



T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

DAHİLİYE SERVİSİNDE YATAN HASTALARDA
HİPERPARATİROİDİ SIKLIĞININ, ETİYOLOJİSİNİN VE
MORTALİTE ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Hüseyin ÖZTÜRK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022



T.C SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

DAHİLİYE SERVİSİNDE YATAN HASTALARDA
HİPERPARATİROİDİ SIKLIğININ, ETİYOLOJİSİNİN VE
MORTALİTE ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Hüseyin ÖZTÜRK

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Hayriye Esra ATAOLU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda bana danışmanlık eden, uzmanlık eğitimi boyunca bilgisinden faydalandığım ve her zaman örnek aldığım, tüm emekleri için minnet duyduğum, tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu'na,

Uzmanlık eğitimim süresince gerek mesleki deneyimini aktarma hususunda, gerekse manevi olarak desteğini esirgemeyen, eğitimimde çok emeği geçen 2. Dahiliye Kliniği Eğitim Sorumlusu hocalarım Uzm. Dr. Hikmet Feyizoğlu'na ve Uzm. Dr. Namık Yiğit'e,

Asistanlık dönemini geçirdiğim süre boyunca bilgi ve tecrübeleriyle her zaman yol gösterici olan ve desteğini hep yanımda hissettiğim başta Doç. Dr. Egemen Cebeci olmak üzere değerli hocalarım, Prof. Dr. Evrim Çakır'a, Prof. Dr. Savaş Öztürk'e, Doç. Dr. Mesut Ayer'e, Doç. Dr. Süleyman Ahbap'a, Doç. Dr. Mehmet Yamak'a, Prof. Dr. Zeynep Karaali'ye Prof. Dr. Şule Poturoğlu'na Doç. Dr. Turhan Çalhan'a Doç. Dr. Serhat Karadağ'a, ve Doç. Dr. Sami Uzun'a,

Haseki' de beraber mutlulukla severek çalışmama sebebiyet veren, uzmanlarım, kıdemlilerim ve başta asistan arkadaşlarım olmak üzere; hemşirelerimiz, sekreterlerimiz ve personellerimize,

Arkadaşlıkları bana çok şey katan ve hayatımın geri kalanı için güzel anılar biriktirmemi sağlayan eş kıdemlerim Dr. Onur Kaplan'a, Dr. Merve Bulut'a, Dr. Esra Kaplan'a, eş kıdem yarısı güzel dostlarım Dr. Elif Yivli ve Dr. Özge Yasun'a ve tezimde yardımcı olan akademik destekçim dostum Dr. Osman B. 'ye

Tüm zorluklara rağmen beni büyütüp bugünlere getiren; sevgisini, merhametini, ilgisini, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, annem Güldane Öztürk'e ve her zaman yanımda olan ve daima olacaklarını bildiğim kardeşlerim Müge Öztürk'e, Beyza Öztürk'e ve babam İlyas Öztürk'e,

Onu tanıdığım günden beri hayatımın her anında yanımda olan, asistanlığımın bana kattığı en güzel insan, yanında huzur bulduğum, hayatımdaki en büyük şansım, en değerlim, eşim Ece Çiftçi Öztürk'e,

Teşekkür ederim...

Dr. Hüseyin Öztürk

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PARATİROİD BEZİ.....	3
2.2. PARATİROİD HORMON.....	3
2.2.1. Paratiroid Hormon Sentezi ve Yıkımı.....	3
2.2.2. Paratiroid Hormon Seviyesinin Düzenlenmesi	4
2.2.3. Paratiroid Hormon Etkisi	6
2.3. PARATİROİD BEZİ HASTALIKLARI	8
2.3.1. Primer Hiperparatiroidizm	8
2.3.2. Sekonder Hiperparatiroidizm	17
2.3.3. Tersiyer Hiperparatiroidizm.....	18
2.3.4. Hipoparatiroidizm	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	20
3.2. KATILIMCI SEÇİMİ	20
3.2.1. Araştırmaya Dâhil Etme Kriterleri.....	20
3.2.2. Dışlama Kriterleri.....	20

3.3. ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI VE VERİ TOPLAMA GEREÇLERİ.....	21
3.4. İSTATİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ.....	43
7. KAYNAKLAR	44



KISALTMALAR

ALT	: Alanin transaminaz
Ca	: Kalsiyum
CaSR	: Kalsiyum algılayıcı reseptör
CKD-EPI	: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Diyabetes mellitus
FGF 23	: Fibroblast büyüme faktörü-23
FHH	: Familial hipokalsiürik hiperkalsemi
GGT	: Gama-glutamil transferaz
HbA1C	: Hemoglobin A1C
HPT	: Hiperparatiroidizm
HT	: Hipertansiyon
İKH	: İskemik kalp hastalığı
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Low density lipoprotein
MEN-1	: Multipl endokrin neoplazi tip 1
PHPT	: Primer hiperparatiroidizm
PTH	: Paratiroid hormon
PTHrP	: Paratiroid hormon ile ilişkili peptid
SHPT	: Sekonder hiperparatiroidizm
SPECT	: Sestamibi-single photon emission computed tomography
tGFH	: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
THPT	: Tersiyer hiperparatiroidizm
TSH	: Tiroid stimulan hormon
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri, laboratuvarları ve komorbid hastalıkları	28
Tablo 2: Mortaliteye göre demografik özellikler, laboratuvarlar ve komorbid hastalıklar	32
Tablo 3: Mortaliteyi etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizi	35
Tablo 4: Yaşam süresinin ortalama ve ortancası	36



ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1: Serum kalsiyumunun PTH ile düzenlenmesi.....	7
Şekil 2: Çalışma akış şeması	22
Şekil 3: Hastaların cinsiyet dağılımı	25
Şekil 4: Hiperparatiroidi hastalarının kalsiyuma göre sınıflandırılması	26
Şekil 5: Hastaların tahmini GFH'na göre evrelendirilmesi	27
Şekil 6: Paratiroid hormon normal ve hiperparatiroidisi olan hastalarda komorbid hastalık dağılımı.....	30
Şekil 7: Cinsiyet, paratiroid hormon ve mortaliteye göre takip süreleri.....	31
Şekil 8: Hastane içi ve uzun dönem mortalite.....	34
Şekil 9: Tahmini GFH ≥ 60 olan hastalarda PTH göre mortalite	34
Şekil 10: Hastaların yaşam sürelerine göre mortalite	36

ÖZET

Amaç: Paratiroid hormon (PTH), mineral homeostazının önemli bir düzenleyici hormonudur. Hiperparatiroidizm (HPT), yüksek paratiroid hormonu salınımı ile sonuçlanan paratiroid bezlerinin aşırı aktivasyonudur. HPT en sık görülen üçüncü endokrin hastalıktır ve ayaktan hastalarda görülen hiperkalseminin en sık nedenidir. Primer veya sekonder hiperparatiroidizmden kaynaklanan aşırı PTH konsantrasyonları olan kişilerde kardiyovasküler hastalık (KVH) ve tüm nedenlere bağlı mortalite riski daha yüksektir. Çalışmamızda dahiliye servisinde yatan hastalarda hiperparatiroidinin sıklığını, etiyolojisini ve mortalite üzerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ne 01.01.2019-31.12.2019 tarihleri arasında herhangi bir sebepten yatarak takip ve tedavi edilen, 18 yaş üzeri ve paratiroid hormon düzeyi bakılan 1595 hasta dâhil edildi. Hastaların başvuru anındaki tüm klinik ve laboratuvar verileri hastane bilgi sistemi ve epikriz bilgilerinden değerlendirilip kaydedildi. PTH değeri 88 pg/dL üzerinde olan hastalar hiperparatiroidi olarak tanımlandı ve çalışma grubunu oluşturdu. PTH değeri 12-88 pg/mL eşit ve arasındaki değerler normal kabul edildi ve bu hastalar kontrol grubunu oluşturdu. Taburcu edilenler iyi prognoz; yoğun bakıma gidenler ve vefat edenler kötü prognoz olarak kabul edildi. Hastaların takip süresi son hasta alımından sonra en az 2 yıl olacak şekilde mortalite verileri kaydedildi. Çalışma grubu ve kontrol grubunun demografik verileri, laboratuvar bulguları ve komorbiditeleri incelendi. Mortaliteyi etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Hastaların 811'i (%50,8) kadındı. Hastaların ortalama yaşı 61 ± 18 (18-104) ve paratiroid hormon ortalaması $116,7\pm190,8$ pg/mL olarak saptandı. Hiperparatiroidisi olan hastaların sayısı 567'idi (%35,5). Hastaların ortalama takip edilme süreleri $21,8\pm12,8$ aydı. Hiperparatiroidisi olan hastalarda hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve kronik böbrek hastalığı görülme sıklığı kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Hastaların takiplerinde

hiperparatiroidisi olan 300 (%56,1) hasta, kontrol grubunda 327 (%33,7) hasta eksitus oldu. Hiperparatiroidisi olan hastalarda eksitus oranı kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p<0,001$). Mortaliteyi etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizi PTH >88 olması bağımsız risk faktörü olarak bulundu ($p<0,001$, OR=1,364).

Tartışma ve Sonuç: Hiperparatiroidi yaygın görülen bir endokrin bozukluktur. Dahiliye servisinde yatarak tedavi gören hastalarda da hiperparatiroidi sıklığı fazla bulundu. Hiperparatiroidi olan hastalarda komorbidite sıklığı daha fazla görüldü. Mortaliteyi etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizinde eşlik eden hastalıklar ve kronik böbrek hastalığından bağımsız olarak paratiroid hormon yüksekliği mortalite için risk faktörü olarak bulundu. Paratiroid hormon yüksekliğinde tedavinin fayda sağlayıp sağlamayacağı ve paratiroid değerinin hangi aralıkta tutulması gerektiği konularında daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Hiperparatiroidi, paratiroid hormon, mortalite

ABSTRACT

Aim: Parathyroid hormone (PTH) is an important regulatory hormone of mineral homeostasis. Hyperparathyroidism (HPT) is an over-activation of the parathyroid glands that results in increased parathyroid hormone secretion. HPT is the third most common endocrine disease and the most common cause of hypercalcemia in outpatients. People with excessive PTH concentrations resulting from primary or secondary hyperparathyroidism have a higher risk of cardiovascular disease (CVD) and all-cause mortality. In our study, we aimed to evaluate the frequency, etiology and effect of hyperparathyroidism on mortality in patients hospitalized in the internal medicine service.

Materials and Methods: A total of 1595 patients over the age of 18 who were hospitalized and treated for any reason between 01.01.2019 and 31.12.2019 at the Health Sciences University Haseki Training and Research Hospital Internal Diseases Clinic, and whose parathyroid hormone levels were checked were included. All clinical and laboratory data of the patients at the time of admission were evaluated and recorded from the hospital information system and epicrisis report information. Patients with a PTH value above 88 pg/dL were defined as hyperparathyroidism and formed the study group. PTH values between 12 and 88 pg/mL were considered normal and these patients constituted the control group. Those discharged were considered good prognosis; those who went to the intensive care unit and died were considered to have a poor prognosis. Mortality data were recorded so that the follow-up period of the patients was at least 2 years after the last patient admission. Demographic data, laboratory findings and comorbidities of the study group and control group were examined. Multivariate analysis of factors affecting mortality was performed. Statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

Results: 811 (%50,8) of the patients were women. The mean age of the patients was 61 ± 18 (18-104) and the mean parathyroid hormone level was 116.7 ± 190.8 pg/mL. The number of patients with hyperparathyroidism was 567 (35.5%). The mean follow-up period of the patients was 21.8 ± 12.8 months. The

incidence of hypertension, ischemic heart disease and chronic kidney disease was higher in patients with hyperparathyroidism compared to the control group ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). In the follow-up of the patients, 300 (56.1%) patients with hyperparathyroidism and 327 (33.7%) patients in the control group died. The death rate in patients with hyperparathyroidism was higher than in the control group ($p<0.001$). Multivariate analysis of factors affecting mortality PTH >88 was found to be an independent risk factor ($p<0.001$, OR=1,364).

Conclusion: Hyperparathyroidism is a common endocrine disorder. The frequency of hyperparathyroidism was also found to be higher in patients who were inpatients in the internal medicine service. The frequency of comorbidity was higher in patients with hyperparathyroidism. In the multivariate analysis of the factors affecting mortality, high parathyroid hormone was found to be a risk factor for mortality independent of concomitant diseases and chronic kidney disease. More studies are needed on whether treatment with high parathyroid hormone will benefit or not and the range of parathyroid hormone value should be kept.

Key Words: Hyperparathyroidism, parathyroid hormone, mortality

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Paratiroid hormon (PTH) mineral metabolizmasının önemli düzenleyicilerinden biridir. PTH kalsiyum ve fosfat homeostazının korunmasının yanı sıra kemik sağlığının gelişimi ve sürdürülmesinde kritik rol oynamaktadır.

PTH salgılanması kalsiyum, fosfat, kalsitriol ile birlikte fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) tarafından düzenlenmektedir. Özellikle kalsiyumun düzenlenmesi hayati öneme sahiptir. Kalsiyum bir ikincil habercidir ve kemik gelişimi dışında kan pıhtılaşması, kas kasılması ve sinir işlevleri için gereklidir (1). Serum kalsiyum konsantrasyonunda küçük bir azalma, serum PTH konsantrasyonunda saniyeler içinde büyük bir artışa neden olur. PTH artışı kemik rezorpsiyonunu arttırarak kemikten kalsiyumun ve fosfatın kan dolaşımına salınımını arttırır. Böbrekten kalsiyum Emilimini arttırırken fosfat Emilimini azaltır. PTH artışı böbrekte 1 alfa-hidroksilazı aktive eder ve D vitaminini aktif formuna dönüştürerek bağırsaktan kalsiyum Emilimini artırır (2).

Primer hiperparatiroidi, PTH yüksekliği ve çoğunlukla hiperkalsemi ile karakterize kalsiyum, fosfat ve kemik metabolizması bozukluğu iken plazma kalsiyum seviyelerindeki düşüklüğe yanıt olarak PTH salgısı artmasına sekonder hiperparatiroidi (SHPT) ve sekonder hiperparatiroidide oluşan hiperplazik paratiroid bezlerinin otonomi kazanması tersiyer hiperparatiroidizm (THPT) olarak sınıflanmaktadır.

Hiperparatiroidi yorgunluk, halsizlik, bulantı, kabızlık, depresyon gibi yaygın semptomlarla ve peptik ülser, pankreatit, nefrolitiazis, osteitis fibrosa sistika gibi ciddi klinik bulgular ile karşımıza çıkmaktadır. Hiperparatiroidi iskelet ve böbrek başta olmak üzere, gastrointestinal, nörolojik, kardiyovasküler ve psikiyatrik belirtilerin olduğu multisistemik bir hastalıktır (3).

Hiperparatiroidi hiperkalsemiden bağımsız olarak klasik belirtilerin dışında yapılan çalışmalarda artmış kardiyovasküler hastalık riski, artmış hipertansiyon prevalansı ve hiperglisemi ile ilişkilendirilmiştir (4, 5). Son dönemde yapılan

Çalışmalarda hiperparatiroidinin kardiyovasküler mortaliteyi ve son dönem böbrek hastalarında mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (6, 7).

Literatüre bakıldığında PTH konsantrasyonları ve mortalite ile ilgili çalışmalar esas olarak kronik böbrek hastalığı olan hastalarda ve genelde kardiyovasküler mortalite ile ilişkisine bakılmıştır. Bu alışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğı'nde 2019 yılında yatarak takip ve tedavisi yapılan hastalarda hiperparatiroidi sıklığının, etiyolojisinin ve hiperparatiroidinin mortalite üzerine etkisini incelemeyi planladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. PARATİROİD BEZİ

Paratiroid bezleri yaklaşık olarak bir mercimek tanesi boyutundadır. Hastaların %84'ünde iki üst ve iki alt olmak üzere dört paratiroid bezi vardır. Hastaların %13'ünde ek bezler ve çok az sayıda hastada ($\leq\%3$) sadece üç bez bulunur (8). Bezler genellikle yaklaşık 5x4x2 milimetre boyutlarında ve 35 ila 50 miligram ağırlığındadır.

Paratiroid bezi, paratiroid hormonun (PTH) dakikalık olarak kana salınımını düzenleyerek kandaki iyonize kalsiyumun çok dar bir aralıkta kalmasını sağlar (9).

2.2. PARATİROİD HORMON

2.2.1. Paratiroid Hormon Sentezi ve Yıkımı

Serum PTH konsantrasyonları, paratiroid bezi içindeki salgı granüllerinde depolanan PTH'nın salınmasına ve yeni PTH sentezine bağlıdır. Kalsiyum, fosfor ve D vitamini metabolitleri PTH salınımı ve sentezinin düzenlenmesinde rol oynarlar. PTH ilk önce pre-pro-PTH adı verilen 115 amino asitli bir polipeptit olarak sentezlenir. Daha sonra sırasıyla amino terminal uçtan kesilerek 90 amino asitlik pro-PTH ve aktif form olan 84 aminoasitten oluşan PTH sentezlenir (10).

PTH serum kalsiyum ve fosforuna bağlı olarak tonik ve pulsatil şekilde (%70 tonik, %30 pulsatil) ultradiyen bir ritimde salgılanır. PTH'nın yarılanma ömrü yaklaşık 2-5 dakikadır. Pulsatil sekresyon, tonik sekresyon üzerine her 10-20 dakikada bir düşük genlikli yüksek frekanslı patlamalar şeklinde sekrete edilir. Pulsatil sekresyon, iyonize kalsiyum ve kalsitrol seviyelerindeki değişikliklere karşı oldukça hassastır (11, 12). PTH salgısı mevsimsel ve sirkadiyen olarak dalgalanmalar göstermektedir. PTH seviyeleri genellikle yaz aylarında yıllık ortalamanın yaklaşık %20 altına düşer. Ayrıca, PTH sabah erken saatlerde daha

belirgin bir tepe noktası, sabah geç saatlerde en düşük seviye ve öğleden sonra ikinci daha düşük tepe noktası ile sirkadiyen ritim göstermektedir (13, 14).

PTH karaciğer ve böbrek yoluyla metabolize olur. Karaciğer kupffer hücreleri tarafından hızla aktif olmayan amino ve karboksil terminal parçalara bölünür. Bu parçalar ve PTH daha sonra böbrekler tarafından temizlenir (1).

2.2.2. Paratiroid Hormon Seviyesinin Düzenlenmesi

PTH salgılanması kalsiyum, fosfat, kalsitriol ile birlikte fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) tarafından düzenlenir.

2.2.2.1. Kalsiyum: Erişkin insan vücudunda yaklaşık 1100 gram kalsiyum bulunur. Kalsiyumun %99'u kemiklerde, plazma kalsiyum düzeyi normalde 8,5-10,5 mg/dL'dir ve bunun yaklaşık %50'si iyonizedir. Geri kalan kısmı negatif yüklü proteinlere (en çok albümin) veya gevşek olarak fosfat, sitrat ve diğer anyonlara bağlıdır. Vücut sıvılarındaki serbest iyonize kalsiyum hayati öneme sahip bir ikincil habercidir ve kan pıhtılaşması, kas kasılması ve sinir işlevleri için gereklidir (1). PTH salgılanması ve serum kalsiyum konsantrasyonu arasındaki ilişki ters sigmoidal bir eğri ile tanımlanır (15). Serum iyonize kalsiyum konsantrasyonunda 0,1 mg/dL (0.025 mmol/L) kadar küçük bir azalma, serum PTH konsantrasyonunda saniyeler içinde büyük bir artışa neden olurken serum iyonize kalsiyumunda küçük bir artış serum PTH konsantrasyonunda hızla düşüşe sebep olur.

Serum kalsiyum konsantrasyonundaki değişiklikler, paratiroid bezindeki şef hücrelerinin yüzeyinde son derece hassas bir kalsiyum algılayıcı reseptör (CaSR) tarafından algılanır ve reseptör aktivitesi PTH sekresyonunda hızlı değişikliklere neden olur (16). Ani gelişen hipokalseminin CaSR uyarmasından sonra plazma PTH konsantrasyonları 1 dakika içinde artar, 4 ila 10 dakika arasında zirve yapar ve daha sonra kademeli olarak 60 dakikada maksimumun yaklaşık %60'ına düşer (17). Aslında hipokalsemiye CaSR aracılık ettiği PTH yanıtı zamansal bir profile sahiptir: Saniyeler ile dakikalar içinde PTH salgı veziküllerinden hücre dışı sıvıya ekzositoz olur; dakikalar ve 1 saat içinde PTH'nın hücre içinde yıkımı azalır; saatler ve günler içinde PTH gen ekspresyonunda artış meydana gelir (18); günler ve haftalar içinde

paratiroid hücrelerin proliferasyonu meydana gelir (düşük serum kalsitriol konsantrasyonları tarafından da uyarılır) (19). Paratiroid bezindeki rolüne ek olarak CaSR, henle kulpunun kalın çıkan kolunda Ca^{2+} geri emilimini düzenlemede önemli bir rol oynar (20).

2.2.2.2. Fosfat: Toplam vücut fosforu 500-800 g'dır (16.1-25.8 mol), bunun %80-85'i iskelette bulunur. Fosfor serbest anyon olarak gerekse de yapısal proteinler, karbonhidrat ve lipid aracılarının; enzimler, transkripsiyon faktörleri, yüksek enerji depoları ve nükleik asit gibi çeşitli organofosfat bileşiklerinin bir komponenti olan intrasellüler bir elementtir. Kalsiyumda olduğu gibi fosfat metabolizması da iyi bir şekilde düzenlenmektedir. Serum fosfat kontrolü başlıca renal tübüler reabsorbsiyon ile belirlenir. Proksimal tübül, renal fosfat reabsorbsiyonunun regüle edildiği esas bölgedir. Proksimal tübüldeki spesifik bir NaPi-2 ko-transporterın apikal ekspresyonundaki ve aktivitesindeki değişiklikler ile kontrol edilir. PTH, NaPi-2'nin apikal ekspresyonunu azaltarak fosfat ekskresyonunu düzenler(1, 21). Ayrıca hiperfosfatemi paratiroid hücre büyümesini uyararak ve PTH mRNA stabilitesini arttırarak PTH sekresyonunu uyarır. Hiperfosfateminin neden olduğu hipokalsemi de bu olayları tetikleyebilir (22). Kronik böbrek hastalığında, düşük glomerüler filtrasyon hızı (GFH) fosfat retansiyonuna neden olur. Hiperfosfatemi renal 1,25 hidroksi D vitamini (1,25-OH D) sentezini bozar ve PTH sekresyonunu direkt ve indirekt olarak arttırır. Bu sebeple sekonder hiperparatiroidizmin en önemli nedeni hiperfosfatemidir(21).

2.2.2.3. Kalsitriol: Kolekalsiferol (D3 vitamini) güneş ışığının etkisiyle 7-dehidrokolesterolden oluşur. D3 vitamini sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilir. Karaciğerde D3 vitamini 25-hidroksikolekalsiferole (25-OH D3, kalsidiol) dönüşür. 25-OH D3 böbreklerin proksimal tübüllerinde aktif olan 1,25-dihidroksikolekalsiferole (1,25-OH D3, kalsitriol) dönüşür. Son aşama plazma kalsiyum ve fosfat düzeyleri tarafından geri bildirimle düzenlenmektedir. Plazma kalsiyum düzeyi yüksek iken böbrekler daha az aktif bir metabolit olan 24,25-dihidroksikolekalsiferol üretir. Plazma kalsiyumu düşük olduğunda PTH salgısı artar ve PTH tarafından 1 alfa hidroksilaz ekspresyonu uyarılır (1). Ayrıca kalsitriol CaSR ekspresyonunu arttırır ve paratiroid hücre proliferasyonunu inhibe eder.

2.2.2.4 Fibroblast büyüme faktörü (FGF23): FGF23, osteoblastlar ve osteositler tarafından sistemik dolaşıma salgılanır; başta böbrek ve paratiroid olmak üzere kalp, kemik ve diğer organlara etki eder. FGF23 ile PTH birlikte böbreklerde fosfat geri dönüşümünü ve kalsitriol (1,25-OH D3) sentezini düzenleyen kritik bir fosfatürik hormon olduğu gösterilmiştir (23).

2.2.3. Paratiroid Hormon Etkisi

PTH, çeşitli PTH reseptör tiplerine bağlanarak etki eder. Paratiroid hormon 1 reseptör (PTH1R) olarak da bilinen PTH/PTH ile ilişkili peptid (PTHrP) reseptörü hem PTH hem de PTHrP'yi tanır. Bu reseptör kemik ve böbrekte yoğun şekilde olmak üzere meme, deri, kalp, kan damarları, pankreas gibi dokularda da eksprese edilir. Paratiroid hormon 2 reseptörü (PTH2R), sadece PTH'yı bağlar. Merkezi sinir sistemi, kardiyovasküler ve gastrointestinal sistemlerin yanı sıra akciğer ve testislerde eksprese edilir ve ağrının algılanmasında rol oynar. PTH'nın karboksil-terminal bölgesi reseptörleri (C-PTHR) için özgüllüğü olan ve hipokalsemik aktiviteye sahip olduğu gösterilen yeni PTH reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. C-PTHR'ler en fazla kemikte eksprese edilmektedir (24).

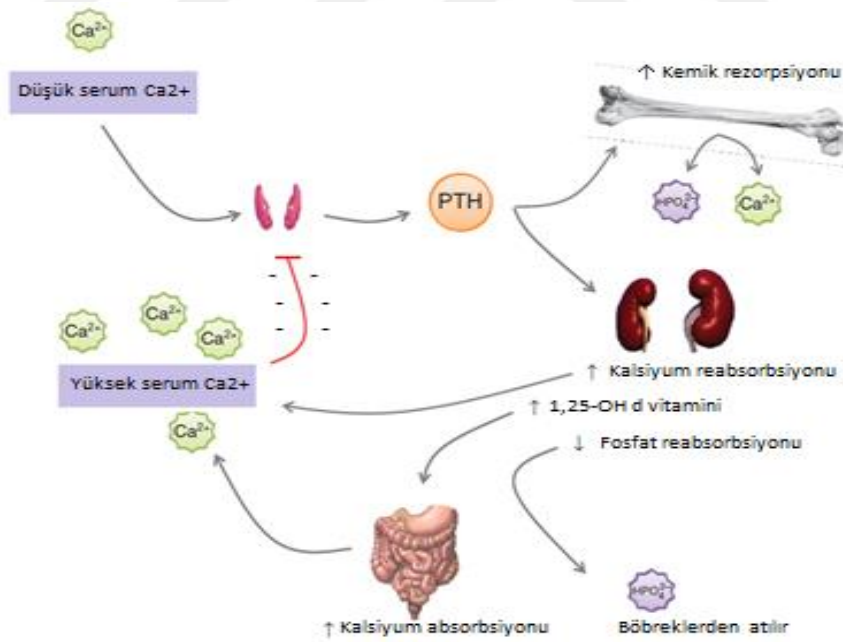
PTH, CaSR tarafından algılanan serum iyonize kalsiyumdaki azalmalara yanıt olarak; kemik rezorpsiyonunu artırır, kalsitriol üretimini artırarak bağırsaktan kalsiyum emilimini artırır ve distal tübülde kalsiyum emiliminin uyarılması ile idrarla kalsiyum atılımını azaltır. PTH'nın en önemli işlevi kemik mineralizasyonunu düzenlemektir. PTH, osteoblastları ve osteositleri hedef alarak kemiğin yeniden şekillenmesini sağlar. PTH uyarması ile preosteoblastlar, kolajen oluşturan ve ardından matriksi mineralize ederek kemik oluşturan osteoblastlara olgunlaşır. PTH tarafından preosteoblastlar uyarıldığında, osteoklastları aktive eden sitokinleri serbest bırakırlar ve bu da kemik rezorbsiyonuna neden olur (25). PTH kemikten kalsiyum salınımı akut dönemde kemik kalsiyum depolarını harekete geçirerek, kronik dönemde kemik rezorbsiyonunu uyarak yapar.

Kalsiyumun büyük bir kısmı, proksimal tübülde, elektrokimyasal gradyanlar boyunca pasif olarak emilir. PTH kalsiyum emilimini henle kulbunun çıkan kalın

kolunu ve distal kıvrımlı tübülleri uyarak gerçekleştirir. Yüksek serum kalsiyumunun kendisi de CaSR yoluyla henle kulbunun çıkan kalın kolunu etki ederek kalsiürece neden olur.

PTH, FGF23 ile beraber serum fosfat konsantrasyonunun hormonal belirleyicisidir. PTH böbrekte bulunan sodyum-fosfat ortak taşıyıcılarının (NpT2a ve NpT2c) ekspresyonunu azaltarak fosfat homeostazını düzenler, böylece proksimal tübüller tarafından filtrelenmiş fosfatın yeniden emilimini engeller. PTH, NpT2b'nin membran ekspresyonunu azaltarak bağırsakta fosfat emilimini de azaltabilir. Toplam vücut fosfat içeriğini azaltma eğiliminde olan bu iki olay, PTH'nın yeterli kalsiyum depolarının korunmasına aşırı fosfat birikiminin eşlik etmemesini sağlar (2).

PTH 1 α -hidroksilazı aktive eder, böylece 25-hidroksi vitamin D'nin aktif formu olan 1,25-dihidroksi vitamin D'ye dönüşümünü uyarır. Aktif D vitamini, bağırsakta kalsiyum geri emilimini artırır.



Şekil 1: Serum kalsiyumunun PTH ile düzenlenmesi (2)

2.3. PARATİROİD BEZİ HASTALIKLARI

2.3.1. Primer Hiperparatiroidizm

Primer hiperparatiroidizm PTH yüksekliği ve çoğunlukla hiperkalsemi ile karakterize kalsiyum, fosfat ve kemik metabolizması bozukluğudur. Primer hiperparatiroidizm (PHPT), dört paratiroid bezinden bir veya daha fazlasından aşırı paratiroid hormonu (PTH) salgılanması ile karakterize yaygın bir hastalıktır.

PHPT en sık olarak, rutin biyokimyasal taramada tesadüfen saptanan hiperkalsemi ile teşhis edilir (26). Tahmini prevalansı 1000 kişide 1 ila 7 (%0,1-0,7) vaka arasındadır. PHPT herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir, ancak vakaların büyük çoğunluğu 50 ila 65 yaş arasındaki hastalarda ortaya çıkar. Muhtemelen menopoz sonrası kemik rezorpsiyonundaki artış paratiroid bezi hiperaktivitesini yol açar. Kadınları erkeklerden 2 ila 3 kat daha sık etkiler (27).

2.3.1.1. Etiyoloji ve risk faktörleri: Primer hiperparatiroidizmi olan hastaların %85'inde altta yatan neden tek bir paratiroid bezindeki adenomdan kaynaklanır (28). %2 ile 5'inde çift adenomlardan kaynaklanmaktadır. Dört paratiroid bezinin hipertrofisi yaklaşık %6'sını oluşturur. Paratiroid karsinomları, hiperparatiroidizm vakalarının %1 ile 2'sini oluşturmaktadır (28, 29).

PHPT etiyolojisi tam olarak bilinmese de bazı durumlarda görülme sıklığı artmıştır. Yapılan bir çalışmada 16 yaşından önce benign durumlar için düşük doz radyoterapi verildikten sonra ortalama 36 yıl takip edilen 2555 hastada düşük doz radyoterapi PHPT ile ilişkilendirilmiştir (30). Kronik olarak düşük kalsiyum alımının paratiroid bezinin kronik uyarılmasına neden olarak PHPT gelişme riskini artırabileceği varsayılmıştır. Bunların dışında kronik lityum kullanımı, loop diüretik kullanımı, çölyak hastalığı PHPT ile ilişkilendirilmiştir (31).

PHPT genellikle (>%90) sporadiktir. PHPT eşlik eden genetik durumlar da mevcuttur. PHPT multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN 1), MEN 2A, MEN 4 (MEN 1 ile ilişkili bir veya daha fazla tümör ancak MEN 1 gen mutasyonu yok), kalıtsal hiperparatiroidizm-çene tümörü sendromu, neonatal şiddetli hiperparatiroidizm, ailesel izole hiperparatiroidizm, ve ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi dâhil olmak

üzere kalıtsal endokrin sendromların bir parçası olabilir (32). Ailesel hiperparatiroidizmin en yaygın nedeni, multipl endokrin neoplazi (MEN) tip 1 sendromunun bir parçasıdır. Bu sendrom, pankreas ve hipofiz adenomları dahil olmak üzere çeşitli tümörlerle ilişkilidir. MEN 2 sendromu olan hastalarda daha hafif bir primer hiperparatiroidizm formu gelişebilir. Bu sendrom medüller tiroid karsinomu ve feokromositoma ile karakterizedir (33).

2.3.1.2. Primer hiperparatiroidizm sınıflaması: PHPT semptom varlığına ve kalsiyum seviyelerine göre klasik PHPT, asemptomatik PHPT ve normokalsemik PHPT olmak üzere üç ana gruba ayrılır.

a) Klasik PHPT: Klasik PHPT, önceleri bilinen tek hastalık sunumuyken rutin kalsiyum ölçümleri ile sıklığı giderek azalmıştır. Klasik PHPT, artmış PTH sekresyonu ve hiperkalsemi ile karakterize başta iskelet ve böbrek olmak üzere, gastrointestinal, nörolojik ve psikiyatrik belirtilerin olduğu artmış mortalite ile ilişkili multisistemik bir hastalıktır (3). Hiperparatiroidizm ile ilişkili anormallikler böbrek taşı ve kemik hastalığıdır. Hiperkalsemiye atfedilebilen semptomlar arasında anoreksi, bulantı, kabızlık, polidipsi ve poliüri yer alır (34). İskelet tutulumu ile osteitis fibrosa sistika; böbrek tutulumu ile nefrolitiazis, nefrokalsinoz; diğer klinik belirtiler ile; anoreksi, kabızlık, peptik ülser, pankreatit, kas zayıflığı, yorgunluk, halsizlik klasik PHPT'nin yaygın görülen belirti ve bulgularıdır (3, 35).

b) Asemptomatik PHPT: PHPT hastalarının en sık görülen klinik formudur ve vakaların %80'nini oluşturmaktadır (34). Hastalar hafif veya aralıklı olan hiperkalsemiye sahiptir ve asemptomatiktir. Kalsiyum değeri, genellikle üst sınırı 1 mg/dL'den daha fazla geçmemektedir (26). Asemptomatik PHPT'li hastaların yaklaşık %30'u, iskelet belirtileri, nefrokalsinoz veya böbrek taşları olmak üzere PHPT'nin klinik belirtilerini geliştirebilir (36). Asemptomatik PHPT'li bazı hastalar ayrıntılı sorgulandığında yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık, hafif depresyon ve hafif bilişsel bozukluk gibi spesifik olmayan semptomları vardır. Bu nedenle semptomatik ve asemptomatik PHPT arasındaki ayrım her zaman net değildir (37).

c) Normokalsemik PHPT: Son yıllarda tanımlanan normokalsemik PHPT, düşük kemik mineral yoğunluğu (KMY), osteoporoz ve diğer nedenler için tetkik edilen hastalarda kalsiyum düzeylerinin normal olduğu ve PTH yüksekliğine neden

olan sekonder nedenlerin dışlandığı durum olarak tanımlanmıştır (38). Görülme sıklığı toplumda %0,4-3,1'dir (39). Sekonder hiperparatiroidizmden ayırt etmek için iyonize kalsiyumu, D vitamini seviyeleri, idrarla kalsiyum atılımı ve böbrek fonksiyonları normal olmalıdır.

2.3.1.3. Klinik bulgular

a) İskelet bulguları: Osteitis fibrosa sistika, belirgin hiperkalsemi, klinik olarak kemik ağrısı ve kırıklarla (özellikle vertebral); radyografik olarak kafatası demineralizasyonu bağlı tuz-biber görünümü, subperiostal kemik rezorpsiyonu, fibrozis, kemik kistleri ve kahverengi tümörler ile karakterize bir durum olup çoğunlukla klasik PHPT görülmektedir (3, 35). Osteitis fibrosa sistika nadiren görülmektedir (hastaların <%5'i) ve sıklığı giderek azalmaktadır. Şiddetli hastalığı, özellikle paratiroid karsinomu olanlarda ortaya çıkar (34). Asemptomatik PHPT'de kortikal bölgede (önkol ve kalça) kemik mineral yoğunluğu özellikle trabeküler bölgeye (omurga) kıyasla azalmış olabilir. 12 çalışmanın dâhil edildiği bir meta-analizde PHPT'li hastalarda kontrollere kıyasla kırık riski arttı. Belirli bölgelerdeki kırık riskinin analizinde ön kol ve vertebra kırık riskinde artış bulundu (40). Aşırı PTH salgısı, endosteum kemik rezorpsiyonuna bağlı olarak kortikal bölgede incelmeye neden olur azalan kemik yoğunluğu kırık riskini artırır (41).

b) Renal bulgular: PHPT başlıca böbrek belirtileri hiperkalsiüri, nefrolitiazis, nefrokalsinozis, poliüriye yol açan bozulmuş idrar konsantrasyon yeteneği ve kronik böbrek hastalığını içermektedir. Hiperkalsiüri, PTH distal tübülde kalsiyum emilimini arttırmasına rağmen PHPT'de renal kalsiyum atılımının daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Böbrek taşı PHPT'li hastaların yaklaşık %15 ile 20'sinde görülür (34). Asemptomatik PHPT hastalarında böbrek taşı prevelansı yaklaşık %7'dir. Nefrokalsinozis daha nadir görülmektedir. PHPT tanısı sırasında erkek cinsiyet ve genç yaş çoğu çalışmada böbrek taşı riskinin artmasıyla ilişkilendirilirken, hiperkalsiüri ve PTH seviyesi riski arttırdığı düşünülse de çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir. Genel olarak, paratiroidektomiden sonra renal kalsiyum atılımı ve böbrek taşı nedeniyle hastaneye yatış riski belirgin şekilde azalır (42). Asemptomatik PHPT'li hastaların %20'sine kadarında tahmini

GFR 60 mL/dak/1.73 m²'nin altındadır. PHPT'de hiperkalseminin derecesi ve süresi böbrek hastalığının gelişimi ile ilişkilidir (43).

c) Nöromusküler ve nöropsikiyatrik bulgular: PHPT'de güçsüzlük ve kolay yorulma yaygın görülen semptomlar arasındadır. Klasik PHPT'nin tipik nöromusküler sendromu proksimal kas zayıflığı ve tip II kas liflerinin atrofisi ile karakterizedir (44). Asemptomatik hastalarda görülmesi beklenmez. PHPT'de yorgunluk, güçsüzlük, kemik ve eklem ağrısı, bilişsel işlev bozukluğu, uyku bozuklukları, evde veya işte günlük görevleri tamamlama becerisinde azalma, sosyal etkileşimde azalma, depresyon ve anksiyeteden psikoz ve komaya kadar değişen psikolojik ve psikiyatrik semptomlar tanımlanmıştır. Hafif hiperkalsemisi olan hastalarda bu bulgular genelde gözlenmemektedir. PHPT yapılan çalışmalarda paratiroidektomi sonrası cerrahiyi takiben birçok semptomda iyileşme gösterilmiştir (45, 46).

d) Kardiyovasküler bulgular: PHPT'nin kardiyovasküler etkileri arasında hipertansiyon (47), kalp kapak kalsifikasyonu, sol ventrikül hipertrofisi, aritmi, miyokard enfarktüsü (48), serebrovasküler olay yer almaktadır. Bunun dışında yapılan çalışmalarda hiperparatiroidinin kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı (6) gösterilmiştir.

e) Gastrointestinal bulgular: PHPT'li hastalarda peptik ülser insidansı genel toplumla benzerlik göstermektedir. MEN 1'li hastaların %40'ında gastrinoma görülmektedir. Bu hastalarda PHPT, artan klinik gastrinoma şiddeti ile ilişkilidir çünkü hiperkalsemi nöroendokrin tümörden gastrin sekresyonunun artmasına neden olmaktadır. Bu hastalarda PHPT tedavisi gastrini azalttığı bildirilmiştir (41, 49). Hiperkalseminin akut pankreatit yaptığı bilinse de PHPT'de yapılan çalışmalar pankreatit insidansının arttığını gösterememiştir.

f) Diğer bulgular: PHPT'li hastalarda yapılan bazı çalışmalarda normal popülasyona göre bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet sıklığı daha fazla bildirilmiştir (50). Vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksinin değerlendirildiği bir meta analizde vücut ağırlığı bildirilen 13 çalışmada PHPT olan kişiler kontrol gruplarına göre ortalama 3,3 kg daha ağırdı ve vücut kitle indeksinin bildirildiği 4 çalışmada

kontrol grubuna kıyasla PHPT olanların vücut kitle indeksi $1,13 \text{ kg/m}^2$ daha fazlaydı (51).

PHPT de klinik bulgular dışında bazı laboratuvar anormalliklerde meydana gelmektedir. Aşikâr PHPT olanlarda PTH, sodyum-fosfat kotransporter aktivitesini azaltarak böbrek proksimal tübüllerinde fosfat geri emilimini azaltır ve hipofosfatemiye neden olur. PHPT de kalsitriol düzeyleri artar. Hiperkalsemi henle çıkan kalın kolundaki kalsiyum algılayıcı reseptörler aracılığıyla magnezyum atılımını arttırarak hipomagnezemiye neden olur. PTH yüksekliği proksimal tübülden bikarbonat emilimini engelleyerek hafif metabolik asidoza neden olabilir. Ağır PHPT kemik fibrozuna yol açarak paratiroidektomiden sonra düzelen normokrom normositer anemiye yol açabilir (52).

2.3.1.4. Primer hiperparatiroidizm tanısı ve ayırıcı tanısı

Klasik PHPT tanısı hiperkalsemi varlığında yükselmiş veya uygunsuz PTH seviyeleri varlığında PHPT'i taklit edebilecek diğer nedenler dışlandığında konur. Hiperkalsemi varlığında test tekrar edilerek doğruluğu tekrarlanmalıdır. Bazı otoriteler tarafından asit baz bozukluğu yoksa iyonize kalsiyum ölçümünün tanıda kullanılmasını önermektedir. Serum kalsiyumu %40-45 oranında albümine bağlı olarak taşınmaktadır. Albümindeki değişiklikler kalsiyum seviyelerini değiştirebileceğinden düzeltilmiş kalsiyum hesaplanmalıdır. Düzeltilmiş kalsiyum = Ölçülen kalsiyum mg/dL + $0,8 \times (4 - \text{hastanın albümin değeri g/dL})$ formülü ile hesaplanır. PHPT tanısı için PTH yüksek veya normalin üst sınırında olmalıdır. PTH ölçümünde intakt PTH'nın biyolojik aktif, tam uzun formu (1-84) ölçümü, güvenilir yöntem olarak bulunmaktadır. PHPT'li hastaların %80 ile 90'ında PTH yüksekken %10 ile 20'sinde PTH değerleri normalin üst sınırında veya hafif yüksek bulunabilir (38).

Asemptomatik hastada kronik hiperkalsemi, postmenopozal kadın olması, fizik muayenenin normal olması, ailede PHPT veya MEN öyküsü olması PHPT tanısını destekleyen bulgular olsa da PHPT tanısı koymak için diğer hiperkalsemi nedenlerini dışlamak gerekir. Tiyazid diüretikleri ve lityum kullanımı serum

kalsiyum ve PTH düzeylerinde yükselmelere neden olabilir. Tiyazid diüretikleri böbrekten kalsiyum emilimini arttırarak serum kalsiyum düzeylerini arttırabilir. Bu sebeple tiyazid kullanan hastalar ilaç kesildikten 3 ay sonra kalsiyum ve PTH tekrar değerlendirilmelidir. Lityum idrar kalsiyum atılımını ve paratiroid bezinin kalsiyuma duyarlılığını azaltarak hiperkalsemi, hipokalsiüri ve PTH yüksekliği yapabilir.

Familiyal hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH), PHPT’i taklit edebilen başka bir durumdur. FHH, otozomal dominant geçişli paratiroid bezlerinde ve böbreklerde kalsiyum algılayıcı reseptörleri inaktive eden bir mutasyondan kaynaklanmaktadır. FHH, kronik ve hafif hiperkalsemi, normal veya hafif yüksek PTH ve idrar kalsiyum atılımının düşük olması ile karakterizedir (53). FHH, iyi huylu ve paratiroidektomi gerektirmedikten PHPT’den ayırmak önemlidir. 24 saatlik idrarda kalsiyum ölçümü, asemptomatik PHPT’li hastalarda böbrek komplikasyon riskini belirlemek ve PHPT ile FHH ayırımını yapmak için gereklidir. PHPT’li hastaların yaklaşık %40’ı hiperkalsiüriktir. 24 saatlik idrarda yüksek kalsiyum atılımı (>200 ile 300 mg/gün) FHH tanısını dışlamaktadır. FHH’li hastalarda çoğunlukla idrar kalsiyumu değeri 100 mg/gün’den azdır. İdrar kalsiyum değeri <200 mg/gün olduğunda FHH ve PHPT ile birlikte olan d vitamini eksikliği ayırıcı tanısı için 25-hidroksivitamin D ve kalsiyum-kreatinin (Ca/Cr) klirensine bakılmalıdır. Kalsiyum/kreatinin klirens oranı = (24 saatlik idrar kalsiyum x serum kreatinin)/(serum kalsiyumu x 24 saatlik idrar kreatinin) formülü ile hesaplanır. D vitamini normal bir bireyde kalsiyum/kreatinin klirensi 0,01’in altındaysa FHH’yi düşündürür. D vitamini ölçümü, hafif PHPT ile d vitamini eksikliğinin beraber olduğu durumun FHH ile ayırımı ve yüksek PTH normal serum kalsiyumu olan bireylerde d vitamini eksikliği ile normokalsemik PHPT ayırımı için gereklidir. D vitamini eksikliği saptanan hastalarda replasman tedavisi yapıldıktan sonra testlerin tekrarı yapılarak tekrar değerlendirme yapılmalıdır.

Hiperkalsemi yapan diğer nedenlerde PHPT ayırıcı tanısına girmektedir. Maligniteler, hiperkalsemi yapan nedenlerin başında gelmektedir. PHPT’de genellikle hafif hiperkalsemi olurken (11 mg/dL’nin altında), 13 mg/dL’nin üzerindeki değerler genellikle malignitede görülmektedir. Malignite dışında A vitamini intoksikasyonu, hipertiroidi, adrenal yetmezlik, akromegali,

feokromasitoma, süt alkali sendromu, teriparatid hiperkalsemi yapan diğer nedenlerdir ve bu durumlarda genelde PTH normal veya düşük seyretmektedir.

Primer hiperparatiroidizmde PTH yüksek veya normalin üst sınırında, hiperkalsemi, fosfor düşük veya normalin alt sınırında, hafif hiperkloremik asidoz, kemik alkalin fosfataz düzeyinde yükseklik gibi laboratuvar bulguları görülür.

2.3.1.5. Primer hiperparatiroidide görüntüleme yöntemleri: PHPT’de görüntüleme yöntemleri; genel olarak klinik ve laboratuvar bulguları ile PHPT tanısı konan hastalarda cerrahi planlamaya yardımcı olmak ve anormal paratiroid dokusunu tespit etmek için kullanılmaktadır (54). Ultrasonografi (USG), teknesyum 99m sestamibi sintigrafisi (MIBI), paratiroid adenomlarının preoperatif yerleşimi için baskın görüntüleme teknikleridir. Bunların dışında *sestamibi-single photon emission computed tomography* (SPECT), manyetik rezonans (MR) görüntüleme, 4 boyutlu bilgisayarlı tomografi tarama (4-D BT), pozitron emisyon tomografisi ve bilgisayarlı tomografi (PET CT) kullanılmaktadır.

Ultrasonografi ucuz, radyasyonun olmadığı ve invaziv olmayan bir işlemdir. Boyun ultrasonografisinde normal bezler nadiren görülür. Ultrasonografinin genişlemiş paratiroid bezlerini tespit etme duyarlılığı %72 ile 89 arasında değiştiğinden deneyimli kişilerin yapması önemlidir. Doppler ultrasonografi, şüpheli paratiroid bezlerinin alternatif yapılardan ayırt edilmesine yardımcı olur, çünkü paratiroid adenomları tipik olarak periferik bir vaskülariteye sahiptir ve tiroide kıyasla asimmetrik olarak artmış kan akışına sahiptir (55). Ultrasonografi, mediastende trakea ve özofagusun arkasında yer alan veya ektopik bezlerin paratiroid adenomlarını her zaman tespit edememektedir.

Teknesyum 99m sestamibi sintigrafisi mitokondriden zengin paratiroid adenom hücrelerinde sestamibi radyoizotopun birikmesine dayanır. Tc-99m sestamibi hem paratiroid hem de tiroid tarafından tutulmaktadır. Fakat büyümüş, fazla çalışan paratiroid bezlerinde tutulum daha fazla ve daha uzun sürelidir. Sestamibi taramalarının ana avantajı, mediasten dâhil olmak üzere ektopik bölgelerde paratiroid bezlerini lokalize etme yeteneğidir (54). Sestamibi sintigrafisi ile SPECT kombinasyonu mevcut görüntüleme teknikleri arasında en yüksek pozitif prediktif değere sahiptir ve bazıları cerrahi için tercih edilmesi gereken ilk

lokalizasyon görüntülemesi oluğunu düşünmektedir ancak SPECT tüm merkezlerde mevcut değildir.

4-D BT hassas anatomik lokalizasyon belirlemek için paratiroid adenomlarının hızlı kontrast alımına ve yıkanmasına dayalı görüntüleme yöntemidir. Sestamibi ile karşılaştığında 50 kattan fazla radyasyon maruziyeti olduğundan genç hastalarda tercih edilmemelidir.

Paratiroid bezinin lokalizasyonu için yapılan paratiroid ince iğne aspirasyonu, arteriografi ve selektif venöz örnekleme invaziv yöntemlerdir. Paratiroid bezi olduğu tahmin edilen doku ince iğne aspirasyonu ile aspire edilerek PTH için analiz edilmektedir. Arteriografi ve selektif venöz örnekleme femoral venden katater ile girilerek servikal ven drenaj bölgelerinden elde edilen PTH düzeylerinin periferik PTH ile kıyaslamasına dayanan bir yöntemdir. Daha önce boyun cerrahisi geçirmiş ve invaziv olmayan testlerin lokalizasyon belirleyemediği tekrar cerrahi gerektiren hastalar için yapılan maliyetli, invaziv ve deneyimli girişimsel radyolog gerektiren yöntemlerdir (56).

PHPT'li hastalarda cerrahi müdahalenin gerekliliği ve zamanlamasını belirlemek için kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü, böbrek ultrasonografisi ve direk grafiler istenmektedir. Böbrek ultrasonografisi nefrolitiazis ve nefrokalsinozis değerlendirmek için yapılır. Kemik mineral yoğunluğu; asemptomatik hastalarda takip, paratiroid cerrahisi endikasyonu ve hiperparatiroidizmin ciddiyetini belirlemek için önemlidir. KMY testinde osteoporozu olmayan asemptomatik hastalarda asemptomatik vertebral kompresyon kırıklarını teşhis etmek için lomber bölge grafileri önerilmektedir (57).

2.3.1.6. Primer hiperparatiroidizm tedavisi: PHPT tek kesin tedavisi paratiroidektomidir ve tüm semptomatik hastalarda önerilmektedir. Paratiroidektomi sonrası biyokimyasal anormallikler ve kemik mineral yoğunluğu düzelmekte, böbrek taşı riski (58) ve kırık riski azalmaktadır (59).

Asemptomatik PHPT'li hastalarda, subklinik son organ (iskelet veya böbrek) hasarının kanıtları veya hastalık ilerleme riskinin mevcut olduğu hastalarda cerrahi

müdahale önerilmektedir. PHPT'li hastalarda cerrahi için aşağıdaki kriterlerden birisi olması yeterlidir (57):

- 50 yaşından küçük hastalar
- Serum kalsiyumu normalin üst sınırının ≥ 1 mg/dL (0,25 mmol/L) üzerinde olması
- Asemptomatik vertebra kırığı olması
- Kalça, lomber omurga veya distal radius kemik mineral yoğunluğu 2,5 standart sapmanın altında olması (T-skoru $< -2,5$)
- Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFH) 60 mL/dk'nın altında olması
- Görüntülemelerde nefrolitiazis veya nefrokalsinozis olması
- 24 saatlik idrar kalsiyumu 400 mg/gün'ün üzerinde olması

Normokalsemik PHPT'de kanıta dayalı öneriler bulunmamakla birlikte, hastalar hiperkalsemik hale gelirse veya hiperkalsemiden bağımsız olarak hastalık progresyonu olursa (yani KMY'nin kötüleşmesi, kırık veya böbrek taşları) cerrahi düşünülmelidir. Cerrahi kriterleri karşılamayan hastalarda tanı doğruysa hastalar cerrahi işlemi tercih edebilirler.

PHPT'li çoğu hasta için standart cerrahi yaklaşım bilateral boyun eksplorasyonu olmaktadır ve düşük komplikasyon riski ile $>95\%$ kür oranlarına sahiptir (60). Minimal invaziv paratiroidektomi (MIP), görüntülemedeki gelişmeler, intraoperatif PTH monitörizasyonu ve artan deneyim preoperatif lokalizasyonu pozitif olanlarda tercih edilen cerrahi yöntem olmaktadır (60). Lokalize edilebilen paratiroid lezyonlarda MIP tercih edilmektedir; çoklu paratiroid lezyonlarda, preoperatif görüntüleme kontraendike (gebelik vb.) ise, ailevi PHPT'de, eş zamanlı tiroid cerrahisi yapılacaksa ve ektopik paratiroid bezinin lokalizasyonu MIP ile ulaşılamayacaksa bilateral boyun eksplorasyonu önerilir.

Cerrahi endikasyonu olmayan hastalar; serum kalsiyum ve kreatinini yıllık, kemik mineral yoğunluğu 1 ila 2 yılda bir takip edilmelidir. Rutin görüntüleme ile takip önerilmemektedir. Böbrek taşı, vertebra kırığı şüphesi olduğunda görüntüleme yapılması tavsiye edilmektedir (57).

Cerrahi endikasyonu olmayan hastalar hiperkalsemiyi arttıracak ilaçlardan özellikle tiyazid diüretikler ve lityumdan, uzun süreli yatak istirahatinden kaçınmalıdır. Günlük kalsiyum alımı 1000 mg/gün'den fazla olmamalıdır. Böbrek taşı azaltmak için yeterli hidrasyon yapılmalıdır.

Cerrahi endikasyonu olup ancak opere edilemeyecek hastalarda alendronat, sinakalset, denosumab, östrojen-progestin preparatları, raloksifen bazı klinik bulguların tedavisinde kullanılmaktadır (57, 61).

2.3.2. Sekonder Hiperparatiroidizm

Sekonder hiperparatiroidizm (SHPT) plazma kalsiyum seviyelerindeki düşüklüğe yanıt olarak PTH salgısında artma sonucu ortaya çıkar. Biyokimyasal olarak düşük veya normal kalsiyum seviyeleri ve PTH yüksekliği ile karakterizedir. PTH yüksekliği kalsitriolu arttırarak bağırsak kalsiyum emilimini ve kemik rezorpsiyonunu arttırarak serum kalsiyum seviyelerini arttırır.

Sekonder hiperparatiroidizmin en önemli nedenlerinden biri kronik böbrek hastalığıdır. Kronik böbrek hastalığı dışında kalsiyum alım azlığı, d vitamini eksikliğine yol açan durumlar, çölyak hastalığı, bariatrik cerrahi, malabsorbsiyon durumları, idiyopatik hiperkalsiüri, loop diüretik, denosumab ve bifosfanat grubu bazı ilaçlar sekonder hiperparatiroidiye neden olur.

Sekonder hiperparatiroidizm, kronik böbrek hastalığının (KBH) yaygın bir komplikasyonudur. SHPT gelişiminde hiperfosfatemi anahtar faktördür. Böbrek fonksiyonları bozuldukça serum fosfor düzeyleri yükselir. Hiperfosfatemi ve renal fonksiyonlarda azalma d vitaminin aktif formu olan kalsitriol sentezini azaltır. Sonuç olarak hiperfosfatemi, kalsitriol sentezi azalması, intestinal kalsiyum emiliminin azalması ve serum kalsiyum seviyelerinin azalması paratiroid hücrelerinin proliferasyonuna, paratiroid bezi hiperplazisine ve daha fazla PTH sekresyonuna yol açarak sekonder hiperparatiroidizme yol açar (62, 63).

Sekonder hiperparatiroidide nedene yönelik tedavi verilmelidir. KBH'da tedavi diyetle fosfat kısıtlaması, fosfat bağlayıcılar, diyaliz yoluyla fosfat uzaklaştırılması, kalsiyum seviyelerinin korunması, PTH sekresyonunu baskılamak

için kalsitriol veya diğer D vitamini sterollerinin verilmesi ve ciddi sekonder HPT’de paratiroidektomiye içermektedir (63).

2.3.3. Tersiyer Hiperparatiroidizm

Tersiyer hiperparatiroidizm (THPT), sekonder hiperparatiroidide oluşan hiperplazik paratiroid bezlerinin otonomi kazanması sonucu oluşur. Sıklıkla uzun dönem KBH’lı hastalarda, renal transplantasyon sonrasında paratiroid bezlerinin otonomi kazanması sonucu gelişir. Uzun süreli kronik böbrek hastalığı, hiperfosfatemi, kalsitriol eksikliği ve hipokalsemi dahil olmak üzere artan PTH sekresyonuna yol açan çeşitli metabolik bozukluklarla ilişkilidir. Yüksek kalsiyum düzeyleriyle birlikte yüksek PTH konsantrasyonları görülür. THPT hiperkalsemi ve hiperfosfatemi etkileriyle kemik ağrısı, kaşıntı, yorgunluk, uyuşukluk ve kırık riskinin artması gibi klinik belirtilerle ilişkilidir. Tedavinin ana endikasyonu kalıcı hiperkalsemi ve/veya artmış PTH’dır ve primer tedavi cerrahidir.

2.3.4. Hipoparatiroidizm

Primer hiperparatiroidizme göre hipoparatiroidizm daha nadir görülen endokrinolojik bir hastalıktır. Hipoparatiroidizm tanısı hipomagnezemi yokluğunda, hiperfosfatemi ve serum kalsiyumu normal aralığın altında iken buna uygun şekilde yanıt vermeyen düşük PTH seviyeleri olduğunda konur (64). Hipoparatiroidizm en sık nedeni vakaların yaklaşık %80’nini boyun bölgesine yapılan cerrahi operasyonlar oluşturmaktadır. Hipoparatiroidi vakaların %20’sinden azını otoimmün nedenler oluşturmaktadır. En yaygın nedeni çocuklarda görülen DiGeorge sendromudur (65). Bir başka iyi bilinen neden de mukokutanöz kandidiyazis, hipoparatiroidizm ve adrenal yetmezlik triadı ile giden Otoimmün Poliglandüler Sendrom tip 1’dir (66). Bunlar dışında otozomal dominant hipokalsemi, hemokromatoz, Wilson hastalığı, boyun bölgesine radyasyon, metastaz ve granülamatöz hastalıklar da neden olabilmektedir (67). Hipoparatiroidizm klinik belirtileri hipokalsemi değerine, gelişme hızına ve kronikliğine bağlı olarak asemptomatik olabildiği gibi yaşamı tehdit eden nöbetlere, kalp yetmezliğine veya şiddetli ise laringospazma kadar değişiklik gösterebilmektedir. Akut hipoparatiroidizm (sıklıkla postoperatif)

tedavisinde oral kalsiyum, kalsitriol ve gerekli durumda intravenöz kalsiyum replasmanını içermektedir. Kronik hipoparatiroidizm tedavisinde oral kalsiyum, kalsitriol, hiperkalsiürinin önlenmesi için tiyazid diüretikler ve 2. basamak olarak rekombinant insan PTH kullanılmaktadır (68).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ

Tek merkezli, retrospektif kohort çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nden tez onamı alındı. Çalışmamıza S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan "2021-135" karar numarasıyla etik kurulu onayı alındıktan sonra başlandı.

3.2. KATILIMCI SEÇİMİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ne 01.01.2019-31.12.2019 tarihleri arasında herhangi bir sebepten yatarak takip ve tedavisi yapılmış 18 yaş üstü 3850 hasta hastane bilgi işlem sisteminden tarandı. 3850 hastadan yatışı sırasında paratiroid hormon düzeyi bakılmış hastalar çalışmaya dâhil edildi. Sistemde gününbirlik dahiliye servisine yatırılan hastalar (24 saatten kısa süreli yatanlar), 18 yaş altı olan hastalar, eksik verileri olan hastalar ve PTH düzeyi <12 pg/mL'nin altında olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. 2019 yılı içerisinde mükerrer yatışı olan hastaların ilk yatış verileri değerlendirilip diğer yatış verileri çalışma dışı bırakıldı.

3.2.1. Araştırmaya Dâhil Etme Kriterleri

- Herhangi bir sebepten dahiliye servisinde yatan hastalar,
- 18 yaş ve üzeri olan hastalar,

3.2.2. Dışlama Kriterleri

- Paratiroid hormon düzeyi bakılmayan hastalar
- Gününbirlik dahiliye servisine yatırılan hastalar,
- Mükerrer yatışı olan hastaların ilk yatışı dışındaki yatışları,
- Paratiroid hormon düzeyi <12 pg/mL'nin altında olan hastalar

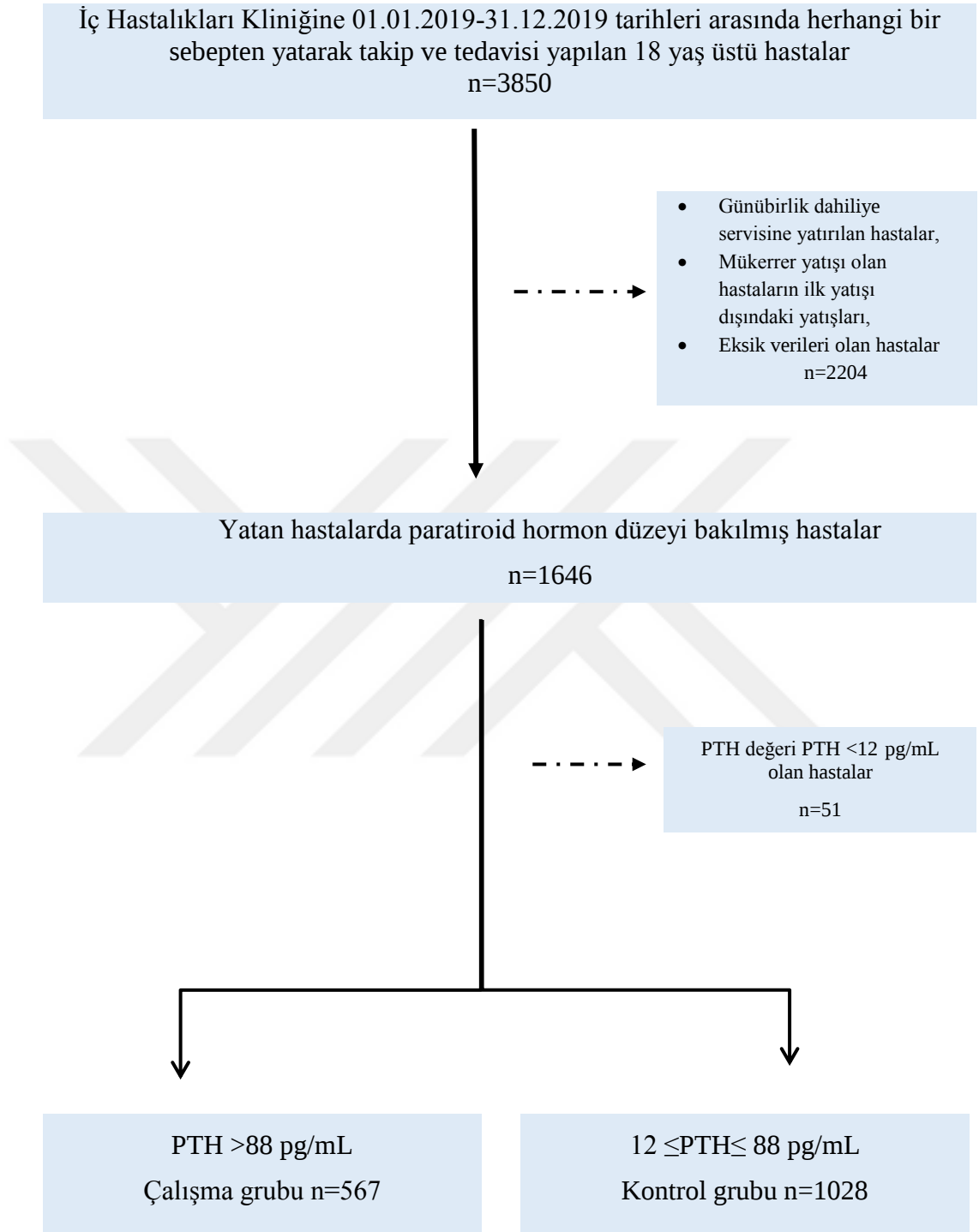
- Eksik verileri olan hastalar

3.3. ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI VE VERİ TOPLAMA GEREÇLERİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ne 01.01.2019-31.12.2019 tarihleri arasında herhangi bir sebepten yatarak takip edilmiş 3850 hastadan 2204 hasta; gününbirlik dahiliye servisinde yatan, mükerrer yatışı olan ve verileri eksik olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Paratiroid hormon düzeyi bakılan 1646 hastanın 51'i PTH <12 pg/mL olduğundan çalışma dışı bırakılarak çalışmaya toplam 1595 hasta dâhil edildi. PTH düzeyi yüksek olan 567 hasta çalışma grubu, PTH normal 1028 hasta kontrol grubu olarak değerlendirildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, yatış tarihi, yatış süresi, eşlik eden hastalıkları (diyabetes mellitus, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, hipertiroidi/hipotirodi, kronik böbrek hastalığı, solid organ malignitesi, hematolojik malignite); hastane bilgi sistemi hasta anamnez ve epikriz bilgilerinden değerlendirilip kaydedildi.

Hastaların servise yatışındaki laboratuvar değerleri için Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarında biyokimya ve parathormon ölçümleri için Roche COBAS 8000 cihazı hemogram ölçümleri için Mindray CAL 8000 cihazı kullanıldı. Lökosit ($10^3/uL$), hemoglobin (g/dL), platelet ($10^3/uL$), nötrofil ($10^3/uL$), lenfosit ($10^3/uL$), prokalsitonin (ug/L), c-reaktif protein (mg/L), alanin transaminaz (U/L), gama-glutamil transferaz (U/L), alkalen fosfataz (U/L), kreatinin (mg/dL), LDL kolesterol (mg/dL), trigliserid (mg/dL), HbA1C (%), tiroid stimulan hormon (mU/L), paratiroid hormon (pg/mL), 25-hidroksi vitamin D ($\mu g/L$), albumin (g/L), kalsiyum (mg/dL), fosfor (mg/dL), magnezyum (mg/dL) hastane bilgi sisteminden alınarak excel dosyasına kaydedildi.

Hastane bilgi işlem sisteminden hastalardan taburcu olanlar, yatışı sırasında yoğun bakım ünitesine (YBÜ) gidenler ve vefat edenler kaydedildi. Hastaların taburculuk tarihi, YBÜ gidiş tarihleri ve vefat tarihleri kaydedildi.



Şekil 2: Çalışma Akış Şeması

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Laboratuvarı'nda paratiroid hormonun normal aralığı 12-88 pg/mL idi. PTH değeri 88 pg/dL üzerinde olan hastalar hiperparatiroidi olarak tanımlandı ve çalışma grubunu oluşturdu. PTH değeri 12-88 pg/mL eşit ve arasındaki değerler normal kabul edildi ve bu hastalar kontrol grubunu oluşturdu. Hastaların serum kalsiyumu yerine düzeltilmiş kalsiyum değeri hesaplanarak kullanıldı. Düzeltilmiş kalsiyum değeri $= (4 - \text{serum albumini}) \times 0,8 + \text{serum kalsiyumu}$. Düzeltilmiş serum kalsiyum değeri 10,5 mg/dL'nin üzerinde olan hastalar hiperkalsemi, düzeltilmiş serum kalsiyum değeri 8,4 mg/dL'nin altında olan hastalar ise hipokalsemi olarak kabul edildi. Serum 25 hidroksi vitamin D değeri 20 ng/mL'nin altında olanlara vitamin D eksikliği, serum 25 hidroksi vitamin D değeri 100 ng/dL ve üzeri ise vitamin D toksikasyonu olarak kabul edildi.

Hastaların tahmini glomerüler filtrasyon hızlarının (tGFH) hesaplanmasında CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formülü kullanıldı (69). Kronik böbrek hasarının evrelendirilmesi KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 2012 Kronik Böbrek Hastalığı Kılavuzu'na göre yapıldı (70).

Hastaların takip süresi son hasta alımından en az 2 yıl süre olacak şekilde Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS)'den vefat eden ve yaşayan hastalar belirlenerek excel dosyasına kaydedildi. 1595 hastadan 91 hastanın uzun dönem mortalite verilerine erişilemedi. Vefat eden hastaların yatış tarihi ile ölüm tarihi arasında geçen süre takip süresi olarak kabul edildi ve ay cinsinden hesaplanarak excele kaydedildi. Hastane içi prognoz değerlendirmesinde taburcu edilenler iyi prognoz, yoğun bakıma gidenler ve vefat edenler kötü prognoz kabul edilerek excele kaydedildi.

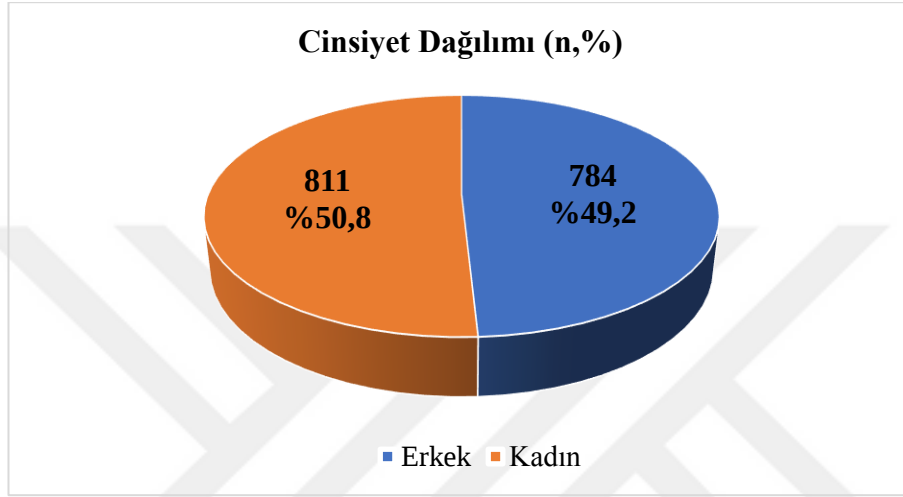
Çalışma grubu ile kontrol grubu arasında ve yaşayan hastalar ile vefat eden hastalar arasında demografik veriler, komorbid hastalıklar, laboratuvar değerleri istatistiksel analizlerle incelendi.

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ

Excel programına girilen tüm veriler daha sonra istatistiksel inceleme için SPSS (Statistical Package for social scienses) for Windows 22.0 paket programına aktarıldı. Sayısal değişkenlerin dağılımları Kolmogorow-Smirnow testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistik olarak sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak, kategorik değişkenler de sayı ve yüzde olarak ifade edildi. 2 grup (parathormon normal ve yüksek olanlar ile sağ ve eksitus) karşılaştırmak için normal dağılım olan sayısal verileri Independent Sample T-Test ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler Pearson Chi-Square testi ile değerlendirildi. Parathormon seviyesi ile diğer hastane yatış verileri arasındaki korelasyon analizleri Pearson korelasyon analizi ile yapıldı. Son hasta alımından iki yıl sonraki hasta sonlanımlarına göre Cox regresyon analizi ve surveyans analizi yapıldı. $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza paratiroid hormon bakılan 1595 hasta dahil edildi. Hastaların 811'i (%50,8) kadın, 784'ü (%49,2) erkekti. Hastaların ortalama yaşı 61 ± 18 (18-104) olarak saptandı. Hastaların cinsiyet dağılımı şekil 2'de gösterilmiştir.



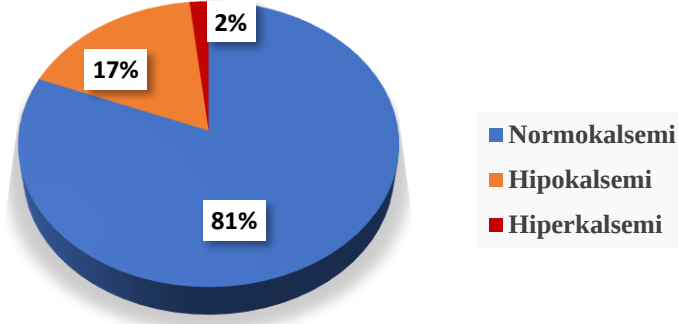
Şekil 3: Hastaların cinsiyet dağılımı

Paratiroid hormon değeri normal olan hastaların sayısı 1028 (%64,5) hiperparatiroidisi olan hastaların sayısı 567 idi (%35,5). Hiperparatiroidisi olan hastaların %56,1'i kadın, kontrol grubunun ise %48'i kadındı ($p=0,02$). Hiperparatiroidisi olan hastaların yaş ortalaması kontrol grubundan fazlaydı (sırasıyla 67 ± 16 ve 58 ± 18 , $p<0,001$)(Tablo 1).

Tüm hastaların paratiroid hormon ortalamaları $116,7\pm190,8$ pg/mL idi. Hiperparatiroidisi olan hastaların ortalama PTH seviyeleri $243,3\pm277,4$ pg/mL iken kontrol grubunun ortalama PTH seviyeleri $46,9\pm19,8$ pg/mL idi ($p<0,001$) (Tablo 1).

Tüm hastaların kalsiyum ortalamaları $9,10\pm0,72$ mg/dL iken hiperparatiroidisi olan hastaların ortalama kalsiyum seviyeleri $8,90\pm0,87$ mg/dL idi. Hiperparatiroidi hastaları kalsiyum seviyesine göre sınıflandırıldığında hastaların %81'i normokalsemik, %17'si hipokalsemik iken %2'si hiperkalsemikti (Şekil 3).

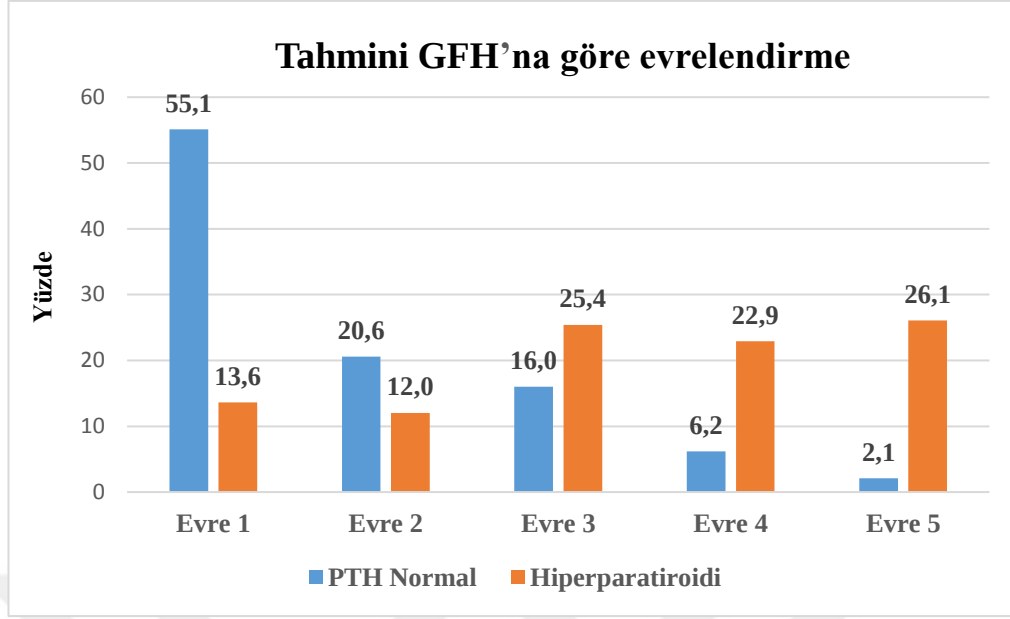
Hiperparatiroidi hastalarında kalsiyum dağılımı



Şekil 4: Hiperparatiroidi hastalarının kalsiyuma göre sınıflandırılması

Tüm hastaların 25-OH vitamin D ortalaması $12,3 \pm 9,2$ $\mu\text{g/L}$ idi. 169 (%13,5) hastanın vitamin D düzeyleri normal, 1082 (%86,3) hastanın vitamin D eksikliği ve 3 (%0,2) hastanın vitamin D toksikasyonu vardı. Hiperparatiroidili hastalar 25-OH vitamin D ($\mu\text{g/L}$) düzeyine göre sınıflandırıldığında 50 (%10,9) hastada vitamin D düzeyleri normal, 408 (%88,9) hastada vitamin D eksikliği ve 1 (%0,2) hastada vitamin D toksikasyonu vardı.

Hastalar tahmini GFH'na göre evrelendiğinde evre 1'de 640 (%40,3) hasta, evre 2'de 278 (%17,5) hasta, evre 3'de 307 (%19,3) hasta, evre 4'de 193 (%12,2) hasta, evre 5'de 170 (%10,7) hasta mevcuttu. Hiperparatiroidisi olan hastalar tGFH'na göre evrelendiğinde evre 1'de 77 (%13,6) hasta, evre 2'de 68 (%12,0) hasta, evre 3'de 144 (%25,4) hasta, evre 4'de 130 (%22,9) hasta, evre 5'de 148 (%26,1) hasta mevcuttu. Kontrol grubu ile çalışma grubunun KBH evreleri Şekil 4'de verilmiştir.



PTH: Paratiroid hormon, tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

PTH normal ve hiperparatiroidisi olan hastaların tGFH'ları CKD-EPI formülü kullanılarak hesaplandı ve GFH'larına göre hastalar KDIGO Kronik Böbrek Hastalığı Kılavuzu'na göre evrelendirildi.

Evre 1: tGFH ≥ 90 mL/dk/1,73 m²

Evre 2: tGFH 60-89 mL/dk/1,73 m²

Evre 3: tGFH 30-59 mL/dk/1,73 m²

Evre 4: tGFH 15-29 mL/dk/1,73 m²

Evre 5: tGFH <15 mL/dk/1,73 m²

Şekil 5: Hastaların tahmini GFH'na göre evrelendirilmesi

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri, laboratuvarları ve komorbid hastalıkları

		Tüm hastalar (N=1595)	PTH normal (N=1028)	PTH >88 (N=567)	P
Demografik özellikler					
Yaş (yıl), Ortalama±std		61,8±18,1	58,4±18,3	67,9±16,2	<0,001
Cinsiyet, n/N (%)	Kadın	811 (50,8)	493/1028 (48,0)	318/567 (56,1)	0,020
	Erkek	784 (49,2)	535/1028 (52,0)	249/567 (43,9)	
Laboratuvar bulguları,	Lökosit (10 ³ /uL)	8,96±9,25	8,85±8,76	9,17±10,10	0,509
Ortalama±std	Hemoglobin (g/dL)	10,3±2,6	10,7±2,8	9,8±2,5	<0,001
	Platelet (10 ³ /uL)	231±113	237±120	221±100	0,005
	Nötrofil (10 ³ /uL)	6,27±4,75	6,07±5,00	6,63±4,27	0,026
	Lenfosit (10 ³ /uL)	1,48±1,32	1,60±1,34	1,28±1,28	<0,001
	Prokalsitonin (ug/L)	2,89±12,14	2,46±9,57	3,63±15,59	0,134
	CRP (mg/L)	59,9±80,7	55,4±80,0	67,8±81,5	0,005
	ALT (U/L)	49±169	49±157	50±190	0,950
	GGT (U/L)	71±169	75±195	67±109	0,291
	Alkale fosfataz (U/L)	120±126	113±113	135±148	0,002
	Kreatinin (mg/dL)	1,62±1,90	1,00±0,88	2,74±2,62	<0,001
	LDL Kolesterol (mg/dL)	93±45	94±44	94±47	0,744
	Trigliserid (mg/dL)	152±168	153±179	151±148	0,835
	HbA1C (%)	6,7±2,2	6,9±2,5	6,5±1,8	<0,001
	TSH (mU/L)	2,25±4,94	2,06±3,51	2,59±6,80	0,092
	25-OH vitamin D (µg/L)	12,3±9,2	12,8±9,3	11,4±9,1	0,01
	PTH (pg/mL)	116,7±190,8	46,9±19,8	243,3±277,4	<0,001
	Albumin (g/L)	32,6±15,9	33,0±6,0	31,0±5,0	<0,001
	Kalsiyum (mg/dL)	9,10±0,72	9,22±0,59	8,90±0,87	<0,001
	Fosfor (mg/dL)	3,6±1,2	3,3±1,0	4,1±1,5	<0,001
	Magnezyum (mg/dL)	1,9±0,3	1,9±0,3	2,0±0,4	0,008
Komorbid hastalıklar,	Diyabetes mellitus	626/1595 (39,2)	394/1028 (38,3)	232/567 (40,9)	0,311
n/N (%)	Hipertansiyon	822/1595 (51,5)	451/1028 (43,9)	371/567 (65,4)	<0,001
	İskemik kalp hastalığı	442/1595 (27,7)	235/1028 (22,9)	207/567 (36,5)	<0,001
	Kronik böbrek hastalığı	359/1595 (22,5)	98/1028 (9,5)	261/567 (46,0)	<0,001
	Tiroid hastalığı*	137/1595 (8,6)	88/1028 (8,6)	49/567 (8,7)	0,417
	Solid malignite	164/1595 (10,3)	102/1028 (10,0)	62/567 (10,9)	0,536
	Hematolojik malignite	36/1595 (2,3)	24/1028 (2,3)	12/567 (2,1)	0,778

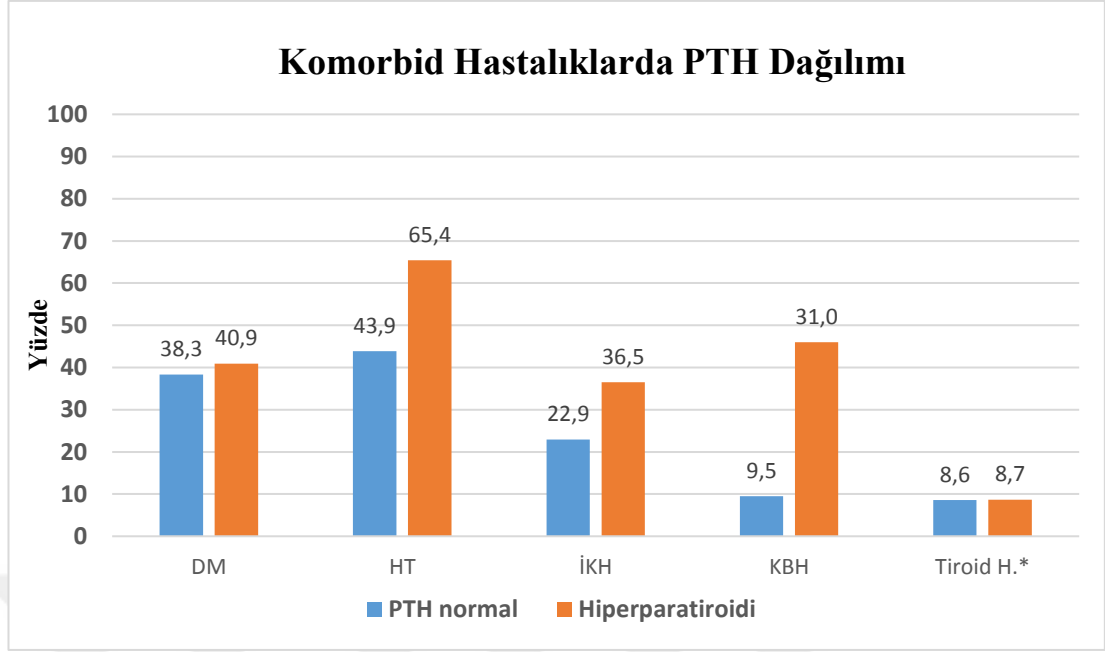
CRP: C-reaktif protein, ALT: Alanin transaminaz GGT: Gama-glutamil transferaz LDL: Low density lipoprotein, HbA1C: Hemoglobin A1C, TSH: Tiroid stimulan hormon PTH: Paratiroid hormon

*Hipotiroidisi veya hipertiroidisi olan hastalar

Hiperparatiroidili hastaların hemogram değerleri incelendiğinde hemoglobin (g/dL), platelet (10^3 /uL), lenfosit (10^3 /uL) değerleri kontrol grubuna göre daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,005$, $p<0,001$). Akut faz değerlerine bakıldığında hiperparatiroidi hastalarında nötrofil (10^3 /uL), CRP (mg/L), prokalsitonin (ug/L) değerleri daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,026$, $p=0,005$, $p=0,134$) (Tablo 1).

Hastaların biyokimyasal parametrelerine bakıldığında hiperparatiroidisi olan hastaların kreatinin (mg/dL), alkalen fosfataz (U/L), fosfor (mg/dL), magnezyum (mg/dL) değerleri kontrol grubuna göre yüksekti (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,002$, $p<0,001$, $p=0,008$). Hiperparatiroidisi olan hastalarda 25-OH vitamin D (μ g/L), albumin (g/L), kalsiyum (mg/dL) düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşüktü (sırasıyla $p=0,01$, $p<0,001$, $p<0,001$) (Tablo 1).

Hastaların yatışı sırasında 626'sının (%39,2) diyabetes mellitusu, 822'sinin (%51,5) hipertansiyonu, 442'sinin (%27,7) iskemik kalp hastalığı, 359'unun (%22,5) kronik böbrek hastalığı, 137'sinin (%8,6) tiroid hastalığı (hipotiroidi veya hipertiroidi), 164'ünde (%10,3) solid malignite ve 36'sında (%2,3) hematolojik malignite mevcuttu. Hiperparatiroidisi olan hastalarda hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı ve kronik böbrek hastalığı varlığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). DM, tiroid hastalığı ve malignite varlığı gruplar arasında anlamlı farklılık oluşturmadı (Tablo 1). Şekil 5'de paratiroid hormonun komorbid hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir.

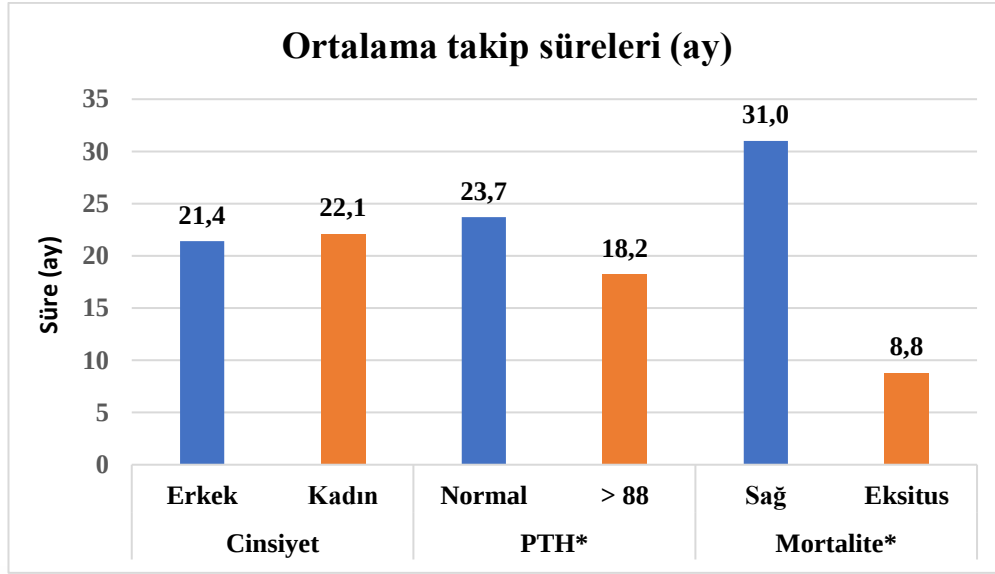


PTH: Paratiroid hormon DM: Diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, İKH: İskemik kalp hastalığı, KBH: Kronik böbrek hastalığı, Tiroid H.: Tiroid Hastalığı

*Hipotiroidisi veya hipertiroidisi olanlar

Şekil 6: Paratiroid hormon normal ve hiperparatiroidisi olan hastalarda komorbid hastalık dağılımı

Çalışmamızda en az 2 yıl takip verilerine ulaşılan 1504 hasta vardı. Hastaların ortalama takip edilme süreleri $21,8 \pm 12,8$ aydı. Takip sürelerinin cinsiyet dağılımına bakıldığında kadınlar ortalama $22,1 \pm 12,5$ ay takip edilirken erkekler ortalama $21,4 \pm 13,0$ ay takip edildi ve aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,234$). Hiperparatiroidisi olanlar ortalama $18,2 \pm 13,4$ ay takip edilirken kontrol grubundaki hastalar ortalama $23,7 \pm 11,9$ ay takip edildi ve hiperparatiroidisi olanların takip süreleri istatistiksel olarak anlamlı derece kısaydı. ($p<0,001$). Mortaliteye bakıldığında sağ olan hastalar ortalama $31,0 \pm 3,6$ ay takip edilirken eksitus olan hastalar ortalama $8,8 \pm 9,3$ ay takip edildi ($p<0,001$) (Şekil 6).



PTH: Paratiroid hormon

*Paratiroid hormon grubunda ve mortalite grubunda $p<0,001$.

Şekil 7: Cinsiyet, paratiroid hormon ve mortaliteye göre takip süreleri

Hastaların takiplerinde sağ olan 877 (%58,3) hasta, eksitus olan 627 (%41,7) hasta mevcuttu ve sağ olanların 464'ü (%52,9) kadın eksitus olanların 301'i (%48) kadındı. Sağ olanların ortalama yaşı 56 ± 17 eksitus olanların ortalama yaşı 72 ± 12 'idi (Tablo 2).

Eksitus olan hastaların hemogram değerleri incelendiğinde lökosit ($10^3/uL$), nötrofil ($10^3/uL$), c-reaktif protein (mg/L) sağ olan hastalara göre daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,005$, $p<0,001$, $p<0,001$). Hemoglobin (g/dL), platelet ($10^3/uL$) ve lenfosit ($10^3/uL$) eksitus olan hastalarda sağ olan hastalara göre daha düşüktü (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,021$, $p<0,001$) (Tablo 2).

Sağ ve eksitus olan hastaların paratiroid hormon (pg/mL) değeri incelendiğinde eksitus olan hastaların PTH ($144,4\pm 225,0$) sağ olanların PTH ($90,6\pm 136,4$) ortalamasından yüksekti ($p<0,001$)(Tablo 2).

Tablo 2: Mortaliteye göre demografik özellikler, laboratuvarlar ve komorbid hastalıklar

		Sağ (N=877)	Eksitus (N=627)	P
Demografik özellikler				
Yaş (yıl), Ortalama±std		56,1±17,7	72,0±12,4	<0,001
Cinsiyet, n/N (%)	Kadın	464/877 (52,9)	301/627 (48,0)	0,061
	Erkek	413/877 (47,1)	326/627 (52,0)	
Laboratuvar bulguları, Ortalama±std	Lökosit (10 ³ /uL)	8,36±4,50	9,95±13,50	0,005
	Hemoglobin (g/dL)	10,7±2,8	9,8±2,8	<0,001
	Platelet (10 ³ /uL)	238±109	224±115	0,021
	Nötrofil (10 ³ /uL)	5,83±3,99	7,01±5,74	<0,001
	Lenfosit (10 ³ /uL)	1,69±1,46	1,17±0,84	<0,001
	Prokalsitonin (ug/L)	2,71±10,30	2,73±13,13	0,974
	CRP (mg/L)	49,8±79,3	74,8±80,6	<0,001
	ALT (U/L)	45,3±147,5	50,0±179,2	0,593
	GGT (U/L)	58,0±132,7	87,4±178,5	0,001
	Alkalen fosfataz (U/L)	99,6±67,8	148,9±174,8	<0,001
	Kreatinin (mg/dL)	1,38±1,73	1,87±1,72	<0,001
	LDL Kolesterol (mg/dL)	94±41	93±47	0,542
	Trigliserid (mg/dL)	159±192	142±130	0,052
	HbA1C (%)	6,9±2,5	6,6±1,9	0,027
	TSH (mU/L)	2,13±3,84	2,31±6,24	0,503
	25-OH vitamin D (ng/mL)	12,4±8,7	12,3±10,3	0,864
	PTH (pg/mL)	90,6±136,4	144,4±225,0	<0,001
	Albumin (g/L)	34±5	29±5	<0,001
	Kalsiyum (mg/dL)	9,13±0,67	9,10±0,75	0,336
	Fosfor (mg/dL)	3,48±1,11	3,77±1,32	<0,001
	Magnezyum (mg/dL)	1,94±0,30	1,96±0,38	0,330
Komorbid hastalıklar, n/N (%)	Diyabetes mellitus	335/877 (38,2)	270/627 (43,1)	0,058
	Hipertansiyon	416/877 (47,4)	379/627 (60,4)	<0,001
	İskemik kalp hastalığı	205/877 (23,4)	224/627 (35,7)	<0,001
	Kronik böbrek hastalığı	134/877 (15,3)	206/627 (32,9)	<0,001
	Tiroid hastalığı*	76/877 (8,7)	52/627 (8,3)	0,65
	Solid malignite	33/877 (1,6)	128/627 (20,4)	<0,001
	Hematolojik malignite	14/877 (1,6)	20/627 (3,2)	0,04

CRP: C-reaktif protein, ALT: Alanin transaminaz GGT: Gama-glutamil transferaz LDL: Low density lipoprotein, HbA1C: Hemoglobin A1C, TSH: Tiroid stimulan hormon PTH: Paratiroid hormon

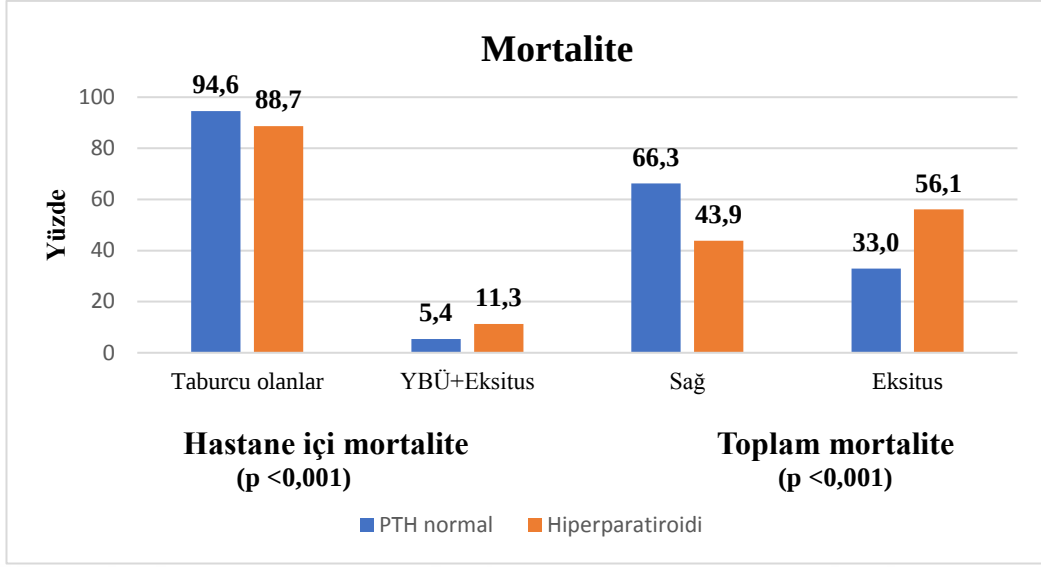
*Hipotiroidisi veya hipertiroidisi olan hastalar

Tüm hastaların biyokimyasal parametreleri incelendiğinde eksitus olan hastaların gama-glutamil transferaz (U/L), alkalen fosfataz (U/L), kreatinin (mg/dL), fosfor (mg/dL) değerleri sağ olan hastalara göre daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). Trigliserid (mg/dL), HbA1C (%), albumin (g/L) değerleri eksitus olan hastalarda daha düşüktü (sırasıyla $p=0,052$, $p=0,027$, $p<0,001$) (Tablo 2).

Sağ ve eksitus olan hastaların komorbiditeleri incelendiğinde sağ olan hastaların 335'inde (%38,2), eksitus olanların 270'inde (%43,1) diyabetes mellitus; sağ olan hastaların 416'sında (%47,4), eksitus olanların 379'unda (%60,4) hipertansiyon; sağ olan hastaların 205'inde (%23,4) eksitus olanların 224'ünde (%35,7) iskemik kalp hastalığı; sağ olan hastaların 134'inde (%15,3) eksitus olanların 206'sında (%32,9) kronik böbrek hastalığı; sağ olan hastaların 76'sında (%8,7) eksitus olanların 52'sinde (%8,3) tiroid hastalığı (hipotiroidi veya hipertiroidi); sağ olan hastaların 33'ünde (%1,6) eksitus olanların 128'inde (%20,4) solid malignite mevcuttu. Eksitus olan hastalarda hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, kronik böbrek hastalığı, solid malignite sağ olan hastalara göre anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$) (Tablo 2).

Hastane içi mortalite ile paratiroid hormon ilişkisine bakıldığında; hiperparatiroidisi olan hastalarda iyi prognoz (dahiliye servisinden haliyle taburcu olanlar) gösteren 503 (%88,7) hasta kontrol grubunda iyi prognoz gösteren 972 (%94,6) hasta mevcuttu. Hiperparatiroidisi olan hastalarda kötü prognoz (yoğun bakım ünitesine gidenler+eksitus) gösteren 64 (%11,3) hasta, kontrol grubunda kötü prognoz gösteren 56 (%5,4) hasta mevcuttu. Hiperparatiroidisi olan hastalarda kötü prognoz kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$) (Şekil 7).

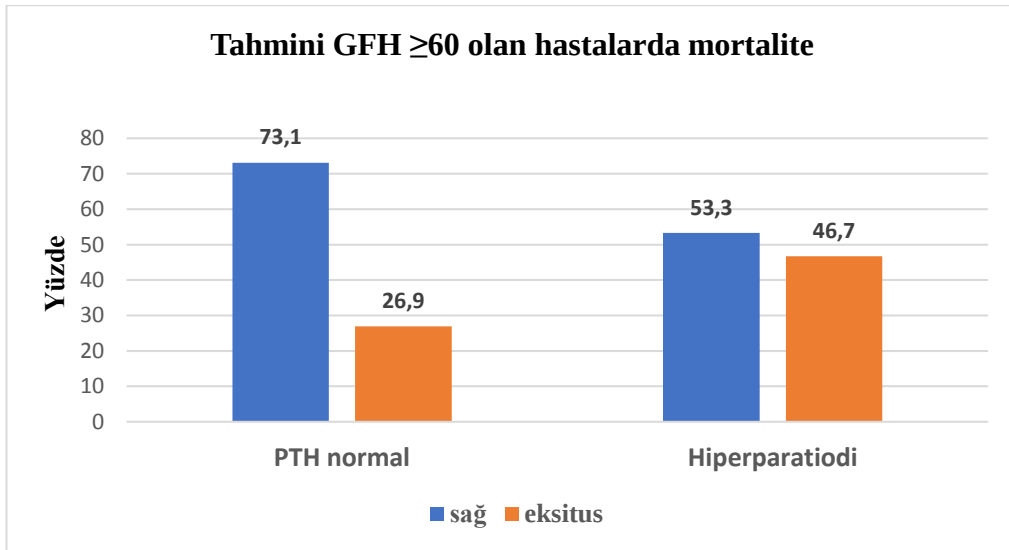
Hastaların uzun dönem takibinde bakılan toplam mortalite ile paratiroid hormon ilişkisinde; kontrol grubunda 642 (%66,3) hasta, hiperparatiroidisi olan 235 (%43,9) hasta sağ iken kontrol grubunda 327 (%33,7) hasta, hiperparatiroidisi olan 300 (%56,1) hasta eksitus oldu. Hiperparatiroidisi olan hastalarda eksitus oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$) (Şekil 7).



PTH: Paratiroid hormon YBÜ: Yoğun bakım ünitesine gidenler

Şekil 8: Hastane içi ve uzun dönem (toplam) mortalite

Tahmini GFH ≥ 60 üzerinde olan hasta sayısı 861' di. Hiperparatiroidisi olan 135 (%15,7) hasta, kontrol grubunda 726 (%84,3) hasta mevcuttu. Bu hastaların uzun dönem mortalitesinde hiperparatiroidisi olan hastaların 72'si (%53,3) sağ, 63'ü (%46,7) eksitus iken kontrol grubunda hastaların 531'i (%73,1) sağ, 195'i (%26,9) eksitustu Hiperparatiroidisi olan hastalarda eksitus oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (p<0,001)(Şekil 8).



PTH: Paratiroid hormon tGFH: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

Şekil 9: Tahmini GFH ≥ 60 olan hastalarda PTH göre mortalite

Tablo 3: Mortaliteyi etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizi

	p	Odds ratio	95% Güven aralığı
Yaş	<0,001	1,048	1,042 - 1,055
Cinsiyet (Erkek)	0,036	1,191	1,011 - 1,402
Hipertansiyon	0,002	0,759	0,637 - 0,905
İskemik kalp hastalığı	0,784	1,025	0,861 - 1,219
1 Kronik böbrek hastalığı	<0,001	1,426	1,180 - 1,725
Solid malignite	<0,001	3,345	2,745 - 4,076
Hematolojik malignite	0,186	1,353	0,864 - 2,117
Diabetes mellitus	0,166	1,126	0,952 - 1,331
PTH >88	<0,001	1,373	1,153 - 1,635
Yaş	<0,001	1,048	1,042 - 1,054
Cinsiyet (Erkek)	0,033	1,190	1,014 - 1,397
4 Hipertansiyon	0,005	0,782	0,660 - 0,927
Kronik böbrek hastalığı	<0,001	1,458	1,209 - 1,758
Solid malignite	<0,001	3,292	2,705 - 4,007
PTH >88	<0,001	1,364	1,147 - 1,623

PTH: Paratiroid hormon

1: Tam modele ilişkin Cox Regresyon sonuçları.

4: İndirgenmiş modele ilişkin Cox Regresyon sonuçları

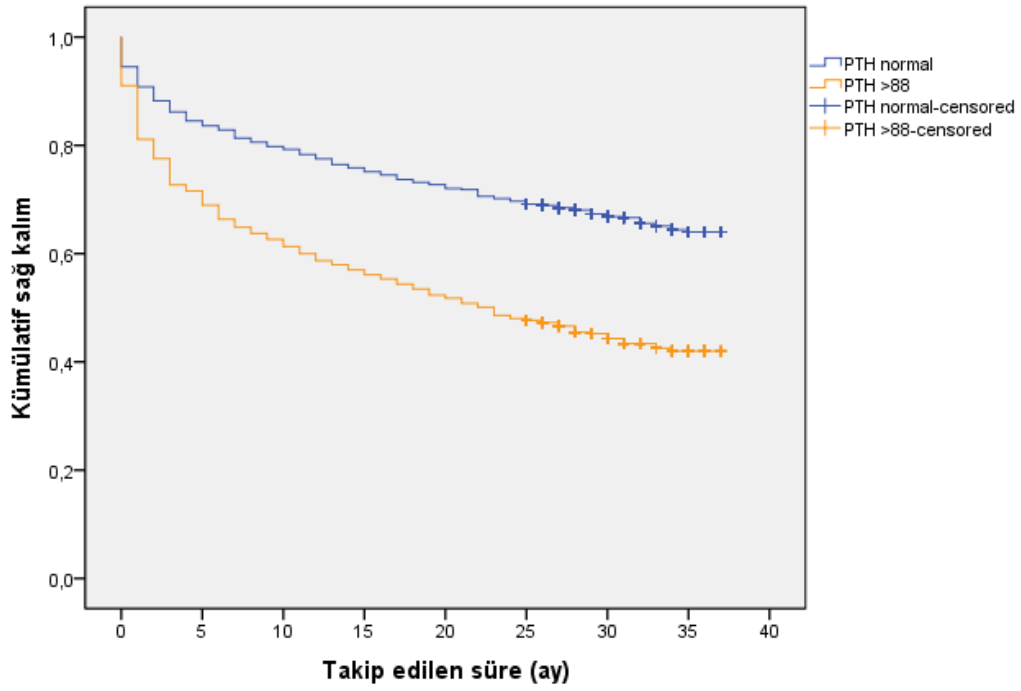
İç hastalıkları kliniğimizde yatarak tedavi gören hastalarda yaşam süresini etkileyen değişkenlerden oluşturulan cox regresyon modelinde yaş, cinsiyet (erkek), HT (varlığı), İKH (varlığı), KBH (varlığı), solid malignite (varlığı), hematolojik malignite (varlığı), DM (varlığı) ve PTH (>88) mortalite üzerine etkisi Backward Stepwise metoduna göre incelendiğinde yaş ($p<0,001$, OR=1,048), cinsiyet (erkek olma) ($p=0,033$, OR= 1,190), HT (varlığı) ($p=0,005$, OR= 0,782), KBH (varlığı) ($p<0,001$, OR=1,458), solid malignite (varlığı) ($p<0,001$, OR =3,292) ve PTH (>88) ($p<0,001$, OR=1,364) risk faktörleridir.

Tablo 4: Yaşam Süresinin (ay) Ortalama ve Ortanca

PTH Değeri	Ortalama				Ortanca			
	Tahmini süre (ay)	Std. Hata	95% Güven aralığı		Tahmini süre (ay)	Std. Hata	95% Güven aralığı	
			Alt	Üst			Alt	Üst
PTH normal	27,61	0,45	26,72	28,50	.	.	.	.
PTH >88	20,68	0,68	19,34	22,02	23,00	2,75	17,60	28,39
Tüm hastalar	25,03	0,39	24,26	25,80	.	.	.	.

PTH: Paratiroid hormon

Log Rank (Mantel-Cox) Ki-kare: 78,001 $p<0,001$



Şekil 10: Hastaların yaşam sürelerine göre mortalite

5. TARTIŞMA

Paratiroid hormon kalsiyum homeostazı ve kemik mineralizasyonunda anahtar düzenleyici hormondur. Paratiroid hormon salgılanmasında kalsiyum, fosfat, magnezyum, kalsitriol, fibroblast büyüme faktörü (FGF23) gibi birçok faktör rol almaktadır. Birçok çalışma, yüksek PTH konsantrasyonunun genel popülasyonda kardiyovasküler veya tüm nedenlere bağlı ölümlerin bir belirleyicisi olduğunu göstermiştir. Biz de çalışmamızda İç Hastalıkları Kliniği'nde yatan hastaların PTH düzeylerinin hastane içi ve taburculuk sonrası en az 2 yıllık takiplerinde mortaliteye etkisini inceledik.

Çalışmamızda paratiroid hormon değeri normal olan hastaların sayısı 1028 (%64,5) hiperparatiroidisi olan hastaların sayısı 567'di (%35,5). Çalışmamızda en az 2 yıl takip edilen 1504 hasta vardı ve bu hastaların ortalama takip edilme süreleri $21,8 \pm 12,8$ aydı. Hiperparatiroidisi olanlar ortalama $18,2 \pm 13,4$ ay takip edilirken kontrol grubundaki hastalar ortalama $23,7 \pm 11,9$ ay takip edildi. Hastaların takiplerinde sağ olan 877 (%58,3) hasta eksitus olan 627 (%41,7) hasta mevcuttu.

Hastaların uzun dönem takibinde bakılan mortalite ile paratiroid hormon ilişkisinde; hiperparatiroidisi olan 235 (%43,9) hasta kontrol grubunda 642 (%66,3) hasta sağ iken, hiperparatiroidisi olan 300 (%56,1) hasta kontrol grubunda 327 (%33,7) hasta eksitus oldu. Hiperparatiroidisi olan hastalarda uzun dönem mortalite oranı kontrol grubundaki hastalara göre yüksekti. Hastane içi prognoz ile paratiroid hormon ilişkisine bakıldığında; hiperparatiroidisi olan hastalarda iyi prognoz (dahiliye servisinden haliyle taburcu olanlar) gösteren 503 (%88,7) hasta kontrol grubunda iyi prognoz gösteren 972 (%94,6) hasta mevcuttu. Hiperparatiroidisi olan hastalarda kötü prognoz gösteren 64 (%11,3) hasta, kontrol grubunda kötü prognoz gösteren 56 (%5,4) hasta mevcuttu. Hiperparatiroidisi olan hastalarda kötü prognoz oranı kontrol grubuna göre daha fazlaydı. Çalışmamızda mortaliteyi etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizinde PTH >88 olması bağımsız risk faktörü olarak bulundu (OR=1,364). PTH değerine göre yapılan sağ kalım analizinde PTH >88 olan

hastalarda yaşam sürelerine göre kümülatif sağ kalım yüzdesi daha düşüktü (PTH değerine göre log rank: $p<0,001$).

Literatüre bakıldığında paratiroid hormon yüksekliğinin kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığını ve son dönem böbrek hastalarında mortaliteyi arttırdığını gösteren çalışmalar daha sıklıkla olmakla birlikte son yıllarda tüm nedenlere bağlı mortaliteyi de arttırdığını gösteren çalışmalarda bulunmaktadır. Van Ballegooijen AJ ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yayınlanan bir çalışmada: ortalama 7,8 yıl takip edilen 633 katılımcının PTH değerlerinin çeyreklerine göre dağılımının tüm nedenlere ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkisine bakılmış. PTH yüksek olan çeyreklerde kardiyovasküler mortalite daha fazla olmak üzere tüm nedenlere bağlı mortalitede artış gösterilmiştir (71). Ning Yu ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada tedavi edilmemiş hafif primer hiperparatiroidisi olan 1442 hasta dahil edilmiş. Ortalama yaşları 69 ve medyan takip süresi 2,9 yıl olan hastalar, genel popülasyondan yaşı, cinsiyeti benzer popülasyonla karşılaştırılmış. Asemptomatik PHPT'li hastalarda tüm nedenlere bağlı mortalite, ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı gösterilmiş (72). Bo Yang ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analizde 31.616 kişiden oluşan 10 çalışma analiz edilmiş. Yüksek serum PTH konsantrasyonu, tüm nedenlere bağlı ölüm riskini arttırdığı gösterilmiştir (73).

Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (tGFH) 60 ml/dk'nın altına düştüğünde kardiyovasküler olaylar ve mortalite artmaktadır (74). Kronik böbrek hastalığının evresi ilerledikçe özellikle tGFH 50 ml/dk'nın altına düştüğünde PTH seviyeleri artmaktadır (75). Çalışmamızda tGFH ≥ 60 üzerinde olan hasta sayısı 861'di. Hiperparatiroidisi olan 135 (%15,7) hasta, kontrol grubunda 726 (%84,3) hasta mevcuttu. Bu hastaların uzun dönem mortalitesinde hiperparatiroidisi olan hastaların %53,3'ü sağ, %46,7'si eksitus iken kontrol grubunda hastaların %73,1'i sağ, %26,9'u eksitustu. Tahmini GFH 60 ml/dk'nın üzerinde de hiperparatiroidisi olan hastalarda eksitus oranı yüksekti. Sambrook PN ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yaşlı bakım tesislerinde yaşayan 842 hasta ortalama 31 ay takip edilmiş. Hastalarda paratiroid hormon yüksekliği; 25-Hidroksi D vitamininden ve böbrek fonksiyonundan bağımsız olarak artan mortalite ile ilişkili bulunmuş (76).

D vitamini eksikliği tüm dünyada yaygın bir durumdur ve sekonder hiperparatiroidizm nedenlerinden biridir. Çalışmamızda 169 (%13,5) hastanın vitamin D düzeyleri normal, 1082 (%86,3) hastanın vitamin D eksikliği ve 3 (%0,2) hastanın vitamin D toksikasyonu vardı. Hiperparatiroidili hastaların %10,9'unda vitamin D düzeyleri normal, %88,9'unda vitamin D eksikliği ve %0,2'sinde vitamin D toksikasyonu vardı. Türkiye güneşli bir bölge olmasına rağmen yaşam tarzı, düşük sosyoekonomik düzey, beslenme alışkanlıkları toplumumuzda yaygın vitamin D eksikliği oluşturmaktadır. Oya Halicioğlu ve arkadaşlarının 258 gebe kadında yaptığı çalışmada kadınların %90,3'ünde vitamin D eksikliği saptanmış (77). Jose L Hernández ve arkadaşlarının yatan COVID-19 (*coronavirus disease 2019*) hastalarında serum 25-hidroksi vitamin D düzeylerini değerlendirdiği çalışmada 216 COVID-19 hastasının %82,2'sinde vitamin D eksikliği saptanmıştır. Çalışmamızda diğer yatan hastalarda yapılan çalışmalara benzer oranlarda D vitamini eksikliği saptanmıştır.

Hiperparatiroidide dolaşımdaki interlekin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörü-alfa seviyeleri yükselmektedir (78). IL-6'da hepatositlerde akut faz protein sentezi düzenleyicisidir (79, 80). Çalışmamızda akut faz değerlerine bakıldığında hiperparatiroidi hastalarında nötrofil, CRP değerleri daha yüksek, albümin ise daha düşük saptandı. Shih-Ping Cheng ve arkadaşlarının ABD'de 8948 katılımcı ile yaptığı bir çalışmada serum PTH, CRP, kırmızı kan hücresi dağılımı (RDW), trombosit-lenfosit oranı (PLR) ve modifiye Glasgow Prognostik Skoru (mGPS) bakılmış. Artan serum PTH ile CRP, RDW, PLR değerlerinin arttığı ve mGPS'nin yükseldiği gösterilmiş (81). Başka çalışmalarda da hiperparatiroidi ile inflamatuvar belirteçlerin yükseldiği gösterilse de (82), kontrol grupları ile kıyaslandığında inflamatuvar belirteçlerin değişmediğini (83) ve paratiroidektomi sonrası inflamatuvar belirteçlerin değişmediğini veya arttığını gösteren çalışmalarda mevcuttur (84). Çalışmamızda PTH yüksekliğine inflamatuvar belirteçlerin eşlik ettiği gösterilse de literatürde çelişkili çalışmalar mevcut olduğundan daha çok çalışmanın yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Kronik böbrek hastalığında hiperfosfatemi, kalsitriol sentezinin ve serum kalsiyum seviyelerinin azalması daha fazla PTH sekresyonuna yol açarak sekonder hiperparatiroidizme yol açtığı bilinmektedir (62, 63). Çalışmamızda beklendiği gibi

hiperparatiroidi hastalarının %31'inde KBH varken kontrol grubunun %9,5'inde KBH mevcuttu. Kronik böbrek hastalığı sağ olan hastaların %15,3'inde eksitus olanların %32,9'unda mevcuttu. Mortaliteyi etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizinde KBH varlığı bağımsız risk faktörü olarak bulundu ($p<0,001$, OR=1,458). Francesca Tentori ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir kohort çalışmasında 925 tesisten 180 günden uzun süre hemodiyaliz tedavisi gören son dönem böbrek hastalığı olan 25.588 hasta alınmış. Hastalarda yapılan hayatta kalma modellerinde düzeltilmiş kalsiyum 7,6 ila 9,5 mg/dL, fosfor 3,6 ila 5,0 mg/dL ve PTH 101 ila 300 pg/mL arasında en düşük ölüm riski bulunmuşken 10,0 mg/dL'den yüksek düzeltilmiş kalsiyum seviyeleri, 7,0 mg/dL'den yüksek fosfor seviyeleri ve 600 pg/mL'den yüksek PTH seviyeleri için en yüksek mortalite oranları tespit edilmiş (7). Literatürde çalışmaların çoğu diyaliz hastalarında yapılmakla birlikte PTH yüksekliğinin hangi aralıklarda mortaliteyi arttırdığı çelişkilidir (85).

Yüksek paratiroid hormon seviyeleri vasküler kalsifikasyon, remodeling, inflamasyon ve vasküler disfonksiyon yaparak aterosklerozla (86); kardiyak aritmi ile; sol ventrikül hipertrofisi ile (87); sol ventrikül disfonksiyonuyla (88) ve birçok nedenle kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda hiperparatiroidili hastaların %36,5'unda kontrol grubunun %22,9'unda iskemik kalp hastalığı mevcuttu. İskemik kalp hastalığı sağ olan hastaların %23,4'ünde eksitus olanların %35,7'inde mevcuttu. E. Hagström ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ortalama yaşı 71 olan 958 kişi alınarak plazma PTH ile kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişkiye bakılmış. Medyan 9,7 yıl takip edilen hastaların 117'si kardiyovasküler nedenlerden ölmüş. Kardiyovasküler risk faktörlerine göre ayarlanmış cox modelinde PTH yüksekliği daha yüksek kardiyovasküler mortalite riski ile ilişkili bulunmuş (6). Çalışmamızda iskemik kalp hastalığı oranı hiperparatiroidili hastalarda ve eksitus olan hastalarda yüksek olarak gösterilse de indirgenmiş modele ilişkin cox regresyon modelinde İKH mortaliteye etki eden bağımsız risk faktörü olarak bulunmadı.

PHPT'de tip 2 diyabet prevalansının normal popülasyona göre daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcut (89). Çalışmamızda hiperparatiroidisi olan hastalarda DM oranı %40,9 iken kontrol grubunda DM oranı %38,3'dü ve gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. M. Procopio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada

105 PHPT hastası, diyabeti olmayan kontrol grubu ile oral glukoz tolerans testi ve insülin direncine bakılarak karşılaştırılmış. PHPT hastalarında bozulmuş glukoz toleransı, teşhis edilmemiş diyabet prevalansının ve insülin direncinin kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiş (50). M. G. Cardenas ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada 1992 ve 2003 yılları arasında üçüncü basamak bir hastane ortamında başvuran cerrahi olarak doğrulanmış primer hiperparatiroidisi olan 609 hastada tip 2 DM prevalansı geriye dönük olarak değerlendirilmiş ve genel popülasyondaki tip 2 DM prevalansı ile kıyaslanmış. Primer hiperparatiroidizmi olan hastalarda tip 2 DM prevalansı, yaşlı hastalar ve erkekler dışında anlamlı bir fark bulunamamış (90). Hiperparatiroidi ve DM arasındaki ilişkinin altında yatan kesin mekanizma hala belirsizdir ve bazı çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bu bulguları doğrulamak veya reddetmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hiperparatiroidi, prevalansı %40 ila %65 arasında değişen hipertansiyon riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (4, 91). Çalışmamızda hiperparatiroidili hastaların %65,4'ünde kontrol grubunun %43,9'unda hipertansiyon mevcuttu. Hipertansiyon sağ olan hastaların %47,4'ünde, eksitus olanların %60,4'ünde vardı. Çalışmamızda literatürdeki çalışmalara benzer oranda hiperparatiroidide hipertansiyon prevalansı yüksekti (4). A. Kalla ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 18 yaşından büyük hastaneye yatan 37.922 hastanın verileri incelenmiş. PHPT hastaların %0.1'inde mevcutmuş. PHPT'li hastalarda hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, obezite ve kronik böbrek hastalığı dahil olmak üzere çoğu kardiyak risk faktörünün prevalansında artış saptanmış. Yapılan çok değişkenli regresyon analizinde PHPT'nin hipertansiyonu bağımsız olarak arttırdığı gösterilmiş (OR 1,3; $p < 0,001$) (92). Hipertansiyon morbidite ve mortaliteyi arttırmasına rağmen çalışmamızda mortaliteyi etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizinde hipertansiyon varlığı mortaliteyi azalttı. S. M. Hakala ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 521 ileri yaş hastada kan basıncı ve mortalite ilişkisine bakılmış. Analizlerde, hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı ile mortalite arasında ters bir ilişki mevcuttu ve sistolik (10 mmHg başına) ve diyastolik kan basıncı (5 mmHg başına) için risk oranları sırasıyla 0,90 ve 0,92 idi (93). Kornelis JJ van Hateren ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmanın sonucunda ileri yaş, kırılğan tip 2 DM hastalarında daha yüksek kan basıncı tüm nedenlere bağlı mortalitenin azalmasıyla

ilişkili bulunmuş (94). Kırılgan ve yaşlı hastalar strese uyum yeteneğinin kaybı, düşme, ortostatik hipotansiyon ve artmış mortalite riski altındadır (95). Çalışmamızda HT varlığının mortaliteyi arttırmaması iç hastalıkları kliniğinde yatan hastaların genelde çoklu komorbidite, ileri yaş ve kırılgan hastalar olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamız retrospektif bir çalışmadır ve 2019 yılında iç hastalıkları servisinde yatarak takip edilen hastaların verileri kullanılarak yapılmıştır. 91 hastanın uzun dönem mortalite sonuçlarına ulaşılammıştır. Hastaların özgeçmişleri, yatışlarında verdikleri anamnezlerden elde edilmiştir ve hasta beyanına dayanmaktadır. Hastaların kan şekeri ve tansiyon takipleri kaydedilmemiştir. Hastaların hangi ilaçları düzenli kullanıp kullanmadığı bilinmediğinden ve D vitamini eksikliği olan hastalardan D vitamini replasmanı sonrası kontrol paratiroid hormon değeri görülmediğinden; hiperparatiroidinin sekonder nedenleri dışlanamamıştır ve hiperparatiroidinin sınıflandırılması yapılamamıştır. Hastaların GFH'leri CKD-EPI yöntemi ile hesaplandı. Hastaların GFH'lerine göre ABH-KBH şeklinde net ayırım yapılmamıştır.

6. SONUÇ

Hiperparatiroidizm, aşırı paratiroid hormonu salınımı ile sonuçlanan paratiroid bezlerinin aşırı aktivasyonunun neden olduğu yaygın bir endokrin bozukluktur. Hiperparatiroidi hastalarının çoğu asemptomatik olsada kardiyovasküler hastalık başta olmak üzere artan morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Çalışmamız komorbiditeleri olan hastalarda hiperparatiroidi prevalansının yüksek olduğunu ve paratiroid hormon yüksekliğinin eşlik eden hastalıklardan bağımsız olarak mortalite ile ilişkili olduğu gösterildi. Hiperparatiroidinin hangi mekanizmalar ile komorbidite sıklığını ve mortaliteyi arttırdığını buna ek olarak mortalitenin önlenmesi amacıyla paratiroid hormonun hangi aralıkta tutulması gerektiği konusunda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Barrett KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL, Gökbel H. Kalsiyum ve Fosfat Metabolizmasının Hormonal Kontrolü ve Kemik Fizyolojisi , Ganong'un tıbbi fizyolojisi: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015.
2. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and Vitamin D. Compr Physiol. 2016;6(2):561-601.
3. Cope O. The study of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. N Engl J Med. 1966;274(21):1174-82.
4. Tordjman KM, Yaron M, Izkhakov E, Osher E, Shenkerman G, Marcus-Perlman Y, et al. Cardiovascular risk factors and arterial rigidity are similar in asymptomatic normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. Eur J Endocrinol. 2010;162(5):925-33.
5. Pepe J, Cipriani C, Sonato C, Raimo O, Biamonte F, Minisola S. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. Eur J Endocrinol. 2017;177(6):R297-r308.
6. Hagström E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. Circulation. 2009;119(21):2765-71.
7. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, Gillespie BW, Kerr PG, Bommer J, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis. 2008;52(3):519-30.
8. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. Surgery. 1984;95(1):14-21.
9. Chen RA, Goodman WG. Role of the calcium-sensing receptor in parathyroid gland physiology. Am J Physiol Renal Physiol. 2004;286(6):F1005-11.
10. Habener JF, Rosenblatt M, Potts JT, Jr. Parathyroid hormone: biochemical aspects of biosynthesis, secretion, action, and metabolism. Physiol Rev. 1984;64(3):985-1053.
11. Schmitt CP, Schaefer F, Bruch A, Veldhuis JD, Schmidt-Gayk H, Stein G, et al. Control of pulsatile and tonic parathyroid hormone secretion by ionized calcium. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(12):4236-43.
12. Wojda SJ, Donahue SW. Parathyroid hormone for bone regeneration. Journal of Orthopaedic Research®. 2018;36(10):2586-94.
13. Markowitz ME, Arnaud S, Rosen JF, Thorpy M, Laximinarayan S. Temporal interrelationships between the circadian rhythms of serum parathyroid hormone and calcium concentrations. J Clin Endocrinol Metab. 1988;67(5):1068-73.
14. Woitge HW, Knothe A, Witte K, Schmidt-Gayk H, Ziegler R, Lemmer B, et al. Circaannual rhythms and interactions of vitamin D metabolites, parathyroid hormone, and biochemical markers of skeletal homeostasis: a prospective study. J Bone Miner Res. 2000;15(12):2443-50.
15. Brown EM. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. J Clin Endocrinol Metab. 1983;56(3):572-81.
16. Brown EM, Pollak M, Seidman CE, Seidman JG, Chou YH, Riccardi D, et al. Calcium-ion-sensing cell-surface receptors. N Engl J Med. 1995;333(4):234-40.
17. Kumar R, Thompson JR. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. J Am Soc Nephrol. 2011;22(2):216-24.
18. Naveh-Many T, Friedlaender MM, Mayer H, Silver J. Calcium regulates parathyroid hormone messenger ribonucleic acid (mRNA), but not calcitonin mRNA in vivo in the rat. Dominant role of 1,25-dihydroxyvitamin D. Endocrinology. 1989;125(1):275-80.
19. Naveh-Many T, Silver J, Kronenberg HM. Chapter 28 - Parathyroid Hormone: Molecular Biology. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Martin TJ, editors. Principles of Bone Biology (Third Edition). San Diego: Academic Press; 2008. p. 577-93.
20. Brown EM, Pollak M, Riccardi D, Hebert SC. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from parathyroid and kidney: new insights into the physiology and pathophysiology of calcium metabolism. Nephrol Dial Transplant. 1994;9(12):1703-6.

21. Longo DL, Jameson JL, Kasper D, Fauci A, Braunwald E, Hauser S, et al. Kemik ve Mineral Metabolizması Bozuklukları; Harrison's Principles of Internal Medicine: Volume 2: Macgraw-Hill; 2013.
22. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong M, Dusso A, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest.* 1996;97(11):2534-40.
23. Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(11):6500-5.
24. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringhurst FR. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocr Rev.* 2005;26(1):78-113.
25. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2003;349(13):1207-15.
26. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 2004;350(17):1746-51.
27. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1122-9.
28. Kearns AE, Thompson GB. Medical and surgical management of hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc.* 2002;77(1):87-91.
29. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC, Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132(3):359-72.
30. Schneider AB, Gierlowski TC, Shore-Freedman E, Stovall M, Ron E, Lubin J. Dose-response relationships for radiation-induced hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(1):254-7.
31. Ludvigsson JF, Kämpe O, Lebowitz B, Green PH, Silverberg SJ, Ekbom A. Primary hyperparathyroidism and celiac disease: a population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):897-904.
32. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16033.
33. Marx SJ, Simonds WF, Agarwal SK, Burns AL, Weinstein LS, Cochran C, et al. Hyperparathyroidism in hereditary syndromes: special expressions and special managements. *J Bone Miner Res.* 2002;17 Suppl 2:N37-43.
34. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(6):2036-40.
35. Albright F, Aub JC, Bauer W. Hyperparathyroidism: a common and polymorphic condition as illustrated by seventeen proved cases from one clinic. *Journal of the American Medical Association.* 1934;102(16):1276-87.
36. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med.* 1999;341(17):1249-55.
37. Perrier ND. Asymptomatic hyperparathyroidism: a medical misnomer? *Surgery.* 2005;137(2):127-31.
38. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):351-65.
39. Cusano NE, Maalouf NM, Wang PY, Zhang C, Cremers SC, Haney EM, et al. Normocalcemic hyperparathyroidism and hypoparathyroidism in two community-based nonreferral populations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):2734-41.
40. Ejlsmark-Svensson H, Rolighed L, Harsløf T, Rejnmark L. Risk of fractures in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2021;32(6):1053-60.
41. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med.* 2005;257(1):6-17.

42. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and Renal Calcifications in Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(8):2377-85.
43. Tassone F, Gianotti L, Emmolo I, Ghio M, Borretta G. Glomerular filtration rate and parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4458-61.
44. Patten BM, Bilezikian JP, Mallette LE, Prince A, Engel WK, Aurbach GD. Neuromuscular disease in primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med*. 1974;80(2):182-93.
45. Pasieka JL, Parsons LL. Prospective surgical outcome study of relief of symptoms following surgery in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 1998;22(6):513-8; discussion 8-9.
46. Coker LH, Rorie K, Cantley L, Kirkland K, Stump D, Burbank N, et al. Primary hyperparathyroidism, cognition, and health-related quality of life. *Ann Surg*. 2005;242(5):642-50.
47. Snijder MB, Lips P, Seidell JC, Visser M, Deeg DJ, Dekker JM, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in older men and women. *J Intern Med*. 2007;261(6):558-65.
48. Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J*. 2003;24(22):2054-60.
49. Jensen RT. Management of the Zollinger-Ellison syndrome in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Intern Med*. 1998;243(6):477-88.
50. Procopio M, Magro G, Cesario F, Piovesan A, Pia A, Molineri N, et al. The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed Type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism. *Diabet Med*. 2002;19(11):958-61.
51. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Association between Primary Hyperparathyroidism and Increased Body Weight: A Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(3):1525-30.
52. Boxer M, Ellman L, Geller R, Wang CA. Anemia in primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med*. 1977;137(5):588-93.
53. Fuleihan GH. Familial benign hypocalciuric hypercalcemia. *J Bone Miner Res*. 2002;17 Suppl 2:N51-6.
54. Udelsman R, Pasieka JL, Sturgeon C, Young JE, Clark OH. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):366-72.
55. Rickes S, Sitz J, Neye H, Ocran KW, Wermke W. High-resolution ultrasound in combination with colour-Doppler sonography for preoperative localization of parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism. *Ultraschall Med*. 2003;24(2):85-9.
56. Powell AC, Alexander HR, Chang R, Marx SJ, Skarulis M, Pingpank JF, et al. Reoperation for parathyroid adenoma: a contemporary experience. *Surgery*. 2009;146(6):1144-55.
57. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3561-9.
58. Mollerup CL, Vestergaard P, Frøkjær VG, Mosekilde L, Christiansen P, Blichert-Toft M. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. *Bmj*. 2002;325(7368):807.
59. Vestergaard P, Mosekilde L. Parathyroid surgery is associated with a decreased risk of hip and upper arm fractures in primary hyperparathyroidism: a controlled cohort study. *J Intern Med*. 2004;255(1):108-14.
60. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2016;151(10):959-68.
61. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3607-18.
62. Delmez JA, Slatopolsky E. Hyperphosphatemia: its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1992;19(4):303-17.

63. Moe SM, Drüeke TB. Management of Secondary Hyperparathyroidism: The Importance and the Challenge of Controlling Parathyroid Hormone Levels without Elevating Calcium, Phosphorus, and Calcium-Phosphorus Product. *American Journal of Nephrology*. 2003;23(6):369-79.
64. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Jüppner H, Lakatos P, Levine MA, et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2284-99.
65. Kim JH, Shin YL, Yang S, Cheon CK, Cho JH, Lee BH, et al. Diverse genetic aetiologies and clinical outcomes of paediatric hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(6):790-6.
66. Guo CJ, Leung PSC, Zhang W, Ma X, Gershwin ME. The immunobiology and clinical features of type 1 autoimmune polyglandular syndrome (APS-1). *Autoimmun Rev*. 2018;17(1):78-85.
67. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2008;359(4):391-403.
68. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, Mannstadt M, Rejnmark L, Rizzoli R, et al. Management of Hypoparathyroidism: Present and Future. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2313-24.
69. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-12.
70. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco AL, De Jong PE, et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney international supplements*. 2013;3(1):1-150.
71. van Ballegooijen AJ, Reinders I, Visser M, Dekker JM, Nijpels G, Stehouwer CD, et al. Serum parathyroid hormone in relation to all-cause and cardiovascular mortality: the Hoorn study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):E638-45.
72. Yu N, Donnan PT, Leese GP. A record linkage study of outcomes in patients with mild primary hyperparathyroidism: the Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(2):169-76.
73. Yang B, Lu C, Wu Q, Zhang J, Zhao H, Cao Y. Parathyroid hormone, cardiovascular and all-cause mortality: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2016;455:154-60.
74. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-305.
75. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int*. 2007;71(1):31-8.
76. Sambrook PN, Chen JS, March LM, Cameron ID, Cumming RG, Lord SR, et al. Serum Parathyroid Hormone Is Associated with Increased Mortality Independent of 25-Hydroxy Vitamin D Status, Bone Mass, and Renal Function in the Frail and Very Old: A Cohort Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(11):5477-81.
77. Halicioğlu O, Aksit S, Koc F, Akman SA, Albudak E, Yaprak I, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26(1):53-60.
78. Grey A, Mitnick MA, Shapses S, Ellison A, Gundberg C, Insogna K. Circulating levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α are elevated in primary hyperparathyroidism and correlate with markers of bone resorption--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(10):3450-4.
79. Mitnick MA, Grey A, Masiukiewicz U, Bartkiewicz M, Rios-Velez L, Friedman S, et al. Parathyroid hormone induces hepatic production of bioactive interleukin-6 and its soluble receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(3):E405-12.
80. Castell JV, Gómez-Lechón MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology*. 1990;12(5):1179-86.
81. Cheng SP, Liu CL, Liu TP, Hsu YC, Lee JJ. Association between parathyroid hormone levels and inflammatory markers among US adults. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:709024.
82. Emam AA, Mousa SG, Ahmed KY, Al-Azab AA. Inflammatory biomarkers in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Med Princ Pract*. 2012;21(3):249-53.
83. Chertok-Shacham E, Ishay A, Lavi I, Luboshitzky R. Biomarkers of hypercoagulability and inflammation in primary hyperparathyroidism. *Med Sci Monit*. 2008;14(12):Cr628-32.
84. Farahnak P, Lärfsars G, Sten-Linder M, Nilsson IL. Mild primary hyperparathyroidism: vitamin D deficiency and cardiovascular risk markers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):2112-8.
85. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in

- individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2011;305(11):1119-27.
86. Hagström E, Michaëlsson K, Melhus H, Hansen T, Ahlström H, Johansson L, et al. Plasma-parathyroid hormone is associated with subclinical and clinical atherosclerotic disease in 2 community-based cohorts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(7):1567-73.
 87. Piovesan A, Molineri N, Casasso F, Emmolo I, Ugliengo G, Cesario F, et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50(3):321-8.
 88. Ozdemir D, Kalkan GY, Bayram NA, Onal ED, Ersoy R, Bozkurt E, et al. Evaluation of left ventricle functions by tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine*. 2014;47(2):609-17.
 89. Taylor WH, Khaleeli AA. Prevalence of primary hyperparathyroidism in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1997;14(5):386-9.
 90. Cardenas MG, Vigil KJ, Talpos GB, Lee MW, Peterson E, Rao DS. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2008;14(1):69-75.
 91. Schiff H, Lang SM. Hypertension Secondary to PHPT: Cause or Coincidence? *Int J Endocrinol*. 2011;2011:974647.
 92. Kalla A, Krishnamoorthy P, Gopalakrishnan A, Garg J, Patel NC, Figueredo VM. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: Results from the National Inpatient Sample. *Int J Cardiol*. 2017;227:335-7.
 93. Hakala SM, Tilvis RS, Strandberg TE. Blood pressure and mortality in an older population. A 5-year follow-up of the Helsinki Ageing Study. *Eur Heart J*. 1997;18(6):1019-23.
 94. van Hateren KJ, Hendriks SH, Groenier KH, Bakker SJ, Bilo HJ, Kleefstra N, et al. Frailty and the relationship between blood pressure and mortality in elderly patients with type 2 diabetes (Zwolle Outpatient Diabetes project Integrating Available Care-34). *J Hypertens*. 2015;33(6):1162-6.
 95. Anker D, Santos-Eggimann B, Santschi V, Del Giovane C, Wolfson C, Streit S, et al. Screening and treatment of hypertension in older adults: less is more? *Public Health Rev*. 2018;39:26.