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

PRİMER HİPERPARATİROİDİDE KLİNİK PARAMETRELER VE DİABETES MELLITUS ARASINDAKİ İLİŞKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Sahibi:
Arş. Gör. Dr. Murat AYDOĞMUŞ

Kocaeli, 2025

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

PRİMER HİPERPARATİROİDİDE KLİNİK PARAMETRELER VE DİABETES MELLITUS ARASINDAKİ İLİŞKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Sahibi:
Arş. Gör. Dr. Murat AYDOĞMUŞ

Danışman Öğretim Üyesi:
Prof. Dr. Zeynep CANTÜRK
Dr. Öğr Üyesi Emre GEZER

ETİK KURUL ONAY NO: GOKAEK 2024/340

Kocaeli, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR V
KISALTMALAR LİSTESİ VI
ŞEKİLLER DİZİNİ VII
TABLOLAR DİZİNİ IX
ÖZET X
ABSTRACT XI
1. Giriş 1
1.1 Primer Hiperparatiroidizm ve Diabetes Mellitus Arasındaki İlişki 1
2. Paratiroid Bezi ve Fonksiyonları 1
2.1 Paratiroid Bezinin Anatomik, Histolojik ve Embriyolojik Özellikleri 1
2.1.1 PTH Yapımı 2
2.1.2 PTH Eliminasyonu 3
2.1.2.1 Karaciğer ve Böbreklerde Yıkım 3
2.1.2.2 Plazma ve Dokularda Yıkım 3
2.1.2.3 Metabolitlerin Atılımı 3
2.1.3 Paratiroid Hormonunun (PTH) Biyokimyasal Etki Mekanizmaları 3
2.1.4 PTH Salgısının Nöroendokrin Düzenlenmesi 4
2.1.5 Paratiroid Bezi Patolojileri ve PTH'nin Patofizyolojik Rolü 4

3. Primer Hiperparatiroidizm (PHPT) 5
3.1 PHPT'nin Epidemiyolojisi ve Prevalansı 5
3.2 PHPT'nin Patofizyolojisi: Genetik ve Moleküler Düzeyde Değişiklikler 5
3.3 PHPT'nin Klinik Prezentasyonu ve Komplikasyonları 5
3.3.1 Hiperkalsemi: Tanı ve Klinik Bulgular 6
3.3.1.1 Nörolojik Semptomlar 6
3.3.1.2 Kardiyovasküler Etkiler 6
3.3.1.3 Gastrointestinal Bulgular 6
3.3.1.4 Renal Bulgular 7
3.3.1.5 Kas-İskelet Sistemi Bulguları 7

4. Paratiroid Bezlerinde Görülen Neoplaziler 7
4.1 Paratiroid Adenomları 7
4.2 Paratiroid Hiperplazisi 7
4.3 Paratiroid Karsinomu 8

5. Paratiroid Adenomları 8
5.1 Paratiroid Adenomlarının Primer Hiperparatiroidizmdeki Rolü 8
5.2 Paratiroid Adenomlarının Histopatolojik Özellikleri 9
5.3 Adenomların Benign ve Malign Potansiyeli 9
5.4 Adenomların Hücresel ve Moleküler Biyolojisi 10

6. Paratiroid Adenomlarında Ağırlık, Hacim ve Dansitenin Klinik Önemi 11
6.1 Adenom Ağırlığı ve Hacminin Klinik Sonuçlara Etkisi 11
6.2 Dansite Ölçümleri ve Adenomların Değerlendirilmesinde Rolü 11
6.3 Literatürde Adenomların Morfolojik Özellikleri ile Klinik Prezentasyon Arasındaki İlişki ... 12

7. Diyabet Mellitus ve Endokrin Sistem 12
7.1 Diyabet Mellitusun Sınıflandırılması ve Patofizyolojisi 12
7.2 Diyabetin Endokrin Organlar Üzerindeki Etkileri 12
7.3 Diyabet ve Kalsiyum-Fosfor Metabolizması Arasındaki İlişki 13

8. Diyabet ve Paratiroid Adenomları Arasındaki İlişki 13
8.1 Primer Hiperparatiroidizm ve Diabetes Mellitus Arasındaki İlişki 13
8.2 Diyabetin Paratiroid Fonksiyonu Üzerindeki Etkileri 14
8.3 Literatürde Diyabet ve Paratiroid Adenomları Arasındaki Olası Bağlantılar 15
8.4 Diyabetik Hastalarda Paratiroid Adenomlarının Agresif Seyredebileceğine Dair Kanıtlar 15

9. Primer Hiperparatiroidizm ve Nefropatinin Patofizyolojisi 16
9.1 Hiperkalseminin Nefrotoksik Etkileri 16
9.2 Hiperkalsiüri ve Nefrolitiyazis 17
9.3 PTH'nin Böbrek Tübüllerine Etkisi 17
9.4 Sekonder Hiperparatiroidizm ve Böbrek Yetmezliği 17

10. Paratiroid Adenomlarının Cerrahi Tedavisi 18
10.1 Günümüzde Cerrahi Teknikleri ve Cerrahi Adaylarının Seçilmesi 18
10.2 Asemptomatik Paratiroid Adenomlarında Cerrahi Endikasyonları 18
10.3 Paratiroid Cerrahi Teknikleri 18
10.4 Cerrahi Sonrası Remisyon Kriterleri 19
10.5 Diyabetik Hastalarda Cerrahi Sonuçlar Ve Komplikasyon 20

11. Mevcut Çalışmaların Analizi ve Boşluklar 20
12. GEREÇ ve YÖNTEM 21
13. BULGULAR 23
14. TARTIŞMA 65
15. SONUÇ 69
16. KAYNAKÇA 70

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürüttüğüm araştırmalar sonucunda hazırlanmıştır. Bu süreçte bana destek olan, bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren danışmanım Sayın Prof. Dr. Zeynep Cantürk'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Kendisi, her adımda sağladığı değerli rehberlik ve eleştirilerle bu çalışmanın şekillenmesinde büyük bir rol oynamıştır.

Çalışma konusunda duraksadığım noktalardaki yardımları nedeniyle Sayın Dr. Öğr. Üyesi Emre Gezer'e ve verilerin toplanması hususunda yardımlarını esirgemeyen Sayın Arş. Gör. Dr. Ömer Zekey'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamı; bu çalışmanın her aşamasında bana sabır ve anlayış gösteren, desteklerini esirgemeyen eşim Şeydanur Aydoğmuş ve vakit ayıramadığım küçük kızım Alara'ya armağan ediyorum.

Bana bu çalışmada destek olan çalışma arkadaşlarıma teşekkür etmek isterim. Onların varlığı, zorlukları aşmamda ve bu çalışmayı başarıyla tamamlamamda bana güç vermiştir.

Ayrıca, bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde katkı sağlayan, verilerini ve tecrübelerini paylaşan tüm katılımcılara ve araştırma sürecinde emeği geçen laboratuvar, klinik personeli ve Kocaeli Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'na teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin, tıp bilimine ve özellikle primer hiperparatiroidi ve diabetes mellitus arasındaki ilişki konusuna katkı sağlamasını ümit ediyor, bu alanda çalışan araştırmacılara ve klinisyenlere faydalı olmasını diliyorum.

Saygılarımla,

Arş. Gör. Dr. Murat Aydoğmuş
Kocaeli, 2025

KISALTMALAR LİSTESİ

PHPT - Primer Hiperparatiroidizm
DM - Diabetes Mellitus
PTH - Paratiroid Hormonu
Ca - Kalsiyum
WBC - Beyaz Kan Hücresi Sayısı
PLT - Trombosit
HGB - Hemoglobin
HCT - Hematokrit
1,25(OH)2D - 1,25-Dihidroksivitamin D
IGF-1 - İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
AGEs - Glikoz Bağlayıcı Son Ürünler
MEN1 - Multiple Endokrin Neoplazi Tip 1
MEN2 - Multiple Endokrin Neoplazi Tip 2
HPT-JT - Hiperparatiroidizm Jaw Tumor Sendromu
T2DM - Tip 2 Diabetes Mellitus
T1DM - Tip 1 Diabetes Mellitus
CaSR - Kalsiyum Duyarlı Reseptörler
cAMP - Siklik Adenozin Monofosfat
PLC - Fosfolipaz C
IP3 - İnositol Trifosfat
PKA - Protein Kinaz A
ADA - Amerikan Diyabet Derneği
SHPT - Sekonder Hiperparatiroidizm
NLR - Nötrofil/Lenfosit Oranı
MPV - Ortalama Trombosit Hacmi
BT - Bilgisayarlı Tomografi
MRG - Manyetik Rezonans Görüntüleme
DXA - Kemik Mineral Dansitometri
GFR - Glomerüler Filtrasyon Hızı
HPA - Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal
TNF-α - Tümör Nekroz Faktörü Alfa
IL-6 - İnterlökin 6
EKG - Elektrokardiyogram
QT - QT Aralığı
IGFBP - İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein
CRP - C-Reaktif Protein
ALP - Alkalin Fosfataz
Mg - Magnezyum
PO4 - Fosfat
BUN - Kan Üre Azotu
GGT - Gamma-Glutamil Transferaz
AST - Aspartat Aminotransferaz
ALT - Alanin Aminotransferaz
P - Fosfor
HbA1c - Glikozile Hemoglobin
ESR - Eritrosit Sedimentasyon Hızı
LDH - Laktat Dehidrojenaz
iPTH - İntraoperatif Paratiroid Hormonu
25(OH)D - 25-Hidroksivitamin D
Na - Sodyum
K - Potasyum
Cl - Klor
Ca++ - İyonize Kalsiyum
PTHrP - Paratiroid Hormonu İlgili Protein
TGF-β - Transforming Growth Factor Beta
VEGF - Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
RDW - Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği
PLR - Trombosit/Lenfosit Oranı
miRNA – mikroRNA

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çalışmadaki Cinsiyet dağılımı 23
Şekil 2. Çalışmadaki diyabet olan, olmayan ve diyabeti olup insülin kullananların varlığı 23
Şekil 3. Operasyon anındaki yaş 29
Şekil 4. Diyabet ve cinsiyet dağılımı 29
Şekil 5. Diyabet ve menopoz ilişkisi 29
Şekil 6. Primer hiperparatiroidi hastalarında diyabet ve kalsiyumun ilişkisi 31
Şekil 7. Primer hiperparatiroidi hastalarında diyabet ve fosforun ilişkisi 31
Şekil 8. Primer hiperparatiroidi hastalarında Parathormon ve diyabet ilişkisi 31
Şekil 9. Primer hiperparatiroidi hastalarında magnezyum ve diyabet ilişkisi 32
Şekil 10. Primer hiperparatiroididde diyabet ve kan lökosit ilişkisi 32
Şekil 11. Diyabet ve lenfosit miktarı ilişkisi 33
Şekil 12. Trombosit miktarı ve diyabet ilişkisi 33
Şekil 13. Diyabet ve osteoporoz ilişkisi 35
Şekil 14. Diyabet ve radius distal uç osteoporozu ilişkisi 35
Şekil 15. Primer hiperparatiroidizmde diyabet varlığının nefrolitiyazisle ilişkisi 36
Şekil 16. Primer hiperparatiroididde diyabet ve Post op hipokalsemi ilişkisi 36
Şekil 17. Primer hiperparatiroidzimde diyabet ve cerrahi sonrası remisyon ilişkisi 36
Şekil 18. Paratiroid adenomu hacmi ve operasyon yaşı arasındaki ilişki 38
Şekil 19. Paratiroid adenomu ve cinsiyet dağılımları 38
Şekil 20. Paratiroid adenomu hacmi ve alkalen fosfataz arasındaki ilişki 41
Şekil 21. Paratiroid adenomu hacmi ve eGFR ilişkisi 41
Şekil 22. Paratiroid adenomu hacmi ve parathormon arasındaki ilişki 41
Şekil 23. Paratiroid adenomu ve serum kalsiyumu arasındaki ilişki 41
Şekil 24.Paratiroid adenomu hacmi ve serum hemoglobin düzeyi 43
Şekil 25. Paratiroid adenomu hacmi ve serum hematokrit düzeyi arasındaki ilişki 43
Şekil 26. Paratiroid adenomu hacmi ve serum vitamin D düzeyi arasındaki ilişki 43
Şekil 27. Paratiroid adenomu hacmi ve 24 saatlik idrar volümü 43
Şekil 28. Paratiroid adenomu hacmi ve osteoporoz ilişkisi 44
Şekil 29. Paratiroid adenomu hacmi ve radius distal uç osteoporozu ilişkisi 44
Şekil 30. Paratiroid adenomu ağırlığı ve eGFR ilişkisi 49
Şekil 31. Paratiroid adenomu ağırlığı ve serum alkalen fosfataz düzeyi 49
Şekil 32. Paratiroid adenomu ağırlığı ve serum kalsiyum düzeyi 49
Şekil 33. Paratiroid adenomu ağırlığı ve serum parathormonu arasındaki ilişki 49
Şekil 34. Paratiroid adenomu ağırlığı ve kan hemoglobin düzeyi 51
Şekil 35. Paratiroid adenomu ağırlığı ve kan hematokrit düzeyi ilişkisi 51
Şekil 36. Paratiroid adenomu ağırlığı ve serum vitamin D düzeyi ilişkisi 51
Şekil 37. Paratiroid adenomu ağırlığı ve nötrofil/lenfosit oranı ilişkisi 51
Şekil 38 Paratiroid adenomu ağırlığı ve osteoporoz ilişkisi 53
Şekil 39. Paratiroid adenomu ağırlığı ve radius distal uç osteoporozu ilişkisi 53
Şekil 40. Paratiroid adenomu dansitesi ve operasyon anındaki yaş 56

Şekil 41. Paratiroid adenomu dansitesi ve cinsiyet dağılımı 56
Şekil 42. Paratiroid adenomu dansitesi ve kadın hasta menopoz oranı 56
Şekil 43. Paratiroid adenomu dansitesi ve operasyon yılı ilişkisi 56
Şekil 44 Paratiroid adenomu dansitesi ve serum kalsiyum düzeyi..... 57
Şekil 45. Paratiroid adenomu dansitesi ve serum parathormon düzeyi 57
Şekil 46. Paratiroid adenomu dansitesi ve kan nötrofil sayısı..... 60
Şekil 47. Paratiroid adenomu dansitesi ve kan hemoglabin düzeyi 60
Şekil 48. Paratiroid adenomu dansitesi ve kan hematokrit düzeyi 60
Şekil 49. . Paratiroid adenomu dansitesi ve ortalama platelet hacmi..... 61
Şekil 50. Paratiroid adenomu dansitesi ve nötrofil/lenfosit oranı 61
Şekil 51. Paratiroid adenomu dansitesi ve 24 saatlik idrar kalsiyum 61
Şekil 52. Paratiroid adenomu dansitesi ve 24 saatlik idrar volümü 61
Şekil 53. Paratiroid adenomu dansitesi ve osteoporoz ilişkisi..... 63
Şekil 54. Paratiroid adenomu dansitesi ve raidus distal uç osteoporozu..... 63
Şekil 55. Paratiroid adenomu dansitesi ve üriner nefrolitiyazis öyküsü..... 64
Şekil 56. Paratiroid adenomu dansitesi ve post operatif remisyon 64

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Hasta Demografik ve Klinik Özellikleri 24
Tablo 2: Laboratuvar Değerleri ve Klinik Parametreler 25
Tablo 3: Kemik Mineral Yoğunluğu ve Skorlar (L1-L4, Femur, Radius) 26
Tablo 4: Adenom Morfolojisine İlişkin Veriler ve Klinik Parametreler 27
Tablo 5: Diyabet Durumuna Göre Demografik ve Klinik Özellikler 28
Tablo 6: Diyabet Durumuna Göre Laboratuvar Değerleri 30
Tablo 7: Diyabet Durumuna Göre Laboratuvar Bulguları 32
Tablo 8: Diyabet Durumuna Göre Kemik Mineral Yoğunluğu ve Skorlar 34
Tablo 9: Diyabet Durumuna Göre Adenom Özellikleri 35
Tablo 10: Adenom Hacmine Göre Demografik ve Klinik Özellikler 38
Tablo 11: Adenom Hacmine Göre Laboratuvar Değerleri 40
Tablo 12: Adenom Hacmine Göre Laboratuvar Bulguları 42
Tablo 13: Adenom Hacmine Göre Kemik Mineral Yoğunluğu ve Skorlar 45
Tablo 14: Adenom Hacmine Göre Klinik Özellikler 46
Tablo 15: Adenom Ağırlığına Göre Demografik ve Klinik Özellikler 47
Tablo 16: Adenom Ağırlığına Göre Laboratuvar Değerleri 48
Tablo 17: Adenom Ağırlığına Göre Laboratuvar Bulguları 50
Tablo 18: Adenom Ağırlığına Göre Kemik Mineral Yoğunluğu ve Skorlar 52
Tablo 19: Adenom Ağırlığı ve Diğer Klinik Özellikler 54
Tablo 20: Adenom Dansitesine Göre Demografik ve Klinik Özellikler 55
Tablo 21: Adenom Dansitesine Göre Laboratuvar Değerleri 58
Tablo 22: Adenom Dansitesine Göre Laboratuvar Bulguları 59
Tablo 23: Adenom Dansitesine Göre Kemik Mineral Yoğunluğu ve Skorlar 62
Tablo 24: Adenom Dansitesi ve Diğer Klinik Özellikler 63

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, primer hiperparatiroidizm (PHPT) ile diabetes mellitus (DM) arasındaki klinik ve biyokimyasal ilişkiyi inceleyerek, diyabet varlığının PHPT'nin klinik seyrini nasıl etkilediğini ve PHPT'nin diyabeti potansiyel olarak nasıl etkileyebileceğini araştırmayı amaçlamaktadır.

Yöntemler: Retrospektif olarak 517 PHPT hastası değerlendirilmiş ve hastalar diyabetli ve diyabetsiz olarak iki gruba ayrılmıştır. Adenomun ağırlığı, hacmi ve yoğunluğu gibi temel özellikler; kalsiyum (Ca), paratiroid hormonu (PTH), beyaz kan hücresi sayısı (WBC), trombosit (PLT) ve D vitamini düzeyleri gibi biyokimyasal belirteçler detaylı olarak analiz edilmiştir.

Bulgular: PHPT hastalarının %24,6'sında diyabet saptanmıştır. Diyabet ile adenom özellikleri arasında doğrudan bir ilişki bulunmamakla birlikte, kan hücre sayıları ve biyokimyasal değerlerde dikkat çekici farklılıklar gözlemlenmiştir. Diyabetli hastalarda WBC, lenfosit ve PLT seviyeleri anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. Adenom hacmi >750 mm^3 olan hastalarda preoperatif serum kalsiyum ve PTH seviyeleri belirgin olarak daha yüksek, hemoglobin (HGB) ve hematokrit (HCT) değerleri ise daha düşük bulunmuştur. Ayrıca, daha büyük adenomlara sahip hastalarda D vitamini seviyelerinin daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Diyabetli hastalarda artan WBC ve PLT seviyeleri, daha aktif bir sistemik inflamatuar yanıtı düşündürmüştür.

Sonuç: PHPT ve DM'nin bir arada bulunması, her iki hastalığın klinik ve biyokimyasal profillerini karşılıklı olarak etkileyebilmektedir. Bununla birlikte, adenom morfolojisi (ağırlık, hacim ve yoğunluk) diyabet varlığı ile ilişkili bulunmamıştır. Diyabetli PHPT hastalarında belirgin inflamatuar ve hematolojik değişiklikler gözlemlenmiş, PHPT'nin neden olduğu metabolik dengesizliklerin diyabetin klinik seyrini de etkileyebileceği sonucuna varılmıştır. Bu etkileşim, her iki hastalığın yönetiminde bütüncül bir yaklaşımın benimsenmesini gerektirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Primer hiperparatiroidizm, diabetes mellitus, paratiroid adenom, klinik özellikler, biyokimyasal belirteçler.

ABSTRACT

Objective: This study aims to investigate the clinical and biochemical relationship between primary hyperparathyroidism (PHPT) and diabetes mellitus (DM), focusing on how the presence of diabetes affects the clinical course of PHPT and how PHPT potentially influences diabetes.

Methods: A retrospective evaluation of 517 PHPT patients was performed, dividing them into two groups: those with and without diabetes. Key features such as adenoma weight, volume, and density, along with biochemical markers including calcium (Ca), parathyroid hormone (PTH), white blood cell count (WBC), platelet count (PLT), and vitamin D levels were thoroughly analyzed.

Results: Diabetes was identified in 24.6% of PHPT patients. While no direct association was found between diabetes and adenoma characteristics, notable differences were observed in blood cell counts and biochemical markers. Diabetic patients had significantly higher WBC, lymphocyte, and PLT levels. Patients with adenoma volumes >750 mm^3 showed markedly elevated preoperative serum calcium and PTH levels, while hemoglobin (HGB) and hematocrit (HCT) values were lower. Additionally, lower vitamin D levels were linked to larger adenomas. Increased WBC and PLT counts in diabetic patients suggested a more active systemic inflammatory response.

Conclusion: The coexistence of PHPT and DM can mutually influence the clinical and biochemical profiles of both conditions. However, adenoma morphology (weight, volume, and density) was not associated with the presence of diabetes. Significant inflammatory and hematological changes were observed in diabetic PHPT patients, indicating that metabolic imbalances caused by PHPT may also impact the clinical course of diabetes. This interaction highlights the need for an integrated approach in managing both conditions.

Keywords: Primary hyperparathyroidism, diabetes mellitus, parathyroid adenoma, clinical features, biochemical markers.

1. GİRİŞ

1.1 Primer Hiperparatiroidizm ve Diabetes Mellitus Arasındaki Ilişki

Primer hiperparatiroidizm (PHPT) ve diabetes mellitus (DM), birbirinden bağımsız ancak potansiyel olarak birbiriyle ilişkili iki endokrin bozukluktur. PHPT, paratiroid bezlerinden aşırı paratiroid hormonu (PTH) salgılanmasıyla karakterize olup, genellikle hiperkalsemi ve kemik rezorpsiyonu ile ilişkilidir [1], [2]. DM ise kronik hiperglisemi ile seyreden bir metabolik hastalıklar grubudur ve insülin sekresyonundaki yetersizlik veya insülin direnci nedeniyle gelişir [3], [4] Bu iki durumun birlikte görülmesi, patofizyolojik mekanizmalar açısından karmaşık bir ilişkiyi ortaya koymakta ve klinik sonuçlar üzerinde önemli etkiler yaratmaktadır.

Epidemiyolojik veriler, PHPT'nin DM gelişimi üzerindeki etkisini açıkça göstermektedir. PHPT, T2DM riskini yaklaşık 1.5 ila 2 kat artırmaktadır ve başarılı paratiroidektomi operasyonu sonrası bu hastalarda kan şekeri profilleri normale dönmektedir.[5], [6]. Hiperkalseminin insülin sekresyonunu bozması ve periferal insülin direncini artırması bu artışı açıklamaktadır [7]. Benzer anlamlı ilişki tam ters açıdan ele alındığında da geçerliliğini korumaktadır.Diyabet hastalarında, D vitamininin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D seviyelerinde azalma görülebilir. Bu durum, kalsiyum emilimini azaltır ve paratiroid bezlerinin hiperaktivitesine neden olur. Diyabetik nefropati gelişen hastalarda böbreklerin fosforu atamaması sonucu hiperfosfatemi ve ardından sekonder hiperparatiroidizm ortaya çıkabilir. [8].PHPT ve DM'nin birlikte görüldüğü hastalarda, her iki durumun prevalansı da genel popülasyona göre daha yüksektir, bu da ortak risk faktörlerinin ve patofizyolojik süreçlerin varlığına işaret etmektedir [9].

PHPT ve DM'nin birlikteliği, özellikle kardiyovasküler ve renal komplikasyonlar açısından ciddi 1riskler taşımaktadır. PHPT'li DM hastalarında kardiyovasküler mortalite ve böbrek yetmezliği riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir[1]. Bu bağlamda, PHPT tanısı konan hastalarda DM riskinin, DM'li hastalarda ise PHPT riskinin düzenli olarak izlenmesi büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmanın ana hedefi, DM ile PHPT tanılı hastaların demografik ve klinik özelliklerinin arasındaki arasındaki ilişkiyi daha derinlemesine incelemektir.

2. PARATİROİD BEZİ VE FONKSİYONLARI

2.1 Paratiroid Bezinin Anatomik, Histolojik ve Embriyolojik Özellikleri

Paratiroid bezleri, kalsiyum-fosfat homeostazını düzenleyen dört küçük endokrin bezden oluşur. Genellikle tiroid bezinin arka yüzeyinde, iki superior ve iki inferior konumda bulunan paratiroid bezleri, embriyolojik varyasyonlar nedeniyle ektopik pozisyonlarda da bulunabilirler. Bezler, ortalama 30-50 mg ağırlığında, 3-8 mm çapında ve genellikle oval şekilli olup, yoğun vaskülarize bir yapıya sahiptir. Bu yapı, PTH'nin hızlı bir şekilde dolaşıma geçişini kolaylaştırır [10].Paratiroid bezleri arteriyel kanlanmalarını inferior tiroid arterinden sağlar. Özellikli olarak %15 oranında üst paratiroidler süperior tiroid arterinden ya da %5 oranında bu iki

arterinanastomozlarından kan akımı sağlar. Eğer süperior tiroid arteri, üst paratiroidin kanlanmasını sağlarsa mutlaka bezin posteriorundan giriş yapan bir arter şeklindedir. Venöz drenajları süperior, orta ve inferior tiroid venlerine olur. Bu venler de derin juguler vene dökülür. Lenfatik drenajı ise tiroid ve timus bezlerinden gelenlerle birlikte derin servikal lenf nodlarına ve paratrakeal lenf bezlerinedir.[11]

Histolojik olarak, paratiroid bezleri iki ana hücre tipinden oluşur: Şef hücreler (chief cells) ve oksifil hücreler. Şef hücreler, paratiroid hormonunun (PTH) sentez ve sekresyonundan sorumlu olan küçük, poligonal ve bazofilik hücrelerdir. Oksifil hücreler ise daha az sayıdadır ve eozinofilik sitoplazmaya sahiptir. Oksifil hücrelerin işlevi tam olarak bilinmemekle birlikte, yaşla birlikte sayılarının arttığı ve oksidatif stresle ilişkili olabileceği düşünülmektedir [12].

Üst paratiroid bezleri embriyolojik hayatta 4. brankiyal keseden, lateral tiroid ile beraber gelişir ve göç sırasında tiroid median lobuna doğru yer değiştirirler. Bundan dolayı üst paratiroid bezi sıklıkla tiroid ile birlikte bulunur, nadiren tiroid parankimi içerisinde yerleşebilir. Alt paratiroid bezleri timus ile beraber 3. brankiyal keseden kökenini alır. Göç sırasında timus ile beraber aşağı doğru inerken boyun alt kısımlarında timustan ayrılır ve tiroid alt kutbunun yakınında yer alırlar. Alt paratiroid bezlerin bu embriyolojik inişi gerçekleşmez ise üst paratiroid bezleri gibi boynun üst kısmında yerleşebilir. Bazen inişe devam ederek mediyasten içinde yer alabilir. [11]

2.1.1 PTH Yapımı

Genetik Temel ve Transkripsiyon: Parathormon (PTH) geni, insanlarda 11. kromozomun kısa kolunda (11p15.3) yer alır. Bu gen, 115 amino asitlik bir preproparathormon olarak bilinen öncü bir polipeptidi kodlar. PTH geninin transkripsiyonu, hücresel çevreye ve sistemik kalsiyum seviyelerine yanıt olarak düzenlenir. Düşük kalsiyum seviyeleri, PTH gen ekspresyonunu artırarak transkripsiyon faktörlerinin bağlanmasını ve PTH mRNA sentezini teşvik eder [13].

Preproparathormonun Sentezi ve Modifikasyonu: Preproparathormon, ribozomlar tarafından endoplazmik retikulumun (ER) membranına bağlı olarak sentezlenir. Preproparathormon, 25 amino asitlik bir sinyal peptidi içerir. Bu sinyal peptidi, polipeptidi ER membranına yönlendirir. ER'ye girdikten sonra, sinyal peptidaz enzimi bu sinyal peptidini keser ve 90 amino asitlik proparathormon oluşur. Proparathormon, ER ve Golgi aygıtında yapılan post-translasyonel modifikasyonlar sonucu olgun 84 amino asitlik PTH formuna dönüşür. Bu süreçte, polipeptid doğru katlanmasıyla disülfit bağları oluşur[13].

PTH'nin Salınımı: Olgun PTH, Golgi aygıtında sekretuar granüller içinde paketlenir ve hücre membranına taşınır. Paratiroid bezlerindeki esas hücreler, serum kalsiyum seviyelerini Ca^{2+} duyarlı reseptörler (CaSR) aracılığıyla algılar. Düşük kalsiyum seviyelerinde CaSR aktivasyonu azalır, bu da hücre içi cAMP seviyelerinin adenilat siklaz aracılığıyla artmasına neden olur. Yükselen cAMP düzeyleri, protein kinaz A (PKA) yoluyla PTH veziküllerinin hücre zarına füzyonunu ve salınımını uyarır. Yüksek kalsiyum seviyelerinde ise CaSR aktivasyonu fosfolipaz

C (PLC) ve inositol trifosfat (IP3) yolaklarını devreye sokar, bu da hücre içi kalsiyum seviyelerinin artmasına yol açarak PTH salınımını baskılar.[14].

2.1.2 PTH Eliminasyonu

2.1.2.1 Karaciğer ve Böbreklerde Yıkım: PTH'nin eliminasyonu, esas olarak karaciğer ve böbrekler tarafından gerçekleştirilir. PTH'nin biyolojik yarı ömrü kısa (yaklaşık 2-4 dakika) olup hızla yıkıma uğrar. [15], [16], [17]

Karaciğerde Yıkım: Paratiroid hormonu (PTH), karaciğerde metabolize edilir ve hepatositler tarafından alınarak çeşitli fragmanlara ayrılır. PTH, proteolitik enzimler aracılığıyla özellikle N-terminal, C-terminal ve orta bölge fragmanlarına bölünür. N-terminal bölgesi, PTH'nin biyolojik aktivitesinin merkezi olup, 5 dakikadan az bir sürede hızla metabolize edilir. N-terminal yıkımı, hormonun biyolojik aktivitesini sona erdirir. C-terminal fragmanları ise 40-50 dakika kadar dolaşımda kalabilir ve esasen böbrekler tarafından atılır [18].

Böbreklerde Yıkım:Böbreklerde, PTH'nin bir kısmı glomerüler filtrasyon yoluyla kandan temizlenir. PTH, böbrek tübüllerinde bulunan PTH1R reseptörlerine bağlanarak, kalsiyum ve fosfat dengesinin düzenlenmesinde rol oynar. PTH'nin yıkımı esas olarak karaciğer gibi organlarda gerçekleşirken, C-terminal fragmanları dolaşımda daha uzun süre kalabilir ve böbrekler tarafından idrarla atılır. Böbrek tübüllerindeki PTH1R reseptörlerinin bu süreçlerde önemli bir rolü vardır.[15]

2.1.2.2 Plazma ve Dokularda Yıkım: Plazmada ve çeşitli dokularda, PTH proteolitik enzimler (örneğin, katepsinler ve kallikreinler) aracılığıyla yıkıma uğrar. PTH'nin C-terminal ve orta bölge fragmanları, plazmada daha uzun süre kalabilir ve biyolojik olarak inaktif kabul edilir. Bu fragmanlar, böbrek fonksiyonları bozulduğunda (örneğin, kronik böbrek hastalığı durumunda) birikebilir ve plazma PTH ölçümlerinde potansiyel bir bozulma kaynağı olabilir. [15], [16]

2.1.2.3 Metabolitlerin Atılımı: Yıkım sonrası oluşan PTH metabolitleri, karaciğerden safra yoluyla bağırsaklara veya böbrekler yoluyla idrarla atılır. Böbrek fonksiyonlarının bozulduğu durumlarda, PTH'nin C-terminal fragmanları kanda birikerek sekonder hiperparatiroidizme katkıda bulunabilir. [15], [16]

2.1.3 Paratiroid Hormonunun (PTH) Biyokimyasal Etki Mekanizmaları

PTH'nin temel işlevi serum kalsiyum seviyelerini düzenlemektir. Bu işlev, PTH'nin kemik, böbrek ve gastrointestinal sistem üzerindeki etkileriyle gerçekleştirilir. PTH, hücre membranında bulunan G-protein bağlı PTH/PTHrP reseptörlerine (PTH1R) bağlanarak, adenilat siklaz aktivasyonunu ve cAMP düzeylerinin artışını tetikler[19].

1. **Kemik Doku Üzerindeki Etkileri**: PTH, kemik dokuda osteoklast aktivitesini artırarak kalsiyum ve fosfat mobilizasyonunu sağlar. Esas hücreler üzerindeki PTH1R aracılığıyla Rankl (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) ekspresyonunu artırır ve bu da

osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu teşvik eder. Osteoklastlar, kemik matrisini rezorbe ederek kalsiyum ve fosfat iyonlarını serbest bırakır. Bu mekanizma, serum kalsiyum seviyelerini artırırken, uzun süreli yüksek PTH seviyeleri kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olabilir [20].

2. **Böbrek Üzerindeki Etkileri**: PTH, böbreklerdeki distal tübüllerde kalsiyum reabsorpsiyonunu artırırken, fosfatın atılımını uyarır. Ayrıca, PTH, 25-hidroksivitamin D'nin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye dönüşümünü hızlandırarak bağırsaktan kalsiyum emilimini artırır [21], [22].
3. **Bağırsak Üzerindeki Etkileri**: PTH'nin dolaylı etkisiyle artan kalsitriol, bağırsakta kalsiyum taşıyıcı proteinlerin (calbindin-D) sentezini artırır ve ince bağırsaktan kalsiyum ve fosfat emilimini destekler [23], [24].

2.1.4PTH Salgısının Nöroendokrin Düzenlenmesi

PTH salgısı, serum iyonize kalsiyum seviyeleri tarafından feed-back mekanizması ile düzenlenir. Paratiroid bezlerinde bulunan Kalsiyum Duyarlı Reseptörler (CaSR), serum kalsiyum konsantrasyonlarındaki değişikliklere yanıt verir. Düşük kalsiyum seviyeleri CaSR aktivitesini azaltır ve PTH salgısını artırır. PTH düzeylerindeki artış, serum kalsiyum seviyelerinin normale dönmesini sağlar [25].

Fosfat metabolizması da PTH salgısını etkiler. Hiperfosfatemi, CaSR aktivitesini etkileyerek PTH salgısını artırabilir ve bu durum sekonder hiperparatiroidizme neden olabilir. Kalsitriol, PTH gen ekspresyonunu inhibe ederek PTH düzeylerini düşürür [26].

2.1.5Paratiroid Bezi Patolojileri ve PTH'nin Patofizyolojik Rolü

Primer hiperparatiroidizm (PHPT), genellikle paratiroid adenomlarından kaynaklanır ve artmış PTH sekresyonu ile karakterizedir. PHPT, hiperkalsemi, böbrek taşları, kemik hastalıkları ve nörolojik bozukluklar gibi belirtilerle kendini gösterir [26].

Hipoparatiroidizm, paratiroid bezlerinin yetersiz PTH üretimi ile karakterizedir ve hipokalsemi, tetani ve nöromüsküler irritabiliteye yol açar[27] . Bu durum, cerrahi işlemler sonrası paratiroid bezlerinin zarar görmesi veya otoimmün nedenlerle gelişebilir.

Sekonder ve tersiyer hiperparatiroidizm, uzun süreli hipokalsemi veya hiperfosfatemiye yanıt olarak paratiroid bezlerinde hiperplazi ve otonom PTH üretimi ile karakterizedir [28].

Sonuç olarak, paratiroid bezlerinin anatomisi, fizyolojisi ve PTH'nin biyokimyasal etkileri, endokrin sistemde kritik rol oynar ve bu sistemdeki bozukluklar önemli klinik sonuçlar doğurabilir. Biz çalışmamızda Primer Hiperparatiroidi kliniğine odaklanacağız.

3 PRİMER HİPERPARATİROİDİZM (PHPT)

3.1 PHPT'nin Epidemiyolojisi ve Prevalansı

Primer hiperparatiroidizm (PHPT), paratiroid bezlerinin bir veya daha fazlasında meydana gelen benign hiperplastik veya neoplastik değişiklikler nedeniyle artmış paratiroid hormonu (PTH) sekresyonu ile karakterize endokrin bir hastalıktır. Epidemiolojik çalışmalar, PHPT'nin menopoz sonrası kadınları erkeklere oranla üç kata kadar daha sık etkilediğini göstermektedir. İnsidans oranları, 100.000 yetişkin başına yıllık 21-25 yeni vaka olarak bildirilirken, yaşlanan nüfus arasında bu oranların daha da arttığı belirtilmektedir [29].

3.2 PHPT'nin Patofizyolojisi: Genetik ve Moleküler Düzeyde Değişiklikler

PHPT, genellikle tek bir paratiroid adenomu tarafından meydana gelir, ancak multiple bez hiperplazisi veya paratiroid karsinomu da bu duruma neden olabilir. Genetik predispozisyon, PHPT'nin gelişiminde önemli bir faktördür; özellikle Multiple Endokrin Neoplazi tip 1 (MEN1), MEN2 ve Hiperparatiroidizm-Jaw Tumor (HPT-JT) sendromları gibi genetik sendromlar sıklıkla PHPT ile ilişkilendirilir. Bu durumlar genellikle MEN1 geni, RET proto-onkogeni ve CDC73 (eski adıyla HRPT2) genlerindeki mutasyonlar ile karakterizedir [30], [31].

Bu genetik anomaliler, paratiroid hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunu düzenleyen sinyal yollarını etkiler. Örneğin, siklin D1'in aşırı ekspresyonu ve parafibrominin kaybı, hücre döngüsü düzenleyicilerinin inhibisyonunu azaltarak hücre proliferasyonunu artırır ve adenom gelişimini kolaylaştırır [32].

3.3 PHPT'nin Klinik Prezentasyonu ve Komplikasyonları

Primer hiperparatiroidizm (PHPT), genellikle asemptomatik hiperkalsemi ile seyreden, paratiroid bezinin aşırı parathormon (PTH) salgılaması sonucunda ortaya çıkan endokrin bir bozukluktur. PHPT, gelişmiş ülkelerde yaygın bir sağlık sorunu olup, özellikle menopoz sonrası kadınlarda daha sık görülmektedir. Klinik bulgular, hastalığın tanısı sırasında sıklıkla rastlantısal olarak saptanan **hiperkalsemi** ile ilişkilidir. Hiperkalsemi, primer hiperparatiroidizmin en önemli biyokimyasal bulgularından biridir ve hastaların klinik durumunu büyük ölçüde etkileyen bir durumdur. Hiperkalseminin fizyopatolojik etkileri çok yönlü olup, nörolojik, kardiyovasküler, renal ve gastrointestinal sistemlerde belirgin klinik sonuçlara yol açar.[33]

3.3.1 Hiperkalsemi: Tanı ve Klinik Bulgular

Hiperkalsemi, serum kalsiyum düzeylerinin normalin üstüne çıkmasıyla tanımlanır. Serum kalsiyum düzeyleri normalde 8.5-10.5 mg/dL arasında değişmektedir. Primer hiperparatiroidizmde PTH'nın aşırı salınımı kalsiyum metabolizmasında bir dizi değişikliğe neden olur. PTH, böbreklerden kalsiyum reabsorbsiyonunu artırırken, kemiklerden kalsiyum

mobilizasyonunu ve ince bağırsaklardan kalsiyum emilimini uyarır. Bunun sonucunda serum kalsiyum düzeyleri yükselir ve hiperkalsemi gelişir.

Klinik olarak hiperkalsemiye bağlı gelişen semptomlar hafiften şiddetliye kadar değişebilir. Hafif hiperkalsemi genellikle asemptomatik olabilir, ancak kalsiyum düzeyleri arttıkça semptomlar daha belirgin hale gelir. Yüksek serum kalsiyum düzeyleri, özellikle kalsiyum >12 mg/dL olduğunda, nörolojik, gastrointestinal, kardiyovasküler ve renal semptomlara neden olabilir.[33]

3.3.1.1 Nörolojik Semptomlar

Hiperkalseminin nörolojik semptomları arasında yorgunluk, kas güçsüzlüğü, depresyon, irritabilite, bilişsel fonksiyon bozuklukları ve nadiren koma gibi durumlar bulunur. Hiperkalsemi hastalarda genel bir yorgunluk ve halsizlik hissine yol açabilir. Daha ileri vakalarda bilişsel fonksiyonlarda yavaşlama ve depresyon ortaya çıkabilir. Bu nörolojik semptomlar genellikle hastanın yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilir.[34]

3.3.1.2 Kardiyovasküler Etkiler

Primer hiperparatiroidizmde görülen hiperkalsemi, kardiyovasküler sistem üzerinde de önemli etkilere sahiptir. Hiperkalsemi, ventriküler kasılma gücünde artışa neden olabilir ve elektrokardiyogramda (EKG) QT intervalinin kısalması gibi değişikliklere yol açabilir. Ayrıca, hiperkalsemi uzun vadede hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi gibi daha ciddi kardiyak sorunlara neden olabilir. . Kronik hiperkalsemi, miyokardiyal kalsifikasyonlara ve sol ventrikül hipertrofisine yol açabilir; bu da aritmik potansiyeli artırır. Ventriküler hipertrofi, kardiyak output'un azalması ve diastolik disfonksiyonla ilişkilidir ve bu durumlar atriyal fibrilasyon, ventriküler taşikardi ve potansiyel olarak ölümcül ventriküler fibrilasyona neden olabilir [35], [36].

3.3.1.3Gastrointestinal Bulgular

Hiperkalsemi, gastrointestinal sistem üzerinde de belirgin etkilere sahiptir. Bulantı, kusma, iştahsızlık, kabızlık ve abdominal ağrı gibi semptomlar sıkça rapor edilir. Bunun yanı sıra, hiperkalsemi uzun süre devam ederse, pankreatit ve peptik ülser gelişme riski artar. Kalsiyum seviyelerinin artması mide asiditesini etkileyebilir, bu da asit üretiminin artmasına ve peptik ülser gelişimine zemin hazırlayabilir. Peptik ülser, PHPT hastalarında daha sık görülen bir komplikasyon olarak kabul edilmektedir. [37]

3.3.1.4 Renal Bulgular

Böbrekler, hiperkalseminin etkilediği önemli organlardan biridir. Yüksek serum kalsiyum düzeyleri, böbreklerde kalsiyum atılımını artırarak hiperkalsiüriye yol açabilir. Hiperkalsiüri, böbrek taşı oluşumu için önemli bir risk faktörüdür. Primer hiperparatiroidizmdeki hiperkalsemi

nedeniyle hastaların yaklaşık %15-20'sinde böbrek taşı geliştiği bildirilmiştir. Uzun süreli hiperkalsemi, nefrokalsinozise, yani böbrek dokusunda kalsiyum birikimine yol açabilir. Nefrokalsinozis, böbrek fonksiyonlarının bozulmasına ve kronik böbrek hastalığına zemin hazırlayabilir. Bu nedenle, PHPT'li hastaların böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir.[1]

3.3.1.5 Kas-İskelet Sistemi Bulguları

PHPT'de, kalsiyumun kemiklerden mobilizasyonu sonucu kemiklerde mineral kaybı oluşabilir. Osteopeni veya osteoporoz gelişimi, özellikle postmenopozal kadınlarda yaygındır. PTH'nın sürekli olarak kemik dokusunda osteoklastları uyararak kemik yıkımını artırması, uzun vadede kemik yoğunluğunun azalmasına yol açar. Bu durum özellikle trabeküler kemikten başlayarak osteoporoza neden olur. Hastalarda düşük enerjili travma sonrası kırık gelişmesini ve spontan kırık görülmesine sebep olabilir. Özellikle vertebral ve non-vertebral kırık riskinin arttığı bilinmektedir.[2], [38]

4 PARATIROID BEZLERINDE GÖRÜLEN NEOPLAZILER

Paratiroid bezleri, vücudun kalsiyum homeostazını düzenleyen paratiroid hormonunu (PTH) salgılayan küçük endokrin organlardır. Paratiroid bezlerinin hastalıkları, genellikle hiperparatiroidizm veya hipoparatiroidizm ile sonuçlanır, bu da sırasıyla hiperkalsemi veya hipokalsemiye neden olabilir. Paratiroid bezlerindeki hastalıklar arasında en sık karşılaşılan durumlar paratiroid adenomları, paratiroid hiperplazisi ve paratiroid karsinomudur.

4.1 Paratiroid Adenomları: Paratiroid adenomları, genellikle primer hiperparatiroidizmin (PHPT) en yaygın nedenidir ve bir paratiroid bezinin benign, monoklonal bir hücre proliferasyonu sonucu oluşur. Paratiroid adenomları, genellikle tek bir paratiroid bezini etkiler ve bu bezde anormal derecede yüksek PTH üretimine yol açar. Bu durum, artmış serum kalsiyum seviyelerine ve buna bağlı olarak hiperkalseminin neden olduğu bir dizi klinik semptoma yol açar. Histopatolojik olarak, paratiroid adenomları iyi sınırlanmış, fibroz bir kapsül ile çevrelenmiş, genişlemiş ovoid hücre kümeleri olarak tanımlanır. Bu hücreler, normal paratiroid hücrelerinden daha fazla sayıda ve daha büyüktür, ayrıca hiperkromatik çekirdeklere sahiptirler [39], [40].

4.2 Paratiroid Hiperplazisi: Paratiroid hiperplazisi, paratiroid bezlerinin tamamının veya büyük bir kısmının büyümesi ve aşırı PTH üretimi ile karakterizedir. Bu durum, genellikle sekonder hiperparatiroidizm (SHPT) bağlamında ortaya çıkar, bu da genellikle kronik böbrek yetmezliği veya D vitamini eksikliği gibi nedenlerle gelişir. Hiperplazi, paratiroid bezlerinin yaygın bir şekilde etkilenmesine yol açar ve genellikle tüm bezlerde benzer düzeyde büyüme görülür. Histopatolojik olarak, paratiroid hiperplazisi, hücre popülasyonunda diffüz veya nodüler bir artış ile tanımlanır. Normal paratiroid dokusu ile karşılaştırıldığında, hiperplazik paratiroid dokusu daha yüksek bir hücresel yoğunluk gösterir, ancak bu durum adenomlardaki gibi monoklonal değil, poliklonal bir hücre grubudur. [41], [42].

4.3 Paratiroid Karsinomu: Paratiroid karsinomu, nadir ancak oldukça agresif bir malign neoplazmdir ve paratiroid hastalıkları arasında en ciddi olanıdır. Paratiroid karsinomu genellikle aşırı derecede yüksek PTH seviyeleri ve buna bağlı olarak şiddetli hiperkalsemi ile kendini gösterir. Karsinomlar, lokal invazyon ve uzak metastaz yapma eğilimi gösterirler ve bu durum, hastalığın yönetimini zorlaştırır. Histopatolojik olarak, paratiroid karsinomları anaplastik hücrelerle karakterize edilir, bu hücreler genellikle yüksek mitotik aktivite, vasküler ve lenfatik invazyon, nekroz alanları ve fibrozis içerir. Paratiroid karsinomu tanısı koymak zor olabilir; çünkü hücresel atipi, benign hiperplastik lezyonlardan ayırmakta zorluk yaratabilir [43].Paratiroid karsinomunda tanı, genellikle biyokimyasal bulguların yanı sıra görüntüleme ve histopatolojik inceleme ile konur. Karsinomu olan hastalar genellikle çok yüksek serum kalsiyum seviyeleri ve uygunsuz yüksek PTH düzeyleri ile başvururlar. Tanı doğrulandıktan sonra, tedavi genellikle radikal cerrahiyi içerir. Total paratiroidektomi, genellikle tercih edilen cerrahi yöntemdir, ancak invaziv hastalık durumlarında ek olarak boyun diseksiyonu gerekebilir. Paratiroid karsinomu vakalarında nüks oranı yüksektir ve bu hastalarda uzun dönem takip gereklidir. Radikal cerrahiye ek olarak, rekürren vakalarda radyoterapi ve kemoterapi gibi adjuvan tedavi seçenekleri düşünülebilir, ancak bu tedavilerin etkinliği sınırlıdır [44].

---

5 PARATİROİD ADENOMLARI

5.1 Paratiroid Adenomlarının Primer Hiperparatiroidizmdeki Rolü

Paratiroid adenomları, primer hiperparatiroidizmin (PHPT) en yaygın etiyolojik faktörüdür ve genellikle tek bir paratiroid bezinin benign, otonom hiperfonksiyonu ile karakterizedir. Bu adenomlar, paratiroid hormonu (PTH) üretimini ve salınımını düzenleyen geri bildirim mekanizmalarını aşarlar, böylece kontrolsüz PTH salınımıyla sistemik hiperkalsemiye yol açarlar. Adenomların indüklediği hiperkalsemi, kalsiyum homeostazındaki dengesizliklerle ilişkili çeşitli metabolik ve organik disfonksiyonlara sebep olur [2], [45].

Paratiroid adenomları, en sık olarak sol alt ve sağ alt paratiroid bezlerinde görülür. Paratiroid bezleri genellikle dört adet olup, iki tanesi üstte (sağ ve sol üst) ve iki tanesi altta (sağ ve sol alt) yer alır. Alt paratiroid bezleri (özellikle sol alt) daha büyük bir varyasyon gösterir ve bu nedenle bu bölgede adenom gelişimi daha yaygındır. Üst paratiroid bezleri ise daha stabil anatomik yerleşime sahip olup, bu bölgelerde adenom gelişme olasılığı alt bezlere göre biraz daha düşüktür. Ancak her bireyde anatomik farklılıklar olabileceği için, bu genelleme bireysel farklılıklar gösterebilir. Adenomların yerleşimi cerrahi girişim ve tedavi planlaması açısından önemlidir [40]

5.2 Paratiroid Adenomlarının Histopatolojik Özellikleri

Paratiroid adenomları, primer hiperparatiroidizmin (PHPT) en sık nedenlerinden biri olarak bilinen benign neoplazmlar olup, genellikle tek bir paratiroid bezinde gelişen monoklonal hücre proliferasyonu ile karakterizedir. Histopatolojik olarak paratiroid adenomları, çevresindeki normal paratiroid dokusundan fibröz bir kapsül ile ayrılmış olan genişlemiş bir hücre kitlesi olarak tanımlanır. Adenomlar, tipik olarak Şef hücreler (chief cells) tarafından oluşturulmuş olup, bu hücreler, büyük, poligonal, açık bazofilik sitoplazmaya ve merkezi olarak yerleşmiş belirgin nükleol içeren yuvarlak çekirdeklere sahiptir. Adenomlarda mitotik aktivite genellikle düşüktür, ancak büyük adenomlarda zaman zaman artmış mitoz görülebilir. Şef hücrelerin yanı sıra, oksifil hücrelerin ve şeffaf hücrelerinin (clear cells) de adenom içerisinde yer alabileceği bildirilmiştir, ancak bu hücreler genellikle daha az sayıda bulunur [46].

Adenomlarda genellikle yağ dokusu içeriği azalır ve bu durum adenomların normal paratiroid dokusundan histolojik olarak ayırt edilmesinde yardımcı bir kriter olarak kullanılır. Ayrıca, adenomların büyüklüğü ve hücresel yoğunluğu, fibrovasküler septalarla bölünmüş nodüller oluşturabilir. Adenom dokusunda görülen damarlar genellikle ince duvarlıdır ve tümör dokusu içinde homojen bir dağılım gösterir. Nekroz ve hemoraji gibi özellikler, paratiroid adenomlarında nadiren görülür ve bu durumlar genellikle malign potansiyel ile ilişkilendirilir [47].

5.3 Adenomların Benign ve Malign Potansiyeli

Paratiroid adenomları, histopatolojik olarak benign olarak kabul edilse de, bazı vakalarda malign özellikler gösterebilirler. Paratiroid adenomlarının malign potansiyele sahip olup olmadığını belirlemek için çeşitli histolojik kriterler kullanılır. Bu kriterler arasında hücresel atipi, artmış mitotik aktivite, damar invazyonu, kapsül invazyonu ve nekroz gibi özellikler bulunur. Ancak, bu kriterler, özellikle küçük biyopsi örneklerinde, benign ve malign lezyonlar arasında ayrım yapmakta her zaman yeterli olmayabilir.

Paratiroid karsinomu tanısı genellikle histolojik incelemede invazyon özellikleri gösteren lezyonlarla konur. Paratiroid adenomlarından farklı olarak, paratiroid karsinomları sıklıkla fibrozis, yoğun mitoz ve anaplastik hücre özellikleri gösterir. Ayrıca, karsinomlar genellikle daha büyük ve daha düzensiz bir yapıdadır ve çevre dokulara invazyon gösterir. Paratiroid karsinomlarında belirgin olarak görülen damar invazyonu ve fibrovasküler septaların yırtılması, malign potansiyeli destekleyen özelliklerdir [48].

Paratiroid adenomlarında, bazı moleküler değişiklikler de malign potansiyeli gösterebilir. Örneğin, siklin D1 gen amplifikasyonu, paratiroid adenomlarının yaklaşık %40-50'sinde görülür ve bu durum hücresel proliferasyonu artırarak tümör büyümesini teşvik edebilir. Bununla birlikte, siklin D1 ekspresyonunun malign potansiyelin göstergesi olup olmadığı halen tartışmalıdır. Parafibromin mutasyonları da paratiroid adenomları ile ilişkilidir ve bu mutasyonlar genellikle daha agresif bir seyir ve malignite riskinin artması ile ilişkilendirilir [49].

5.4 Adenomların Hücresel ve Moleküler Biyolojisi

Paratiroid adenomlarının hücresel biyolojisi, şef hücrelerin (chief cells) monoklonal bir proliferasyonu ile karakterizedir. Bu hücreler, normal paratiroid dokusundaki hücrelerden daha büyük ve daha yoğun sitoplazmaya sahiptir. Esas hücreler, PTH'nin ana üretim yeri olarak işlev görür ve bu hücrelerin proliferasyonu, PTH sekresyonunu artırarak hiperkalsemiye yol açar. Oksifil hücreler ise daha az sayıda bulunur ve eozinofilik sitoplazmaya sahiptirler; bu hücrelerin PTH üretimi daha düşüktür, ancak oksidatif metabolizma ile ilişkilendirilen yüksek mitokondri içeriği ile karakterize edilir [50].

Moleküler düzeyde, paratiroid adenomları, çeşitli onkogenik ve tümör baskılayıcı genlerdeki değişikliklerle ilişkilidir. Paratiroid adenomlarının yaklaşık %40-50'sinde görülen siklin D1 (CCND1) gen amplifikasyonu, G1/S hücre döngüsü geçişini düzenleyerek hücresel proliferasyonu artırır. Siklin D1'in aşırı ekspresyonu, hücre döngüsünün kontrolsüz ilerlemesine yol açarak adenom gelişimini tetikleyebilir. Ayrıca, MEN1 (multiple endocrine neoplasia type 1) gen mutasyonları da paratiroid adenomlarında sık görülür. MEN1 geni, menin adı verilen bir tümör baskılayıcı proteini kodlar ve bu proteinin kaybı, hücresel proliferasyonu ve adenom oluşumunu destekler [50], [51], [52].

Paratiroid adenomlarında epigenetik değişiklikler önemli bir rol oynamaktadır. DNA metilasyonu, histon modifikasyonları ve mikroRNA'ların (miRNA'lar) ekspresyonundaki değişiklikler, tümör hücrelerinin gen ekspresyon profillerini etkileyerek adenomların biyolojik davranışını modüle edebilir. Örneğin, siklin D1 gen ekspresyonunun DNA metilasyonu yoluyla düzenlenmesi, adenom gelişimini etkileyebilir. Ayrıca, paratiroid adenomlarında belirli miRNA'ların düzensiz ekspresyonu gözlemlenmiştir; bu miRNA'lar, hücre döngüsü, apoptoz ve hücresel stres yanıtlarını düzenleyerek tümör patogenezine katkıda bulunur.Yapılan çalışmalar, APC ve RASSF1A gibi tümör baskılayıcı genlerin promotör bölgelerinde hipermetilasyon görüldüğünü ve bu durumun gen susturulmasına yol açarak adenom gelişimine katkıda bulunabileceğini göstermiştir. Ayrıca, bazı miRNA'lar (örneğin miR-17-92 kümesi), hücre proliferasyonunu artırarak adenomun ilerlemesini destekleyebilir.Epigenetik değişikliklerin paratiroid tümörlerindeki rolü, hem benign hem de malign paratiroid neoplazmların gelişiminde etkili olup, potansiyel tedavi hedefleri olarak araştırılmaktadır[53], [54].

Paratiroid adenomlarının moleküler biyolojisinde, hücresel sinyal yolakları da kritik bir rol oynar. Wnt/β-katenin yolu, Notch sinyal yolu ve mTOR yolu gibi sinyal yolakları, paratiroid adenom hücrelerinde aktif hale gelebilir ve bu yolakların aktivasyonu, hücresel proliferasyonu, farklılaşmayı ve apoptozu etkileyerek adenomların biyolojik davranışını şekillendirebilir. Özellikle, β-katenin mutasyonları, paratiroid adenomlarının bir alt grubunda görülmüş ve bu mutasyonlar, hücresel proliferasyonu teşvik eden gen ekspresyonunu artırarak tümör gelişimini desteklemektedir [55].

6 PARATİROİD ADENOMLARINDA AĞIRLIK, HACİM VE DANSİTENİN KLİNİK ÖNEMİ

6.1 Adenom Ağırlığı ve Hacminin Klinik Sonuçlara Etkisi

Paratiroid adenomlarının ağırlığı ve hacmi, primer hiperparatiroidizmin (PHPT) klinik seyrini ve hastalığın şiddetini doğrudan etkiler. Daha büyük ve daha ağır adenomlar, artmış paratiroid hormon (PTH) üretimi ile sonuçlanır. Bu durum, serum kalsiyum seviyelerinin yükselmesine ve dolayısıyla hiperkalsemiye bağlı olarak kemik rezorpsiyonu, nefrolitiyazis, nöropsikiyatrik bozukluklar gibi komplikasyonların gelişmesine yol açar. Örneğin, 3,5 gramın üzerinde olan adenomlar dev adenom olarak sınıflandırılır ve PTH salgısında belirgin bir artışa neden olarak, hastalarda daha ciddi hiperkalsemik krizler ve kemik hastalıkları gibi klinik sorunların ortaya çıkma olasılığını artırır [56], [57].

Büyük hacimli paratiroid adenomları, komşu yapılar üzerinde baskı oluşturarak disfaji, ses kısıklığı gibi lokal semptomlara neden olabilir. Bu tür adenomların cerrahi olarak çıkarılması, boyutlarından dolayı teknik olarak daha zor olabilir ve postoperatif hipokalsemi riskini artırabilir.[58].

6.2 Dansite Ölçümleri ve Adenomların Değerlendirilmesinde Rolü

Paratiroid adenomlarının dansitesi, adenomun iç yapısını ve içerdiği hücrelerin yoğunluğunu yansıtır ve bu nedenle adenomların değerlendirilmesinde kritik bir rol oynar. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yöntemleriyle ölçülen adenom dansitesi, adenomun fibrotik yapısı, kalsifikasyon düzeyi ve vaskülaritesi hakkında bilgi sağlar. Yüksek dansiteli adenomlar, daha fazla fibrozis ve kalsifikasyon içerdiğinden, bu adenomların cerrahi rezeksiyonu genellikle daha zor olur ve nüks riski artabilir [59].

Dansite ölçümleri, özellikle heterojen yapılı adenomlarda, malign potansiyeli değerlendirmede yardımcı olabilir. Örneğin, kalsifiye ve fibrotik adenomlar, karsinom ile ayırt edilmesi zor olabilecek özellikler gösterebilir. Adenom dansitesinin değerlendirilmesi, cerrahın operatif planlamasında ve postoperatif dönemde komplikasyon riskini azaltmada önemli bir parametre olarak öne çıkar [60].

6.3 Literatürde Adenomların Morfolojik Özellikleri ile Klinik Prezentasyon Arasındaki İlişki

Paratiroid adenomlarının morfolojik özellikleri, hastalığın klinik prezentasyon ve prognozunu doğrudan etkiler. Şef hücrelerden oluşan adenomlar genellikle yüksek düzeyde PTH üretir, bu da şiddetli hiperkalsemiye ve buna bağlı olarak kemik ve böbrek sorunlarına yol açar. Buna karşılık, oksifil hücrelerden zengin adenomlar, daha düşük PTH üretimine rağmen daha agresif bir biyolojik davranış sergileyebilir ve nadiren malignite potansiyeli gösterebilir [61].

Fibrozis ve kalsifikasyon gibi histopatolojik özellikler, adenomun cerrahi olarak çıkarılabilirliğini etkiler ve postoperatif komplikasyonları öngörmede önemlidir. Kalsifikasyon ve fibrozis içeren adenomlar, daha sert ve düzensiz bir yapı sergileyerek cerrahi sırasında zorluk çıkarabilir ve bu durum, tam rezeksiyon sağlanamaması durumunda nüks riskini artırır. Ayrıca, bu tür adenomlar, postoperatif dönemde hipokalsemi gelişme riskini artırabilir [62], [63].

Bu nedenlerle, paratiroid adenomlarının morfolojik özelliklerinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi, sadece tanı koymada değil, aynı zamanda cerrahi planlama ve hastanın prognozunu belirlemede de kritik öneme sahiptir. Literatürde, adenomların morfolojik özellikleri ile klinik prezentasyonu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar, adenomların biyolojik davranışının öngörülmesinde morfolojik değerlendirmelerin önemini vurgulamaktadır.

---

7 DİYABET MELLİTUS VE ENDOKRİN SİSTEM

7.1 Diyabet Mellitusun Sınıflandırılması ve Patofizyolojisi

Diyabet mellitus (DM), kronik hiperglisemi ile karakterize edilen ve heterojen etiyolojiye sahip bir metabolik hastalık grubudur. American Diyabet Derneği'nin (ADA'nın) 2023 kılavuzlarına göre, DM iki ana kategoriye ayrılır: Tip 1 diyabet (T1DM) ve Tip 2 diyabet (T2DM). T1DM, pankreatik beta hücrelerinin otoimmün yıkımı sonucu gelişen insülin eksikliği ile karakterize edilirken, T2DM ise insülin direnci ve yetersiz insülin salgılanmasının bir kombinasyonu ile ilişkilidir. T2DM'de, özellikle yağ dokusu, karaciğer ve iskelet kası gibi organlarda glukoz metabolizması bozulur ve bu durum kronik hiperglisemiye yol açar. Her iki diyabet türü de uzun vadede kardiyovasküler hastalıklar, böbrek yetmezliği ve nöropati gibi ciddi komplikasyonlar ile sonuçlanabilir[4]

7.2 Diyabetin Endokrin Organlar Üzerindeki Etkileri

Diyabetin endokrin sisteme etkileri geniş kapsamlıdır. T1DM ve T2DM, tiroid, adrenal, hipofiz gibi endokrin bezler üzerinde direkt ve indirekt etkilere sahiptir. Diyabetin tiroid fonksiyonları üzerindeki etkisi sıklıkla göz ardı edilir; ancak diyabetik hastalar, non-diyabetik populasyona göre daha yüksek oranda hipotiroidizm ve Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün tiroid hastalıkları riski taşır [64].

Diyabet ayrıca hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksını da etkiler. Kronik hiperglisemi, hipotalamus ve hipofiz bezinin glukokortikoid ve ACTH sekresyonunu modüle edebilir, bu da adrenal yorgunluk ve stres yanıtında değişikliklere yol açabilir. Diyabetik hastalarda adrenokortikal rezerv genellikle azalmıştır, bu da enfeksiyonlara ve diğer stres durumlarına yanıt olarak yetersiz hormon üretimine neden olabilir [65].

7.3 Diyabet ve Kalsiyum-Fosfor Metabolizması Arasındaki İlişki

Diyabet, özellikle tip 1 ve tip 2 diyabet, kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerinde önemli etkilere sahiptir ve bu etkiler kemik sağlığını doğrudan etkileyebilir. Diyabet, kemik mineral yoğunluğunda (KMY) düşüşe neden olarak osteoporoz riskini artırabilir. İnsülin, anabolik bir hormon olarak kemik oluşumunu destekler; dolayısıyla insülin eksikliği, kemik yapım ve onarım süreçlerini olumsuz etkiler. Özellikle kronik hiperglisemi, kemik dokusunda glikoz bağlayıcı son ürünlerin (AGEs) birikmesine yol açarak kemik güçsüzlüğüne ve osteoklast aktivasyonunun artmasına neden olabilir. Bu durum, osteoporoz gelişimini hızlandırır ve kemik kırılganlığını artırır.

İnsülinin kemik üzerindeki etkileri, osteoblastları (kemik oluşturan hücreler) uyararak kemik formasyonunu artırmasıyla ilişkilidir. Ayrıca, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi hormonlar, kemik matriksinin oluşumunu ve kollajen sentezini destekleyerek kemik yoğunluğunu artırır. Bu nedenle insülin eksikliği, osteoporoz riskini artıran bir faktördür. Diğer yandan, diyabetin yol açtığı oksidatif stres ve inflamasyon da kemik sağlığını olumsuz etkiler ve kemik mineralizasyonunu bozabilir.

Bu bulgular, diyabetin kemik sağlığı üzerindeki etkilerinin ciddiyetini vurgulamaktadır ve osteoporoz riskinin yönetiminde önemli bir faktör olarak değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır[66].

Diyabet, paratiroid hormonunun (PTH) ve vitamin D metabolizmasının düzenlenmesini de etkiler. T1DM ve T2DM hastalarında, D vitamininin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D seviyelerinde azalma görülebilir. Bu durum, kalsiyum emilimini azaltır ve paratiroid bezlerinin hiperaktivitesine neden olur. Diyabetik nefropati gelişen hastalarda böbreklerin fosforu atamaması sonucu hiperfosfatemi ve ardından sekonder hiperparatiroidizm ortaya çıkabilir [8].

---

8 DİYABET VE PARATİROİD ADENOMLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

8.1 Primer Hiperparatioidi Ve Diyabetes Mellitus Arasındaki Ilişki

Primer hiperparatiroidizmde (PHPT) hiperkalsemi ve artmış paratiroid hormonu (PTH) seviyeleri, glikoz metabolizması üzerinde karmaşık etkiler yaratarak insülin direnci ve glikoz

homeostaz bozukluklarına neden olur. Yüksek serum kalsiyum seviyeleri, hücresel insülin sinyal yollarını bozarak periferik dokuların glikoz alımını engeller ve bu da insülin direncine yol açar. Kumar ve Gordon (1994), kronik hiperkalseminin hücresel insülin reseptör sinyalizasyonunu engelleyerek insülin duyarlılığını azalttığını ve bunun hiperglisemiye yol açarak diyabet gelişimi için zemin hazırladığını bildirmektedir. [67]

PTH'nin doğrudan metabolik etkileri, insülin salınımını ve karaciğer glikoz üretimini düzenleyerek glikoz homeostazını etkiler. PTH, hepatik glukoneogenezi artırarak açlık kan şekeri seviyelerinin yükselmesine neden olur. Ayrıca, PTH seviyelerindeki artış, lipolizi teşvik ederek serbest yağ asitlerinin birikimine yol açar ve bu da insülin etkisini daha da bozar.[68]

PHPT'ye bağlı hiperkalsemi, pankreas β-hücre fonksiyonlarını olumsuz etkileyerek insülin sekresyon bozukluklarına yol açar. Uzun süreli kalsiyum yüksekliği, insülin salınımını düzenleyen kalsiyum bağımlı mekanizmaları bozarak β-hücrelerinde insülin salınımını engeller. Uzun süreli kalsiyum toksisitesinin β-hücre canlılığını azaltabileceği ve insülin eksikliğini artırarak hiperglisemiyi kötüleştirebileceğini belirtilmektedir.[69]

8.2Diyabetin Paratiroid Fonksiyonu Üzerindeki Etkileri

Diyabetin endokrin sistem üzerinde geniş kapsamlı etkileri bulunmaktadır ve bu etkilerden biri de paratiroid bezlerinin fonksiyonları üzerinedir. Paratiroid hormonunun (PTH) salgılanması, serum kalsiyum ve fosfat dengesi üzerinde kritik bir rol oynar ve bu hormonun düzeylerindeki değişiklikler, kalsiyum metabolizmasını derinden etkileyebilir.

Diyabetin paratiroid fonksiyonu üzerindeki etkileri, doğrudan ve dolaylı olmak üzere iki temel mekanizma aracılığıyla gerçekleşir. İlk olarak, insülinin kemik ve mineral metabolizması üzerindeki doğrudan etkileri dikkate alınmalıdır. İnsülin, kemik formasyonunu destekleyici bir hormon olarak kabul edilir ve osteoblastik aktiviteyi artırarak kemik mineral yoğunluğunun korunmasına yardımcı olur. Ancak, Tip 1 diyabetli hastalarda insülin eksikliği, kemik rezorpsiyonunu artırarak serum kalsiyum seviyelerinin düşmesine neden olabilir. Bu hipokalsemi durumu, paratiroid bezlerinde PTH sekresyonunu artırarak hiperparatiroidizm gelişimine yol açabilir [5], [66].

Tip 2 diyabetli hastalarda, insülin direnci ve hiperinsülinemi, paratiroid hücre proliferasyonunu artırarak adenom gelişimine zemin hazırlayabilir. İnsülinin paratiroid hücreleri üzerindeki mitojenik etkileri, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) aracılığıyla gerçekleşir. Hiperinsülinemi, IGF-1 reseptörlerini aktive ederek hücresel proliferasyonu tetikleyebilir ve bu da adenom oluşumuna yol açabilir. Ayrıca, diyabetik hastalarda sıkça görülen hiperfosfatemi, PTH sekresyonunu artırarak sekonder hiperparatiroidizme neden olabilir ve bu durum, uzun vadede paratiroid bezlerinde hiperplazi ve adenom oluşumu ile sonuçlanabilir [5].

Diyabetin paratiroid fonksiyonu üzerindeki dolaylı etkileri ise kronik inflamasyon, oksidatif stres ve elektrolit dengesizlikleri gibi metabolik bozukluklarla ilişkilidir. Diyabetik hastalarda yaygın olarak görülen bu durumlar, paratiroid bezlerinin fonksiyonlarını olumsuz etkileyebilir. Özellikle,

hiperglisemiye bağlı olarak artan oksidatif stres, paratiroid hücrelerinde DNA hasarına ve mutasyonlara yol açarak hücresel proliferasyonu ve adenom gelişimini hızlandırabilir. Bunun yanı sıra, kronik inflamasyon, inflamatuar sitokinlerin (örn. TNF-α, IL-6) artışı ile ilişkilidir ve bu sitokinler, paratiroid hücrelerinin hiperaktivitesini tetikleyerek PTH üretimini artırabilir [70].

8.3Literatürde Diyabet ve Paratiroid Adenomları Arasındaki Olası Bağlantılar

Diyabet ve paratiroid adenomları arasındaki ilişkiyi anlamak, bu iki durumun patofizyolojik bağlantılarını ortaya koymak açısından önemlidir. Literatürdeki mevcut çalışmalar, diyabetin paratiroid adenomlarının gelişimi ve ilerlemesi üzerindeki etkilerini araştırmakta ve bu iki durum arasındaki olası biyokimyasal ve moleküler mekanizmaları incelemektedir.

Mevcut veriler, diyabetik hastalarda paratiroid adenomlarının daha sık görüldüğünü ve bu adenomların genellikle daha büyük ve daha aktif olduğunu göstermektedir. Bu durum, diyabetin paratiroid hücre proliferasyonu üzerindeki uyarıcı etkileri ile açıklanabilir. Özellikle, kronik hiperglisemiye bağlı olarak artan oksidatif stres ve inflamasyon, paratiroid hücrelerinde DNA hasarı ve genetik instabiliteye yol açarak hücresel proliferasyonu artırabilir. Bu, paratiroid adenomlarının daha hızlı büyümesine ve daha yüksek PTH üretimi ile sonuçlanmasına neden olabilir. Ancak bu fenomen yalnızca paratiroid adenomlarına özgü olmayıp vücuttaki tüm neoplaziler için geçerlidir.[70]

Diyabet ile paratiroid adenomları arasındaki bir diğer olası bağlantı, IGF-1 ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin rolü üzerinedir. Hiperinsülinemi ve IGF-1 seviyelerindeki artış, paratiroid hücrelerinde proliferatif sinyal yollarını aktive ederek adenom gelişimini kolaylaştırabilir. Bu mekanizma, özellikle Tip 2 diyabetli hastalarda daha belirgindir; çünkü bu hastalarda insülin direnci ve hiperinsülinemi, paratiroid bezlerinde hiperplazi ve adenom oluşumuna zemin hazırlayabilir [70].

Diyabet ve paratiroid adenomları arasındaki olası bir diğer bağlantı da böbrek fonksiyonları üzerindeki etkilerle ilişkilidir. Diyabetik nefropati, PTH'nin böbreklerden atılımını ve metabolizasyonunu bozarak hiperparatiroidizmin şiddetini artırabilir. Bu durum, diyabetik hastalarda PTH seviyelerinin daha yüksek olmasına ve buna bağlı olarak daha şiddetli hiperkalsemiye yol açabilir. Ayrıca, böbrek fonksiyonlarındaki bozulma, serum fosfat seviyelerinin artmasına ve bu durum da PTH sekresyonunun artmasına neden olabilir. Bu döngü, paratiroid adenomlarının büyümesini ve daha agresif bir seyir izlemesini tetikleyebilir [71].

8.4Diyabetik Hastalarda Paratiroid Adenomlarının Daha Agresif Seyredebileceğine Dair Kanıtlar

Diyabetik hastalarda paratiroid adenomlarının daha agresif seyredebileceği hipotezi, mevcut literatürde giderek daha fazla destek bulmaktadır. Diyabetin, paratiroid adenomlarının biyolojik davranışını nasıl etkilediğini anlamak, hastalığın yönetimi açısından büyük önem taşır. Diyabetin neden olduğu kronik inflamasyon, oksidatif stres ve insülin direnci gibi faktörler, paratiroid

adenomlarının patogenezinde rol oynayan kritik süreçlerdir ve bu süreçler, adenomların daha hızlı büyümesine ve daha invaziv hale gelmesine neden olabilir.

Diyabetin neden olduğu kronik hiperglisemi, hücresel seviyede oksidatif stresin artmasına neden olur. Bu artış, paratiroid hücrelerinde DNA hasarı ve mutasyonlara yol açarak genetik instabiliteye neden olabilir. Bu mutasyonlar, hücre döngüsü düzenleyicilerinin (örneğin, siklin D1) aşırı ekspresyonuna ve tümör baskılayıcı genlerin (örneğin, parafibromin) kaybına neden olabilir. Bu moleküler değişiklikler, paratiroid adenomlarının daha hızlı proliferasyon göstermesine ve potansiyel olarak malignite riskinin artmasına yol açabilir [70], [72].

Diyabetin neden olduğu kronik inflamasyon ve insülin direnci, adenomların malignite potansiyelini de artırabilir[73]. Diyabetik hastalarda, paratiroid adenomlarının daha invaziv hale gelme riski daha yüksek olabilir ve bu durum, cerrahi müdahalenin daha karmaşık hale gelmesine yol açabilir.

Sonuç olarak, diyabet ve paratiroid adenomları arasındaki ilişki, bu iki durumun patofizyolojik bağlantılarını anlamak açısından kritik öneme sahiptir. Diyabetik hastalarda paratiroid adenomlarının daha agresif seyretme potansiyeli, bu hastaların daha sıkı izlenmesi ve tedavi planlarının buna göre ayarlanması gerektiğini göstermektedir. Diyabet ve paratiroid adenomları arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması, bu hastalıkların yönetiminde yeni stratejilerin geliştirilmesine olanak sağlayabilir.

---

9 PRİMER HİPERPARATİROİDİZM VE NEFROPATİNİN PATOFİZYOLOJİSİ

Primer Hiperparatiroidizm ve Böbrek Fonksiyonları Üzerindeki Etkileri

PHPT'nin böbrek fonksiyonları üzerinde belirgin ve derin etkileri vardır; bu etkiler hiperkalsemi, hiperkalsiüri, nefrokalsinozis ve kronik böbrek hastalığı (KBH) gelişimi gibi sonuçlarla kendini gösterir. PHPT'nin nefropatiye neden olma mekanizmaları karmaşık ve multifaktöriyel olup, PTH'nin hem doğrudan böbrek fonksiyonlarına etkileri hem de PTH'nin neden olduğu hiperkalsemiye bağlı sekonder etkilerle ilişkilidir [71].

9.1 Hiperkalseminin Nefrotoksik Etkileri

PHPT'ye bağlı olarak gelişen kronik hiperkalsemi, böbrek fonksiyonlarını bozarak nefropati gelişimine yol açabilir. Hiperkalsemi, böbrek tübüllerinde kalsiyumun birikmesine ve nefrokalsinozis gelişmesine neden olabilir. Nefrokalsinozis, böbrek tübüllerinde kalsiyum fosfat kristallerinin birikmesi sonucu tübüler obstrüksiyon, interstisyel fibrozis ve nihayetinde böbrek fonksiyonlarının bozulmasına yol açar. Bu süreçte, artan kalsiyum düzeyleri, böbreklerde kalsiyum birikimini artırarak tübüler hasarı tetikler. Tübüler hasar, idrarın konsantre edilmesini

engeller ve poliüri, susuzluk ve dehidratasyon gibi semptomlara yol açabilir. Dehidratasyon, glomerüler filtrasyon hızını (GFR) azaltarak böbrek fonksiyonlarının daha da bozulmasına neden olabilir [26].

9.2 Hiperkalsiüri ve Nefrolitiyazis

PHPT'de hiperkalsemi, böbreklerde artan kalsiyum reabsorpsiyonu ile birlikte hiperkalsiüriye yol açar. Hiperkalsiüri, idrarda aşırı miktarda kalsiyum atılımı olarak tanımlanır ve bu durum, kalsiyum taşlarının oluşumunu teşvik eder. Nefrolitiyazis olarak bilinen bu durum, böbrek taşlarının böbreklerde ve idrar yollarında birikmesine yol açarak böbrek fonksiyonlarının bozulmasına neden olur. Böbrek taşları, üriner traktın obstrüksiyonuna yol açabilir ve bu durum hidronefroz, piyelonefrit ve nihayetinde böbrek yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilir [74].

9.3 PTH'nin Böbrek Tübüllerine Etkisi

PTH, böbrek tübülleri üzerinde doğrudan etkilerde bulunarak nefropati gelişimine katkıda bulunabilir. PTH, proksimal tübüllerde fosfat atılımını artırarak hipofosfatemiye yol açar. Hipofosfatemi, kemik mineralizasyonunu olumsuz etkileyerek osteomalaziye neden olabilir, ancak aynı zamanda böbreklerde kalsiyum fosfat birikimini de artırabilir. PTH'nin distal tübüllerde kalsiyum reabsorpsiyonunu artırıcı etkisi, idrarda kalsiyum atılımının artmasına (hiperkalsiüri) ve buna bağlı olarak böbrek taşlarının oluşumuna katkıda bulunur. Ayrıca, PTH'nin uzun süreli yüksek seviyeleri, böbrek tübüllerinde hücresel hasara ve fibrozise yol açabilir [75].

9.4 Sekonder Hiperparatiroidizm ve Böbrek Yetmezliği

PHPT, zamanla sekonder hiperparatiroidizme yol açabilir, özellikle böbrek fonksiyonlarının bozulduğu durumlarda. Kronik böbrek hastalığı (KBH) ilerledikçe, böbreklerin fosfat atılımı azalır ve hiperfosfatemi gelişir. Hiperfosfatemi, serum kalsiyum düzeylerini düşürerek PTH sekresyonunu daha da artırır. Bu durum, sekonder hiperparatiroidizmin gelişmesine yol açar ve bu da böbrek fonksiyonlarını daha da bozar. Böbrek fonksiyonlarının ilerleyici olarak bozulması, PTH'nin renal klirensini azaltır ve bu da serum PTH seviyelerinin sürekli olarak yüksek kalmasına neden olur. Yüksek PTH seviyeleri, kemik mineralizasyonunu daha da bozar ve renal osteodistrofi gibi ciddi kemik hastalıklarına yol açar [8].

Sekonder hiperparatiroidizmde, kronik hipokalsemiye yanıt olarak artmış PTH seviyeleri gözlemlenir. Bu durum genellikle kronik böbrek hastalığına bağlı olarak gelişir ve renal osteodistrofi, pruritus, vasküler kalsifikasyon gibi komplikasyonlara yol açar. Sekonder hiperparatiroidizm tanısında, biyokimyasal testlerle birlikte böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve D vitamini eksikliği gibi altta yatan nedenlerin araştırılması önemlidir. Tedavi, hipokalsemiyi düzeltmeyi ve PTH seviyelerini düşürmeyi amaçlar. D vitamini ve

kalsiyum takviyeleri, fosfor bağlayıcı ilaçlar ve kalsimimetik ajanlar gibi medikal tedaviler genellikle ilk tedavi seçenekleridir. İleri vakalarda cerrahi müdahale gerekebilir [76].

10 PARATİROİD ADENOMLARININ CERRAHİ TEDAVİSİNİN ÖNEMİ

10.1 Günümüzde cerrahi teknikleri ve cerrahi adaylarının seçilmesi

Paratiroid adenomlarının cerrahi olarak çıkarılması, hiperkalsemiye bağlı komplikasyonları önlemenin yanı sıra, PTH düzeylerini normalleştirerek hastanın genel sağlığını iyileştirir. Semptomatik paratiroid adenomlarının öncelikli tedavisi cerrahidir. Asemptomatik hastalarda ise belli kriterlerle cerrahi kararı verilebilir. Günümüzde paratiroid cerrahisi genellikle minimal invaziv paratiroidektomi (MIP) şeklinde uygulanır ve bu yöntem, cerrahinin hassasiyetini artırarak komplikasyon riskini azaltır. MIP'nin ana avantajı, küçük bir insizyonla yapılabilmesi ve intraoperatif PTH ölçümleriyle adenomun tamamen çıkarıldığının doğrulanabilmesidir[77].

Cerrahi tedavi sırasında, intraoperatif PTH ölçümleri, başarılı bir paratiroidektomi sağlamak için kritik bir rol oynar. Bu yöntem, adenomun çıkarılmasından sonra PTH seviyelerindeki hızlı düşüşü tespit ederek, cerrahın tüm hiperfonksiyonel dokuyu çıkardığını doğrulamasına olanak tanır. Postoperatif dönemde, hipokalsemi gelişme riski yüksektir, bu nedenle hipokalsemi açısından dikkatli olunmalıdır.[44].

10.2 Asemptomatik Paratiroid adenomlarında cerrahi endikasyonları

1) Serum kalsiyum düzeyinin normal üst sınırın 1mg/dl üzerinde olması
2) Kemik mineral dansitometri (DXA)'de kalça,distal 1/3 radius, lumbar spine, femur boyun, T skorunun -2,5 standart sapmadan daha düşük olması veya vertebral fraktür saptanması
3) Glomeruler filtrasyon hızı (GFR)<60ml/dk/1.73m^2 olması veya 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı kadınlarda 250mg/gün, erkeklerde 300mg/gün'ün üzerinde olması
4) <50 yaş olmak
bu kriterlerden birinin varlığı paratiroid adenomlarında cerrahi endikasyonudur. [78]

10.3 Paratiroid Cerrahi Teknikleri

Paratiroid adenomlarının cerrahi tedavisinde kullanılan başlıca teknikler arasında minimal invaziv paratiroidektomi (MIP), bilateral boyun eksplorasyonu ve ön kol implantasyonu bulunmaktadır. Her bir teknik, spesifik klinik senaryolara göre seçilir ve her biri belirli avantajlara sahiptir.

1. **Minimal İnvaziv Paratiroidektomi (MIP):** Bu teknik, genellikle tek adenom bulunan hastalarda kullanılır ve küçük bir insizyonla adenomun çıkarılmasını sağlar. İntraoperatif PTH ölçümleri, adenomun başarılı bir şekilde çıkarıldığını doğrulamak için kullanılır. Cerrahi sırasında, paratiroid adenomunun yerini kesin olarak belirlemek için preoperatif

görüntüleme yöntemleri (ultrasonografi ve sestamibi sintigrafi gibi) kullanılır [77]. MIP, cerrahi sürenin kısa olması ve komplikasyon riskinin düşük olması nedeniyle tercih edilir.

2. **Bilateral Boyun Eksplorasyonu:** Bu teknik, çoklu adenomlar veya ektopik paratiroid bezlerinin varlığından şüphelenildiğinde tercih edilir. Cerrah, her iki paratiroid bezini de inceleyerek patolojik dokuyu çıkarır. Bu yöntem, özellikle önceden başarısız olmuş cerrahiler veya kompleks vakalar için uygundur. Bilateral boyun eksplorasyonu, geniş cerrahi deneyim ve dikkatli planlama gerektiren bir tekniktir, ancak tüm patolojik dokunun çıkarılmasını sağlar [79].

Ön Kol İmplantasyonu: Paratiroid dokusunun tamamının çıkarılması gerektiğinde veya paratiroid bezlerinin büyük bir kısmının çıkarıldığı vakalarda, bir parça sağlıklı paratiroid dokusu ön kola implante edilir. Bu işlem, paratiroid dokusunun tamamen çıkarılmasıyla oluşabilecek hipoparatiroidizmi önlemek amacıyla yapılır. Ön kol implantasyonu, paratiroid fonksiyonunun bir kısmının korunmasını sağlar ve gerektiğinde kolayca biyopsi yapılabilir. Bu teknik, paratiroid bezlerinin tamamının çıkarılması gerektiğinde veya yeniden paratiroid fonksiyonunun sağlanması istendiğinde kullanılır.[80]

10.4 Cerrahi Sonrası Remisyon Kriterleri

Paratiroid adenomlarının cerrahi olarak çıkarılmasından sonra remisyon kriterleri, PTH ve kalsiyum seviyelerinin normale dönmesiyle belirlenir. Cerrahi müdahale sonrası PTH seviyelerinde beklenen düşüşün olması, başarılı bir remisyonun göstergesidir. Remisyonun değerlendirilmesi için takip kriterleri şunlardır:

1. **PTH Düzeyleri:** Cerrahi sonrası PTH düzeylerinin normal aralığa dönmesi remisyonun temel kriteridir. İntraoperatif PTH ölçümleri genellikle cerrahiden hemen sonra alınır ve PTH düzeylerinde %50'den fazla bir düşüş, başarılı bir cerrahiyi işaret eder. Ancak, PTH seviyelerinin düzelmesi birkaç hafta alabilir; bu nedenle, postoperatif dönemde hastaların izlenmesi gereklidir.
2. **Serum Kalsiyum Düzeyleri:** Hiperkalseminin düzelmesi, başarılı bir cerrahiyi doğrulayan bir diğer önemli kriterdir. Cerrahi sonrası serum kalsiyum seviyelerinin normal aralığa dönmesi, remisyonun başarılı olduğunu gösterir. Kalsiyum seviyeleri, cerrahi sonrası dönemde özellikle hipokalsemi gelişme riski açısından dikkatle izlenmelidir.
3. **Klinik Semptomların İyileşmesi:** Hiperkalsemiye bağlı semptomların düzelmesi, remisyonun klinik bir göstergesidir. Hastalarda cerrahi sonrası kemik ağrıları, kas güçsüzlüğü, nefrolitiyazis ve nöropsikiyatrik semptomlarda iyileşme beklenir. Semptomların devam etmesi, rezidüel hastalık veya adenomun tam olarak çıkarılamamış olabileceğini düşündürmelidir.[2]

10.5 Diyabetik Hastalarda Cerrahi Sonuçlar ve Komplikasyonlar

Diyabetik hastalarda paratiroid cerrahisi, ek zorluklar ve komplikasyonlar ile karakterizedir. Diyabet, cerrahi sonuçları etkileyebilir ve bu hastalarda postoperatif komplikasyon riskini artırabilir. Diyabetik hastalarda cerrahi sırasında karşılaşılan başlıca zorluklar şunlardır:

1. **Vasküler Komplikasyonlar:** Diyabet, vasküler sistemde mikroanjiyopati ve makroanjiyopatiye yol açarak cerrahi sırasında kanama riskini artırabilir. Ayrıca, bu vasküler hasar, yara iyileşmesinde gecikmelere ve postoperatif enfeksiyon riskinde artışa neden olabilir.
2. **Postoperatif Hipokalsemi:** Diyabetik hastalarda cerrahi sonrası hipokalsemi riski daha yüksektir. Bu durum, özellikle böbrek fonksiyonlarının bozulduğu diyabetik nefropatili hastalarda belirgindir. Hipokalsemi, postoperatif dönemde tetani, kas krampları ve kardiyak aritmiler gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle, postoperatif dönemde kalsiyum ve D vitamini takviyelerinin dikkatli bir şekilde yönetilmesi gereklidir.
3. **Kardiyovasküler Komplikasyonlar:** Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür ve cerrahi sonrası kardiyovasküler komplikasyonlar açısından dikkatli bir izleme gerektirir. Cerrahi sonrası dönemde miyokardiyal iskemi, aritmiler ve diğer kardiyovasküler olaylar açısından risk artışı söz konusudur.

Sonuç olarak, paratiroid adenomlarının cerrahi tedavisi, PHPT'nin en etkili tedavi yöntemidir ve doğru cerrahi tekniklerin uygulanması, komplikasyon riskini en aza indirgeyerek başarılı sonuçlar elde edilmesini sağlar. Özellikle diyabetik hastalarda cerrahi sonrası dönemde dikkatli bir izleme ve yönetim gereklidir. Bu hastaların cerrahi sonrası remisyon kriterlerine göre izlenmesi, uzun vadeli komplikasyonların önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir.[81]

---

11 MEVCUT ÇALIŞMALARIN ANALİZİ VE BOŞLUKLAR

Mevcut literatürde paratiroid adenomları ile diyabet arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar, bazı önemli bulgular sunmakla birlikte, bu iki durum arasındaki bağlantıyı net bir şekilde ortaya koyamamaktadır. Bu alandaki eksiklikler, hem metodolojik sınırlamalar hem de bu iki durumun karmaşık patofizyolojisinin tam olarak anlaşılmamasından kaynaklanmaktadır.

Literatürde diyabet ve paratiroid adenomlarının morfolojisi (ağırlık, dansite, hacim) arasındaki ilişki sınırlı olarak incelenmiştir. Bu çalışma ile paratiroid adenomlarının morfolojisinin; diyabet hastalığı ve klinik diğer parametrelerle ilişkisinin literatürdeki eksiklerin tamamlanması hedeflenmiştir.

12 GEREÇ VE YÖNTEM

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, paratiroid adenomları ve diyabet arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla retrospektif bir kohort çalışması tasarlandı. Araştırma, tek bir merkezde gerçekleştirilen ve primer hiperparatiroidizm (PHPT) nedeniyle paratiroidektomi uygulanmış hastaların klinik, biyokimyasal ve patolojik verilerinin incelenmesi yoluyla yapıldı. Çalışma, etik kurul onayı alınarak gerçekleştirildi ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü.

Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya, 2009-2024 yılları arasında paratiroidektomi uygulanmış olan ve histopatolojik olarak hastalığın tek adenoma bağlı olduğu kanıtlanan 18 yaş ve üzerindeki tüm hastalar tarandı.. Diyabet tanısı, hastaların tıbbi kayıtları ve mevcut ADA (Amerikan Diyabet Derneği) kriterlerine göre doğrulandı[82]. Tam veri seti olmayan ve 18 yaş altı hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Veri Toplama ve Değerlendirme

Hastaların demografik bilgileri, klinik ve biyokimyasal parametreleri (preoperatif ve postoperatif kalsiyum, fosfor, PTH, magnezyum, WBC, lenfosit, PLT, hemoglobin, hematokrit, MPV, RDW Nötrofil lenfosit oranı, platelet lenfosit oranı, GFR, kreatinin, sodyum, potasyum, ALP, 25-OH Vit D), cerrahi bulgular, adenom ağırlığı, boyutu, histopatolojik değerlendirme sonuçları retrospektif olarak toplandı. Ayrıca, paratiroid adenom morfolojisinin preoperatif ve postoperatif biyokimyasal sonuçlar üzerindeki etkisi değerlendirildi.Nefrolitiyazis varlığı hastaların preoperatif dönemderenal ve abdominal ultrasonlar incelenerek not edildi. Lomber vertebra, sol femur ve ön koldaki (distal 1/3) kemik mineral yoğunluğunu (KMY) belirlemek için GE Lunar Prodigy® 8743 densitometresi (GE Healthcare, Machelen, Belçika) kullanılmıştır. Z-skorları, yaş ve cinsiyetle uyumlu popülasyonla karşılaştırılarak hesaplanan ortalamanın standart sapmaları olarak ifade edilmiştir.

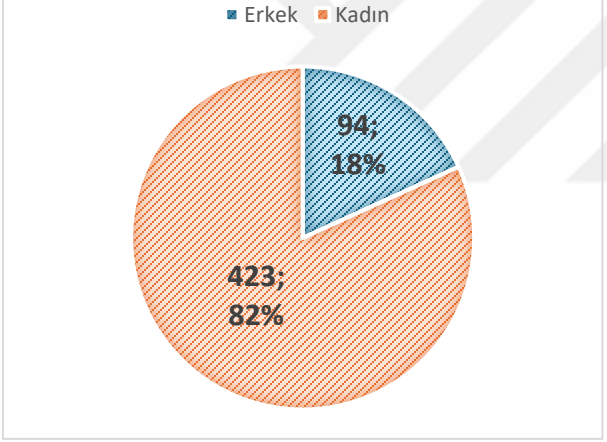
Biyokimyasal Ölçümler: Preoperatif dönemde tüm hastalardan serum kalsiyum, fosfor, PTH, ALP, magnezyum ve 25-hidroksi vitamin D seviyeleri ölçüldü. Aynı zamanda preoperatif ve postoperatif dönemde tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler ve idrar analizleri yapıldı. Hastaların postoperatif hipokalsemi ve remisyon durumu da not edildi.

Cerrahi Veriler: Paratiroidektomi sırasında elde edilen adenom örneklerinin ağırlığı vehacmiölçüldü. Adenom hacmi, üç eksenli ölçümler kullanılarak Hacim $=(R_1.R_2.R_3.\pi)/6$ formülü kullanılarak hesaplandı. (R: ÇAP)[83]Adenom dansitesi özkütle (dansite)= ağırlık/hacim formülüyle hesaplandı, dansite gruplar arasında karşılaştırıldı.Adenomlar, hacim, ağırlık ve dansite açısından medyan değerler alınarak 2'şer gruba ayrıldı

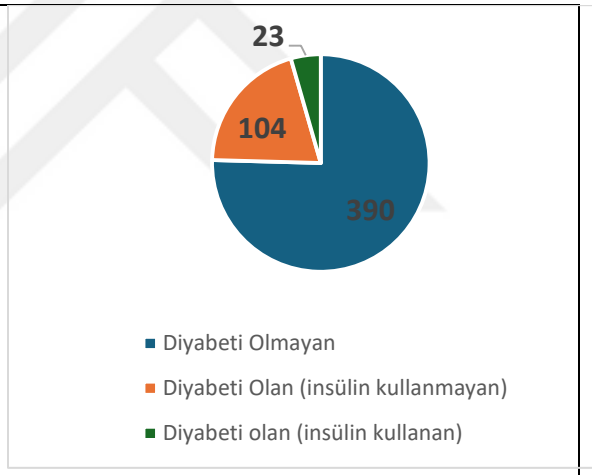
İstatistiksel yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçüldü. Dağılımı normal olan nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test kullanıldı. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanıldı.

13 BULGULAR

Bu çalışmaya, tam veri seti bulunmayan (n=74) hastaların dışlanması sonrası toplam 517 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaşları 18-84 arasında değişmekteydi. Dahil edilen hastaların 94'ü (%18,2) erkek, 423'ü (%81,8) kadındı. (Şekil-1) Çalışmaya dahil edilen hastaların 127 (%24,6)'sinin diyabeti mevcuttu. Bu 127 hastanın 23'ü operasyon esnasında insülin kullanmaktaydı. (şekil-2) Mevcut hasta populasyonunun 316'sı 2020 yılından önce opere edilmiş olup, 201 hasta 2020 yılından sonra opere edilmişti. 409 (%79,1) hastaya minimal invaziv paratiroidektomi uygulanmışken 104 (%20,1) hastaya boyun eksplorasyonu uygulanmış. 420 hastada adenomlar sağ ve sol alt pollerde konumlanmışken 74 hastada üst pollerde, 9 hastada boyun dışı konumlanmıştı. (Tablo-1)



Şekil 1. Çalışmadaki Cinsiyet dağılımı



Şekil 2. Çalışmadaki diyabet olan, olmayan ve diyabeti olup insülin kullananların varlığı

Tablo 1: HastaDemografik ve Klinik Özellikleri

		Min-Maks	Medyan	Ort.±ss/n(%)	
Operasyon Anındaki Yaş		18.0 - 84.0	54.0	53.4 ± 12.8	
Cinsiyet	Erkek			94	18.2%
	Kadın			423	81.8%
Diyabet	(-)			390	75.4%
	(+)			127	24.6%
İnsulin Kullanımı	(-)			494	95.6%
	(+)			23	4.4%
Menopoz	(-)			121	28.6%
	(+)			252	59.6%
	Bilgi yok			50	11.8%
Operasyon Yılı	2009			1	0.2%
	2010			34	6.6%
	2011			14	2.7%
	2012			21	4.1%
	2013			35	6.8%
	2014			28	5.4%
	2015			29	5.6%
	2016			30	5.8%
	2017			16	3.1%
	2018			49	9.5%
	2019			59	11.4%
	2020			25	4.8%
	2021			34	6.6%
	2022			68	13.2%
	2023			68	13.2%
	2024			6	1.2%
Operasyon Tipi	Minimal İnvaziv			409	79.1%
	Boyun Eksplorasyon			104	20.1%
	Bilgi Yok			4	0.8%
Adenom Yeri	Sağ Üst			32	6.2%
	Sağ Alt			215	41.6%
	Sol Üst			42	8.1%
	Sol Alt			205	39.7%
	Boyun Dışı			9	1.7%
	Bilgi Yok			14	2.7%

Tablo 2: Laboratuvar Değerleri ve Klinik Parametreler

	Min-Maks	Medyan	Ort.±ss
eGFR ml/dk/1.73m²	3.8 - 164.0	97.0	91.2 ± 27.0
ALP U/L	36.0 - 1417.0	100.0	144.3 ± 162.1
Na mmol/L	129.0 - 149.0	140.0	139.5 ± 2.5
K mmol/L	3.00 - 6.30	4.40	4.43 ± 0.49
Ca mg/dL			
Preop	8.1 - 14.9	10.8	10.8 ± 0.8
Postop	5.7 - 12.3	9.1	9.1 ± 1.0
P mg/dL			
Preop	0.70 - 8.30	2.60	2.70 ± 0.84
Postop	0.60 - 13.00	2.90	3.05 ± 1.12
Ca x P mg²/dL²			
Preop	0.0 - 80.0	28.1	29.0 ± 8.2
Postop	0.0 - 56.6	25.6	23.3 ± 12.0
PTH pg/mL			
Preop	42.3 - 4930.0	178.0	353.0 ± 575.9
Postop	1.2 - 1299.0	24.0	56.9 ± 119.4
Mg mg/dL	0.98 - 4.10	2.00	2.02 ± 0.32
WBC 10³/µL	2500.0 - 17270.0	6800.0	7151.6 ± 2105.0
Nötrofil %	400.0 - 14520.0	4000.0	4237.6 ± 1663.3
Lenfosit %	400.0 - 5730.0	2000.0	2148.6 ± 749.1
HGB g/dL	7.1 - 17.0	13.1	13.0 ± 1.6
HCT %	20.9 - 51.5	39.0	38.7 ± 4.5
RDW %	8.6 - 39.3	14.2	14.7 ± 2.4
PLT x10³/µL	25.7 - 547.0	243.0	249.1 ± 71.5
MPV fL	5.7 - 20.0	9.4	9.3 ± 1.7
25 OH Vitamin D ng/mL	3.0 - 86.0	17.0	19.1 ± 12.5
NLR Oran	0.22 - 10.84	1.92	2.18 ± 1.17
PLR Oran	14.0 - 442.5	117.0	127.0 ± 51.7
24 Saat İdrar Ca mg/gün	42.0 - 2247.0	330.5	362.7 ± 216.1
24 Saat İdrar Volüm mL/gün	2.9 - 13000.0	2675.0	2904.1 ± 1491.1
24 Saat İdrar Kreatinin mg/gün	26.6 - 3300.0	962.0	1002.4 ± 414.5

WBC: beyaz küre, HGB: hemoglobin, HCT%: hematokrit yüzdesi, RDW: kırmızı hücre dağılım genişliği, PLT: platelet, MPV: ortalama trombosit hacmi, NLR: nötrofil lenfosit oranı, PLR: platelet lenfosit oranı

Tablo 3: Laboratuvar Değerleri ve diğer klinik parametreler-1

	Min-Maks	Medyan	Ort.±ss
L1-L4			
KMY (gr/cm2)	0.49 - 1.92	0.99	1.02 ± 0.21
Z Skoru	-4.80 - 5.30	-1.20	-1.09 ± 1.42
T Skoru	-4.40 - 3.10	-1.90	-1.48 ± 1.49
Femur Boyun			
KMY (gr/cm2)	0.22 - 1.73	0.86	0.87 ± 0.17
Z Skoru	-5.60 - 5.30	-0.55	-0.56 ± 1.12
T Skoru	-6.50 - 5.00	-1.30	-1.29 ± 1.26
Femur Toplam			
KMY (gr/cm2)	0.36 - 1.56	0.87	0.87 ± 0.17
Z Skoru	-4.60 - 4.40	-0.70	-0.75 ± 1.15
T Skoru	-5.20 - 4.40	-1.20	-1.18 ± 1.27
Radius 1/3			
KMY (gr/cm2)	0.07 - 0.79	0.44	0.44 ± 0.13
Z Skoru	-8.40 - 2.70	-1.50	-1.60 ± 1.54
T Skoru	-8.80 - 2.70	-2.10	-2.14 ± 1.73
Patolojide adenom boyut ve ağırlığı			
Maksimum Çap I (mm)	0.0 - 88.0	20.0	20.3 ± 10.0
Maksimum Çap II (mm)	0.0 - 45.0	10.5	12.7 ± 6.4
Maksimum Çap III (mm)	0.0 - 35.0	6.0	7.5 ± 4.5
Çap1x2x3	0.0 - 54000.0	1440.0	3278.8 ± 5752.9
Ağırlık (gr)	0.10 - 976.00	1.00	7.82 ± 58.86

KMY: kemik mineral yoğunluğu, Radius 1/3: radius 1/3 distal uç

Tablo-4: Adenom morfolojisine ilişkin veriler ve diğer klinik parametreler

		Min-Maks	Medyan	Ort.±n(%)	
Postop Adenom Ağırlık (gr)	≤ 1			212	41.0%
	> 1			201	38.9%
	Bilgi Yok			104	20.1%
Adenom Hacim (mm^3)		0.0 - 28260	753,6	1716	± 3010,9
Adenom Hacim (mm^3)	≤ 750 mm^3			247	47.8%
	> 750 mm^3			249	48.2%
	Bilgi Yok			21	4.1%
Dansite(gr/cm^3)		0.00 - 1381,4	1,28	8,56	± 80
Dansite	< 1.24 g/cm^3			210	40.6%
	≥ 1.24 g/cm^3			214	41.4%
	Bilgi Yok			93	18.0%
Üriner USG de Nefrolitiyazis Öyküsü	(-)			140	27.1%
	(+)			67	13.0%
	Bilgi Yok			310	60.0%
Postop Hipokalsemi	(-)			398	77.0%
	(+)			117	22.6%
	Bilgi Yok			2	0.4%
Postop Remisyon	(-)			55	10.6%
	(+)			421	81.4%
	Bilgi Yok			41	7.9%

USG: ultrason

DİYABET VE PRİMER HİPERPARATİROİDİ ARASINDAKİ İLİŞKİYE İLİŞKİN BULGULAR

Diyabet olan grupta ***operasyon anındaki yaş*** diyabet olmayan gruptan anlamlı ($p<0.001$) olarak daha yüksekti. Diyabet olan grupta ***kadın hastaların oranı*** diyabet olmayan gruptan anlamlı ($p=0.001$) olarak daha yüksekti. (Tablo 4)

Diyabet olan grupta ***menopoz oranı*** diyabet olmayan gruptan anlamlı ($p<0.001$) olarak daha yüksekti. (Tablo 4)

Diyabet olan ve olmayan gruplar arasında ***operasyon yılı, operasyon tipi*** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4)

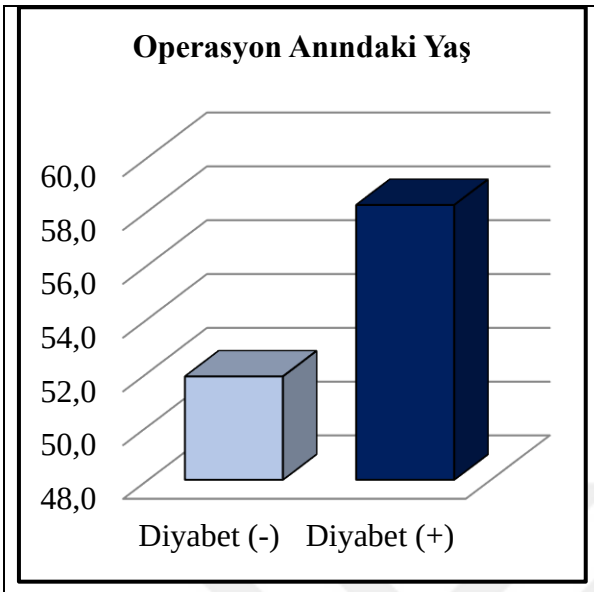
Diyabet olan ve olmayan gruplar arasında ***adenom yeri*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4)

Tablo 5: Diyabet Durumuna Göre Demografik ve Klinik Özellikler

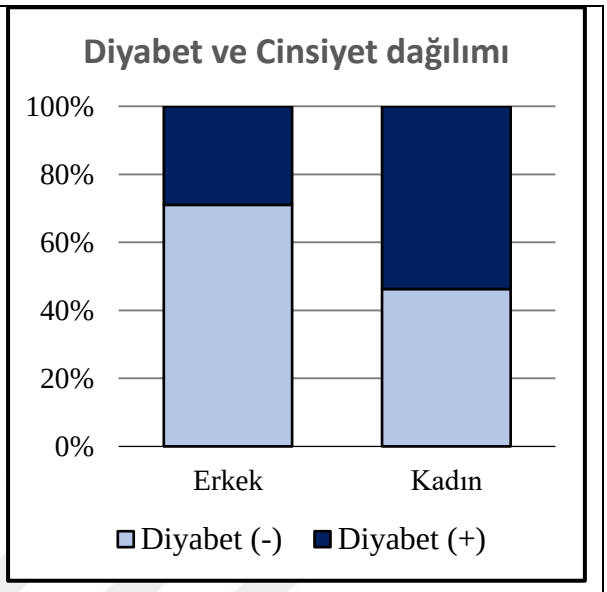
		Diyabet (-)			Diyabet (+)			p	
		Ort.±ss/n(%)		Medyan	Ort.±ss/n(%)		Medyan		
Operasyon Anındaki Yaş		51.8 ± 13.0		52.0	58.2 ± 11.0		59.0	***0.000***	m
Cinsiyet	Erkek	83	21.3%		11	8.7%		***0.001***	X^2
	Kadın	307	78.7%		116	91.3%			
İnsulin Kullanımı	(-)	390	100.0%		104	81.9%		***0.000***	X^2
	(+)	0	0.0%		23	18.1%			
Menopoz	(-)	105	38.9%		16	15.5%		***0.000***	X^2
	(+)	165	61.1%		87	84.5%			
Operasyon Yılı	< 2020	236	60.5%		80	63.0%		0.619	X^2
	≥ 2020	154	39.5%		47	37.0%			
Operasyon Tipi									
Minimal İnvaziv		315	81.6%		94	74.0%		0.065	X^2
Boyun Eksplorasyon		71	18.4%		33	26.0%			
Adenom Yeri									
Sağ Üst		23	6.1%		9	7.3%			
Sağ Alt		166	43.8%		49	39.5%			
Sol Üst		28	7.4%		14	11.3%		0.122	X^2
Sol Alt		158	41.7%		47	37.9%			
Boyun Dışı		4	1.1%		5	4.0%			

[m] Mann-whitney u test / [X^2] Ki-kare test

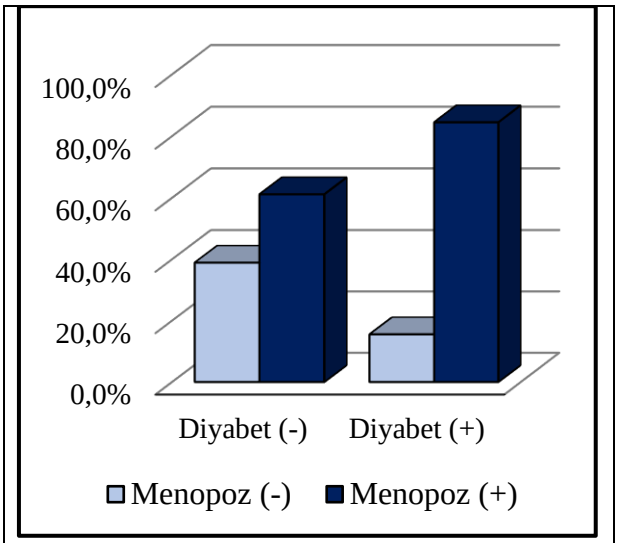
p değeri < 0.05 olanlar kalın puntoyla belirtilmiştir.



Şekil 3. Operasyon anındaki yaş



Şekil 4. Diyabet ve cinsiyet dağılımı



Şekil 5. Diyabet ve menopoz ilişkisi

Diyabet olan ve olmayan gruplar arasında ***eGFR, ALP, Na, K*** değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 6)

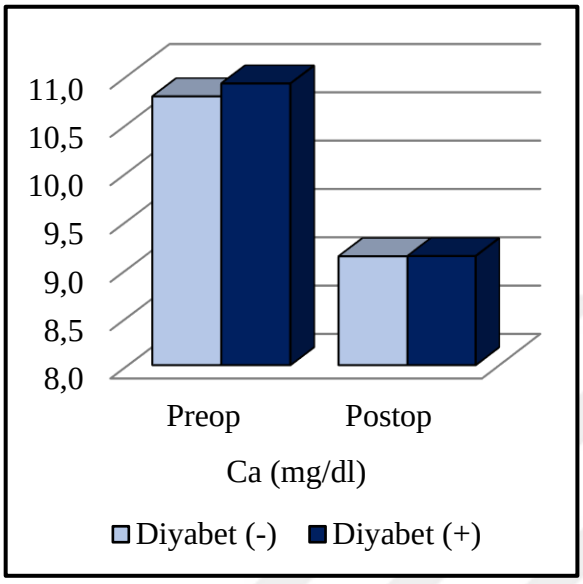
Diyabet olan ve olmayan gruplar arasında ***preop, postop Ca*** değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Diyabet olan ve olmayan gruplar arasında ***preop, postop P*** değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Diyabet olan ve olmayan gruplar arasında ***preop, postop CaxP*** değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 6)

Diyabet olan ve olmayan gruplar arasında ***preop, postop PTH*** değeri anlamlı (p>0.05) olarak farklılık göstermemiştir. (Tablo 6)

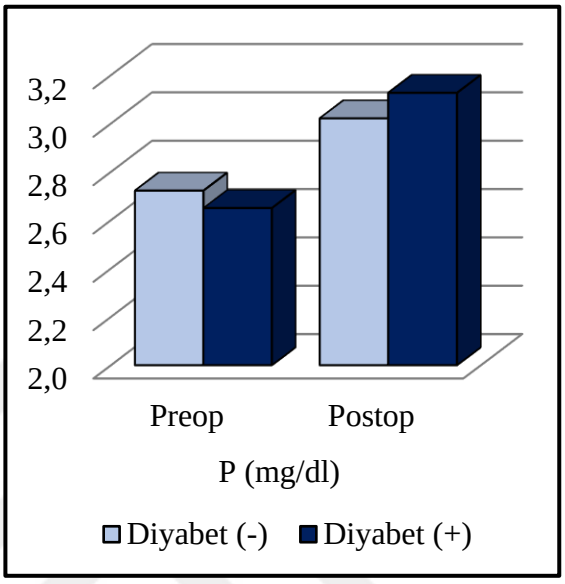
Tablo 6: Diyabet Durumuna Göre Laboratuvar Değerleri ve Preoperatif ve karşılaştırma

	Diyabet (-)		Diyabet (+)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
eGFR (ml/dk/1.73m²)	92.4 ± 27.9	98.0	87.6 ± 23.9	93.0	0.054 [m]
ALP (U/L)	148.6 ± 173.2	100.0	129.4 ± 114.7	103.5	0.737 [m]
Na (mmol/L)	139.4 ± 2.6	139.0	139.5 ± 2.5	140.0	0.453 [m]
K (mmol/L)	4.43 ± 0.50	4.40	4.46 ± 0.45	4.50	0.451 [m]
Ca(mg/dL)					
Preop	10.8 ± 0.8	10.7	10.9 ± 0.9	10.9	0.117 [m]
Postop	9.1 ± 1.0	9.1	9.1 ± 0.9	9.1	0.979 [t]
P (mg/dL)					
Preop	2.72 ± 0.89	2.60	2.65 ± 0.66	2.60	0.757 [m]
Postop	3.02 ± 1.18	2.84	3.13 ± 0.96	3.15	0.085 [m]
Ca x P(mg²/dL²)					
Preop	29.1 ± 8.7	28.1	28.7 ± 6.6	28.3	0.772 [m]
Postop	22.3 ± 12.2	25.4	26.1 ± 10.9	26.4	0.135 [m]
PTH(pg/mL)					
Preop	376.9 ± 606.8	184.0	282.3 ± 467.7	160.0	0.107 [m]
Postop	63.0 ± 135.6	25.0	39.0 ± 41.3	21.1	0.192 [m]

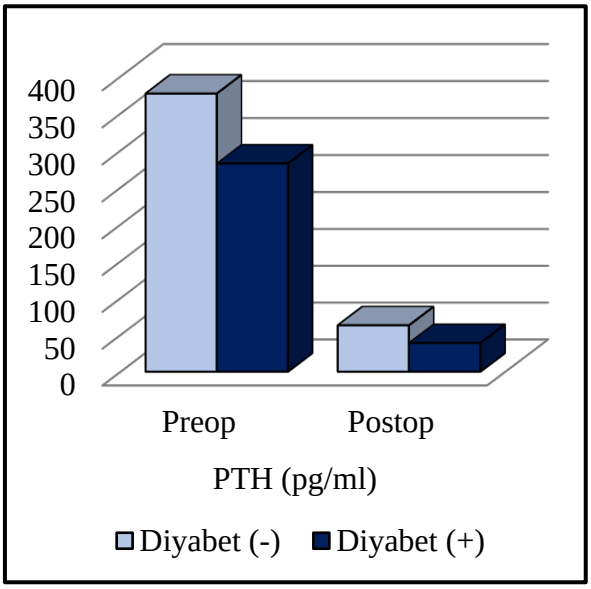
[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test
GFR: glomeruler filtrasyon hızı, ALP: alkalen fosfataz, Preop: preoperatif, postop: postoperatif, PTH: parathormon



Şekil 6. Primer hiperparatiroidi hastalarında diyabet ve kalsiyumun ilişkisi



Şekil 7. Primer hiperparatiroidi hastalarında diyabet ve fosforun ilişkisi



Şekil 8. Primer hiperparatiroidi hastalarında Parathormon ve diyabet ilişkisi

Diyabet olan grupta ***Mg*** değeri diyabet olmayan gruptan anlamlı (p<0.001) olarak daha düşüktü. Diyabet olan grupta ***WBC***(p=0.015), ***lenfosit***(p=0.004), ***PLT***(p=0.014***)***değeri diyabet olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. Diyabet olan ve olmayan gruplar arasında ***nötrofil, HGB, HCT, RDW, MPV, 25 OH vitamin D, NLR, PLR*** değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7)

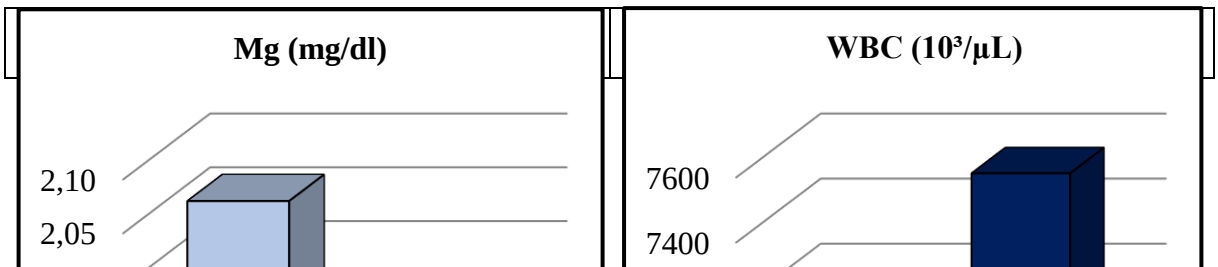
Diyabet olan ve olmayan gruplar arasında ***24 saat idrar Ca/idrar volüm/idrar kreatinin*** değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7)

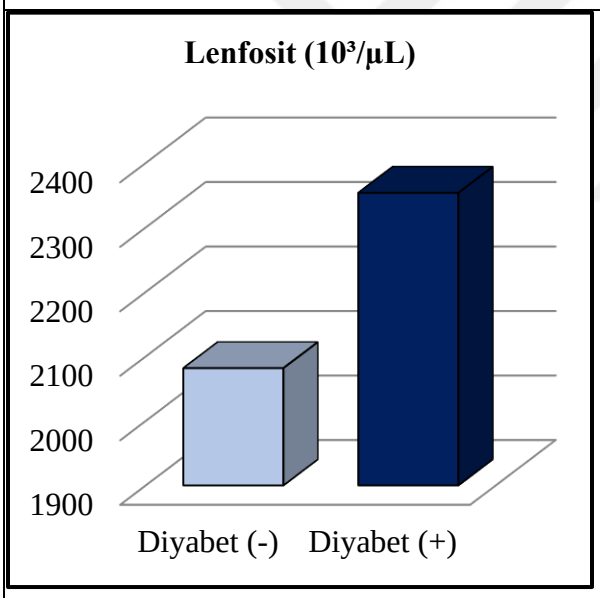
Tablo 7: Diyabet Durumuna Göre Laboratuvar Bulguları

	Diyabet (-)		Diyabet (+)		p^m
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Mg mg/dL	2.06 ± 0.28	2.10	1.91 ± 0.41	1.90	***0.000***
WBC $10^3/\mu L$	7019.3 ± 2007.8	6685.0	7553.9 ± 2339.1	7100.0	***0.015***
Nötrofil $10^3/\mu L$	4171.5 ± 1609.5	3900.0	4441.8 ± 1811.1	4080.0	0.145
Lenfosit $10^3/\mu L$	2081.7 ± 681.1	2000.0	2353.7 ± 899.6	2300.0	***0.004***
HGB g/dL	13.0 ± 1.7	13.2	12.8 ± 1.4	12.8	0.051
HCT %	38.8 ± 4.6	39.2	38.5 ± 3.9	38.7	0.200
RDW %	14.6 ± 2.4	14.2	14.8 ± 2.2	14.4	0.312
PLT $10^3/\mu L$	244.5 ± 70.0	239.0	263.0 ± 74.6	256.0	***0.014***
MPV fL	9.2 ± 1.5	9.3	9.6 ± 1.9	9.5	0.132
25 OHD ng/mL	19.3 ± 12.6	17.0	18.6 ± 12.2	16.4	0.654
NLR Oran (Nötrofil/Lenfosit)	2.20 ± 1.14	1.93	2.12 ± 1.29	1.84	0.290
PLR Oran (PLT/Lenfosit)	128.1 ± 52.9	117.7	123.6 ± 48.2	113.7	0.334
24 Saat İdrar Ca mg/gün	366.5 ± 225.7	327.0	351.8 ± 187.0	333.0	0.914
24 Saat İdrar Volüm mL/gün	2932.8 ± 1563.6	2700.0	2819.0 ± 1262.0	2550.0	0.654
24 Saat İdrar Kreatinin mg/gün	1019.0 ± 442.1	974.0	971.1 ± 360.3	947.0	0.706

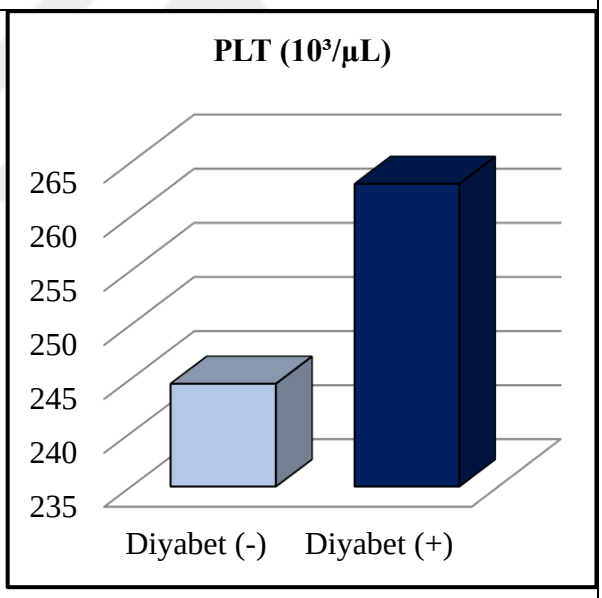
[m] Mann-whitney u test

WBC: beyaz küre, HGB: hemoglobin, HCT%: hematokrit yüzdesi, RDW: kırmızı hücre dağılım genişliği, PLT: platelet, MPV: ortalama trombosit hacmi, NLR: nötrofil lenfosit oranı, PLR: platelet lenfosit oranı





Şekil 11. Diyabet ve lenfosit miktarı ilişkisi



Şekil 12. Trombosit miktarı ve diyabet ilişkisi

Diyabet olan ve olmayan gruplar arasında ***L1-L4KMY (gr/cm2) değeri, L1-L4 Z skoru, T skoru*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 8)

Diyabet olan ve olmayan gruplar arasında ***femur boyunKMY (gr/cm2), femur boyun Z skoru, T skoru***anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 8)

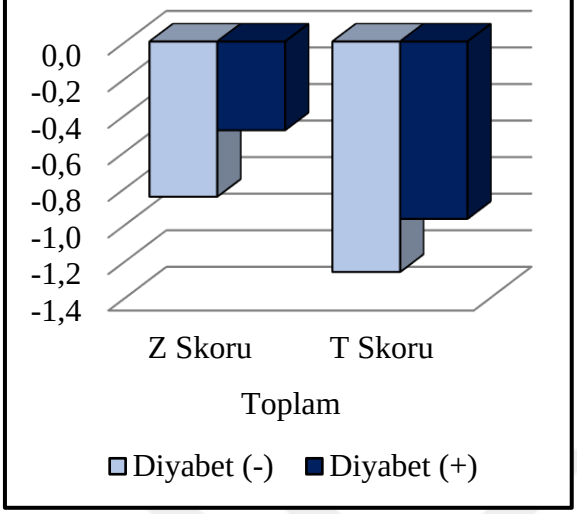
Diyabet olan ve olmayan gruplar arasında ***femur toplam KMY (gr/cm2) değeri, femurtoplam T skoru***anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Diyabet olan grupta ***femur toplam Z skoru*** diyabet olmayan gruptan anlamlı (p=0.034) olarak daha yüksekti. (Tablo 8)

Diyabet olan ve olmayan gruplar arasında ***radius distal uçKMY (gr/cm2) değeri, radius distal uç Z skoru, T skoru***anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 8)

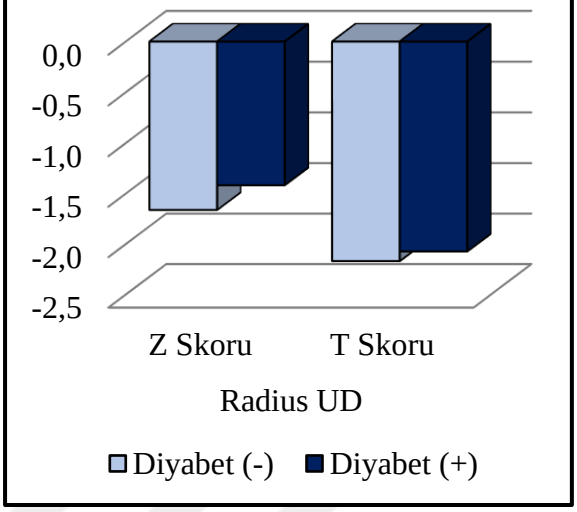
Tablo 8: Diyabet Durumuna Göre Kemik Mineral Yoğunluğu ve Skorlar

	Diyabet (-)		Diyabet (+)		p	
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan		
L1-L4						
KMY (gr/cm2) (g/cm²)	1.02 ± 0.21	0.99	1.04 ± 0.22	1.01	0.546	m
Z Skoru	-1.14 ± 1.40	-1.20	-0.95 ± 1.48	-1.00	0.353	m
T Skoru	-1.56 ± 1.60	-1.90	-1.26 ± 1.09	-1.40	0.149	m
Femur Boyun						
KMY (gr/cm2)	0.86 ± 0.18	0.86	0.87 ± 0.17	0.87	0.890	t
Z Skoru	-0.59 ± 1.14	-0.60	-0.49 ± 1.05	-0.40	0.456	m
T Skoru	-1.30 ± 1.30	-1.30	-1.26 ± 1.17	-1.25	0.821	m
Femur Toplam						
KMY (gr/cm2)	0.86 ± 0.17	0.87	0.90 ± 0.15	0.91	0.102	m
Z Skoru	-0.85 ± 1.18	-0.80	-0.49 ± 1.02	-0.50	***0.034***	t
T Skoru	-1.26 ± 1.29	-1.20	-0.97 ± 1.20	-0.95	0.129	t
Radius 1/3						
KMY (gr/cm2)	0.44 ± 0.12	0.43	0.46 ± 0.14	0.45	0.434	t
Z Skoru	-1.66 ± 1.50	-1.60	-1.42 ± 1.66	-1.30	0.408	t
T Skoru	-2.17 ± 1.70	-2.00	-2.07 ± 1.82	-2.30	0.139	t

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test
Radius 1/3: radius 1/3 distal uç



Şekil 13. Diyabet ve osteoporoz ilişkisi



Şekil 14. Diyabet ve radius distal uç osteoporozu ilişkisi

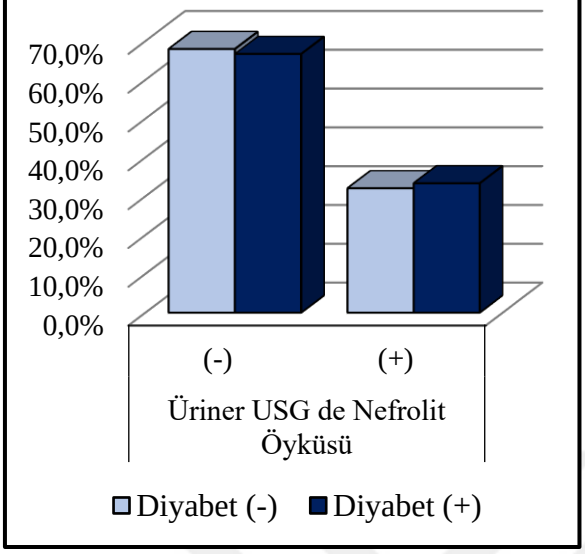
Diyabet olan ve olmayan gruplar arasında ***adenom ağırlığı, adenom volüm, Dansite***anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 9)

Diyabet olan ve olmayan gruplar arasında ***üriner USG de nefrolitiyazisöyküsü*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 9)Diyabet olan ve olmayan gruplar arasında ***postop hipokalsemi, remisyon oranı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 9)

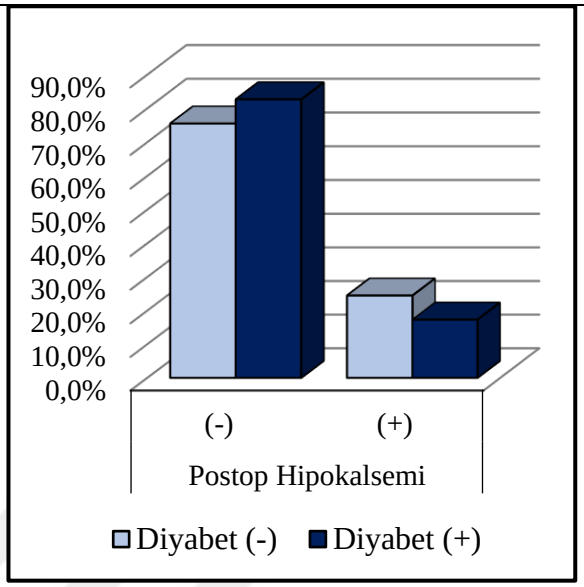
Tablo 9: Diyabet Durumuna Göre Adenom Özellikleri

		Diyabet (-)		Diyabet (+)		p	
		Ort.±ss/n(%)	Medyan	Ort.±ss/n(%)	Medyan		
Adenom Ağırlık (gr)		9.82 ± 68.06	1.00	1.97 ± 2.55	1.12	0.992	m
Adenom Volüm		1728 ± 3148	732	1677 ± 2568	785	0.629	m
Dansite		1.32 ± 11.57	0.16	0.34 ± 1.05	0.15	0.544	m
Üriner USG de NefrolitiyazisÖyküsü	(-)	106	67.9%	34	66.7%	0.865	X^2
	(+)	50	32.1%	17	33.3%		
Postop Hipokalsemi	(-)	293	75.5%	105	82.7%	0.095	X^2
	(+)	95	24.5%	22	17.3%		
Postop Remisyon	(-)	39	10.9%	16	13.6%	0.432	X^2
	(+)	319	89.1%	102	86.4%		

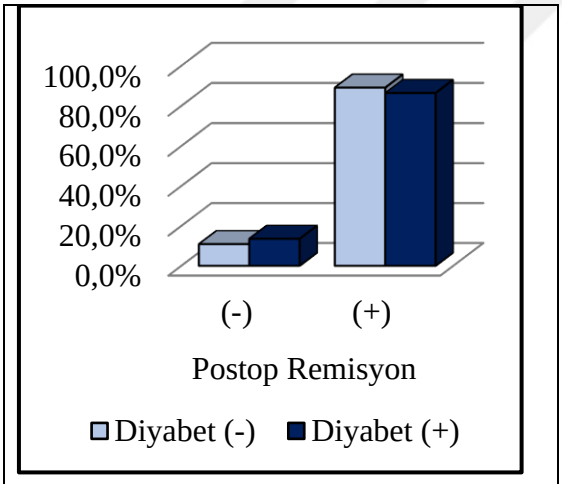
[m] Mann-whitney u test / [X^2] Ki-kare test



Şekil 15. Primer hiperparatiroidizmde diyabet varlığının nefrolitiyazisle ilişkisi



Şekil 16. Primer hiperparatiroidide diyabet ve Post op hipokalsemi ilişkisi



Şekil 17. Primer hiperparatiroidizmde diyabet ve cerrahi sonrası remisyon ilişkisi

ADENOM HACMİ

Çalışmadaki hastalar 750 mm³ medyan değeri kullanılarak hacim açısından 2 gruba ayrılmıştır.

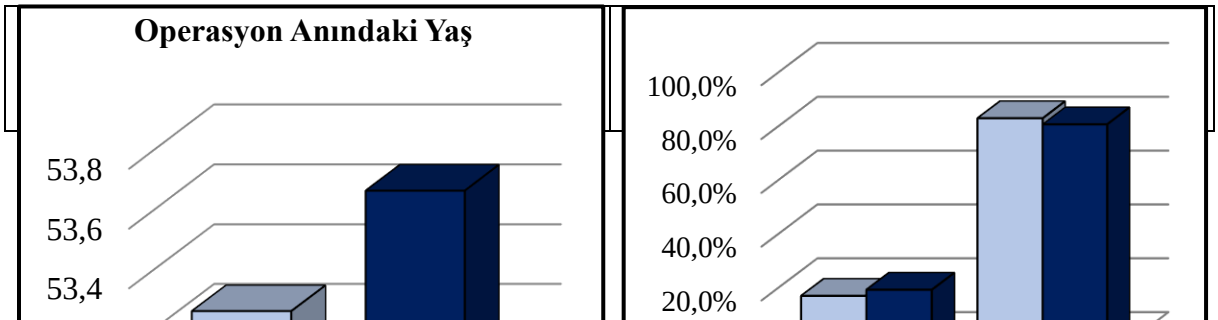
Adenom hacim ≤ 750 mm³ ve >750 mm³ olan gruplar arasında ***operasyon anındaki yaş, cinsiyet dağılımı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 9)Adenom hacim ≤ 750 mm³ ve >750 mm³ olan gruplar arasında ***diyabet oranı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Adenom hacim ≤ 750 mm³ ve >750 mm³ olan gruplar arasında ***insülin kullanım oranı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 10)

Adenom hacim ≤ 750 mm³ ve >750 mm³ olan gruplar arasında ***menopoz oranı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 9)Adenom hacim ≤ 750 mm³ ve >750 mm³ olan gruplar arasında ***operasyon yılı, operasyon tipi*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Adenom hacim ≤ 750 mm³ ve >750 mm³ olan gruplar arasında ***adenom yeri*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 10)

Tablo 10: Adenom Hacmine Göre Demografik ve Klinik Özellikler

		Adenom Hacim ≤ 750 mm³			Adenom Hacim>750 mm³			p	
		Ort.±ss/n(%)		Medyan	Ort.±ss/n(%)		Medyan		
Operasyon Anındaki Yaş		53.3 ± 12.8		56.0	53.7 ± 12.8		53.0	0.940	m
Cinsiyet	Erkek	42	17.0%		48	19.3%		0.511	X²
	Kadın	205	83.0%		201	80.7%			
Diyabet	(-)	187	75.7%		184	73.9%		0.642	X²
	(+)	60	24.3%		65	26.1%			
İnsulin Kullanımı	(-)	237	96.0%		236	94.8%		0.535	X²
	(+)	10	4.0%		13	5.2%			
Menopoz	(-)	57	32.0%		58	32.0%		0.996	X²
	(+)	121	68.0%		123	68.0%			
Operasyon Yılı	< 2020	150	60.7%		147	59.0%		0.701	X²
	≥ 2020	97	39.3%		102	41.0%			
Operasyon Tipi									
Minimal İnvaziv		197	81.1%		196	78.7%		0.515	X²
Boyun Eksplorasyon		46	18.9%		53	21.3%			
Adenom Yeri									
Sağ Üst		16	6.7%		16	6.5%		0.284	X²
Sağ Alt		101	42.3%		105	42.7%			
Sol Üst		13	5.4%		26	10.6%			
Sol Alt		105	43.9%		94	38.2%			
Boyun Dışı		4	1.7%		5	2.0%			

m Mann-whitney u test / X² Ki-kare test



Adenom hacim ≤ 750 mm³ ve >750 mm³ olan gruplar arasında ***eGFR, Na, K*** değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Adenom hacim>750 mm³ olan grupta ***ALP*** değeri adenom hacim ≤ 750 mm³ olan gruptan anlamlı (p<0.001) olarak daha yüksekti. (Tablo 11)

Adenom hacim>750 mm³ olan grupta ***preop Ca*** değeri adenom hacim ≤ 750 mm³ olan gruptan anlamlı (p<0.001) olarak daha yüksekti. Adenom hacim ≤ 750 mm³ ve >750 mm³ olan gruplar arasında ***postop Ca*** değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 11)

Adenom hacim ≤ 750 mm³ ve >750 mm³ olan gruplar arasında ***preop, postop P*** değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Adenom hacim ≤ 750 mm³ ve >750 mm³ olan gruplar arasında ***preop, postop CaxP*** değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 11)

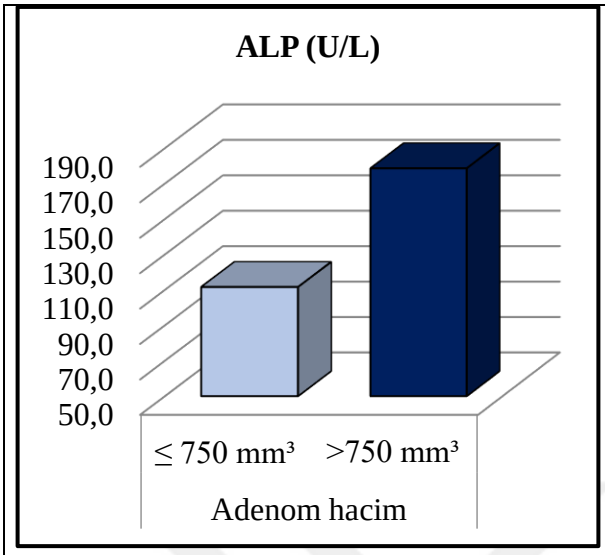
Adenom hacim>750 mm³ olan grupta ***preop PTH*** değeri adenom hacim ≤ 750 mm³ olan gruptan anlamlı (p<0.001) olarak daha yüksekti. Adenom hacim ≤ 750 mm³ ve >750 mm³ olan gruplar arasında ***postop PTH*** değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 11)

Tablo 11: Adenom Hacmine Göre Laboratuvar Değerleri

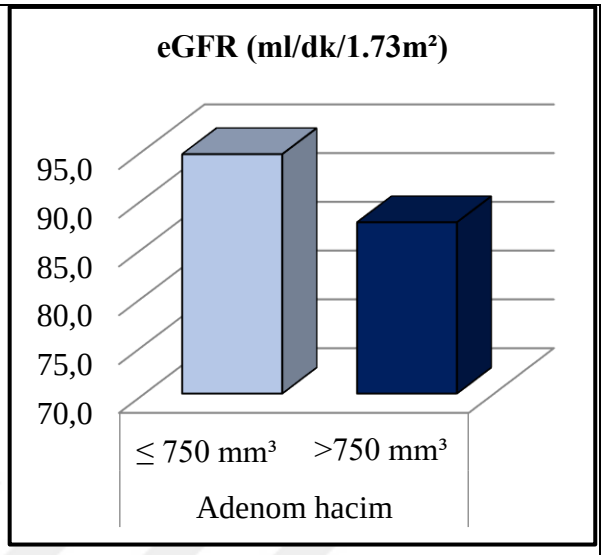
	Adenom Hacim ≤ 750 mm³		Adenom Hacim>750 mm³		p^m
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
eGFR ml/dk/1.73m²	94.5 ± 25.0	98.9	87.5 ± 28.5	94.0	0.060
ALP U/L	111.6 ± 73.1	96.0	178.6 ± 213.9	108.0	***0.000***
Na mmol/L	139.6 ± 2.5	140.0	139.3 ± 2.5	140.0	0.344
K mmol/L	4.45 ± 0.47	4.40	4.41 ± 0.52	4.40	0.518
Ca mg/dL					
Preop	10.7 ± 0.8	10.7	11.0 ± 0.9	10.9	***0.000***
Postop	9.12 ± 0.96	9.10	9.14 ± 0.99	9.10	0.913
P mg/dL					
Preop	2.69 ± 0.66	2.60	2.72 ± 0.99	2.60	0.546
Postop	3.13 ± 1.20	3.00	3.00 ± 1.07	2.90	0.292
Ca x P mg²/dL²					
Preop	28.5 ± 6.3	27.9	29.5 ± 9.9	28.4	0.541
Postop	21.8 ± 12.2	25.0	24.7 ± 11.7	26.0	0.313
PTH pg/mL					
Preop	238.2 ± 399.9	152.0	456.3 ± 687.2	209.0	***0.000***
Postop	50.1 ± 95.7	22.8	57.0 ± 109.0	26.0	0.560

[m] Mann-whitney u test

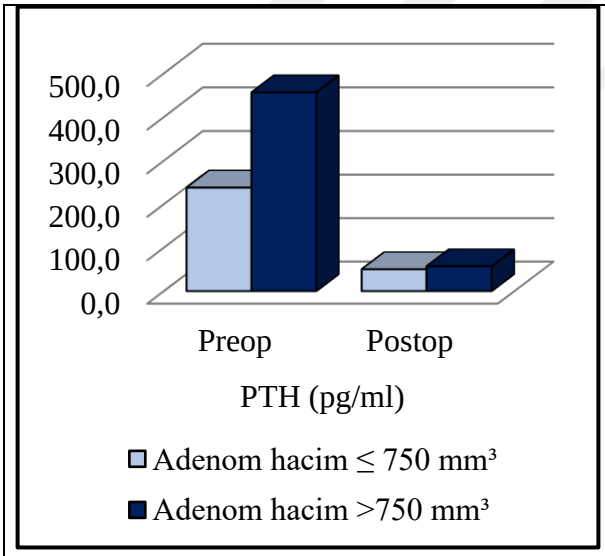
GFR: glomeruler filtrasyon hızı, ALP: alkalen fosfataz, Preop: preoperatif, postop: postoperatif, PTH: parathormon



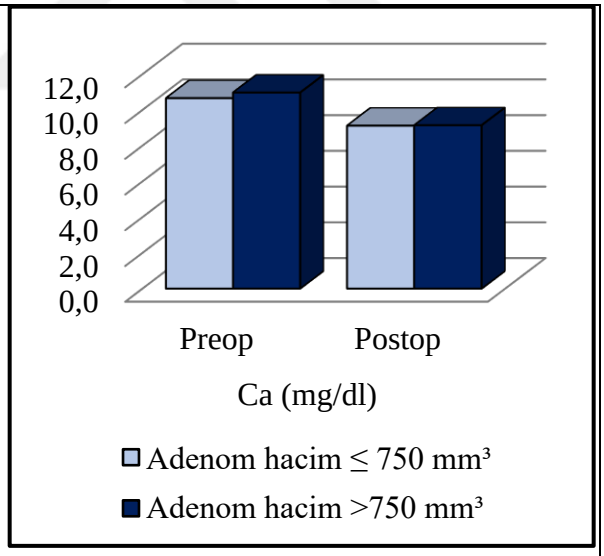
Şekil 20. Paratiroid adenomu hacmi ve alkalen fosfataz arasındaki ilişki



Şekil 21. Paratiroid adenomu hacmi ve eGFR ilişkisi



Şekil 22. Paratiroid adenomu hacmi ve parathormon arasındaki ilişki



Şekil 23. Paratiroid adenomu ve serum kalsiyumu arasındaki ilişki

Adenom hacim ≤ 750 mm³ ve >750 mm³ olan gruplar arasında ***Mg, WBC, nötrofil, lenfosit, RDW, PLT, MPV, NLR, PLR*** değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 12)

Adenom hacim>750 mm³ olan grupta ***HGB***(p<0.001), ***HCT***(p<0.001), ***25 OH vitamin D***(p=0.032) değeri adenom hacim ≤ 750 mm³ olan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü. (Tablo 12)

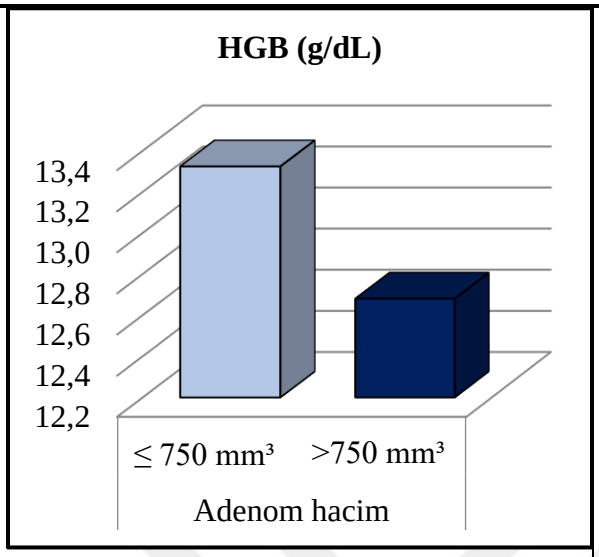
Adenom hacim ≤ 750 mm³ ve >750 mm³ olan gruplar arasında ***24 saat idrar Ca, idrar kreatinin*** değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Adenom hacim>750 mm³ olan grupta ***24 saat idrar volüm değeri*** adenom hacim≤ 750 mm³ olan gruptan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksekti. (Tablo 12)

Tablo 12: Adenom Hacmine Göre Laboratuvar Bulgular

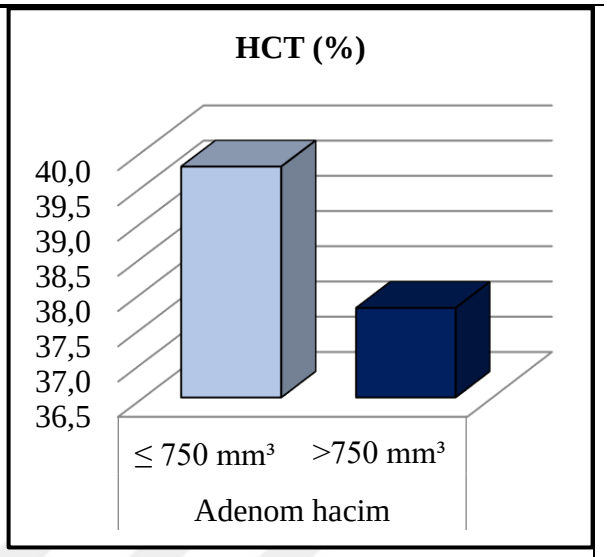
	Adenom Hacim ≤ 750 mm³		Adenom Hacim>750 mm³		p^m
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Mg mg/dL	2.04 ± 0.32	2.00	2.00 ± 0.31	2.00	0.347
WBC 10³/µL	7100.6 ± 2073.9	6800.0	7211.8 ± 2160.4	6800.0	0.481
Nötrofil 10³/µL	4183.0 ± 1570.8	3910.0	4283.5 ± 1758.5	4000.0	0.587
Lenfosit 10³/µL	2176.2 ± 765.0	2000.0	2145.1 ± 745.8	2036.0	0.780
HGB g/dL	13.3 ± 1.6	13.5	12.7 ± 1.6	12.7	***0.000***
HCT %	39.8 ± 4.1	40.0	37.8 ± 4.6	38.0	***0.000***
RDW %	14.5 ± 2.1	14.0	14.7 ± 2.6	14.2	0.639
PLT (x10³/µL)	246.3 ± 72.0	240.5	250.0 ± 71.4	242.5	0.477
MPV fL	9.35 ± 1.57	9.40	9.36 ± 1.74	9.25	0.816
25 OHD ng/mL	20.3 ± 12.5	18.0	17.5 ± 11.9	15.0	***0.032***
NLR Oran	2.11 ± 1.04	1.88	2.21 ± 1.27	1.95	0.450
PLR Oran	122.9 ± 46.6	115.2	127.9 ± 52.8	117.7	0.376
24 Saat İdrar Ca mg/gün	349.1 ± 182.2	340.5	383.5 ± 246.4	351.0	0.337
24 Saat İdrar Volüm mL/gün	2638.1 ± 1108.0	2525.0	3191.4 ± 1795.2	2925.0	0.050
24 Saat İdrar Kreatinin mg/gün	1035.6 ± 502.8	942.0	964.4 ± 342.2	968.0	0.997

[m] Mann-whitney u test

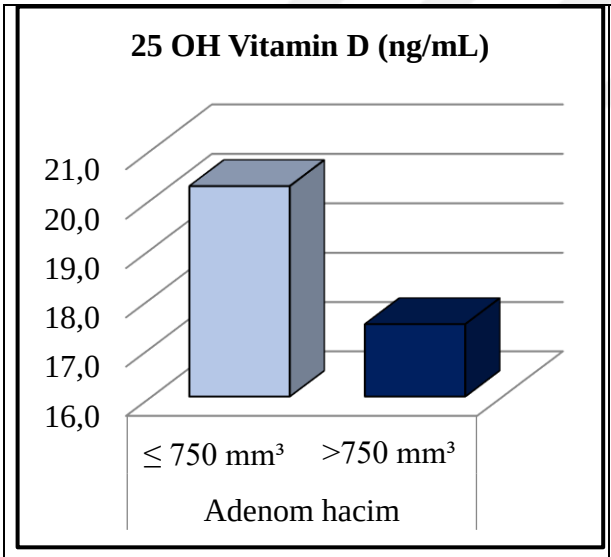
WBC: beyaz küre, HGB: hemoglobin, HCT%: hematokrit yüzdesi, RDW: kırmızı hücre dağılım genişliği, PLT: platelet, MPV: ortalama trombosit hacmi, NLR: nötrofil lenfosit oranı, PLR: platelet lenfosit oranı



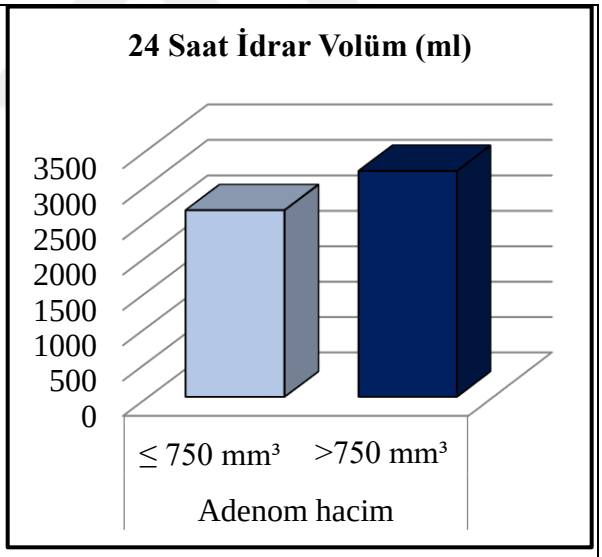
Şekil 24.Paratiroid adenomu hacmi ve serum hemoglobin düzeyi



Şekil 25. Paratiroid adenomu hacmi ve serum hematokrit düzeyi arasındaki ilişki



Şekil 26. Paratiroid adenomu hacmi ve serum vitamin D düzeyi arasındaki ilişki



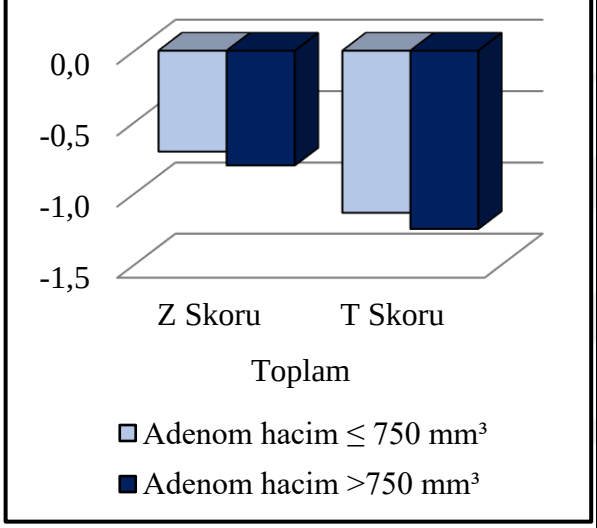
Şekil 27. Paratiroid adenomu hacmi ve 24 saatlik idrar volümü

Adenom hacim ≤ 750 mm³ ve >750 mm³ olan gruplar arasında ***L1-L4KMY (gr/cm2) değeri***, ***L1-L4 Z skoru, T skoru***anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 13)

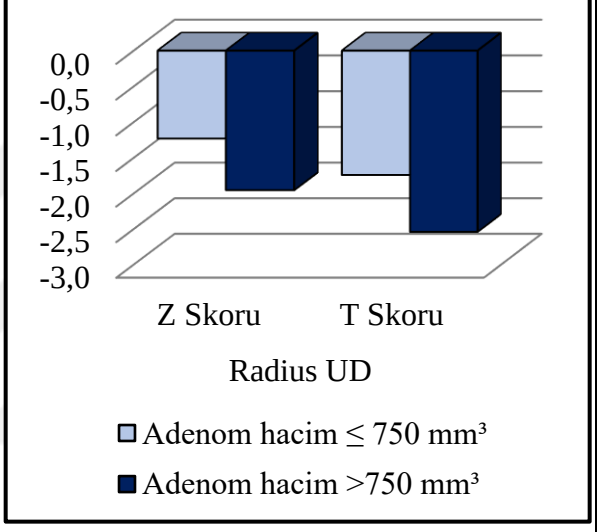
Adenom hacim ≤ 750 mm³ ve >750 mm³ olan gruplar arasında ***femur boyun KMY (gr/cm2) değeri, femur boyunZ skoru, T skoru***anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 13)

Adenom hacim ≤ 750 mm³ ve >750 mm³ olan gruplar arasında ***toplam KMY (gr/cm2) değeri, toplam Z skoru, T skoru***anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 13)

Adenom hacim ≤ 750 mm³ ve >750 mm³ olan gruplar arasında ***radius distal uçKMY (gr/cm2) değeri*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Adenom hacim>750 mm³ olan grupta ***radius distal uç Z skoru***(p=0.007)***, T skoru*** (p=0.008)adenom hacim ≤ 750 mm³ olan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü. (Tablo 13)



Şekil 28. Paratiroid adenomu hacmi ve osteoporoz ilişkisi



Şekil 29. Paratiroid adenomu hacmi ve radius distal uç osteoporozu ilişkisi

Tablo 13: Adenom Hacmine Göre Kemik Mineral Yoğunluğu ve Skorlar

	Adenom Hacim ≤ 750 mm³		Adenom Hacim>750 mm³		p	
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan		
L1-L4						
KMY (gr/cm2) (gr/cm2)	1.04 ± 0.23	0.99	1.01 ± 0.20	0.98	0.315	m
Z Skoru	-0.93 ± 1.56	-1.10	-1.25 ± 1.30	-1.30	0.158	m
T Skoru	-1.31 ± 1.41	-1.55	-1.58 ± 1.55	-1.95	0.302	m
Femur Boyun						
KMY (gr/cm2)	0.87 ± 0.17	0.85	0.86 ± 0.18	0.87	0.801	m
Z Skoru	-0.53 ± 1.10	-0.60	-0.60 ± 1.15	-0.50	0.695	m
T Skoru	-1.28 ± 1.24	-1.40	-1.32 ± 1.30	-1.30	0.695	m
Femur Toplam						
KMY (gr/cm2)	0.88 ± 0.17	0.88	0.86 ± 0.17	0.86	0.759	m
Z Skoru	-0.71 ± 1.16	-0.70	-0.80 ± 1.17	-0.70	0.536	t
T Skoru	-1.14 ± 1.25	-1.10	-1.25 ± 1.30	-1.30	0.730	m
Radius 1/3						
KMY (gr/cm2)	0.46 ± 0.12	0.44	0.44 ± 0.14	0.44	0.315	t
Z Skoru	-1.23 ± 1.45	-1.15	-1.95 ± 1.60	-1.90	***0.007***	t
T Skoru	-1.74 ± 1.51	-1.80	-2.54 ± 1.90	-2.45	***0.008***	t

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test
Radius 1/3: radius 1/3 distal uç

Adenom hacim>750 mm³ olan grupta ***adenom ağırlığı*** adenom hacim ≤ 750 mm³ olan gruptan anlamlı (p<0.001) olarak daha yüksekti. Adenom hacim>750 mm³ olan grupta ***Dansite***adenom hacim ≤ 750 mm³ olan gruptan anlamlı (p<0.001) olarak daha düşüktü. (Tablo 14)

Adenom hacim ≤ 750 mm³ ve >750 mm³ olan gruplar arasında ***üriner USG de nefrolitiyazisöyküsü*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 14)

Adenom hacim ≤ 750 mm³ ve >750 mm³ olan gruplar arasında ***postop hipokalsemi, remisyon oranı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 14)

Tablo 14: Adenom Hacmine Göre Klinik Özellikler

		Adenom Hacim ≤ 750 mm³		Adenom Hacim>750 mm³		p	
		Ort.±ss/n(%)	Medyan	Ort.±ss/n(%)	Medyan		
Adenom Ağırlık (gr)		7.42 ± 38.06	0.50	8.56 ± 77.13	2.00	***0.000***	m
Dansite (gr/cm^3)		1.98 ± 14.63	0.22	0.29 ± 1.21	0.12	***0.000***	m
Üriner USG de NefrolitiyazisÖyküsü	(-)	66 73.3%		69 63.9%		1.24 g/cm³	X^2
	(+)	24 26.7%		39 36.1%			
Postop Hipokalsemi	(-)	193 78.5%		192 77.1%		0.719	X^2
	(+)	53 21.5%		57 22.9%			
Postop Remisyon	(-)	29 12.6%		23 10.0%		0.377	X^2
	(+)	201 87.4%		207 90.0%			

[m] Mann-whitney u test / [X^2] Ki-kare test

ADENOM AĞIRLIĞI

Çalışmadaki hastalar 1 gram medyan değere göre 2 gruba ayrılmıştır.

Adenom ağırlığı ≤1 gr ve >1 gr olan gruplar arasında ***operasyon anındaki yaş, cinsiyet dağılımı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 15)

Adenom ağırlığı ≤ 1 gr ve >1 gr olan gruplar arasında ***diyabet oranı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Adenom ağırlığı ≤1 gr ve >1 gr olan gruplar arasında ***insülin kullanım oranı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 15)

Adenom ağırlığı ≤1 gr ve >1 gr olan gruplar arasında ***menopoz oranı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 15)

Adenom ağırlığı ≤ 1 gr ve >1 gr olan gruplar arasında ***operasyon yılı, operasyon tipi*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Adenom ağırlığı ≤ 1 gr ve >1 gr olan gruplar arasında ***adenom yeri*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 15)

Tablo 15: Adenom Ağırlığına Göre Demografik ve Klinik Özellikler

		Adenom Ağırlık≤ 1 gr			Adenom Ağırlık >1 gr			p	
		Ort.±ss/n(%)		Medyan	Ort.±ss/n(%)		Medyan		
Operasyon Anındaki Yaş		53.5 ± 12.4		54.0	53.4 ± 13.1		54.0	0.932	t
Cinsiyet	Erkek	37	17.5%		44	21.9%		0.256	X²
	Kadın	175	82.5%		157	78.1%			
Diyabet	(-)	162	76.4%		146	72.6%		0.378	X²
	(+)	50	23.6%		55	27.4%			
İnsulin Kullanımı	(-)	202	95.3%		190	94.5%		0.727	X²
	(+)	10	4.7%		11	5.5%			
Menopoz	(-)	47	30.1%		46	33.6%		0.527	X²
	(+)	109	69.9%		91	66.4%			
Operasyon Yılı	< 2020	120	56.6%		128	63.7%		0.142	X²
	≥ 2020	92	43.4%		12	6.0%			
Operasyon Tipi									
Minimal İnvaziv		179	84.4%		159	79.1%		0.160	X²
Boyun Eksplorasyon		33	15.6%		42	20.9%			
Adenom Yeri									
Sağ Üst		14	6.7%		9	4.5%			
Sağ Alt		89	42.4%		89	44.7%			
Sol Üst		13	6.2%		17	8.5%		0.614	X²
Sol Alt		91	43.3%		79	39.7%			
Boyun Dışı		3	1.4%		5	2.5%			

[t] Bağımsız örneklem t test / [X²] Ki-kare test

Adenom ağırlığı≤1 gr ve >1 gr olan gruplar arasında ***eGFR, Na, K*** değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Adenom ağırlığı >1 gr olan grupta ***ALP*** değeri adenom ağırlığı ≤ 1 gr olan gruptan anlamlı (p<0.001) olarak daha yüksekti. (Tablo 16)

Adenom ağırlığı>1 gr olan grupta ***preop Ca*** değeri adenom ağırlığı ≤ 1 grolan gruptan anlamlı (p<0.001) olarak daha yüksekti. Adenom ağırlığı ≤ 1 gr ve >1 gr olan gruplar arasında ***postop Ca*** değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 16)

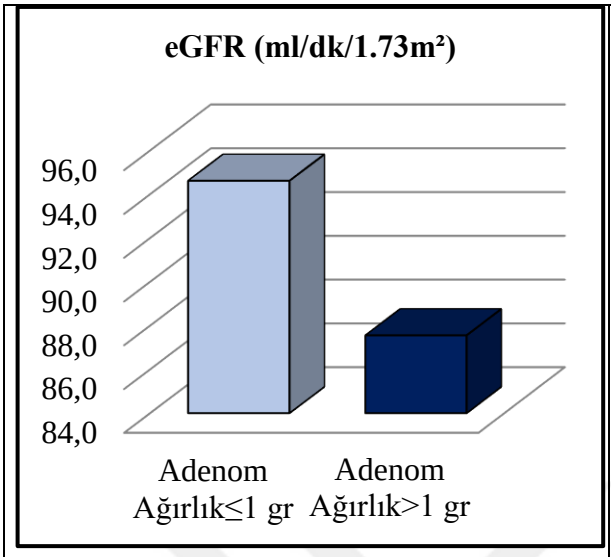
Adenom ağırlığı ≤1 gr ve >1 gr olan gruplar arasında ***preop, postop P*** değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Adenom ağırlığı ≤1 gr ve >1 gr olan gruplar arasında ***preop, postop CaxP*** değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 16)

Adenom ağırlığı >1 gr olan grupta ***preop PTH*** değeri adenom ağırlığı ≤ 1 gr olan gruptan anlamlı (p<0.001) olarak daha yüksekti. Adenom ağırlığı ≤1 gr ve >1 gr olan gruplar arasında ***postop PTH*** değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 16)

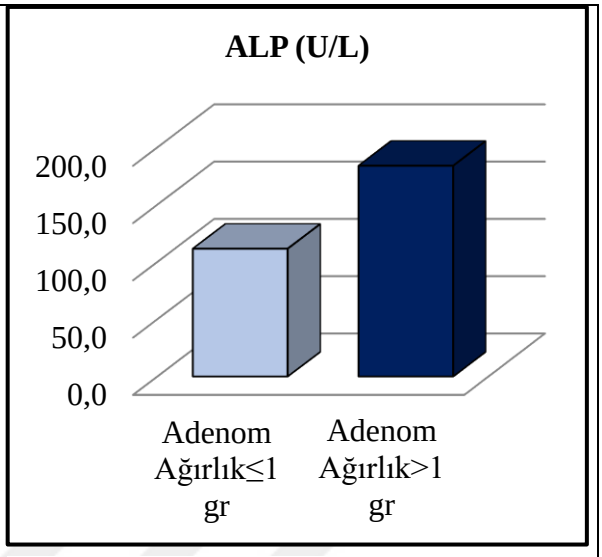
Tablo 16: Adenom Ağırlığına Göre Laboratuvar Değerleri

	Adenom Ağırlık≤ 1 gr		Adenom Ağırlık >1 gr		p	
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan		
eGFR	94.6 ± 23.6	98.8	87.6 ± 29.9	95.0	0.177	m
ALP	111.5 ± 70.2	96.0	184.0 ± 230.5	107.0	***0.000***	m
Na	139.6 ± 2.4	140.0	139.3 ± 2.5	140.0	0.523	m
K	4.49 ± 0.48	4.50	4.40 ± 0.52	4.40	0.087	m
Ca						
Preop	10.7 ± 0.7	10.7	11.0 ± 1.0	11.0	***0.000***	m
Postop	9.1 ± 1.0	9.1	9.2 ± 1.0	9.1	0.308	t
P						
Preop	2.71 ± 0.68	2.60	2.71 ± 1.00	2.60	0.216	m
Postop	3.16 ± 1.19	3.00	2.98 ± 1.09	2.80	0.069	m
Ca x P						
Preop	28.9 ± 6.8	28.1	29.4 ± 9.9	28.1	0.909	m
Postop	22.5 ± 11.4	25.7	24.7 ± 13.0	26.0	0.593	m
PTH						
Preop	239.0 ± 381.8	148.0	481.0 ± 716.8	227.0	***0.000***	m
Postop	47.8 ± 64.8	23.0	56.9 ± 117.0	25.0	0.834	m

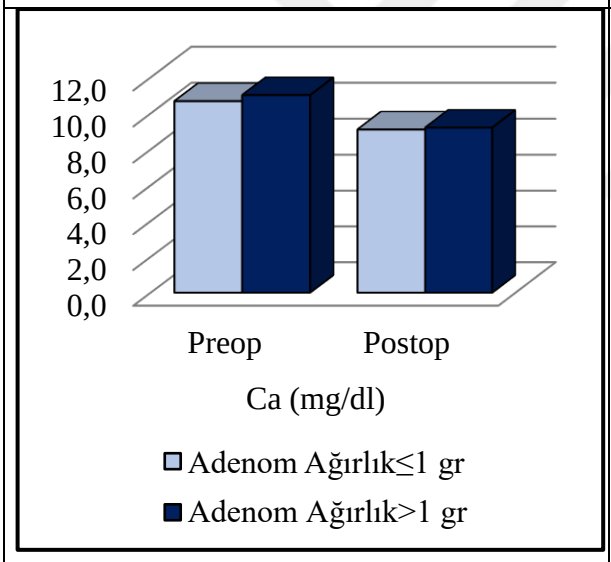
[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test
GFR: glomeruler filtrasyon hızı, ALP: alkalen fosfataz, Preop: preoperatif, postop: postoperatif, PTH: parathormon



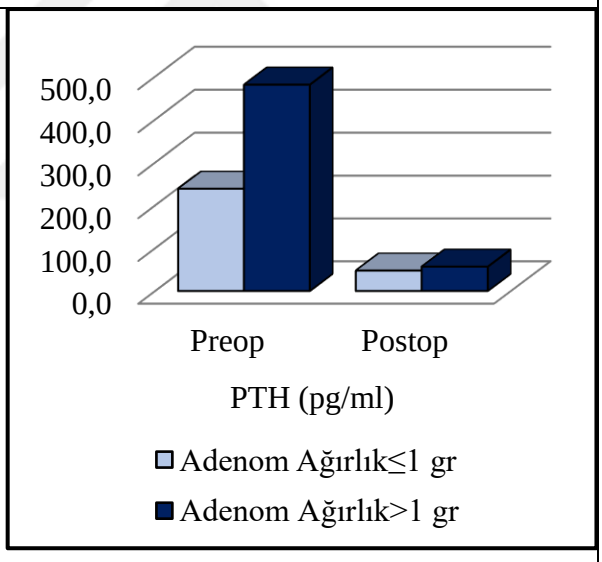
Şekil 30. Paratiroid adenomu ağırlığı ve eGFR ilişkisi



Şekil 31. Paratiroid adenomu ağırlığı ve serum alkalen fosfataz düzeyi



Şekil 32.Paratiroid adenomu ağırlığı ve serum kalsiyum düzeyi



Şekil 33.Paratiroid adenomu ağırlığı ve serum parathormonu arasındaki ilişki

Adenom ağırlığı ≤ 1 gr ve >1 gr olan gruplar arasında ***Mg, WBC, nötrofil, lenfosit, RDW, PLT, MPV, PLR*** değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Adenom ağırlığı >1 gr olan grupta ***HGB***(p<0.001)***, HCT***(p<0.001)***, 25 OH vitamin D***(p=0.013)değeri adenom ağırlığı ≤ 1 gr olan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü. Adenom ağırlığı >1 gr olan grupta ***NLR*** değeri adenom ağırlığı ≤ 1 gr olan gruptan anlamlı (p=0.031) olarak daha yüksekti. Adenom ağırlığı ≤ 1 gr ve >1

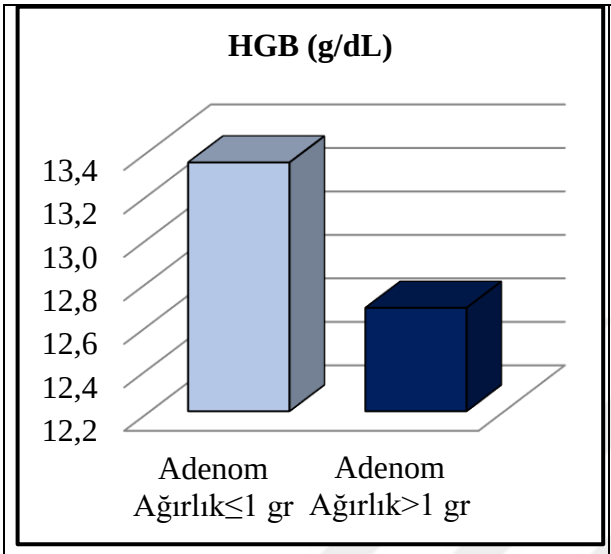
gr olan gruplar arasında ***24 saat idrar Ca, idrar volüm, idrar kreatinin*** değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 17)

Tablo 17: Adenom Ağırlığına Göre Laboratuvar Bulgular

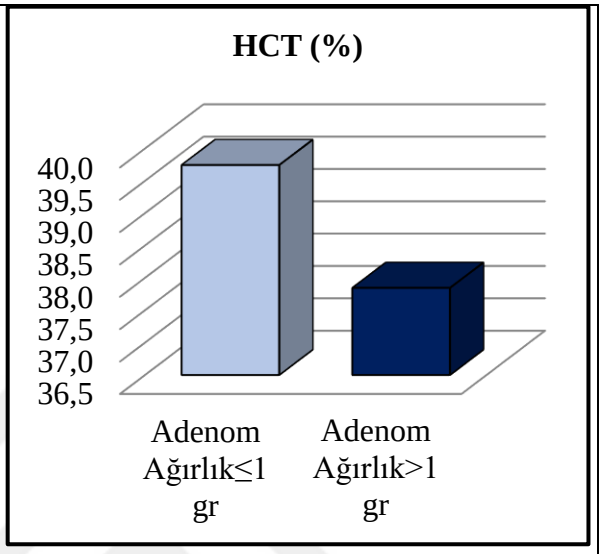
	Adenom Ağırlık ≤ 1 gr		Adenom Ağırlık >1 gr		p	
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan		
Mg	2.03 ± 0.32	2.00	1.98 ± 0.31	2.00	0.485	m
WBC	7090.6 ± 2002.6	6721.0	7249.4 ± 2254.5	6900.0	0.534	m
Nötrofil	4096.7 ± 1517.2	3895.0	4347.0 ± 1803.5	4000.0	0.247	m
Lenfosit	2199.9 ± 731.2	2100.0	2135.6 ± 783.0	2000.0	0.282	m
HGB	13.3 ± 1.6	13.5	12.7 ± 1.6	12.6	***0.000***	m
HCT	39.7 ± 4.1	40.0	37.8 ± 4.7	38.0	***0.000***	t
RDW	14.4 ± 2.0	14.0	14.7 ± 2.7	14.2	0.257	m
PLT (x10 ^{3})	249.3 ± 71.4	239.5	247.2 ± 72.1	242.0	0.920	m
MPV	9.45 ± 1.53	9.50	9.33 ± 1.82	9.06	0.227	m
25 OH Vitamin D	20.3 ± 11.8	19.1	17.2 ± 12.1	14.3	***0.013***	m
NLR	2.02 ± 0.94	1.84	2.28 ± 1.33	2.00	***0.031***	m
PLR	123.2 ± 49.0	114.8	127.1 ± 51.8	116.2	0.382	m
24 Saat İdrar Ca	346.6 ± 169.3	352.0	365.7 ± 254.6	318.5	0.974	m
24 Saat İdrar Volüm	2708.7 ± 1021.5	2625.0	2970.7 ± 1931.5	2450.0	1.000	m
24 Saat İdrar Kreatinin	1032.3 ± 564.6	961.0	978.6 ± 294.2	996.5	0.606	t

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test

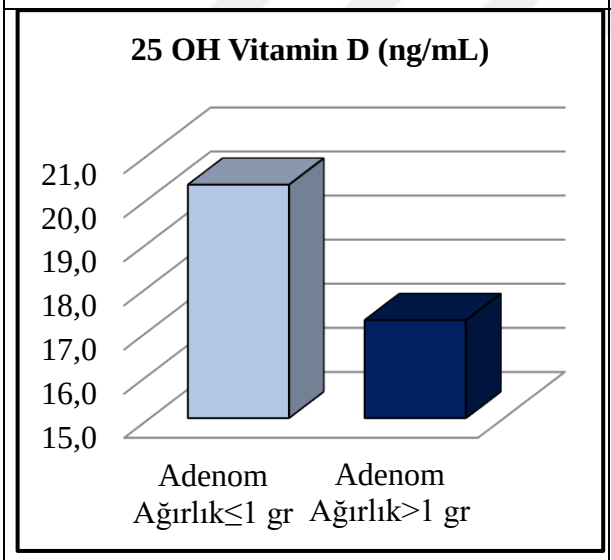
WBC: beyaz küre, HGB: hemoglobin, HCT%: hematokrit yüzdesi, RDW: kırmızı hücre dağılım genişliği, PLT: platelet, MPV: ortalama trombosit hacmi, NLR: nötrofil lenfosit oranı, PLR: platelet lenfosit oranı



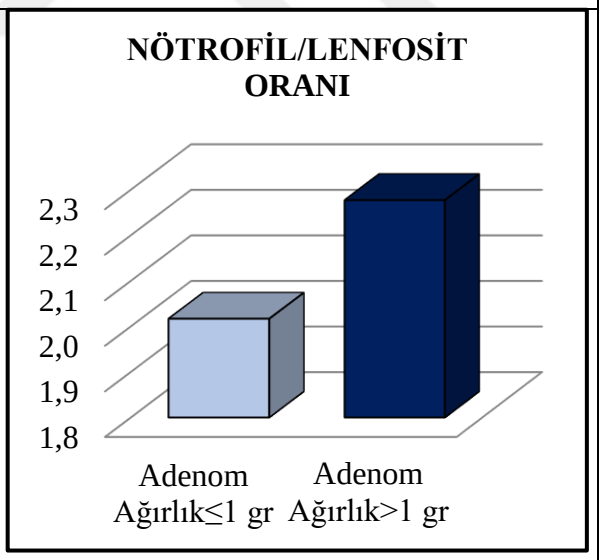
Şekil 34. Paratiroid adenomu ağırlığı ve kan hemoglobin düzeyi



Şekil 35. Paratiroid adenomu ağırlığı ve kan hematokrit düzeyi ilişkisi



Şekil 36. Paratiroid adenomu ağırlığı ve serum vitamin D düzeyi ilişkisi



Şekil 37. Paratiroid adenomu ağırlığı ve nötrofil/lenfosit oranı ilişkisi

Adenom ağırlığı ≤ 1 gr ve >1 gr olan gruplar arasında ***L1-L4KMY (gr/cm2) değeri*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Adenom ağırlığı ≤ 1 gr ve >1 gr olan gruplar arasında ***L1-L4 Z skoru, T skoru*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Adenom ağırlığı ≤ 1 gr ve >1 gr olan

gruplar arasında ***femur boyun KMY (gr/cm2) değeri, femur boyun Z skoru, T skoru*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 18)

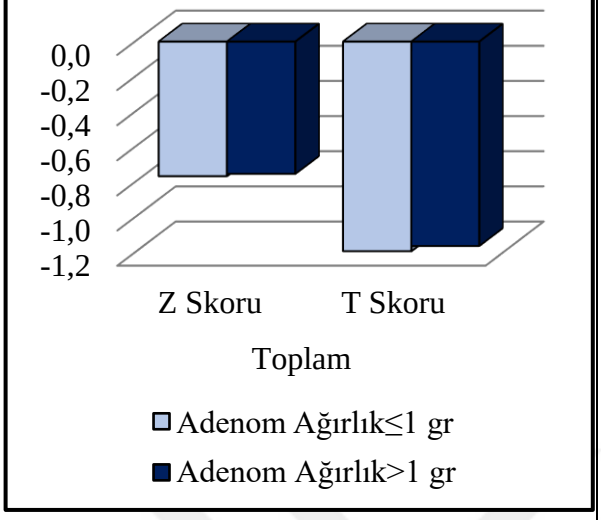
Adenom ağırlığı ≤ 1 gr ve >1 gr olan gruplar arasında ***toplam KMY (gr/cm2) değeri, toplam Z skoru, T skoru*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 18)

Adenom ağırlığı ≤ 1 gr ve >1 gr olan gruplar arasında ***radius distal uçKMY (gr/cm2) değeri, radius distal uç Z skoru, T skoru***anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 18)

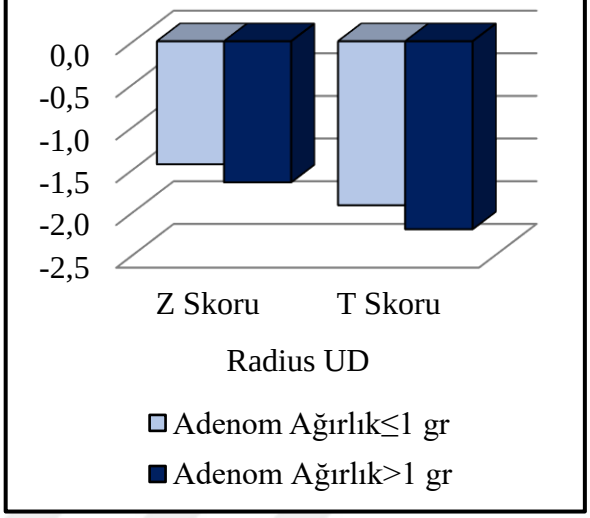
Tablo 18: Adenom Ağırlığına Göre Kemik Mineral Yoğunluğu ve Skorlar

	Adenom Ağırlık ≤ 1 gr		Adenom Ağırlık >1 gr		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
L1-L4					
KMY (gr/cm2)	1.03 ± 0.23	0.99	1.01 ± 0.19	0.99	0.662 [m]
Z Skoru	-1.00 ± 1.54	-1.20	-1.20 ± 1.39	-1.30	0.456 [m]
T Skoru	-1.21 ± 1.53	-1.50	-1.75 ± 1.49	-2.00	0.135 [m]
Femur Boyun					
KMY (gr/cm2)	0.86 ± 0.16	0.85	0.87 ± 0.19	0.89	0.123 [m]
Z Skoru	-0.60 ± 1.08	-0.70	-0.55 ± 1.19	-0.45	0.146 [m]
T Skoru	-1.33 ± 1.19	-1.40	-1.24 ± 1.37	-1.20	0.169 [m]
Femur Toplam					
KMY (gr/cm2)	0.87 ± 0.16	0.87	0.87 ± 0.18	0.88	0.340 [m]
Z Skoru	-0.77 ± 1.10	-0.80	-0.75 ± 1.23	-0.55	0.344 [m]
T Skoru	-1.19 ± 1.18	-1.10	-1.16 ± 1.37	-1.20	0.443 [m]
Radius 1/3					
KMY (gr/cm2)	0.44 ± 0.12	0.43	0.45 ± 0.15	0.47	0.853 [t]
Z Skoru	-1.44 ± 1.36	-1.40	-1.65 ± 1.76	-1.70	0.462 [t]
T Skoru	-1.92 ± 1.45	-1.90	-2.20 ± 2.02	-2.10	0.382 [t]

[t] Bağımsız örneklem t test / [m] Mann-whitney u test
Radius 1/3: radius 1/3 distal uç



Şekil 38 Paratiroid adenomu ağırlığı ve osteoporoz ilişkisi



Şekil 39. Paratiroid adenomu ağırlığı ve radius distal uç osteoporozu ilişkisi

Adenom ağırlığı ≤ 1 gr ve >1 gr olan gruplar arasında ***üriner USG de nefrolitiyazisöyküsü*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 19)

Adenom ağırlığı ≤ 1 gr ve >1 gr olan gruplar arasında ***postop hipokalsemi, remisyon oranı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 19)

Tablo 19: Adenom ağırlığı ve diğer klinik özelliklerle ilişkisi

		Adenom Ağırlık ≤ 1 gr		Adenom Ağırlık >1 gr		p	
		Ort.±ss/n(%)	Medyan	Ort.±ss/n(%)	Medyan		
Pato Adenom							
Maksimum Çap I (mm)		15.3 ± 6.8	15.0	27.3 ± 9.2	25.0	***0.000***	m
Maksimum Çap II (mm)		9.2 ± 3.2	10.0	17.5 ± 6.3	15.0	***0.000***	m
Maksimum Çap III (mm)		5.3 ± 2.2	5.0	10.3 ± 4.6	10.0	***0.000***	m
Çap1x2x3		859.6 ± 744.4	600.0	6386.4 ± 7856.6	3828.0	***0.000***	m
Adenom Volüm		3598.9 ± 3116.4	2512.0	26738.7 ± 32895.5	16026.6	***0.000***	m
Dansite		0.30 ± 0.75	0.19	1.96 ± 14.55	0.14	***0.000***	m
Üriner USG de NefrolitiyazisÖyküsü	(-)	50 66.7%		61 68.5%		0.798	X^2
	(+)	25 33.3%		28 31.5%			
Postop Hipokalsemi	(-)	167 79.1%		155 77.1%		0.618	X^2
	(+)	44 20.9%		46 22.9%			
Postop Remisyon	(-)	25 12.7%		17 9.1%		0.266	X^2
	(+)	172 87.3%		169 90.9%			

[m] Mann-whitney u test / [X²] Ki-kare test

ADENOM DANSİTESİ

Çalışmadaki hastalar 1.24 g/cm³ medyan dansite değerine göre dansite açısından 2 gruba ayrılmıştır.

Dansite ≤1.24g/cm³ve >1.24g/cm³olan gruplar arasında ***operasyon anındaki yaş, cinsiyet dağılımı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 20)

Dansite ≤ 1.24g/cm³ve >1.24g/cm³gruplar arasında ***diyabet oranı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Dansite ≤ 1.24g/cm³ ve >1.24g/cm³olan gruplar arasında ***insülin kullanım oranı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Dansite ≤ 1.24 g/cm³ ve >1.24 g/cm³ olan gruplar arasında ***menopoz oranı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 20)

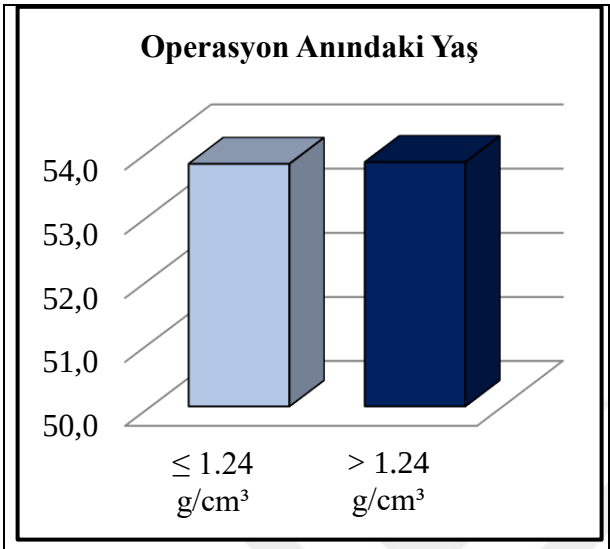
Dansite>1.24 g/cm³ olan grupta ***operasyon yılı<2020 olanların oranı*** dansite ≤ 1.24 g/cm³ olan gruptan anlamlı (p=0.004) olarak daha yüksekti. (Tablo 20)

Dansite ≤ 1.24 g/cm³ ve >1.24 g/cm³ olan gruplar arasında ***operasyon tipi*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Dansite ≤ 1.24 g/cm³ ve >1.24 g/cm³ olan gruplar arasında ***adenom yeri*** anlamlı (p=0.004) farklılık göstermemiştir. (Tablo 20)

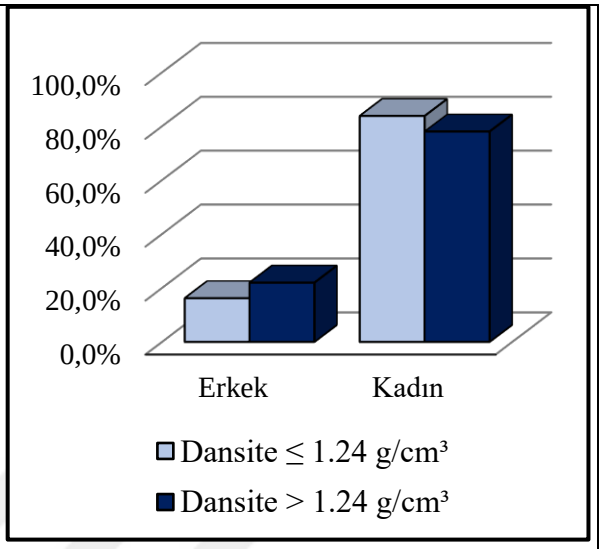
Tablo 20: Adenom Dansitesine Göre Demografik ve Klinik Özellikler

		Dansite ≤ 1.24 g/cm³			Dansite>1.24 g/cm³			p	
		Ort.±ss/n(%)		Medyan	Ort.±ss/n(%)		Medyan		
Operasyon Anındaki Yaş		53.8 ± 13.1		53.0	53.8 ± 12.7		56.0	0.757	m
Cinsiyet	Erkek	34	16.2%		47	22.0%		0.131	X²
	Kadın	176	83.8%		167	78.0%			
Diyabet	(-)	155	73.8%		161	75.2%		0.736	X²
	(+)	55	26.2%		53	24.8%			
İnsulin Kullanımı	(-)	199	94.8%		204	95.3%		0.789	X²
	(+)	11	5.2%		10	4.7%			
Menopoz	(-)	55	33.7%		39	27.5%		0.236	X²
	(+)	108	66.3%		103	72.5%			
Operasyon Yılı	< 2020	105	50.0%		137	64.0%		***0.004***	X²
	≥ 2020	105	50.0%		77	36.0%			
Operasyon Tipi									
Minimal İnvaziv		172	81.9%		176	82.2%		0.928	X²
Boyun Eksplorasyon		38	18.1%		38	17.8%			
Adenom Yeri									
Sağ Üst		17	8.2%		9	4.2%			
Sağ Alt		87	41.8%		93	43.9%			
Sol Üst		18	8.7%		15	7.1%		0.464	X²
Sol Alt		81	38.9%		91	42.9%			
Boyun Dışı		5	2.4%		4	1.9%			

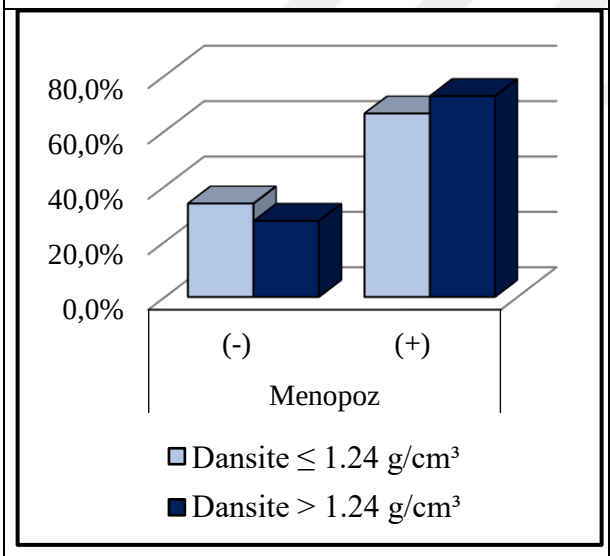
[m] Mann-whitney u test / [X²] Ki-kare test



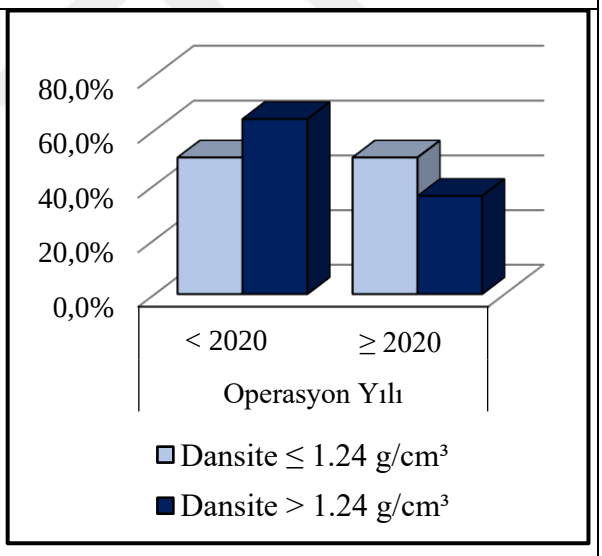
Şekil 40. Paratiroid adenomu dansitesi ve operasyon anındaki yaş



Şekil 41. Paratiroid adenomu dansitesi ve cinsiyet dağılımı



Şekil 42.Paratiroid adenomu dansitesi ve kadın hasta menopoz oranı



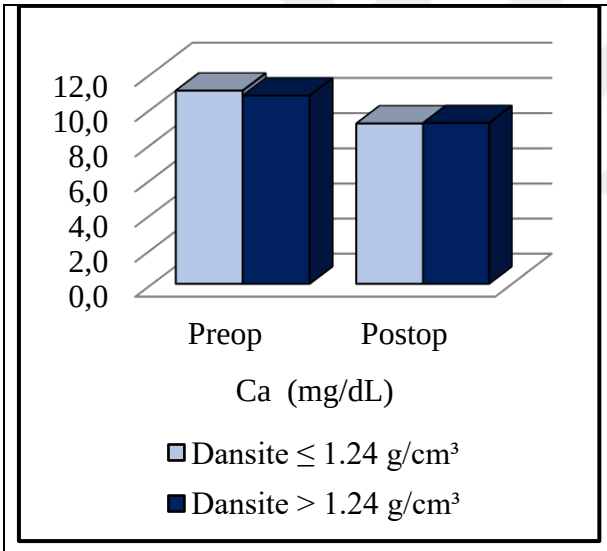
Şekil 43. Paratiroid adenomu dansitesi ve operasyon yılı ilişkisi

Dansite ≤ 1.24 g/cm³ ve >1.24 g/cm³ olan gruplar arasında ***eGFR, ALP***, ***Na, K*** değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 20)

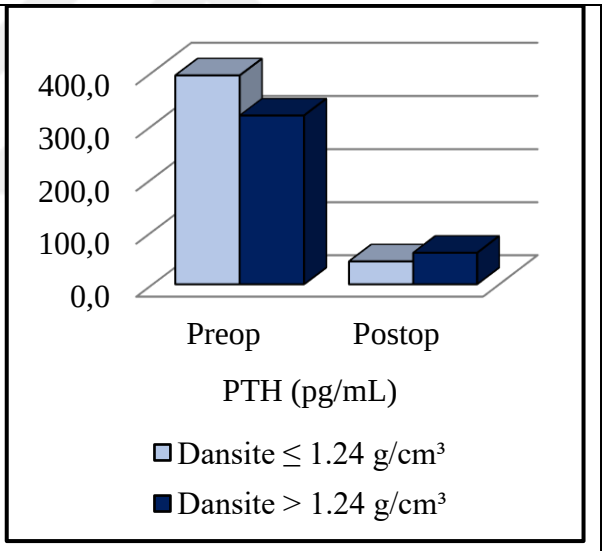
Dansite>1.24 g/cm³ olan grupta ***preop Ca*** değeri dansite ≤ 1.24 g/cm³ olan gruptan anlamlı (p=0.002) olarak daha düşüktü. Dansite ≤ 1.24 g/cm³ ve >1.24 g/cm³ olan gruplar arasında ***postop Ca*** değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 21)

Dansite ≤ 1.24 g/cm³ ve >1.24 g/cm³ olan gruplar arasında ***preop, postop P*** değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir.Dansite ≤ 1.24 g/cm³ ve >1.24 g/cm³ olan gruplar arasında ***preop, postop CaxP*** değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 21)

Dansite>1.24 g/cm³ olan grupta ***preop PTH*** değeri dansite ≤ 1.24 g/cm³ olan gruptan anlamlı (p=0.005) olarak daha düşüktü. Dansite>1.24 g/cm³ olan grupta ***postop PTH*** değeri dansite ≤ 1.24 g/cm³ olan gruptan anlamlı (p=0.026) olarak daha yüksekti. (Tablo 21)



Şekil 44 Paratiroid adenomu dansitesi ve serum kalsiyum düzeyi



Şekil 45. Paratiroid adenomu dansitesi ve serum parathormon düzeyi

Tablo 21: Adenom Dansitesine Göre Laboratuvar Değerleri

	Dansite ≤ 1.24 g/cm³		Dansite>1.24 g/cm³		p	
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan		
eGFR	91.7 ± 25.9	98.0	90.3 ± 27.2	97.0	0.545	m
ALP	153.2 ± 161.2	102.0	141.7 ± 179.4	100.0	0.554	m
Na	139.3 ± 2.5	140.0	139.7 ± 2.4	140.0	0.421	m
K	4.46 ± 0.51	4.50	4.44 ± 0.49	4.40	0.592	m
Ca						
Preop	11.0 ± 0.8	10.9	10.7 ± 0.9	10.7	***0.002***	m
Postop	9.14 ± 1.00	9.11	9.16 ± 1.00	9.10	0.893	m
P						
Preop	2.68 ± 0.94	2.60	2.73 ± 0.74	2.60	0.230	m
Postop	2.99 ± 1.01	2.90	3.12 ± 1.29	3.00	0.490	m
Ca x P						
Preop	29.3 ± 9.3	28.0	28.9 ± 7.5	28.3	0.870	m
Postop	24.6 ± 11.0	25.3	21.5 ± 12.9	25.8	0.467	m
PTH						
Preop	393.4 ± 613.2	195.0	318.1 ± 541.6	163.0	***0.005***	m
Postop	43.2 ± 58.8	19.8	59.4 ± 117.0	25.0	***0.026***	m

[m] Mann-whitney u test
GFR: glomeruler filtrasyon hızı, ALP: alkalen fosfataz, Preop: preoperatif, postop: postoperatif, PTH: parathormon

Dansite ≤ 1.24 g/cm³ ve >1.24 g/cm³ olan gruplar arasında ***Mg, WBC, lenfosit, RDW, PLT, 25 OH vitamin D, PLR*** değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 22)

Dansite>1.24 g/cm³ olan grupta ***nötrofil***(p=0.030), ***MPV***(p=0.047), ***NLR***(p=0.039)değeri dansite ≤ 1.24 g/cm³ olan gruptan anlamlı olarak daha düşüktü. Dansite>1.24 g/cm³ olan grupta ***HGB***(p=0.041)***, HCT***(p=0.006)değeri dansite ≤ 1.24 g/cm³ olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti. (Tablo 22)

Dansite>1.24 g/cm³ olan grupta ***24 saat idrar Ca, idrar volüm*** değeri dansite ≤ 1.24 g/cm³ olan gruptan anlamlı (p=0.026) olarak daha düşüktü. (Tablo 22)

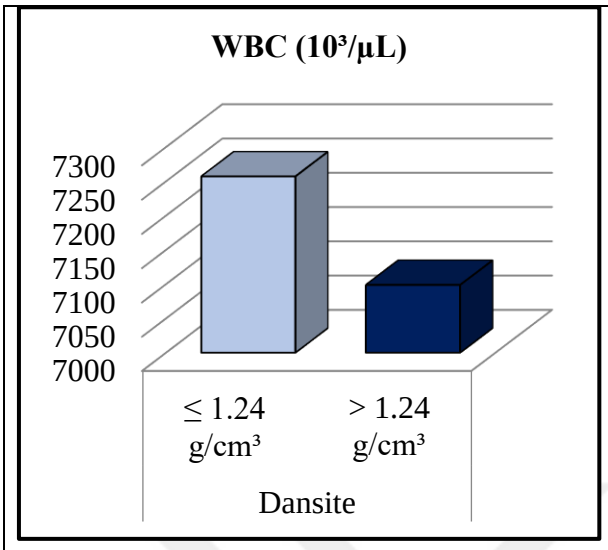
Dansite ≤ 1.24 g/cm³ ve >1.24 g/cm³ olan gruplar arasında ***24 saat idrar kreatinin*** değeri anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 22)

Tablo 22: Adenom Dansitesine Göre Laboratuvar Bulgular

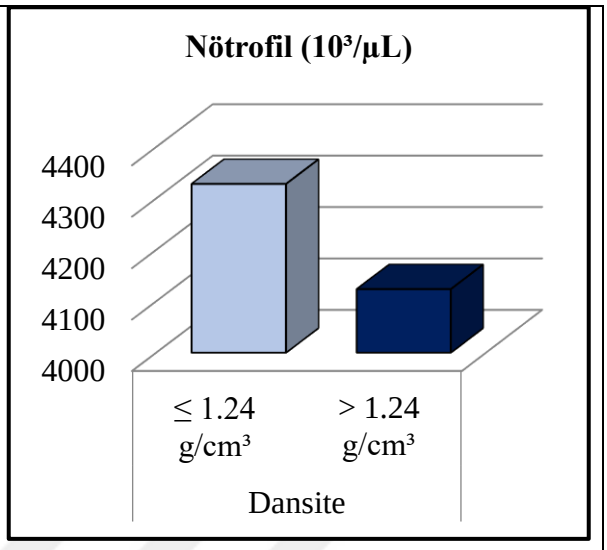
	Dansite ≤ 1.24 g/cm³		Dansite>1.24 g/cm³		p	
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan		
Mg	2.01 ± 0.32	2.00	2.01 ± 0.31	2.00	0.976	m
WBC	7257.1 ± 2024.3	6950.0	7098.8 ± 2223.3	6700.0	0.143	m
Nötrofil	4328.2 ± 1598.2	4070.0	4123.6 ± 1725.3	3730.0	***0.030***	m
Lenfosit	2144.0 ± 683.0	2100.0	2206.3 ± 820.0	2017.0	0.872	m
HGB	12.9 ± 1.6	12.9	13.2 ± 1.6	13.4	***0.041***	t
HCT	38.2 ± 4.4	38.4	39.4 ± 4.4	39.6	***0.006***	m
RDW	14.4 ± 2.5	13.9	14.5 ± 2.1	14.1	0.549	m
PLT (x10 ^{3})	247.9 ± 75.6	242.0	246.5 ± 68.5	239.0	0.912	m
MPV	9.6 ± 1.7	9.8	9.3 ± 1.7	9.3	***0.047***	m
25 OH Vitamin D	19.2 ± 12.0	17.0	18.4 ± 12.1	16.0	0.392	m
NLR	2.18 ± 1.01	1.99	2.10 ± 1.26	1.82	***0.039***	m
PLR	125.1 ± 52.7	114.7	122.9 ± 47.3	115.0	0.716	m
24 Saat İdrar Ca	404.1 ± 255.7	366.0	322.9 ± 174.4	318.5	***0.014***	m
24 Saat İdrar Volüm (mL)	3233.3 ± 1836.4	2900.0	2523.2 ± 1105.5	2400.0	***0.026***	m
24 Saat İdrar Kreatinin	912.5 ± 337.7	950.0	1079.6 ± 496.9	1000.0	0.296	m

[m] Mann-whitney u test

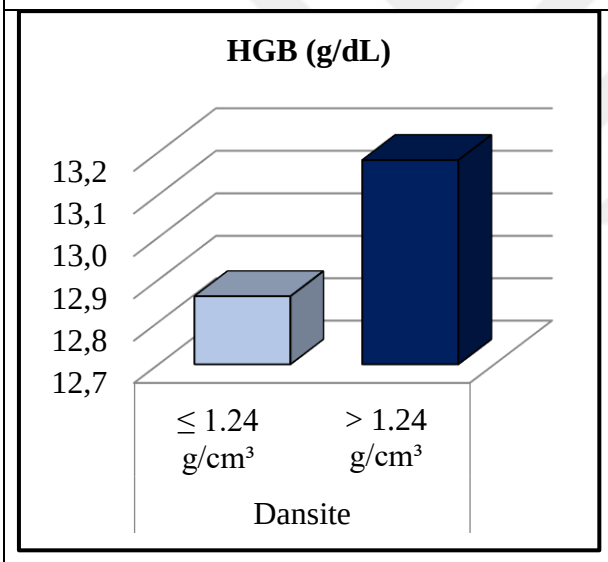
WBC: beyaz küre, HGB: hemoglobin, HCT%: hematokrit yüzdesi, RDW: kırmızı hücre dağılım genişliği, PLT: platelet, MPV: ortalama trombosit hacmi, NLR: nötrofil lenfosit oranı, PLR: platelet lenfosit oranı



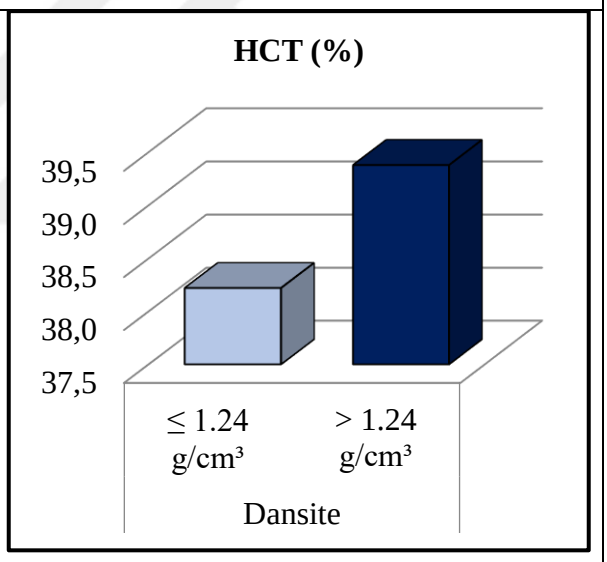
Şekil 47.Paratiroid adenomu dansitesi ve kan lökosit sayısı



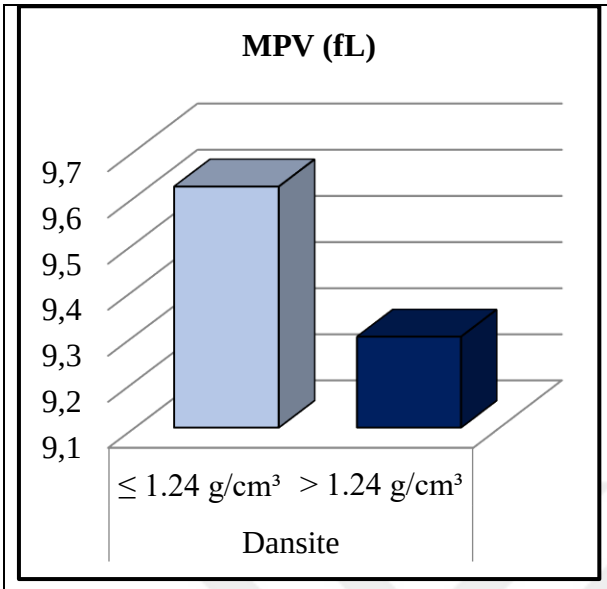
Şekil 46. Paratiroid adenomu dansitesi ve kan nötrofil sayısı



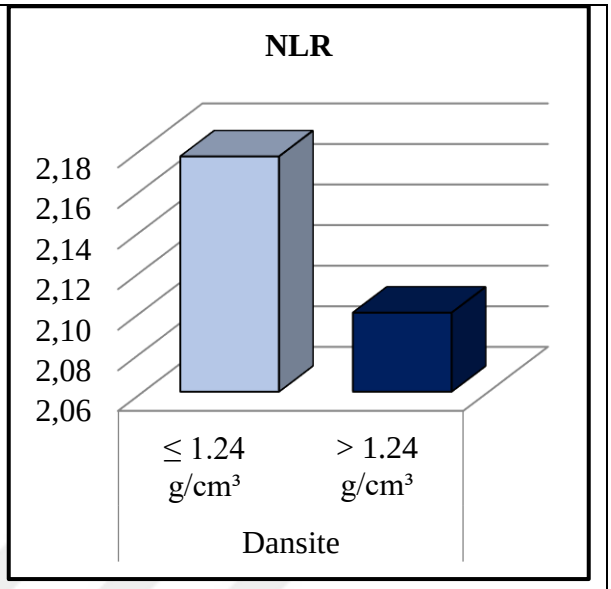
Şekil 47. Paratiroid adenomu dansitesi ve kan hemoglabin düzeyi



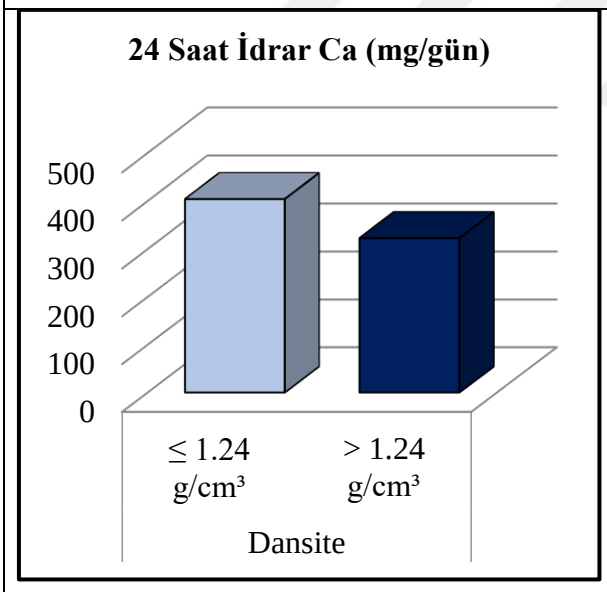
Şekil 48. Paratiroid adenomu dansitesi ve kan hematokrit düzeyi



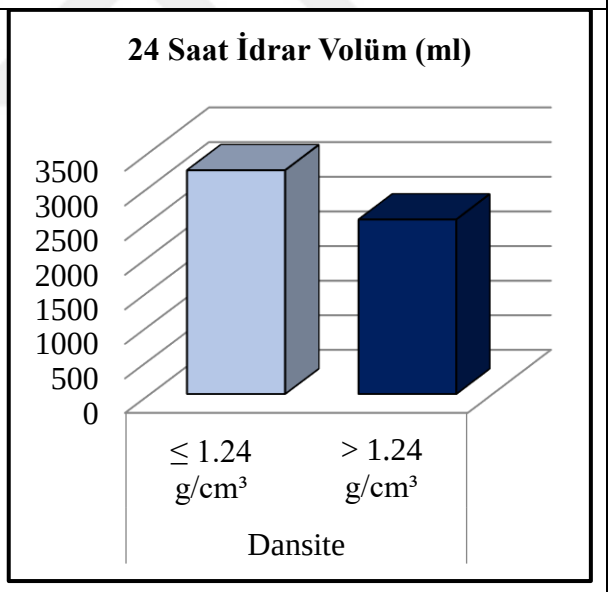
Şekil 49. . Paratiroid adenomu dansitesi ve ortalama platelet hacmi



Şekil 50. Paratiroid adenomu dansitesi ve nötrofil/lenfosit oranı



Şekil 51. Paratiroid adenomu dansitesi ve 24 saatlik idrar kalsiyum



Şekil 52. Paratiroid adenomu dansitesi ve 24 saatlik idrar volümü

Dansite ≤ 1.24 g/cm³ ve >1.24 g/cm³ olan gruplar arasında ***L1-L4KMY (gr/cm2) değeri, L1-L4 Z skoru, T skoru***anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 23)

Dansite ≤ 1.24 g/cm³ ve >1.24 g/cm³ olan gruplar arasında ***femur boyun KMY (gr/cm2) değeri, femur boyun Z skoru, T skoru***anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 23)

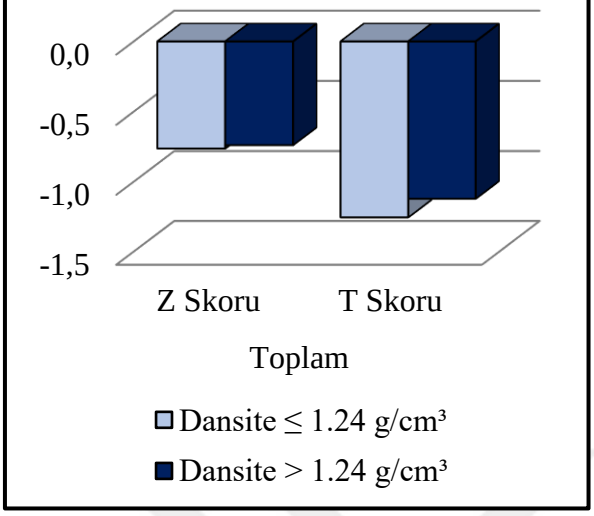
Dansite ≤ 1.24 g/cm³ ve >1.24 g/cm³ olan gruplar arasında ***toplam KMY (gr/cm2) değeri, toplam Z skoru, T skoru***anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 23)

Dansite ≤ 1.24 g/cm³ ve >1.24 g/cm³ olan gruplar arasında ***radius distal uçKMY (gr/cm2) değeri*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. Dansite>1.24 g/cm³ olan grupta ***radius distal uç Z skoru, T skoru***dansite ≤ 1.24 g/cm³ olan gruptan anlamlı (p<0.001) olarak daha yüksekti. (Tablo 23)

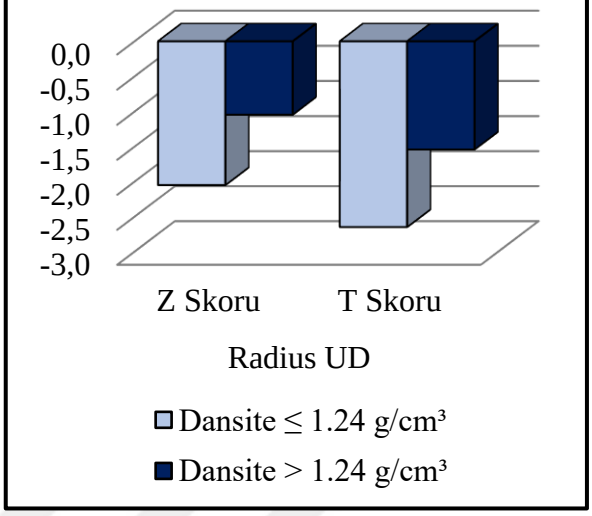
Tablo 23: Adenom Dansitesine Göre Kemik Mineral Yoğunluğu ve Skorlar

	Dansite ≤ 1.24 g/cm³		Dansite>1.24 g/cm³		p	
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan		
L1-L4						
KMY[1] (gr/cm2)	1.01 ± 0.24	0.96	1.03 ± 0.20	1.01	0.098	m
Z Skoru	-1.22 ± 1.46	-1.50	-0.93 ± 1.46	-1.00	0.083	m
T Skoru	-1.59 ± 1.50	-1.90	-1.28 ± 1.48	-1.65	0.305	m
Femur Boyun						
KMY (gr/cm2)	0.86 ± 0.20	0.86	0.87 ± 0.15	0.86	0.895	t
Z Skoru	-0.56 ± 1.29	-0.50	-0.57 ± 0.98	-0.60	0.935	m
T Skoru	-1.31 ± 1.43	-1.40	-1.28 ± 1.11	-1.30	0.878	t
Femur Toplam						
KMY (gr/cm2)	0.86 ± 0.19	0.87	0.87 ± 0.15	0.88	0.558	t
Z Skoru	-0.76 ± 1.29	-0.70	-0.74 ± 1.07	-0.60	0.886	t
T Skoru	-1.25 ± 1.43	-1.30	-1.12 ± 1.12	-1.05	0.466	t
Radius distal uç						
KMY (gr/cm2)	0.43 ± 0.13	0.43	0.47 ± 0.13	0.47	0.116	t
Z Skoru	-2.05 ± 1.51	-2.10	-1.04 ± 1.51	-0.90	***0.000***	t
T Skoru	-2.65 ± 1.74	-2.60	-1.54 ± 1.66	-1.40	***0.000***	t

[m] Mann-whitney u test [1]KMY: kemik mineral yoğunluğu



Şekil 53. Paratiroid adenomu dansitesi ve osteoporoz ilişkisi



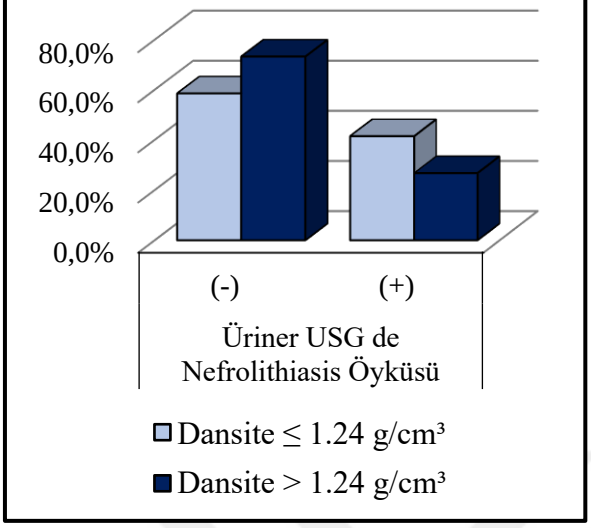
Şekil 54. Paratiroid adenomu dansitesi ve raidus distal uç osteoporozu

Dansite>1.24 g/cm³ olan grupta ***üriner USG de nefrolitiyazisöyküsü***dansite ≤ 1.24 g/cm³ olan gruptan anlamlı (p=0.044) olarak daha düşüktü. Dansite ≤ 1.24 g/cm³ ve >1.24 g/cm³ olan gruplar arasında ***postop hipokalsemi, remisyon oranı*** anlamlı (p>0.05) farklılık göstermemiştir. (Tablo 24)

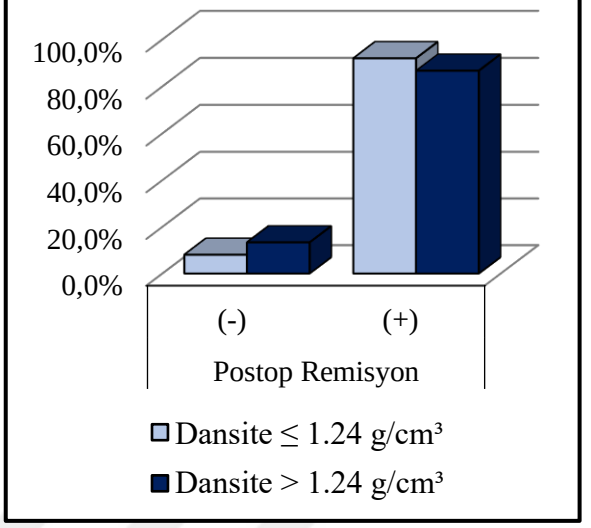
Tablo24: Adenom dansitesi ve diğer klinik özellikler

		Dansite ≤ 1.24 g/cm³			Dansite>1.24 g/cm³			p	
		Ort.±ss/n(%)		Medyan	Ort.±ss/n(%)		Medyan		
Üriner ultrasondaNefrolitiyazisÖyküsü	(-)	48	58.5%		63	73.3%		***0.044***	X^2
	(+)	34	41.5%		23	26.7%			
Postop Hipokalsemi	(-)	161	76.7%		169	79.3%		0.506	X^2
	(+)	49	23.3%		44	20.7%			
Postop Remisyon	(-)	16	8.0%		26	13.3%		0.089	X^2
	(+)	183	92.0%		169	86.7%			

[m] Mann-whitney u test / X^2 Ki-kare test



Şekil 55. Paratiroid adenomu dansitesi ve üriner nefrolitiyazis öyküsü



Şekil 56. Paratiroid adenomu dansitesi ve post operatif remisyon

14 TARTIŞMA

Bu çalışmanın temel amacı, primer hiperparatiroidizm (PHPT) ile diyabet (DM) arasındaki potansiyel klinik ve biyokimyasal ilişkilerin değerlendirilmesidir. Çalışmamızın ikincil sonlanım noktalarında ise paratiroid adenom morfolojisinin klinik ve biyokimyasal etkileri bulunmaktadır.

Bu çalışmada, diyabetik ve diyabetik olmayan hastalar arasında paratiroid adenom ağırlığı, hacmi ve ağırlık/hacim oranı gibi parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.Anlamlı düzeyde farklı saptanan bulgulardan ise diyabet olan grupta WBClenfositPLTdeğeri diyabet olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti.Çalışmamızdaki bu bulguya benzer olarak WBC ve diğer inflamatuar belirteçlerin diyabet ile ilişkili olduğu ve diyabetin inflamatuvar bir hastalık olarak sistemik inflamasyonu tetiklediği bilinmektedir. [84], [85]

Bu çalışmamızda, adenom hacmi >750mm³ olan grupta ALP değerinin, adenom hacmi ≤750mm³ olan gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgu,hacim olarak büyük adenomların daha yüksek metabolik aktiviteye sahip olabileceğini göstermektedir. Kiyici ve arkadaşlarının çalışmasında, preoperatif PTH seviyelerinin paratiroid adenom hacmi ile güçlü bir şekilde korele olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada, bizim bulgularımızla uyumlu olarak adenom hacmi arttıkça ALP seviyelerinde anlamlı bir artış gözlemlenmiş olup bu durum, adenom hacminin biyokimyasal aktiviteleri üzerindeki etkisini doğrulamaktadır [86]. Çalışmamızda, adenom ağırlığı >1 gram olan paratiroid adenom hastalarında ALP değerlerinin, adenom ağırlığı ≤1 gram olan gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur.Adenom boyutları ve ağırlıkları ile yüksek ALP arasında bir ilişki olduğu saptanmıştır. [87]

Çalışmamızda ayrıca, adenom hacmi >750mm³ olan grupta preoperatif Cadeğerinin ve preoperatif PTH, adenom hacmi ≤750mm³ olan gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterdik. Aynı şekilde adenom ağırlığı >1 gram olan paratiroid adenom hastalarında preoperatif Cave PTHdeğerlerinin, adenom ağırlığı ≤1 gram olan gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgu büyük adenomların daha yüksek kalsiyum seviyeleriyle ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Rezkallah ve arkadaşlarınınbir çalışmasında, primer hiperparatiroidizm nedeniyle tek gland adenomu olan 99 hasta üzerinde retrospektif bir analiz yapılmış, preoperatif PTH ve iyonize kalsiyum seviyelerinin paratiroid adenomu hacmi ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Adenom hacmi arttıkça preoperatif Ca seviyelerinde belirgin bir artış gözlemlenmiştir ve adenom hacmi ile PTH seviyeleri arasında daha güçlü bir korelasyon bulunmuştur [88]. Benzer şekilde, Şıvgın ve Bostan'ınyayınladığı 73 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir analizde, preoperatif kalsiyum ve PTH seviyelerinin adenom hacmi ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada, adenom hacmi arttıkça preoperatif kalsiyum ve PTH seviyelerinde de artış gözlenmiş ve bu durum, büyük adenomların daha yüksek kalsiyum seviyelerine neden olabileceğini desteklemiştir [89]. Yine benzer başka bir çalışmada, 2013 ve 2018 yılları arasında primer hiperparatiroidizm tanısı konmuş 555 hasta üzerinde yapılan

analizde, adenom ağırlığı ile preoperatif Ca ve PTH seviyeleri arasında güçlü bir korelasyon bulunmuştur. Çalışmada, daha büyük adenomların (ağırlığı >1200mg) daha yüksek Ca ve PTH seviyeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir, bu da büyük adenomların kalsiyum dengesi ve PTH üretimi üzerindeki etkisini doğrulamaktadır [90].

Bu çalışmamızda, adenom hacmi >750mm³ olan paratiroid adenom hastalarındaHGB ve HCTdeğerlerinin, adenom hacmi ≤750mm³ olan gruptan anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. Aynı şekilde adenom ağırlığı >1 gram olan paratiroid adenom hastalarında HGB ve HCT değerlerinin, adenom ağırlığı ≤1 gram olan gruptan anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, büyük paratiroid adenomlarının, hastalarda anemi ve düşük hematokrit seviyelerine yol açabileceğini desteklemektedir.2008 yılında Bhadada ve arkadaşlarının 28 PHPT hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada 14 hastada normokrom normositer anemi görülmüş olup 8 hastaya kemik iliği biyopsisi yapılmış,bu 8 hastanın 6'sında kemik iliği fibrozisi izlenmiştir. Ancak bu çalışmada serum kalsiyum ve parathormon düzeylerinin anemiyle bir ilişkisi tespit edilmemiştir.[91]Yine benzer bir çalışmada normal renal fonksiyonları olan 134 hasta üzerinde yaptığı çalışmada parathormon ve kalsiyum seviyeleriyle anemi, lökopeni ve trombositopeni arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.[92] Ancak literatürde adenom morfolojisi ve anemi üzerine yapılmış herhangi bir veri bulunmamaktadır.

Bu çalışmamızda, adenom hacmi >750mm³ olan paratiroid adenom hastalarında 25-OH vit D seviyelerinin, adenom hacmi ≤750mm³ olan gruptan anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur.Aynı şekilde adenom ağırlığı >1 gram olan paratiroid adenom hastalarında 25-OH vit D seviyelerinin, adenom ağırlığı ≤1 gram olan gruptan anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur.Bir çalışmada, primer hiperparatiroidizm tanısı konmuş 52 hasta üzerinde yapılan bir analizde, paratiroid adenomu hacminin preoperatif PTH ve 25-hidroksi vitamin D seviyeleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Çalışmada, adenom hacminin 25 hidroksi vitamin D seviyeleri ile negatif bir korelasyon gösterdiği ve düşük vitamin D düzeylerinin paratiroid adenomlarında ağırlık ve hacim artışına neden olabileceği belirtilmiştir[93]. Düşük vitamin D seviyelerinin adenomun boyutu üzerine uyarıcı bir etkisi olduğu düşünülmektedir.

Adenom hacmi >750mm³ olan paratiroid adenom hastalarında 24 saatlik idrar volümünün, adenom hacmi ≤750mm³ olan gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğunubu çalışmamızda saptadık. Ancak 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı ile adenom hacmi arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Bu bulgu, büyük paratiroid adenomlarının böbrek fonksiyonları üzerinde etkili olabileceğini ve poliüriye yol açabileceğini göstermektedir. Stern ve arkadaşlarının 230 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada 24 saatlik idrarda kalsiyum ve adenom ağırlık hacim ve şekli arasında bir korelasyon bulunmamıştır. [94] Buna karşın; Özçelik ve arkadaşlarının çalışmasında, primer hiperparatiroidizm tanısı konmuş 52 hasta üzerinde yapılan analizde, paratiroid adenom hacmi ile 24 saatlik idrar kalsiyum arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur [89].Bizim verilerimiz 24 saatlik idrar kalsiyum seviyelerinin adenom ağırlık veya hacminden etkilenmediği verisini desteklemektedir.

Bu çalışmamızda, adenom hacmi >750mm³ olan paratiroid adenom hastalarında radius distal uç Z (p=0.007) skoru ve T skorunun, adenom hacmi ≤750mm³ olan gruptan anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, paratiroid adenomu boyutlarınınKMYüzerindeki olumsuz etkilerini ve bu durumun kemik sağlığı üzerinde ciddi etkiler yaratabileceğini göstermektedir. Gezer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, PHPT tanısı olan 153 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup paratiroid adenom hacmi ile distal radius Z skoru arasında negatif bir korelasyon bulunmuştur. Çalışmada, adenom hacmi arttıkça, distal radius kemik mineral yoğunluğunda belirgin bir azalma olduğu belirtilmiştir [95]. Bu sonuçlar, büyük paratiroid adenomlarının kemik sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerini desteklemekte ve hastaların klinik yönetiminde önem arz etmektedir.

Bu çalışmamızda, adenom ağırlığı >1 gram olan paratiroid adenom hastalarında NLR değerlerinin, adenom ağırlığı ≤1 gram olan gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptadık. Bu bulgu, daha ağır paratiroid adenomlarının artan inflamasyon ile ilişkili olabileceğini ve bu durumun NLR seviyelerinde yükselmeye neden olabileceğini göstermektedir. Bir çalışmada, paratiroid adenomu nedeniyle paratiroidektomi yapılan 134 hastada NLR ile adenom büyüklüğü arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmada, adenom boyutlarının artmasıyla birlikte NLR seviyelerinde anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. Ayrıca, bu çalışmada NLR'nin paratiroid kanseri varlığı ile de ilişkili olduğu belirtilmiş, bu durum NLR'nin klinik karar verme süreçlerinde dikkate alınabilecek önemli bir biyomarker olabileceğini ortaya koymuştur.[96].

Bu çalışmamızda, ağırlık/volüm oranı (dansite) >1.24 g/cm³ olan paratiroid adenom hastalarında preoperatif serum Ca değerlerinin ve preoperatif serum PTH değerlerinin, ağırlık/volüm oranı ≤1.24 g/cm³ olan gruptan anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, yüksek dansiteye sahip paratiroid adenomlarının, hastalarda daha düşük kalsiyum ve PTH seviyeleriyle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamıza benzer soliter paratiroid adenomları ve biyokimyasal belirteçler arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, PHPT tanılı hastalarda adenom ağırlığı ve volumü ile preoperatif serum Ca ve PTH seviyeleri arasındaki ilişki incelenmiştir.[97]. Çalışmada, adenom ağırlığı ile kalsiyum seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon bulunmasına rağmen, dansitesi yüksek olan adenomlarda birim ağırlık başına daha az PTH sentezi olduğu, bununla ilişkili olarak preoperatif serum Ca seviyelerinin daha düşük olabileceği belirtilmiştir.

Bu çalışmamızda, ağırlık/volüm oranı (dansite) >1.24 g/cm³ olan paratiroid adenom hastalarında postoperatif PTH değerlerinin, ağırlık/volüm oranı ≤1.24 g/cm³ olan gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, yüksek dansiteye sahip paratiroid adenomlarının cerrahi sonrasında daha yüksek PTH seviyelerine yol açabileceğini göstermektedir. Ancak bu durumla ilgili literatürde doğrudan bir açıklama bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, ağırlık/volüm oranı (dansite) >1.24 g/cm³ olan paratiroid adenom hastalarında, MPVve NLRdeğerlerinin, ağırlık/volüm oranı ≤1.24 g/cm³ olan gruptan anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, düşük dansiteli paratiroid adenomlarının inflamasyon belirteçleri üzerinde daha yüksek etki yaratabileceğini göstermektedir. Zeren ve

arkadaşlarınınçalışmasında, paratiroid adenomu büyüklüğü ile nötrofil lenfosit oranı arasındaki ilişki incelenmiştir.[96]. Çalışmada, adenom büyüklüğü ile NLR arasında pozitif bir korelasyon bulunmuş; ancak dansitesi yüksek olan adenomlarda inflamatuvar yanıtın daha düşük olabileceği belirtilmiştir. Bu durum, daha yoğun ve büyük adenomların, inflamatuvar yanıtın azaldığı veya baskılandığı biyolojik bir durumu temsil edebileceğini düşündürmektedir. MPV ile ilişkili olarak, literatürde paratiroid adenomlarının dansitesiyle MPV arasındaki doğrudan ilişkiyi inceleyen spesifik bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak, genel olarak MPV değerlerinin trombosit aktivasyonu ve inflamasyon ile ilişkili olduğu bilindiğinden, düşük dansiteli adenomların daha yüksek inflamatuvar yanıtları tetikleyebileceği ve bu nedenle MPV seviyelerinin daha yüksek olabileceği öne sürülebilir. Ancak bu alanda mevcut veri sınırlıdır.

Bu çalışmamızda, ağırlık/volüm oranı (dansite) >1.24 g/cm³ olan paratiroid adenom hastalarında HGBve HCTdeğerlerinin, ağırlık/volüm oranı ≤1.24 g/cm³ olan gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur**.** Yukarıda belirttiğimiz bir çalışmada adenom ağırlığı ve hacmi ile HGB ve HCT düzeyleri arasında negatif bir korelasyon mevcuttu.[91]Bu literatür verisi ve kendi bulgumuzdan yola çıkarak, dansite ile direkt korele olan parametrenin ağırlık olması nedeniyle, anemi şiddeti üzerinde adenom ağırlığının adenom hacminden daha önemli bir rol oynadığı öne sürülebilir. Ancak mevcut literatür verileri adenom dansitesi ve anemi ilişkisi açısından sınırlıdır.

Bu çalışmamızda, ağırlık/volüm oranı (dansite) >1.24 g/cm³ olan paratiroid adenom hastalarında radius distal uç Z skoru($p<0.001$) ve T skorunun ağırlık/volüm oranı ≤1.24 g/cm³ olan gruptan anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Gezer ve arkadaşlarının yukarıda bahsettiğimiz çalışmasında, paratiroid adenomu hacmi ile kemik mineral kaybı arasındaki ilişki incelenmiştir. Çalışmada, paratiroid adenom hacminin distal radius Z skoru üzerinde belirgin bir negatif etkisi olduğu ve daha büyük hacimli adenomların Z skorunda daha fazla düşüşe neden olduğu rapor edilmiştir. Ancak, bu çalışmada dansitenin Z ve T skorlarına olan etkisi özellikle vurgulanmamıştır. Bununla birlikte, yüksek dansiteli adenomların daha kompakt yapıya sahip olması ve yüksek dansiteli adenomların içinde daha fazla fibrozis bulundurabileceğinden dansitesi yüksek olan bu adenomların kemik metabolizması üzerinde daha az olumsuz etki yaratabileceğini ve bu nedenle Z ve T skorlarının daha yüksek olabileceğini düşündürebilir [95].

Bu çalışmada, paratiroid adenom dansitesi >1.24 g/cm³ olan grupta üriner USG ile nefrolitiyazis öyküsünün, dansite ≤1.24 g/cm³ olan gruptan anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. Literatürde adenom dansitesi ve nefrolitiyazis ilişkisini inceleyen spesifik bir çalışma bulunmamaktadır.

15 SONUÇ

Bu çalışmada, primer hiperparatiroidizm (PHPT) ile diabetes mellitus (DM) arasındaki ilişki klinik, biyokimyasal ve patolojik veriler ışığında incelenmiştir. Araştırmamızda, PHPT hastalarının %24,6'sında diyabet tespit edilmiş, bu oran genel popülasyona kıyasla dikkat çekici bulunmuştur. Çalışmamızda PHPT ve diyabet arasındaki ilişki multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmiş, diyabetin PHPT hastalarında biyokimyasal ve klinik seyir üzerindeki etkileri analiz edilmiştir.

Adenomların hacim ve ağırlık parametreleri değerlendirildiğinde, adenom hacmi 750 mm^3'ün üzerinde olan grupta, daha yüksek kalsiyum ve PTH seviyeleri tespit edilmiştir. Büyük adenomların, daha ciddi hiperkalsemi ve kemik metabolizmasında bozulmalara yol açabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Adenom dansitesinin düşük olduğu gruplarda ise inflamasyon belirteçleri olan nötrofil ve MPV seviyelerinin daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir, bu da düşük dansiteli adenomların daha fazla inflamatuvar yanıt oluşturabileceğini düşündürmektedir. Yine aynı şekilde paratiroid adenomu büyüklüğünün kemik mineral yoğunluğu ile negatif korelasyon gösteriyor olması dikkat çekmektedir.

Çalışmamızda, PHPT'li diyabetik hastalarda bir kaç hemogram parametresi dışında diyabetik olmayan PHPT tanısı olan hastalardan klinik ve laboratuvar anlamlı bir fark bulunmamaktaydı. Bulgularımız ışığında diyabeti bulunan PHPT'li hastaların takiplerinde genel toplumdan daha farklı bir takip şemasına gerek olmadığı sonucu çıkarılabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma, paratiroid adenom morfolojisinin diyabetle ve diğer klinik parametlerle ilişkisini incelemiş olup diyabet ilişkisinin yanı sıra pek çok ikincil bulgularla geniş kapsamlı bir bakış açısı sunmaktadır.

KAYNAKÇA

[1] S. J. Silverberg, E. Shane, T. P. Jacobs, E. S. Siris, and J. P. Bilezikian, “Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism,” *American Journal of Medicine*, vol. 89, no. 3, pp. 327–334, 1990, doi: 10.1016/0002-9343(90)90318-V.

[2] J. P. Bilezikian *et al.*, “Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop,” *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 37, no. 11, pp. 2293–2314, Nov. 2022, doi: 10.1002/jbmr.4677.

[3] M. J. Bolland, A. B. Grey, G. D. Gamble, and I. R. Reid, “Association between Primary Hyperparathyroidism and Increased Body Weight: A Meta-Analysis,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 90, no. 3, pp. 1525–1530, Mar. 2005, doi: 10.1210/jc.2004-1891.

[4] A. D. Association, “Standards of Care in Diabetes—2023 Abridged for Primary Care Providers,” *Clinical Diabetes*, vol. 41, no. 1, pp. 4–31, Dec. 2022, doi: 10.2337/cd23-as01.

[5] R. Modica, A. Liccardi, R. Minotta, E. Benevento, G. Cannavale, and A. Colao, “Parathyroid diseases and metabolic syndrome,” *J Endocrinol Invest*, vol. 46, no. 6, pp. 1065–1077, 2023, doi: 10.1007/s40618-023-02018-2.

[6] A. A. Khaleeli, J. N. Johnson, and W. H. Taylor, “Prevalence of glucose intolerance in primary hyperparathyroidism and the benefit of parathyroidectomy,” *Diabetes Metab Res Rev*, vol. 23, no. 1, pp. 43–48, Jan. 2007, doi: https://doi.org/10.1002/dmrr.637.

[7] B. Draznin, “Intracellular calcium, insulin secretion, and action,” *Am J Med*, vol. 85, no. 5, Supplement 1, pp. 44–58, 1988, doi: https://doi.org/10.1016/0002-9343(88)90397-X.

[8] S. Tomasello, “Secondary Hyperparathyroidism and Chronic Kidney Disease,” *Diabetes Spectrum*, vol. 21, no. 1, pp. 19–25, Jan. 2008, doi: 10.2337/diaspect.21.1.19.

[9] M. R. Rubin and S. J. Silverberg, “Glucose intolerance and primary hyperparathyroidism: An unresolved relationship,” *Endocrine*, vol. 42, no. 2, pp. 231–233, Apr. 2012, doi: 10.1007/S12020-012-9674-3/METRICS.

[10] G. V. Walls and R. Mihai, “Parathyroid Gland Embryology, Anatomy and Physiology,” *Endocrine Surgery in Children*, pp. 53–59, Jul. 2018, doi: 10.1007/978-3-662-54256-9_5.

[11] Y. Benli, “Paratiroid Bezlerinin Anatomisi,” *Mediyasten Hastalıkları ve Cerrahisi*, pp. 23–26, Accessed: Sep. 20, 2024. [Online]. Available: https://solunum.org.tr/TusadData/Book/374/258201515144-4Mediyasten-Hastaliklari-ve-Cerrahisi-Kitabi.pdf

[12] R. A. Delellis, “Parathyroid tumors and related disorders,” *Modern Pathology*, vol. 24, pp. S78–S93, Jan. 2011, doi: 10.1038/MODPATHOL.2010.132.

[13] R. J. Gordon and M. A. Levine, “Genetic Disorders of Parathyroid Development and Function,” *Endocrinol Metab Clin North Am*, vol. 47, no. 4, pp. 809–823, 2018, doi: https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.07.007.

[14] E. M. Brown *et al.*, “Cloning and characterization of an extracellular Ca2+-sensing receptor from bovine parathyroid,” *Nature*, vol. 366, no. 6455, pp. 575–580, 1993, doi: 10.1038/366575a0.

[15] J. F. Habener, G. P. Mayer, P. C. Dee, and J. T. Potts, “Metabolism of amino- and carboxyl-sequence immunoreactive parathyroid hormone in the bovine: Evidence for peripheral cleavage of hormone,” *Metabolism*, vol. 25, no. 4, pp. 385–395, Apr. 1976, doi: 10.1016/0026-0495(76)90070-6.

[16] T. Yamaguchi, M. Fukase, T. Sugimoto, and K. Chihara, “Enzymological and cellular mechanisms of parathyroid hormone degradation by the kidney,” *J Bone Miner Metab*, vol. 12, no. 1 Supplement, pp. S19–S22, Feb. 1994, doi: 10.1007/BF02375669/METRICS.

[17] H. Daugaard, M. Egfjord, E. Lewin, and K. Olgaard, “Metabolism of N-terminal and C-terminal parathyroid hormone fragments by isolated perfused rat kidney and liver,” *Endocrinology*, vol. 134, no. 3, pp. 1373–1381, Mar. 1994, doi: 10.1210/endo.134.3.8119177.

[18] K. Martin, K. Hruska, and E. Slatopolsky, “Interactions Between Liver and Parathyroid Hormone,” *Adv Exp Med Biol*, vol. 151, pp. 597–605, 1982, doi: 10.1007/978-1-4684-4259-5_62.

[19] J. J. Wysolmerski, “Parathyroid Hormone-Related Protein: An Update,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 97, no. 9, pp. 2947–2956, Sep. 2012, doi: 10.1210/JC.2012-2142.

[20] S. Khosla, “Minireview: The OPG/RANKL/RANK System,” *Endocrinology*, vol. 142, no. 12, pp. 5050–5055, Dec. 2001, doi: 10.1210/endo.142.12.8536.

[21] M. F. Holick, “Vitamin D Deficiency,” *New England Journal of Medicine*, vol. 357, no. 3, pp. 266–281, Jul. 2007, doi: 10.1056/NEJMRA070553.

[22] R. M. Hanna, R. S. Ahdoot, K. Kalantar-Zadeh, L. Ghobry, and I. Kurtz, “Calcium Transport in the Kidney and Disease Processes,” Mar. 01, 2022, *Frontiers Media S.A.* doi: 10.3389/fendo.2021.762130.

[23] H. M. Kronenberg, S. Melmed, K. S. Polonsky, and P. R. Larsen, *Williams Textbook of Endocrinology*. Elsevier, 2016.

[24] F. Bronner, “Recent developments in intestinal calcium absorption,” *Nutr Rev*, vol. 67, no. 2, pp. 109–113, Feb. 2009, doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00147.x.

[25] S. L. Pocotte, G. Ehrenstein, and L. A. Fitzpatrick, “Regulation of Parathyroid Hormone Secretion*,” *Endocr Rev*, vol. 12, no. 3, pp. 291–301, Aug. 1991, doi: 10.1210/edrv-12-3-291.

[26] W. D. Fraser, “Hyperparathyroidism,” *The Lancet*, vol. 374, no. 9684, pp. 145–158, Jul. 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60507-9.

[27] J. P. Bilezikian *et al.*, “Hypoparathyroidism in the adult: Epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research,” *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 26, no. 10, pp. 2317–2337, Oct. 2011, doi: 10.1002/jbmr.483.

[28] J. P. Bilezikian and others, “Hypoparatiroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research,” *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 26, no. 10, pp. 2317–2337, 2011.

[29] J. P. Bilezikian, “Primary Hyperparathyroidism,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 103, no. 11, pp. 3993–4004, Nov. 2018, doi: 10.1210/jc.2018-01225.

[30] K. van der Tuin *et al.*, “CDC73-Related Disorders: Clinical Manifestations and Case Detection in Primary Hyperparathyroidism,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 102, no. 12, pp. 4534–4540, Dec. 2017, doi: 10.1210/jc.2017-01249.

[31] B. Harding *et al.*, “Multiple endocrine neoplasia type 1 knockout mice develop parathyroid, pancreatic, pituitary and adrenal tumours with hypercalcaemia, hypophosphataemia and hypercorticosteronaemia,” *Endocr Relat Cancer*, vol. 16, no. 4, pp. 1313–1327, Dec. 2009, doi: 10.1677/ERC-09-0082.

[32] G. Westin, P. Björklund, and G. Åkerström, “Molecular Genetics of Parathyroid Disease,” *World J Surg*, vol. 33, no. 11, pp. 2224–2233, 2009, doi: 10.1007/s00268-009-0022-6.

[33] A. Palermo *et al.*, “Primary hyperparathyroidism: from guidelines to outpatient clinic,” *Rev Endocr Metab Disord*, 2024, doi: 10.1007/s11154-024-09899-5.

[34] M. R. Rubin, “Pathophysiology, Causes, and Clinical Manifestations of Hypercalcemia,” in *Hypercalcemia: Clinical Diagnosis and Management*, M. D. Walker, Ed., Cham: Springer International Publishing, 2022, pp. 19–34. doi: 10.1007/978-3-030-93182-7_2.

[35] S. J. Silverberg;, “Cardiovascular Disease in Primary Hyperparathyroidism,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 85, no. 10, pp. 3513–3514, Oct. 2000, doi: 10.1210/jcem.85.10.6927.

[36] T. Stefenelli *et al.*, “Cardiac Abnormalities in Patients with Primary Hyperparathyroidism: Implications for Follow-Up,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 82, no. 1, pp. 106–112, Jan. 1997, doi: 10.1210/jcem.82.1.3666.

[37] A. Chin and L. S. Topor, “Hypercalcemia,” in *Endocrine Conditions in Pediatrics: A Practical Guide*, T. Stanley and M. Misra, Eds., Cham: Springer International Publishing, 2021, pp. 39–46. doi: 10.1007/978-3-030-52215-5_6.

[38] D. L. Madison, “Osteoporosis in Primary Hyperparathyroidism: Considerations for Diagnosis and Treatment,” in *Medical and Surgical Treatment of Parathyroid Diseases: An Evidence-Based Approach*, Jr. Stack Brendan C. and D. L. Bodenner, Eds., Cham: Springer International Publishing, 2017, pp. 343–358. doi: 10.1007/978-3-319-26794-4_29.

[39] L. A. Erickson, O. Mete, C. C. Juhlin, A. Perren, and A. J. Gill, “Overview of the 2022 WHO Classification of Parathyroid Tumors,” *Endocr Pathol*, vol. 33, no. 1, pp. 64–89, 2022, doi: 10.1007/s12022-022-09709-1.

[40] D. Carlson, “Parathyroid Pathology: Hyperparathyroidism and Parathyroid Tumors,” *Arch Pathol Lab Med*, vol. 134, no. 11, pp. 1639–1644, Nov. 2010, doi: 10.5858/2009-0578-CCR.1.

[41] F. Triponez and P. Evenepoel, “Pathophysiology and Treatment of Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism,” in *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*, D. Oertli and R. Udelsman, Eds., Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2012, pp. 517–536. doi: 10.1007/978-3-642-23459-0_37.

[42] Y. Tominaga, H. Johansson, H. Johansson, and H. Takagi, “Secondary hyperparathyroidism: Pathophysiology, histopathology, and medical and surgical management,” *Surg Today*, vol. 27, no. 9, pp. 787–792, 1997, doi: 10.1007/BF02385267.

[43] S. Sawhney *et al.*, “Parathyroid Carcinoma: a Review,” *Indian J Surg Oncol*, vol. 13, no. 1, pp. 133–142, 2022, doi: 10.1007/s13193-021-01343-3.

[44] C. H. Wei and A. Harari, “Parathyroid Carcinoma: Update and Guidelines for Management,” *Curr Treat Options Oncol*, vol. 13, no. 1, pp. 11–23, 2012, doi: 10.1007/s11864-011-0171-3.

[45] F. Raue and C. Haag, “The Calcium-Sensing Receptor: Physiology and Pathophysiology,” in *Diseases of the Parathyroid Glands*, A. A. Licata and E. V Lerma, Eds., New York, NY: Springer New York, 2012, pp. 69–90. doi: 10.1007/978-1-4419-5550-0_4.

[46] M. Zheng and V. A. LiVolsi, “Pathology of the Parathyroid Glands,” in *Atlas of Parathyroid Imaging and Pathology*, A. L. Shifrin, L. D. Neistadt, and P. K. Thind, Eds., Cham: Springer International Publishing, 2020, pp. 15–31. doi: 10.1007/978-3-030-40959-3_3.

[47] J. A. Wieneke and A. Smith, “Parathyroid Adenoma,” *Head Neck Pathol*, vol. 2, no. 4, pp. 305–308, 2008, doi: 10.1007/s12105-008-0088-8.

[48] F. Cetani, C. Marcocci, L. Torregrossa, and E. Pardi, “Atypical parathyroid adenomas: challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors,” *Endocr Relat Cancer*, vol. 26, no. 7, pp. R441–R464, 2019, doi: 10.1530/ERC-19-0135.

[49] E. D. Hsi, L. R. Zukerberg, W. I. Yang, and A. Arnold, “Cyclin D1/PRAD1 expression in parathyroid adenomas: an immunohistochemical study,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 81, no. 5, pp. 1736–1739, May 1996, doi: 10.1210/jcem.81.5.8626826.

[50] C. S. Ritter, B. H. Haughey, B. Miller, and A. J. Brown, “Differential Gene Expression by Oxyphil and Chief Cells of Human Parathyroid Glands,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 97, no. 8, pp. E1499–E1505, Aug. 2012, doi: 10.1210/jc.2011-3366.

[51] Z. Wei *et al.*, “Whole-Exome Sequencing Identifies Novel Recurrent Somatic Mutations in Sporadic Parathyroid Adenomas,” *Endocrinology*, vol. 159, no. 8, pp. 3061–3068, Aug. 2018, doi: 10.1210/en.2018-00246.

[52] K. Lauter and A. Arnold, “Molecular Pathogenesis of Primary Hyperparathyroidism,” in *Handbook of Parathyroid Diseases: A Case-Based Practical Guide*, M. D. Khan Aliya A. and O. H. Clark, Eds., Boston, MA: Springer US, 2012, pp. 257–270. doi: 10.1007/978-1-4614-2164-1_16.

[53] F. Marini, F. Giusti, G. Palmini, G. Perigli, R. Santoro, and M. L. Brandi, “Genetics and Epigenetics of Parathyroid Carcinoma,” *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 13, 2022, doi: 10.3389/fendo.2022.834362.

[54] C. Verdelli, I. Forno, V. Vaira, and S. Corbetta, “Epigenetic alterations in human parathyroid tumors,” *Endocrine*, vol. 49, no. 2, pp. 324–332, 2015, doi: 10.1007/s12020-015-0555-4.

[55] H.-X. Wang, F. R. Tekpetey, and G. M. Kidder, “Identification of WNT/β-CATENIN signaling pathway components in human cumulus cells,” *Mol Hum Reprod*, vol. 15, no. 1, pp. 11–17, Jan. 2009, doi: 10.1093/molehr/gan070.

[56] J. D. Merrill, C. A. Zamora, and J. D. Oldan, “Clinical, Laboratory, and Radiological Diagnosis of Hyperparathyroidism,” in *Diagnosis and Management of Endocrine Disorders in Interventional Radiology*, H. Yu, C. T. Burke, and C. W. Commander, Eds., Cham: Springer International Publishing, 2022, pp. 11–44. doi: 10.1007/978-3-030-87189-5_2.

[57] M. S. Al-Hassan, M. Mekhaimar, W. El Ansari, A. Darweesh, and A. Abdelaal, “Giant parathyroid adenoma: a case report and review of the literature,” *J Med Case Rep*, vol. 13, no. 1, p. 332, 2019, doi: 10.1186/s13256-019-2257-7.

[58] G. Dhingani, A. Malik, V. Singh, H. Chaturvedi, and R. Nayyar, “Outcomes of Surgical Management for Parathyroid Adenomas,” *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, vol. 75, no. 4, pp. 3439–3442, 2023, doi: 10.1007/s12070-023-04006-7.

[59] N. Chakrabarty, A. Mahajan, S. Basu, and A. K. D'Cruz, "Imaging Recommendations for Diagnosis and Management of Primary Parathyroid Pathologies: A Comprehensive Review," *Cancers (Basel)*, vol. 16, no. 14, p. 2593, Jul. 2024, doi: 10.3390/cancers16142593.

[60] M. E. Nga, "Parathyroid Adenoma and Its Differential Diagnoses," in *Thyroid FNA Cytology: Differential Diagnoses and Pitfalls*, K. Kakudo, Z. Liu, C. K. Jung, M. Hirokawa, A. Bychkov, and C.-R. Lai, Eds., Singapore: Springer Nature Singapore, 2023, pp. 513–521. doi: 10.1007/978-981-99-6782-7_61.

[61] P. Howson *et al.*, "Oxyphil Cell Parathyroid Adenomas Causing Primary Hyperparathyroidism: a Clinico-Pathological Correlation," *Endocr Pathol*, vol. 26, no. 3, pp. 250–254, 2015, doi: 10.1007/s12022-015-9378-3.

[62] G. Slonimsky and D. Goldenberg, "Postoperative Calcium Management," in *Innovations in Modern Endocrine Surgery*, M. C. Singer and D. J. Terris, Eds., Cham: Springer International Publishing, 2021, pp. 283–293. doi: 10.1007/978-3-030-73951-5_21.

[63] C. Marcocci, "Management of Post-operative Hypocalcemia," in *Practical Management of Thyroid Cancer: A Multidisciplinary Approach*, U. K. Mallick and C. Harmer, Eds., Cham: Springer International Publishing, 2018, pp. 187–200. doi: 10.1007/978-3-319-91725-2_16.

[64] B. Biondi, G. J. Kahaly, and R. P. Robertson, "Thyroid Dysfunction and Diabetes Mellitus: Two Closely Associated Disorders," *Endocr Rev*, vol. 40, no. 3, pp. 789–824, Jun. 2019, doi: 10.1210/er.2018-00163.

[65] F. Beuschlein *et al.*, "European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and Therapy of Glucocorticoid-induced Adrenal Insufficiency," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 109, no. 7, pp. 1657–1683, Jul. 2024, doi: 10.1210/clinem/dgae250.

[66] K. Wongdee, N. Krishnamra, and N. Charoenphandhu, "Derangement of calcium metabolism in diabetes mellitus: negative outcome from the synergy between impaired bone turnover and intestinal calcium absorption," *The Journal of Physiological Sciences*, vol. 67, no. 1, pp. 71–81, 2017, doi: 10.1007/s12576-016-0487-7.

[67] S. Kumar *et al.*, "Impaired glucose tolerance and insulin insensitivity in primary hyperparathyroidism," *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 40, no. 1, pp. 47–53, Jan. 1994, doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb02442.x.

[68] S. Corbetta, G. Mantovani, and A. Spada, "Metabolic Syndrome in Parathyroid Diseases," 2018, pp. 67–84. doi: 10.1159/000486003.

[69] M. Procopio and G. Borretta, “Derangement of glucose metabolism in hyperparathyroidism,” *J Endocrinol Invest*, vol. 26, no. 11, pp. 1136–1142, 2003, doi: 10.1007/BF03345264.

[70] A. Caturano *et al.*, “Oxidative Stress in Type 2 Diabetes: Impacts from Pathogenesis to Lifestyle Modifications,” *Curr Issues Mol Biol*, vol. 45, no. 8, pp. 6651–6666, 2023, doi: 10.3390/cimb45080420.

[71] H. Komaba, T. Kakuta, and M. Fukagawa, “Diseases of the parathyroid gland in chronic kidney disease,” *Clin Exp Nephrol*, vol. 15, no. 6, pp. 797–809, 2011, doi: 10.1007/s10157-011-0502-5.

[72] P. P. Truran, S. J. Johnson, R. D. Bliss, T. W. J. Lennard, and S. R. Aspinall, “Parafibromin, Galectin-3, PGP9.5, Ki67, and Cyclin D1: Using an Immunohistochemical Panel to Aid in the Diagnosis of Parathyroid Cancer,” *World J Surg*, vol. 38, no. 11, pp. 2845–2854, 2014, doi: 10.1007/s00268-014-2700-2.

[73] P. R. Bonagiri and J. H. Shubrook, “Review of Associations Between Type 2 Diabetes and Cancer,” *Clinical Diabetes*, vol. 38, no. 3, pp. 256–265, Jul. 2020, doi: 10.2337/cd19-0077.

[74] X. Cong, L. Shen, and X. Gu, “Current opinions on nephrolithiasis associated with primary hyperparathyroidism,” *Urolithiasis*, vol. 46, no. 5, pp. 453–457, 2018, doi: 10.1007/s00240-018-1038-x.

[75] A. Staruschenko, R. T. Alexander, M. J. Caplan, and D. V Ilatovskaya, “Calcium signalling and transport in the kidney,” *Nat Rev Nephrol*, vol. 20, no. 8, pp. 541–555, 2024, doi: 10.1038/s41581-024-00835-z.

[76] E. Habas, M. Eledrisi, and F. Khan, “Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: Pathophysiology and Management,” *Cureus*, vol. 13, no. 7, p. e16388, 2021, doi: 10.7759/cureus.16388.

[77] R. J. Weigel, “Minimally Invasive Parathyroidectomy with Intraoperative PTH Testing,” in *Endocrine and Neuroendocrine Surgery*, J. R. Howe, Ed., Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2017, pp. 17–27. doi: 10.1007/978-3-662-54067-1_2.

[78] J. P. Bilezikian *et al.*, “Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop,” *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 99, no. 10, pp. 3561–3569, Oct. 2014, doi: 10.1210/jc.2014-1413.

[79] F. F. Palazzo and A. Sitges-Serra, “Bilateral Exploration Parathyroidectomy,” in *Atlas of Head and Neck Surgery*, R. Simo, P. Pracy, and R. Fernandes, Eds., Cham: Springer International Publishing, 2024, pp. 519–524. doi: 10.1007/978-3-031-36593-5_49.

[80] M. F. Sakr, “Parathyroid Transplantation,” in *Parathyroid Gland Disorders: Controversies and Debates*, M. F. Sakr, Ed., Cham: Springer International Publishing, 2022, pp. 287–315. doi: 10.1007/978-3-031-07418-9_15.

[81] A. Harvey, “Parathyroidectomy: Postoperative Considerations/Complications,” in *Surgical Endocrinopathies: Clinical Management and the Founding Figures*, J. L. Pasieka and J. A. Lee, Eds., Cham: Springer International Publishing, 2015, pp. 163–171. doi: 10.1007/978-3-319-13662-2_27.

[82] N. A. ElSayed *et al.*, “2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023,” *Diabetes Care*, vol. 46, no. Supplement_1, pp. S19–S40, Dec. 2022, doi: 10.2337/dc23-S002.

[83] T. Nakai, K. Horiuchi, and T. Okamoto, “Predicting Tumor Volume in Primary Hyperparathyroidism From Preoperative Clinical Data,” *J Clin Endocrinol Metab*, p. dgae185, Mar. 2024, doi: 10.1210/clinem/dgae185.

[84] B. Vozarova, C. Weyer, R. S. Lindsay, R. E. Pratley, C. Bogardus, and P. A. Tataranni, “High White Blood Cell Count Is Associated With a Worsening of Insulin Sensitivity and Predicts the Development of Type 2 Diabetes,” *Diabetes*, vol. 51, no. 2, pp. 455–461, Feb. 2002, doi: 10.2337/diabetes.51.2.455.

[85] A. T. Harmantepe, B. Kocer, Z. Bayhan, E. Gonullu, and U. C. Dulger, “The unexpected effect of parathyroid adenoma on inflammation,” *Updates Surg*, vol. 76, no. 2, pp. 589–593, 2024, doi: 10.1007/s13304-023-01734-x.

[86] S. Kiyici, S. Cander, G. O. Gul, and others, “Preoperative parathyroid hormone levels are correlated with parathyroid adenoma volume and bone mineral density but not serum calcium levels,” *Minerva Endocrinol*, vol. 36, no. 3, pp. 213–221, 2011.

[87] A. Agarwal *et al.*, “Molecular Characteristics of Large Parathyroid Adenomas,” *World J Surg*, vol. 40, no. 3, pp. 607–614, 2016, doi: 10.1007/s00268-015-3380-2.

[88] E. Rezkallah, A. Elsaify, R. S. Hanna, and W. M. El-Saify, “Correlation between preoperative calcium and parathormone levels with parathyroid gland volume,” *Endocr Regul*, vol. 57, no. 1, pp. 11–18, 2023, doi: 10.2478/enr-2023-0002.

[89] H. Şıvgın and M. S. Bostan, “Preoperative biochemical values are correlated with adenoma volume, but not predictive factors for hungry bone syndrome in patients with primary hyperparathyroidism,” *Medicine Science | International Medical Journal*, vol. 12, no. 1, pp. 27–34, 2023, doi: 10.5455/medscience.2022.11.239.

[90] D. Leong, J. Lo, H. Nguyen, and S. Ryan, “Can we predict expected adenoma weight preoperatively with reference to the correlation of preoperative biochemical tests with

parathyroid adenoma weight," *Asian J Surg*, vol. 43, no. 7, pp. 124–131, 2020, doi: 10.1016/J.ASJSUR.2019.10.004.

[91] S. K. Bhadada, A. Bhansali, J. Ahluwalia, G. V Chanukya, A. Behera, and P. Dutta, "Anaemia and marrow fibrosis in patients with primary hyperparathyroidism before and after curative parathyroidectomy," *Clin Endocrinol (Oxf)*, vol. 70, no. 4, pp. 527–532, Apr. 2009, doi: https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03346.x.

[92] S. Kır and C. Polat, "Haematological manifestations in primary hyperparathyroidism," *Indian Journal of Medical Research*, vol. 155, no. 1, 2022, [Online]. Available: https://journals.lww.com/ijmr/fulltext/2022/01000/haematological_manifestations_in_primary.7.aspx

[93] A. Gatu, C. Velicescu, A. Grigorovici, and others, "The volume of solitary parathyroid adenoma is related to preoperative PTH and 25OH-D3, but not to calcium levels," *Acta Endocrinologica (Bucharest)*, vol. 13, no. 4, pp. 441–448, 2017, doi: 10.4183/AEB.2017.441.

[94] S. Stern, A. Mizrachi, Y. Strenov, and others, "Parathyroid adenoma: a comprehensive biochemical and histological correlative study," *Clinical Otolaryngology*, vol. 42, no. 2, pp. 354–359, 2017, doi: 10.1111/COA.12761.

[95] E. Gezer, Ö. Zekey, B. Yaprak Bayrak, and others, "A Significant Association between Parathyroid Adenoma Volume and Bone Mineral Loss at Distal Forearm," *Romanian Journal of Internal Medicine*, vol. 61, no. 2, pp. 153–160, 2023, doi: 10.2478/rjim-2023-0018.

[96] S. Zeren, F. Yaylak, İ. Özbay, and Z. Bayhan, "Relationship Between the Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Parathyroid Adenoma Size in Patients With Primary Hyperparathyroidism," *Int Surg*, vol. 100, no. 5, pp. 850–855, 2015, doi: 10.9738/INTSURG-D-15-00044.1.

[97] F. Kamani, A. Najafi, S. S. Mohammadi, and others, "Correlation of biochemical markers of primary hyperparathyroidism with single adenoma weight and volume," *Indian Journal of Surgery*, vol. 75, no. 1, pp. 10–15, 2013, doi: 10.1007/S12262-012-0428-5.