T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PRİMER HİPERPARATİROİDİZMDE PARATİROİDEKTOMİNİN İNFLAMATUAR VE KARDİYOVASKÜLER RİSK PARAMETRELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. İdil YÖRÜK DOĞAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

PRİMER HİPERPARATİROİDİZMDE PARATİROİDEKTOMİNİN İNFLAMATUAR VE KARDİYOVASKÜLER RİSK PARAMETRELERİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. İdil YÖRÜK DOĞAN

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Feyza YENER ÖZTÜRK

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilimsel donanımı ve uzun yıllara dayanan tecrübesiyle bu sürece ışık tutan; mesleki gelişimime birçok alanda değerli katkılarda bulunan, desteğini daima hissettiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ'a,

Akademik yolculuğumun her adımında rehberliğini hissettiğim, tecrübeleriyle yolumu aydınlatan, bilgeliği ve yaklaşımıyla her zaman örnek aldığım değerli tez danışman hocam Doç. Dr. Feyza YENER ÖZTÜRK'e,

Akademik donanımı, tecrübesi ve yol gösterici yaklaşımıyla uzmanlık eğitimimize değerli katkılarda bulunan İç Hastalıkları kliniği eğitim sorumlumuz saygıdeğer hocam Prof. Dr. Abdulkadir ÜNSAL'a, bizlere içten bir aidiyet ve şefkatle rehberlik eden; her daim destek olan ve üzerimizde büyük emeği bulunan İç Hastalıkları Kliniği'nin idari sorumlusu saygıdeğer Başasistan Uzm. Dr. Çiğdem YAZICI ERSOY'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde sayısız emeği olan; destekleri ve rehberlikleriyle her zaman güvende hissettiren, minnettar olduğum saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Canan ALKIM, Prof. Dr. Hüseyin ALKIM, Prof. Dr. Taner BAŞTÜRK, Prof. Dr. Elbis AHBAP, Prof. Dr. Tamer SAKACI, Doç. Dr. Muhammed Masum CANAT, Doç. Dr. Rümeysa Selvinaz EROL, Doç. Dr. Birkan İLHAN, Başasistan Uzm. Dr. Esra Çil ŞEN, Başasistan Uzm. Dr. İlker ŞEN, Uzm. Dr. Emrullah ERDEM, Uzm. Dr. Halil Onur ÖZARI'ya ve tüm diğer hocalarıma,

Genel dahiliye disiplinine dair temel yaklaşımımı oluşturmamda emekleri olan saygıdeğer hocalarım Uzm. Dr. Fatih BORLU ve sayın Başasistan Uzm. Dr. Ayda DAMAR'a, İç Hastalıkları Kliniğinde beraber çalıştığım için kendimi şanslı hissettiğim, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her zaman yanımızda olduklarını hissettiren sayın Doç. Dr. Elmas BİBERCİ KESKİN, sayın Dr. Öğretim Üyesi Aslıhan ÇALIM, sayın Başasistan Uzm. Dr. Mehmet Yavuz GÜRLER, sayın Uzm. Dr. Emine GÖKSOY'a,

Klinik tecrübe ve bilgilerinden her daim yararlandığım sayın Uzm. Dr. Tarık Onur TİRYAKİ, Uzm. Dr. Emrah E. MAZI'ya ve tüm diğer uzmanlarımıza,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte özveriyle çalıştığım, bu zorlu yolculukta omuz omza yürüdüğüm, hayatıma değerli katkılar sunan ve mesleki olduğu kadar kişisel hayatımda da yollarımızın kesişmeye devam edeceğine inandığım kıymetli meslektaşlarıma, dostlarıma,

Hayatımın her adımında beni yüreklendiren, her kararımda yanımda olan, her zorluğumda arkamda dimdik duran; sonsuz sevgileri, bitmek bilmeyen sabırları ve emekleriyle bugünüme gelmemi sağlayan canım annem Nimet YÖRÜK'e ve babam Mehmet Ali YÖRÜK'e,

Aklıyla, sevgisiyle ve varlığıyla bana yön veren; yanında büyümüş olmanın ayrıcalığını hayatımın her anında hissettiğim canım ablam Merve DİŞLİTAŞ'a, desteğini hep yanımda hissettiğim abim Alican DİŞLİTAŞ'a ve varlığıyla hayatımı güzelleştiren sevgili yeğenim Ada DİŞLİTAŞ'a,

Ve hayatımın her anında benimle olan, bugüne dek birlikte çıktığımız tüm yolculuklarda olduğu gibi, bu süreçte de beraber yürümekten mutluluk duyduğum; verdiği güç ile tüm zorlukların üstesinden gelebileceğime inandıran, sonsuz sevgi ve anlayışıyla beni yegâne hissettiren… En değerli varlığım eşim Oğulcan DOĞAN'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İdil YÖRÜK DOĞAN

İstanbul, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER ..... **iii**

KISALTMALAR ..... **vi**

TABLO LİSTESİ ..... **viii**

ŞEKİL LİSTESİ ..... **ix**

ÖZET ..... **x**

ABSTRACT ..... **xii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. PARATİROİD BEZLERİNİN TARİHÇESİ 3

2.2. PARATİROİD BEZLERİNİN HİSTOEMBRİYOLOJİSİ 3

2.3. PARATİROİD BEZLERİNİN ANATOMİSİ 4

2.4. PARATİROİD BEZLERİNİN FİZYOLOJİSİ 5

2.4.1. Parathormonun Fizyolojik Kontrolü 5

2.5. PARATHORMONUN ETKİLERİ 6

2.5.1. Parathormon ve Kemik 6

2.5.2. Parathormon ve Böbrek 7

2.5.3. Parathormon ve Bağırsak 7

2.5.4. Parathormon ve Kalp 8

2.6. PRİMER HİPERPARATİROİDİZM 8

2.6.1. Klinik Bulgular 10

2.6.1.1. Renal bulgular 10
2.6.1.2. İskelet sistemi bulguları 10
2.6.1.3. Gastrointestinal sistem bulguları 11
2.6.1.4. Nöromusküler bulgular 11
2.6.1.5. Nöropsikiyatrik bulgular 11
2.6.1.6. Kardiyovasküler sistem bulguları 12
2.6.2. Tanı 12
2.6.3. Ayırıcı Tanı 13
2.7. SEKONDER HİPERPARATİROİDİZM 15
2.8. TERSİYER HİPERPARATİROİDİ 15
2.9. PARATİROİD BEZLERİNİN PREOPERATİF GÖRÜNTÜLEMESİ 15
2.10. TEDAVİ 17
2.10.1. Cerrahi Tedavi 17
2.10.2. Medikal Tedavi 18
2.10.3. Yeni Tedavi Yaklaşımları 19
2.10.4. Cerrahi Tedavi Uygulanmayan Asemptomatik Primer Hiperparatiroidizmli Hastaların Takibi 20
2.11. PRİMER HİPERPARATİROİDİZM, SİSTEMİK İNFLAMASYON VE KARDİYOVASKÜLER RİSK 20
2.11.1. Nötrofil/Lenfosit Oranı 21
2.11.2. Trombosit/Lenfosit Oranı 21
2.11.3. Monosit/HDL Oranı 22
2.11.4. Ortalama Trombosit Hacmi 22

2.11.5. Sistemik İmmun İnflamatuvar İndeks 23

2.11.6. Plazma Aterojenik İndeks..... 23

3. GEREÇ VE YÖNTEM 24

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ..... 26

3.2. ETİK KURUL ONAYI 26

4. BULGULAR 27

5. TARTIŞMA..... 40

6. SONUÇ 49

7. KAYNAKÇA..... 50

KISALTMALAR

4D-BT : Dört boyutlu bilgisayarlı tomografi

AIP : Plazma aterojenik indeksi

Alb : Albümin

Ca : Kalsiyum

CaSR : Kalsiyum duyarlı reseptör

CRP : C-reaktif protein

dCa : Düzeltilmiş kalsiyum

DEXA : Dual-energy x-ray absorbsiyometri (NIH National Instutes of Health WHO World Health Organization)

FDG : Florodeoksiglukoz

FHH : Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi

HDL-K : Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol

IL-6 : İnterlökin-6

KBY : Kronik böbrek yetmezliği

KMY : Kemik mineral yoğunluğu

Kre : Kreatinin

KVH : Kardiyovasküler hastalık

LMO : Lenfosit/Monosit oranı

MEN : Multiple Endokrin Neoplazi

MHO : Monosit/ HDL oranı

MPV : Ortalama trombosit hacmi

MRI : Manyetik rezonans görüntüleme

NLO : Nötrofil/Lenfosit Oranı

OPG : Osteoprotogerin

PET-CT : Pozitron emisyon tomografisi

PHPT : Primer Hiperparatiroidizm

PLO : Platelet/Lenfosit Oranı

PTH : Parathormon

RANKL : Nükleer faktör-κB ligandı reseptör aktivatörü

SII : Sistemik İmmun-İnflamasyon İndeksİ

SPECT/SPECT-CT : Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi

TBS : Trabeküler kemik skoru

Tc-99m MIBI : Teknesyum 99m metoksiizobütil izonitril

TG : Trigliserid

USG : Ultrasonografi

VFA : Dansitometrik vertebral kırık değerlendirmesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hiperkalsemi diğer sebepleri 14

Tablo 2: Cerrahi dışı izleme alınan asemptomatik PHPT hastaları için 5. uluslararası çalıştay önerileri 20

Tablo 3: Parametrelerin çalışıldığı cihaz ve yöntem 25

Tablo 4: Hastaların tanımlayıcı özellikleri 27

Tablo 5: Hastaların preoperatif ve postoperatif dönemdeki kalsiyum metabolizma parametrelerin değerlendirilmesi 28

Tablo 6: İnflamatuar belirteçlerinin değişimi 29

Tablo 7: Preoperatif ve postoperatif dönemlerde PTH ve düzeltilmiş kalsiyum değerlerinin inflamatuar belirteçler ile korelasyonunun incelenmesi 30

Tablo 8: Kalsiyum metabolizması belirteçlerinin preoperatif SII değerleri ile ilişkisinin lineer regresyon analizi ile incelenmesi 31

Tablo 9: Kalsiyum metabolizması belirteçlerinin preoperatif NLO değerleri ile ilişkisinin tek değişkenli lineer regresyon analizi ile incelenmesi 32

Tablo 10: Kalsiyum metabolizması belirteçlerinin preoperatif PLO değerleri ile ilişkisinin tek değişkenli lineer regresyon analizi ile incelenmesi 33

Tablo 11: Nefrokalsinozis varlığı ve inflamatuar belirteçlerin ilişkisinin incelenmesi 34

Tablo 12: Osteoporoz varlığı ve inflamatuar belirteçlerin ilişkisinin incelenmesi ... 36

Tablo 13: Yüksek idrar kalsiyumu ve inflamatuar belirteçlerin ilişkisinin incelenmesi 38

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: PLO, NLO ve SII değerlerinin nefrokalsinozisi öngörme gücünün ROC analizi ile incelenmesi 35

Şekil 2: MPV, MHO ve AIP değerlerinin nefrokalsinozisi öngörme gücünün ROC analizi ile incelenmesi 35

Şekil 3: PLO, NLO ve SII değerlerinin osteoporozu öngörme gücünün ROC analizi ile incelenmesi 37

Şekil 4: MPV, MHO ve AIP değerlerinin osteoporozu öngörme gücünün ROC analizi ile incelenmesi 37

Şekil 5: PLO, NLO ve SII değerlerinin yüksek idrar kalsiyumu öngörme gücünün ROC analizi ile incelenmesi 39

Şekil 6: MPV, MHO ve AIP değerlerinin yüksek idrar kalsiyumu öngörme gücünün ROC analizi ile incelenmesi 39

ÖZET

AMAÇ: Yüksek parathormon ve serum kalsiyum düzeylerinin sistemik inflamasyonu uyararak ve inflamatuar süreçleri şiddetlendirerek kardiyovasküler hastalık riskini arttırıcı rol oynayabilmekte olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda, primer hiperparatiroidizm tanılı hastalarda tek küratif tedavi seçeneği olan paratiroidektomi sonrası sistemik inflamasyon ve kardiyovasküler risk belirteçlerinin 6 ay içindeki değişiklikleri kıyaslanarak paratiroidektominin primer hiperparatiroidizmde gözlenen sistemik inflamasyon ve kardiyovasküler hastalık riski üzerine etkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmada 2020-2025 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvurarak primer hiperparatiroidizm tanısı alan 45 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Yüksek serum kalsiyum, eş zamanlı yüksek/normal parathormon seviyeleri ve yüksek 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı (>100 mg/gün) ile primer hiperparatiroidi tanısı doğrulanan, başarılı paratiroidektomi operasyonu sonrası serum kalsiyum ve parathormon düzeyleri normale dönen, operasyon öncesi ile postoperatif ilk 6 ay içinde laboratuvar verilerine ulaşılabilen hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri, operasyondan önce ve sonraki hemogram ve biyokimyasal test sonuçları (serum kalsiyum, parathormon, yüksek yoğunluklu lipoprotein ve trigliserid düzeyleri) ve sistemik inflamasyon ile kardiyovasküler risk belirteçlerine ait veriler [ortalama trombosit hacmi (MPV), nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (PLO), monosit-HDL oranı (MHO), sistemik immun inflamatuar indeks (SII), plazma aterojenik indeks (AIP)] kaydedilmiştir. Bu parametreler operasyon öncesi ve sonrası olarak karşılaştırılmış; serum kalsiyum ve parathormon düzeyleri ile ilişkisi incelenmiştir.

BULGULAR: Çalışmaya katılan 45 primer hiperparatiroidizm hastasının [37 kadın (%82,2); 8 erkek (%17,8)] tümünde cerrahi sonrası kalsiyum metabolizmasına ait parametrelerde anlamlı düzelmeler saptandı. Serum parathormon ve düzeltilmiş kalsiyum seviyelerinde anlamlı azalma, serum fosfor düzeyinde ise artış izlendi. İnflamatuar belirteçlerden sistemik inflamasyon belirteçlerinden nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (PLO) ve sistemik immun inflamatuar indeks (SII)

değerleri ile nötrofil sayısında anlamlı düşüş gözlenirken, lenfosit sayısında artış saptandı. Ancak, preoperatif serum parathormon ve düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri ile inflamatuar belirteçler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi. ROC analizleri ise preoperatif inflamatuar belirteçlerin nefrokalsinozis, osteoporoz ve yüksek idrar kalsiyumunu öngörme gücünün yeterli olmadığını gösterdi (AUC < 0,7; p>0,05).

SONUÇ: Son yıllarda pahalı olmayan, kolay uygulanabilir ve ulaşılabilir sistemik inflamasyon belirteçleri olarak öne çıkmaya başlayan nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (PLO) ve sistemik immun inflamatuar indeks (SII)'nin primer hiperparatiroidizm hastalarında paratiroidektomi sonrası anlamlı düzeyde düşüş göstermesi primer hiperparatiroidizmin sadece bir kalsiyum metabolizma hastalığı olmadığını; sistemik inflamasyon ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Bu neden sonuç ilişkinin netleştirilmesi için daha geniş hasta sayılı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu ilişkinin kesinleştirilmesi sistemik inflamasyona bağlı risk düzeyi yüksek hastaların daha erken dönemde tespit edilerek küratif sonuçlar sağlayabilecek paratiroidektomiye erken yönlendirilmesini sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: inflamasyon, kardiyovasküler risk, paratiroidektomi, primer hiperparatiroidizm

ABSTRACT

OBJECTIVE: High serum parathyroid hormone and calcium levels are believed to play a role in increasing the risk of cardiovascular disease by stimulating systemic inflammation and intensifying inflammatory processes. In this study, the aim is to evaluate the effect of parathyroidectomy, which is the only curative treatment option for patients diagnosed with primary hyperparathyroidism, on systemic inflammation and cardiovascular risk markers. By comparing the changes in these markers within six months following surgery, the study intends to assess the impact of parathyroidectomy on systemic inflammation and cardiovascular disease risk observed in primary hyperparathyroidism.

MATERIALS AND METHODS: In this study, the data of 45 patients diagnosed with primary hyperparathyroidism between 2020 and 2025 at the University of Health Sciences Hamidiye Etfal Training and Research Hospital were retrospectively analyzed. Patients included in the study were those with confirmed primary hyperparathyroidism based on elevated serum calcium levels, concurrently high or normal parathyroid hormone levels, and increased 24 hour urinary calcium excretion (>100 mg/day), who underwent successful parathyroidectomy resulting in normalization of serum calcium and parathyroid hormone levels, and for whom laboratory data were available both before surgery and within the first six months postoperatively. Demographic characteristics, preoperative and postoperative hemogram and biochemical test results (serum calcium, parathyroid hormone, high-density lipoprotein, and triglyceride levels), as well as data related to systemic inflammation and cardiovascular risk markers [mean platelet volume (MPV), neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR), monocyte to HDL ratio (MHR), systemic immune inflammation index (SII), and plasma atherogenic index (AIP)] were recorded. These parameters were compared before and after surgery, and their relationship with serum calcium and parathyroid hormone levels was examined.

RESULTS: Significant improvements in calcium metabolism parameters were observed in all 45 patients with primary hyperparathyroidism who participated in the study, including 37 women (82.2%) and 8 men (17.8%), following surgery. A marked

decrease in serum parathyroid hormone and corrected calcium levels was noted, along with an increase in serum phosphorus levels. Among the systemic inflammation markers, a significant reduction was observed in neutrophil count, neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR), and systemic immune inflammation index (SII), while lymphocyte count showed an increase. Nonetheless, no statistically significant correlation was observed between preoperative serum parathyroid hormone and the inflammatory markers, nor between corrected calcium levels and the inflammatory markers. ROC analyses indicated that the predictive power of preoperative inflammatory markers for nephrocalcinosis, osteoporosis, and elevated urinary calcium excretion was insufficient ($AUC < 0.7$; $p > 0.05$).

CONCLUSION: In recent years, neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), platelet to lymphocyte ratio (PLR), and systemic immune inflammation index (SII) have emerged as inexpensive, easily applicable, and accessible markers of systemic inflammation. The significant reduction in these markers following parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism supports the notion that primary hyperparathyroidism is not merely a disorder of calcium metabolism but may also be associated with systemic inflammation. To clarify this causal relationship, larger scale prospective studies are needed. Establishing this connection could enable the early identification of patients with high inflammation related risk and facilitate timely referral for parathyroidectomy, potentially yielding curative outcomes.

Keywords: inflammation, cardiovascular risk, parathyroidectomy, primary hyperparathyroidism

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer hiperparatiroidizm (PHPT), tiroid bozuklukları ve diyabetes mellitustan sonra en sık karşılaşılan üçüncü endokrin hastalıktır. Bir ya da birden fazla paratiroid bezinden salgılanan artmış parathormon (PTH) seviyesine bağlı olarak hiperkalsemi ve idrarla fosfat atılımında artış sonucu gelişen hipofosfatemi ile karakterizedir. Hastalık, genellikle iskelet sistemi, renal yapı ve nörolojik sistemle ilişkili semptomlarla klinik olarak kendini göstermektedir. Kalıcı tedavi seçeneği ise paratiroidektomidir.

Hiperkalsemik PHPT, obezite, dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı, diyabetes mellitus ve hipertansiyon gibi metabolik bozuklukların yanı sıra artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalar, paratiroidektominin hiperkalsemik PHPT hastalarında bu kardiyovasküler risk faktörlerinde belirgin iyileşme sağladığını ortaya koymuştur. Kardiyovasküler sistem üzerindeki bu etkilerin, doğrudan hiperkalsemiye ve/veya artmış serum PTH düzeyine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Primer hiperparatiroidizm, sistemik inflamasyonu tetikleyerek kardiyovasküler hastalık riskini artırıcı etkilere yol açabilir(1). Son yıllarda yapılan araştırmalar, bu sistemik etkinin önemine dikkat çekmekte ve PHPT'nin vücutta inflamatuar süreçleri şiddetlendirebileceğini ortaya koymaktadır(2)(3). İnflamasyon ve kardiyovasküler risk göstergeleri arasında son dönemde dikkat çeken ortalama trombosit hacmi (MPV), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (PLO), monosit-HDL oranı (MHO), sistemik immün inflamatuar yanıt (SII) ve plazma aterojenik indeksi (AIP) gibi parametrelerin, PHPT hastalarında incelendiği çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu çalışmalarda belirtilen indekslerin tek başına ya da farklı kombinasyonlarda değerlendirildiği görülmektedir.

Çalışmamızda, primer hiperparatiroidi hastalarında paratiroidektomi sonrası inflamatuar ve kardiyovasküler risk belirteçlerinin 6 ay içindeki değişiklikleri incelenerek paratiroidektominin PHPT'de mevcut olan inflamasyon ve kardiyovasküler risk üzerine etkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Çalışma prosedüründe MHO, NLO, PLO ve MPV gibi inflamatuar belirteçlerin yanında SII ve

kardiyovasküler risk belirteci olarak AIP de değerlendirilmiştir. Böylece kolay ulaşılabilir olan bu parametrelerin, klinik pratikte riski yüksek olan hastaların öncelikli belirlenmesi ve uygun zamanda cerrahi ile hastanın tedavi sürecine yarar sağlanabileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PARATİROİD BEZLERİNİN TARİHÇESİ

Paratiroid bezler, ilk kez 1850 yılında Londra'da bir Hint Gergedanı otopsi işlemi sonrası Sir Richard Owen tarafından tanımlanmıştır (4). 1880'de Uppsala Üniversitesi Anatomi Bölümü'nde Ivar Sandström isimli tıp öğrencisi tarafından ilk kez insanda tespit edilip anatomik ve histolojik olarak tanımlanarak 'glandulae parathyroidea' olarak adlandırılmıştır (5).

Eugene Gley 1891 yılında köpekler üzerinde yapmış olduğu deneyler sonucunda tiroidektomi müdahelesinden sonra gelişen ölümcül nöromusküler semptomların aslında paratiroid bezlerinin çıkarılması olduğunu göstermiştir(6). Paratiroid bezleri, kalsiyum ve tetani arasındaki ilişki; köpeklerde gerçekleştirilen paratiroidektomi uygulamaları sonrası Kanadalı patolog W.G. MacCallum ve İsviçreli kimyager Carl Voegtlin tarafından tespit edilmiştir (6).

Paratiroid hormonunun izole edilmesi 1923 yılında genel cerrah Adolph Hanson ve 1925 yılında biyokimyacı James Bertram Collip'e dayanmakta olup tetaninin tedavisindeki çalışmalarda yer almışlardır (7). Tarihte ilk paratiroidektomi Viyana'daki cerrahi kliniğinden Felix Mandl tarafından gerçekleştirilmiş olup hastanın takibinde hastalıkla ilgili şiddetli semptomlarının gerilediği gözlemlenmiştir (4).

2.2. PARATİROİD BEZLERİNİN HİSTOEMBRİYOLOJİSİ

Paratiroid bezler, endodermal sinüsten gelişmekte olup üçüncü ve dördüncü faringeal keseden köken almaktadırlar (8). İntrauterin beşinci ve altıncı haftalarda gelişmeye ve kaudele göç etmeye başlayan bu bezlerden üst paratiroid bezleri, tiroid bezinin bir bölümü ile dördüncü faringeal keseden; alt paratiroid bezleri ve timüs üçüncü faringeal keseden oluşmaktadır.

Üst paratiroid bezlerinin lokalizasyonu anatomik olarak tiroid bezi ile olan ilişkisi sebebiyle krikoid kıkırdağın alt sınırı seviyesinde bulunur ve nadiren majör olarak ektopik yerleşim gösterir (9,10). Alt paratiroid bezleri, timüs ile kaudal migrasyona uğrar ve bu göç sırasında timustan ayrılarak tiroid bezinin alt lobunun

yakınına konumlanır. Timusun migrasyon hattı mandibular açı seviyesinden mediastene kadar geniş bir alan olduğundan paratimus kompleksinin göç anomalileri, alt paratiroid bezlerinin ektopilerinden sorumlu tutulmaktadır(10). En sık olarak tiroid bezinin alt kutbu boyunca bulunmaktadırlar (9).

Paratiroid bezleri esas hücreler, oksifil hücreler, waterclear hücrelerinden oluşmakta olup fibroadipoz ve vasküler doku da bu hücrelere eşlik etmektedir. İnce fibröz bir kapsül çevrili olup bezin içinde devam ederek lobüllerine ayrılır (11,12).

Paratiroid bezlerinde hücresel olarak esas hücreler sayıca baskın olup hücre dışı kalsiyum seviyesindeki değişiklikleri algılayarak PTH içeren salgı granülleri sayesinde uygun miktarda hormon salınımı yaparak kan kalsiyum homeostazını sağlamada kritik öneme sahiptir. Hemotoksilen ve eozin boyamada koyu mor görünürler (13).

Puberte ile artış göstermeye başlayan, bol miktarda mitokondriye sahip oksifil hücreleri vitamin D metabolizmasından sorumludur. Sitoplazması çoğunlukla zarla sınırlı vakuollerle dolu olan ve sayıca nadir görülen water clear hücrelerinin esas hücrelerden köken aldığı düşünülmektedir. Paratiroid hiperplazisi ve paratiroid adenomu oluşumuyla ilişkilendirilmiştir (14).

2.3. PARATİROİD BEZLERİNİN ANATOMİSİ

Paratiroid bezleri, oval ya da fasulye şeklinde sarımsı kahverengi renkte olmasıyla komşu dokulardan ayrılmakla beraber her bir bezin ağırlığı ortalama 35-40 mg ağırlığındadır (15,16). Orta hattın her iki tarafında olmak üzere 2 üstte 2 altta olmak üzere 4 adet paratiroid bezi bulunmaktadır (17). Üst paratiroid bezler tipik olarak rekürren laringeal sinirin ve inferior tiroid arterin kesiştiği noktanın 1 cm kranialinde bulunurken alt paratiroidler en sık alt tiroid kutbunun posteriolateral tarafında; rekürren larengeal sinirin anteriorunda yerleşiktir (18,19).

Paratiroid bezlerinin arteriyel dolaşımı çoğunlukla inferior tiroid arterden veya superior ve inferior arter arasındaki anastamozdan sağlanmakta olup venöz drenaj superior, orta veya inferior venlerine olmakta; bu anatomik yapılar da derin juguler vene dökülmektedir. Bu bölgedeki lenfatik drenaj tiroid ve timüs bezlerinden gelen

lenfatik akımla da birleşerek derin servikal lenf nodlarına ve paratrekeal lenf bezlerine sağlanmaktadır(20).

2.4. PARATİROİD BEZLERİNİN FİZYOLOJİSİ

Paratiroid hormonunun sentezi temel olarak paratirod bezindeki esas hücrelerin granüllü endoplasmik retikulumunda 115 aminoasitten oluşan preprohormon üretimiyle başlar. Preprohormon endoplasmik retikulum ve golgi aygıtı aracılığıyla pre ve pro dizilerinden ayrılarak 84 aminoasitlik düz zincirli polipeptit hormona dönüşür (21). Yaklaşık 4 dakikalık yarılanma ömrü olan bu hormonun aktif kısmı 34 N-terminal aminoasitlik moleküler yapıdan oluşmaktadır (22).

Parathormon %60-70 oranda karaciğerde kuppfer hücrelerinde aktivitesini koruyan 34 N-terminal parçasına ve PTH aktivesi göstermeyen C-terminal parçalarına katabolize edilirken %20-30 oranda böbrekte metabolize edilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu gelişen durumlarda C-terminal peptid parçalarının böbrekten atılımının azalmasıyla dolaşımda tespit edilmesi %95 oranına kadar çıkabilmektedir (23).

Paratiroid hormonunun vücuttaki temel görevi hücre dışı sıvıda kalsiyum dengesini korumaktır. PTH vücutta hipokalsemi gelişmesini engellemek amacıyla kemik ve böbreklerde reseptörler yoluyla direkt olarak, bağırsaklarda vitamin D aracılığıyla indirekt olarak etki göstermektedir. Salınımında gün içinde değişkenlik mevcut olan PTH'un kan dolaşımdaki en yüksek seviyesi gece saatlerinde gösterilmiştir (21).

2.4.1. Parathormonun Fizyolojik Kontrolü

Parathormonun dolaşımdaki seviyesini belirleyen en önemli faktör hücre dışındaki kalsiyum (Ca) konsantrasyon miktarıdır(24). Ca dengesinin sağlanmasında hücre zarında G proteinine bağlı bir reseptör olan kalsiyuma duyarlı reseptör (CaSR) rol oynar (25). Ca düzeylerindeki hafif değişiklikleri algılama ve yanıt verme yeteneğine sahip paratiroid bezi hücreleri hücre dışı sıvıdaki Ca düşüklüğüne PTH salgı hızında artış şeklinde yanıt verir.

Serum kalsiyum düzeyinde meydana gelen düşmeye ilk olarak saniyeler içinde salgı veziküllerindeki önceden sentezlenmiş olan parathormon salınımı yanıtı olur.

Hipokalsemiye karşı ilk salgılama tepkisi ardından 20-30 dakika içinde PTH sentez kapasitesinde artış gerçekleşir. Birkaç saatten günlere kadar değişen daha uzun süreli hipokalsemiye maruziyette bir sonraki tepki preproPTH transkripsiyonunda görevli mRNA miktarında artış, günler ve haftalar içinde paratiroid bezinin hücresel replikasyonu artışı sonucunda bezin büyümesi ve salgılama kapasitesinin artması olur (24).

Paratiroid hormon salgılanmasında ekstrasellüler magnezyum (Mg) düzeyinin de önemli yeri bulunmaktadır. Mg, Ca'a kıyasla maksimumdan daha az etki ortaya çıkardığından CaSR'de kısmi bir agonist olarak görev alır. Serum Mg seviyesinde hafif bir azalma PTH salgılanmasında artışa sebep olurken ciddi hipomagnezemi tablosunda paradoksal blok denilen PTH salgılanmasında azalma görülmektedir. Öte yandan sentezlenen PTH renal düzeyde distal tübüllere etki ederek ekstrasellüler Mg düzeyinin hedef aralıkta tutulmasını amaçlar (26).

Vitamin D ve metabolitleri de ekstrasellüler kalsiyum dengesinde önemli rolü olan endokrinolojik sistemin bir parçasıdır. Aktif formu 1,25 dihidroksikolekalsiferol ($1,25(OH)_2D$) olan vitamin D, yağda eriyen bir vitamin olup vücuttaki ihtiyacı prekürsör formda oral olarak ya da cilt altı yağ dokuda ultraviyole ışık etkisiyle 7-dehidrokolesterolden sentezlenerek karşılanır. Vitamin D'nin aktif forma dönüşmesinde karaciğer ve böbrek rol alırken, $1,25(OH)_2D$ gastrointestinal kanalda enterositlere etki ederek emilimi arttırmakla beraber kemik ve böbrek üzerindeki etkileri ile de dolaşımdaki Ca miktarını arttırır (19,27).

2.5. PARATHORMONUN ETKİLERİ

2.5.1. Parathormon ve Kemik

Parathormonun kemik üzerine etkisi incelendiğinde dolaşımdaki seviyesine bağlı olarak değişim gösterdiği bilinmektedir. Fizyolojik limitlerde PTH hem kemik oluşumunu hem de yıkımını uyarmakta olup kemik hemostazını sağlar.

Düşük PTH konsantrasyon düzeyleri osteoblast sayısı, kollajen sentezi ve kemik mineralizasyonunu arttırarak kemik yapıcı etki gösterirken; yüksek serum PTH

seviyelerinde kemik dokusunda katabolik, rezorptif aktivite hakimiyeti görülmektedir (28).

Kemik üzerinde rezorptif etkisi olan osteoklast hücre yüzeyinde parathormon reseptörü bulunmamaktadır. Osteoklast aktivasyonu için önemli olan nükleer faktör κB ligandı (RANKL) sentezi, osteoblastlar üzerinden PTH tarafından arttırılır ve osteoklastlarda bulunan reseptörü RANK'a bağlanarak kemik rezorpsiyonunu arttırmaya hizmet eder. RANKL'ın RANK'a bağlanması osteoprotegerin (OPG) tarafından bloke edilebilir. PTH bu noktada osteoklastlardan OPG sentezini ve salgılanmasını azaltıp kemik dokuda RANK'ı arttırarak kemik rezorpsiyonu indüklenmesiyle dolaşıma kalsiyum ve fosfat salınımını sağlar (29).

2.5.2. Parathormon ve Böbrek

Glomerüler filtrattaki kalsiyumun %65 veya daha fazlası proksimal tübüllerden, yaklaşık %20'si Henle kulpunun çıkan kalın kolundan ve %10'u kadarıysa distal kıvrımlı tübüller tarafından geri emilir. PTH'un renal Ca reabsorbsiyonunda etki gösterdiği asıl bölge distal tübüllerdir (19,30). Ca geri emilimindeki artışa rağmen idrar Ca atılımındaki artış, filtrat miktarındaki artıştan kaynaklanmaktadır. PTH, Ca geri emilimi etkisi yanında proksimal tübüllerde fosfat(P) reabsorbsiyonunu azaltarak hipofosfatemiye sebep olurken sodyum, potasyum ve bikarbonat geri emilimlerini de azaltarak endokrin orijinli renal tübüler asidoza neden olabilir. Öte yandan 25-hidroksivitamin D 1α-hidroksilaz geninin transkripsiyonunu arttıran PTH, proksimal tübülde 1,25(OH)2D oluşumunu destekler (31).

2.5.3. Parathormon ve Bağırsak

Oral yolla alınan kalsiyumun intestinal emilimi aktif vitamin D metaboliti olan $1,25(OH)_2D$ aracılığıyla olup esas olarak duedonum ve proksimal jejenumdan gerçekleşir. $1,25(OH)_2D$ temel rolü intestinal mukoza hücresinde Ca bağlayıcı protein oluşumunu sağlayarak kana aktif Ca akışını kolaylaştırmaktır. PTH gösterdiği indirekt etki olan renal 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesini arttırarak inaktif D vitamininden $1,25(OH)_2D$ dönüşümüyle hem Ca hem de P'un bağırsaklardan emilimini arttırır (32).

2.5.4. Parathormon ve Kalp

Parathormonun kalbin çalışması üzerine doğrudan etkisini konu alan çalışmalar henüz yeterli düzeyde olmayıp kardiyak mekanizmadaki etkilerini büyük ölçüde hiperkalsemi ile oluşturduğu öte yandan sistemik inflamasyonu tetikleyerek kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini artırıcı etkilere yol açabildiği düşünülmektedir (1).

Ca, kalp kasının kontraksiyon ve relaksasyon süreçlerinde, kardiyak aksiyon potansiyelinin oluşumunda, tüm düz kasların kasılmasında, trombosit aktivasyonu ile hemostazın sağlanmasında kritik görevlere sahip olup kardiyovasküler sistemi çok yönlü olarak etkiler. Kardiyomiyositlerdeki L tipi Ca kanallarının kasılma ve kardiyak iletim sistemiyle yakın ilişkisi olup PTH da bu kanallara etki ederek hücre içine Ca iyonu geçişini arttırır (33). Ca homeostazındaki çeşitli kusurlar miyokard enfarktüsü, aritmi, hipertrofi, kalp yetmezliği ve kardiyomiyopatiler dahil olmak üzere farklı patolojilere sebep olabilmektedir. Hiperkalsemi, kalp kasılmasının artmasına, QT ve PR intervallerinin kısalmasına, T dalgasında uzama veya düzleşmeye ve ST segment değişikliklerine yol açabilirken hipokalsemi QT intervalini uzamasına neden olur. Ciddi düzeyde hipokalsemi, miyokardiyal kontraktiliteyi ve kalbin performansını olumsuz etkileyerek konjestif kalp yetmezliği bulgularına yol açabilir (34).

2.6. PRİMER HİPERPARATİROİDİZM

Paratiroid bez veya bezlerinin artmış parathormon salınımı ile karakterize olan, asemptomatik PTH yüksekliğinden ağır hiperkalsemiye kadar değişen klinik tablolar ile seyredebilen, üçüncü en sık endokrin bozukluktur (35). Primer hiperparatiroidizm olgularının %80-85'inde etiyolojik neden olarak tek paratiroid adenomu raporlanmıştır. Olguların %4-5'inde çift adenom, %10-15'i çoklu bez hiperplazisi, %0,5-1'i paratiroid karsinomu rol oynamaktadır (36,37). PHPT'nin yıllık insidansının 100.000 kişide yaklaşık 20 vaka olduğu bildirilmekte olup, genel popülasyonun %0.5 ila %1'ini etkilediği öngörülmektedir (38). Kadınlar erkeklerden yaklaşık olarak 3 kat daha fazla etkilenir ve en yüksek insidans 50 ile 60 yaşları arasındadır (39).

Artmış parathormon sentez ve sekresyonu, kemik dokuda rezorptif süreçleri tetikleyerek kalsiyum ve fosforun dolaşıma geçmesine neden olurken, böbreklerde

Ca'un geri emilimini artırır ve P'un atılımını destekler; böylece hiperkalsemi ve hipofosfatemi gelişir. Yüksek serum PTH düzeyi ayrıca 1,25-dihidroksivitamin D sentezini uyarır ve bu yolla gastrointestinal sistemden Ca ile P emilimini artırır (40).

Etiyolojisi hala tam olarak bilinmemekle beraber bazı kaynaklarda çocukluk çağında radyasyon maruziyeti, ailesel yatkınlık, uzun süreli lityum kullanımı suçlanmaktadır (41,42). PHPT vakalarının %90'u sporadik olup %10'u hastalığın ailevi formlarından kaynaklanır. Sporadik PHPT'nin en sık nedeni tek bir benign paratiroid adenomu (%85), daha az sıklıkla çoklu paratiroid bezi tutulumu [hiperplazi ve daha az sıklıkla senkron veya asenkron adenomlar (%15)] ve çok nadiren paratiroid karsinomu (<%1) olabilir (43). Ailevi vakalarda ise sıklıkla neden multigland hastalığıdır (multiple adenomu veya hiperplazi). Primer hiperparatioridizm, multiple endokrin neoplazi tip 1, tip 2 veya tip 4'ün (MEN1, MEN2 ve MEN4), mandibular tümör sendromunun (PHPT-çene tümörü) veya kalıtsal hiperparatiroidizmin bir parçası olabilir (44). Paratiroid adenomlarının incelenmesi aşamasında Siklin D1'i kodlayan PRAD1 onkogeni keşfedilmiş olup bu patolojinin yaklaşık %18-39'unda aşırı ekspresyondan sorumlu tutulmuştur. MEN1 gibi tümör baskılayıcı genlerde heterozigotluk kaybı, sporadik paratiroid adenomlarının yaklaşık %25–40'ında saptanmıştır ve bu olguların yaklaşık yarısında homozigot mutasyonlar da mevcuttur (45). MEN2A'da protoonkogen RET, PHPT – çene tümörü sendromunda tümör süpresör HRPT2 genlerindeki varyantların gelişen patolojilerin sebebi olduğu ortaya konmuştur (46).

Primer hiperparatroidi etiyolojisindeki lezyonların mikroskobik olarak incelenmesiyle adenom dokusunda esas hücrelerin hakimiyeti görülürken bu doku kenarında normal paratiroid dokusu izlenmektedir. Paratiroid hiperplazisinde diffüz, nodüler ve karışık, ağırlıklı olarak esas hücreler hiperplazi ile büyümüş olup oksifil hücre odakları ve nadiren berrak hücreler içerebilirler. Daha büyük nodüllerde yağ içeriğinin azaldığı görülebilir ve sınırlarında baskılanmış doku kenarını düzleştirerek adenom zannedilebilir. Paratiroid karsinom ise kapsül ya da vasküler invazyonun gösterilmesi ile adenomdan ayrılır (47).

2.6.1. Klinik Bulgular

Primer hiperparatiroidizmin klinik yansıması farklı sistemler üzerinde farklı semptom ve bulgulara yol açar. Hastalığın başlangıç aşamasında hastaların bir kısmı asemptomatik seyir gösterebilirken, hastalığın geç evrelerinde tekrarlayan böbrek taşı oluşumu ya da iskelet sistemi ile ilgili komplikasyonlar bu tanıya yönlenmekte belirleyici rol oynamaktadır (48).

Sosyoekonomik açıdan avantajlı toplumlarda rutin laboratuvar incelemelerinde tespit edilen serum kalsiyum yüksekliği sonrası PHPT tanısı konulan hastaların büyük bir kısmı tanı anında asemptomatiktir. Klinik olarak en sık görülen semptom yorgunluk iken kas güçsüzlüğü, iştahsızlık, bulantı, poliüri ve polidipsi yakınmalar eşlik edebilir (39,49).

2.6.1.1. Renal bulgular

Hastalığa bağlı gelişen renal komplikasyonlar arasında en sık karşılaşılan hiperkalsiüri ve nefrolitiazistir (50). %20-30 arasında hastalarda tespit edilen böbrek taşları sıklıkla kalsiyum fosfat ve oksalattan oluşmaktadır. PHPT tanı almış hastalarda hiperkalsiüri sebebiyle Ca'un üriner atılımı artmakta olup yüksek serum PTH düzeyine bağlı olarak da fosfat ve fosfat ürünlerinin de atılımı arttığından üriner alkaloz oluşmaktadır. Her iki faktör de taş oluşumu riskini artıran ortamın oluşumunda önemli rol oynar. PHPT'de böbrek taşı prevalansı %7-20 saptanmakla beraber başarılı cerrahi tedavi sonrasında böbrek taşlarının gerilediği gösterilmiştir. Bu sebeple böbrek taşı varlığı paratiroidektomi kararında belirleyici bir faktör kabul edilmektedir (51,52).

2.6.1.2. İskelet sistemi bulguları

Kemik dokudaki rezorptif değişiklikler hiperparatiroidizmde görülen osteoklastik aktivite artışına sekonder gelişen en belirgin bulgulardan biridir. Subperiosteal, trabeküler, subkondral, endosteal alan, subligamentöz ve subtendinöz yapılar olmak üzere çok farklı kemik alanlarının bu katabolik süreçten etkilendiği görülebilmektedir. Hastalık için en erken ve en sık görülen karakteristik bulgu uzun kemiklerin subkortikal alanından başlayan kemik rezorpsiyonudur. Bu bulgunun gerilemesi tedavi yanıtını değerlendirmede duyarlı bir yöntem olarak görülmektedir (53).

Hastalarda kemik ağrısı, patolojik kırıklar, iskelet deformiteleri ve kas güçsüzlüğü gibi iskelet sistemine ait çeşitli semptomlar görülebilmekte olup uzun süreli PHPT'nin ciddi ve ihmal edilmiş vakalarında tipik olarak artmış kemik döngüsüyle ilişkili litik kemik lezyonu olan osteitis fibroza sistikadır(54). Radyolojik görüntülemelerde tespit edilen başlıca kemik lezyonları arasında patolojik kırıklar, kemik kistleri, kemik kortikal yüzeyde incelme, diffüz demineralizasyon, Brown tümörleri, sıklıkla kafatasında gelişen trabeküler kemik rezorpsiyonu sonucu tuz biber manzarasıdır (55).

2.6.1.3. Gastrointestinal sistem bulguları

İştahsızlık, bulantı, kusma, kabızlık gibi semptomların yanında peptik ülser sıklığı da primer hiperparatiroidide artmıştır. Serum Ca seviyesinin belirgin olarak yüksek seyrettiği hastalarda pankreatit görülme oranında artış bildirilmiş olup safra içeriğindeki Ca konsantrasyonunda yükselmeye bağlı olarak da safra taşı insidansı artmaktadır (56,57).

2.6.1.4. Nöromusküler bulgular

Halsizlik, yorgunluk, miyalji, özellikle proksimal kas gruplarında gelişen kas güçsüzlüğü semptomları temelde hiperkalsemi ile ilişkilendirilmektedir. İlgili semptomların paratiroidektomi operasyonunu takiben serum kalsiyum düzeyinin normalleşmesiyle gerilediği ve tamamen kaybolduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur (44,58,59)

2.6.1.5. Nöropsikiyatrik bulgular

Serum kalsiyum ve parathormon düzeylerinde artışta hafif kişilik değişikliklerinden, depresyon ve psikoza kadar çeşitli bulgular görülebilmektedir. Nörotransmitter salınımında Ca sinaptik bağlantılarda görevli olup hiperkalsemi tablosundan etkilenmesine sebep olur. Yorgunluk, anksiyete, depresyon gibi bulgular hafif hiperkalsemide (serum kalsiyumu <12 mg/dl) görülürken duygulanımda küntleşme, psikoz, koma gibi farklı nöropsikiyatrik semptomlar ağır hiperkalsemide görülmektedir. Serebral kognitif ve bilişsel fonksiyonların etkilenmesinde PTH'un vasküler etkileri sonucunda olabildiği de bildirilmiştir (60,61).

2.6.1.6. Kardiyovasküler sistem bulguları

Hipertansiyon, aritmi, ventriküler hipertrofi, vasküler ve valvüler kalsifikasyon gibi kalp damar sistemini etkileyen hastalıklar primer hiperparatiroidi ile ilişkili gelişebilmektedir (62). Parathormon ve kalsiyum bu patolojik durumları kardiyomiyositler, kardiyak iletim sistemi, düz kas hücreleri, endotel dokusu ve pankreas beta hücreleri üzerindeki fizyolojik etkileri ile gerçekleştirmekte olup normokalsemik PHPT kardiyovasküler risk faktörlerinin, hiperkalsemik PHPT'ye benzer düzeyde olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, kardiyovasküler tutuluma katkıda bulunan temel etkenin PTH olabileceğini desteklemektedir (63). Hastalığın hafif formlarında bile hipertansiyonun yaygın olarak görüldüğü ve PHPT tedavisi sonrası düzelmemesiyle aradaki ilişki belirsizliğini korumaktadır (64). Valvular kalsifikasyonun şiddetli PHPT'de hafif klinik tablolara kıyasla daha geniş kapak alanı tutulumunun görülmesi, PTH düzeyleriyle ilişkili olduğu ve bu patolojik bulguların paratiroidektomi sonrası gerilemediği bildirilmiştir (62). Kardiyovasküler hastalıkların paratiroidektomi için endikasyon oluşturup oluşturmadığı konusu tartışmalıdır; PHPT hastalarında rutin kardiyovasküler taramayı destekleyen yeterli veri mevcut değildir (19).

2.6.2. Tanı

Primer hiperparatiroidi tanısındaki en önemli belirleyici laboratuar tetkikleri serum kalsiyum ve parathormon düzeyleridir. Ca düzeyinin tek ölçümde bile yüksek saptanması PHPT'den şüphelenmeyi, ölçümün tekrarlanmasını gerektirir. Uzun süreli semptom göstermeyen hiperkalseminin varlığı öncelikle PHPT'yi düşündürse de özellikle genç bireylerde ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi tanısı da akılda tutulmalıdır (65).

Toplam serum kalsiyum %50'si serbest iyonize Ca olarak, %40'ı proteine bağlı, %10'u kompleks halinde iken; proteine bağlı Ca'un yaklaşık %80'i albüminle ilişkilidir. Bu sebeple toplam Ca miktarının, başlıca Ca bağlayıcı protein albümin seviyesine göre ayarlanması gerekir. Hipoalbuminemi ya da asidoz varlığında, total Ca düzeyleri normal olabilir ancak iyonize Ca düzeyleri tipik olarak yüksek seyretmeye devam eder. Düzeltilmiş serum kalsiyum(dCa) konsantrasyonunun hesap

edilmesinde, ölçülen total serum Ca + 0.8 x (4.0 - g/dL olarak hastanın serum albümin konsantrasyonu) formülü kullanılır (66,67).

Primer hiperparatiroidi araştırıldığında parathormon, kalsiyum değerlerine ek olarak fosfor, kreatinin, albümin, vitamin D, 24 saatlik idrarda kalsiyum ve kemik yoğunluğu ölçümlerine de bakılmaktadır. Hastalığın tipik biyokimyasal profili sıklıkla serumda artmış Ca düzeyine eşlik eden düşük veya normal P düzeyleri ile yüksek PTH seviyeleridir ancak bazı olgularda beklenmeyen şekilde serumda normal Ca ve yüksek PTH düzeyi veya yüksek Ca beraberinde normal (baskılanmamış) PTH düzeylerinin görülebildiği bildirilmiştir (68).

Günümüzde hiperkalsemi tespit edildiğinde parathormon aracılı olup olmadığını ayırt edebilmek için PTH'ın intakt immünoradyometrik (IRMA) veya immünokemiluminometrik (ICMA) yöntem ile ölçülmesi gerekir (69).

2.6.3. Ayırıcı Tanı

Primer hiperparatiroidinin ayırıcı tanısında hiperkalsemiye yol açan diğer etiyolojilerin yanında hiperparatiroidinin sekonder ve tersiyer formları da göz önünde bulundurulmalıdır.

Malignite: Hiperkalsemik seyir daha semptomatik olmakla birlikte Ca düzeyleri PHPT'ye göre daha yüksektir. Baskılanmış serum PTH seviyesi beklenir. Nadiren ektopik tümörden hormon salınımına bağlı olarak PTH yüksekliği görülebilir. Akciğer kanseri, multiple myelom, renal hücreli karsinom malign hiperkalseminin en sık görülürken prostat kanseri kanseri en düşük görülme oranına sahiptir (66,70).

Ailesel Hipokalsiürik Hiperkalsemi (FHH): Uzun süredir devam eden hafif seyirli hiperkalsemi, düşük idrar Ca'u, normal ya da hafif yüksek PTH düzeyleriyle karakterize otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. PHPT'den ayrımı aile öyküsü, düşük idrar Ca miktarı, CaSR kodlayan gende inaktive edici heterozigot mutasyonlar ile ayrılır. FHH benign seyreden kalıtsal bir hastalık olduğundan hastalar paratiroidektomiden fayda görmemektedir (71–73).

İlaçlar: Tiyazid diüretikleri idrardan Ca atılımını azaltarak 11,5 mg/dl'ye kadar olan hafif hiperkalsemiye sebep olabilir. İlaç kesilmesini takiben bakılan

kontrollerde serum Ca değerinin normalleştiği görülmüştür (67,74). Lityum, CaSR aracılığıyla etki ederek paratiroid bezinde Ca duyarlılığını ve idrardan Ca atılımını azaltır. İlaç kullanımı birkaç yıldan az ise kesilmesini takiben serum Ca konsantrasyonun normal aralığa dönmesi daha beklenen bir bulgudur (75). D vitamini fazlalığı Ca'un intestinal absorbsiyonunu ve kemik mobilizasyonunu arttırarak hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gelişmesine sebep olabilir. Hiperkalsemi varlığında ve aşırı D vitamini alımının klinik tablosunda 25(OH)D konsantrasyonlarının >80 ng/mL olması D vitamini zehirlenmesinden şüphelenilmelidir (76,77). A vitamini aşırı alımında mekanizma net olmamakla beraber kemik rezorpsiyonunda artış, azalmış kemik oluşumu, patolojik kırıklar gelişmesiyle hiperkalsemiye yol açabileceği bildirilmektedir. Serum fosfat normalken 1,25 dihidroksivitamin D ve PTH konsantrasyonları düşüktür (75,78,79). Kemik dokuya metastaz yapmış meme kanserinde tamoksifen gibi antiöstrojen tedavisinde tümör lizis gelişmesi halinde salınan sitokinler ve büyüme faktörleri üzerinden kemik rezorpsiyonunun artışı temel mekanizma olarak değerlendirilmiştir (76,80). Teofilin kaynaklı hiperkalsemi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya astım hastalarında görülebilir ve genellikle tedavinin kesilmesi ya da beta-bloker kullanımı ile geriler (76).

Diğer hiperkalsemiye sebep olan klinik durumlar Tablo 1'de gösterilmiştir (66).

Tablo 1: Hiperkalsemi diğer sebepleri

Sarkoidoz	Vitamin D3 düzeyinde yükselme, intestinal kalsiyum emiliminde artış
Paget Hastalığı	Hareketsizlikle prezente olan hiperkalsemi
İmmobilizasyon	Uzun süreli hareketsizlikte osteoporoz
Hipertiroidi	Ciddi tirotoksikoz vakaları
Alüminyum toksisitesi	Genellikle kronik böbrek yetmezliği hastalarında hiperfosfatemi tedavisinde
Süt-Alkali Sendromu	Süt ve bikarbonat tüketiminin fazlalığı

2.7. SEKONDER HİPERPARATİROİDİZM

Sekonder hiperparatiroidizm (HPT), serum kalsiyumunda azalma, fosfat düzeylerinde artış, azalmış aktif D vitamini düzeyleri gibi sebeplerle parathormon sentez ve salınımında artış ile karakterizedir (81). En sık nedenleri arasında kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve vitamin D eksikliği görülmekle beraber çölyak ve inflamatuar bağırsak hastalıkları gibi emilim bozuklukları, hiperkalsiüri, ilaçlar, bisfosfonat tedavisi, metastatik prostat kanseri gibi nedenlere bağlı olarak da gelişebilmektedir (82,83).

2.8. TERSİYER HİPERPARATİROİDİ

Genellikle uzun süreli sekonder hiperparatiroidi sonucu görülen paratiroid bezlerinde hiperplazi ve parathormon sekresyonunun otonom hale gelmesi ile ortaya çıkar. Uzamış hemodiyaliz süreci ve renal transplantasyon hastalarında görülebilmektedir. Fosfat bağlayıcılar, D vitamini ve analogları, kalsimimetik ajanlar medikal tedavide tercih edilmektedir. KDIGO kılavuzu, farmakolojik tedaviye yanıt vermeyen ileri derecede hiperparatiroidizmi bulunan hastalarda paratiroidektomiyi uygun bir tedavi seçeneği olarak önermektedir. Subtotal paratiroidektomi, total paratiroidektomi, otoransplantasyon cerrahi tedavi yaklaşımlarındandır(84,85).

2.9. PARATİROİD BEZLERİNİN PREOPERATİF GÖRÜNTÜLEMESİ

Tanısı klinik ve biyokimyasal olarak konulmuş hiperparatiroidizm olgularında hiperaktif paratiroid bezinin yerini saptamak amacıyla görüntüleme yöntemleri kullanılır. Doğru lokalizasyon, başarılı cerrahi girişim, intraoperatif cerrahi komplikasyon riskinin azaltılması, minimal invaziv paratiroidektomi uygulanabilirliğini mümkün kılmaktadır (86,87). Bu görüntüleme yöntemleri arasında boyun ultrasonografisi (USG), Teknesyum 99m sestamibi (MIBI), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), 4 boyutlu bilgisayarlı tomografi (4D-BT), tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT/SPECT-CT), pozitron emisyon tomografisi (PET-CT) bulunmaktadır.

Ultrasonografi, non-invazif, kolay ulaşılabilir, iyonize radyasyon içermeyen, ucuz, güvenilir önemli yöntemlerden biri iken beden kitle indeksi yüksek hastalarda görüntü kalitesinin azalması ve görüntülemeyi yapan kişiye bağımlı oluşu

dezavantajlarıdır. Yalnızca görüntüleme amaçlı değil, ince iğne aspirasyon gereken durumlarda ve ablasyon sırasında da kılavuz olarak kullanılmaktadır (88).

Paratiroid sintigrafisinde ilk kullanılan radyofarmasötikler düşük görüntü kalitesi ve yüksek radyasyon nedeniyle zamanla yerini daha etkili yöntemlere bırakmıştır. Günümüzde Teknesyum 99m sestamibi ile yapılan dual faz sintigrafi, patolojik paratiroid dokuda geç klirens özelliği sayesinde adenomların güvenilir lokalizasyonuna olanak sağlamakta ve bu yöntem ile paratiroid adenom saptamaktaki sensivitesi %95'lere kadar çıkmaktadır (89,90).

4 boyutlu bilgisayarlı tomografi, 2006 yılından sonra paratiroid bezi görüntülemede kılavuzlarda yer edinmiş, ektopik yerleşim gösteren paratiroid adenomlarını saptamakta kullanılan görüntüleme yöntemidir(91). Ektopik paratiroid odakları, küçük lezyonlar ve multiglandüler hastalık varlığında USG, MIBI, SPECT gibi görüntüleme yöntemleri sınırlı kalabilirken 4D-BT daha yüksek tanısal başarı sağlamaktadır. İyonizan radyasyon maruziyeti ve iyotlu kontrast madde gereksinimi bu tekniğin temel dezavantajlarıdır (92).

Manyetik rezonans, görüntüleme teknik kısıtlılıkları, sınırlı erişilebilirliği, yüksek maliyeti sebebiyle paratiroid bez görüntülemesinde arka planda kalsa da iyonizan radyasyon içermemesi nedeniyle 4D-BT ve sintigrafiye iyi bir alternatif seçenektir. Paratiroid adenomları T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde ise hiperintens olarak gözlenir ve kontrast madde uygulamasını takiben belirgin tutulum gösterirler (91).

Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografinin, Teknesyum 99m sestamibi ile beraber kullanılması boyut artışı olan ya da ektopik paratiroid bezlerinin lokalizasyonunu belirlemede başarı oranını arttırmakta olup duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek saptanmıştır. Öte yandan hiperplastik paratiroid bezlerinde duyarlılığının %25-58 iken paratiroid adenomları için %54-98 oranında olmasıyla kıyaslandığında daha düşük olduğu bildirilmektedir (91,93).

Pozitron emisyon tomografisi diğer görüntüleme yöntemlerine göre kullanılan radyofarmasötiğin yüksek maliyeti, sınırlı klinik deneyimler sebebiyle rutin kullanılması önerilmemekte; rutinde öncelikle kullanılan yöntemlerle saptanamayan

lezyonların araştırılması ve başarısız paratiroidektomi operasyonu sonrası lokalizasyon amacıyla kullanılmaktadır. Florodeoksiglukoz (FDG) ve C-11 metiyonin kullanılan ajanlardır. C-11 metiyoninin özellikle hiperplastik bezleri saptamada MIBI ve USG'ye daha üstün olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Ancak tiroidit ve diğer boyun maligniteleri gibi patolojik durumlar yanlış pozitif sonuçlara sebebiyet verebilir (94–96).

İnvaziv yöntemler arasında en sık başvurulan ve en yüksek duyarlılığa sahip teknik, ince iğne aspirasyon biyopsisi materyalinde parathormon düzeyinin ölçülmesidir. Özellikle tekrar cerrahi girişim gerektiren vakalarda lokasyon belirlenmesi amacıyla seçici arteriyografi (%60 duyarlılık) ve seçici venöz örnekleme (%80 duyarlılık) gibi diğer invaziv yöntemler de kullanılabilmektedir (57).

2.10. TEDAVİ

Primer hiperparatiroidizm için tedavi yaklaşımında hastanın semptomları, fiziksel bulguları, yaşı, eşlik eden hastalıklarının varlığı önemli kriterler olsa da temel yaklaşım cerrahidir. Tedavi seçenekleri medikal, cerrahi ve yeni tedavi yaklaşımlarını içermektedir.

2.10.1. Cerrahi Tedavi

Primer hiperparatiroide %95 kür sağlayan temel tedavi yaklaşımı cerrahidir. Klinik rehberlerde semptomatik PHPT hastalarında paratiroidektomi, net olarak ilk tercih edilen tedavi yöntemidir. Paratiroidektomi sonrası biyokimyasal parametreler ve kemik mineral yoğunluğundaki (KMY) düşüş düzelebilmektedir. Asemptomatik hastalarda ise cerrahi tedavi, tanımlanan endikasyonların varlığı ile birlikte değerlendirilmelidir. Bu hastalarda belirlenen kriterlerden herhangi birinin varlığında cerrahi tedavi mutlak endikasyon kabul edilmektedir;

- Serum Ca konsantrasyonunu sürekli olarak normalin üst sınırından ≥1 mg/dl daha yüksek olması,
- Görüntüleme yöntemleriyle herhangi bir iskelet bölgesinde T-skorunun ≤ -2.5 olması (lomber omurga, total kalça, femur boynu veya radius distal 1/3) ya da vertebral kırık varlığı

- Minimal travma ile oluşmuş herhangi bir kemik kırığı öyküsü,
- Böbrek taşlarına ilişkin bulgular: eGFR < 60 ml/dk, hiperkalsiüri (örneğin, kadınlarda >250 mg/gün; erkeklerde >300 mg/gün), taş riskinde artış ya da görüntüleme ile saptanan sessiz nefrolitiazis veya nefrokalsinozis,
- Hastanın yaşının 50'nin altında olması.

Bu kriterler dışında kalan hastalarda klinik karara dayalı olarak multidisipliner ekip ve hasta arasında sağlanan görüş birliği ile cerrahi tedavi seçeneği değerlendirilebilir (43,97).

Teknolojik gelişmeler, primer hiperparatiroidi neden olan patolojik bezin daha doğru lokalizasyonunu ve dolayısıyla uygulanacak cerrahi girişimin sınırlı bir alana odaklanmasını mümkün kılmıştır. Adenom odaklı cerrahi, minimal invaziv paratiroidektomi, video destekli cerrahi, robotik cerrahi, transoral cerrahi yöntemleri öncelikli seçenekler hale gelmiştir ve aynı zamanda intraoperatif hızlı PTH ölçümünden cerrahi etkinliğinin artışı, eksik eksizyon ihtimalinin azaltılması yönlerinden destek alınmaktadır (98,99).

Serum kalsiyum düzeyi cerrahi müdahale sonrası 24-36 saat içinde minimum düzeye düştüğünden hayati öneme sahip Ca konsantrasyonunun takibi kritiktir. Cerrahi sonrası görülen komplikasyonlar arasında rekürren laringeal sinir yaralanması sonucu vokal kordlarda paralizi, hipoparatiroidizm, boyun hematomu, pnömotoraks ve klinik açıdan en belirgin ve önemli olan aç kemik sendromudur (100).

2.10.2. Medikal Tedavi

Cerrahiye uygun olmayan ya da cerrahiyi reddeden hastalarda medikal tedavi uygun bir alternatif olarak değerlendirilmekte ve ilk basamağı genel önlemler oluşturmaktadır. Yeterli hidrasyon sağlanması, immobilizasyondan kaçınılması, diyette günlük Ca miktarının 800 mg'ı geçmemesi, varsa tiazid içeren antihipertansif ilaç kullanımının kesilmesi bu önlemler arasında yer almaktadır (101).

Bisfosfanatlar güçlü kemik rezorpsiyon inhibitörleri olup primer hiperparatiroide düşük kemik yoğunluğunu düzeltmek için kullanılabilir. Akut

hiperkalsemi tedavisinde, osteoporozu ve kırık riski olan hasta grubunda tercih edilebilir. En fazla klinik deneyim bisfosfanat grubundan alendronat ileyken zoledronik asit, pamidronat, risedronat, ibandronat grubun diğer üyeleridir (19,102,103).

Kalsimimetikler, kalsiyumun hedef dokular üzerindeki etkisine benzer etki göstererek paratiroid bezlerinde kalsiyum reseptörlerini aktive ederek parathormon sekresyonunu azaltmayı hedefleyen ajanlardır(104). Kalsimimetik ajanlardan biri olan sinekalset kullanımıyla PHPT'li hastaların %70-80'inde serum Ca değerlerinde normokalsemi sağlabilmektedir (105). Sinakalset, birçok olguda serum Ca düzeyini normalleştirip P düzeyini artırırken, serum PTH seviyeleri üzerinde yalnızca orta düzeyde etki gösterir ve kemik mineral yoğunluğu üzerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmaz (103,106).

RANKL/RANK yolu, primer hiperparatiroidi patogenezinde önemli rol oynar; denosumab bu etkileşimi inhibe ederek osteoklast aktivitesini baskılar, kemik rezorpsiyonunu azaltır ve serum kalsiyum düzeylerini düşürür. Denosumabın hiperkalsemik kriz olgularında kullanılmasını takiben üçüncü günden itibaren hiperkalsemik laboratuar değerlerinde gerileme ve glomerüler filtrasyon hızında artma tespit edilmiştir. Kemik mineral yoğunluğunu iyileştirmede ve kemik yıkımını azaltmada etkili oluşu, böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılabilmesiyle tedavide önemli bir seçenektir (107).

2.10.3. Yeni Tedavi Yaklaşımları

Primer hiperparatiroidi tedavisinde minimal invaziv tedavi alternatifleri arasında bulunan, yeni ve vurgulanması gereken yöntemlerden biri ultrasonografi eşliğinde yapılan termal ablasyondur. USG kılavuzluğunda perkütan alkol enjeksiyonu ve yüksek yoğunluklu odaklanmış USG da önerilen diğer alternatif tedavi seçeneklerindendir. Bu girişimsel teknikler henüz rutin klinik kullanıma girmemiştir ve uygulama sonuçlarını değerlendirmeye odaklı çalışmalar sürmektedir (108,109).

2.10.4. Cerrahi Tedavi Uygulanmayan Asemptomatik Primer Hiperparatiroidizmli Hastaların Takibi

Tablo 2: Cerrahi dışı izleme alınan asemptomatik PHPT hastaları için 5. uluslararası çalıştay önerileri

Parametre Ölçümü	**Tetkik periyodu**
Serum Ca, 25OHD	Yılda 1
Serum PTH	Klinik endikasyonda ölçülebilir
İskelet sistemi görüntülemesi	KMY normal olmadığı sürece her 1-2 yılda bir 3 bölgeli DEXA, klinik olarak endike ise vertebral röntgen, VFA veya TBS
Renal fonksiyon	eGFR, kreatinin yılda 1, klinik olarak endike ise 24 saatlik biyokimyasal profil; xray, USG veya BT ile üriner sistem görüntüleme

(Ca: Kalsiyum, 25OHD:25-Hidroksi D vitamini, PTH: Parathormon, KMY: Kemik mineral yoğunluğu, DEXA: Dual-energy x-ray absorbsiyometri, VFA: Dansitometrik vertebral kırık değerlendirmesi, TBS: Trabeküler kemik skoru, eGFR: Glomerüler filtrasyon hızı, USG: Ultrasonografi, BT: Bilgisayarlı tomografi)

2.11. PRİMER HİPERPARATİROİDİZM, SİSTEMİK İNFLAMASYON VE KARDİYOVASKÜLER RİSK

Primer hiperparatiroidide parathormon ve kalsiyum düzeylerindeki değişiklikler hastalığın temel belirtileri olarak kabul edilmiştir. Öte yandan PHPT yalnızca bu parametreleri etkilemekle kalmayıp inflamasyonu tetikleyerek aterosklerotik süreçlerdeki rolü göz önüne alındığında kardiyovasküler hastalık gelişimine zemin hazırlayabilmektedir. Son araştırma verileri göstermektedir ki PHPT'nin Ca metabolizmasındaki doğrudan etkilerinin yanı sıra sistemik inflamatuar yanıtı şiddetlendirmekte ve KVH risklerini arttırma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca inflamasyonla ilişkili genlerin ekspresyon düzeylerinde de anlamlı bir artış saptanmıştır (110). Şiddetli PHPT olgularında KVH hastalıkların daha yaygın olduğu; PTH düzeylerindeki artışın da artmış KVH insidansı ile ilişkilendirilmiştir.

Vasküler inflamasyonda etkili olan sitokinler, dolaşıma çözünebilir formda katılabilen endotelyal adezyon molekülleri, proteazlar ve diğer inflamatuar medyatörlerin üretimini uyarır. Bu birinci sitokinler aynı zamanda akut faz reaktanlarının sentezini indükleyen bir haberci sitokin olan interlökin-6 üretimini de arttırır. Bununla birlikte, trombositler ve adipöz doku da aterotrombozla ilişkili çeşitli inflamatuar medyatörlerin kaynağı olabilir. Aterosklerozda inflamasyonun rolü kavramı, kardiyovasküler risk tahmini için inflamatuar biyobelirteçlerin keşfini ve benimsenmesini teşvik etmiştir (111,112).

2.11.1. Nötrofil/Lenfosit Oranı

Nötrofil/lenfosit oranı, toplam nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranlanmasıyla edilen akut fizyolojik stres sonucu gelişen lenfosit düşüklüğü ve inflamasyondaki akut değişikliği ifade eden nötrofil yüksekliğinin birlikte değerlendirilmesiyle elde edilen indekstir. Bu indekste kullanılan hücresel bileşenler tam kan sayımı alt parametrelerinde mevcut olup kolay ulaşılabilir, ekonomiktir (113).

Kardiyovasküler hastalık ve mortalite açısından NLO'nın üstün bir öngörücülük kapasitesine sahip olduğu saptanmış olup akut koroner sendromlu hastalarda prognoz açısından kısa ve uzun dönem mortaliteyi öngörebildiği yapılan çalışmalarca bildirilmektedir (114,115). Öte yandan solid tümör varlığında da yüksek NLO düzeylerinin daha kötü prognoz ve düşük sağkalım ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (116).

2.11.2. Trombosit/Lenfosit Oranı

Trombosit kümelenmesi arteriyel ve venöz tromboz riski artması yanında pek çok hastalığın patogenezinde önemli bir yer tutmaktadır. Trombosit sayısının artışı ise enfeksiyonlar, inflamatuar hastalıklar, anemiler, maligniteler ve bazı tedavilere bağlı olarak reaktif şekilde gelişmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, inflamatuar bir belirteç olan platelet/lenfosit oranının özellikle kardiyovasküler hastalıklarda erken tanı aracı olarak kullanılabileceğini göstermektedir. NLO'da olduğu gibi, PLO da hemogram parametrelerinden kolaylıkla hesaplanabilen, rutin, ucuz ve son dönemde klinik kullanım alanı giderek genişleyen bir göstergedir (117,118).

2.11.3. Monosit/HDL Oranı

Monositler, birçok sitokinin üretiminde rol oynayarak trombositleri ve endotel hücrelerini doğrudan etkiler ve proinflamatuar ve protrombotik yanıtların tetiklenmesine neden olur. Lipitlerin biriktiği alanlara göç eden monositler, elastaz ve kollajenaz gibi metalloproteinazları salgılayan makrofajlara dönüşerek aterosklerotik süreci tetikler. Bununla birlikte, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K), monositlerin proinflamatuar etkilerini baskılayarak kardiyovasküler hastalık riskini azaltır. MHO, KVH gelişimi için yeni bir prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir (119,120).

2.11.4. Ortalama Trombosit Hacmi

Ortalama trombosit hacmi, trombosit fonksiyonunun bir göstergesidir ve trombosit aktivasyonu ile reaktivitesini değerlendirmede en sık kullanılan biyobelirteçlerden biridir. Otomatik hematolojik analizörler, gelişmiş ülkelerde tam kan sayımının bir parçası olarak trombosit sayımını hızlı ve güvenilir şekilde gerçekleştirmektedir. Trombositlere ilişkin en sık hesaplanan türetilmiş parametre, trombositkrit (PCT) değerinin toplam trombosit sayısına bölünmesiyle elde edilen MPV'dir. Bu hematokritin toplam kırmızı hücre sayısına bölündüğü kırmızı hücre hacmi (MCV) hesaplamasına benzerdir (121,122).

MPV ile trombosit sayısı arasında genellikle ters bir ilişki vardır ve bu denge, normal hemostazın korunmasına yardımcı olur. Bu durumda, artan trombosit sayısı genellikle MPV'de bir azalma ile birlikte gerçekleştiğini göstermektedir.

Ortalama trombosit hacmi, femtolitre (fL) cinsinden ortalama platelet boyutu olup 7,5 ile 12,0 fL arasında değişirken yüksek MPV değerine (>15 fL) sahip olanlar genellikle daha genç ve normal MPV düzeylerine sahip olanlara kıyasla daha yüksek trombosit reaktivitesi ile karakterizedir. Büyük trombositler, daha fazla granül içerir, yapışma moleküllerini daha çok taşır ve daha hızlı aktive olur. Bu özellikleriyle trombositlerin aşırı aktif hale gelmesine ve pıhtı riskinin artmasına neden olabilir.

İnflamatuvar süreçte, prokoagülan ve proinflamatuar faktörlerin üretimi, granüllerin boşalması ve dalaktaki trombositlerin harekete geçmesi nedeniyle büyük trombositlerin oranı artar ve trombositler hızla aktive olup inflamasyon bölgesine göç

ederler. Bu durum, devam eden inflamasyonu olan hastalarda MPV'nin düşmesini açıklayabilir. Öte yandan KVH'ın derecesinden bağımsız olarak, artan trombosit hacminin akut kardiyak olay riskinin yükselmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Büyük ve reaktif trombositlerin varlığı, aterosklerotik plak rüptürünü takiben trombüs oluşum riskini artırmaktadır (123).

2.11.5. Sistemik İmmun İnflamatuvar İndeks

Sistemik immun inflamatuar indeks, inflamasyon ve bağışıklık yanıtı arasındaki dengenin değerlendirilmesini sağlayan nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısından oluşan tam kan sayımı alt parametreleri ile hesaplanır. Nötrofil ve trombosit sayısının çarpımının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanırken uygun maliyetli ve kolay erişilebilir bir parametredir. Kardiyak patolojiler dahil pek çok inflamatuar süreçte öngörücü olarak kullanımı yaygınlaşmıştır (124).

2.11.6. Plazma Aterojenik İndeks

Plazma aterojenik indeksi, günümüzde kardiyovasküler hastalıklar için yeni ve potansiyel bir gösterge olarak kabul edilmektedir. AIP, logaritma [trigliserid (TG) / yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K)] ile hesaplanır ve lipoprotein partikül boyutu ile korelasyon göstererek bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olabilir. Yapılan bir çalışmada, AIP'nin daha yüksek değerlerinin, diğer risk faktörleri ayarlandıktan sonra KVH riskini önemli ölçüde artırabileceğini bildirmektedir (125,126).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesine 2020-2025 yılları arasında ICD kodlaması temel alınarak primer hiperparatiroidi tanısı konularak takibe alınan 18 yaş üzeri, 856 bireyden oluşan hasta verisi incelenmiştir. Hastalarda yüksek serum kalsiyum, eş zamanlı yüksek/normal serum parathormon seviyeleri ve 24 saatlik idrar kalsiyum atılımının >100 mg/gün olarak saptanması ile primer hiperparatiroidizm tanısı doğrulanmıştır. Paratiroidektomi sonrası yapılan analizlerle hastalık kalıntısı göstermeyen, cerrahi müdahele öncesi ve postoperatif ilk 6 ay içinde çalışmada değerlendirilecek laboratuvar verilerine ulaşılabilen 45 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Sekonder ya da tersiyer hiperparatiroidizm tanısı alan, multipl endokrin neoplazi sendromları gibi diğer çoklu endokrin hastalıkları olan, malignite veya inflamatuar belirteçleri bağımsız olarak etkileyebilecek kronik inflamatuar hastalıkları bulunan, aktif veya kronik enfektif patolojisi olan hastalar, gebeler, ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi veya paratiroid karsinomu tanısı almış hastalar, ameliyattan önceki altı ay içinde Ca metabolizmasını etkileyen ilaç (örn. bisfosfonat, denosumab, kortikosteroid) kullananlar, düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF<%60) kalp yetmezliği olan hastalar, şiddetli böbrek yetmezliği olan (eGFR < 30 mL/dak/1.73 m^2) ve renal transplantlı hastalar, 18 yaş altı hastalar, eksik veya yetersiz laboratuvar verileri bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya 37'si kadın, 8'i erkek olmak üzere toplam 45 hasta dahil edilmiştir. Katılımcıların demografik özellikleri, serum kalsiyum, fosfor, magnezyum, parathormon, düzeyleri, eGFR, hemogram alt parametrelerinden olan nötrofil sayısı, trombosit sayısı, lenfosit sayısı, MPV, HDL, TG, $25OHD_3$ düzeyleri hastanemiz bilgi işletim sistemi ve e-nabız uygulanmasından retrospektif olarak taranıp kayıt altına alınmıştır.

Primer hiperparatiroidizme bağlı olası komplikasyonları değerlendirmek amacıyla; 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyleri, ultrason ile böbrek taşı varlığı ve kemik mineral dansitometri ile osteoporoz bulguları incelenerek kaydedilmiştir. Kemik

mineral dansitometri testinde lomber omurga, femur boynu veya total kalça T skorunun ≤ -2,5 sonuçlanan hastalar osteoporoz kabul edilmiştir.

Hemogram alt parametrelerine göre nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı, monosit-HDL oranı (monosit sayısı(10^9/L)/HDL-kolesterol (mg/dl) formülü ile) hesaplanarak kaydedilmiştir. Sistemik immün inflamatuar indeksi trombosit sayısı (10^9/L) X nötrofil sayısı (10^9/L) /lenfosit sayısı(10^9/L formülü ile, plazma aterojenik indeks ise serum trigliserid ve serum HDL arasındaki oranın logaritması alınarak hesaplanmıştır. Bu parametreler; PHPT hastalarında operasyon öncesi ve sonrası olarak karşılaştırıp anlamlı değişiklik saptanan parametrelerin, operasyon öncesi serum Ca ve PTH düzeyleri ile ilişkisi incelenerek cerrahi müdahalenin kardiyovasküler ve inflamatuar risk üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmada kullanılan referans aralıklar, hastanemiz biyokimya laboratuvarının standartlarına göre belirlenmiştir. Serum PTH, serum Ca, 24 saat idrar Ca, Mg, P, kreatinin, D vitamini, albümin, TG, HDL-K, Hemogram parametrelerinin çalışılan cihaz bilgisi ve yöntemi Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3: Parametrelerin çalışıldığı cihaz ve yöntem

Test	**Cihaz**	**Yöntem**
Serum PTH	Beckman Coulter DXC 600	Sandwich Immunoassay(kemilüminesans)
Serum Ca	Beckman Coulter AU5811	Arsenazo III (fotometrik, bikromatik)
24 saat idrar Ca	Beckman Coulter AU5811	Arsenazo III (fotometrik)
Magnezyum	Beckman Coulter AU5811	Fotometrik (ksidil mavisi renk değişimi)
Fosfor	Beckman Coulter AU5811	Fotometrik (Molibdat yöntemi)
Kreatinin	Beckman Coulter AU5811	Kinetik Jaffe Yöntemi
$25OHD_3$	Beckman Coulter DxC 600	Kemilüminesans Immunoassay
Albumin	Beckman Coulter AU5811	Fotometrik
TG	Beckman Coulter AU5811	Enzimatik (GPO-Trinder/Lipaz)
HDL-K	Beckman Coulter AU5811	Enzimatik
Hemogram	Mindray BC6200	Elektriksel İmpedans

(PTH: Parathormon, Ca: Kalsiyum, TG: Trigliserid, HDL-K: yüksek yoğunluklu lipoprotein kolestrol)

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmanın verilerinin düzenlenmesi ve analizi işlemleri SPSS 21.0 (Statistical Package for Social Science) programı ile gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri ortalama±standart sapma ile sunulurken kategorik veriler ise sayı ve yüzde olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelendi.

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar ölçüm sonuçları, grup büyüklükleri ve değişkenlerin dağılım özellikleri göz önünde bulundurularak paired samples t testi ile karşılaştırıldı. Hastaların preperatif PLO, NLO ve SII değerleri ile istatistiksel olarak ilişkili olabileceği düşünülen preperatif laboratuvar değerleri, lineer regresyon analizi ile incelendi. Ayrıca, preoperatif PLO, NLO, MHO, MPV, AIP ve SII değerlerinin nefrokalsinozis ve osteoporoz varlığı ile yüksek idrar kalsiyumunu öngörme gücü ROC analizi ile incelendi. Analizlerde $p<0,05$ değerinin saptanması istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

3.2. ETİK KURUL ONAYI

Çalışma protokolü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2992 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

4. **BULGULAR**

Çalışmaya 37'si (%82,2) kadın, 8'i (%17,8) erkek olmak üzere toplam 45 primer hiperparatiroizm tanılı hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 51,91±10,26 yıl olarak saptandı. Komorbid durumlar açısından hastaların %42,2'sinde (n=19) hipertansiyon, %26,7'sinde(n=12) nefrokalsinoz, %11,1'inde (n=5) osteoporoz mevcuttu (Tablo 4).

Tablo 4: Hastaların tanımlayıcı özellikleri

		Ort ±ss	**Med(min-maks)**
Yaş (yıl)		51,91±10,26	51(25-77)
		Sayı (n)	**%**
Cinsiyet	**Erkek**	8	17,8
	Kadın	37	82,2
Hipertansiyon	**Yok**	26	57,8
	Var	19	42,2
Nefrokalsinozis	**Yok**	33	73,3
	Var	12	26,7
Osteoporoz	**Yok**	40	88,9
	Var	5	11,1

Preoperatif ve postoperatif dönemde kalsiyum metabolizmasına ait parametrelerin değerlendirilmesi

Hastalarda ortalama serum paratiroid hormon seviyeleri preoperatif 124,66±58,53 pg/mL iken, postoperatif dönemde anlamlı düzeyde gerileyerek 46,25±15,12 pg/mL ile normal referans aralığına geldiği görüldü (p<0,001). Benzer şekilde, düzeltilmiş kalsiyum seviyeleri de preoperatif 10,74±0,55 mg/dL'den, postoperatif dönemde 9,22±0,44 mg/dL'ye anlamlı bir düşüş göstererek normal referans aralığına geriledi (p<0,001). Serum fosfor seviyelerinin preoperatif 2,81±0,49 mg/dL'den postoperatif 3,38±0,51 mg/dL'ye yükseldiği saptandı (p<0,001). eGFR,

serum kreatinin, 25 OH D_3, albümin ve Mg düzeylerinde ise preoperatif ve postoperatif dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 5).

Tablo 5: Hastaların preoperatif ve postoperatif dönemdeki kalsiyum metabolizma parametrelerin değerlendirilmesi

	Preoperatif	**Postoperatif**	**p değeri***
GFR (mL/dk/1.73 m²)	98,09±18,52	97,33±18,75	0,566
Kreatinin (mg/dL)	0,75±0,2	0,75±0,2	0,637
PTH (pg/mL)	124,66±58,53	46,25±15,12	**<0,001**
25 OH vitamin D3 (ng/mL)	21,24±11,24	23,6±11,77	0,365
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dL)	10,74±0,55	9,22±0,44	**<0,001**
Albümin (g/dL)	44,73±3,06	44,62±2,78	0,767
Fosfor (mg/dL)	2,81±0,49	3,38±0,51	**<0,001**
Magnezyum (mg/dL)	1,99±0,22	2,03±0,18	0,448

*Paired samples t testi (GFR: glomerüler filtrasyon hızı, PTH: parathormon)

İnflamatuar belirteçlerin preoperatif ve postoperatif dönemde değerlendirilmesi

Hastaların nötrofil sayısı preoperatif 4,42±1,69 10^9/L'den postoperatif 3,7±1,12 10^9/L'ye anlamlı düzeyde düşerken (p<0,001); lenfosit sayısı preoperatif 2,11±0,67 10^9/L'den postoperatif 2,39±0,82 10^9/L'ye yükselerek anlamlı düzeyde artmış olarak saptandı (p=0,001) (Tablo 6).

Platelet-lenfosit oranı preoperatif 133,77±47,43'ten postoperatif 119,17±41,07'ye anlamlı düzeyde azalırken (p=0,003); nötrofil-lenfosit oranı da preoperatif 2,24±0,98' den postoperatif 1,66±0,62'ye anlamlı düşüş gösterdiği saptandı (p<0,001). Benzer şekilde, sistemik inflamasyon indeksi değerinin de preoperatif 592,7±291,67'den postoperatif 435,31±187,29'a anlamlı düzeyde azaldığı belirlendi (p<0,001). Ancak, HDL-kolesterol, TG, AIP, platelet ve monosit sayısı, MPV ve MHO değerlerinde preoperatif ve postoperatif dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü (p>0,05) (Tablo 5).

Tablo 6: İnflamatuar belirteçlerinin değişimi

	Preoperatif	**Postoperatif**	**p değeri***
HDL-kolesterol (mg/dL)	53,2±12,96	54,84±14,07	0,348
TG (mg/dL)	137,36±60,96	136,77±85,12	0,952
AIP	0,03±0,26	-0,02±0,31	0,125
Platelet sayısı (10^9/L)	264,44±59,9	264,04±69,05	0,945
Nötrofil sayısı (10^9/L)	4,42±1,69	3,7±1,12	**<0,001**
Lenfosit sayısı (10^9/L)	2,11±0,67	2,39±0,82	**0,001**
Monosit sayısı (10^9/L)	0,42±0,15	0,41±0,1	0,828
MPV (fL)	10,26±1,2	10,11±1,22	0,193
MHO	0,008±0,004	0,0077±0,003	0,460
PLO	133,77±47,43	119,17±41,07	**0,003**
NLO	2,24±0,98	1,66±0,62	**<0,001**
SII	592,7±291,67	435,31±187,29	**<0,001**

*Paired samples t testi (HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, TG: trigliserid, AIP: plazma aterojenik indeksi, MPV: ortalama trombosit hacmi, MHO: monosit-HDL oranı, PLO: trombosit-lenfosit oranı, NLO: nötrofil-lenfosit oranı, SII: sistemik immün inflamatuar yanıt)

Preoperatif ve postoperatif dönemde serum parathormon ve düzeltilmiş kalsiyum değerlerinin inflamatuar belirteçler ile korelasyonu incelenerek sonuçlar Tablo 7'de sunuldu. Beklendiği üzere, preoperatif dönemde, serum PTH ile dCa arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü pozitif korelasyon saptandı (r=0,521; p<0,001). Ancak preoperatif serum PTH ile diğer inflamatuar belirteçler arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı (p>0,05). Benzer şekilde, preoperatif dCa ile inflamatuar belirteçler arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05).

Postoperatif dönemde ise, düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyi ile 25 OH vitamin D_3 arasında anlamlı orta düzeyde pozitif korelasyon izlendi (r=0,339; p=0,040). Ayrıca, postoperatif serum PTH düzeyi ile monosit sayısı arasında zayıf-orta düzeyde anlamlı negatif korelasyon bulunduğu belirlendi (r=−0,303, p=0,043).

Diğer inflamatuar belirteçler olan HDL-kolesterol, TG, platelet, nötrofil, lenfosit sayıları, MPV, MHO, PLO, NLO, SII ve AIP ile postoperatif PTH ve dCa düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon ilişkisi saptanmadı (p>0,05).

Tablo 7: Preoperatif ve postoperatif dönemlerde PTH ve düzeltilmiş kalsiyum değerlerinin inflamatuar belirteçler ile korelasyonunun incelenmesi

		Preoperatif		**Postoperatif**	
		PTH	**Düzeltilmiş kalsiyum**	**PTH**	**Düzeltilmiş kalsiyum**
PTH (pg/mL)	r		**0,521**		-0,209
	p değeri		**<0,001**		0,168
25 OH vitamin D_3 (ng/mL)	r	-0,196	-0,031	-0,092	**0,339**
	p değeri	0,225	0,850	0,590	**0,040**
HDL-kolesterol (mg/dL)	r	-0,177	-0,197	-0,026	-0,030
	p değeri	0,244	0,195	0,864	0,847
TG (mg/dL)	r	-0,097	-0,101	0,067	0,231
	p değeri	0,524	0,510	0,661	0,127
AIP	r	0,001	0,016	0,076	0,226
	p değeri	0,996	0,917	0,620	0,136
Platelet sayısı (10^9/L)	r	0,119	0,054	0,009	0,177
	p değeri	0,435	0,724	0,951	0,246
Nötrofil sayısı (10^9/L)	r	0,097	0,272	-0,141	0,224
	p değeri	0,527	0,071	0,354	0,138
Lenfosit sayısı (10^9/L)	r	-0,063	0,190	-0,079	0,269
	p değeri	0,680	0,212	0,608	0,074
Monosit sayısı (10^9/L)	r	-0,133	0,139	**-0,303**	-0,016
	p değeri	0,385	0,362	**0,043**	0,918
MPV (fL)	r	-0,188	0,057	0,133	-0,187
	p değeri	0,217	0,709	0,383	0,220
MHO	r	-0,015	0,141	-0,197	-0,035
	p değeri	0,923	0,355	0,196	0,821
PLO	r	0,110	-0,189	0,139	-0,113
	p değeri	0,472	0,215	0,362	0,460
NLO	r	0,100	0,110	0,014	-0,014
	p değeri	0,512	0,471	0,928	0,925
SII	r	0,138	0,093	0,007	0,045
	p değeri	0,367	0,546	0,962	0,767

*Spearman korelasyon (PTH: parathormon, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, TG: trigliserid, AIP: plazma aterojenik indeksi, MPV: ortalama trombosit hacmi, MHO: monosit-HDL oranı, PLO: trombosit-lenfosit oranı, NLO: nötrofil-lenfosit oranı, SII: sistemik immün inflamatuar yanıt)

Preperatif SII değeri ile ilişkili faktörlerin incelenmesi

Kalsiyum metabolizması belirteçleri ile postoperatif sistemik inflamasyon indeksi değerleri arasındaki ilişki, lineer regresyon analizi ile incelenmiş ve sonuçlar Tablo 8'de sunulmuştur. Analizlere göre, preoperatif SII değerleri üzerinde incelenen hiçbir Ca metabolizması belirtecinin (GFR, Kreatinin, PTH, 25 OH vitamin D3, dCa, Albümin, P, Mg) istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunamadı. Tüm değişkenler için p değerleri 0,05'in üzerinde saptandı.

Tablo 8: Kalsiyum metabolizması belirteçlerinin preoperatif SII değerleri ile ilişkisinin lineer regresyon analizi ile incelenmesi

	Unstandardized Coefficients		**Standardized Coefficients**	**t**	**Sig.**	**%95,0 CI for B**	
	B	**Std. Error**	**Beta**			**Lower Bound**	**Upper Bound**
GFR (mL/dk/1.73 m²)	4,710	6,155	,272	,765	0,450	-7,843	17,263
Kreatinin (mg/dL)	-127,844	634,676	-,079	-,201	0,842	-1422,273	1166,585
PTH (pg/mL)	-,992	1,124	-,197	-,882	0,385	-3,285	1,302
25 OH vitamin D_3 (ng/mL)	3,337	5,260	,123	,634	0,530	-7,391	14,064
Düzeltilmiş Ca (mg/dL)	157,395	115,869	,288	1,358	0,184	-78,920	393,711
Albümin (g/dL)	15,380	21,766	,137	,707	0,485	-29,013	59,772
Fosfor (mg/dL)	-22,798	129,732	-,038	-,176	0,862	-287,388	241,792
Magnezyum (mg/dL)	-437,952	238,774	-,339	-1,834	0,076	-924,935	49,030

*Lineer regresyon analizi (GFR: glomerüler filtrasyon hızı, PTH: parathormon)

Preoperatif NLO Değeri ile İlişkili Faktörlerin İncelenmesi

Kalsiyum metabolizması belirteçleri ile preoperatif nötrofil-lenfosit oranı değerleri arasındaki ilişki, lineer regresyon analizi ile incelenmiş ve sonuçlar Tablo 9'da sunulmuştur. Analizlere göre, postoperatif NLO değerleri üzerinde incelenen hiçbir Ca metabolizması belirtecinin (GFR, Kreatinin, PTH, 25 OH vitamin D3, dCa, Albümin, P, Mg) istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunamadı. Tüm değişkenler için p değerleri 0,05'in üzerinde saptandı.

Tablo 9: Kalsiyum metabolizması belirteçlerinin preoperatif NLO değerleri ile ilişkisinin tek değişkenli lineer regresyon analizi ile incelenmesi

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
GFR (mL/dk/1.73 m²)	0,020	0,021	0,346	0,948	0,351	-0,023	0,062
Kreatinin (mg/dL)	0,352	2,140	0,067	0,164	0,870	-4,012	4,716
PTH (pg/mL)	0,000	0,004	-0,020	-0,085	0,933	-0,008	0,007
25 OH vitamin D_3 (ng/mL)	0,007	0,018	0,084	0,423	0,675	-0,029	0,044
Düzeltilmiş Ca (mg/dL)	0,264	0,391	0,147	0,676	0,504	-0,533	1,061
Albümin (g/dL)	0,070	0,073	0,189	0,947	0,351	-0,080	0,219
Fosfor (mg/dL)	0,071	0,437	0,036	0,161	0,873	-0,821	0,963
Magnezyum (mg/dL)	-1,229	0,805	-0,290	-1,526	0,137	-2,871	0,413

*Lineer regresyon analizi (GFR: glomerüler filtrasyon hızı, PTH: parathormon)

Preoperatif PLO Değeri ile İlişkili Faktörlerin İncelenmesi

Kalsiyum metabolizması belirteçleri ile preoperatif platelet-lenfosit oranı değerleri arasındaki ilişki, lineer regresyon analizi ile incelenmiş ve sonuçlar Tablo 10'da sunulmuştur. Analizlere göre, postoperatif PLO değerleri üzerinde incelenen hiçbir Ca metabolizması belirtecinin (GFR, Kreatinin, PTH, 25 OH vitamin D3, dCa, Albümin, P, Mg) istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulunamadı. Tüm değişkenler için p değerleri 0,05'in üzerinde saptandı.

Tablo 10: Kalsiyum metabolizması belirteçlerinin preoperatif PLO değerleri ile ilişkisinin tek değişkenli lineer regresyon analizi ile incelenmesi

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95,0% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound
GFR (mL/dk/1.73 m²)	-,537	1,004	-,194	-,534	,597	-2,586	1,512
Kreatinin (mg/dL)	-111,988	103,580	-,436	-1,081	,288	-323,241	99,265
PTH (pg/mL)	,048	,184	,060	,262	,795	-,326	,422
25 OH vitamin D3 (ng/mL)	,775	,858	,179	,903	,374	-,976	2,526
Düzeltilmiş Ca (mg/dL)	-4,201	18,910	-,048	-,222	,826	-42,768	34,366
Albümin (g/dL)	1,845	3,552	,103	,519	,607	-5,400	9,090
Fosfor (mg/dL)	5,844	21,172	,061	,276	,784	-37,338	49,025
Magnezyum (mg/dL)	-43,199	38,968	-,209	-1,109	,276	-122,675	36,278

*Lineer regresyon analizi (GFR: glomerüler filtrasyon hızı, PTH: parathormon)

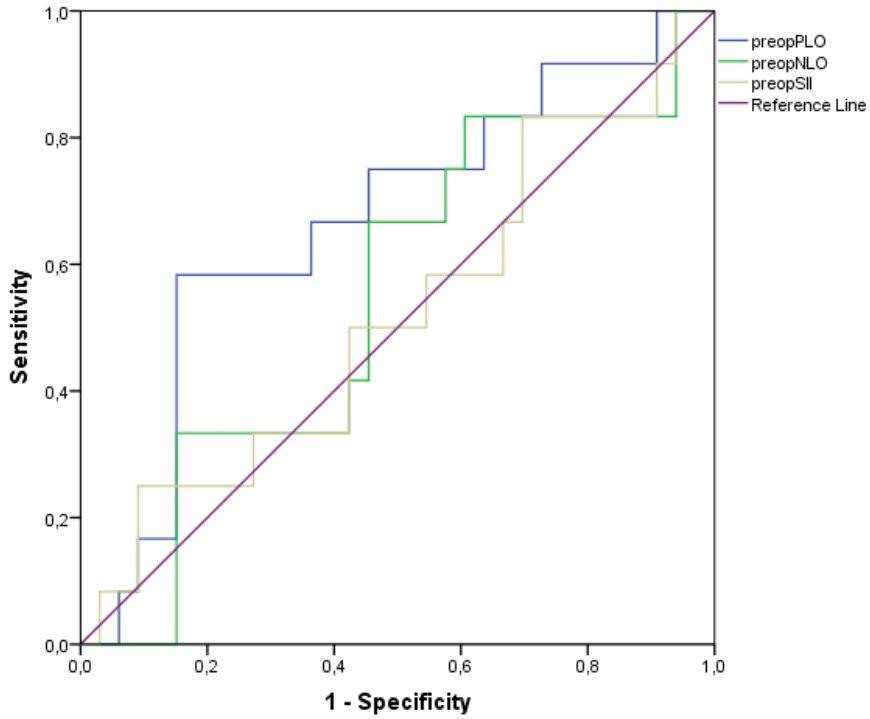
Nefrokalsinozis Varlığı ve İnflamatuar Belirteçlerin İlişkisinin İncelenmesi

Nefrokalsinozis varlığını öngörme potansiyeli açısından preoperatif PLO, NLO ve SII değerlendirilmiş olup, ROC analiz sonuçları Tablo 11, Şekil 1 ve Şekil 2'de sunulmuştur. Analizlere göre, Preoperatif PLO'nun AUC değeri 0,667 (p=0,090; %95 GA: 0,483-0,850), Preoperatif NLO'nun AUC değeri 0,545 (p=0,644; %95 GA: 0,356-0,735) ve Preoperatif SII'nin AUC değeri 0,518 (p=0,857; %95 GA: 0,321-0,715) olarak bulundu. MPV, MHO ve AIP değerleri için saptanan AUC değerleri ise <0,5 olarak saptandı. Elde edilen bulgular, incelenen hiçbir preoperatif inflamatuar belirtecin nefrokalsinozis varlığını istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde öngörme gücüne sahip olmadığını göstermektedir.

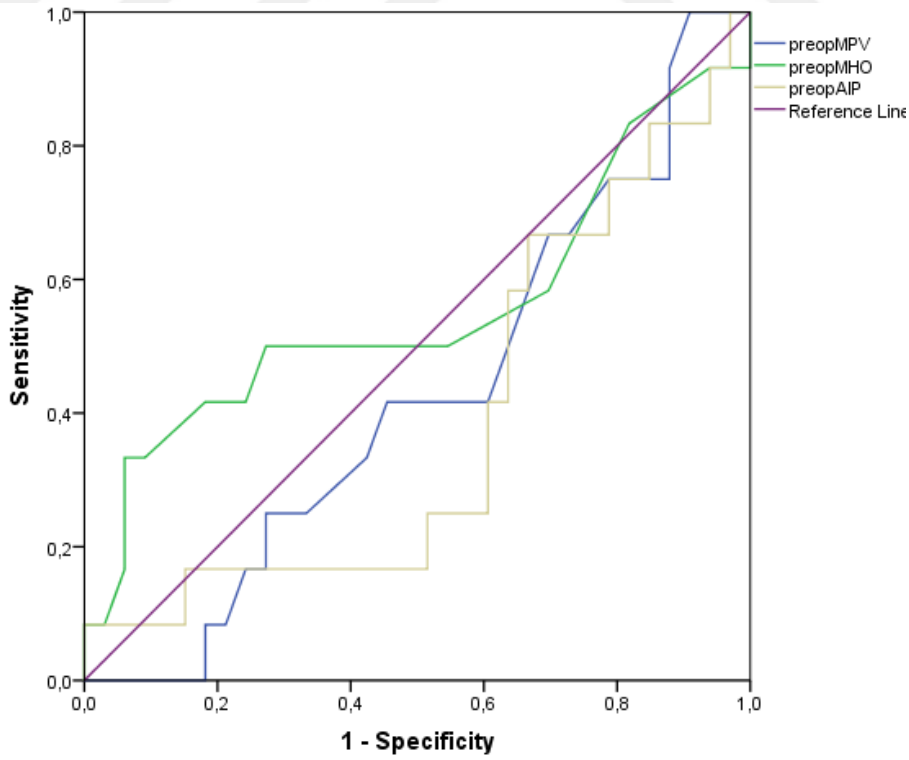
Tablo 11: Nefrokalsinozis varlığı ve inflamatuar belirteçlerin ilişkisinin incelenmesi

Değişken	AUC	Std. Hata	p değeri	%95 GA	
				Alt limit	Üst limit
Preop PLO	0,667	0,094	0,090	0,483	0,850
Preop NLO	0,545	0,097	0,644	0,356	0,735
Preop SII	0,518	0,101	0,857	0,321	0,715
Preop MPV	0,443	0,098	0,575	0,252	0,635
Preop MHO	0,556	0,113	0,572	0,335	0,776
Preop AIP	0,426	0,099	0,461	0,231	0,621

*ROC analizi (PLO: trombosit-lenfosit oranı, NLO: nötrofil-lenfosit oranı, SII: sistemik immün inflamatuar yanıt, MPV: ortalama trombosit hacmi, MHO: monosit-HDL oranı, AIP: plazma aterojenik indeksi)



Şekil 1: PLO, NLO ve SII değerlerinin nefrokalsinozisi öngörme gücünün ROC analizi ile incelenmesi



Şekil 2: MPV, MHO ve AIP değerlerinin nefrokalsinozisi öngörme gücünün ROC analizi ile incelenmesi

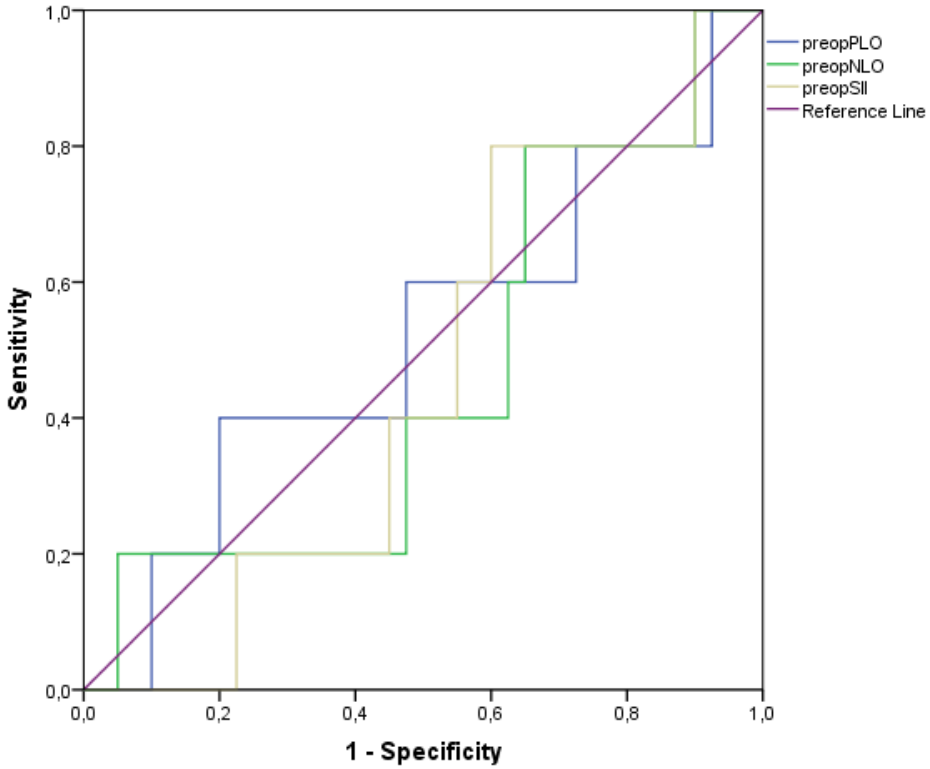
Osteoporoz Varlığı ve İnflamatuar Belirteçlerin İlişkisinin İncelenmesi

Osteoporoz varlığını öngörme potansiyeli açısından preoperatif PLO, NLO ve SII değerlendirilmiş olup, ROC analiz sonuçları Tablo 12, Şekil 3 ve Şekil 4'te sunulmuştur. Analizlere göre, preoperatif PLO'nun AUC değeri 0,515 (p=0,914; %95 GA: 0,228-0,802), Preoperatif NLO'nun AUC değeri 0,460 (p=0,773; %95 GA: 0,193-0,727) ve Preoperatif SII'nin AUC değeri 0,455 (p=0,745; %95 GA: 0,230-0,680) olarak bulundu. Ayrıca, MPV, MHO ve AIP değerleri için saptanan AUC değerleri ise <0,5 olarak saptandı. Elde edilen bulgular, incelenen hiçbir preoperatif inflamatuar belirtecin osteoporoz varlığını istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde öngörme gücüne sahip olmadığını göstermektedir.

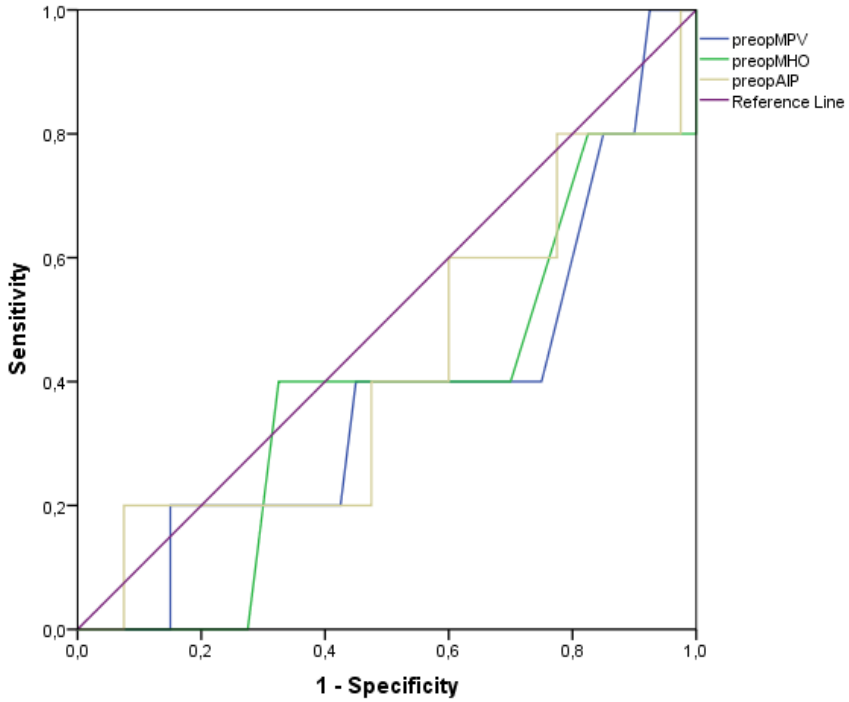
Tablo 12: Osteoporoz varlığı ve inflamatuar belirteçlerin ilişkisinin incelenmesi

Değişken	**AUC**	**Std. Hata**	**p değeri**	**%95 GA**	
				Alt limit	**Üst limit**
Preop PLO	0,515	0,147	0,914	0,228	0,802
Preop NLO	0,460	0,136	0,773	0,193	0,727
Preop SII	0,455	0,115	0,745	0,230	0,680
Preop MPV	0,389	0,145	0,425	0,105	0,672
Preop MHO	0,375	0,135	0,367	0,111	0,639
Preop AIP	0,446	0,143	0,698	0,165	0,727

*ROC analizi (PLO: trombosit-lenfosit oranı, NLO: nötrofil-lenfosit oranı, SII: sistemik immün inflamatuar yanıt, MPV: ortalama trombosit hacmi, MHO: monosit-HDL oranı, AIP: plazma aterojenik indeksi)



Şekil 3: PLO, NLO ve SII değerlerinin osteoporozu öngörme gücünün ROC analizi ile incelenmesi



Şekil 4: MPV, MHO ve AIP değerlerinin osteoporozu öngörme gücünün ROC analizi ile incelenmesi

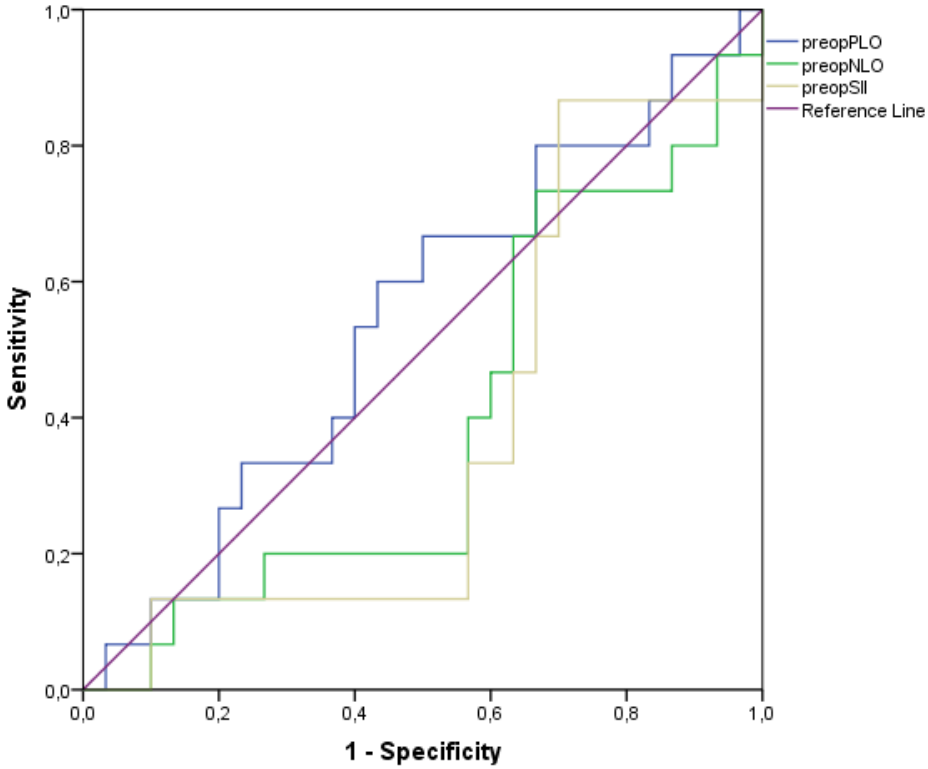
Yüksek İdrar Kalsiyumu ve İnflamatuar Belirteçlerin İlişkisinin İncelenmesi

Yüksek idrar kalsiyumu varlığını öngörme potansiyeli preoperatif PLO, NLO ve SII değerlendirilmiş olup, ROC analiz sonuçları Tablo 13, Şekil 5 ve Şekil 6'da sunulmuştur. Analizlere göre, Preoperatif PLO'nun AUC değeri 0,542 (p=0,647; %95 GA: 0,363-0,721), Preoperatif NLO'nun AUC değeri 0,393 (p=0,248; %95 GA: 0,218-0,568) ve Preoperatif SII'nin AUC değeri 0,382 (p=0,202; %95 GA: 0,208-0,556) olarak bulundu. Ayrıca, MPV, MHO ve AIP değerleri için anlamlı AUC değeri saptanmadı (p<0,05)Elde edilen bulgular, incelenen hiçbir preoperatif inflamatuar belirtecin yüksek idrar Ca'u varlığını istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde öngörme gücüne sahip olmadığını göstermektedir.

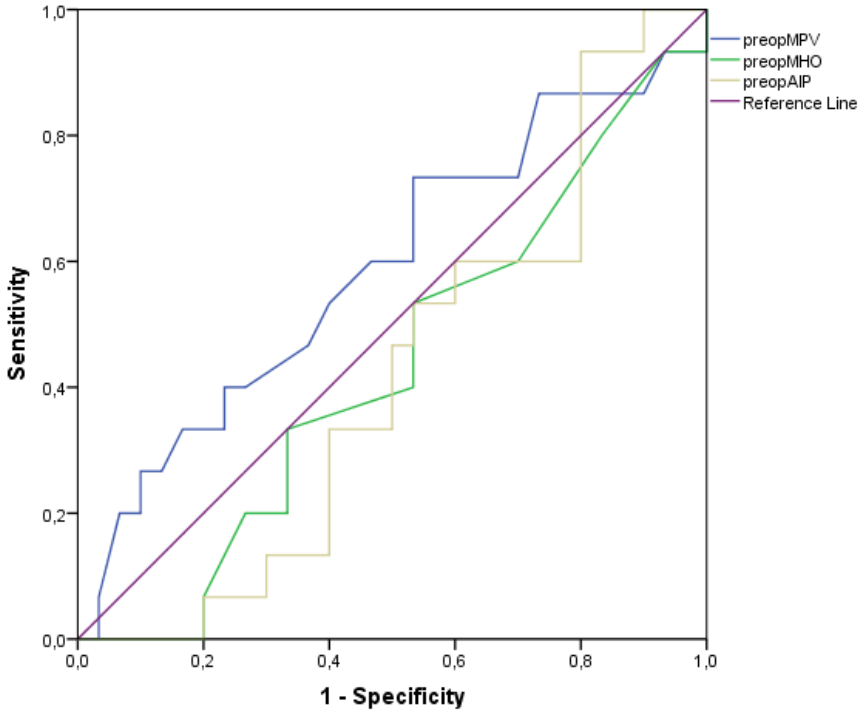
Tablo 13: Yüksek idrar kalsiyumu ve inflamatuar belirteçlerin ilişkisinin incelenmesi

Değişken	**AUC**	**Std. Hata**	**p değeri**	**%95 GA**	
				Alt limit	**Üst limit**
Preop PLO	0,542	0,091	0,647	0,363	0,721
Preop NLO	0,393	0,089	0,248	0,218	0,568
Preop SII	0,382	0,089	0,202	0,208	0,556
Preop MPV	0,526	0,099	0,795	0,331	0,720
Preop MHO	0,432	0,089	0,463	0,258	0,606
Preop AIP	0,425	0,092	0,444	0,244	0,605

*ROC analizi (PLO: trombosit-lenfosit oranı, NLO: nötrofil-lenfosit oranı, SII: sistemik immün inflamatuar yanıt, MPV: ortalama trombosit hacmi, MHO: monosit-HDL oranı, AIP: plazma aterojenik indeksi)



Şekil 5: PLO, NLO ve SII değerlerinin yüksek idrar kalsiyumu öngörme gücünün ROC analizi ile incelenmesi



Şekil 6: MPV, MHO ve AIP değerlerinin yüksek idrar kalsiyumu öngörme gücünün ROC analizi ile incelenmesi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, primer hiperparatiroidizm tanısı olan hastaların nötrofil sayısında, PLO, NLO ve SII değerlerinde operasyon öncesi ile karşılaştırıldığında operasyon sonrası anlamlı azalma sağlandığı; lenfosit sayısında ise anlamlı artış olduğu gözlenmiştir. Ancak, bu parametrelerin dCa ve PTH düzeyleri ile anlamlı korelasyonu saptanamamıştır. Ek olarak postoperatif dönemde serum PTH düzeyi ile monosit sayısı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Sistemik inflamasyonun belirteçleri olarak son yıllarda gündeme gelen bu parametrelerde saptanan değişim PHPT'in sadece bir Ca metabolizması bozukluğu olmadığını, kontrolsüz kalması halinde ortaya çıkan sistemik inflamasyon ile metabolik bir disfonksiyonu da tetikleyebileceği hipotezini desteklemektedir. Çalışmamızda tüm hastalarda paratiroidektomi sonrası serum PTH, Ca ve P düzeylerinde normalleşme sağlanmış ve değerlendirmenin yapıldığı 6 aylık süreç içinde bu değerlerin normal referans aralığında seyrettiği gözlenmiştir. Benzer şekilde, dCa düzeyi ile $25OHD_3$ arasında gözlenen pozitif korelasyon da, Ca ve D vitamini homeostazı arasındaki yakın ilişkiyi yansıtmakta ve cerrahi sonrası bu parametrelerin birlikte normalleştiğini göstermektedir. Bu bulgular, paratiroidektominin hem mineral metabolizmasını hem de sistemik inflamatuar yanıtı düzenleyici etkileri olduğunu desteklemektedir. Bu süreçte hastalığın hiperkalsemik hiperparatiroidizm döneminde gözlenen artmış sistemik inflamatuar yanıt parametrelerinde paratiroidektomi sonrası anlamlı düşüş gözlenmiştir. Bu durum paratiroidektominin ile sağlanan normokalsemi ve normal PTH düzeylerinin sistemik inflamatuar yanıtı iyileştirerek metabolik dengeyi yeniden sağladığını, cerrahinin PHPT'nin yaratmış olduğu metabolik bozuklukları düzeltmede temel ve tekin bir müdahale olduğunu desteklemektedir.

Parathormon temel olarak serum kalsiyum dengesinde önemli rol oynamasının yanında osteoblast ve karaciğer hücrelerinden interlökin-6 (IL-6) sentezini uyarırken, IL-6 da karaciğerde akut faz protein sentezini arttırabilir. PTH'nın bu etkileri göz önüne alındığında hiperparatiroidizmli hastalarda IL-6, C-reaktif protein (CRP) veya tümör nekroz faktörünün yüksek olması beklenmektedir. Bununla birlikte, bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili bulgular ortaya konmuştur. Bazı araştırmalar, hiperparatiroidizmde inflamatuar belirteç seviyelerindeki artış arasında pozitif bir ilişki olduğunu öne sürerken (127–130), IL-6, CRP, lökosit düzeylerinin hasta ve

kontrol gruplarında benzer olduğu sonucuna ulaşan araştırmalar da mevcuttur (131,132). Paratiroidektomi sonrası subklinik inflamasyon düzeylerinde değişim olup olmadığına dair bulgular da literatürde netlik kazanmamış ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışmalarda cerrahi girişim sonrası inflamatuar belirteçlerde azalma (130), artış (131,133,134) veya değişmediği (135) gözlenmiştir.

Haziran 2025 tarihli yayınlanan güncel bir çalışmada PHPT'li hastalarda inflamasyon belirteçlerini değerlendiren çalışmalardan elde edilen veriler dört elektronik veri tabanında (PubMed, Embase, Web of Science ve Scopus) taranarak ve özetlenerek sistematik bir inceleme yapılmıştır. Sistematik derlemeden elde edilen bulgular paratiroidektominin inflamasyon parametreleri üzerindeki etkisine ilişkin verilerin çelişkili olduğunu ancak yine de sonuçta kronik inflamasyon ile primer hiperparatiroidizm arasında bir ilişki olduğunu öne sürerek, inflamasyonun PHPT ile ilişkili komplikasyonların aracısı olarak potansiyel rolünü vurgulamaktadır (136). Mevcut literatürde, primer hiperparatiroidi hastalarında paratiroidektomi sonrası inflamatuar sürecin değerlendirilmesinde kullanılan; son zamanlarda yaygınlaşan kolay ulaşılabilir ve ekonomik olan NLO, PLO, MHO, MPV, AIP, SII belirteçlerini bir arada kullanılarak değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmadığından bu durum çalışmamızın odak noktasını şekillendirmiştir.

Çalışmamızda incelenen başlıca biyobelirteçlerden biri olan nötrofil-lenfosit oranı, kardiyovasküler ve inflamatuar hastalıklar ile maligniteler başta olmak üzere birçok patolojik tabloda prognostik öngörücü olarak kullanılan anlamlı parametrelerden biridir. NLO çalışmalarda prognostik belirteç olarak kullanılmış olmasına rağmen kesme değerleri sağlıklı birey verileri temel alınarak tanımlanmamıştır. "NLO normal değeri nedir?" başlığı altında yapılan 413 sağlıklı gönüllü ile yapılan çalışmada ortalama değerin 1,65 olmak üzere 0,78 ile 3,53 arasında değiştiği bildirilmiştir (137). Bizim çalışmamızda paratiroidektomi sonrası hesap edilen ortalama NLO değeri $1,66 \pm 0,62$'ye gerilemiş ve bu sonuç, sağlıklı bireylerle yapılan çalışmanın sonuçlarıyla tutarlılık göstermektedir.

Lam HB ve arkadaşlarının 2019'da yayınlanan çalışmalarında, 95 primer hiperparatiroidi olgusunda preoperatif nötrofil-lenfosit oranı düzeyinin serum kalsiyum ve parathormon ile korele olduğunu, paratiroidektomiden 6 ay sonraki

değerlendirmede NLO'nın orta düzeyde bir düşüş gösterdiğini saptamışlardır (138). Alakuş H ve arkadaşlarının yapmış olduğu başarılı paratiroidektomi geçiren toplam 37 hastanın dahil olduğu çalışmada operasyon öncesi ve sonrası 6. ayda NLO, serum PTH, serum dCa, serum fosfat ve beyaz kan hücresi (WBC) sayısındaki değişikliklerin incelenmiştir. Bu çalışmada paratiroidektomi öncesi yapılan korelasyon analizi, NLO ile serum PTH (r=0,519, p=0,001), serum dCa(r=0,390, p=0,017) ve beyaz kan hücresi sayısı (r=0,531, p=0,001) arasında anlamlı pozitif korelasyon ve NLO ile serum fosfat (r=-0,331) arasında anlamlı negatif korelasyon olduğunu ortaya koymuştur(1). Yang P ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise sekonder hiperparatiroidizm nedeniyle başarılı paratiroidektomi geçiren, 85 hastanın postoperatif en az 1 yıl sonraki laboratuvar verilerinin incelenmesi NLO 'da anlamlı azalma ile sonuçlanmıştır (118). Bulbul N ve arkadaşları ise 2025'de yayınlanan çalışmalarında başarılı paratiroidektomi geçiren 119 PHPT olgusunda 1. ayda inflamatuar ve kardiyovasküler risk parametrelerini değerlendirmişleridir. Bu çalışmada postoperatif NLO'nda anlamlı azalma ve postoperatif Ca ile NLO arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir(38). Öte yandan Harmantepe A ve arkadaşlarının yapmış olduğu 203 hasta ve 98 sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği çalışmada hastaların preoperatif ve postoperatif 6. ay NLO değerleri karşılaştırılmış ve cerrahi girişim sonrası NLO değerinde anlamlı artış saptanmış. Postoperatif 6. ay NLO belirteci sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu sonuçlar ile PHPT'de immün sistemin baskılandığını ve başarılı bir cerrahi girişim sonrası bunun normal seviyelere döndüğü şeklinde bildirilmiştir (139). Bizim çalışmamızda NLO paratiroidektomi operasyonu sonrası anlamlı olarak gerilemiştir ancak serum dCa ve PTH düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. Bu durum, inflamatuar yanıtın multifaktöriyel yapısı nedeniyle yalnızca hormonal parametrelerle açıklanamamasından kaynaklanabilir. Obezite, insülin direnci, sigara kullanımı gibi bireysel farklılıklar bu belirteçleri etkileyerek ilişkiyi maskeleyebilir.

Trombosit-lenfosit oranının inflamatuar bir belirteç olarak değerlendirildiği, paratiroidektominin bu oranı genellikle azalttığını gösteren çalışmalar raporlanmış olsa da bazı çalışmalarda artış bildirildiği de görülmektedir. Bulbul N ve arkadaşlarının 2025'de yayınlanan çalışmalarında başarılı paratiroidektomi geçiren 119 PHPT olgusunda 1. ayda postoperatif PLO'nda anlamlı artış saptanmıştır (38).

Deniz MS ve arkadaşları ise 2024 yılında yayınladıkları çalışmalarında 70 PHPT hastasında küratif paratiroidektomi öncesine göre 6 ay ve sonrası dönemdeki hematolojik ve biyokimyasal indeksleri değerlendirdikleri çalışmalarında, başarılı paratiroidektomi ile inflamasyonun önemli prediktörlerinden PLO düzeyinde anlamlı azalma sağlandığını göstermişlerdir. Lojistik regresyon analizinde PLO sistemik inflamasyonun anlamlı öngörücü olarak belirlenmiştir (140). Yang P ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, sekonder hiperparatiroidizm nedeniyle paratiroidektomi uygulanmış, 85 hastanın postoperatif en az 1 yıl sonraki laboratuvar verilerine göre PLO düzeyinde azalma saptanmıştır (118). Çalışmamızda, paratiroidektomi sonrası NLO gibi PLO'nda da anlamlı düzeyde azalma gözlenmiştir ancak serum dCa ve PTH düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Yapılan çalışmalar monosit-HDL oranının kardiyovasküler hastalıklar da dahil çeşitli sistemik durumlarda inflamasyonu yansıtan yeni ve anlamlı bir biyobelirteç olabileceğini ortaya koymaktadır (141,142). Deniz MS ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada paratiroidektomiden 6 ay sonra MHO'nda anlamlı bir artış gözlemlenmiştir (140). Öte yandan Kızılgül ve arkadaşlarının PHPT olan 75 hasta ve 96 kontrol olgusunun dahil edildiği çalışmasında, PHPT hastalarının MHO düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında benzer olduğu bildirilmiştir ve bu sonuç hastalığın erken evresinde olmasıyla ya da çalışmanın küçük bir örneklem büyüklüğüne sahip tek merkezli bir çalışma olmasıyla açıklanmıştır (143). Bulbul N ve arkadaşları ise 2025'de yayınlanan çalışmalarında başarılı paratiroidektomi geçiren 119 PHPT olgusunda postoperatif MHO'nda anlamlı azalma olduğu belirlemiştir (38). Çalışmamızda MHO düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Ancak, sadece postoperatif dönemdeki PTH düzeyi ile monosit sayısı arasında zayıf-orta düzeyde negatif bir korelasyon ($r=-0,303$, $p=0,043$) saptanmıştır. PTH'ın proinflamatuar sinyalizasyonu artırıcı etkisi göz önüne alındığında bu negatif ilişkiyi tam olarak açıklayabilmek zordur. Bu durum postoperatif döneme özgü geçici biyokimyasal ve inflamatuar yanıt ile ilişkili olabilir. Hastalarda postoperatif süreçteki metabolik stres, kalsiyumun hızlı düşüşü, kalsiyum-vitamin D_3 arasındaki dengenin yeniden ayarlanması ya da doku hasarına bağlı bir inflamatuar yanıt bu sonuca etki edebilir. Yine, postoperatif dönemde PTH düzeyinin dar bir aralıkta kalarak düşük bir varyans göstermesi ve hasta sayısının düşük olması da istatistiksel olarak yanıltıcı bir

korelasyon üretmiş olabilir. Bu bulgunun netlik kazanması için daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip, çok değişkenli analizleri içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Sistemik immun inflamatuar indeks, inflamasyon ve bağışıklık yanıtı arasındaki dengenin değerlendirilmesini sağlayan nötrofil ve trombosit sayısının çarpımının lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanan, farklı inflamatuvar süreçlerde öngörücü parametredir (124). 2014 yılında Bo Hu ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada, SII'nin hepatosellüler karsinom hastalarında ameliyat sonrası dönemde prognozu belirlemede anlamlı ve bağımsız bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir (144). SII'nin malignitelerle ilişkisini araştıran çalışmalardan bir diğeri olan Huang H ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada yüksek SII, serviks kanseri hastalarında kötü prognozla yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (145). Yang Y ve arkadaşları perkütan koroner girişim geçirmiş toplam 5602 koroner arter hastalığı olan bireylerle yapmış olduğu çalışmadan SII'nin koroner girişim sonrası majör kardiyovasküler olayları risk düzeylerine göre hasta sınıflandırılmasında kullanılabilirliğine işaret etmektedir (146). Seo M ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da konjestif kalp yetmezliği hastalarında SII'nin prognostik değeri incelenerek yüksek SII'e (>551) sahip hastaların kardiyak olay riskinin anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır (147). Deniz M ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada PHPT tanılı olgularda paratiroidektomi sonrası SII değerlerindeki azalmalar ile cerrahi tedavinin bu inflamatuar yanıtları azaltmadaki etkinliğini vurgulamaktadır (140). Harmantepe A ve arkadaşlarının yapmış olduğu 203 hasta ve 98 sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği çalışmada hastaların preoperatif ve postoperatif 6. ay SII değerleri karşılaştırılmış ve cerrahi girişim sonrası SII değerinde aynı çalışmadaki NLO değerindeki gibi anlamlı artış saptanmıştır. Postoperatif 6. ay SII belirteci sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmemiş. Bu sonuç ile mevcut literatür ile çelişkili olarak PHPT'de immün sistemin baskılandığını ve başarılı bir cerrahi girişim sonrası bunun normal seviyelere döndüğü yani preoperatif döneme göre yükseldiği şeklinde çıkarımda bulunmuşlardır (139). 415 PHPT ve 410 kontrol grubunun dahil edildiği bir diğer çalışmada ise çalışılan değerlerden biri olan SII belirtecinin preoperatif dönemde PHPT hastalarında sağlıklı gruba kıyasla daha yüksek olduğu, paratiroidektomi sonrası ise istatistiksel olarak anlamlı ölçüde gerilediği görülmüştür

(148). Çalışmamızda PHPT vakalarında paratiroidektomi sonrası SII değerlerinin anlamlı azalma gösterdiğini saptadık.

Trombosit fonksiyonlarının bir yansıması olan ortalama trombosit hacmi, trombosit aktivitesi ve reaktivitesini gösteren en yaygın biyobelirteçlerden biridir. Normal fizyolojik durumlarda trombosit sayısı arttıkça MPV genellikle düşer; bu da sabit trombosit kütlesinin korunmasıyla ilişkilidir (149). PHPT'nın hemostaz üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte pıhtılaşma ve fibrinoliz yollarında anormallikler olduğu bildirilmiştir (150). PHPT hastalarında MPV ve PTH arasındaki ilişkiden potansiyel olarak birkaç mekanizma sorumlu tutulmaktadır. 1997 yılında Fliser ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, fizyolojik düzeyde uygulanan 1,34-PTH'nin trombosit hücre içi Ca düzeylerinde artışa yol açtığı ve bunun artmış arteriyel kan basıncıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada, normotansif PHPT hastalarında serum PTH düzeyleri ile trombosit hücre içi Ca seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmış, bu durum PTH'nin vasküler ve hematolojik sistem üzerindeki potansiyel etkilerini destekler nitelikte değerlendirilmiştir (151). Sitoplazmik Ca düzeyleri, insan trombositlerinin aktivasyonu sırasında artış gösterir ve bu durum trombosit şekil değişikliği ile granül salınımını tetikler (Salzman ve Ware, 1984). Bu mekanizma, PHPT hastalarında gözlenen yüksek MPV değerlerinin altında yatan etkenlerden biri olabilir (149). Kronik inflamasyon hem PHPT patofizyolojisinde hem de trombosit aktivasyonunda önemli rol oynamaktadır (Rashid ve ark., 2007). IL-6 gibi proinflamatuar sitokinler, artmış oksidatif stres yoluyla trombosit aktivasyonunu kolaylaştırabilir. Ayrıca PTH'nin endotel nitrik oksit sentazı uyararak (Rashid ve ark., 2007) endotel disfonksiyonuna neden olduğu da gösterilmiştir (Nilsson ve ark., 1999) (152,153). Nitrik oksit (NO), megakaryopoezi uyararak trombosit üretimini artırabilir (Battinelli ve ark., 2001) (154). Disfonksiyonel endotelden salınan sitokinler ve NO'nun, kemik iliğini daha büyük hacimli trombositler üretmeye teşvik ettiği ileri sürülmektedir (Robinson ve ark., 2006) (155). Aterotromboz için risk faktörü olarak öne çıkan MPV'nin Yılmaz H ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada PHPT hastalarında artmış PTH ve serum Ca ile anlamlı pozitif korelasyon göstererek bu olgularda trombosit aktivasyonunun arttığını düşündürmektedir (149). Bulbul N ve arkadaşlarının 119 PHPT hastasının dahil edildiği çalışmada paratiroidektomi sonrası 1. ay tetkik sonuçları preoperatif

dönemdekiler ile kıyaslandığında MPV değerinin anlamlı olarak artış gösterdiği bildirilmiştir (38). Ancak çalışmamızda MPV'nin preoperatif ve postoperatif dönemler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiş olup PHPT prognozundaki potansiyel değeri konusunda daha geniş hasta sayılı, prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Plazma aterojenik indeks günümüzde kardiyovasküler hastalıklar açısından yeni ve potansiyel bir biyobelirteç olarak kabul görmektedir. Lipoprotein partikül boyutuyla anlamlı bir ilişki gösterdiği bildirilmektedir (125,126). Hipertansiyon, aritmi, ventriküler hipertrofi, vasküler ve valvüler kalsifikasyon gibi kalp damar sistemini etkileyen hastalıklar PHPT ile ilişkili gelişebilmektedir (62). PTH ve Ca bu patolojik durumları kardiyomiyositler, kardiyak iletim sistemi, düz kas hücreleri, endotel dokusu ve pankreas beta hücreleri üzerindeki fizyolojik etkileri ile gerçekleştirmekte olup normokalsemik PHPT kardiyovasküler risk faktörlerinin, hiperkalsemik PHPT'ye benzer düzeyde olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, kardiyovasküler tutuluma katkıda bulunan temel etkenin PTH olabileceğini desteklemektedir (63). Hastalığın hafif formlarında bile hipertansiyonun yaygın olarak görüldüğü ve PHPT tedavisi sonrası düzelmemesiyle aradaki ilişki belirsizliğini korumaktadır (64). Valvular kalsifikasyonun şiddetli PHPT'de hafif klinik tablolara kıyasla daha geniş kapak alanı tutulumunun görülmesi, PTH düzeyleriyle ilişkili olduğu ve bu patolojik bulguların paratiroidektomi sonrası gerilemediği bildirilmiştir (62). Kardiyovasküler hastalıkların paratiroidektomi için endikasyon oluşturup oluşturmadığı konusu tartışmalıdır; PHPT hastalarında rutin kardiyovasküler taramayı destekleyen yeterli veri mevcut değildir (19). Deniz MS ve arkadaşları ise 2024 yılında yayınladıkları çalışmalarında 70 PHPT hastasında küratif paratiroidektomi öncesine göre 6 ay ve sonrası dönemdeki hematolojik ve biyokimyasal indeksleri değerlendirdikleri çalışmalarında, AIP açısından pre ve postoperatif dönemde anlamlı fark saptamamışlardır (140). Özkan E ve arkadaşlarının 2024 yılında 44 PHPT'li hasta ve 33 sağlıklı gönüllüden oluşan çalışmalarında PHPT hastalarında AIP düzeylerinin anlamlı derecede yüksek bildirilmiş olup AIP'nin olumsuz kardiyovasküler olaylar açısından yüksek risk taşıyan PHPT hastalarının belirlenmesinde yararlı olabileceği ve subklinik aterosklerozun erken teşhisine olanak sağlayabileceğini düşünmüşlerdir (156). Çalışmamızda AIP değerinin PHPT hastalarında paratiroidektomi ile arasındaki

ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. PHPT hastalarında erken aterogenezin kesin mekanizmalarını açıklamak ve bu hasta alt grubunda aterojenik dislipideminin kardiyovasküler sonuçlar üzerindeki tam etkisini anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Deniz MS ve arkadaşlarının çalışmasında, primer hiperparatiroidili hastalarda böbrek taşı varlığı yüksek monosit-HDL oranı ile ilişkili bulunmuş olup ek olarak ortalama trombosit hacmi ile osteoporoz arasında istatistiksel olarak zayıf düzeyde pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Yüksek MHO'nın PHPT'nin yaygın komplikasyonu olan böbrek taşlarıyla ilişkili olmasını daha şiddetli bir hastalığı ve sistemik inflamasyonu temsil ettiğiyle açıklarken daha yüksek MPV'nin artmış trombosit aktivasyonunu ve inflamasyonu gösterebileceği ve bunun da kemik rezorpsiyonuna ve osteoporoz gelişimine katkıda bulunabileceği şeklinde açıklamışlardır (140). Değerlendirdiğimiz hasta grubunda baktığımız inflamatuar markerların nefrokalsinozis, osteoporoz ve yüksek idrar Ca varlığını istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde öngörme gücüne sahip olmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda, diğer çalışmalar ile benzer olarak paratiroidektomi sonrası nötrofil-lenfosit oranı, trombosit-lenfosit oranı ve sistemik immun inflamasyon indeksin değerlerinin anlamlı düşüş gösterdiği görülmüş ancak preoperatif parathormon ve kalsiyum metabolizması belirteçleriyle inflamatuar parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Öte yandan MHO düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamış olsa da postoperatif dönemde serum PTH düzeyi ile monosit sayısı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Çalışma retrospektif veri analizi sınırları çerçevesinde hasta sayısındaki görece düşüklük, istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşılmasını güçleştirmiş olabilir. İnflamatuvar belirteçler bireyler arası değişkenlik gösterebildiği için daha büyük örneklemler, ilişkilerin saptanmasında daha duyarlı olabilir. Öte yandan katılımcılarda mevcut olabilecek hipertansiyon, obezite, insülin direnci gibi multifaktöriyel durumlar da inflamatuar belirteçleri etkileyebilmektedir. Bu durum PTH ya da Ca gibi özgül parametrelerle olan bağlantıyı maskeleyebilir. Çalışmada yer alan inflamasyon göstergeleri stres, kortizol düzeyi, D vitamini takviyesi alımı, güneş ışığına maruz kalmanın mevsimsel D vitamini seviyesine potansiyel etkisi, cerrahi müdahele gibi pek çok faktörden etkilenebilir. Bu

nedenle PTH düzeyi ile doğrudan bir ilişki saptanamamış olabilir. İncelenen hasta grubunda, postoperatif inflamatuar belirteçlerin operasyon sonrası ilk 6 ay içerisinde erken veya geç dönemde değerlendirilmiş olması, çalışmanın sonuçları üzerinde etkili olabilecek bir değişken olarak göz önünde bulundurulmalıdır. Bu nedenle postoperatif dönemdeki belirteçlerin kalsiyum metabolizması parametrelerine bağlanması güçleşmiş olabilir. Tüm bu etkenler bir arada değerlendirildiğinde, elde edilen sonuçların literatürdeki bazı çalışmalarda bildirilen bulgularla örtüşmemesinin nedeni olabileceğini düşündürmektedir.

Hasta sayısının az olması, retrospektif tasarım, hastaların vücut kitle indeksi, vitamin D düzeyi, sigara kullanımı gibi inflamasyon üzerine etki edebilecek faktörlerin değerlendirilememesi bu çalışmanın limitasyonlarını oluşturmaktadır.

6. **SONUÇ**

Çalışmamız, son yıllarda pahalı olmayan, kolay uygulanabilir ve ulaşılabilir sistemik inflamasyon belirteçleri olan NLO, PLO ve SII'nın paratiroidektomi sonrası anlamlı düzeyde düşüş göstermesi, primer hiperparatiroidizmin sistemik inflamasyon ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Preoperatif inflamatuar belirteçlerin nefrokalsinoz, osteoporoz ve yüksek idrar kalsiyumu gibi komplikasyonları öngörmedeki sınırlı gücü, bu belirteçlerin primer hiperparatiroidiye bağlı komplikasyonları tahmin etmede yeterli olmadığını göstermektedir. Bu neden sonuç ilişkinin netleştirilmesi için daha geniş hasta sayılı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu ilişkinin kesinleştirilmesi sistemik inflamasyona bağlı risk düzeyi yüksek hastaların daha erken dönemde tespit edilerek küratif sonuçlar sağlayabilecek paratiroidektomiye erken yönlendirilmesini sağlayabilir.

7. KAYNAKÇA

1. Alakuş H, Göksu M. Does Parathyroidectomy Affect the Neutrophil/Lymphocyte Ratio, a Systemic Inflammatory Marker? Cureus. Cureus; 2021;13(3). DOI: 10.7759/CUREUS.13708

2. Christensen MHE, Fenne IS, Nordbø Y, Varhaug JE, Nygård KO, Lien EA, et al. Novel inflammatory biomarkers in primary hyperparathyroidism. Eur J Endocrinol. Eur J Endocrinol; 2015;173(1):9–17. DOI: 10.1530/EJE-14-1038

3. Christensen MHE, Pedersen EKR, Nordbø Y, Varhaug JE, Midttun, Ueland PM, et al. Vitamin B6 status and interferon-γ-mediated immune activation in primary hyperparathyroidism. J Intern Med. J Intern Med; 2012;272(6):583–91. DOI: 10.1111/J.1365-2796.2012.02570.X

4. B M, A S, H E. The glands of Owen. J R Soc Med. J R Soc Med; 2004;97(10):494–5. DOI: 10.1177/0141076809701012

5. Johansson H. The Uppsala anatomist Ivar Sandström and the parathyroid gland. Ups J Med Sci. Ups J Med Sci; 2015;120(2):72–7. DOI: 10.3109/03009734.2015.1027426

6. Eknoyan G. A history of the parathyroid glands. Am J Kidney Dis. Am J Kidney Dis; 1995;26(5):801–7. DOI: 10.1016/0272-6386(95)90447-6

7. Kalra S, Baruah M, Sahay R, Sawhney K. The history of parathyroid endocrinology. Indian J Endocrinol Metab. Indian J Endocrinol Metab; 2013;17(2):320. DOI: 10.4103/2230-8210.109703

8. Grevellec A, Tucker AS. The pharyngeal pouches and clefts: Development, evolution, structure and derivatives. Semin Cell Dev Biol. Academic Press; 2010;21(3):325–32. DOI: 10.1016/J.SEMCDB.2010.01.022

9. Policeni BA, Smoker WRK, Reede DL. Anatomy and Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands. Seminars in Ultrasound, CT and MRI. W.B. Saunders; 2012;33(2):104–14. DOI: 10.1053/J.SULT.2011.12.005

10. Pradhan R, Agarwal A, Lombardi CP, Raffaelli M. Applied Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. Elsevier; 2021;15-25.e4. DOI: 10.1016/B978-0-323-66127-0.00002-8

11. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. Surgery [Internet]. 1984 [cited 2025 Jun 16];95(1):14–21. Available from: https://europepmc.org/article/med/6691181

12. Adler JT, Sippel RS, Chen H. New Trends in Parathyroid Surgery. Curr Probl Surg. Mosby; 2010;47(12):958–1017. DOI: 10.1067/J.CPSURG.2010.08.002

13. Rosai, J. (2011). Rosai and Ackerman's Surgical Pathology (10th ed.)[online book]. Elsevier. [cited 2025 Jun 16]. Available from: https://books.google.com.tr/books?id=1CKX7aGBbUsC

14. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Muñoz Juárez M, Moreno E, Luque E. Parathyroid Embryology, Anatomy, and Pathophysiology of Primary Hyperparathyroidism. International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. 2017;6:39–58. DOI: 10.4236/ijohns.2017.64007

15. Hopkins CR, Reading CC. Thyroid and parathyroid imaging. Seminars in Ultrasound, CT and MRI. W.B. Saunders; 1995;16(4):279–95. DOI: 10.1016/0887-2171(95)90033-0

16. Gilmour JR. The gross anatomy of the parathyroid glands. J Pathol Bacteriol. John Wiley & Sons, Ltd; 1938;46(1):133–49. DOI: 10.1002/PATH.1700460113

17. Ritchie JE, Balasubramanian S. Anatomy of the pituitary, thyroid, parathyroid and adrenal glands. Surgery (Oxford). Elsevier; 2011;29(9):403–7. DOI: 10.1016/J.MPSUR.2011.06.006

18. Phitayakorn R, McHenry CR. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. The American Journal of Surgery. Elsevier; 2006;191(3):418–23. DOI: 10.1016/J.AMJSURG.2005.10.049

19. Çakır B, Ersoy R, Aydın C, Özdemir D. Paratiroid Hastalıkları. 1st ed. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2023. DOI: 10.37609/akya.2451

20. Okpokam A, Johnson SJ. Pathology of the pituitary, parathyroid, thyroid and adrenal glands. Surgery (Oxford). Elsevier; 2014;32(10):513–24. DOI: 10.1016/J.MPSUR.2014.07.007

21. Bastepe M, Turan S, He Q. G Proteins in The Control of Parathyroid Hormone Actions. DOI: 10.1530/JME-16-0221

22. Liyanarachchi KD, Debono M. Physiology of the pituitary, thyroid, parathyroid and adrenal glands. Surgery (Oxford). Elsevier; 2017;35(10):542–55. DOI: 10.1016/J.MPSUR.2017.07.002

23. Drüeke TB, Floege J. Parathyroid hormone oxidation in chronic kidney disease: clinical relevance? 2021; DOI: 10.1016/j.kint.2021.01.019

24. Brown EM. Calcium Receptor and Regulation of Parathyroid Hormone Secretion. Rev Endocr Metab Disord. Springer Netherlands; 2000;1(4):307–15. DOI: 10.1023/A:1026570518919/METRICS

25. Brown EM. Role of the calcium-sensing receptor in extracellular calcium homeostasis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. Baillière Tindall; 2013;27(3):333–43. DOI: 10.1016/J.BEEM.2013.02.006

26. Vetter T, Lohse MJ. Magnesium and the parathyroid. Curr Opin Nephrol Hypertens. Curr Opin Nephrol Hypertens; 2002;11(4):403–10. DOI: 10.1097/00041552-200207000-00006

27. Fleet JC. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. Mol Cell Endocrinol. Elsevier; 2017;453:36–45. DOI: 10.1016/J.MCE.2017.04.008

28. Rouleau MF, Mitchell J, Goltzman D. Characterization of the major parathyroid hormone target cell in the endosteal metaphysis of rat long bones. Journal of Bone and Mineral Research. John Wiley & Sons, Ltd; 1990;5(10):1043–53. DOI: 10.1002/JBMR.5650051008

29. Udagawa N, Koide M, Nakamura M, Nakamichi Y, Yamashita T, Uehara S, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. Journal of Bone and Mineral Metabolism 2020 39:1. Springer; 2020;39(1):19–26. DOI: 10.1007/S00774-020-01162-6

30. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. Williams Textbook of Endocrinology, Twelfth Edition. W.B. Saunders; 2011;1237–304. DOI: 10.1016/B978-1-4377-0324-5.00028-6

31. Mihai R, Farndon JR. Parathyroid disease and calcium metabolism. Br J Anaesth. Elsevier; 2000;85(1):29–43. DOI: 10.1093/BJA/85.1.29

32. Christakos S, Li S, De La Cruz J, Shroyer NF, Criss ZK, Verzi MP, et al. Vitamin D and the intestine: Review and update. J Steroid Biochem Mol Biol. Pergamon; 2020;196:105501. DOI: 10.1016/J.JSBMB.2019.105501

33. Fujii H. Association between Parathyroid Hormone and Cardiovascular Disease. Therapeutic Apheresis and Dialysis. Blackwell Publishing Ltd; 2018;22(3):236–41. DOI: 10.1111/1744-9987.12679

34. Morciano G, Rimessi A, Patergnani S, Vitto VAM, Danese A, Kahsay A, et al. Calcium dysregulation in heart diseases: Targeting calcium channels to achieve a correct calcium homeostasis. Pharmacol Res. Academic Press; 2022;177:106119. DOI: 10.1016/J.PHRS.2022.106119

35. Uludağ M, Aygün N, Hamidiye Ş, Eğitim E, Hastanesi A, Klinği GC, et al. Primer Hiperparatiroidi: Klinik ve Biyokimyasal Bulguların Güncel Durumu. The Medical Bulletin of Şişli Etfal Hospital. 2016;3(3):50. DOI: 10.5350/SEMB.20160724041035

36. Baloch ZW, LiVolsi VA. Pathology of the parathyroid glands in hyperparathyroidism. Semin Diagn Pathol. W.B. Saunders; 2013;30(3):165–77. DOI: 10.1053/J.SEMDP.2013.06.003

37. Felger EA, Kandil E. Primary hyperparathyroidism. Otolaryngol Clin North Am. Elsevier; 2010;43(2):417–32. DOI: 10.1016/J.OTC.2010.01.009/ASSET/0D5C0A4D-F654-497F-875A-36000F42F320/MAIN.ASSETS/GR4.SML

38. Bulbul N, Sen S, Acibucu F. Impact of parathyroidectomy on inflammatory and cardiovascular risk parameters in primary hyperparathyroidism: a retrospective analysis. BMC Cardiovasc Disord. BMC Cardiovasc Disord; 2025;25(1). DOI: 10.1186/S12872-025-04541-X

39. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. J Intern Med. John Wiley & Sons, Ltd; 2005;257(1):6–17. DOI: 10.1111/J.1365-2796.2004.01422.X

40. Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. Baillière Tindall; 2018;32(5):593–607. DOI: 10.1016/J.BEEM.2018.09.004

41. Hindié E, Ugur Ö, Fuster D, O'Doherty M, Grassetto G, Ureña P, et al. 2009 EANM parathyroid guidelines. Eur J Nucl Med Mol Imaging. Springer; 2009;36(7):1201–16. DOI: 10.1007/S00259-009-1131-Z/METRICS

42. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. Nature Reviews Disease Primers 2016 2:1. Nature Publishing Group; 2016;2(1):1–16. DOI: 10.1038/nrdp.2016.33

43. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. Oxford Academic; 2018;103(11):3993–4004. DOI: 10.1210/JC.2018-01225

44. Oberger Marques J V., Moreira CA. Primary hyperparathyroidism. Best Pract Res Clin Rheumatol. Baillière Tindall; 2020;34(3):101514. DOI: 10.1016/J.BERH.2020.101514

45. Lal G, Clark OH. Primary hyperparathyroidism: Controversies in surgical management. Trends in Endocrinology and Metabolism. Elsevier Inc.; 2003;14(9):417–22. DOI: 10.1016/J.TEM.2003.09.001/ASSET/8C55F54F-501C-4774-AC31-612F5C578CAB/MAIN.ASSETS/GR1.SML

46. Mazarico-Altisent I, Capel I, Baena N, Bella-Cueto MR, Barcons S, Guirao X, et al. Genetic testing for familial hyperparathyroidism: clinical-genetic profile in a Mediterranean cohort. Front Endocrinol (Lausanne). Frontiers Media SA; 2023;14:1244361. DOI: 10.3389/FENDO.2023.1244361/BIBTEX

47. Stechman M, Bergenfeltz A, Scott-Coombes D. Surgical Management of Multiglandular Parathyroid Disease. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. Elsevier; 2021;553-563.e4. DOI: 10.1016/B978-0-323-66127-0.00060-0

48. Bayraktar M. Asemptomatik hiperparatiroidizmde cerrahi gerekli mi? Yeni Tıp Dergisi. 2000;17(1):6–7.

49. Liu JM, Cusano NE, Silva BC, Zhao L, He XY, Tao B, et al. Primary Hyperparathyroidism: A Tale of Two Cities Revisited — New York and Shanghai. Bone Research 2013 1:1. Nature Publishing Group; 2013;1(1):162–9. DOI: 10.4248/br201302005

50. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and Renal Calcifications in Primary Hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. Oxford Academic; 2011;96(8):2377–85. DOI: 10.1210/JC.2011-0569

51. Vestergaard P. Primary hyperparathyroidism and nephrolithiasis. Ann Endocrinol (Paris). Elsevier Masson; 2015;76(2):116–9. DOI: 10.1016/J.ANDO.2015.03.002

52. Lila A, Sarathi V, Jagtap V, Bandgar T, Menon P, Shah N. Renal manifestations of primary hyperparathyroidism. Indian J Endocrinol Metab. 2012;16(2):258. DOI: 10.4103/2230-8210.93745

53. Ulutaş F, Ardıç F. Paratiroid Hastalıklarında Kas İskelet Sistemi Sorunları. In: Balcı H, editor. Endokrin Hastalıklarında Kas İskelet Sistemi Tutulumu[Internet]. 1st ed. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p. 52-59. [cited 2025 Jul 11] Available from: https://www.researchgate.net/publication/352479908

54. Makras P, Anastasilakis AD. Bone disease in primary hyperparathyroidism. Metabolism. W.B. Saunders; 2018;80:57–65. DOI: 10.1016/J.METABOL.2017.10.003

55. Minisola S, Gianotti L, Bhadada S, Silverberg SJ. Classical complications of primary hyperparathyroidism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. Baillière Tindall; 2018;32(6):791–803. DOI: 10.1016/J.BEEM.2018.09.001

56. Reiher AE, Mazeh H, Schaefer S, Gould J, Chen H, Sippel RS. Symptoms of gastroesophageal reflux disease improve after parathyroidectomy. Surgery (United States). Elsevier; 2012;152(6):1232–7. DOI: 10.1016/j.surg.2012.08.051

57. Madkhali T, Alhefdhi A, Chen H, Elfenbein D. Primary hyperparathyroidism. Turkish Journal of Surgery/Ulusal cerrahi dergisi. AVES; 2016;32(1):58. DOI: 10.5152/UCD.2015.3032

58. Joborn C, Rastad J, Stålberg E, Åkerström G, Ljunghall S. Muscle function in patients with primary hyperparathyroidism. Muscle Nerve. 1989;12(2):87–94. DOI: 10.1002/MUS.880120202

59. Gasser RW. Clinical aspects of primary hyperparathyroidism: Clinical manifestations, diagnosis, and therapy. Wiener Medizinische Wochenschrift. Springer; 2013;163(17–18):397–402. DOI: 10.1007/S10354-013-0235-Z/METRICS

60. Walker MD, Silverberg SJ. Parathyroidectomy in Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Improves “Bones” but not “Psychic Moans.” J Clin Endocrinol Metab. Oxford Academic; 2007;92(5):1613–5. DOI: 10.1210/JC.2007-0551

61. McAllion SJ, Paterson CR. Psychiatric morbidity in primary hyperparathyroidism. Postgrad Med J. BMJ Publishing Group; 1989;65(767):628–31. DOI: 10.1136/PGMJ.65.767.628

62. Iwata S, Walker MD, Di Tullio MR, Hyodo E, Jin Z, Liu R, et al. Aortic Valve Calcification in Mild Primary Hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. Oxford Academic; 2012;97(1):132–7. DOI: 10.1210/JC.2011-2107

63. Pepe J, Cipriani C, Sonato C, Raimo O, Biamonte F, Minisola S. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. Eur J Endocrinol. Oxford Academic; 2017;177(6):R297–308. DOI: 10.1530/EJE-17-0485

64. Lind L, Hvarfner A, Palmer M, Grimelius L, Akerstrom G, Ljunghall S. Hypertension in primary hyperparathyroidism in relation to histopathology. European Journal of Surgery [Internet]. 1991;157(8):457–459. [cited 2025 Jul 12]. Available from: https://europepmc.org/article/med/1681931

65. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. Nature Reviews Endocrinology 2017 14:2. Nature Publishing Group; 2017;14(2):115–25. DOI: 10.1038/nrendo.2017.104

66. Jacobs TP, Bilezikian JP. Rare Causes of Hypercalcemia. J Clin Endocrinol Metab. Oxford Academic; 2005;90(11):6316–22. DOI: 10.1210/JC.2005-0675

67. Endres DB. Investigation of hypercalcemia. Clin Biochem. Elsevier; 2012;45(12):954–63. DOI: 10.1016/J.CLINBIOCHEM.2012.04.025

68. Muñoz-Torres M, García-Martín A. Primary hyperparathyroidism. Medicina Clínica (English Edition). Elsevier; 2018;150(6):226–32. DOI: 10.1016/J.MEDCLE.2018.01.009

69. Endres DB, Villanueva R, Sharp CF, Singer FR. Immunochemiluminometric and immunoradiometric determinations of intact and total immunoreactive parathyrin: performance in the differential diagnosis of hypercalcemia and hypoparathyroidism. Clin Chem. Oxford Academic; 1991;37(2):162–8. DOI: 10.1093/CLINCHEM/37.2.162

70. Goldner W. Cancer-Related Hypercalcemia. J Oncol Pract. American Society of Clinical OncologyAlexandria, VA; 2016;12(5):426–32. DOI: 10.1200/JOP.2016.011155

71. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Mosekilde L. Familial hypocalciuric hypercalcaemia: A review. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2011;18(6):359–70. DOI: 10.1097/MED.0B013E32834C3C7C

72. Varghese J, Rich T, Jimenez C. Benign Familial Hypocalciuric Hypercalcemia. Endocrine Practice. Elsevier; 2011;17:13–7. DOI: 10.4158/EP10308.RA

73. Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D'Amour P, Hanley DA, et al. Diagnosis of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. Oxford Academic; 2009;94(2):340–50. DOI: 10.1210/JC.2008-1758

74. Wermers RA, Kearns AE, Jenkins GD, Melton LJ. Incidence and Clinical Spectrum of Thiazide-associated Hypercalcemia. Am J Med. Elsevier; 2007;120(10):911.e9-911.e15. DOI: 10.1016/J.AMJMED.2006.07.044

75. Lecoq AL, Livrozet M, Blanchard A, Kamenický P. Drug-Related Hypercalcemia. Endocrinol Metab Clin North Am. Elsevier; 2021;50(4):743–52. DOI: 10.1016/J.ECL.2021.08.001

76. D G. Approach to Hypercalcemia. McGill Journal of Medicine. McGill University Library and Archives; 2023;20(2). DOI: 10.26443/mjm.v20i2.941

77. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. Endocr Rev. Oxford Academic; 2016;37(5):521–47. DOI: 10.1210/ER.2016-1070

78. Borgan SM, Khan LZ, Makin V. Hypercalcemia and vitamin A: A vitamin to keep in mind. Cleve Clin J Med. Cleveland Clinic Journal of Medicine; 2022;89(2):99–105. DOI: 10.3949/CCJM.89A.21056

79. Hathcock JN, Hattan DG, Jenkins MY, McDonald JT, Sundaresan PR, Wilkening VL. Evaluation of vitamin A toxicity. Am J Clin Nutr. Elsevier; 1990;52(2):183–202. DOI: 10.1093/AJCN/52.2.183

80. Boasberg P. Estrogen-Induced Hypercalcemia. JAMA. American Medical Association; 1973;224(8):1190–1190. DOI: 10.1001/JAMA.1973.03220220088032

81. Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. American Society of Nephrology; 2018;13(6):952–61. DOI: 10.2215/CJN.10390917

82. Fraser WD. Hyperparathyroidism. The Lancet. Elsevier; 2009;374(9684):145–58. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60507-9

83. Saliba W, El-Haddad B. Secondary Hyperparathyroidism: Pathophysiology and Treatment. The Journal of the American Board of Family Medicine. American Board of Family Medicine; 2009;22(5):574–81. DOI: 10.3122/JABFM.2009.05.090026

84. Tang JA, Friedman J, Hwang MS, Salapatas AM, Bonzelaar LB, Friedman M. Parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism: A systematic review. Am J Otolaryngol. W.B. Saunders; 2017;38(5):630–5. DOI: 10.1016/J.AMJOTO.2017.06.009

85. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. Kidney Int. Elsevier; 2017;92(1):26–36. DOI: 10.1016/J.KINT.2017.04.006

86. Kunstman JW, Kirsch JD, Mahajan A, Udelsman R. Parathyroid Localization and Implications for Clinical Management. J Clin Endocrinol Metab. Oxford Academic; 2013;98(3):902–12. DOI: 10.1210/JC.2012-3168

87. Levine DS, Belzberg AS, Wiseman SM. Hybrid SPECT/CT imaging for primary hyperparathyroidism: Case reports and pictorial review. Clin Nucl Med. 2009;34(11):779–84. DOI: 10.1097/RLU.0B013E3181B7DACF

88. Nieciecki M, Cacko M, Królicki L. The role of ultrasound and nuclear medicine methods in the preoperative diagnostics of primary hyperparathyroidism (Rola badania ultrasonograficznego i metod medycyny nuklearnej w przedoperacyjnej diagnostyce pierwotnej nadczynności przytarczyc). J Ultrason. 2015;15(62):373-381. DOI: 10.15557/JoU.2015.0037

89. Siraj QH, Sergieva SB, Javaid A. Parathyroid Scintigraphy. Radionuclide Parathyroid Imaging: Book and Atlas. Springer, Cham; 2019;41–60. DOI: 10.1007/978-3-030-17351-7_5

90. Lee JH, Anzai Y. Imaging of Thyroid and Parathyroid Glands. Semin Roentgenol. W.B. Saunders; 2013;48(1):87–104. DOI: 10.1053/J.RO.2012.09.003

91. Mohebati A, Shaha AR. Imaging techniques in parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism. Am J Otolaryngol. W.B. Saunders; 2012;33(4):457–68. DOI: 10.1016/J.AMJOTO.2011.10.010

92. Piciucchi S, Barone D, Gavelli G, Dubini A, Oboldi D, Matteuci F. Primary Hyperparathyroidism: Imaging to Pathology. J Clin Imaging Sci. Scientific Scholar; 2012;2:59. DOI: 10.4103/2156-7514.102053

93. Li WI, Chan TK, Kung BT. Parathyroid Adenoma at the Parapharyngeal Space Detected on 99mTc-Sestamibi SPECT/CT. Clin Nucl Med. Lippincott Williams and Wilkins; 2025;50(6):e360–1. DOI: 10.1097/RLU.0000000000005696

94. Weber T, Luster M. [Localization of parathyroid adenomas with C11-methionine PET-CT]. Chirurg. Springer Verlag; 2014;85(7):601–6. DOI: 10.1007/S00104-013-2695-5

95. Otto D, Boerner AR, Hofmann M, Brunkhorst T, Meyer GJ, Petrich T, et al. Pre-operative localisation of hyperfunctional parathyroid tissue with 11C-methionine PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging. Springer; 2004;31(10):1405–12. DOI: 10.1007/S00259-004-1610-1/METRICS

96. Sundin A, Johansson C, Jacobson GB, Langstrã B, Rastad J. PET and Parathyroid L-[Carbon-ll]Methionine Accumulation in Hyperparathyroidism. J NucÃ-Med. 1996;37:1766–70.

97. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GEH, Marcocci C, Minisola S, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. Journal of Bone and Mineral Research. Oxford Academic; 2022;37(11):2293–314. DOI: 10.1002/JBMR.4677

98. Yeh MW, Wiseman JE, Chu SD, Ituarte PHG, Amy Liu IL, Young KL, et al. Population-level predictors of persistent hyperparathyroidism. Surgery. Mosby; 2011;150(6):1113–9. DOI: 10.1016/J.SURG.2011.09.025

99. Venkat R, Kouniavsky G, Tufano RP, Schneider EB, Dackiw APB, Zeiger MA. Long-term outcome in patients with primary hyperparathyroidism who underwent minimally invasive parathyroidectomy. World J Surg. Springer Science and Business Media, LLC; 2012;36(1):55–60. DOI: 10.1007/S00268-011-1344-8/METRICS

100. Callender GG, Udelsman R. Surgery for primary hyperparathyroidism. Cancer. John Wiley & Sons, Ltd; 2014;120(23):3602–16. DOI: 10.1002/CNCR.28891

101. Carroll MF, Schade DS. A practical approach to hypercalcemia. Am Fam Physician [Internet]. 2003 [cited 2025 Jul 16];67(9):1959–1966. Available from: https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2003/0501/p1959.html

102. Parker CR, Blackwell PJ, Fairbairn KJ, Hosking DJ. Alendronate in the Treatment of Primary Hyperparathyroid-Related Osteoporosis: A 2-Year Study. J Clin Endocrinol Metab. Oxford Academic; 2002;87(10):4482–9. DOI: 10.1210/JC.2001-010385

103. MacKenzie-Feder J, Sirrs S, Anderson D, Sharif J, Khan A. Primary Hyperparathyroidism: An Overview. Int J Endocrinol. John Wiley & Sons, Ltd; 2011;2011(1):251410. DOI: 10.1155/2011/251410

104. Dandurand K, Ali DS, Khan AA. Primary Hyperparathyroidism: A Narrative Review of Diagnosis and Medical Management. Journal of Clinical Medicine 2021, Vol 10, Page 1604. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2021;10(8):1604. DOI: 10.3390/JCM10081604

105. Aygün N, Uludağ M. Surgical Treatment of Primary Hyperparathyroidism: Which Therapy to Whom? Review. Med Bull Sisli Etfal Hosp. 2019;53(3):201–14. DOI: 10.14744/SEMB.2019.56873

106. Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, McCary LC, Guo MD, Peacock M. The Calcimimetic Cinacalcet Normalizes Serum Calcium in Subjects with Primary Hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. Oxford Academic; 2003;88(12):5644–9. DOI: 10.1210/JC.2002-021597

107. Eremkina A, Krupinova J, Dobreva E, Gorbacheva A, Bibik E, Samsonova M, et al. Denosumab for management of severe hypercalcemia in primary hyperparathyroidism. Endocr Connect. Bioscientifica Ltd; 2020;9(10):1019–27. DOI: 10.1530/EC-20-0380

108. Howell P, Kariampuzha S, Kipgen W, Baker MZ, Tytle TL, Williams GR, et al. Non-surgical therapy of primary hyperparathyroidism. J Okla State Med Assoc [Internet]. 2001 [cited 2025 Jul 16];94(12):561–565. Available from: https://europepmc.org/article/med/11775385

109. Bennedbæk FN, Karstrup S, Hegedüs L. Ultrasound guided laser ablation of a parathyroid adenoma. British Journal of Radiology. Oxford Academic; 2001;74(886):905–7. DOI: 10.1259/BJR.74.886.740905

110. Christensen MHE, Dankel SN, Nordbø Y, Varhaug JE, Almås B, Lien EA, et al. Primary Hyperparathyroidism Influences the Expression of Inflammatory and Metabolic Genes in Adipose Tissue. PLoS One. Public Library of Science; 2011;6(6):e20481. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0020481

111. Hagström E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. Circulation. Lippincott Williams and Wilkins; 2009;119(21):2765–71. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.808733/SUPPL_FILE/CI192503.DSTABLES.PDF

112. Packard RRS, Libby P. Inflammation in Atherosclerosis: From Vascular Biology to Biomarker Discovery and Risk Prediction. Clin Chem. Oxford Academic; 2008;54(1):24–38. DOI: 10.1373/CLINCHEM.2007.097360

113. İbrahim Aydın, Mehmet Ağıllı, Fevzi Nuri Aydın. Farklı yaş gruplarında nötrofil/lenfosit oranı referans aralıkları. Gülhane Tıp Derg. 2015;414–4118. DOI: 10.5455/gulhane

114. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association Between Admission Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome. Am J Cardiol. Excerpta Medica; 2008;102(6):653–7. DOI: 10.1016/J.AMJCARD.2008.05.006

115. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Which White Blood Cell Subtypes Predict Increased Cardiovascular Risk? J Am Coll Cardiol. American College of Cardiology FoundationWashington, D.C.; 2005;45(10):1638–43. DOI: 10.1016/J.JACC.2005.02.054

116. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. Oxford Academic; 2014;106(6). DOI: 10.1093/JNCI/DJU124

117. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. Platelets. Platelets; 2015;26(7):680–1. DOI: 10.3109/09537104.2014.979340

118. Yang PS, Liu CL, Liu TP, Chen HH, Wu CJ, Cheng SP. Parathyroidectomy decreases neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios. Journal of Surgical Research. Academic Press; 2018;224:169–75. DOI: 10.1016/J.JSS.2017.12.016

119. Zhang Y, Li S, Guo YL, Wu NQ, Zhu CG, Gao Y, et al. Is monocyte to HDL ratio superior to monocyte count in predicting the cardiovascular outcomes: evidence from a large cohort of Chinese patients undergoing coronary angiography. Ann Med. Taylor & Francis; 2016;48(5):305–12. DOI: 10.3109/07853890.2016.1168935

120. Murphy AJ, Woollard KJ, Hoang A, Mukhamedova N, Stirzaker RA, McCormick SPA, et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response. Arterioscler Thromb Vasc Biol. Lippincott Williams & Wilkins; 2008;28(11):2071–7. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.168690/SUPPL_FILE/ZHQ168690-S1.PDF

121. Machin SJ, Briggs C. Mean platelet volume: a quick, easy determinant of thrombotic risk? Journal of Thrombosis and Haemostasis. Elsevier; 2010;8(1):146–7. DOI: 10.1111/J.1538-7836.2009.03673.X

122. Briggs C, Harrison P, Machin SJ. Continuing developments with the automated platelet count1. Int J Lab Hematol. John Wiley & Sons, Ltd; 2007;29(2):77–91. DOI: 10.1111/J.1751-553X.2007.00909.X

123. Korniluk A, Koper-Lenkiewicz OM, Kamińska J, Kemona H, Dymicka-Piekarska V. Mean Platelet Volume (MPV): New Perspectives for an Old Marker in the Course and Prognosis of Inflammatory Conditions. Mediators Inflamm. John Wiley & Sons, Ltd; 2019;2019(1):9213074. DOI: 10.1155/2019/9213074

124. Dziedzic EA, Gąsior JS, Tuzimek A, Paleczny J, Junka A, Dąbrowski M, et al. Investigation of the Associations of Novel Inflammatory Biomarkers—Systemic Inflammatory Index (SII) and Systemic Inflammatory Response Index (SIRI)—With the Severity of Coronary Artery Disease and Acute Coronary Syndrome Occurrence. International Journal of Molecular Sciences 2022, Vol 23, Page 9553. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2022;23(17):9553. DOI: 10.3390/IJMS23179553

125. Wu J, Zhou Q, Wei Z, Wei J, Cui M. Atherogenic Index of Plasma and Coronary Artery Disease in the Adult Population: A Meta-Analysis. Front Cardiovasc Med. Frontiers Media S.A.; 2021;8:817441. DOI: 10.3389/FCVM.2021.817441/BIBTEX

126. Dobiasova M, Frohlich J. The new atherogenic plasma index reflects the triglyceride and HDL-cholesterol ratio, the lipoprotein particle size and the cholesterol esterification rate: changes during lipanor therapy. Vnitr Lek [Internet]. 2000 [cited 2025 Jul 18];46(3):152–156. Available from: https://europepmc.org/article/med/11048517

127. Emam AA, Mousa SG, Ahmed KY, Al-Azab AA. Inflammatory Biomarkers in Patients with Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. Medical Principles and Practice. S. Karger AG; 2012;21(3):249–53. DOI: 10.1159/000334588

128. Øgard CG, Engelmann MD, Kistorp C, Nielsen SL, Vestergaard H. Increased plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and markers of inflammation related to atherosclerosis in patients with primary hyperparathyroidism. Clin Endocrinol (Oxf). John Wiley & Sons, Ltd; 2005;63(5):493–8. DOI: 10.1111/J.1365-2265.2005.02363.X

129. Guo CY, Holland PA, Jackson BF, Hannon RA, Rogers A, Harrison BJ, et al. Immediate changes in biochemical markers of bone turnover and circulating interleukin-6 after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. Eur J Endocrinol. Oxford Academic; 2000;142(5):451–9. DOI: 10.1530/EJE.0.1420451

130. Grey A, Mitnick MA, Shapses S, Ellison A, Gundberg C, Insogna K. Circulating levels of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha are elevated in primary hyperparathyroidism and correlate with markers of bone resorption--a clinical research center study. J Clin Endocrinol Metab. Oxford Academic; 1996;81(10):3450–4. DOI: 10.1210/JCEM.81.10.8855783

131. Farahnak P, Lärfars G, Sten-Linder M, Nilsson IL. Mild Primary Hyperparathyroidism: Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Risk Markers. J Clin Endocrinol Metab. Oxford Academic; 2011;96(7):2112–8. DOI: 10.1210/JC.2011-0238

132. Elena Chertok-Shacham, Avraham Ishay, Idit Lavi, Rafael Luboshitzky. Biomarkers of hypercoagulability and inflammation in primary hyperparathyroidism. Medical Science Monitor [Internet]. 2008 [cited 2025 Aug 4];14(12):628–32. Available from: https://medscimonit.com/abstract/index/idArt/869485

133. Almqvist EG, Bondeson AG, Bondeson L, Svensson J. Increased markers of inflammation and endothelial dysfunction in patients with mild primary hyperparathyroidism. Scand J Clin Lab Invest. Taylor & Francis; 2011;71(2):139–44. DOI: 10.3109/00365513.2010.543694

134. Halabe A, Shohat B. Effect of parathyroid adenoma excision on interleukin-6 (IL-6) and IL-2 receptor levels. Metabolism. W.B. Saunders; 2000;49(2):192–4. DOI: 10.1016/S0026-0495(00)91247-2

135. Bollerslev J, Rosen T, Mollerup CL, Nordenström J, Baranowski M, Franco C, et al. Effect of Surgery on Cardiovascular Risk Factors in Mild Primary Hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. Oxford Academic; 2009;94(7):2255–61. DOI: 10.1210/JC.2008-2742

136. Gheorghe-Milea A, Stănoiu-Pînzariu O, Georgescu CE. Unravelling the link between chronic inflammation and primary hyperparathyroidism: a systematic review. Front Immunol. Frontiers Media SA; 2025;16:1563967. DOI: 10.3389/FIMMU.2025.1563967

137. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? BMC Res Notes. BioMed Central; 2017;10(1):1–4. DOI: 10.1186/S13104-016-2335-5/TABLES/1

138. Lam HB, Yang PS, Chien MN, Lee JJ, Chao LF, Cheng SP. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and parathyroid hormone in patients with primary hyperparathyroidism. Arch Med Sci. Arch Med Sci; 2019;15(4):880–6. DOI: 10.5114/AOMS.2018.74758

139. Harmantepe AT, Kocer B, Bayhan Z, Gonullu E, Dulger UC. The unexpected effect of parathyroid adenoma on inflammation. Updates Surg. Updates Surg; 2024;76(2):589–93. DOI: 10.1007/S13304-023-01734-X

140. Deniz MS, Ozder N, Ersoy OF, Narli ZI. Effect of parathyroidectomy on serum inflammatory and metabolic dysfunction markers in patients with primary hyperparathyroidism. Arch Endocrinol Metab. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; 2024;68:e240124. DOI: 10.20945/2359-4292-2024-0124

141. Ganjali S, Gotto AM, Ruscica M, Atkin SL, Butler AE, Banach M, et al. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases. J Cell Physiol. John Wiley & Sons, Ltd; 2018;233(12):9237–46. DOI: 10.1002/JCP.27028

142. Selcuk M, Yildirim E, Saylik F. Comparison of Monocyte with High Density Lipoprotein Cholesterol Ratio in Dipper and Nondipper Hypertensive Patients. Biomark Med. Taylor & Francis; 2019;13(15):1289–96. DOI: 10.2217/BMM-2019-0062

143. Kizilgül M, Çalişkan M, Uçan B, Beysel S, Takir M, Sencar E, et al. Monocyte to HDL Cholesterol Ratio and its association with cardio-metabolic risk factors in Primary Hyperparathyroidism Primer Hiperparatiroidili hastalarda monosit sayısının HDL Kolesterole oranı ve bu oranın kardiyo-metabolik risk faktörleri ile ilişkisi. Original Article / Orijinal Makale Endocrinology / Endokrinoloji Medeniyet Medical Journal. 2018;33(2):94–9. DOI: 10.5222/MMJ.2018.59837

144. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. Clinical Cancer Research. American Association for Cancer Research Inc.; 2014;20(23):6212–22. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0442/270901/AM/SYSTEMIC-IMMUNE-INFLAMMATION-INDEX-SII-PREDICTS

145. Huang H, Liu Q, Zhu L, Zhang Y, Lu X, Wu Y, et al. Prognostic Value of Preoperative Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Cervical Cancer. Scientific Reports 2019 9:1. Nature Publishing Group; 2019;9(1):1–9. DOI: 10.1038/s41598-019-39150-0

146. Yang YL, Wu CH, Hsu PF, Chen SC, Huang SS, Chan WL, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. Eur J Clin Invest. John Wiley & Sons, Ltd; 2020;50(5):e13230. DOI: 10.1111/ECI.13230

147. Seo M, Yamada T, Morita T, Furukawa Y, Tamaki S, Iwasaki Y, et al. P589Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with chronic heart failure. Eur Heart J. Oxford Academic; 2018;39(suppl_1). DOI: 10.1093/EURHEARTJ/EHY564.P589

148. Karadeniz Y, Karakose M. Parathyroidectomy Positively Modulates Systemic Inflammation and Nutritional Status: Immune-Inflammation Index and Prognostic Nutritional Index in Primary Hyperparathyroidism. Medicina (Kaunas). Medicina (Kaunas); 2025;61(7). DOI: 10.3390/MEDICINA61071236

149. Yilmaz H. Assessment of mean platelet volume (MPV) in primary hyperparathyroidism: Effects of successful parathyroidectomy on MPV levels. Endocr Regul. 2014;48:182–8. DOI: 10.4149/endo_2014_04_182

150. Erem C, Kocak M, Hacihasanoglu A, Yilmaz M, Saglam F, Ersoz HO. Blood coagulation, fibrinolysis and lipid profile in patients with primary hyperparathyroidism: Increased plasma factor VII and X activities and D-dimer levels. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes. MVS Medizinverlage Stuttgart; 2008;116(10):619–24. DOI: 10.1055/S-2008-1065365/ID/19/BIB

151. Fliser D, Franek E, Fode P, Stefanski A, Schmitt CP, Lyons M, et al. Subacute infusion of physiological doses of parathyroid hormone raises blood pressure in humans. Nephrology Dialysis Transplantation. Oxford Academic; 1997;12(5):933–8. DOI: 10.1093/NDT/12.5.933

152. Rashid G, Bernheim J, Green J, Benchetrit S. Parathyroid hormone stimulates the endothelial nitric oxide synthase through protein kinase A and C pathways. Nephrology Dialysis Transplantation. Oxford Academic; 2007;22(10):2831–7. DOI: 10.1093/NDT/GFM269

153. Nilsson IL, Åberg J, Rastad J, Lind L. Endothelial vasodilatory dysfunction in primary hyperparathyroidism is reversed after parathyroidectomy. Surgery. Mosby Inc.; 1999;126(6):1049–55. DOI: 10.1067/msy.2099.101422

154. Battinelli E, Willoughby SR, Foxall T, Valeri CR, Loscalzo J. Induction of platelet formation from megakaryocytoid cells by nitric oxide. Proc Natl Acad Sci U S A. The National Academy of Sciences; 2001;98(25):14458–63. DOI: 10.1073/PNAS.241427398/ASSET/86BB0825-DBF6-4747-8B2A-381A6D46FB8C/ASSETS/GRAPHIC/PQ2414273008.JPEG

155. Robinson SD, Harding SA, Cummins P, Din JN, Sarma J, Davidson I, et al. Functional interplay between platelet activation and endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease. Platelets. Taylor & Francis; 2006;17(3):158–62. DOI: 10.1080/17476930500454514

156. Özkan E, Genç Ö, Yılmaz Y, Şimşek Y. Does the prevalence of subclinical coronary atherosclerosis increase in primary hyperparathyroidism; coronary flow reserve and plasma aterogenic index in patients with primary hyperparathyroidism? Journal of Medicine and Palliative Care. MediHealth Academy Yayıncılık; 2024;5(1):1–8. DOI: 10.47582/JOMPAC.1403076