



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

PRİMER HİPERPARATROİDİNİN MİYOKARDİYAL
REPOLARİZASYON PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ

DR MÜJDAT AKTAŞ
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR OĞUZ DİKBAŞ
GİRESUN-2024

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

**PRİMER HİPERPARATROİDİNİN MİYOKARDİYAL
REPOLARİZASYON PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

DR MÜJDAT AKTAŞ
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
PROF. DR OĞUZ DİKBAŞ
GİRESUN-2024

Bu Tez Giresun Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 17.07.23/01 karar numarası ile desteklenmiştir.

GİRESUN 2023



1. BEYAN

“Primer Hiper paratiroidinin miyokardiyal repolarizasyon parametreleri üzerine etkisi” adlı Uzmanlık tezi, Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi 'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

2. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük emekleri bulunan anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanı hocam Prof. Dr. OĞUZ DİKBAŞ' a,

Ayrıca eğitimimde ve bugünlere gelmemde fazlasıyla emek harcayan, eğitim sürem boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaştıkları için mutluluk duyduğum hem hekim hem de birey olarak örnek aldığım değerli ve saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. AHMET CUMHUR DÜLGER' e, Prof. Dr. TÜLİN AKAGÜN' e, Dr. Öğretim Üyesi HASAN MÜCAHİT ÖZBAŞ 'a, Dr. Öğretim Üyesi ÖZDEM KAVRAZ TOMAR' a, Dr. Öğretim Üyesi ERSİN Kuloğlu'na, Dr. Öğretim Üyesi MUSTAFA YAKARIŞIK' a, Dr. Öğretim Üyesi AYFER UĞIŞ' e, Dr. Öğretim Üyesi KUBİLAY İŞSEVER 'e, Dr. Öğretim Üyesi AYKUT ÖZTURAN 'a, uzmanlık eğitimim sürecinde beraber çalışma şansına eriştiğim mesleki hayatıma katkılarından ve cesaretlendirmelerinden dolayı Uzm. Dr. ALİ TÜREDİ 'ye, Uzm. Dr. TOLGA YILMAZ 'a, Uzm. Dr. MUHAMMET AYDIN' a, Uzm. Dr. FİRDEVS ULUTAŞ' a, Uzm. Dr. YASEMİN EMÜR GÜNAY 'a, Uzm. Dr. BEYZA YÜKSEL 'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım. İhtisas süresince bu zorlu ve keyifli yolda beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Yine bu hayat yolunda bu ömrü paylaşacağım, yanında yaşlanacağım, benden hiçbir zaman sevgisini, ilgisini esirgemeyen, zorlu zamanlarımda bana her zaman destek olan, eşim SEDA KILINÇ AKTAŞ' a, varoluşun sebebi olarak gördüğüm, bendeki sevgi ve anlamını kelimelerle ifade edemeyeceğim biricik oğlum SELİM İZZET AKTAŞ' a teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak beni bugünlere getiren annem LEYLA AKTAŞ ve babam TURAN AKTAŞ başta olmak üzere tüm aileme en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. MÜJDAT AKTAŞ

ŞUBAT 2024

3. ÖZGEÇMİŞ

İlkokul ve Orta okulu Kelkit İlköğretim Bölge Okulu'nda tamamladı. Lise hayatını Gümüşhane A.F.K Anadolu Lisesi'nde 2007 yılında bitirdi. 2008 yılında başladığı Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2016yılında mezun oldu. Ekim 2016 da Tirebolu Devlet hastanesine atandı. 2020 Şubat ayında başladığı İç Hastalıkları Araştırma Görevine hali hazırda devam etmektedir.

4. ÖZET

Amaç: Primer hiperparatiroidi tanılı hastalarda serum parathormon (PTH) yüksekliği ve hiperkalseminin miyokardiyal repolarizasyon ve aritmi riski üzerine etkisinin araştırılması.

Gereç ve Yöntem: Giresun üniversitesine 18/05/2021 – 18/05/2023 tarihleri arasında başvuran primer hiperparatiroidi tanısı alan; endokrinolojik, kardiyolojik ve metabolik hastalıkları olmayan 34 hasta çalışmaya dahil edildi. Kronik hastalık öyküsü olmayan 46 hasta kontrol grubu olarak seçildi. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, eğitim durumu, sigara ve alkol kullanımı, kan basıncı, tanı anındaki serum Ca düzeyi, fosfor, 25 OH vitamin D, PTH, spot idrar kalsiyum (Ca), kreatinin, Glomerular Filtrasyon Hızı (GFR), alkalin fosfataz (ALP), düzeltilmiş Ca düzeyi, tp-e, Qt, Qtc, Tp-e/Qt c oranı olmak üzere birçok parametre kaydedildi.

Bulgular: Demografik özellikler değerlendirildiğinde çalışmaya dahil edilen hasta grubunda yaş ortanca 53, kontrol grubunda yaş ortanca 50 olarak bulundu. Grupların boy ve kilo değerleri benzer bulundu ($p \geq 0.05$). Hasta grubunun sistolik /diastolik tansiyon ortanca ve nabız ortalama değerleri 115/70 mmhg ve 70/dakika; kontrol grubunda 120/70 mmhg ve 77/dk olup istatistiksel anlamlı farklılık izlenmemiştir ($p \geq 0.05$). Gruplar arasında cinsiyet dağılımı: 30 kişi kadın 4 kişi erkek; kontrol grubunda 40 kişi kadın, 6 kişi erkek olarak bulundu. Her iki grubun glukoz, üre, kreatinin, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, total kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein, yüksek dansiteli lipoprotein, tiroid stimulan hormon düzeyleri benzer idi ($P \geq 0.05$) (Tablo 5). Hasta grubunda kalsiyum, parathormon düzeyleri yüksek iken; fosfor düzeyi hasta grubunda düşük olarak izlendi ($p < 0.001$; $p < 0.001$; $p < 0.001$). Hasta ve kontrol grupların elektrokardiografik değerlendirmesinde; Qt mesafesi, düzeltilmiş Qt mesafesi, t-pe mesafesi, t-pe QTc mesafesi ve t-pe/QTc oranı anlamlı farklı izlenmemiştir ($p \geq 0.05$)

Sonuç: Çalışmamızda EKG 'de Tp-e, QT aralığı, Tp-e/QTc aralığı ile değerlendirilen PHPT hastalarında miyokardiyal repolarizasyon ve aritmi riski arasında anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Araştırmamızda elektrokardiografik inceleme ile bakılan primer hiperparatiroidinin miyokardiyal repolarizasyon parametrelerinin kontrol grubundan farklı olmadığını saptadık.

Anahtar kelimeler: PTH, Kalsiyum, Fosfor, D-Vitamini, EKG, QT, Tp-e



5. ABSTRACT

Aim: We investigated the effects of high level of parathyroid hormone and calcium on myocardial repolarization and risk of arrhythmia in patients who have been diagnosed primary hyperparathyroidism.

Materials and Methods: We included the patients who have diagnosed with primary hyperparathyroidism and also admitted to Giresun University Education and Research Hospital between 18/05/2021 to 18/05/2023. The study group consisted of 34 patients who had not any endocrinological, cardiological and metabolic diseases. Fortysix patients without a history of chronic disease were selected as the control group. Patients' age, gender, height, weight, educational status, smoking and alcohol use, blood pressure, serum calcium (Ca), phosphorus, 25 OH vitamin D, parathormone, 24 hours urine Ca, GFR, alkaline phosphatase (ALP), corrected Ca level at diagnosis were recorded. Electrocardiographic parameters were recorded, including , tp-e, Qt, Qtc, Tp-e/Qtc ratio.

Results: Median age was 53 in patient group and, was 50 in control group. Median length and weight was same in both groups. Median systolic and diastolic blood pressure were 115/70 in patient group and, 120/70 in control group. Mean pulses was 70 in patient group, 77 in control group. There was not statistical significant difference between groups in terms of blood pressure and pulse values. Gender distribution between the groups was 30 women and 4 men in the patient group, and 40 women and 6 men in the control group. Glucose, urea, creatinine, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein, high-density lipoprotein, and thyroid-stimulating hormone levels were found to be similar in both groups ($P \geq 0.05$). In the patient group, calcium, corrected calcium, and parathormone levels were high, while the phosphorus level was observed to be low in the patient group respectively ($p < 0.001$; $p < 0.001$; $p < 0.001$). No significant difference was observed between the patient and control groups in terms of the Qt interval; the corrected Qt interval; the t-pe interval; the t-pe QTc interval and t-pe/QTc ratio ($p \geq 0.05$).

Conclusion: No significant difference was detected in between myocardial repolarization and arrhythmia risk evaluated with Tp-e, QT interval, and Tp-e/QTc

interval in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) on elektrocariography.

İÇİNDEKİLER TABLOSU

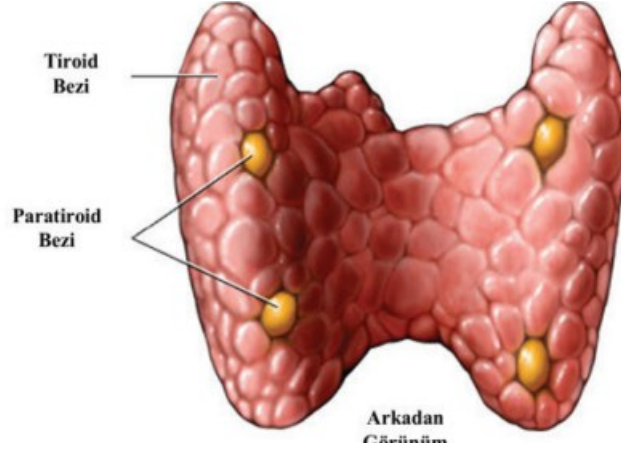
1.BEYAN.....	5
2.TEŞEKKÜR.....	6
3.ÖZGEÇMİŞ.....	7
4.ÖZET.....	8
5.abstract.....	10
6.GİRİŞ VE AMAÇ.....	14
1.1.ANATOMİ.....	15
1.2.EMBRYOLOJİ	16
1.3.Epidemiyoloji ve Etyopatogenez.....	20
7.Klinik	21
1.4.Kemik bulguları.....	22
1.5.Renal bulgular.....	23
1.6.Kardiyovasküler bulgular.....	24
1.7.Gastro İntestinal bulgular.....	24
1.8.Nöromusküler ve nöropsikiyatrik bulgular	24
8.Tanı.....	25
1.9.Ayırıcı tanı	26
1.9.1.Ailesel hipokalsürik hiperkalsemi (FHH).....	26
1.9.2.Malignite	26
1.9.3.İlaçlar.....	26
1.10.Sekonder HPT.....	26
9.Görüntüleme yöntemleri.....	27

10.Tedavi.....	28
11.Miyokardiyal Repolarizasyon	30
12.GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
1.11.Dışlanma kriterleri:.....	31
1.12.Ekg analizi.....	31
13.İstatistiksel Yöntem.....	32
14.SONUÇLAR.....	34
15.TARTIŞMA.....	41
16.Sonuç.....	44



6. GİRİŞ VE AMAÇ

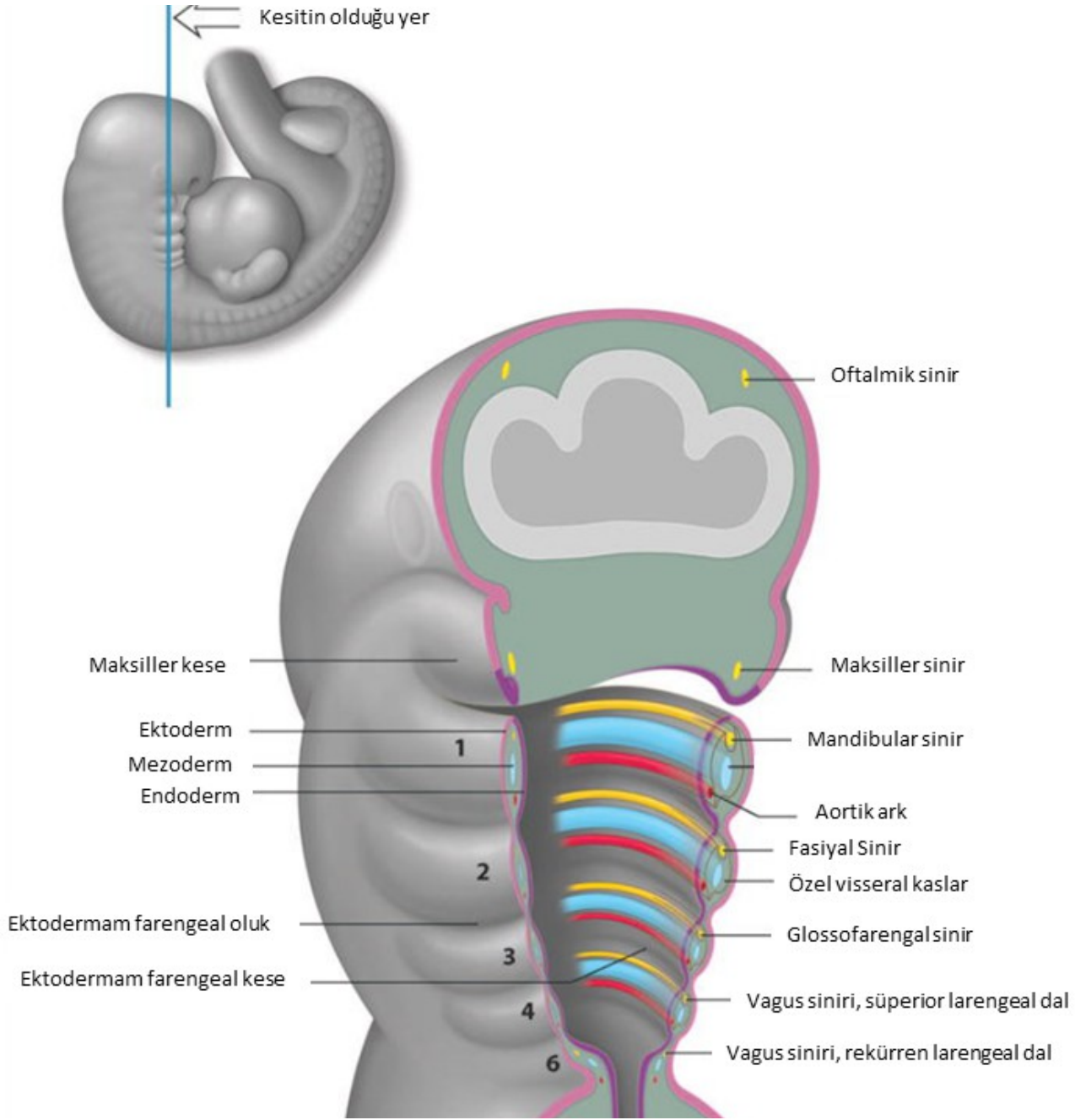
Primer hiper paratiroidizm (PHPT), kan serum kalsiyumunda önemli bir artışa yol açan aşırı aktif paratiroid bezi tarafından aşırı paratiroid hormonu üretimi ile sonuçlanan bir endokrinolojik bozukluktur. Esas olarak böbrekler ve kemikler üzerinde önemli bir etkiye sahip olan ve çeşitli belirti ve semptomlara yol açan hiperkalsemi ile sonuçlanır (1). PHPT en yaygın olarak tek bir paratiroid adenomuna (%80) bağlıdır ve hastaların yaklaşık %15-20'sinde multiglandüler hastalık görünür. PHPT çok nadiren paratiroid karsinomundan (<%1) kaynaklanır (2). PHPT, uzun vadede artmış böbrek yetmezliği, nefrokalsinozis, osteoporoz, ateroskleroz, hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi gibi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. (3,4). PHPT'li hastalarda kılavuzlar 50 yaş altı, serum kalsiyum üst sınırından >1 olması, kemik mineral yoğunluk ölçümünde t skoru-2.5 altı , GFR < 60 ml/dk olan hastalarda cerrahi önerilmektedir (3). Kalsiyum, kardiyak sarkomer uyarılma-kasılma eşleşmesinde ve depolarizasyonun başlatılması ve yayılmasında hayati öneme sahiptir. Kardiyovasküler hücreler paratiroid hormon için hedef hücrelerdir. Paratiroid hormon kardiyomyositleri aktive eder ve kardiyomyositlerde hipertrofik büyümeye yol açar (4). Kalsiyumun kardiyak iletideki rolü göz önüne alındığında, PHPT kardiyak iletim anormallikleri riskinde ve aritmi riskinde artışa katkıda bulunabilir. Biz bu çalışmamızda paratiroid hormonun miyokardiyal repolarizasyon üzerine etkisini EKG de T dalgasının tepe noktasından sonlandığı nokta mesafesi (Tp-e aralığı), Q dalgasının bittiği noktadan T dalgasının başlangıcına kadar olan mesafe (QT), düzeltilmiş QT mesafesi (QTc oranı) ve Tp-e/QTc oranı verileriyle değerlendirmeyi amaçladık. Tp-e ve Tp-e/QTc ratio oranı yükseldikçe ventriküler aritmi oranı artmaktadır (5). Paratiroid hormonun bu parametreler üzerine etkisini araştırıp ventriküler aritmi riskini artırıp artırmadığını araştırmayı hedefledik.



Resim 1: Paratiroid bezlerinin normal anatomisi

1.1. ANATOMİ

Paratiroid bezi ilk olarak 1880 de Ivar Victor Sandström tarafından anatomik ve mikroskopik olarak adlandırılmıştır (6). Milimetrik boyutlarda olduğundan büyümediği müddetçe USG ve sintigrafi ile değerlendirmek oldukça güçtür. Paratiroid bezi içerdiği yağ miktarına göre sarı kahverengi tonlarda fibröz kapsüllü yuvarlak bir bezdir. Paratiroid bezinin boyutları yaklaşık olarak 3x1x5 mm ve ağırlığı yaklaşık olarak 40 miligramdır(7). Genel olarak tiroit bezinin posteriorunda yerleşimli olup 2 üst 2 alt olacak şekilde toplam 4 adet paratiroid bezi mevcuttur. Sıklıkla alt bezler üst bezler alt bezlerden büyük olup adenomlar alt sıradaki bezlerde daha sık gözlemlenmektedir(8). Yapısal olarak hastaların %13'lük kısmında ek paratiroid bezi mevcuttur. <%3'lük kısmında sadece 3 bez vardır. Paratiroid bezinin isimlendirilmesi bezin boyundaki lokalizasyonundan ziyade embriyolojik kökenine göre yapılmaktadır (9).



Resim 2: Paratiroid bez embriyolojisi.

1.2. EMBRİYOLOJİ

Paratiroid bezler, üçüncü ve dördüncü faringeal keselerin dorsal endoderminden gelişir (10)

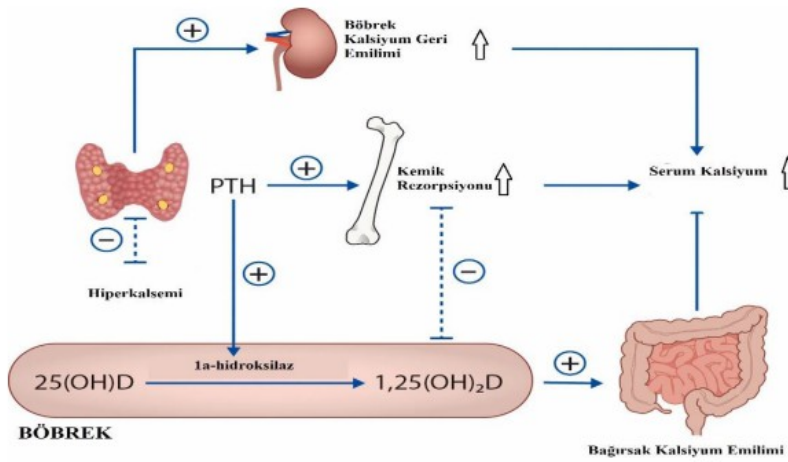
Embriyolojik olarak üst paratiroid bezler tiroit beziyle beraber 4. Brankiyal keseden oluşur. Üst paratiroid bezleri embriyolojik göç esnasında nadiren intratiroidal yerleşimli olsa da genellikle tiroit bezi ile birlikte 3. Brankiyal keseden ise alt paratiroid bezleri ve timüs köken almaktadır.

Embriyolojik gelişim aşamasında alt paratiroid bezleri timus ile aşağı doğru ilerler ve boyun alt kesiminde ayrılarak tiroit bezinin alt kısmına yerleşir. Embriyolojik göç döneminde bazen bu iniş gerçekleşmez alt paratiroid bezleri boynun üst bölgesinde yerleşebilir ya da çok fazla aşağı inerek mediastinal yerleşim gösterebilmektedir (9,11)

Üçüncü ve dördüncü keselerin fonksiyonu Paired box 9 (PAX9), homebox A3 (HOXA3), Forkhead box protein N1 (FOXN1), T-box transcription factor (TBX1), Glial cell missing2 (GCM2) ve eyes absent 1 (EYA1) genleriyle belirlenir.

PAX9 ve TBX üçüncü ve dördüncü faringeal keselerden timus ve paratiroid gelişimine etki eder. HOXA3 geninde meydana gelen mutasyonlar timus ve paratiroid agenezisi meydana gelir. FOXN1 geni epitel oluşumunu sağlar. EYA1 de timus ve paratiroid gelişiminde görev alır (12–15)

FİZYOLOJİ VE KALSİYUM METABOLİZMASI



Resim 3: PTH kalsiyum metabolizması (16)

PTH'u kodlayan gen 11. kromozomdadır. PTH paratiroid bezden salgılanmaktadır. PTH: 115 amino asitlik pre-peptit olarak üretilir. Bu pre-peptit formdan 25 amino asidin amino terminalinden kopmasıyla pro-PTH oluşur. Pro-PTH'nin amino terminalinden ikinci kez 6 amino asidin ayrılmasıyla dolaşımdaki aktif form olan PTH üretilmiş olur. Vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanan 1,25(OH)₂D paratiroid bezinden PTH salgı ve sekresyonunu azaltır (17,18). Paratiroid bezinden PTH salgılanmasını iyonize kalsiyumun kalsiyum duyarlı reseptörlere bağlanması inhibe eder (17). Kalsiyum azalması durumunda ise PTH salgılanması uyarılmış olur. Bu sayede serum kalsiyum düzeyi 8,5-10,5 mg/dl aralığında tutulur (16) Serum kalsiyumunun azalması paratiroid bezin salgı kapasitesi artışına ve hücre proliferasyonunun artmasına neden olur (17).

Serum kalsiyum (Ca) yüksekliği PTH'ın bozulmasını hızlandırarak inaktive (aktif olmayan) formu olan karboksil (COOH)-terminal fragmanların oluşmasını sağlar (19,20). Serum Ca yüksekliği eş zamanlı olarak PTH gen stabilitesi ve transkripsiyonunu inhibe eder fakat bu mekanizma oldukça

yavaş seyirlidir (21,22).

Serum fosfat (P) düzeyi Ca düzeyini etkileyerek dolaylı yoldan PTH salgı ve sekresyonunda rol oynar (23).

Kemikten sentezlenen fibroblast büyüme faktörü (FGF 23) FGF reseptörüne (FGFR1) ve Klotho'ya bağlanarak böbrek üzerine etki eder. FGF-23 renal fosfat atılımını artırır ve D vitamini sentezini baskılar (17,24).

Ek olarak inorganik fosfatla birlikte prostaglandinler, transforming growth faktör alfa (TGFA) ve bazı katyonlar (lityum vb.) PTH salgılama modülatörü olarak raporlanmıştır (25,26).

PTH böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzimini aktive ederek deride oluşan 25-OH vitamin D'yi 1-25 dihidroksi kolekalsiferole dönüştürür. 1-25 dihidroksi kolekalsiferole, vitaminin aktif formudur ve ana hedefi kemik olmasına karşın bağırsakta Ca ve P emilimini artırmaktır (27).

PTH kemik dokuda osteosit, osteoblast ve osteoklast üzerinden etki eder ve kemik metabolizmasının majör düzenleyicisidir (28,29). Serum yüksek PTH düzeyi kemik doku üzerine anabolik veya katabolik etkilere sebep olarak kemik döngüsünü artırır (30)

1.3.EPIDEMİYOLOJİ VE ETYOPATOGENEZ

Hiperparatiroidizm kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Yaşa bağlı prevalansı artmaktadır. (31,32). PHPT, hiperkalseminin en sık nedenidir.(8). Son dönemde insidansında gözle görülür artış gözlemlenmektedir. Bunun sebebi pratikte laboratuvar verilerinin yaygın bir şekilde kullanıma girmesidir.(33,34).

PHPT %90 sporadiktir. Hastalık %90 benign karakterli bir adenomdan, %5-10 birden çok hiperplazisinden veya adenomundan, nadir olarak da karsinomundan (<%1) kaynaklanmaktadır (35). PHPT'nin büyük bir kısmında etyoloji aydınlatılamamıştır. Bu hasta grubunda çocukluk döneminde beslenme eksikliği, radyasyon maruziyeti, genetik faktörler suçlanmaktadır. (36–38). Özellikle baş boyun bölgesine radyasyon maruziyeti ilerleyen zamanlarda PHPT oluşmasına zemin hazırlayabilir (39)

PHPT genellikle sporadiktir. Nadiren aile öyküsü mevcuttur. PHPT multiple endokrin neoplazi (MEN) ilişkili olması muhtemeldir (40). Kalıtsal olarak sıklıkla tip 1 MEN, tip 2A MEN (medüller tiroit karsinomu, feokromasitoma, Paratiroid hiperplazisi) ile beraber izlenir (41).

Paratiroid Adenomu, patogenezinde bilinen faktörler Siklin D1'in aşırı ekspresyonu ve MEN1 mutasyonlarıdır.(42,43). %75'i inferior paratiroid bez, %15'i süperior paratiroid bez, %10'u ektopik yerleşimlidir (44).

Paratiroid karsinomu, en nadir izlenen kanserlerden olup, tüm kanserlerin %0.005'ten azını oluşturmaktadır (45,46). Paratiroid karsinomu malign bir endokrin neoplazi olup invazyonu yavaştır. Kalsiyum seviyesinin 12 mg/dl'den yüksek olması ve lezyon boyutunun 3 cm'den büyük olması karsinom olma olasılığını artırır (47). Paratiroid karsinomunda kötü prognostik faktörler; cerrahisinin sınırlı olması, tekrarlayan yüksek kalsiyum seviyesi ve sayısı, metastaz ve evresi, farklı sayıda anti hiperkalsemik ilaç kullanımı şeklinde sıralanır (48).

7. KLİNİK

PHPT yaygın kemik ağrıları, yan ağrı (nefrolitiazis) gibi semptomlar klinikte nadir görülse de son dönemde rutin tarama esnasında Ca yüksekliği saptanması ile tanı almaktadır. Detaylı anemnezde nonspesifik olarak halsizlik, kas ağrıları, depresyon, kabızlık görülebilmektedir(49,50) . PHPT kliniği farklılık gösterir. Gelişmiş ülkelerde semptomatik PHPT yaygın görülmez (51). Günümüzde asemptomatik PHPT daha yaygın görülmektedir. Bunun sebebi biyokimyasal parametrelerin daha sık kullanıma girmiş olmasıdır. Biyokimyasal parametrelerin yaygın kullanılmadığı ve D vitamin eksikliğinin endemik olduğu bölgelerde semptomatik form daha sık görülmektedir (52). Günümüzde Amerika Birleşik Devletleri'nde paratiroid kemik hastalığı olarak ta bilinen osteitis fibroza sistica %5 den daha az oranda görülmeye başlanmıştır. Yine nefrolitiazis sıklığı son dönemde azalmıştır. PHPT'nin klasik semptomları artmış PTH sekresyonu ve hiperkalseminin etkilerine bağlıdır(50)

Klasik form; osteitis fibrosa sistica (kahverengi tümör), özellikle vertebral kemik ağrı ve kırıkları, kemik demineralizasyonu, fibrozis ile seyreden hastalıktır. Diğer bulguları arasında peptik ülser, kabızlık, pankreatit, poliüri, polidipsi, nefrokalsinozis, böbrek yetmezliği, halsizlik ve yorgunluk vardır (53). Asemptomatik form ise genellikle laboratuvar verileri ile tanı alır. Bu hasta grubunda organ tutulumuna bağlı semptom görülmez. PTH artmıştır. Kalsiyum seviyesi genellikle üst sınırın biraz üzerindedir. Fosfor seviyesi PTH etkisi ile düşüktür (54). PHPT ye eşlik eden D vitamini eksikliği olan hastalarda, daha büyük adenomlar, yüksek PTH değerleri ve kemik kırıkları dahil olmak üzere klinik olarak daha riskli bir hastalık tablosu mevcuttur (55).

1.4.KEMİK BULGULARI

Osteitis Fibrosa Sistika; günümüzde nadir görülmesine karşılık PHPT tanılı hastalarda kemik doku hedef organ olma özelliğini korumaktadır (56). Radyolojik olarak orta falanksların radialinde subperiosteal rezorpsiyon, uzun kemiklerde tümöral oluşumlar (kahverengi tümör), klavikula distalinin incilmesi, kemik kistleri, kafatasında tuz ve karabiber manzarası ile karakterize PHPT'nin kemik tutulumudur (49). Birçok çalışmada vertebral kompresyon kırığı riskinin arttığı bildirilmiştir(3). PHPT de gerçekleştirilen kemik mineral dansitometri (KMD) ölçümlerinde özellikle distal radius da kortikal kemiğin etkilendiği ortaya konulmuştur (57). Asemptomatik hasta popülasyonunda kortikal bölgede trabeküler bölgeden daha fazla oranda kemik mineral yoğunluğunda (KMY) kayıp izlenebilir(56). PHPT'li hastalarda osteokalsin de genellikle yüksek olması beklenir(58). Kemik rezorpsiyonunun göstergeleri arasında osteoklast ürünü tartarat rezistan asit fosfataz (TRAP) ve kollojen yıkım ürünleri hidroksipridolin, piridinolin (PYD) ve deoksipiridinolin (DPD) sayılabilir. Osteitis fibrosa sistika hastalarında idrar hidroksipridolin seviyeleri yükseklik gösterir. Bunun aksine asemptomatik PHPT'li hastalarda sıklıkla normaldir. PYD, DPD de genellikle yüksektir ve paratiroidektomi sonrası normale döner(59).

1.5.RENAL BULGULAR

PHPT'nin en sık ikinci organ tutulumu böbrektir. Artmış fosfor ve kalsiyum miktarı renal taş oluşum riskini artırır. %20 oranında nefrolitiazis, %5-10 nefrokalsinozis görülmektedir (60). PHPT de böbrek yetmezliği hiperkalseminin süresi ve yüksekliği ile doğru orantılıdır (61). Asemptomatik hastalarının %20 sinde eGFR 60 ml/dk dan düşüktür (61,62). Asemptomatik PHPT'nin tedavisinde son yayınlanan kılavuzlar nefrolitiazis taraması yapılmasını önermektedir(63). PHPT de nefrolitiazis muhtemel olasılıkla multifaktöriyeldir. PTH'ın D vitamin sentezini artırması sonucu bağırsaktan kalsiyum emilimi artar. Kalsiyum yüksekliğinin bir diğer nedeni kemik rezorpsiyonudur. Bu artmış hiperkalsüriye ve nefrolitiazise neden olabilir(64). PHPT'li hastalarda kalsiyum fosfat taşlarının çökmesi kolaylaşmış olsa da taşların çoğunluğu kalsiyum oksalattır (65).

Renal bulgulardan nefrokalsinozis günümüzde nadir görülmektedir (61).

Diğer renal bulgular azalmış eGFR ve bozulmuş renal fonksiyonlara sekonder poliüri, hipofosfatemi, hipomagnezemi sayılabilir (40,66).

1.6.KARDİYOVASKÜLER BULGULAR

PHPT'nin kardiyak bulguları arasında hipertansiyon, aritmi, ateroskleroz ve kapak hastalıkları sayılabilir (67). En yaygın karşılaşılan hipertansiyondur (68). Akut koroner hadiseler PHPT ile ilişkilendirilmemiştir. Akut koroner sendrom varlığı büyük olasılıkla PHPT den ziyade geleneksel risk faktörleri ile ilişkilendirilmiştir (69).

1.7.GASTRO İNTESTİNAL BULGULAR

Karın ağrısı, Bulantı, kusma, kabızlık, iştahsızlık PHPT'li hastalarda gastro intestinal semptomlar arasındadır (50). Hiperkalsemi, pankreatit ve peptik ülser için risk faktörüdür(70,71)

Peptik ülser gastrointestinal semptomlar arasında yer alsa da yapılan son çalışmalarda PHPT'li hastalarda görülme sıklığının normal popülasyonu etkilemediği gösterilmiştir. MEN1 ilişkili PHPT'li hastalarda peptik ülser sıklığı yükselmiştir. Bu hastalarda gastrositoma(Zollinger-Ellison) %40 oranında görülür. PHPT tedavi edilmesi Zollinger-Ellison sendromuna fayda sağladığı gösterilmiştir(72).

1.8.NÖROMÜSKÜLER VE NÖROPSİKİYATRİK BULGULAR

Kalsiyum, nöronlarda nörotransmitter salınımında önemli rol üstlenmektedir. PHPT'li hastalarda yüksek kalsiyum ve PTH nöropsikiyatrik sorunlara neden olabilir(73)

PHPT'li hastalarda Halsizlik, yorgunluk, kas güçsüzlüğü, depresyon, psikoz, deliryum tablosu gözlemlenebilir(50).

8. TANI

PHPT de tanı biyokimyasal testlerle konulmaktadır (74). Hastalar kliniğe ilk olarak kalsiyum yüksekliği ile başvururlar. Hiperkalsemisi olan hastalarda PTH yüksek saptanması sonucu PHPT tanısı konur(40). Bu yüzden kalsiyum yüksekliği görölmesi veya PHPT düşünölldüğü zaman biyokimyasal doğrulama yapılır(75).

Kalsiyumun yaklaşık olarak %50'si dolaşımda iyonize kalsiyum olarak bulunmaktadırdır. %40'lık kısmı albümin başta olmak üzere çeşitli proteinlerle taşınmaktadır (40,76)Hasta değerlendirilirken düzeltilmiş serum kalsiyum değerinin kullanılması önerilir. Düzeltilmiş kalsiyum konsantrasyonu = ölçülen serum kalsiyum + (0.8 x (4- ölçülen albümin konsantrasyonu)) ile hesaplanır(76).

PTH'ın fosfat ürik etkisi nedeniyle fosfor değerı normal sınırın alt sınırında veya düşük olarak saptanır. Artan kemik rezorpsiyonuna sekonder alkelen fosfataz değerı yüksek ölçülebilse de genellikle normal sınırlardadır. D vitamini genellikle düşük olarak saptanır(54). İdrar kalsiyum atılımının tanı için önemi olmasa da ailevi hiperkalsürik hiperkalsemi ve cerrahi öncesi asemptomatik vakaların tanısı için kullanılmaktadır (3).

1.9. AYIRICI TANI

1.9.1. AİLESEL HİPOKALSİÜRİK HİPERKALSEMİ (FHH)

Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi; kronik hiperkalsemi, normal veya sınırın hafif üzerinde PTH, idrarda azalmış kalsiyum atılımı ile seyreden otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. PHPT'den aile öyküsü ve GNA11, AP2S1 ve CaSR genlerindeki mutasyonlar nedeniyle ayrılır (77).

1.9.2. MALİGNİTE

Maligniteye sekonder gelişen hiperkalsemi genellikle PHPT'li hastalardan daha yüksektir. Maligniteye sekonder hiperkalsemi: baskılamış PTH düzeyi ile kolaylıkla ayırt edilir (78).

1.9.3. İLAÇLAR

Tiyazid diüretikleri kalsiyum atılımını azaltır ve hafif hiperkalsemiye neden olabilirler (79).

Lityum, paratiroid bezin kalsiyuma duyarlılığını azaltır ve idrarda kalsiyum atılımını azaltabilir (80).

1.10. SEKONDER HPT

PHPT biyokimyasal farklılıkla sekonder HPT'den ayırt edilebilir. Sekonder HPT yüksek PTH olmasına rağmen serum kalsiyumu normal veya düşüktür. Sekonder HPT 'de PTH yüksekliği hipokalsemiye sekonder oluşur. Sekonder HPT böbrek yetmezliği, yetersiz kalsiyum ve D vitamini emilimine neden olan gastrointestinal hastalıklarda gözlenebilmektedir (81)

PTH ve D vitamini arasındaki ilişki serum kalsiyum ve fosfor dengesinin sağlanması için son derece önemlidir (82). D vitamininin temel kaynağı deri de ultraviyole ışınlarla sentezlenen kolekalsiferol olarak ta bilinen D3 formudur (83). Vitamin D3 ün inaktiftir. Öncelikli olarak karaciğerde 25(OH) formuna sonra böbrekte vitamin D 1,25(OH)2D formuna dönüşür. 1,25(OH)2D aktif formudur (84). D vitamin eksikliğine sekonder gelişen hipokalsemiye yanıt olarak PTH salınımı artar. Artan PTH kemikten kalsiyum salınımını ve böbrekten kalsiyum emilimini arttırarak kalsiyumu normal sınırlarda tutmaya çalışır (85).

KBH fosfor klirensinin azalması sonucu hiperfosfatemiye yanıt olarak PTH salınımının artmasına neden olur (86)

KBH da D vitamin sentezi azalır. Fosfor atılımı azalır ve hiperfosfatemi gözlenir. Hiperfosfatemi D vitamini sentezini baskılayarak hipokalsemi gelişimine katkıda bulunur. D vitamini düşüklüğü ve hipokalsemi PTH salgılanmasına neden olur (87–89)

9. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

PHPT tanısında görüntüleme yöntemlerinin yeri yoktur. Görüntüleme yöntemleri cerrahi planlanan hastalarda bezlerin anatomik lokalizasyonunu belirlemek için kullanılır (74).

Ultrasonografi, adenom varlığının belirlenmesinde ilk adım olarak kullanılmaktadır. Adenoma ve hiperplazi ayrımı yapmak güç olabilir. Tiroid nodülleri ile karıştırılabilir (70,90).

Sintigrafi; duyarlılığı yüksek olduğu için en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Paratiroid dokusunda anormal oksofil hücrelerin sestamib'i tutmasına dayanır (91).

10. TEDAVİ

Semptomatik PHPT'li hastalarda cerrahi yöntemler kesin tedavi yöntemleri arasında ilk sırada yer almaktadır (92,93). Asemptomatik hastalarda aşağıdakilerden en az birinin varlığında cerrahi karar verilmelidir (3)

- 1- Serum kalsiyum düzeyi normalin üst sınırının ≥ 1 mg/dl üzerinde olması
- 2- eGFR < 60 ml/dk olması
- 3- T skoru $< -2,5$ olması
- 4- Şiddetli hiperkalsiüri (> 400 mg/gün)
- 5- Görüntüleme vertebral kırığı
- 6- Nefrolitiazis veya Nefrokalsinozis
- 7- 50 yaş altı hastalar

PHPT li hastalarda son 20 yılda cerrahi tedavi yöntemlerinde önemli değişiklikler olmuştur(74)

Teknolojinin gelişmesiyle birlikte adenom odağının doğru olarak belirlenmesi cerrahi odağın sınırlandırılmasına olanak sağlamıştır (94). Cerrahi öncesi görüntüleme yöntemlerinden faydalanmak adenomun lokalizasyonunu belirlemede ve cerrahın uygulayacağı yöntem için kolaylık sağlar (95).

Cerrahi endikasyonların uygun olmadığı hasta popülasyonlarında medikal tedavi ön plana çıkmaktadır. Medikal tedavide temel amaç serum kalsiyum seviyesini düşürmek ve KMY'yi korumaktır (96). Medikal tedavide kullanılan ilaçlar başlıca iki gruba ayrılır.

Birinci grup kemik rezorpsiyonunu baskılamaya yönelik kullanılan ajanlardır. Bunlar bifosfonatlar, kalsitonin ve östrojen içerikli ajanlardır (97). Bifosfonatlar serum ve idrar kalsiyumuna etki etmeden KMY'yi korur. Bu konuda en fazla veri alendronat için mevcuttur. Diğer bifosfonatlar üzerine yeterli veri mevcut değildir. Alendronat KMY'yi korumasına rağmen patolojik kırık riskini azalttığına dair veri mevcut değildir (98,99). Denosumabın KMY önleme üzerine kullanımı her geçen gün artarak devam etmektedir (100). RANKL/RANK sinyal yolağı PHPT kliniğinde önemli bir rolü vardır. Denosumab bu yolağa yüksek afinite gösterir ve osteoklastın etkisini baskılar (101) Risedronat ve Pamidronat ile yapılan kısıtlı çalışmalarda kalsiyum değerleri minimal düşüş izlenmiş olsa da anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (102).

İkinci grupta sinekalset bulunmaktadır. Sinakalset KMY normal, şiddetli hiperkalsemisi olan hasta popülasyonunda bifosfonatlar yerine kullanılması önerilmektedir (103) Sinakalset etkisini

CaSR üzerinden gösterir. CaSR kalsiyum duyarlılığını artırır bu şekilde serum kalsiyum ve PTH seviyelerine etki eder(92)

Cerrahi sonrası aç kemik sendromu ile ilişkili olan D vitamin eksikliği için medikal tedavi planlanan hastalarda D vitamin replasmanı yapılması gerekir. D vitamin eksikliği kemik patolojileri açısından önem arz etmektedir. Serum kalsiyum değerini etkilemeden PTH da %25 oranında anlamlı bir düşüş sağlar (103). Östrojen güncel kullanımda KMY üzerine etki etmektedir. Ancak PHPT de öncelikli olarak kullanılmamaktadır (104).

Cerrahi ve medikal tedaviye ek olarak yaygın olarak kullanılmasa da alternatif tedavi yöntemleri mevcuttur. USG eşliğinde paratiroid etanol enjeksiyonu, USG ile ablasyon bunlara örnek olarak verilebilirse de yaygın olarak kullanılmamaktadır (105,106).

11. MİYOKARDİYAL REPOLARİZASYON

Kalp kan döngüsünü sağlayabilmesi için koordineli bir şekilde kasılıp gevşemesi gerekmektedir. Bu süreç sinoatrial düğümden (SA) kaynaklanan elektriksel aktivite ile başlar (107). SA dan üretilen aksiyon potansiyeli kalbin iletim sistemi boyunca ilerleyip kasılıp gevşemeyi sağlamaktadır (108). Kalpte bulunan kardiyomiyositler ve kalp pili hücrelerinin ana görevi repolarizasyon safhasının gerçekleşmesini sağlamaktır. Repolarizasyon kalpte yeni bir aksiyon potansiyeli oluşması için gerçekleşen elektrokimyasal aşamalar olarak tanımlanabilir (107). SA noddan üretilen aksiyon potansiyeli sağ atrium içerisinde ilerleyerek internodal yollarla AV düğümüne ulaşır (109). Kardiyak iletim özellikle voltaj bağımlı iyon kanalları ve sodyum (Na), potasyum(K) ve kalsiyum (Ca) iyonları ile gerçekleşmektedir. Kalbin uyarı sistemi sırası ile polarizasyon (dinlenme fazı), depolarizasyon (uyarılma fazı), plato, repolarizasyon (gevşeme fazı) olacak şekildedir(110). SA noddan üretilen bu akım transmural bir yayılım göstererek ventrikül miyokardına ulaşır. Repolarizasyon anomalileri birçok nedene bağlı ortaya çıkabilmektedir. En sık izlenen repolarizasyon anomalisi kalbin iyon kanallarının açılıp kapanmasında konjenital bozukluk olan uzun QT sendromudur (111). Fazla miktarda kalsiyum kullanımı repolarizasyonda gecikmeye neden olmaktadır. Artan hücre içi kalsiyum Na/Ca kanalının aktivesine neden olur. Bu kanalın net etkisi eşik potansiyele ulaştığında depolarize edici ekstra sistol oluşmasını sağlamaktır (107,111). QT, QTc, Tp-e, Tp-e/QTc gibi repolarizasyon belirteçleri son yıllarda ventriküller aritminin belirlenmesinde etkinliği kanıtlanmıştır (112,113). Ventrikül miyokardın elektriksel yapısı heterojendir. Epikardiyal, endokardiyal ve miyokardiyal hücrelerden oluşmaktadır (114,115). Repolarizasyon fazının pek çok nedene bağlı olarak uzamasının aritmi riskini arttırdığı düşünülmektedir (116)

12. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma retrospektif bir çalışma olup Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Ana Bilim Dalı'na 18/05/2021-18/05/2023 tarihleri arasındaki 2 yıllık süreçte başvuran, primer paratiroid adenom tanılı bilinen endokrinolojik kardiyak ve metabolik hastalıkları olmayan ve çalışmaya uygun 34 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya kronik bir hastalık öyküsü olmayan 46 yaş ve cinsiyet benzer kontrol grubu eklendi.

Çalışmamıza dahil edilen toplam 80 hastanın yaş, cinsiyet, boy, kilo, eğitim durumu, sigara ve alkol kullanımı, kan basıncı, tanı anındaki serum kalsiyum miktarı, fosfor, D vitamini, PTH, spot idrar Ca, kreatin, GFR, alkalen fosfataz (ALP), düzeltilmiş Ca düzeyi, tp-e ,Qt, Qtc, Tp-e/Qtc oranı olmak üzere birçok parametre kaydedildi.

1.11. DIŞLANMA KRİTERLERİ:

- 18/05/2021-18/05/2023 tarihleri arasında Giresun Eğitim Araştırma Hastanesine başvuran PHPT tanılı poliklinik kontrollerinde bilinen endokrinolojik kardiyak ve metabolik hastalıkları olmayan hastalar
- Bilinen kalp, karaciğer, böbrek, hematolojik hastalığı olanlar
- 18 yaşından küçük hastalar
- Gebe olan hastalar
- Ailesel genetik sendromlar (MEN 1-2)

1.12. EKG ANALİZİ

Hastanemizde tüm standart 12 derivasyonlu EKG'leri sırtüstü pozisyonda ve istirahat halinde, 1 mV/cm ve 25 mm/s kâğıt hızına standardize edilmiş bir EKG cihazı kullanılarak alınmaktadır. Araştırmaya dahil edilen deneklerin EKG'leri taranıp dijital ortamda değerlendirildi. Daha sonra ölçümü kolaylaştırmak için EKG'leri dijital olarak 4 kat büyütülerek ölçümler 'Image J' sistemi ile gerçekleştirildi. EKG değerlendirmelerini klinik verilere kör olan iki deneyimli kardiyolog gerçekleştirdi.

Bütün Tp-e aralıklarını T dalgasının tepe noktasından sonlandığı nokta mesafesi seçilerek değerlendirildi. EKG de T dalgasının en düzgün takip edildiği derivasyon seçildi.

QT mesafesini QRS kompleksinin başlangıcı ve T dalgasının bitiş noktası ölçümü ile elde ettik. Bazett formülü kullanılarak kalp hızına göre düzenleme yapıldı, $QT_c = QT/\sqrt{RR}$ (RR aralığı). Son olarak Tp-e/QTc oranını ve Tp-e'yi QTc'ye bölerek hesaplamış olduk.

13. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatiksel analizler IBM SPSS v23 ile yapıldı. Nicel verilerin normallik analizler Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Normal dağılıma uyan veriler bağımsız örneklem t-testi ile normal dağılıma uymayan veriler Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Nitel veriler pearson ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Veriler ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maksimum) ve n (%) şeklinde sunuldu. İstatiksel anlamlılık değeri $p<0,05$ olarak kabul edildi.



14.SONUÇLAR

Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Ana Bilim Dalı'na 18/05/2021-18/05/2023 tarihleri arasındaki 2 yıllık süreçte başvuran, primer paratiroid adenom tanılı bilinen endokrin kardiyak ve metabolik hastalıkları olmayan ve çalışmaya uygun 34 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya kronik bir hastalık öyküsü olmayan yaş ve cinsiyet benzer 46 kontrol grubu dahil edildi.

Demografik özellikler değerlendirildiğinde; çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortanca ve (25-75) persentil değerleri sırası ile: hasta grubunda yaş ortancası 53 (24-71), kontrol grubunda yaş ortancası 50 (22-70) olarak bulundu. Grupların boy ve kilo değerleri benzer bulundu. Hasta grubunun sistolik /diastolik kan basıncı ortanca ve nabız ortalama değerleri sırası ile: 120/70 mmhg ve 72/dakika, kontrol grubunun ise 120/70 mmhg ve 70/dakika olup herhangi bir farklılık izlenmemiştir. (**Tablo 1**)

Tablo 1

	Kontrol		Hasta		p
	n	Değer	n	Değer	
Yaş**	46	50 (22- 70)	34	53 (24- 71)	0,419
SKB**	46	120 (130- 110)	34	120 (130- 100)	0,118
DKB**	46	70 (80-60)	34	70 (80- 60)	0,420
Nabız**	46	70 (76-61)	33	72 (63,5-87)	0,131
Kilo**	46	73,5 (62- 80)	33	74 (67,5- 89,5)	0,088
Boy*	46	162 ± 7,3	33	160,5 ± 6,4	0,351

*Ortalama ± SS, **Ortanca (25-75 persentil), SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı

Grupların eğitim durumları, okur yazarlık oranları, ilkokul, ortaokul, lise ve üniversite mezuniyet durumları tabloda verildi (**Tablo 2**).

Tablo 2

		Kontrol (%)	S Hasta S (%)
Eğitim	Yok	2 (4,3)	2 (5,9)
	Okur yazar	2 (4,3)	3 (8,8)
	İlkokul	9 (19,6)	7 (23,5)
	Ortaokul	6 (13)	6 (17,6)
	Lise	20 (43,5)	10 (29,4)
	Üniversite	7 (15,2)	5 (14,7)

S: Sayı

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı 34 kişilik hasta grubunda 30 kişi kadın 4 kişi erkek, 46 kişilik kontrol grubunda 40 kişi kadın, 6 kişi erkek olarak görüldü. Her iki grubun sigara, alkol ve kahve tüketimi benzer bulundu.(**Tablo 3**).

Tablo 3

		Kontrol	Hasta	p
Cinsiyet	Kadın	40	30	0,572
	Erkek	6	4	
Sigara	Yok	39 (84,8)	27 (79,4)	0,532
	Var	7 (15,2)	7 (20,6)	
Alkol	Yok	46 (100)	33 (97,1)	0,425
	Var	0 (0)	1 (2,9)	
Kahve	Yok	22 (47,8)	18 (52,9)	0,581
	Var	24 (52,2)	16 (47,1)	

Gruplar arasında eşlik eden komorbid durumlar olarak bakılan diabetes mellitus, arteryel hipertansiyon ve hiperlipidemi sıklığı benzer olarak saptandı ($p \geq 0.05$) (**Tablo 4**).

Tablo 4:

		Kontrol	Hasta	p
DM	Yok	40 (87)	29 (85,3)	0,541
	Var	6 (13)	5 (14,7)	
HT	Yok	29 (63)	20 (58,8)	0,702
	Var	17 (37)	14 (41,2)	
Hiperlipidemi	Yok	42 (91,3)	31 (91,2)	0,641
	Var	4 (8,7)	3 (8,8)	

DM: Diabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon

Tablo 5

	Kontrol		Hasta		P
	n	Değer	n	Değer	
Glukoz*	46	87 (84,5- 93,5)	34	96 (89- 113)	0,394
Üre**	46	26,63 ± 8,378	34	27,54 ± 9,844	0,767
Kreatinin**	46	0,72 ± 0,142	34	0,71 ± 0,130	0,258
ALT**	45	26 ± 35	34	19 ± 9	0,774
AST*	45	19 (12- 153)	34	17 (11- 31)	0,038
Total kolesterol**	42	193,10 ± 36,654	26	183,88 ± 42,770	0,387
Trigliserit*	42	109 (83,5 - 145,5)	26	98 (68 - 182)	0,885
LDL**	42	113,40 ± 36,373	26	102,96 ± 37,641	0,294
HDL**	42	54,33 ± 14,460	26	54,12 ± 9,937	0,999
TSH**	45	1,68 (1,15 - 2,35)	34	1,40 (1,03 - 1,92)	0,1
Ca*	46	9,7250 ± 0,45277	34	11,4088 ± 0,94904	<0,001
Kalsiyum düzeltilmiş*	43	9,09 (8,92-9,35)	34	10,88 (10,12 - 11,40)	<0,001
P*	46	3,65 (3,3- 4,0)	34	2,80 (2,40 - 3,10)	<0,001
Mg**	44	2,03 (1,94 - 2,16)	29	2,06 (1,90 - 2,20)	0,324
Vitamin D*	39	17,22 (11,45 - 23,52)	29	21,90 (13,17 - 27,4)	0,814
PTH**	46	42,81 (33,59 - 54,76)	34	116,2 (90 - 148,5)	<0,001
Albümin*	43	4,7025 ± 0,29395	34	4,5185 ± 0,41869	0,02
İdrar kalsiyum*			20	235,3 ± 158	
Kreatinin klerensi**			16	250,5 (25- 1350)	

*Ortalama ± SS, **Ortanca (25-75) persentil, ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, LDL: Low-density lipoprotein HDL: High-density lipoprotein, TSH: Tiroit Stimule Edici Hormon

Her iki grubun glukoz, üre, kreatinin, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, total kolesterol, trigliserid, düşük dansiteli lipoprotein, yüksek dansiteli lipoprotein, tiroid stimulan hormon düzeyleri benzer bulundu ($P \geq 0.05$). Hasta grubunda kalsiyum, düzeltilmiş kalsiyum, parathormon düzeyleri yüksek iken; fosfor düzeyi hasta grubunda düşük olarak izlendi ($p < 0.001$; $p < 0.001$; $p < 0.001$) (**Tablo 5**).

Hasta ve kontrol grupların elektrokardiografik değerlendirmesinde; Qt mesafesi hasta grubunda $379,38 \pm 31,303$ kontrol grubunda $387,63 \pm 20,199$, düzeltilmiş Qt mesafesi hasta grubunda $420,97 \pm 22,902$ kontrol grubunda $414,33 \pm 18,417$, t-pe mesafesi hasta grubunda 70 (59.25-76) kontrol grubunda 65 (58-78.25), t-peQTc mesafesi hasta grubunda 0.1660 (0,1383-0,1760) kontrol grubunda 0.1595 (0,1350-0,1910) olarak saptanmış olup hasta ve kontrol grupta anlamlı farklı izlenmemiştir ($p \geq 0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6

	Kontrol		Hasta		p
	n	Değer	n	Değer	
Tp-e ¹	46	65 (58-78.25)	34	70 (59.25-76)	0,969
Qt ²	46	$387,63 \pm 20,199$	34	$379,38 \pm 31,303$	0,185
Qt ³	46	$414,33 \pm 18,417$	34	$420,97 \pm 22,902$	0,155
Tpeqt ⁴	46	0,1595 (0,1350-0,1910)	34	0,1660 (0,1383-0,1760)	0,834

Veriler; Ortalama \pm SS, Ortanca (25-75) persentil olarak verildi. ¹Tp-e: T dalgasının tepe noktası ile sonlandığı nokta arasındaki mesafe, ²QT: QT mesafesi, ³QTc: düzeltilmiş QT mesafesi, ⁴Tpeqt: Tp-e/QTc oranı

15. TARTIŞMA

PHPT endokrin hastalıklar arasında en sık görülen 3.hastalıktır. Kadınlarda erkeklere oranla 2-3 kat fazla görülmektedir (8). Çalışmamıza 30 kadın hasta, 4 erkek hasta dahil edilmiştir. Çalışmamıza alınan hastaların yaş ortancası 53 olup literatürle paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, nabız, boy, kilo değerlerinin kontrol ve hasta grubunda farklılık göstermemiştir.

Sigara, alkol ve kahve tüketimi çalışmamızda PHPT tanılı hastalarda daha sık izlenmemesine karşın; Arjantin'de 1994 yılında yapmış bir araştırmada alkol kullanımının osteoporoz için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Alkol kullanımı osteoblastlar üzerine doğrudan toksik etki etmesinin yanı sıra osteoporoza katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir. Alkol kullanımı kısa ve uzun vadede PTH seviyesinde geçici düşmeye ve gastrointestinal sistemden D vitamini emiliminde bozulmaya yol açmaktadır (117) Yine benzer bir örnekle 2005 yılında Japonya'da Saitima Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıklarından Masakazu Kogawa ve ekibi tarafından gerçekleştirilen bir araştırmada, aşırı alkol kullanımının kalsiyum ve kemik mineral döngüsünü sekteye uğrattığı ve kemik mineral yoğunluğunda azalmaya ve patolojik kırık görülme olasılığında artmaya sebep olduğu ileri sürülmüştür (118)

Fransa'da Szulc P. ve ekibinin 2002 yılında sigara ve osteoporoz üzerine yapmış olduğu 83'ü halen sigara içen, 405'i geçmişte sigara içmiş olan ve 231'i hiç sigara içmeyen erkekten oluşan, yaşları 51-85 arasında olan 719 denekten oluşan çalışmasında sigara içen grubun hiç içmeyen gruba kıyasla daha düşük KMY değeri olduğu sonucuna varmış olup aynı zamanda hala aktif olarak sigara içen grubun D vitamin düzeylerinde azalma saptamışlardır (119)

Çalışmamızda [DM, kontrol ve hasta grubunda farklılık göstermemiştir \(p>0.05\). Literatürde 2021 yılında İtalya Cuneo şehri Santa Croce ve Carle Hastanesi Endokrinoloji bölümü ve Tıbbi Fizik bölümü, Milano şehri IRCCS Ortopedi Enstitüsü Galeazzi Endokrinoloji bölümünce 472 PHPT tanılı hastayla yürütülen retrospektif ortak çalışmada eşlik eden 55 DM tanılı hasta olduğu gözlemlenmiş olup çalışmamızdaki DM tanılı hasta oranı ile benzerlik göstermiştir \(120\) Çalışmamızdaki PHPT ve hipertansiyon birlikteliği literatürle benzerlik göstermektedir\(121,122\).](#)

Hasta grubu ve kontrol grubunda bilinen böbrek, karaciğer, kalp yetmezliği olan hastalar dışlanmıştır. Buna istinaden serum üre ve kreatin değerleri arasında anlamlı bir fark gözlenmemiş olup literatürde PHPT'ye sekonder gelişen hiperkalsüri ve nefrolitiazis renal yetmezlik için risk faktörüdür (64)

Hasta grubunun lipid paneli ve karaciğer fonksiyon testlerinde anlamlı bir fark izlenmemiştir. ($P>0.05$). Literatür taramasında PHPT'nin karaciğer fonksiyonlarını bozduğuna dair çalışma bulunmaması çalışmamız bulgularını destekler niteliktedir.

Çalışmamızda PTH, kalsiyum ve fosfor değerleri literatürle paralellik göstermiştir (76,95)

Primer hiperparatiroidizmde gelişen hiperkalseminin geleneksel olarak QT aralığının kısalmasına, ST segmentinde azalmaya, PR ve QRS aralıklarında hafif bir uzamaya neden olduğu kabul edilmektedir. QT kısalmasına bağlı olarak refrakter periyodun kısalması, kompleks ventriküler aritmilere veya ani ölümlere yol açabilir (123)

Curione ve arkadaşları Tp-e uzamasının ventriküler aritmi riskini artırdığını ileri sürmüştür(124)

Bir başka çalışmada David A Wald ani kardiyak Tp-e/QT oranının ani kardiyak ölüm gelişen hastalarda daha yüksek olduğunu bildirmiştir (125)

ABD'nin Teksas eyaletinde 1992 de DiPette DJ ve arkadaşları PHPT'li hastaların paratiroidektomi sonrasında serum kalsiyum düzeyleri normal aralığa gerilesede QT mesafelerinin değişmediğini gösterdi (126)

Çalışma sonucunda Tp-e oranları hasta grubu ve kontrol grubu arasında farklı bulunmamıştır. 2022 yılında Kayseri de Yücel yılmaz ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada Tp-e oranının PHPT'li hastalarda daha uzun olduğu sonucuna varılmış (5) Tp-e aralığı repolarizasyonun transmural dağılım süresi göstergesidir (127)

PHPT'nin HT, aritmi gibi kardiyak patolojilere sebebiyet verdiği birçok çalışmayla ortaya konmuştur. Daha önceki çalışmalar PHPT'de hem yüksek PTH hem de yüksek serum kalsiyum düzeyinin kardiyak iletim sistemini, kardiyomiyositleri etkilediğini göstermişlerdir. Hiperkalsemi hangi etyolojik nedenden olursa olsun kardiyak patolojiler için risk faktörüdür. Kardiyak etkiler genellikle yüksek kalsiyum değerleriyle bağlantılı olduğu düşünülse de son dönemde yüksek PTH değerlerinin kalsiyumdan bağımsız olarak kalp dokusu üzerinde hipertrofik etkisi bilinmektedir (128–132)

Hiperkalsemi ST segmentinde azalmaya, QT mesafesinde kısalmaya, QRS aralığında uzamaya neden olduğu bilinmektedir (123). QT kısalması refraktör periyotta kısalmaya neden olması kardiyak aritmi ve ani kardiyak ölüme neden olabilmektedir (123). Çalışmamızda QT mesafesi için hasta ve kontrol grubunda anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Çalışmamızda kontrol ve hasta grubu için nabız değerleri arasında farklılık gözlenmemiştir.

Tp-e ve QT bireyler arasında farklılık göstermektedir. Özellikle kalp atım hızından etkilenmektedir. Bu nedenle Tp-e/QT oranı Tp-e oranına istinaden bireyler arasında ve kalp atım hızında daha tutarlı sonuç vereceği düşünülmektedir (133)

Literatürde PHPT'li hasta grubunda QTc ortalaması kontrol grubuna oranla daha kısa olduğu gözlemlenmiş olsa da istatistiksel olarak anlam ifade etmediği söylenmiştir (5). Çalışmamızda hasta grubu QTc ortalaması hasta grubumuzda $420,97 \pm 22,902$ kontrol grubumuzda $414,33 \pm 18,417$ olarak bulunsa da istatistiksel olarak bir anlam ifade etmemektedir. ($P > 0.05$). Yapmış olduğumuz çalışmadaki QTc bulgularımız literatür ile paraleldir. Hiperkalseminin QT oranını kısaltması çalışmamızdaki farkın sebebi olabilir. EKG ile gerçekleştirilen elektrofizyoloji ölçümlerde her iki grup arasında fark izlenmemesinin nedeni araştırmaya dahil edilen denek sayısının az olması olabilir.

16.SONUÇ

Mevcut çalışmamızda bazı kısıtlı bilgiler mevcuttu. Öncelikli olarak PHPT'li hastaların tanı anına kadar ne kadar süre boyunca hiperkalsemik kaldığı hakkında yeterli bilgimiz yoktu. İkinci bir husus ise kardiyak bulgular oluşması için serum PTH ve kalsiyum düzeyinin ne kadar süre ile yüksek kalması gerektiğini bilmiyorduk. Son olarak hastaların EKG çekimleri esnasında zihinsel ve anatomik stres durumları hakkında fikrimiz yoktu.

Çalışmamızda PHPT hastalarında Tp-e,QT aralığı, Tp-e/QTc aralığı boyunca aritmi riskini araştırdık. Hasta grubumuzda ventriküler repolarizasyonun Tp-e, Tp-e/QTc oranının normal olduğu sonucuna vardık. Hiperkalseminin QT mesafesi üzerine etkisi çalışmış olduğumuz hasta grubunda ilerleyen dönemlerde aritmi gelişme olasılığı vardır.

Sonuçlarımız QT'nin PHPT'li hasta gruplarında bazal EKG değerlerinden daha fazla bilgi sağlayabileceğini göstermektedir. Bu bulguların klinik sonuçlarını gözlemlemek ve belki de daha erken tıbbi tedavi veya cerrahi kararına varmak için daha geniş örneklemler ve uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Kısaltmalar

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

Ca: Kalsiyum

DPD: Deokspiridinolin

EKG: Elektrokardiyografi

FGF: Fibroblast büyüme faktörü

FHH: Ailesel hiperkalsürik hiperkalsemi

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

HDL: High density lipoprotein

K: Potasyum

KMD: Kemik mineral dansitometri

KMY: Kemik mineral yoğunluğu

LDL: Low density lipoprotein

Mg: Magnezyum

Na: Sodyum

P: Fosfor

PHPT: Primer hiperparatiroidi

PTH: Paratiroid hormon

PYD: Piridinolin

Sa: Sinoatrial nod

TGFa: Transforming growth faktör alfa

TRAP: Tartarat rezistan asit fosfataz

TSH: Tiroid sütünülan hormon

USG: Ultrasonografi

KAYNAKÇA

1. Kowalski GJ, Buła G, Żądło D, Gawrychowska A, Gawrychowski J. Primary hyperparathyroidism. *Endokrynol Pol.* 2020;71(3):260-70.
2. Masi L. Primary Hyperparathyroidism. *Front Horm Res.* 2019;51:1-12.
3. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, vd. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* Ekim 2014;99(10):3561-9.
4. Schlüter KD, Piper HM. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovasc Res.* Ocak 1998;37(1):34-41.
5. Yılmaz Y, Keleşoğlu Ş, Gökay F. Tp-e interval, Tp-e/QT, and Tp-e/QTc ratios in patients with primary hyperparathyroidism and their relationship with cardiac arrhythmic events. *Turk J Med Sci.* Nisan 2022;52(2):397-404.
6. Kokenge F. [The history of the parathyroid glands - A contribution to the history of the parathyroid glands, their anatomy, function and their diseases.]. *Laryngorhinootologie.* Ağustos 2022;101(8):646-51.
7. Grimelius L, Bondeson L. Histopathological diagnosis of parathyroid diseases. *Pathol Res Pract.* Mayıs 1995;191(4):353-65.
8. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 11 Temmuz 2009;374(9684):145-58.
9. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery.*

- Ocak 1984;95(1):14-21.
10. Grevellec A, Tucker AS. The pharyngeal pouches and clefts: Development, evolution, structure and derivatives. *Semin Cell Dev Biol.* Mayıs 2010;21(3):325-32.
 11. Policeni BA, Smoker WRK, Reede DL. Anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands. *Semin Ultrasound CT MR.* Nisan 2012;33(2):104-14.
 12. Grigorieva I V, Thakker R V. Transcription factors in parathyroid development: lessons from hypoparathyroid disorders. *Ann N Y Acad Sci.* Kasım 2011;1237:24-38.
 13. Mohebati A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clin Anat.* Ocak 2012;25(1):19-31.
 14. Gordon J, Bennett AR, Blackburn CC, Manley NR. Gcm2 and Foxn1 mark early parathyroid- and thymus-specific domains in the developing third pharyngeal pouch. *Mech Dev.* Mayıs 2001;103(1-2):141-3.
 15. Frisdal A, Trainor PA. Development and evolution of the pharyngeal apparatus. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2014;3(6):403-18.
 16. Brown EM. Role of the calcium-sensing receptor in extracellular calcium homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Haziran 2013;27(3):333-43.
 17. Goltzman D. Physiology of Parathyroid Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Aralık 2018;47(4):743-58.
 18. Naylor SL, Sakaguchi AY, Szoka P, Hendy GN, Kronenberg HM, Rich A, vd. Human parathyroid hormone gene (PTH) is on short arm of chromosome 11. *Somatic Cell Genet.* Eylül 1983;9(5):609-16.
 19. D'Amour P, Palardy J, Bahsali G, Mallette LE, DeLéan A, Lepage R. The modulation of circulating parathyroid hormone immunoheterogeneity in man by ionized calcium concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* Mart 1992;74(3):525-32.
 20. Hanley DA, Ayer LM. Calcium-dependent release of carboxyl-terminal fragments of parathyroid hormone by hyperplastic human parathyroid tissue in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* Kasım 1986;63(5):1075-9.
 21. Kremer R, Bolivar I, Goltzman D, Hendy GN. Influence of calcium and 1,25-dihydroxycholecalciferol on proliferation and proto-oncogene expression in primary cultures of bovine parathyroid cells. *Endocrinology.* Ağustos 1989;125(2):935-41.

22. Yamamoto M, Igarashi T, Muramatsu M, Fukagawa M, Motokura T, Ogata E. Hypocalcemia increases and hypercalcemia decreases the steady-state level of parathyroid hormone messenger RNA in the rat. *J Clin Invest.* Mart 1989;83(3):1053-6.
23. Segersten U, Correa P, Hewison M, Hellman P, Dralle H, Carling T, vd. 25-hydroxyvitamin D(3)-1alpha-hydroxylase expression in normal and pathological parathyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab.* Haziran 2002;87(6):2967-72.
24. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, vd. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest.* Aralık 2007;117(12):4003-8.
25. Nakajima K, Umino KI, Azuma Y, Kosaka S, Takano K, Obara T, vd. Stimulating parathyroid cell proliferation and PTH release with phosphate in organ cultures obtained from patients with primary and secondary hyperparathyroidism for a prolonged period. *J Bone Miner Metab.* 2009;27(2):224-33.
26. Wallace J, Scarpa A. Similarities of Li⁺ and low Ca²⁺ in the modulation of secretion by parathyroid cells in vitro. *J Biol Chem.* 25 Mayıs 1983;258(10):6288-92.
27. Brown EM, Hebert SC. Calcium-receptor-regulated parathyroid and renal function. *Bone.* Nisan 1997;20(4):303-9.
28. Silva BC, Costa AG, Cusano NE, Kousteni S, Bilezikian JP. Catabolic and anabolic actions of parathyroid hormone on the skeleton. *J Endocrinol Invest.* Kasım 2011;34(10):801-10.
29. 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.* Şubat 2009;94(2):351-65.
30. Nemeth EF. Pharmacological regulation of parathyroid hormone secretion. *Curr Pharm Des.* 2002;8(23):2077-87.
31. Callender GG, Udelsman R. Surgery for primary hyperparathyroidism. *Cancer.* 01 Aralık 2014;120(23):3602-16.
32. Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clin Endocrinol (Oxf).* Ekim 2009;71(4):485-93.
33. Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, Nishimoto S, Liu ILA, Harari A, vd. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab.* Mart 2013;98(3):1122-9.
34. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Hathcock MA, Melton LJ, Wermers RA. Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades (1965-2010). *Bone.* Nisan 2015;73:1-7.

35. Marcocci C, Cetani F. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med*. 22 Aralık 2011;365(25):2389-97.
36. Colaço SM, Si M, Reiff E, Clark OH. Hyperparathyroidism after radioactive iodine therapy. *Am J Surg*. Eylül 2007;194(3):323-7.
37. Beard CM, Heath H, O'Fallon WM, Anderson JA, Earle JD, Melton LJ. Therapeutic radiation and hyperparathyroidism. A case-control study in Rochester, Minn. *Arch Intern Med*. Ağustos 1989;149(8):1887-90.
38. Paik JM, Curhan GC, Taylor EN. Calcium intake and risk of primary hyperparathyroidism in women: prospective cohort study. *BMJ*. 17 Ekim 2012;345:e6390.
39. Boehm BO, Rosinger S, Belyi D, Dietrich JW. The parathyroid as a target for radiation damage. *N Engl J Med*. 18 Ağustos 2011;365(7):676-8.
40. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 13 Ocak 2018;391(10116):168-78.
41. Costa-Guda J, Arnold A. Genetic and epigenetic changes in sporadic endocrine tumors: parathyroid tumors. *Mol Cell Endocrinol*. 05 Nisan 2014;386(1-2):46-54.
42. Farnebo F, Teh BT, Kytölä S, Svensson A, Phelan C, Sandelin K, vd. Alterations of the MEN1 gene in sporadic parathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. Ağustos 1998;83(8):2627-30.
43. Arnold A, Kim HG, Gaz RD, Eddy RL, Fukushima Y, Byers MG, vd. Molecular cloning and chromosomal mapping of DNA rearranged with the parathyroid hormone gene in a parathyroid adenoma. *J Clin Invest*. Haziran 1989;83(6):2034-40.
44. Guilmette J, Sadow PM. Parathyroid Pathology. *Surg Pathol Clin*. Aralık 2019;12(4):1007-19.
45. Mohebati A, Shaha A, Shah J. Parathyroid carcinoma: challenges in diagnosis and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. Aralık 2012;26(6):1221-38.
46. Sawhney S, Vaish R, Jain S, Mittal N, Ankathi SK, Thiagarajan S, vd. Parathyroid Carcinoma: a Review. *Indian J Surg Oncol*. Mart 2022;13(1):133-42.
47. Schulte KM, Gill AJ, Barczynski M, Karakas E, Miyauchi A, Knoefel WT, vd. Classification of parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. Ağustos 2012;19(8):2620-8.
48. Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Parathyroid Carcinoma. *Front Horm Res*. 2019;51:63-76.
49. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. Haziran 1996;81(6):2036-40.

50. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med.* Ocak 2005;257(1):6-17.
51. Sun B, Guo B, Wu B, Kang J, Deng X, Zhang Z, vd. Characteristics, management, and outcome of primary hyperparathyroidism at a single clinical center from 2005 to 2016. *Osteoporos Int.* Mart 2018;29(3):635-42.
52. Liu JM, Cusano NE, Silva BC, Zhao L, He XY, Tao B, vd. Primary Hyperparathyroidism: A Tale of Two Cities Revisited - New York and Shanghai. *Bone Res.* Haziran 2013;1(2):162-9.
53. Cope O. The story of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med.* 26 Mayıs 1966;274(21):1174-82.
54. 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.* 21 Ekim 1999;341(17):1249-55.
55. Rao DS, Honasoge M, Divine GW, Phillips ER, Lee MW, Ansari MR, vd. Effect of vitamin D nutrition on parathyroid adenoma weight: pathogenetic and clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* Mart 2000;85(3):1054-8.
56. Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, Dempster DW, Feldman F, Seldin D, vd. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* Haziran 1989;4(3):283-91.
57. Stein EM, Silva BC, Boutroy S, Zhou B, Wang J, Udesky J, vd. Primary hyperparathyroidism is associated with abnormal cortical and trabecular microstructure and reduced bone stiffness in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* Mayıs 2013;28(5):1029-40.
58. Price PA, Parthemore JG, Deftos LJ. New biochemical marker for bone metabolism. Measurement by radioimmunoassay of bone GLA protein in the plasma of normal subjects and patients with bone disease. *J Clin Invest.* Kasım 1980;66(5):878-83.
59. Seibel MJ, Gartenberg F, Silverberg SJ, Ratcliffe A, Robins SP, Bilezikian JP. Urinary hydroxypyridinium cross-links of collagen in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* Mart 1992;74(3):481-6.
60. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* Ağustos 2011;96(8):2377-85.
61. Tassone F, Gianotti L, Emmolo I, Ghio M, Borretta G. Glomerular filtration rate and parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* Kasım 2009;94(11):4458-61.

62. Belli M, Martin RM, Brescia MDG, Nascimento CP, Massoni Neto LM, Arap SS, vd. Acute and long-term kidney function after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244162.
63. Cipriani C, Biamonte F, Costa AG, Zhang C, Biondi P, Diacinti D, vd. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology. *J Clin Endocrinol Metab*. Nisan 2015;100(4):1309-15.
64. Pak CY, Nicar MJ, Peterson R, Zerwekh JE, Snyder W. A lack of unique pathophysiologic background for nephrolithiasis of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. Eylül 1981;53(3):536-42.
65. Parks J, Coe F, Favus M. Hyperparathyroidism in nephrolithiasis. *Arch Intern Med*. Kasım 1980;140(11):1479-81.
66. Ejlsmark-Svensson H, Bislev LS, Rolighed L, Sikjaer T, Rejnmark L. Predictors of Renal Function and Calcifications in Primary Hyperparathyroidism: A Nested Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Eylül 2018;103(9):3574-83.
67. Iwata S, Walker MD, Di Tullio MR, Hyodo E, Jin Z, Liu R, vd. Aortic valve calcification in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. Ocak 2012;97(1):132-7.
68. Lind L, Jacobsson S, Palmér M, Lithell H, Wengle B, Ljunghall S. Cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism: a 15-year follow-up of operated and unoperated cases. *J Intern Med*. Temmuz 1991;230(1):29-35.
69. Lind L, Skarfors E, Berglund L, Lithell H, Ljunghall S. Serum calcium: a new, independent, prospective risk factor for myocardial infarction in middle-aged men followed for 18 years. *J Clin Epidemiol*. Ağustos 1997;50(8):967-73.
70. Insogna KL. Primary Hyperparathyroidism. *N Engl J Med*. 13 Eylül 2018;379(11):1050-9.
71. Ebert EC. The parathyroids and the gut. *J Clin Gastroenterol*. Ağustos 2010;44(7):479-82.
72. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, vd. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. Aralık 2001;86(12):5658-71.
73. Chiodini I, Cairolì E, Palmieri S, Pepe J, Walker MD. Non classical complications of primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Aralık 2018;32(6):805-20.
74. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, vd. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 01 Ekim 2016;151(10):959-68.

75. Wu JX, Yeh MW. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Diagnostic Pitfalls and Surgical Intervention. *Surg Oncol Clin N Am*. Ocak 2016;25(1):77-90.
76. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. Şubat 2018;14(2):115-25.
77. Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D'Amour P, Hanley DA, vd. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. Şubat 2009;94(2):340-50.
78. Jacobs TP, Bilezikian JP. Clinical review: Rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab*. Kasım 2005;90(11):6316-22.
79. Koppel MH, Massry SG, Shinaberger JH, Hartenbower DL, Coburn JW. Thiazide-induced rise in serum calcium and magnesium in patients on maintenance hemodialysis. *Ann Intern Med*. Haziran 1970;72(6):895-901.
80. Szalat A, Mazeh H, Freund HR. Lithium-associated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol*. Şubat 2009;160(2):317-23.
81. Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, Bilezikian JP. The effects of vitamin D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Med*. Aralık 1999;107(6):561-7.
82. Cipriani C, Pepe J, Colangelo L, Minisola S. Vitamin D and Secondary Hyperparathyroid States. *Front Horm Res*. 2018;50:138-48.
83. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem*. 01 Şubat 2003;88(2):296-307.
84. Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, Melsen F, Christiansen P, Mosekilde L. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Kasım 2005;63(5):506-13.
85. Haddad JG. Vitamin D--solar rays, the Milky Way, or both? *N Engl J Med*. 30 Nisan 1992;326(18):1213-5.
86. Yuen NK, Ananthakrishnan S, Campbell MJ. Hyperparathyroidism of Renal Disease. *Perm J*. 2016;20(3):15-127.
87. Salam SN, Khwaja A, Wilkie ME. Pharmacological Management of Secondary Hyperparathyroidism in Patients with Chronic Kidney Disease. *Drugs*. Mayıs 2016;76(8):841-52.
88. Madorin C, Owen RP, Fraser WD, Pellitteri PK, Radbill B, Rinaldo A, vd. The surgical management of renal hyperparathyroidism. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. Haziran 2012;269(6):1565-76.

89. Pitt SC, Sippel RS, Chen H. Secondary and tertiary hyperparathyroidism, state of the art surgical management. *Surg Clin North Am.* Ekim 2009;89(5):1227-39.
90. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Bandeira F, Griz L, Chaves N, Carvalho NC, Borges LM, vd. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism--a scientific statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* Ağustos 2013;57(6):406-24.
91. Liddy S, Worsley D, Torreggiani W, Feeney J. Preoperative Imaging in Primary Hyperparathyroidism: Literature Review and Recommendations. *Can Assoc Radiol J.* Şubat 2017;68(1):47-55.
92. Aygün N, Uludağ M. Surgical Treatment of Primary Hyperparathyroidism: Which Therapy to Whom? *Sisli Etfal Hastan Tıp Bul.* 2019;53(3):201-14.
93. Islam AK. Advances in the diagnosis and the management of primary hyperparathyroidism. *Ther Adv Chronic Dis.* 2021;12:20406223211015964.
94. Goldfarb M, Singer FR. Recent advances in the understanding and management of primary hyperparathyroidism. *F1000Res.* 2020;9.
95. Madkhali T, Alhefdhi A, Chen H, Elfenbein D. Primary hyperparathyroidism. *Ulus Cerrahi Derg.* 2016;32(1):58-66.
96. Bollerslev J, Marcocci C, Sosa M, Nordenström J, Bouillon R, Mosekilde L. Current evidence for recommendation of surgery, medical treatment and vitamin D repletion in mild primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* Aralık 2011;165(6):851-64.
97. Percivale A, Gnerre P, Damonte G, Primary hyperparathyroidism: epidemiology, clinical features, diagnostic tools and current management. *It J Med,* 2015; 9(547), 330-345.
98. Kim LT, Krause MW. Medscape (2020). Hyperparathyroidism. (06.03.2022 tarihinde <https://emedicine.medscape.com/article/127351-overview> adresinden ulaşılmıştır).
99. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 01 Kasım 2018;103(11):3993-4004.
100. Camozzi V, Luisetto G, Basso SMM, Cappelletti P, Tozzoli R, Lumachi F. Treatment of chronic hypercalcemia. *Med Chem.* Temmuz 2012;8(4):556-63.
101. Eremkina A, Krupinova J, Dobрева E, Gorbacheva A, Bibik E, Samsonova M, vd. Denosumab for management of severe hypercalcemia in primary hyperparathyroidism. *Endocr Connect.* Ekim 2020;9(10):1019-27.

102. 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*. Ekim 2014;99(10):3607-18.
103. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician*. 01 Mayıs 2003;67(9):1959-66.
104. Percivale A, Gnerre P, Damonte G, Primary hyperparathyroidism: epidemiology, clinical features, diagnostic tools and current management. *It J Med*, 2015; 9(547), 330-345.
105. Bennedbaek FN, Karstrup S, Hegedüs L. Ultrasound guided laser ablation of a parathyroid adenoma. *Br J Radiol*. Ekim 2001;74(886):905-7.
106. Stratigis S, Stylianou K, Mamalaki E, Perakis K, Vardaki E, Tzenakis N, vd. Percutaneous ethanol injection therapy: a surgery-sparing treatment for primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Ekim 2008;69(4):542-8.
107. Skibsbye L, Ravens U. Mechanism of Proarrhythmic Effects of Potassium Channel Blockers. *Card Electrophysiol Clin*. Haziran 2016;8(2):395-410.
108. Kashou AH, Basit H, Chhabra L. Physiology, Sinoatrial Node. 2023.
109. Burkhard S, van Eif V, Garric L, Christoffels VM, Bakkens J. On the Evolution of the Cardiac Pacemaker. *J Cardiovasc Dev Dis*. 27 Nisan 2017;4(2).
110. Priest BT, McDermott JS. Cardiac ion channels. *Channels (Austin)*. 2015;9(6):352-9.
111. Shimizu W, Antzelevitch C. Cellular basis for long QT, transmural dispersion of repolarization, and torsade de pointes in the long QT syndrome. *J Electrocardiol*. 1999;32 Suppl:177-84.
112. Castro-Torres Y, Carmona-Puerta R, Katholi RE. Ventricular repolarization markers for predicting malignant arrhythmias in clinical practice. *World J Clin Cases*. 16 Ağustos 2015;3(8):705-20.
113. Karaman K, Karayakali M, Arisoy A, Akar I, Ozturk M, Yanik A, vd. Is There any Relationship Between Myocardial Repolarization Parameters and the Frequency of Ventricular Premature Contractions? *Arq Bras Cardiol*. Haziran 2018;110(6):534-41.
114. Sicouri S, Antzelevitch C. A subpopulation of cells with unique electrophysiological properties in the deep subepicardium of the canine ventricle. The M cell. *Circ Res [Internet]*. 1991 [cited 2022 May 20];68(6):1729–41. Available from: <http://ahajournals.org>.
115. Antzelevitch C, Dumaine R. Electrical Heterogeneity in the Heart: Physiological, Pharmacological and Clinical Implications. *Compr Physiol*. 2002;654–92.

116. Sebestyén V, Szabó Z. The Role of Electrocardiographic Markers in the Prevention of Atrial and Ventricular Arrhythmias. *Echocardiogr Hear Fail Card Electrophysiol*. 2016.
117. Sarli M, Plotkin H, Zanchetta JR. [Alcoholic osteopathy]. *Medicina (B Aires)*. 1994;54(4):363-70.
118. Kogawa M, Wada S. [Osteoporosis and alcohol intake]. *Clin Calcium*. Ocak 2005;15(1):102-5.
119. Szulc P, Garnero P, Claustrat B, Marchand F, Duboeuf F, Delmas PD. Increased bone resorption in moderate smokers with low body weight: the Minos study. *J Clin Endocrinol Metab*. Şubat 2002;87(2):666-74.
120. Castellano E, Attanasio R, Boriani A, Borretta V, Tassone F, Borretta G. Diabetes and Bone Involvement in Primary Hyperparathyroidism: Literature Review and Our Personal Experience. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:665984.
121. Han D, Trooskin S, Wang X. Prevalence of cardiovascular risk factors in male and female patients with primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. Haziran 2012;35(6):548-52.
122. Pepe J, Cipriani C, Sonato C, Raimo O, Biamonte F, Minisola S. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. *Eur J Endocrinol*. Aralık 2017;177(6):R297-308.
123. Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, Terai H, Uchiyama K, Oe K, vd. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. *Clin Sci (Lond)*. Aralık 2003;105(6):671-6.
124. Curione M, Amato S, Di Bona S, Petramala L, Cotesta D, Letizia C. Parathyroidectomy erase increased myocardial electrical vulnerability in patients with primary hyperparathyroidism. *Int J Cardiol*. 28 Mayıs 2010;141(2):201-2.
125. Wald DA. ECG manifestations of selected metabolic and endocrine disorders. *Emerg Med Clin North Am*. Şubat 2006;24(1):145-57, vii.
126. DiPette DJ, Christenson W, Nickols MA, Nickols GA. Cardiovascular responsiveness to parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein in genetic hypertension. *Endocrinology*. Nisan 1992;130(4):2045-51.
127. Watanabe N, Kobayashi Y, Tanno K, Miyoshi F, Asano T, Kawamura M, vd. Transmural dispersion of repolarization and ventricular tachyarrhythmias. *J Electrocardiol*. Temmuz 2004;37(3):191-200.
128. Rosenqvist M, Nordenström J, Andersson M, Edhag OK. Cardiac conduction in patients with hypercalcaemia due to primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Temmuz 1992;37(1):29-33.

129. Surawicz B. Role of electrolytes in etiology and management of cardiac arrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis.* Ocak 1966;8(4):364-86.
130. Lind L, Ljunghall S. Serum calcium and the ECG in patients with primary hyperparathyroidism. *J Electrocardiol.* Nisan 1994;27(2):99-103.
131. Ekmekci A, Abaci N, Colak Ozbey N, Agayev A, Aksakal N, Oflaz H, vd. Endothelial function and endothelial nitric oxide synthase intron 4a/b polymorphism in primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* Temmuz 2009;32(7):611-6.
132. Soares AAS, Freitas WM, Japiassú AVT, Quaglia LA, Santos SN, Pereira AC, vd. Enhanced parathyroid hormone levels are associated with left ventricle hypertrophy in very elderly men and women. *J Am Soc Hypertens.* Eylül 2015;9(9):697-704.
133. Elming H, Holm E, Jun L, Torp-Pedersen C, Køber L, Kircshoff M, vd. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J.* Eylül 1998;19(9):1391-400.