulaşarak folikül hücrelerinin bazolateral yüzeyinde yer alan TSH reseptörlerine bağlanır. Bu reseptörler Gs proteinine bağlıdır ve adenilat siklaz enziminin aktivasyonu ile hücre içi cAMP düzeyini artırır. Artan cAMP, protein kinaz A (PKA) enzimi üzerinden çeşitli hedef proteinlerin fosforilasyonunu sağlayarak tiroid hormonlarının sentez ve salınımını başlatır (42). Sürecin ilk aşamalarında endoplazmik retikulumda sentezlenen tiroglobulin (TG) isimli büyük glikoprotein, Golgi aygıtında işlenerek ekzositotik veziküller aracılığıyla folikül lümenine salınır ve hormon sentezi için bir zemin oluşturur. Bu sırada kandaki iyot, sodyum-iyot simporteri aracılığıyla hücreye aktif olarak taşınır.

Tiroid hücresi içine alınan iyot, apikal yüzde bulunan pendrin değıştiricisi aracılığıyla kolloide taşınır. Kolloid içinde yer alan tiroid peroksidaz (TPO) enzimi, hormon sentezinin üç temel basamağını yürütür: iyodürün iyoda oksidasyonu, iyotun tirozin kalıntılara bağlanması (organifikasyon) ve bu iyotlanmış kalıntıların birleştirilerek aktif tiroid hormonlarının oluşumu. Oksidasyon süreci, NADPH oksidaz enzimi tarafından üretilen hidrojen peroksit aracılığıyla gerçekleşir. Organifikasyon aşamasında, TPO enzimi TG üzerindeki tirozin kalıntılara iyot bağlayarak monoiodotirozin (MIT) ve diiodotirozin (DIT) oluşturur. Ardından, MIT

ve DIT bir araya gelerek triiyodotironin (T3), iki DIT birleşerek tetraiyodotironin (T4) sentezlenir. Bu hormonlar, ihtiyaç duyulana kadar TG'ye bağlı şekilde kolloid içerisinde depolanır.

Tiroid hormonlarına ihtiyaç duyulduğunda, folikül hücreleri kolloidden iyotlanmış TG'yi endositozla alır. Bu veziküller lizozomlarla birleşerek içeriklerini parçalar ve T3, T4, MIT ve DIT serbest hale getirilir. Serbestleşen hormonlardan yaklaşık %20'si T3, %80'i T4'tür ve MCT8 taşıyıcı protein aracılığıyla dolaşıma salınır. MIT ve DIT molekülleri ise hücre içindeki özgül deiyodinaz enzimleri tarafından iyotlarından arındırılır; böylece açığa çıkan iyot yeniden hücre içi havuza kazandırılır ve hormon sentezinde tekrar kullanılabilir. Bu çok aşamalı biyokimyasal süreç, tiroid hormonlarının üretimi ve fizyolojik ihtiyaçlara uygun olarak düzenlenmesini sağlar.

Tiroid hormonlarının çevresel metabolizması, özellikle T4'ün daha biyolojik olarak aktif olan T3'e dönüştürülmesiyle gerçekleştirilir. Bu dönüşüm, dış halkadan bir iyot atomunun uzaklaştırılması yoluyla, iyodotironin deiyodinaz adı verilen enzimler aracılığıyla sağlanır (43). Tip 1 deiyodinaz (D1), başlıca karaciğer ve böbreklerde yer alır ve dolaşımdaki T3'ün önemli bir kısmını sağlar. Tip 2 deiyodinaz (D2) ise beyin, hipofiz ve kahverengi yağ dokusunda bulunur ve bu dokularda yerel T3 üretimini kontrol eder. Buna ek olarak, tip 3 deiyodinaz (D3), T4 ve T3'ü inaktive ederek ters T3 (rT3) ve T2 gibi inaktif bileşiklere dönüştürür. Bu enzimatik yollar sayesinde, doku düzeyinde tiroid hormon aktivitesi ince bir dengeyle düzenlenir. Dolaşımdaki T3'ün yaklaşık %80'i doğrudan tiroid bezinden değil, periferik dokulardaki bu dönüşüm süreçlerinden kaynaklanır.



Şekil 7. Tiroid hormon sentez basamakları (44)

Serbest T4 (ST4), hipotalamo-hipofiz-tiroid aksının düzenlenmesinde temel belirleyicilerden biridir ve bu işlevini negatif geribildirim mekanizmasıyla yerine getirir. ST4, MCT8 ve OATP1C1 gibi özgül taşıyıcı proteinler aracılığıyla hipotalamus ve hipofiz hücrelerine alındıktan sonra, burada tip 2 iyodotironin deiyodinaz (DIO2) enzimiyle biyolojik olarak daha aktif form olan serbest T3'e (ST3) dönüştürülür. Elde edilen ST3, hücre çekirdeğinde bulunan tiroid hormon reseptörlerine (özellikle hipofizde TR β 2, hipotalamusta TR α 1) bağlanarak gen düzeyinde düzenleyici etki gösterir. Bu reseptörler, tiroid hormon yanıt elemanları (TRE) aracılığıyla hedef genlerin transkripsiyonunu kontrol eder (45). Hipotalamusta bu mekanizma tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) geninin baskılanmasına, hipofiz ön lobunda ise TSH β -subünit geninin ekspresyonunun azalmasına yol açar. Bu mekanizma TSH düzeyleri düşer ve tiroid hormon salınımı fizyolojik sınırlar içinde dengelenir (46).

Son yıllarda tiroid hormonlarının merkezi düzeyde nasıl algılandığını değerlendirmek amacıyla bazı hesaplamalı göstergeler geliştirilmiştir. Bu göstergeler, hipotalamus ve hipofiz arasındaki geri bildirim mekanizmasını yansıtan TSH ile serbest T4 düzeyleri arasındaki ilişkiye dayanır. Bu tür indeksler arasında TSH İndeksi (TSHI), Tirotof T4 Direnci İndeksi (TT4RI) ve Parametrik Tiroid Geribildirim Kantili Bazlı İndeks (PTFQI) yer alır. İlgili hormon düzeyleri kullanılarak oluşturulan bu skorlar, tiroid aksının ayar noktasındaki değişimleri

ortaya koyabilir. Özellikle tiroid testleri normal sınırlar içinde olsa bile, bu indeksler sayesinde bireyin merkezi tiroid duyarlılığına dair daha derinlemesine bilgi edinmek mümkündür. Değerlerin yükselmesi genellikle merkezi düzeyde tiroid hormonlarına karşı bir direnç olduğunu düşündürürken, düşüklük artmış hassasiyete işaret edebilir. Bu nedenle söz konusu indeksler, son yıllarda metabolik hastalıklar, kardiyovasküler riskler ve bazı nöropsikiyatrik durumlarla ilişkili çalışmalarda yardımcı bir değerlendirme aracı olarak kullanılmaktadır.

C. Gillet ve çalışma arkadaşları, hiperkalseminin tiroid fonksiyon testleri üzerindeki etkilerini incelemiş ve kronik hiperkalsemi durumunda TSH düzeylerinin düşük, T3 ve T4 düzeylerinin ise normal kaldığını gözlemlemiştir. TRH ile uyarılmış TSH salınımına karşı kalsiyum infüzyonunun etkisini değerlendiren çalışmada, 18 sağlıklı bireye iki hafta arayla, rastgele sırayla TRH testi ve eş zamanlı kalsiyum infüzyonu uygulanmıştır. TRH'den hemen sonra ya da 10 dakika sonra başlatılan kalsiyum infüzyonları (grup A ve B) TSH salınımını belirgin şekilde baskılamakta, infüzyonun 20 dakika sonra başlatıldığı grupta (grup C) TSH yanıtı kontrol grubuyla benzer bulunmuştur. Ancak bu grupta, 120. ve 180. dakikada ölçülen T3 ve serbest T3 düzeylerinde anlamlı artışlar tespit edilmiştir. Bulgular, hiperkalseminin iki ayrı düzeyde etkili olduğunu düşündürmektedir: hipofiz üzerinden TSH salgısını baskılamakta ve tiroidin TSH'ya verdiği hormonal yanıtı artırmaktadır (47). Bu çift yönlü etki, primer hiperparatiroidi gibi kronik hiperkalsemi durumlarında düşük TSH ve normal T3-T4 düzeylerinin birlikte görülmesini açıklamaktadır.

Lindblom ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada primer hiperparatiroidili hastalarda paratiroid cerrahisi sonrası gözlenen geçici hipertiroidizmin nedenlerini ve bu durumun cerrahi sırasında tiroid bezine uygulanan travmaya ya da önceden var olan otonom tiroid nodüllerine bağlı olup olmadığını araştırmak amacıyla tiroid hormon profilleri (TSH, serbest T4, serbest T3 ve tiroglobulin düzeyleri) ameliyat öncesi, sırası ve sonrasında olmak üzere 26 PHPT hastasında ve kontrol olarak seçilen 11 meme kanseri hastasında karşılaştırılmıştır (48). Çalışmanın başında hipertiroidizmin, tiroid bezinin cerrahi manipülasyonu ya da gizli nodüler hastalıkla ilişkili olabileceği öne sürülmüş olsa da, elde edilen bulgular bu açıklamaların tek başına yeterli olmadığını göstermektedir. Ameliyat sonrası hipertiroidizm gelişen hastalarda tiroglobulin artışı ve nodül varlığı daha

belirgin olmakla birlikte, cerrahi travma ile ilgili parametrelerle anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca, ameliyat sırasında TSH düzeyinde gözlenen erken artışın T3 ve T4 artışından önce gerçekleşmesi ve kalsiyum düzeylerindeki değişikliklerle birlikte tiroidin TSH'ya karşı artan duyarlılığı, sürecin daha karmaşık bir hormonal etkileşimle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak, paratiroid cerrahisi sonrası ortaya çıkan geçici hipertiroidi, yalnızca tiroid travması veya nodüler hastalıkla açıklanamayacak kadar çok faktörlü bir mekanizmayla ilişkili görünmektedir.

2.4.4.3. Kolesterol metabolizması üzerindeki etkiler

Kolesterol, hücre zarlarının temel bileşeni olmasının yanı sıra, steroid hormonlar, safra asitleri ve D vitamini sentezi gibi birçok biyolojik süreç için de vazgeçilmez bir lipiddir.

Kolesterolün biyosentezi sitoplazmada başlar. Bu süreçte asetil-CoA, ardışık reaksiyonlarla önce HMG-CoA'ya, ardından da HMG-CoA redüktaz enziminin etkisiyle mevalonata dönüştürülür (49). Mevalonat, izopentenil pirofosfat, skualen ve lanosterol gibi ara ürünler üzerinden çok adımlı bir yolakla kolesterole çevrilir. Bu sentez süreci, hücrel kolesterol düzeylerine göre SREBP (Sterol Regulatory Element-Binding Protein) adlı transkripsiyon faktörleri aracılığıyla hassas biçimde düzenlenir. Hücre içinde sentezlenen ya da dışarıdan alınan kolesterol, lipoprotein partikülleri içerisine entegre edilerek taşınır.

LDL partikülleri, VLDL'nin periferdeki metabolizması sonucunda oluşur ve temel görevi kolesterolü dokulara iletmektir. LDL'nin özellikle oksitlenmiş formları damar duvarında birikerek ateroskleroz riskini artırır. LDLR, ApoB ve PCSK9 genlerindeki mutasyonlar LDL'nin kandan uzaklaştırılmasını zorlaştırarak ailesel hiperkolesterolemiye neden olabilir.

HDL partikülleri ise kolesterolün dokulardan karaciğere geri taşınmasını sağlayan ters kolesterol taşınması (reverse cholesterol transport, RCT) sürecinde rol oynar. HDL, çevre dokulardaki fazla kolesterolü toplayarak, ABCA1 ve SR-BI gibi taşıyıcı proteinler ile LCAT (lesitin-kolesterol açıltransferaz) enziminin yardımıyla karaciğere yönlendirir (50).

Trigliseritler ise hem diyet yoluyla alınan hem de karaciğerde sentezlenen yağların taşınmasında görev alır. Bağırsaklarda üretilen şilomikronlar ve karaciğer kökenli VLDL partikülleri trigliseritleri periferik dokulara iletir. Bu lipoproteinler, sirkülasyonda dolaşırken lipoprotein lipaz (LPL) enzimi ile parçalandıktan sonra serbest yağ asitleri ortaya çıkar. Kullanım sonrası kalan artık partiküller karaciğer tarafından temizlenir.

Kolesterol atılımı başlıca iki yolla gerçekleşir: safra asitlerine dönüştürülerek (bu dönüşümde en önemli enzim CYP7A1'dir) veya safra yoluyla değişmeden atılarak. Oluşan safra asitlerinin yaklaşık %95'i ince bağırsakta geri emilir ve enterohepatik dolaşım aracılığıyla karaciğere döner. Emilmeyen kısım ise dışkı yoluyla uzaklaştırılır ve bu, kolesterol atılımının temel mekanizmasını oluşturur.

Danese ve arkadaşları (2023), 1240 bireyin dahil edildiği toplum temelli bir kohortta parathormon (PTH) düzeyleri ile lipid parametreleri arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Bu çalışmada PTH düzeyleri; total kolesterol ($R=0.08$, $p<0.01$), LDL-kolesterol ($R=0.10$, $p<0.001$) ve trigliserit ($R=0.09$, $p<0.01$) ile pozitif, HDL-kolesterol ($R=-0.09$, $p<0.01$) ile ise negatif yönde anlamlı korelasyon göstermiştir (51). Bulgular, PHPT tanısı olmayan bireylerde dahi yükselmiş PTH seviyelerinin aterosjenik lipid profili ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Iglesias ve arkadaşları,İspanya'da gerçekleştirilen geniş ölçekli bir yapay zekâ analizine dayanan çalışmada 699.157 hastanın ulusal elektronik sağlık kayıtlarını incelemiş ve 6.515 hastada PHPT tanısı saptamıştır. PHPT grubunda dislipidemi görülme sıklığı anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (%49 vs %18.4; $p<0.001$) (52).

Benzer şekilde, toplum temelli bir tarama programına dayalı çalışmada hafif ve asemptomatik PHPT'li postmenopozal kadınlar ile yaş-eşleştirilmiş kontroller

karşılaştırılmış, serum lipid profili ve paratiroid hastalığına yönelik tedavi etkileri analiz edilmiştir. Özellikle PTH düzeyleri referans aralıkta seyreden olgularda (n=59), kontrol grubuna göre VLDL-kolesterol, total ve VLDL-trigliserid düzeylerinin ve aterojenik indeksin anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Hatta PTH düzeyi referans üst sınırının üzerinde olanlarla karşılaştırıldığında dahi, bu normal PTH'li grupta total kolesterol, LDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri daha yüksek saptanmıştır (P=0.002–0.04) (53). Paratiroidectomi uygulanan olgularda lipid düzensizlikleri büyük oranda düzelirken, tedavisiz olarak izlenen hastalarda beş yıl boyunca total trigliserid artışı ve HDL düşüklüğü devam etmiştir.

Özellikle serum PTH düzeyi biyokimyasal olarak normal sınırlarda olan PHPT hastalarında gözlenen belirgin dislipidemi, bu klinik alt grubun daha ayrıntılı metabolik analizlere tabi tutulmasını ve altta yatan patofizyolojik mekanizmaların açıklığa kavuşturulmasını gerekli kılmaktadır.

Primer hiperparatiroidi ile kan lipid düzeyleri arasındaki ilişkiyi kesin olarak ortaya koyan nedensel bir mekanizma bugüne kadar netleştirilememiştir. Ancak, çeşitli prospektif ve gözleme dayalı çalışmalar, bu durumun lipid metabolizmasını etkileyebileceğine dair bulgular sunmaktadır. Özellikle PTH'nin glukoz metabolizmasına müdahale ederek insülin duyarlılığını azaltabileceği, oksidatif stres ve inflamasyon süreçlerini tetikleyebileceği, ayrıca PTH yüksekliğinin sıklıkla eşlik eden D vitamini yetersizliğiyle birlikte metabolik dengeyi olumsuz etkileyebileceği öne sürülmektedir. Bu dolaylı etkiler, PHPT hastalarında daha bozulmuş bir lipid profiline katkıda bulunabilir.

2.4.4.4. Ürik asit metabolizması üzerindeki etkiler

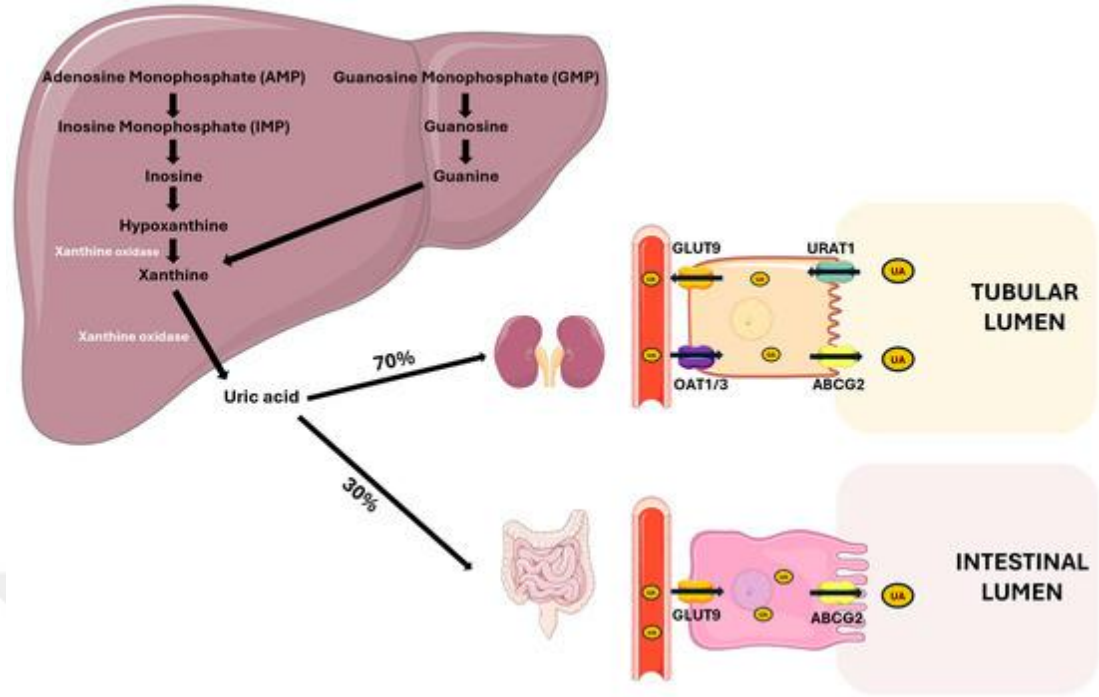
Ürik asit (UA), adenin ve guanin gibi pürin bazlarının katabolizması sonucu oluşan heterosiklik bir organik bileşiktir. Pürin sentezi ve yıkımı tüm dokularda gerçekleşse de, ürik asit üretimi esas olarak ksantin oksidaz enziminin bulunduğu karaciğer ve ince bağırsak gibi organlarla sınırlıdır. İnsanlarda evrimsel süreçte ürikaz enziminin kaybı, ürik asidin daha fazla parçalanamamasına neden olmuştur. Buna karşın diğer memeliler bu enzimi korudukları için ürik asit daha suda çözünür bir form olan allantoin'e dönüştürülerek atılır (54).

Ürik asidin iyonize formu olan ürat, plazmada çoğunlukla monosodyum ürat (MSU) şeklinde bulunur ve serumdaki doyma noktası yaklaşık 6.8 mg/dL'dir. Serum pH'sı 7.4 olduğunda bu değerin üzerindeki konsantrasyonlarda MSU kristalleri çökme eğilimi gösterir. Ürat üretimi; diyetle alınan pürin miktarı, endojen pürin sentezi (de novo) ve pürin öncüllerinin fosforiboziltransferaz enzimi aracılığıyla geri dönüşümü gibi faktörlere bağlıdır.

Klinik açıdan bakıldığında, hiperüriseminin oluşturduğu bulgular genellikle MSU kristallerinin eklem dışı dokulara çökmesiyle ilişkilidir. Bu kristaller eklemlerde gut olarak bilinen kronik artrit, böbreklerde ise interstisyel nefropati, taş oluşumu ve renal fibrozise yol açarak gut nefropatisi gibi hastalık tablolarına neden olabilir.

Ancak son yıllarda bu “geleneksel” bulgular daha seyrek görülmekte olup, bunun temel nedeni hiperüriseminin daha erken teşhis edilmesi ve ürat düşürücü tedavilere daha kolay erişilebilmesidir. Bu nedenle odak noktası, ürik asidin uzun vadeli kardiyovasküler ve renal hasar üzerindeki etkilerine kaymıştır. Yükselmiş ürik asit düzeylerinin oksidatif stres, endotel disfonksiyonu, sistemik inflamasyon ve renin-angiotensin sisteminin aktivasyonu gibi mekanizmalar aracılığıyla damar hasarına ve yeniden yapılanmaya katkı sunduğu düşünülmektedir (55).

Hiperürisemi genellikle ya diyetle fazla pürin alımına veya hücre döngüsünün hızlanmasına bağlı artmış UA üretimiyle ya da böbrek veya bağırsaklardan azalmış ürat atılımı sonucu ortaya çıkar.



Şekil 8. Ürik asit metabolizması (54)

Hiperürisemi için net bir tanım üzerinde uzlaşa sağlanamamıştır. Uzun yıllar boyunca, biyolojik doygunluk eşiği olan 6.8–7 mg/dL üzerindeki serum UA düzeylerinde MSU kristallerinin vücut sıvılarında çökebileceği belirtilmiştir. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda kardiyovasküler ve renal sonuçlarla ilişkili olarak “epidemiyolojik eşik değerler” önerilmiş; bu eşiklerin cinsiyete özgü olması gerektiği, çünkü östrojenin ürikozürik etkisi ve erkeklerde artmış kas kütlesine bağlı nükleotid dönüşümünün daha fazla olduğu vurgulanmıştır.

ABD nüfusunu temsil eden 8316 bireyin verilerini kullanarak Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması (NHANES) kapsamında yapılan bir çalışmada PTH ile ürik asit düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir (56). Bireyleri serum PTH düzeylerine göre beş gruba (kantil) ayıran çalışmada, her bir grupta UA düzeyinin anlamlı şekilde arttığı gözlenmiştir. Yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi (BKİ), diyet, böbrek fonksiyonları, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve D vitamini gibi önemli değişkenler için düzeltme yapıldığında bile, en düşük ve en yüksek PTH kantilleri arasında ortalama 0.32 mg/dL’lik anlamlı bir fark saptanmıştır.

Primer hiperparatiroidizm hastaları hakkında yapılan bir meta-analizde PHPT hastalarıyla sağlıklı bireylerin UA düzeylerini karşılaştıran literatür verileri

derlenmiştir. Farklı metodolojilere sahip dokuz çalışmanın dahil edildiği analizde, PHPT grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek UA düzeyleri saptanmış ve ortalama fark 1.09 mg/dL olarak bildirilmiştir (57).

Sugimoto ve çalışma arkadaşları, PTH'nin ürik asit (UA) metabolizması üzerindeki etkilerine dair önemli bulgular ortaya koymuştur. Yapılan in vitro deneylerde, sekonder hiperparatiroidizmi fare modellerinde yüksek PTH düzeylerinin böbrek ve bağırsak epitelinde ABCG2 ekspresyonunu baskıladığı, bunun da ürat atılımını azalttığı ve serum UA düzeylerinde anlamlı bir artışa neden olduğu gösterilmiştir (58).

Araştırmacılar, parathormon, ürik asit ve D vitamini arasındaki karmaşık ilişkiyi açıklamaya çalışmış ve bu sistemin geri beslemeye dayalı döngüsel bir mekanizma içerdiğini öne sürmüştür. Bu bağlamda, PTH düzeyinin artışı ABCG2 üzerinden UA atılımını azaltırken, artan UA düzeyleri 1- α -hidroksilaz enzimini baskılamakta ve bunun sonucunda 1,25(OH)₂D düzeylerinde azalma meydana gelmektedir. Bu da PTH düzeylerinde yeniden artışa yol açarak hiperparatiroidizm ile hiperürisemi arasında kısır bir döngü oluşmasına neden olmaktadır (57).

Bu önerilen mekanizma, daha önceki çalışmalarla uyumlu görünse de, ilişkilerin kesin neden-sonuç bağlamında açıklanabilmesi için ileri düzey klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.4.5. Klinik bulgular

Primer hiperparatiroidi (PHPT) tablosu, hastalığın şiddetine ve süresine göre değişkenlik gösterir. Klinik olarak PHPT üç fenotip altında sınıflandırılır:

1. **Semptomatik Hiperkalsemik tip:** Belirgin iskelet ve/veya böbrek komplikasyonları ile seyreder.
2. **Asemtomatik Hiperkalsemik tip:** Tipik biyokimyasal bozukluklar mevcut olmakla birlikte klinik belirti yoktur.
 - a. Hedef organ tutulumu olan (ek tetkiklerle saptanır),
 - b. Hedef organ tutulumu olmayan.

3. **Normokalsemik Tip:** Serum kalsiyum düzeyi normal olup iskelet veya renal komplikasyon varlığı değişkindir.

PHPT'nin en sık görülen fenotipi asemptomatik olandır. Bu form genellikle hafif hiperkalsemiyle karakterizedir (albumine göre düzeltilmiş serum kalsiyumu normal üst sınırın 1 mg/dL altındadır). Bu gruptaki hastalarda asemptomatik nefrolitiazis, nefrokalsinozis, osteoporoz ve sessiz vertebra kırıkları tetkiklerde saptanabilir (59).

Biyokimyasal taramaların yaygın olmadığı ve D vitamini eksikliğinin endemik olduğu bölgelerde PHPT daha çok semptomatik olarak saptanır ve bu nedenle seyrek görülür. Buna karşın, düzenli tarama yapılan toplumlarda asemptomatik formlar daha baskındır ve hastalığın saptanma oranı artar.

PHPT'nin klasik klinik belirtileri, artmış PTH sekresyonuna ve gelişen hiperkalsemiye bağlıdır. En sık karşılaşılan komplikasyonlar böbrek taşı (nefrolitiazis) ve kemik hastalıklarıdır. Hiperkalsemiye bağlı semptomlar arasında iştahsızlık, bulantı, kabızlık, aşırı susuzluk ve idrara çıkma yer alır. Ancak bu semptomlar her zaman serum kalsiyum düzeyleriyle doğrudan ilişkili değildir; kalsiyumda hızlı yükselme olduğunda daha belirgin hale gelir. Paratiroidektomi sonrası iskelet ve böbrek bulgularının en azından kısmen düzeldiği açıkça gösterilmiştir.

Bunun dışında, hafif ya da orta dereceli hiperkalsemisi olan hastalarda da gözlenen birçok "klasik olmayan" semptom tarif edilmiştir. Bunlar arasında gastrointestinal, kardiyovasküler, nörodavranışsal ve nörokognitif bozukluklar yer alır.

PHPT hastalarında nefrolithiasis insidansı yıllar içinde hastalık form değiştirdikçe değişiklik göstermiştir ve büyük ölçüde görüntüleme yöntemlerinin kullanımına bağlıdır. Önceden bildirilen %60 gibi yüksek oranlar, günümüzde semptomatik taş hastalığı için yaklaşık %20'ye düşmüştür. Taş oluşumu için risk faktörleri arasında hiperkalsiüri, hipomagnezüri, idrardaki kalsiyum-magnezyum oranı ve genetik faktörler (CaSR gen polimorfizmleri) yer alır. Öte yandan,

asemptomatik hastalarda yapılan karın görüntülemeleri, sessiz taş ve nefrokalsinozis prevalansının sanıldığından daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (33).

İleri evre PHPT’de görülen iskelet değişiklikleri “osteitis fibrosa kistica” olarak tanımlanır ve bu tablo kemik ağrısı, deformiteler ve patolojik kırıklarla karakterizedir. Aseptomatik PHPT’de iskelet tutulumu kemik mineral yoğunluğu (BMD) ölçümleri ile saptanır ve en belirgin olarak kortikal kemik kaybı, özellikle radiusun distal üçte birlik bölgesinde izlenir. Yüksek çözünürlüklü periferik kantitatif BT (HRpQCT) ile yapılan çalışmalarda hem kortikal hem de trabeküler kemik bileşenlerinin etkilendiği gösterilmiştir. PHPT’de uzun zamandır kabul edilen kortikal kemik tutulumunun yanı sıra trabeküler yapının da etkilendiği, lomber omurgada trabeküler kemik skorundaki düşüş ve hem vertebral hem de vertebral olmayan kırık riskinin artmasıyla gösterilmiştir. Bu nedenle, PHPT’nin iskelet etkilerinin değerlendirilmesinde radyografi, BT veya vertebral kırık değerlendirmesiyle omurga görüntülemesinin yapılması önerilmektedir. Paratiroidektomi sonrası, hafif hastalık formunda bile BMD değerlerinde artış izlenmektedir. PHPT hastalarında tüm kırıklar açısından risk yaklaşık iki kat artmıştır ve özellikle ön kol ve omurga kırıkları daha sık görülmektedir.

Geçmişte sık görüldüğü düşünülen peptik ülser hastalığı günümüzde nadirdir ve genellikle MEN1 veya MEN4 sendromları gibi gastrin üreten tümörlerin eşlik ettiği genetik durumlarla sınırlıdır. Aynı şekilde, PHPT ile akut pankreatit arasındaki ilişki, hiperkalseminin kendisi dışında, net olarak ortaya konmamıştır (33).

Başlangıçta halsizlik ve yorgunluk gibi belirtilerin, tip II kas liflerinin atrofiye uğradığı proksimal kas tutulumu ile karakterize bir nöromüsküler sendromun parçası olduğu düşünülmekteydi. Ancak PHPT zamanla daha çok aseptomatik bir fenotipe dönüştükçe, nörolojik muayenede bu tür objektif bulgulara daha az rastlanmaktadır. Aseptomatik bireylerde ayrıntılı sinir iletim çalışmaları (elektronörografi) ile ancak ince periferik sinir anomalileri saptanabilir. Genel yakınmalar — özellikle halsizlik, yorgunluk, anksiyete ve ruh hali değişiklikleri — ile yaşam kalitesinde azalma, cerrahi tedavi sonrası her zaman düzelmeyebilir.

Kardiyovasküler sistem açısından değerlendirildiğinde ise hipertansiyon, erken gelişen ateroskleroz, kapak kalsifikasyonu, sol ventrikül hipertrofisi ve aritmi gibi bozukluklar PHPT hastalarında bildirilmiştir; ancak bu bulguların klinik sonuçlara etkisi ve altta yatan mekanizmalar konusunda kesin veriler henüz yoktur.

2.4.6. Tanı

Primer hiperparatiroidi (PHPT) tanısı, albümin düzeyine göre düzeltilmiş serum kalsiyum yüksekliği ile birlikte, en az iki hafta arayla iki kez ölçülen yüksek ya da uygunsuz derecede normalin üzerinde bir intakt parathormon (PTH) düzeyinin saptanmasına dayanır (60).

Serum kalsiyum düzeyleri, başlıca taşıyıcısı olan albümindeki değişimlere göre düzeltilmelidir. Bu nedenle, değerlendirmede düzeltilmiş kalsiyum değerlerinin kullanılması önerilmektedir (15).

PHPT'li olguların yaklaşık %80-90'ında PTH düzeyleri normalin üzerindedir. Bu yükseklik genellikle normal üst sınırın yaklaşık iki katına kadar çıkabilmekte, ancak paratiroid kanseri veya sekonder hiperparatiroidide olduğu gibi aşırı düzeylere ulaşmamaktadır.

Normokalsemik PHPT tanısı, düzeltilmiş kalsiyum ve iyonize kalsiyum düzeyleri normal olmasına rağmen, PTH yüksekliğinin 3-6 ay içinde en az iki kez saptanması ve sekonder nedenlerin (evre 3 veya üzeri kronik böbrek hastalığı, D vitamini eksikliği, kalsiyum emilim bozuklukları, bifosfonat veya denosumab kullanımı gibi) dışlanmasıyla konur. Lityum veya tiazid diüretik kullanan hastalarda idrarda kalsiyum ölçümleri güvenilir olmayabilir. Ayrıca, D vitamini eksikliği ya da kronik böbrek hastalığı, idrar kalsiyum atılımını azaltarak tabloyu karmaşıktırabilir. Sekonder hiperparatiroidi tablolarında serum kalsiyum düzeyi genellikle düşük ya da normaldir; dolayısıyla düşük kalsiyum düzeyi normokalsemik PHPT tanısını dışlar .

PHPT ile ayırıcı tanıda en fazla zorluk yaratan durum, genetik olarak heterojen bir hastalık olan ailesel hipokalsiürik hiperkalsemidir (FHH). Bu hastalık, kalsiyum-duyarlı reseptör (CaSR) genindeki inaktive edici mutasyonlara bağlıdır ve

Ca-PTH dengesinde sağa kaymaya yol açar. FHH çocuklukta hafif hiperkalsemi ve düşük renal kalsiyum atılımı ile kendini gösterir. FHH'de kalsiyum/kreatinin klirens oranı genellikle <0.01 iken, PHPT'de bu oran >0.02 'dir. Ancak, her iki hastalığın yaklaşık %40'ında bu oran 0.01 ile 0.02 arasında olabilir. Ayrıca PHPT'li hastaların %20'sinde oran <0.01 , FHH'li hastaların %10'unda ise >0.02 olabilir (59).

Maligniteye bağlı hiperkalsemi; osteolitik metastazlar, parathormon ilişkili protein (PTHrP) veya $1,25(OH)_2D$ üreten tümörler ya da sarkoidoz, tüberküloz gibi granülomatöz hastalıklarda görülebilir. Bu tabloların ortak özelliği PTH baskılanmasıdır ve bu sayede PHPT'den kolayca ayırt edilebilirler.

PHPT tanısında paratiroid görüntülemeye başvurulmaz. Görüntüleme, cerrahi planlamada anormal bezin ya da bezlerin yerini belirlemek amacıyla yapılır. Çoklu bez tutulumunun olduğu vakalarda görüntüleme sonuçlarının negatif çıkması tanıyla çelişmez ve cerrahiye engel teşkil etmez. Ayrıca, tanının doğrulanması için görüntüleme şart değildir ve eş zamanlı tiroid nodüllerinde yanlış pozitifliklere neden olabilir.

Güncel kılavuzlara göre PHPT tanısını koymak ve hastalığın şiddetini değerlendirmek amacıyla aşağıdaki testlerin yapılması önerilmektedir:

- Albümine göre düzeltilmiş serum kalsiyum, fosfor, intakt PTH, $25(OH)D$, kreatinin ve normokalsemik PHPT şüphesi varsa iyonize kalsiyum,
- Bel omurları, kalça ve distal 1/3 radius bölgelerinden DEXA ölçümleri,
- Vertebra grafileri veya DEXA ile lateral görüntüleme temelli kırık taraması (VFA), imkan varsa trabeküler kemik skoru (TBS),
- Kreatinin klirensi (tercihen) ya da tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR),
- 24 saatlik idrarla kalsiyum atılımı ve taş oluşumu açısından biyokimyasal risk faktörleri,

- Nefrolithiasis ya da nefrokalsinozis için görüntüleme (karın grafisi, ultrasonografi ya da altın standart olan bilgisayarlı tomografi).

2.4.7. Preoperatif lokalizasyon

Ultrasonografi (USG), günümüzde paratiroid görüntülemeye giderek artan sıklıkla kullanılan ve sintigrafisiyle birlikte preoperatif dönemde ilk başvuru yöntemlerinden biri haline gelmiştir.

Paratiroid adenomlarına ait tipik USG bulguları, tiroid parankimine göre daha hipoekoik, düzgün sınırlı, homojen yapıda ve oval şekilli lezyonlardır. Boyutları genellikle 0.8–1.5 cm arasında değişir. Bununla birlikte, kistik dejenerasyon, kalsifikasyon, lezyon içi kanama ve fibrozis gibi farklı yapılar da görülebilir. Tipik olarak paratiroid adenomlarında çevresel damarlaşma ve komşu tiroid dokusuna göre asimetric kan akımı artışı izlenir.

USG'nin duyarlılığı, 19 çalışmayı içeren bir meta-analizde %76.1 olarak bildirilmiş, pozitif prediktif değeri (PPD) ise %93.2 olarak saptanmıştır (61). Kontrast madde kullanımının duyarlılığı artırdığı ve kontrastlı USG'de bu oranın %95.9'a, sintigrafisi negatif olan hastalarda ise %96.3'e kadar çıktığı belirtilmiştir. Deneyimli ellerde USG yüksek doğrulukla kullanılabilir. Ancak en önemli sınırlılığı, kullanıcıya bağlı bir yöntem olmasıdır. Ektopik yerleşimli, özellikle mediasten kaynaklı bezlerin değerlendirilmesinde etkisi sınırlıdır. Ayrıca, hafif büyümüş bezleri ya da tiroid içindeki paratiroid dokusunu değerlendirmede yeterince duyarlı değildir.

Multinodüler guatr varlığı USG'nin doğruluğunu düşürmektedir. Obez hastalarda etkinliği azalır. Çoklu bez hastalığında da duyarlılık azalır. 20.000'den fazla olgunun değerlendirildiği bir derlemede, duyarlılığın tek bez hastalığında %78.5'ten çoklu bez tutulumunda %34.9'a, çift adenom olgularında ise %16.2'ye kadar düştüğü bildirilmiştir (62).

Paratiroid sintigrafisi, preoperatif görüntülemeye başvuru bir diğer temel yöntemdir. Sestamibi sintigrafisinde tek-foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) uygulamasının kullanılması ve SPECT görüntülerinin BT ile birleştirilmesi (SPECT-BT füzyon görüntüleme) yöntemin duyarlılığını artırmış, ektopik yerleşimli

lezyonların saptanmasını kolaylaştırmıştır. Hem tiroid hem de paratiroid dokular Tc99m sestamibi'yi tutar. Paratiroid adenomlarının %60 ila %85'inde sestamibi'nin uzaklaştırılması normal tiroid ve paratiroid dokusuna göre daha yavaş gerçekleşir. Ancak glandın %15–40'ını oluşturan adenomlarda hızlı yıkılım nedeniyle saptama zor olabilir. Sestamibi sintigrafisinin tek adenom varlığında duyarlılığı %88.4 iken, çoklu bez tutulumunda bu oran %44.5'e, çift adenomda ise %30'a düşmektedir (62).

Sintigrafide SPECT yöntemiyle üç farklı planda görüntü elde edilebilir. SPECT'in duyarlılığı artırdığı gösterildiğinden, düz plan görüntülerle birlikte kullanılması önerilmektedir. Son dönemlerde yaygınlaşan SPECT-BT yöntemi ise hem anatomik hem de fonksiyonel bilgiyi tek bir görüntüde birleştirerek, lezyonun komşu yapılarla ilişkisini daha iyi göstermektedir. 18 çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde düz sintigrafi için duyarlılık ve PPD sırasıyla %63 ve %90, SPECT için %66 ve %82, SPECT-BT için ise %84 ve %95 olarak bulunmuş; en başarılı yöntemin SPECT-BT olduğu belirtilmiştir (63).

SPECT'in doğruluğunu etkileyen bazı faktörler mevcuttur. Kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımı paratiroid hücrelerinde sestamibi tutulumu azaltarak SPECT duyarlılığını düşürür. Tiroid nodülleri, tiroiditler ve büyümüş servikal lenf nodları geç boşalma nedeniyle yanlış pozitifliklere neden olabilir. En sık yanlış pozitiflik nedeni tiroid nodülleridir.

Konvansiyonel bilgisayarlı tomografi (BT), paratiroid bezlerinin görüntülenmesinde diğer yöntemlere göre daha düşük duyarlılığa sahiptir. Ancak özellikle 4D-BT protokolü, giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu yöntem, aksiyel, koronal ve sagittal düzlemlerde çoklu görüntüleme (ilk 3 boyut) ile birlikte kontrast madde tutulumunun zamana bağlı değerlendirilmesi (4. boyut) esasına dayanır. Nonkontrast, arteriyel ve geç venöz fazlar ayrı ayrı incelenir.

Paratiroidektomi yapılacak hastalarda uygulanan iki çalışmanın analizinde 4D-BT'nin duyarlılığı %89.4, PPD'si ise %93.5 olarak bildirilmiştir (64). Bazı merkezlerde ilk görüntüleme yöntemi olarak kullanılsa da, genellikle diğer görüntülemelerin yetersiz kaldığı veya çelişkili sonuç verdiği durumlarda tercih edilir. USG ve sintigrafi ile lezyonun saptanamadığı ya da sonuçların tutarsız olduğu

olgularda 4D-BT'nin duyarlılığı %67 ila %89, PPD'si ise %65 ila %97 arasında değişmektedir (61).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), USG ve sintigrafiye benzer doğruluk oranlarına sahip olduğu için daha az tercih edilmektedir. 4D-BT gibi genellikle problemlili olgularda ek yöntem olarak başvurulmaktadır. Persistan PHPT'li 44 olguluk bir seride MRG'nin %74 oranında anormal paratiroid bezlerini saptadığı bildirilmiştir. Radyasyon içermemesi ve ektopik alanlar dahil olmak üzere ayrıntılı anatomik bilgi sunması önemli avantajları arasındadır. Ancak uzun çekim süresi nedeniyle ortaya çıkan hareket artefaktları, özellikle tekrar cerrahileri öncesinde kullanımını sınırlamaktadır.

Son yıllarda 18F-florokolin ve 11C-metiyonin ile yapılan PET-BT çalışmaları, zor olguların değerlendirilmesinde umut verici sonuçlar sunmaktadır. Görüntüleme yöntemleriyle lezyon saptanamayan veya nüks hastalığı olan ve yeniden operasyon planlanan olgularda, florokolin PET-BT invaziv girişimlerden önce bezin lokalizasyonu açısından önemli bir alternatif olarak öne çıkmaktadır.

2.4.8. Tedavi

Primer hiperparatiroidinin kesin tedavisi paratiroidektomidir. Ancak cerrahi endikasyonları karşılayan hastaların bir kısmı operasyona tıbben uygun olmayabilir ya da cerrahiye gönüllü olmayabilir. Bu gibi durumlarda farmakolojik yaklaşımlar önemli bir alternatif olarak öne çıkar.

Tablo 1. Primer hiperparatiroidide cerrahi tedavi endikasyonları (59)

PHPT'li Hastalarda Cerrahi Tedavi Kriterleri	
(Aşağıdakilerden biri yeterlidir)	
<u>Kriter</u>	<u>Açıklama</u>

Serum kalsiyum	Albümine göre ayarlanmış toplam serum kalsiyumun normal üst sınırdan > 1 mg/dl (0.25 mmol/l) yüksek olması
İskelet	Röntgen, BT, MRG veya VFA ile saptanan vertebra kırığı Kemik mineral dansitesi (BMD): T-skoru \leq -2.5 (L1–L4, total kalça/boyun veya radius %33)
Renal	Kreatinin klirensi veya eGFR < 60 ml/dk Röntgen, USG, BT veya başka yöntemle saptanan nefrokalsinozis/nefrolitiazis Hiperkalsiüri (kadınlarda > 250 mg/24h, erkeklerde > 300 mg/24h)
Yaş	< 50 yaş

Deneyimli cerrahlar tarafından uygulandığında, preoperatif lokalizasyon yöntemi ve cerrahi teknikten bağımsız olarak PHPT’de cerrahi tedavinin başarı oranı %95’in üzerindedir (65). Cerrahi tedavide iki temel yaklaşım mevcuttur: bilateral boyun eksplorasyonu (BNE) ve minimal invaziv paratiroidektomi (MIP). Günümüzde, uygun hastalarda görüntüleme ile lezyon lokalize edilebildiğinde MIP standart yaklaşım haline gelmiştir. Ancak bazı durumlarda, özellikle pozitif görüntüleme bulguları olan seçilmiş olgularda, genel anestezi altında uygulanan BNE hâlâ altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu yöntem deneyimli merkezlerde %95’in üzerinde başarı oranıyla gerçekleştirilebilmektedir (65).

Organ tutulumu olmayan hafif ve subklinik seyirli primer hiperparatiroidi hastalarında cerrahi planlanmıyorsa, farmakolojik tedaviye gerek olmaksızın izlem uygun bir seçenek olabilir.

Bu hasta grubunda izlem süreci, yıllık serum kalsiyum, 25(OH)D vitamini ve kreatinin (tercihen kreatinin klirensi) düzeylerinin kontrolünü içermelidir. PTH düzeyi hastalık şiddetini belirlemede sınırlı olmakla birlikte, klinik gerekçeyle ölçülebilir. Lomber omurga, kalça ve distal 1/3 radius bölgelerinin kemik mineral yoğunluğu (BMD) aynı DXA cihazı kullanılarak her 1-2 yılda bir izlenmelidir. Rutin olarak 24 saatlik idrarla kalsiyum atılımı, batın USG/BT, direkt grafi ya da omurga VFA veya TBS değerlendirmesi önerilmez.

Primer hiperparatiroidi hastalarında diyetle alınan kalsiyumun kısıtlanması ya da kalsiyum takviyesinin tamamen kesilmesi önerilmemektedir. Bu tür kısıtlamalar paratiroid bezlerinin büyümesine ve PTH salgısının artmasına neden olabilirken, serum kalsiyum düzeyleri üzerinde belirgin bir etki yaratmaz. Bu nedenle, genel popülasyona önerilen günlük kalsiyum alımı (kadınlar <50 yaş ve erkekler <70 yaş için 800 mg/gün; kadınlar >50 yaş ve erkekler >70 yaş için 1000 mg/gün) PHPT hastaları için de uygundur. Güncel kılavuzlar, 25(OH)D düzeylerinin 30-50 ng/ml aralığında tutulmasını önermektedir (60).

Primer hiperparatiroidi hastalarında kemik mineral yoğunluğunu artırmak ve kemik yıkımını azaltmak amacıyla kontraendikasyon saptanmaması halinde bifosfonatlar veya RANKL'ye bağlanan insan monoklonal antikoru olan denosumab kullanılabilir. Yapılan bir sistematik derleme ile özellikle alendronat ve denosumab tedavilerinin hastalarda kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı ve serum kalsiyum ile fosfat düzeylerinde düşüş sağladığı gösterilmiştir(66). Cerrahi için uygun olmayan veya cerrahi riski yüksek olan hastalarda sinakalset kullanımını önerilmektedir (67).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Çalışmamız retrospektif hasta dosyalarından veri toplanması olarak planlanmıştır. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine “Hiperparatiroidi” tanısı ile yönlendirilen ve ileri tetkiklerde primer hiperparatiroidi olarak tanısı doğrulanan hastalar dahil edilmiştir. Çalışma protokolü, 19.07.2024 tarihinde, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunca değerlendirilip, 09.2024.877 protokol numarası ile onaylanmıştır.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2012 ile Aralık 2023 tarihleri arasında Endokrinoloji polikliniğine Hiperparatiroidi tanısı ile yönlendirilen ve ileri tetkiklerde primer hiperparatiroidi tanısı doğrulanan 175 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak hasta grubu ile yaş ve cinsiyet eşleştirmesi yapılan 175 adet tiroid nodülü veya multinodüler guatr tanıları olan hasta popülasyonun verileri dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaşın üstünde olmak
- Primer hiperparatiroidi tanısının doğrulanmış olması

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- 18 yaşın altında olmak
- Sekonder ve tersiyer hiperparatiroidi tanısı olanlar
- Kronik böbrek yetmezliği tanısı olanlar
- Yeterli takip ve dosya verisinin bulunmaması

Kontrol grubu olarak dahil edilen vakalar retrospektif olarak ötiroid olduğu doğrulanan, multinodüler guatr sebebiyle takip edilen ve bilinen ek tiroid hastalığı olmayan vakalar arasından seçilmiştir..

3.3. Değerlendirilen Parametreler

Çalışma için uygun olarak değerlendirilen hastaların dosyaları, anamnez formları ve elektronik kayıtları incelenerek hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), klinik verileri (tanı şekli, başvuru anında semptomlar, bilinen hastalıklar, kullanılan ilaçlar) ve hastalık sürecindeki laboratuvar, görüntüleme (Lokalizasyon için kullanılan modaliteler, saptanan lezyonların lokasyonu, sayısı ve boyutu, opere vakalarda

patolojik olan konfirme edilen tanılar) kaydedilmiştir.Hasta grubuna yaş ve cinsiyet olarak uygun bir kontrol grubu tanımlandıktan sonra elektronik sistem verileri üzerinden kontrol grubuna ilişkin demografik, klinik ve laboratuvar bilgileri de analiz edilmiştir.

Tanı için kullanılan eşik değerleri hiperlipidemi için LDL>160mg/dL (diyabetik hastalarda >100 mg/dL) veya statin kullanımı,hipertrigliseridemi için trigliserit >200mg/dL veya fibrat kullanımı,hiperürisemi için ürik asit seviyesi erkeklerde >7mg/dL ve kadınlarda > 6.5mg/dL anlamlı kabul edilmiştir,metabolik yağlı karaciğer hastalığı için Eslam ve arkadaşlarının Journal of Hepatology’de yayımladığı, uluslararası uzman görüş birliğinin belirlediği kriterler kullanılmıştır (68).Insulin direnci HOMA-IR>2.5 olan hastalarda var olarak kabul edilmiştir.

Poliklinik değerlendirmesi esnasında tanı ve tedavi kapsamında gerçekleştirilen,hastane elektronik sistemine kayıtlı,primer hiperparatiroidi tanısı doğrulandıktan sonra hastanın ilk 3 ay içinde ölçülen laboratuvar parametreleri değerlendirmeye alınmıştır ve sistemden kaydedilmiştir.Endikasyon doğrultusunda yapılan boyun ultrasonu,paratiroid sintigrafisi ve DEXA ölçümleri hastane sisteminden kaydedilerek değerlendirmiştir.Hastane laboratuvarlarının tetkiklerinin ölçümünde kullanılan tetkikler ve görüntülemelerinde kullanılan cihazlar öğrenilmiştir.

Hastaların boy ve kilo verileri poliklinik değerlendirmesi esnasında DESIS ELW-300S marka dijital terazi ile ölçülmüştür ve vücut kitle endeksi (kg/boy²) formülü ile hesaplanmıştır. Hastaların istirahat sonrası sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, Omron M2 cihazı kullanılarak mmHg cinsinden ölçülmüştür.

Laboratuvar Parametreleri:

Açlık kan şekeri (mg/dL): enzimatik (hekzokinaz) yöntemiyle Beckman Coulter AU5800 marka cihaz ile çalışılmıştır. HbA1c (%): Kromatografik (HPLC) yöntemiyle Trinity Biotech marka cihaz ile çalışılmıştır. Kreatinin düzeyleri (mg/dL), Beckman Coulter AU5800 marka analizör ile Jaffe yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Aynı cihazla; serum total kolesterol (mg/dL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL kolesterol) (mg/dL), trigliserid (mg/dL) ve ürik asit (mg/dL) düzeyleri enzimatik

yöntemle, albümin (g/L) düzeyi ise kolorimetrik yöntemle belirlenmiştir.. Glomeruler filtrasyon hızı (eGFR) CKD-EPI formulu ile yaş, cinsiyet, kreatinin değerleri ile hesaplanmıştır. LDL kolesterol (mg/dl): Total kolesterol, HDL ve LDL değerleri kullanılarak Friedewald formülü ile hesaplanmıştır. Parathormon (ng/L): Access Immunoassay sistemleri kullanılarak kemilümininesans analizi ile Beckman Coulter UniCel DxI 800 marka cihaz ile çalışılmıştır. 25-OH vitamin D (mikrogram/L): ECLIA ile Modular Analytics E170 immünolojik test otoanalizörlerinde Elektrokemilümininesans immünolojik testi ile çalışılmıştır. ALP (U/L): ECLIA ile Modular Analytics E170 immünolojik test otoanalizörlerinde elektrokemilüminesans immünolojik testi çalışılmıştır. Beta-Crosslaps (CTX) (ng/ml): ECLIA ile Modular Analytics E170 immünolojik test otoanalizörlerinde elektrokemilüminesans immünolojik testi çalışılmıştır. Osteokalsin (pg/ml): ECLIA ile Modular Analytics E170 immünolojik test otoanalizörlerinde elektrokemilüminesans immünolojik testi çalışılmıştır. Kalsiyum (mg/dL) ve Fosfor (mg/dL): Beckman Coulter marka cihaz ile Photometric color testi kantitatif yöntemle ile çalışılmıştır. TSH (μ IU/mL): Kemilüminesans immünoassay yöntemiyle Beckman Coulter Access Immunoassay Systems cihazı kullanılarak çalışılmıştır. Serbest T4 (ng/dL): Kemilüminesans immünoassay yöntemiyle Beckman Coulter Access Immunoassay Systems cihazı kullanılarak çalışılmıştır. Serbest T3 (ng/L): Kemilüminesans immünoassay yöntemiyle Beckman Coulter Access Immunoassay Systems cihazı kullanılarak çalışılmıştır. İnsülin (μ IU/mL): Kemilüminesans immünoassay yöntemiyle Beckman Coulter Access Immunoassay Systems cihazı kullanılarak çalışılmıştır. C-Peptit (ng/mL): Kemilüminesans immünoassay yöntemiyle Beckman Coulter Access Immunoassay Systems cihazı kullanılarak çalışılmıştır.İdrarda Kalsiyum (mg/dL): Fotometrik (Arsenazo III) yöntemle Beckman Coulter AU5800 cihazı kullanılarak çalışılmıştır.

Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü:

Kemik mineral yoğunluğu ölçümleri, Dual X-ray absorpsiyometri (DEXA) yöntemiyle kemik dansitometresi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.Kemik dansitometresi cihazı olarak General Electric (GE) Healthcare marka Lunar Prodigy Primo PR + 350514 kullanıldı. Femur boynu, trokanter alanı, lomber vertebralar (L1-L4) Ölçüm bölgesi olarak değerlendirildi. Kemik mineral yoğunlukları gr/cm² olarak

rapor edildi. Kişilerin yaşı ile uyumlu olacak şekilde T-skoru ile Z-skorları kaydedildi. Osteopeni ve osteoporoz değerlendirmesinde <50 yaş bireylerde Z Skoru<-2 olan vakalar osteoporoz olarak değerlendirildi.

Tiroid Hormon Duyarlılık Parametreleri:

Geleneksel tiroid fonksiyon testleri doku düzeyindeki tiroid etkilerini her zaman doğru yansıtmayabilir. Hipotalamo-hipofizer-tiroid aksının negatif geri bildirim mekanizması nedeniyle TSH düzeyleri genellikle T4'e ters orantılı değişir; bu durum, tek başına TSH veya T3 ölçümünün yanıltıcı olabileceğini düşündürmektedir. Bu sorunu aşmak amacıyla, tiroid hormonlarına duyarlılığı değerlendiren ve hormon düzeylerini bir arada yorumlayan indeksler geliştirilmiştir. Bu indeksler, özellikle ötiroid bireylerde metabolik riskleri belirlemeye yardımcı olabilecek merkezi ya da periferik tiroid duyarlılık bozukluklarını saptamayı amaçlamaktadır.

TSH İndeksi (TSHI), literatürde ilk olarak 2009 yılında Jostel ve arkadaşlarının çalışmasında serbest T4 ile düzeltilmiş bir TSH değeri olarak yer almıştır (69). Bu indeks, serbest T4'ün hipofiz üzerine olan baskılayıcı etkisini matematiksel olarak hesaba katarak hipofiz fonksiyonunu daha objektif şekilde değerlendirmeyi hedefler. İlk çalışmalarda, hipopitüitarizm derecesi ile TSHI değeri arasında doğrudan bir ilişki bulunmuştur. Başlangıçta santral hipotiroidiyi ayırt etmede kullanılan bu indeks, günümüzde ters yorumla da kullanılmaktadır: yüksek TSHI değeri, serbest T4 düzeyine kıyasla daha yüksek bir TSH seviyesi anlamına geldiğinden, tiroid hormonlarına karşı azalmış merkezi duyarlılığı işaret eder.

Thyrotroph T4 Direnç İndeksi (TT4RI), 1997 yılında Yagi ve arkadaşları tarafından tiroid hormon direnci sendromlarına sahip bireylerde hipofizer geri bildirim yanıtını değerlendirmek amacıyla tanımlanmıştır (70). TT4RI, serbest T4 ve TSH değerlerinin çarpımı ile hesaplanır. Yagi'nin çalışmasında, tiroid hormon reseptör mutasyonları taşıyan bireylerde TT4RI düzeylerinin sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu durum, tiroid hormonlarına karşı hipofizer duyarlılığın azaldığını yansıtır. Günümüzde bu indeks, özellikle normal TSH ve yüksek ST4 değerlerinin birlikte izlendiği durumlarda, hipofiz duyarlılığının değerlendirilmesinde yardımcı bir araç olarak kullanılmaktadır.

Parametrik Tiroid Geribildirim Kantitatif İndeksi (PTFQI), 2019 yılında Laclaustra ve arkadaşları tarafından hipofiz-tiroid aksının bireysel geri bildirim set noktasını değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir (71). İlk versiyon olan TFQI, bireyin TSH ve ST4 düzeylerini toplum içindeki dağılıma göre sıralayarak değerlendiren kantitatif bir yöntemdi. Daha sonra geliştirilen parametrik versiyon (PTFQI), TSH ve ST4'ün varsayımsal dağılımı üzerinden karşılaştırılabilir sonuçlar sunmuştur. PTFQI, kişinin TSH–ST4 değerlerini tek bir skora dönüştürerek merkezi tiroid hormon duyarlılığı hakkında bütüncül bir değerlendirme sağlar. Yüksek PTFQI değeri, tiroid hormonlarına karşı azalmış merkezi duyarlılığı (yani daha yüksek TSH düzeyini) gösterirken, düşük değerler daha duyarlı bir geri bildirim sistemine işaret eder.

Serbest T3/Serbest T4 oranı (ST3/ST4), periferik tiroid hormon etkisini değerlendirmede kullanılan değerli bir biyobelirteçtir. Bu oran, T4'ün aktif form olan T3'e dönüşümünü yansıtarak deiyodinaz enzimlerinin periferik aktivitesine dolaylı bilgi sağlar. Ancak ST3/ST4 oranının yorumlanması, altta yatan klinik tabloya bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Obezite ve insülin direnci gibi metabolik bozukluklarda bu oran, periferik dokularda tiroid hormonlarına karşı duyarlılığın azaldığı durumları, yani periferik tiroid hormon direncini yansıtabilir (72–75). Buna karşın Graves hastalığında ST3/ST4 oranının artışı, tiroid bezinde TSH reseptör antikörlerinin uyarısı sonucu artan T3 üretimi ve T4'ten T3'e dönüşüm ile ilişkilidir (76). Bu oran, merkezi tiroid duyarlılık indekslerinden farklı olarak doğrudan doku düzeyindeki tiroid etkisini yansıttığı için klinik değerlendirmede tamamlayıcı bir rol üstlenmektedir.

Bu endekslerin hesaplanması için kullanılan formüller aşağıda listelenmiştir:

$$\text{TSHI: } \ln \text{ TSH (mIU/L)} + 0.1345 * \text{ST4 (pmol/L)}$$

$$\text{PTFQI: } \text{cdfST4} - (1 - \text{cdfTSH})$$

$$\text{TT4RI: } \text{ST4 (pmol/L)} * \text{TSH (mIU/L)}$$

$$\text{ST3/ST4 Oranı: } \text{ST3 (pmol/L)} / \text{ST4 (pmol/L)}$$

PTFQI formülünde yer alan cdf (kümülatif distribüsyon fonksiyonu) hesaplaması için referans popülasyon olarak 2013'te 20 yaş ve üstü 24.499 kişinin

dahil edildiği toplum temelli bir çalışma olan TURDEP-2 çalışmasının verileri alınmıştır. TURDEP-2 çalışmasının tüm veritabanı ve tüm hastalarının TSH ve Serbest T4 değerlerine ulaşılabilmesi sebebiyle çalışmamızda empirik olan ve tüm veritabanına erişim gerektiren TFQI yerine parametrik varyantı olan PTFQI skoru kullanılmıştır.

Elektronik kayıtlarımızda ng/L birimi ile kaydedilen Serbest T3 değerleri ve ng/dL birimi ile kaydedilen Serbest T4 formüllerde kullanılmadan önce pmol/L birimlerine çevrilmiştir. Çalışılan TSH, Serbest T3 ve Serbest T4 değerlerinin laboratuvar tarafından belirtilen referans aralıkları aşağıda belirtilmiştir:

TSH: 0.38-5.33 mIU/L

Serbest T3: 2.02-4.42 ng/L

Serbest T4: 0.58-1.38 ng/dL

Metabolik Parametreler:

Retrospektif olarak incelenen hasta dosyaları ve elektronik kayıtlardan hasta ve kontrol grubunun Açlık kan şekeri, HbA1c, İnsülin, C-Peptit, TSH, Serbest T4, Serbest T3, Total Kolesterol, HDL, LDL, Trigliserit ve Ürik Asit değerleri incelemeye alınmıştır, incelemeye alınan parametrelerle hastaların HOMA-IR, HOMA-BETA parametreleri hesaplanmıştır, bu metabolik parametrelerin formülleri aşağıda verilmiştir:

HOMA-IR: (Açlık İnsülin (μ U/mL)*Açlık Glikoz (mg/dL)) / 405

HOMA-Beta: (360*Açlık İnsülin (μ U/mL)) / (Açlık Glikoz (mg/dL) – 63)

3.4. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmanın istatistiksel analizleri IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler, sayısal veriler için ortalama \pm standart sapma veya medyan (25.–75. persentil), kategorik veriler için ise frekans ve yüzde (%) olarak sunulmuştur. Sayısal değişkenlerin dağılım özellikleri Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile

histogramlar kullanılarak değerlendirilmiştir. Normal dağılım göstermeyen verilerin grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır; parametrik dağılım gösteren az sayıda veri için ise Student's t testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmalarında Ki-kare testi veya gerekli durumlarda Fisher'ın kesin testi tercih edilmiştir. Hasta grubundaki (PHPT) biyokimyasal, hormonal, klinik ve radyolojik veriler ile kontrol grubundaki (tiroid MNG) eşlenmiş veriler arasındaki farklar bu testler aracılığıyla incelenmiştir. Ayrıca, sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile analiz edilmiştir. Tüm istatistiksel testlerde anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Araştırmaya Ocak 2012 ile Aralık 2023 tarihleri arasında Endokrinoloji polikliniğine hiperkalsemi sebebiyle yönlendirilen ve primer hiperparatiroidi tanısı alan 175 hasta ile ötiroid olarak değerlendirilen 175 tiroid nodülü veya multinodüler guatr tanısı olan kontrol grubu olarak belirlenen hasta grupları dahil edilmiştir.çalışmaya katılan

bireylerin yaşları PHPT grubunda $54,67 \pm 12,18$ ve kontrol grubunda $53,50 \pm 11,31$ olarak saptanmıştır,cinsiyet dağılımı olarak PHPT grubu 149 kadın/26 erkek ve MNG grubu 148 kadın/27 erkek olarak belirlenmiştir.Hasta ve kontrol grubu arasında yaş,cinsiyet,vücut kitle endeksi,sistolik ve diyastolik tansiyon açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 2. Çalışma Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri

	Grup		p değeri
	Hasta Grubu (PHPT) (n=175)	Kontrol Grubu (MNG) (n=175)	
	Ort± SS	Ort± SS	
Yaş (yıl)	54,67±12,18	53,50±11,31	0,352
	Medyan* (25 p- 75 p)	Medyan* (25 p- 75 p)	
Boy (m)	1,60 (1,55-1,65)	1,60 (1,55-1,65)	0,747
Kilo (kg)	75 (65-86)	73 (65-86)	0,710
VKİ (kg/m ²)	28,58 (25,71-32,35)	28,88 (25,28-33,98)	0,517
Sistolik Tansiyon (mmHg)	130 (115-140)	128 (115-140)	0,852
Diyastolik Tansiyon (mmHg)	80 (70-81)	79 (70-88)	0,881
Ortalama Arter Basıncı (mmHg)	94,67 (86,33-100,67)	94,67 (84,67-103,33)	0,876
Student's t testi kullanılmıştır.			
*Mann Whitney-u testi kullanılmıştır.			

PHPT grubundaki hastaların 98'i (%56,0) rutin tetkikler sırasında saptanan hiperkalsemi ile tanı almışken, 46 (%26,3) hasta hiperkalsemiye bağlı semptomlarla polikliniğe başvurmuş ve 5 (%2,9) hasta ise acil servise başvuru sonrası değerlendirme sırasında tanı almıştır. Tanı sürecinde cerrahi tedavi ile lokalizasyonu doğrulanan hastaların %98,3'üne MIBI sintigrafisi uygulanmış ve bunların %91,1'inde lokalizasyon saptanabilmiştir. USG görüntüleme ise hastaların %89,1'inde yapılmış, bu grubun %67,0'sinde lezyon izlenmiştir. Adenom

lokalizasyonu en sık sol inferior (%35,7) ve sağ inferior (%38,2) bezlerde tespit edilmiş olup, %8,9'u sol superior ve %6,5 sağ superior da saptanmıştır. Lezyonların %10,7'si ektopik olarak değerlendirilmiştir. Multiglandüler hastalık 13 (%8) vakada saptanmıştır. Multiglandüler hastalık saptanan 11 hastada 2 lezyon ve 2 hastada 3 adet lezyon saptanmıştır. Hastaların takiplerinde hastaların %59,4'ü cerrahiye yönlendirilmiş, %38,3'ü ilaçsız takip edilmiş, %2,3'ü ise sinekalset tedavisi almıştır. Histopatolojik değerlendirme sonucunda %81,6 oranında paratiroid adenomu, %14,3 oranında hiperplazi ve %3,1 oranında paratiroid karsinomu saptanmıştır. Adenom boyutu verisi mevcut olan 66 hastada medyan adenom hacmi 98,5 mm³ (66,0–252,0) olarak belirlenmiştir.

Tablo 3. PHPT Hasta Grubunun Tanı ve Tedavi ile İlgili Özellikler

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Tanı Şekli (n=175)	Rutin tetkikler sonucu hiperkalsemi	98	56,0%
	Hiperkalsemi semptomları ile polikliniğe başvuru	46	26,3%
	Hiperkalsemi ile acile başvuru	5	2,9%
	Belirtilmemiş	26	14,9%
Sintigrafi (n=175)	Yok	3	1,7%
	Var	172	98,3%
Ultrason (n=175)	Yok	19	10,9%
	Var	156	89,1%
Sintigrafi Tanı Oranı (n=101)	Yok	9	8,9%
	Var	92	91,1%
Ultrason Tanı Oranı (n=91)	Yok	30	33,0%
	Var	61	67,0%
Lokalizasyon (n=168)	Sol superior	15	8,9%
	Sağ superior	11	6,5%
	Sol inferior	60	35,7%
	Sağ inferior	64	38,2%
	Ektopik	13	10,7%
	İsthmus	2	1,2%
	İntratiroidal	3	1,8%
Multiglandüler Hastalık (n=163)	Yok	150	92,0%
	Var	13	8,0%

Lezyon Sayısı (n=163)	1	150	92,0%
	2	11	6,7%
	3	2	1,2%
Tedavi Türü (n=175)	İlaçsız takip	67	38,3%
	Cerrahi	104	59,4%
	Medikal (Sinekalset)	4	2,3%
Saptanan Patoloji (n=98)	Paratiroid adenomu	80	81,6%
	Paratiroid hiperplazisi	14	14,3%
	Paratiroid karsinomu	3	3,1%
		Medyan (25 p- 75 p)	
Adenom Boyutu (n=66)		98,5 (66,0-252,0)	

PHPT grubunda kontrol grubuna kıyasla nefrolitiazis (%38,5 vs. %1,7; $p < 0,001$), kemik ağrısı (%44,0 vs. %10,9; $p < 0,001$), güçsüzlük (%28,1 vs. %12,6; $p = 0,001$), peptik ülser (%5,2 vs. %0,6; $p = 0,017$), depresyon (%19,5 vs. %9,1; $p = 0,010$), kırık öyküsü (%11,8 vs. %4,6; $p = 0,016$) ve anlamlı derecede daha fazlaydı. Bununla birlikte osteopeni, osteoporoz, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, hipertrigliseridemi gibi metabolik hastalıkların oranları gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 4. Gruplar Arası Hiperkalsemi ile İlişkili Semptom-Bulguların ve Ek Hastalıkların Varlığının Karşılaştırılması

	Grup		
	Hasta Grubu (PHPT) (n=175)	Kontrol Grubu (MNG) (n=175)	

		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	p değeri
Peptik Ülser	Yok	109	94,8%	174	99,4%	0,017*
	Var	6	5,2%	1	0,6%	
Pankreatit	Yok	114	99,1%	175	100,0%	0,397*
	Var	1	0,9%	0	0,0%	
Nefrolitiazis	Yok	88	61,5%	172	98,3%	<0,001
	Var	55	38,5%	3	1,7%	
Nefrokalsinozis	Yok	152	91,6%	22	100,0%	0,379*
	Var	14	8,4%	0	0,0%	
Katarakt	Yok	104	92,0%	168	96,0%	0,152
	Var	9	8,0%	7	4,0%	
Güçsüzlük	Yok	82	71,9%	153	87,4%	0,001
	Var	32	28,1%	22	12,6%	
Kemik Ağrısı	Yok	65	56,0%	156	89,1%	<0,001
	Var	51	44,0%	19	10,9%	
Osteopeni	Yok	114	67,5%	50	76,9%	0,157
	Var	55	32,5%	15	23,1%	
Osteoporoz	Yok	103	60,9%	45	69,2%	0,239
	Var	66	39,1%	20	30,8%	
Kırık Öyküsü	Yok	135	88,2%	167	95,4%	0,016
	Var	18	11,8%	8	4,6%	
Kronik Böbrek Yetmezliği	Yok	175	100,0%	172	98,3%	0,248*
	Var	0	0,0%	3	1,7%	
Demans	Yok	113	95,8%	172	98,3%	0,275*
	Var	5	4,2%	3	1,7%	
Depresyon	Yok	99	80,5%	159	90,9%	0,010
	Var	24	19,5%	16	9,1%	
Anemi	Yok	96	81,3%	80	86,1%	0,473
	Var	22	18,6%	13	13,9%	
Aritmi	Yok	110	85,9%	153	89,0%	0,432
	Var	18	14,1%	19	11,0%	
Hipertansiyon	Yok	94	54,0%	103	59,2%	0,330
	Var	80	46,0%	71	40,8%	
Bozulmuş Açlık Kan Şekeri	Yok	140	80,0%	154	88,0%	0,041
	Var	35	20,0%	21	12,0%	
Bozulmuş Glukoz Toleransı	Yok	78	86,7%	72	92,3%	0,238
	Var	12	13,3%	6	7,7%	
Diyabetes Mellitus	Yok	117	68,4%	131	74,9%	0,184
	Var	54	31,6%	44	25,1%	

Obezite	Yok	91	62,8%	49	59,8%	0,655
	Var	54	37,2%	33	40,2%	
Hipotiroidi	Yok	136	77,7%	174	100,0%	<0,001
	Var	39	22,3%	0	0,0%	
Hipertiroidi	Yok	170	97,1%	175	100,0%	0,061*
	Var	5	2,9%	0	0,0%	
Hiperlipidemi	Yok	130	76,5%	134	77,9%	0,752
	Var	40	23,5%	38	22,1%	
Hipertrigliseridemi	Yok	132	81,0%	132	88,6%	0,063
	Var	31	19,0%	17	11,4%	
Hipertürisemi	Yok	111	83,5%	84	83,2%	0,953
	Var	22	16,5%	17	16,8%	
Metabolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	Yok	36	48,0%	28	46,7%	0,877
	Var	39	52,0%	32	53,3%	
Koroner Arter Hastalığı	Yok	156	90,7%	160	91,4%	0,811
	Var	16	9,3%	15	8,6%	
Konjestif Kalp Yetmezliği	Yok	166	97,1%	171	97,7%	0,748*
	Var	5	2,9%	4	2,3%	
Adrenal Yetmezlik	Yok	174	100,0%	175	100,0%	
	Var	0	0,0%	0	0,0%	
Romatoid Artrit	Yok	171	98,3%	172	98,3%	0,994*
	Var	3	1,7%	3	1,7%	
Ankilozan Spondilit	Yok	173	99,4%	173	98,9%	0,565*
	Var	1	0,6%	2	1,1%	
Ki kare testi kullanılmıştır. , *Fisher's Exact testi kullanılmıştır.						

Biyokimyasal parametreler kıyaslandığında PHPT grubunda serum kalsiyum ($p < 0,001$), PTH ($p < 0,001$), ALP ($p < 0,001$), 24 saatlik idrar kalsiyumu ($p < 0,001$), total kolesterol ($p = 0,007$), trigliserid ($p = 0,007$), insülin ($p = 0,008$), ürik asit ($p = 0,008$), osteokalsin ($p = 0,002$) ve CTX ($p < 0,001$) düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Buna karşılık fosfor ($p < 0,001$), 25OH-D ($p = 0,002$) düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşüktür. Kreatinin, eGFR, LDL, HDL gibi parametrelerde ise anlamlı fark gözlenmemiştir.

Tablo 5. Gruplar Arası Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Grup	
--	------	--

	Hasta Grubu (PHPT)	Kontrol Grubu (MNG)	p değeri
	Medyan (25 p- 75 p)	Medyan (25 p- 75 p)	
Kalsiyum (mg/dL)	11,30 (10,80–11,80)	9,55 (9,30–9,90)	<0,001
Fosfor (mg/dL)	2,59 (2,20–2,90)	3,50 (3,15–3,80)	<0,001
Albümin (g/L)	4,41 (4,27–4,70)	4,40 (4,20–4,60)	0,110
Parathormon (ng/L)	137,20 (101,30–228,00)	39,54 (31,70–49,00)	<0,001
25OH-D (µg/L)	18,00 (10,50–27,35)	22,85 (16,00–31,48)	0,002
Kreatinin (mg/dL)	0,67 (0,57–0,82)	0,69 (0,60–0,80)	0,378
EGFR	103,07 (90,64–111,90)	101,62 (90,12–110,12)	0,511
Alp (U/L)	101,5 (76,5–139,0)	68,0 (57,0–90,0)	<0,001
24 Saatlik İdrarda Kalsiyum (mg/gün)	348,00 (177,35–471,00)	145,50 (92,00–179,00)	<0,001
HbA1c (%)	5,60 (5,20–6,10)	5,90 (5,50–6,40)	0,003
C-Peptit (µg/L)	2,72 (2,15–3,21)	1,96(1,66–2,79)	0,201
İnsülin (mIU/L)	11,32 (8,30–17,60)	7,85 (5,70–13,29)	0,008
AKŞ (mg/dL)	98,0 (88,0–110,0)	95,0 (87,5–107,0)	0,194
Total Kolesterol (mg/dL)	210,50 (185,50–246,00)	198,50 (168,00–229,00)	0,007
LDL (mg/dL)	122,00 (95,00–153,00)	117,00 (92,50–143,00)	0,193
HDL (mg/dL)	50,00 (44,00–60,00)	53,50 (43,00–63,00)	0,187
HGB (g/dL)	13,15 (12,10–14,10)	13,10 (12,40–13,80)	0,809
MG (mg/dL)	2,00 (1,84–2,12)	2,00 (1,90–2,10)	0,394
Ürik Asit (mg/dL)	5,66 (4,80–6,45)	4,60 (4,00–5,70)	0,008
Osteokalsin (ng/mL)	22,58 (11,40–38,15)	8,73 (3,24–15,80)	0,002
CTX (µg/L)	0,97 (0,56–1,16)	0,24 (0,18–0,41)	<0,001
Trigliserit (mg/dL)	144,00 (96,00–197,00)	108,00 (82,40–169,00)	0,007
Mann Whitney-u testi kullanılmıştır.			

HOMA-IR>2.5 insülin direnci olarak belirlendikten sonra gruplar arasında yapılan kıyaslamada PHPT grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda saptanmış olup bu fark sınırdan anlamlılığa ulaşmıştır (%53,8 vs. %35,9; p = 0,053). HOMA-IR (p = 0,010) ve HOMA-Beta (p = 0,018) indeksleri PHPT grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 6. Gruplar Arası İnsülin Direnci Parametrelerinin Karşılaştırılması

		Grup				p değeri
		Hasta Grubu (PHPT) (n:52)		Kontrol Grubu (MNG) (n:64)		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
İnsulin Direnci	Yok	24	46,2%	41	64,1%	0,053
	Var	28	53,8%	23	35,9%	
		Medyan (25 p- 75 p)		Medyan (25 p- 75 p)		
Homa-IR		2,76 (2,03-4,74)		1,84 (1,20-3,47)		0,010*
Homa-Beta		151,10 (72,15-187,01)		102,84 (52,52-152,97)		0,018*
Ki kare testi kullanılmıştır.						
* Mann Whitney-u testi kullanılmıştır.						

TSH, Serbest T3 (ST3) ve serbest T4 (ST4) düzeyleri ile tiroid hormon duyarlılığı ve direncini yansıtan TSHI,PTFQI ve TT4RI gibi indeksler açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Ancak ST3/ST4 oranı PHPT grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (medyan: 0,462 vs. 0,418; $p = 0,017$).

Tablo 7. Gruplar Arası Tiroid Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması

	Grup		p değeri
	Hasta Grubu (PHPT)	Kontrol Grubu (MNG)	
	Medyan (25 p- 75 p)	Medyan (25 p- 75 p)	
TSH (mIU/L)	1,54 (0,98–2,42)	1,42 (0,86–2,17)	0,155
ST3 (ng/L)	3,20 (3,00–3,67)	3,21 (2,87–3,66)	0,737
ST4 (ng/dL)	0,93 (0,78–1,10)	0,96 (0,82–1,14)	0,231

TSHI	1,786 (1,474–2,208)	1,812 (1,487–2,140)	0,745
PTFQI	–0,1639 (–0,4662–0,0532)	–0,1854 (–0,5530–0,0073)	0,392
TT4RI	18,2625 (11,7683–31,0193)	17,0212 (9,9530–27,3687)	0,356
ST3/ST4	0,462 (0,368–0,532)	0,418 (0,311–0,508)	0,017
Mann Whitney-u testi kullanılmıştır.			

PHPT ve MNG grupları arasında KMD değerleri (L1-L4,Femur Boynu,Ön Kol Radius Distal 1/3) kıyaslandığında L1-L4 BMD sınırda anlamlı saptanmıştır (p:0.052),diğer tüm verilerde (Femur Boynu ve Ön kol BMD,T ve Z skorları) anlamlı derecede farklılık saptanmıştır.

Tablo 8. Gruplar Arası Kemik Mineral Yoğunluğu Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Grup		p değeri
	Hasta Grubu (PHPT)	Kontrol Grubu (MNG)	
	Medyan (25 p- 75 p) (n:159)	Medyan (25 p- 75 p) (n:45)	
L1-L4 BMD	0,954 (0,849–1,053) (n:159)	1,004 (0,902–1,116) (n:45)	0,052
L1-L4 T Skoru	–1,60 (–2,30– –0,80)	–1,00 (–2,20–0,20)	0,005
L1-L4 Z Skoru	–0,90 (–1,60– –0,10)	–0,40 (–1,00–0,40)	0,015
Femur Boynu BMD	0,812 (0,736–0,892) (n:160)	0,864 (0,772–1,037) (n:45)	0,011
Femur Boynu T Skoru	–1,35 (–2,00– –0,50)	–0,75 (–1,45–0,15)	<0,001
Femur Boynu Z Skoru	–0,60 (–1,10–0,00)	0,10 (–0,70–0,60)	0,001
Ön Kol BMD	0,65 (0,49–0,79) (n:12)	0,94 (0,85–0,96) (n:4)	0,011
Ön Kol T Skoru	–2,3 (–3,4– –1,4)	0,6 (–0,4–0,9)	0,017
Ön Kol Z Skoru	–1,2 (–3,2– –0,9)	1,5 (0,7–2,2)	0,015
Mann Whitney-u testi kullanılmıştır.			

TSHI değeri ile PTH (r = –0,139; p = 0,030) ve ALP (r = –0,271; p < 0,001) arasında negatif korelasyon saptanmıştır. PTFQI yalnızca ALP ile zayıf negatif korelasyon göstermiştir (p = 0,008). TT4RI ise incelenen parametrelerle anlamlı korelasyon göstermemiştir. ST3/ST4 oranı ile PTH (r = –0,239; p = 0,002), Ca (r = –0,209; p = 0,003) ve ALP (r = –0,334; p < 0,001) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyonlar tespit edilmiştir.

Tablo 9. Tiroid Hormon Duyarlılığı ve Direnç İndeksleri ile Yaş, BMI, PTH, Ca, P, ALP Değerlerinin Korelasyonu

		Yaş	BMI	PTH	CA	P	ALP
TSHI	Korelasyon Katsayısı	,069	,013	- ,139*	-,083	,161**	- ,271**
	p değeri	,229	,857	,030	,165	,007	,000
	n	303	189	243	281	275	169
qTSH	Korelasyon Katsayısı	-,052	,100	-,025	,049	,022	-,064
	p değeri	,337	,144	,677	,388	,697	,396
	n	337	216	272	313	303	177
qST4	Korelasyon Katsayısı	,132*	- ,068	- ,145*	- ,133*	,142*	- ,272**
	p değeri	,022	,353	,024	,025	,018	,000
	n	303	189	243	281	275	169
PTFQ14	Korelasyon Katsayısı	,039	- ,001	-,100	-,017	,105	- ,204**
	p değeri	,498	,988	,120	,772	,082	,008
	n	303	189	243	281	275	169
TT4RI	Korelasyon Katsayısı	,001	,075	-,063	-,003	,083	-,143
	p değeri	,992	,304	,332	,963	,170	,063
	n	303	189	243	281	275	169
ST3/ST4	Korelasyon Katsayısı	- ,199**	- ,042	,239**	,209**	- ,218**	,334**
	p değeri	,003	,634	,002	,003	,002	,000
	n	223	129	170	206	201	123
Spearman korelasyon testi kullanılmıştır.							
* p<0,05							
**p<0,01							

İki grup DM varlıklarına göre sınıflanıp kendi aralarında kıyaslandığında diyabeti olmayan bireylerde PHPT grubunda HOMA-IR (p = 0,006) ve HOMA-Beta (p = 0,001) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Diyabetli bireylerde ise gruplar arasında bu parametreler açısından anlamlı fark saptanmamıştır

Tablo 10. DM Varlığına Göre DM Parametreleri ve İnsülin Direnci Açısından Karşılaştırılması

	DM (-)		p değeri	DM (+)		p değeri
	Hasta Grubu (PHPT)	Kontrol Grubu (MNG)		Hasta Grubu (PHPT)	Kontrol Grubu (MNG)	
	Medyan (25 p- 75 p)	Medyan (25 p- 75 p)		Medyan (25 p- 75 p)	Medyan (25 p- 75 p)	
AKŞ (mg/dL)	93,0 (86,0–101,0)	90,0 (86,0–98,3)	0,108	122,0 (100,0–159,0)	126,5 (105,5–164,5)	0,688
HbA1c (%)	5,40 (5,10–5,70)	5,70 (5,30–5,90)	<0,001	6,20 (5,90–7,20)	6,95 (6,20–7,85)	0,054
Homa-IR	2,45 (1,96–4,52)	1,68 (1,08–2,89)	0,006	3,74 (2,87–4,98)	3,65 (1,82–6,42)	0,965
Homa-Beta	166,29 (130,74–233,42)	110,00 (65,46–157,65)	0,001	57,00 (44,82–96,48)	65,50 (38,35–112,62)	0,792
Mann Whitney-u testi kullanılmıştır.						

Adenom boyutu ile PTH,Ca,P,25OH-Vitamin D,ALP ve HOMA-IR değerleri ile arasındaki korelasyon varlığını incelemek için yapılan analizde ile PTH arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır ($r = 0,427$; $p < 0,001$). Ayrıca adenom boyutu ile serum fosfor düzeyi arasında negatif korelasyon mevcuttur ($r = -0,412$; $p = 0,001$). ALP ile de pozitif korelasyon eğilimi gösterilmiş fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p = 0,119$).

Tablo 11. PHPT Grubunda Adenom Boyutu ile İlgili Parametrelerin Karşılaştırılması

		Adenom Boyutu	PTH	25OH-D	ALP	CA	P	HOMA-IR
Adenom Boyutu	Korelasyon Katsayısı	1,000	,427**	,016	,239	,194	-	,139
	p değeri	.	,000	,905	,119	,119	,001	,571
	n	66	66	60	44	66	66	19
Parathotmon	Korelasyon	,427**	1,000	-,265**	,442**	,390**	-	,136

(ng/L)	Katsayısı							,512**	
	p değeri	,000	.	,001	,000	,000	,000	,000	,338
	n	66	175	158	112	175	174	174	52
25OH-D (µg/L)	Korelasyon Katsayısı	,016	-	1,000	-	-,104	,025	,025	-,104
	p değeri	,905	,001	.	,001	,193	,757	,757	,472
	n	60	158	158	103	158	157	157	50
ALP (U/L)	Korelasyon Katsayısı	,239	,442**	-,309**	1,000	,296**	-	,260**	,372*
	p değeri	,119	,000	,001	.	,002	,006	,006	,033
	n	44	112	103	112	112	112	112	33
Ca (mg/dL)	Korelasyon Katsayısı	,194	,390**	-,104	,296**	1,000	-	,302**	,184
	p değeri	,119	,000	,193	,002	.	,000	,000	,192
	n	66	175	158	112	175	174	174	52
P (mg/dL)	Korelasyon Katsayısı	-,412**	-	,025	-	-	1,000	,302**	-,135
	p değeri	,001	,000	,757	,006	,000	.	,340	,340
	n	66	174	157	112	174	174	174	52
Homa-IR	Korelasyon Katsayısı	,139	,136	-,104	,372*	,184	-,135	,340	1,000
	p değeri	,571	,338	,472	,033	,192	,340	,340	.
	n	19	52	50	33	52	52	52	52
** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).									
* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).									

5. TARTIŞMA

PHPT grubunda; nefrolitiazis, kemik ağrısı, kırık öyküsü, kas güçsüzlüğü, depresyon ve peptik ülser gibi klinik semptomlar kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha sık saptanmıştır. Buna karşın, osteopeni ve osteoporoz sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Ayrıca PHPT hastalarında hipotiroidi ve

hipertiroidi tanılarının kontrol grubuna göre daha yaygın olduğu görülmüştür; ancak bu fark anlamlı kabul edilmemelidir çünkü çalışma tasarımı gereği kontrol grubuna tiroid hastalığı olan bireyler dahil edilmemiştir.

Çalışmamızda, PHPT olgularının büyük kısmı tek bir paratiroid adenomuna bağlıydı; birden fazla bezi içeren olgular daha nadirdi. Adenom lokalizasyonuna bakıldığında, en sık alt paratiroid bezlerinde yerleşim izlendiği, bunu üst bezlerin izlediği ve bazı olguların ektopik (%10.7) yerleşimli olduğu gözlemlenmiştir. Bu bulgular güncel literatürle uyumludur. Çalışmamızda çok bezli hastalık (multiglandüler hastalık) oranı %8 olarak saptanmış olup, literatürde bildirilen %10–15 aralığındaki oranlarla benzerlik göstermektedir.

Cerrahi öncesi lokalizasyon açısından, PHPT olgularında teknesyum-99m sestamibi sintigrafisi (MIBI) ve boyun ultrasonografisi (USG) başarı oranları karşılaştırılmış ve bu bulgular literatür ile değerlendirilmiştir. Her iki görüntüleme yöntemi de çalışmamızda yüksek tanı doğruluğu göstermiştir; ancak bu durum, görüntülemelerin tanısız olarak değerlendirilme ve dışlanma kriterlerinden etkilenmiştir. Özellikle, görüntüleme bulgularının cerrahiyle doğrulanamadığı olgular (örneğin; görüntülemelerde adenom saptanıp cerrahide bulunamayanlar ya da negatif görüntülemeler) değerlendirme dışında bırakılmıştır. Bu durum, tanı koymada zor olan vakaların hariç tutulmasına ve MIBI duyarlılığının gerçekte olduğundan yüksek çıkmasına neden olmuş olabilir. Ruda ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı bir meta-analiz, MIBI'nin tek paratiroid adenomunu lokalize etmede ortalama %88 duyarlılığa, USG'nin ise %79 duyarlılığa sahip olduğunu belirtmektedir. Bizim çalışmamızda ise bu oranlar sırasıyla %91 ve %67 olarak bulunmuştur (77).

Çalışmamızda PHPT'nin insülin duyarlılığını bozduğu ve bu durumun metabolik yansımalarının olabileceği görülmüştür. PHPT grubunda HOMA-IR ve HOMA-β indekslerinin, ötiroid multinodüler guatr (MNG) kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum, PTH yüksekliği ve hiperkalseminin insülin direncine yol açabileceğini öne süren literatürle uyumludur. PHPT grubunda artmış HOMA-β değeri, insülin direnci varlığına karşılık gelişen kompensatuar hiperinsülinemiyi işaret etmektedir. Ayrıca, PHPT grubunda ST3/ST4

oranının artmış olması, insülin direnci gibi durumlarda periferik tiroid hormon dönüşümünün glukoz dengesini korumaya yönelik olarak değişebileceğini düşündürmektedir (78).

İlginç bir şekilde, HbA1c ortalamaları MNG grubunda PHPT grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun, kontrol grubunda daha fazla pre-diyabetik birey yer alması gibi örnekleme hatasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Genel olarak elde edilen veriler, PHPT'nin insülin direncine ve β -hücre stresine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Ancak hafif seyreden PHPT'de bu etkiler, vücudun kompensatuar mekanizmaları sayesinde glisemik parametrelerde belirgin bozulma olmaksızın dengelenebilmektedir. Bu nedenle, PHPT hastalarında yalnızca açlık glukozu ve HbA1c gibi klasik parametrelerle değil, insülin dinamiklerinin de değerlendirilmesi önerilmektedir.

Her iki grup da klinik olarak ötiroid olmasına rağmen, PHPT grubunda anlamlı şekilde yüksek ST3/ST4 oranı saptanmıştır. TSHI, TT4RI ve PTFQI gibi merkezi tiroid indeksleri açısından ise anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda primer hiperparatiroidi (PHPT) hastalarında, kontrol grubuna kıyasla ST3/ST4 oranında klinik olarak anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. Bu artışın, PHPT grubunda daha sık görülen insülin direnci ile ilişkili olarak periferik tiroid hormon direncinin artmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Ancak korelasyon analizimiz, ST3/ST4 oranı ile PTH, serum kalsiyum ve ALP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişkiler olduğunu göstermiştir. Bu durum, beklenenin aksine, PHPT şiddeti arttıkça ST3/ST4 oranının azaldığını düşündürmektedir.

Bu bulguya yönelik olası açıklamalardan biri PHPT'ye eşlik eden düşük düzeyde kronik inflamasyonun periferik dejodinaz enzim aktivitesini baskılamasıdır. IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin D1/D2 aktivitesini azaltıp D3 aktivitesini artırarak T3 üretimini düşürdüğü, çeşitli in vitro modellerde gösterilmiştir (79,80). Bunun yanı sıra, hiperkalsemiye bağlı olarak tiroid hormonlarının sentezinde ve çevriminde görevli enzimlerin aktivitesinin bozulabileceği de deneysel verilerle desteklenmiştir (81). Bu mekanizmaların birlikte etkisiyle, PHPT hastalarında, özellikle hastalık

şiddetinin arttığı durumlarda, ST3/ST4 oranında düşüş meydana gelebileceği düşünülmektedir.

PHPT grubunun kontrol grubuna göre daha aterojenik bir lipid profiline sahip olduğu gösterilmiştir. Total kolesterol ve trigliserid düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti; ancak LDL ve HDL kolesterol düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Bu bulgular, literatürde PHPT ile ilişkili dislipidemiye dair mevcut verilerle örtüşmektedir. PHPT'ye bağlı dislipidemide insülin direncinin yanı sıra PTH'nin yağ dokusu üzerindeki doğrudan etkileri de rol oynayabilir. Hiperinsülinemi, VLDL üretimini artırırken HDL oluşumunu azaltabilir (52). Ayrıca, PTH ve hiperkalseminin karaciğerde lipid metabolizmasını da etkileyebileceği düşünülmektedir. PHPT'nin kronik inflamatuvar bir ortam yaratarak küçük, yoğun LDL partiküllerinin artışına neden olduğu da ileri sürülmektedir (82). Nitekim, paratiroidektomi sonrasında bu lipid bozukluklarının kısmen düzeldiği bildirilmiştir.

Serum ürik asit düzeyleri, PHPT hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu durumun olası nedenleri arasında PTH'nin böbreklerde ürik asit taşıyıcılarını baskılaması yer almaktadır. Özellikle ABCG2 adlı taşıyıcının PTH tarafından baskılanması, renal ve intestinal urat atılımını azaltarak serum ürik asit düzeylerinin yükselmesine neden olabilir (54). Ayrıca, hiperkalsemiye bağlı gelişen poliüri ve volüm kaybı da ürik asidi konsantre hale getirerek bu tabloya katkı sağlayabilir. PHPT'ye eşlik eden insülin direnci de ürik asit klirensini azaltarak hiperürisemi riskini artırabilir.

PHPT'nin iskelet sistemi üzerindeki etkilerini değerlendirmek için, gruplar arası kemik mineral yoğunluğu (BMD) ve diğer kemik parametreleri karşılaştırılmıştır. Klinik olarak tanı konulan osteopeni ve osteoporoz sıklıkları açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Ancak bu durumun, kontrol grubundaki sınırlı sayıda hastaya DEXA uygulanması (sadece 45 hasta) nedeniyle değerlendirme hatası içerebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. PHPT grubunda ise tüm hastalara DEXA uygulanmıştır. Tarama farkı, istatistiksel farkın görünmemesine neden olmuş olabilir. DEXA yapılan bireyler arasında BMD,T skoru ve Z skoru karşılaştırıldığında, PHPT grubunun femur boynu, total kalça ve ön kol bölgelerinde anlamlı şekilde daha düşük değerlere sahip olduğu, ancak L1-L4

omurgada farkın anlamlılık sınırında kaldığı ($p = 0,052$) görülmüştür. Bu bulgu, PHPT'nin özellikle kortikal kemiklerde yoğun yıkıma neden olup trabeküler kemikleri daha az etkilediğini belirten literatürle tutarlıdır (83).

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmanın retrospektif ve gözlemsel yapısı nedeniyle, elde edilen bulgular yalnızca ilişki düzeyinde değerlendirilebilir; nedensellik çıkarımı yapılamaz. Ayrıca, PHPT grubundaki tüm bireylerin kemik mineral yoğunluğu (BMD) ölçümüne tabi tutulmasına rağmen, kontrol grubunda bu tetkik yalnızca sınırlı sayıda hastaya uygulanmıştır. Bu dengesizlik, osteoporoz gibi bulguların karşılaştırılmasını kısıtlamış ve kontrol grubundaki olası düşük kemik yoğunluğu oranlarının saptanamamasına neden olmuş olabilir. Görüntülemelerin tanısallığı değerlendirilirken yalnızca cerrahi olarak doğrulanabilen olguların dahil edilmesi seçim yanlılığına neden olmuş olabilir. Bu durum, negatif ya da doğrulanamayan görüntüleme sonuçlarının dışlanması nedeniyle tanı başarısının gerçekte olduğundan daha yüksek görünmesine yol açmış olabilir. Hastaların çalışmanın retrospektif doğası sebebiyle takip süresinin olmaması nedeniyle cerrahi sonrası uzun vadeli metabolik değişimlerin etkileri değerlendirilememiştir. Tek merkezde yürütülen bu çalışma, daha geniş bir popülasyonu temsil etmeyebilir ve elde edilen sonuçlar farklı coğrafi bölgeler ya da sağlık sistemlerinde geçerli olmayabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda elde edilen bulgular, primer hiperparatiroidi hastalarında metabolik işleyişin birçok yönüyle bozulduğunu ortaya koymuştur. PHPT grubunda insülin direnci belirgin şekilde artmış olup, bu durum hem HOMA-IR hem de HOMA-Beta indekslerinde anlamlı yükseklikle kendini göstermiştir. Bu bulgu, artmış

parathormon düzeylerinin glukoz metabolizması üzerindeki dolaylı etkilerini desteklemektedir. Ayrıca, PHPT hastalarında serum trigliserid ve total kolesterol düzeylerinin kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olması, hastalığın aterojenik bir lipid profili ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bu dislipidemik durum, muhtemelen insülin direncinin tetiklediği metabolik yanıtlar ve parathormonun yağ dokusu üzerindeki doğrudan etkileri ile açıklanabilir. Serum ürik asit düzeylerinin PHPT grubunda anlamlı şekilde yüksek bulunması ise, parathormonun renal ürat atılımını azaltıcı etkisiyle uyumludur. Hiperkalsemiye bağlı volüm kaybı ve azalmış glomerüler filtrasyonun da bu tabloya katkı sağladığı düşünülmektedir. Tiroid fonksiyonları açısından her iki grup klinik olarak ötiroid olmasına rağmen, PHPT hastalarında ST3/ST4 oranı anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, sistemik insülin direncinin etkisiyle periferik dokularda T4'ün daha fazla T3'e dönüştürülmesiyle ilişkilendirilebilir. Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, primer hiperparatiroidinin yalnızca mineral dengesi ile sınırlı kalmayan, glukoz, lipid ve tiroid hormon metabolizmasını da etkileyen sistemik bir bozukluk olduğu görülmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Soto-Pedre E, Newey PJ, Leese GP. Stable Incidence and Increasing Prevalence of Primary Hyperparathyroidism in a Population-based Study in Scotland. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023 Sep 18;108(10):e1117–24.

2. Wermers RA. Incidence of Primary Hyperparathyroidism in the Current Era: Have We Finally Reached a Steady State? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023 Dec 1;108(12):e1749–50.
3. Barnett MJ. Association Between Primary Hyperparathyroidism and Secondary Diabetes Mellitus: Findings From a Scoping Review. *Cureus*. 2023 Jun;15(6):e40743.
4. Taylor WH, Khaleeli AA. Coincident diabetes mellitus and primary hyperparathyroidism. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001;17(3):175–80.
5. Karras SN, Koufakis T, Tsekmekidou X, Antonopoulou V, Zebekakis P, Kotsa K. Increased parathyroid hormone is associated with higher fasting glucose in individuals with normocalcemic primary hyperparathyroidism and prediabetes: A pilot study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Feb;160:107985.
6. Nikooei Noghani S, Milani N, Afkhamizadeh M, Kabiri M, Bonakdaran S, Vazifeh-Mostaan L, et al. Assessment of insulin resistance in patients with primary hyperparathyroidism before and after Parathyroidectomy. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2021 Aug 5;4(4):e00294.
7. Kösem M, Algün E, Kotan C, Harman M, Oztürk M. Coexistent thyroid pathologies and high rate of papillary cancer in patients with primary hyperparathyroidism: controversies about minimal invasive parathyroid surgery. *Acta Chir Belg*. 2004 Oct;104(5):568–71.
8. Ignjatovic VD, Matovic MD, Vukomanovic VR, Jankovic SM, Džodić RR. Is there a link between Hashimoto's thyroiditis and primary hyperparathyroidism? A study of serum parathormone and anti-TPO antibodies in 2267 patients. *Hell J Nucl Med*. 2013;16(2):86–90.
9. Baloch ZW, LiVolsi VA. Pathology of the parathyroid glands in hyperparathyroidism. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2013 Aug 1;30(3):165–77.
10. Scharpf J, Kyriazidis N, Kamani D, Randolph G. Anatomy and embryology of the parathyroid gland. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2016 Sep 1;27(3):117–21.
11. Yao K, Singer FR, Roth SI, Sassoon A, Ye C, Giuliano AE. Weight of Normal Parathyroid Glands in Patients with Parathyroid Adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004 Jul 1;89(7):3208–13.
12. Rosen RD, Bordoni B. Embryology, Parathyroid. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 May 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554580/>
13. The Parathyroid Glands - Blood Supply - Nerves - TeachMeAnatomy [Internet]. [cited 2025 May 12]. Available from: <https://teachmeanatomy.info/neck/viscera/parathyroid-glands/>

14. Parlak SN. Embryology and Histology of The Parathyroid Glands. 2022;
15. Çakır B, editor. Paratiroid Hastalıkları [Internet]. Akademisyen Yayınevi; 2023 [cited 2025 May 12]. Available from: <https://books.akademisyen.net/index.php/akya/catalog/book/2451>
16. Weaver CM, Peacock M. Calcium. *Advances in Nutrition*. 2019 May 1;10(3):546–8.
17. Yu E, Sharma S. Physiology, Calcium. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 May 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482128/>
18. Tinawi M. Disorders of Calcium Metabolism: Hypocalcemia and Hypercalcemia. *Cureus* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 May 12];13. Available from: <https://www.cureus.com/articles/47852-disorders-of-calcium-metabolism-hypocalcemia-and-hypercalcemia>
19. Besser GM; Thorner MO. *Comprehensive Clinical Endocrinology*. 3rd ed. London: Mosby; 2002.
20. Lofrese JJ, Basit H, Lappin SL. Physiology, Parathyroid. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 May 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482510/>
21. Taniegra ED. Hyperparathyroidism. *afp*. 2004 Jan 15;69(2):333–9.
22. Abel M van, Hoenderop JGJ, Kemp AWCM van der, Friedlaender MM, Leeuwen JPTM van, Bindels RJM. Coordinated control of renal Ca²⁺ transport proteins by parathyroid hormone. *Kidney International*. 2005 Oct 1;68(4):1708–21.
23. Brenza HL, Kimmel-Jehan C, Jehan F, Shinki T, Wakino S, Anazawa H, et al. Parathyroid hormone activation of the 25-hydroxyvitamin D₃-1alpha-hydroxylase gene promoter. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Feb 17;95(4):1387–91.
24. Cha SK, Wu T, Huang CL. Protein kinase C inhibits caveolae-mediated endocytosis of TRPV5. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008 May;294(5):F1212–1221.
25. (PDF) Hypophosphatemia in cancer patients. ResearchGate [Internet]. [cited 2025 Jul 6]; Available from: https://www.researchgate.net/publication/351977149_Hypophosphatemia_in_cancer_patients
26. Evenepoel P, Bover J, Ureña Torres P. Parathyroid hormone metabolism and signaling in health and chronic kidney disease. *Kidney International*. 2016 Dec;90(6):1184–90.

27. Wright HL, McCarthy HS, Middleton J, Marshall MJ. RANK, RANKL and osteoprotegerin in bone biology and disease. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2009 Mar 10;2(1):56–64.
28. Figures [Internet]. [cited 2025 May 26]. Available from: https://www.medscape.com/content/2004/00/47/98/479893/479893_fig.html
29. Bikle DD. Vitamin D: Production, Metabolism and Mechanisms of Action. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2025 May 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>
30. Burns-Whitmore B, Froyen EB, Isom KA. Vitamin D and Calcium—An Overview, Review of Metabolism, and the Importance of Co-Supplementation. *Dietetics*. 2024 Dec;3(4):588–608.
31. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 May 19;2:16033.
32. Romanet P, Coppin L, Molin A, Santucci N, Le Bras M, Odou MF. Chapter 5: The roles of genetics in primary hyperparathyroidism. *Annales d'Endocrinologie*. 2025 Feb 1;86(1):101694.
33. Primary hyperparathyroidism - PMC [Internet]. [cited 2025 Jun 2]. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5385896/>
34. DeFronzo RA. The Triumvirate: β -Cell, Muscle, Liver: A Collusion Responsible for NIDDM. *Diabetes*. 1988 Jun 1;37(6):667–87.
35. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*. 2000 Jul 15;106(2):171–6.
36. Ferrannini E. Is insulin resistance the cause of the metabolic syndrome? *Annals of Medicine*. 2006 Jan 1;38(1):42–51.
37. Samuel VT, Shulman GI. Integrating Mechanisms for Insulin Resistance: Common Threads and Missing Links. *Cell*. 2012 Mar 2;148(5):852–71.
38. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2023 Dec 11;47(Supplement_1):S20–42.
39. Bibik EE, Dobrova EA, Elfimova AR, Miliutina AP, Eremkina AK, Gorbacheva AM, et al. Primary hyperparathyroidism in young patients is associated with metabolic disorders: a prospective comparative study. *BMC Endocrine Disorders*. 2023 Mar 9;23(1):57.
40. Nikooei Noghani S, Milani N, Afkhamizadeh M, Kabiri M, Bonakdaran S, Vazifeh-Mostaan L, et al. Assessment of insulin resistance in patients with

primary hyperparathyroidism before and after Parathyroidectomy. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2021 Aug 5;4(4):e00294.

41. Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiol Rev.* 2014 Apr;94(2):355–82.
42. Shahid MA, Ashraf MA, Sharma S. Physiology, Thyroid Hormone. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Jul 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500006/>
43. Peeters RP, Visser TJ. Metabolism of Thyroid Hormone. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2025 Jul 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285545/>
44. Satoskar RS; Bhandarkar SD; Rege NN. *Pharmacology and Pharmacotherapeutics.* 24th ed. India: Elsevier; 2020.
45. Nillni EA. Regulation of the Hypothalamic Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) Neuron by Neuronal and Peripheral Inputs. *Front Neuroendocrinol.* 2010 Apr;31(2):134–56.
46. Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action | Physiological Reviews | American Physiological Society [Internet]. [cited 2025 Jul 11]. Available from: https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.2001.81.3.1097?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org
47. Gillet C, Corvilain J, Matte-Hiriart J, Willems D, Bergmann P. Effect of acute hypercalcemia on thyrotropin (TSH) and triiodothyronine responses to TSH-releasing hormone in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990 Aug;71(2):516–9.
48. Lindblom P, Valdemarsson S, Westerdahl J, Tennvall J, Bergenfelz A. Hyperthyroidism after surgery for primary hyperparathyroidism. *Langenbeck's Arch Surg.* 1999 Dec 1;384(6):568–75.
49. Regulation of the mevalonate pathway | Nature [Internet]. [cited 2025 Jul 8]. Available from: <https://www.nature.com/articles/343425a0>
50. Mahley RW, Huang Y, Weisgraber KH. Putting cholesterol in its place: apoE and reverse cholesterol transport. *J Clin Invest.* 2006 May 1;116(5):1226–9.
51. The Mutual Interplay between Bone, Glucose and Lipid Metabolism: The Role of Vitamin D and PTH [Internet]. [cited 2025 Jul 8]. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/13/2998>
52. Iglesias P, Arias J, López G, Romero I, Díez JJ. Primary Hyperparathyroidism and Cardiovascular Disease: An Association Study Using Clinical Natural Language Processing Systems and Big Data Analytics. *J Clin Med.* 2023 Oct 24;12(21):6718.

53. Hagström E, Lundgren E, Lithell H, Berglund L, Ljunghall S, Hellman P, et al. Normalized dyslipidaemia after parathyroidectomy in mild primary hyperparathyroidism: population-based study over five years. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Feb;56(2):253–60.
54. Malagrino M, Zavatta G. Uric Acid in Primary Hyperparathyroidism: Marker, Consequence, or Bystander? *Metabolites*. 2025 Jul;15(7):444.
55. Perlstein TS, Gumieniak O, Hopkins PN, Murphey LJ, Brown NJ, Williams GH, et al. Uric acid and the state of the intrarenal renin-angiotensin system in humans. *Kidney Int*. 2004 Oct;66(4):1465–70.
56. Hui JY, Choi JWJ, Mount DB, Zhu Y, Zhang Y, Choi HK. The independent association between parathyroid hormone levels and hyperuricemia: a national population study. *Arthritis Res Ther*. 2012 Mar 10;14(2):R56.
57. Primary hyperparathyroidism is associated with a higher level of serum uric acid: A systematic review and meta-analysis - Ponvilawan - 2020 - International Journal of Rheumatic Diseases - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2025 Jul 7]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/1756-185X.13740>
58. Down-regulation of ABCG2, a urate exporter, by parathyroid hormone enhances urate accumulation in secondary hyperparathyroidism - PubMed [Internet]. [cited 2025 Jul 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27988213/>
59. Kochman M. Primary hyperparathyroidism: clinical manifestations, diagnosis and evaluation according to the Fifth International Workshop guidelines. *Reumatologia*. 2023;61(4):256–63.
60. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GE, Marcocci C, Minisola S, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2022 Nov 1;37(11):2293–314.
61. Uludag M. Preoperative Localization Studies in Primary Hyperparathyroidism. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2017 Mar 22;53(1):7–15.
62. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Mar;132(3):359–72.
63. Wei WJ, Shen CT, Song HJ, Qiu ZL, Luo QY. Comparison of SPET/CT, SPET and planar imaging using 99mTc-MIBI as independent techniques to support minimally invasive parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: A meta-analysis. *Hell J Nucl Med*. 2015;18(2):127–35.
64. Bunch PM, Kelly HR. Preoperative Imaging Techniques in Primary Hyperparathyroidism: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Oct 1;144(10):929–37.

65. Aygun N. Surgical Treatment Of Primary Hyperparathyroidism: Which Therapy To Whom? Sisli Etfal [Internet]. 2019 [cited 2025 Jun 19]; Available from: <http://www.sislietfalip.org/jvi.aspx?un=SETB-56873>
66. Rajput S, Dutta A, Rajender S, Mithal A, Chattopadhyay N. Efficacy of antiresorptive agents bisphosphonates and denosumab in mitigating hypercalcemia and bone loss in primary hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Feb 2;14:1098841.
67. Junaid SZS, Patel P, Patel JB. Cinacalcet. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Jun 19]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557658/>
68. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of Hepatology*. 2020 Jul 1;73(1):202–9.
69. Jostel, Andreas; Ryder, W. David J.; Shalet, Stephen M. The use of thyroid function tests in the diagnosis of hypopituitarism: definition and evaluation of the TSH Index. *Clinical Endocrinology*. 2009;71(4):529–34.
70. Yagi H, Pohlenz J, Hayashi Y, Sakurai A, Refetoff S. Resistance to thyroid hormone caused by two mutant thyroid hormone receptors beta, R243Q and R243W, with marked impairment of function that cannot be explained by altered in vitro 3,5,3'-triiodothyronine binding affinity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 May;82(5):1608–14.
71. Laclaustra M, Moreno-Franco B, Lou-Bonafonte JM, Mateo-Gallego R, Casanovas JA, Guallar-Castillon P, et al. Impaired Sensitivity to Thyroid Hormones Is Associated With Diabetes and Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*. 2018 Dec 14;42(2):303–10.
72. Pather R, Khathi A, Ngubane P. The effects of obesity on thyroid function in a metabolically healthy high-fat, high-carbohydrate diet-induced obese rat model. *Front Endocrinol [Internet]*. 2025 Apr 22 [cited 2025 Jul 15];16. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2025.1538627/full>
73. Roef GL, Rietzschel ER, Van Daele CM, Taes YE, De Buyzere ML, Gillebert TC, et al. Triiodothyronine and Free Thyroxine Levels are Differentially Associated with Metabolic Profile and Adiposity-Related Cardiovascular Risk Markers in Euthyroid Middle-Aged Subjects. *Thyroid®*. 2014 Feb;24(2):223–31.
74. Roos A, Bakker SJL, Links TP, Gans ROB, Wolffenbuttel BHR. Thyroid Function Is Associated with Components of the Metabolic Syndrome in Euthyroid Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007 Feb 1;92(2):491–6.

75. Štěpánek L, Horáková D, Štěpánek L, Janout V, Janoutová J, Bouchalová K, et al. Free triiodothyronine/free thyroxine (FT3/FT4) ratio is strongly associated with insulin resistance in euthyroid and hypothyroid adults: a cross-sectional study. *Endokrynol Pol.* 2021;72(1):8–13.
76. Sriprapradang C, Bhasipol A. Differentiating Graves' disease from subacute thyroiditis using ratio of serum free triiodothyronine to free thyroxine. *Ann Med Surg (Lond).* 2016 Aug 8;10:69–72.
77. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol--head neck surg.* 2005 Mar;132(3):359–72.
78. Srivastava S, Agrawal M, Agrawal S, Bhaskar P, Chopra MK, Lal M, et al. Abstract #1002477: Association of Insulin Resistance with Thyroid Hormones in Euthyroid Individuals. *Endocrine Practice.* 2021 Jun 1;27(6):S159–60.
79. Gheorghe-Milea A, Stănoiu-Pînzariu O, Georgescu CE. Unravelling the link between chronic inflammation and primary hyperparathyroidism: a systematic review. *Front Immunol [Internet].* 2025 Jun 2 [cited 2025 Jul 15];16. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2025.1563967/full>
80. Wajner SM, Goemann IM, Bueno AL, Larsen PR, Maia AL. IL-6 promotes nonthyroidal illness syndrome by blocking thyroxine activation while promoting thyroid hormone inactivation in human cells. *J Clin Invest.* 2011 May;121(5):1834–45.
81. (PDF) Dietary calcium induced cytological and biochemical changes in thyroid. *ResearchGate [Internet].* [cited 2025 Jul 15]; Available from: https://www.researchgate.net/publication/229080539_Dietary_calcium_induced_cytological_and_biochemical_changes_in_thyroid
82. Christensen MHE, Fenne IS, Nordbø Y, Varhaug JE, Nygård KO, Lien EA, et al. Novel inflammatory biomarkers in primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2015 Jul;173(1):9–17.
83. Mazzuoli GF, D'Erasmus E, Pisani D. Primary hyperparathyroidism and osteoporosis. *Aging Clin Exp Res.* 1998 Jun 1;10(3):225–31.

