

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



YETİŞKİNLERDE PRİMER HİPERPARATİROİDİZM TAHMİNİ:
MAKİNE ÖĞRENİMİ MODELLERİNİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. İrem Nesil Özgün

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ersen Karakılıç

Dr. Öğretim Üyesi Duygu Sıddıkoğlu

Çanakkale 2023

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YETİŞKİNLERDE PRİMER HİPERPARATİROİDİZM TAHMİNİ:
MAKİNE ÖĞRENİMİ MODELLERİNİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. İrem Nesil Özgün

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ersen Karakılıç

Dr. Öğretim Üyesi Duygu Sıddıkoğlu

Çanakkale 2023

TEŞEKKÜR

Tez sürecimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, bana yol gösteren tez danışmanım değerli hocalarım Doç. Ersen Karakılıç'a ve Dr. Öğretim Üyesi Duygu Sıddıkoğlu'na,

İç hastalıkları asistanlık eğitim hayatım boyunca bilgi birikimleri ve tecrübeleri ile mesleki gelişimimde çok büyük katkıları olan İç Hastalıkları ABD öğretim üyesi saygıdeğer hocalarıma,

4 yıllık asistanlık sürecim boyunca beraber çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum canım arkadaşlarım Öznur Çetinağaç ve Tuğba Eren başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Tez sürecinde ve hayatımın her anında yanımda olan, sevgili eşim Uzm. Dr. İbrahim Özgün'e,

Hayatım boyunca desteklerini hep hissettiğim, varlıkları ile bana güç veren annem Hatice Nesil'e bu meslek hayatına başlamamda en önemli katkısı olan canım rahmetli babam Ethem Nesil'e ve bu meslek hayatımda her zaman bir abla olan ve her türlü kendi deneyimlerini benle paylaşıp her zaman desteğini esirgemeyen canım ablam Uzm. Dr. İmren Taşkiran'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İrem Nesil Özgün

ÖZET

YETİŞKİNLERDE PRİMER HİPERPARATİROİDİZM TAHMİNİ: MAKİNE ÖĞRENİMİ MODELLERİNİN ROLÜ

Giriş ve Amaç: Primer hiperparatiroidizm (PHPT), paratiroid bezlerin aşırı parathormon (PTH) salgılaması sonucu kalsiyum-fosfor metabolizma bozukluğu ile karşımıza çıkan diyabet ve hipotiroididen sonra 3. sıklıkta görülen endokrin patolojidir. Primer hiperparatiroidizm çoğunlukla asemptomatiktir; genellikle rutin laboratuvar testlerinde rastlanan PTH veya kalsiyum (Ca) yüksekliği esnasında saptanır. Parathormonun yüksekliğinin tek sebebi PHPT değildir. Parathormon yüksekliğe sebep olan sekonder hiperparatiroidizm (SHPT) sebepleri de vardır. Parathormon yüksekliğine sebep olan tanın konması klinisyen için zorlayıcı olabilir. Çalışmamızın amacı; makine öğrenimi yöntemlerinin PHPT tanısındaki doğruluk düzeylerini değerlendirmek ve geleneksel istatistiksel analiz yöntemlerine göre üstünlüğü olup olmadığını belirlemeye çalıştık.

Gereç ve Yöntem: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversite Hastanesi Endokrin Polikliniğe Ocak 2018 ve Ekim 2022 tarihleri arasında başvurup 18 yaş üstü ve 85 yaş altı serum PTH yüksek olan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastaların yaş, cinsiyet, serumda PTH, albümine göre düzeltilmiş Ca, fosfor, 25-OH vitamin D ve CKD-EPI(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) denklemine göre hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı (GFR) parametreleri analizde kullanıldı. Gebe, aktif malignitesi, organ yetmezliği olan, GFR 60 altında, bir kez PTH yüksekliği saptanan ve kesin tanı konulamayan 376 hasta çalışmadan çıkarıldı. Toplam 274 hasta çalışmamıza dahil edildi. Primer hiperparatiroidizm 74 hasta, SHPT 200 hasta olarak sınıflandırıldı. Çalışmamızda yedi ayrı makine öğrenim modeli kullanıldı. Makine öğrenim yöntem performansları karşılaştırıldı. D vitamin parametresi olmadan da makine öğrenimi modellerinin performanslarına bakıldı.

Bulgular: Primer hiperparatiroidi olan hastaların ortanca yaş 60.0 ve SHPT olan hastaların ortanca yaş 59.0'dı ve yaşlar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.793$). Her iki grupta kadın cinsiyet hâkimdi; ancak cinsiyet dağılımları arasında fark yoktu (%87.8 vs. %88, $p=0.971$). Primer hiperparatiroidi olan hastaların düzeltilmiş Ca değerleri SHPT olan hastalara göre daha yüksekti (ortanca: 10.6 vs. ortanca: 9.2, $p<0.001$). Primer hiperparatiroidi olan hastaların PTH değerleri de SHPT olan hastalara göre daha yüksekti (ortanca: 144.6 vs. ortanca: 83.3, $p<0.001$). D vitamini içeren yedi ayrı makine öğrenimi modelinin AUC değerleri birbirine benzerdi ve PHPT riskini tahmin etmede başarılı olduğu görüldü. Modellerinin en yüksek AUC değeri %99 oranında genelleştirilmiş doğrusal modelde (GLM) görüldü. En düşük AUC ise %94 ile gradyan artırma karar ağacı (GBDT) modeliydi. F1 skorları birbirinden farklıydı; en yüksek F1 skoru %85 ile karar ağacı (DT) modeli olarak çıktı. En düşük F1 skoru %65 ile rastgele orman (RF) modeliydi. D vitamini parametresini kullanmadan yedi makine öğrenimi modelinin yine AUC değerleri birbirine benzerdi ve PHPT riskini tahmin etmede başarılı olduğu görüldü. En yüksek AUC değeri %96 ile RF modelinde görüldü. En düşük %89 ile GLM ve Naive Bayes (NB) modeliydi. F1 skorları birbirinden farklıydı; en yüksek F1 skoru %82 ile DT modeliydi. En düşük F1 skoru %62 ile GLM oldu.

Sonuç: Çalışmamıza göre makine öğrenimi modelleri klasik istatistik yöntemlerinden olan lojistik regresyon (LR) modelinden daha yüksek performans göstererek PHPT riskini daha iyi tahmin edebileceği ortaya çıktı. En iyi performans gösteren ve en yüksek oranda PHPT tahmin eden makine öğrenimi metodu DT modeli oldu. Çalışmamızda D vitamini olmadan da PHPT tanısının makine öğrenimi yöntemleriyle başarılı bir şekilde saptanabileceğini gösterdik. Bu modeller arasında da en iyi performans gösteren yöntem yine DT modeli oldu.

Anahtar Kelimeler: Primer hiperparatiroidizm, parathormon, makine öğrenimi modeli

ABSTRACT

PREDICTION OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM IN ADULTS: THE ROLE OF MACHINE LEARNING MODELS

Introduction and Purpose: Primary hyperparathyroidism (PHPT) is the third most common endocrine pathology after diabetes and hypothyroidism, which presents with calcium-phosphorus metabolism disorder as a result of excessive parathormone (PTH) secretion by the parathyroid glands. Primary hyperparathyroidism is mostly asymptomatic; It is usually detected during the elevation of PTH or calcium (Ca) found in routine laboratory tests. Primary hyperparathyroidism is not the only reason for high PTH. There are also secondary hyperparathyroidism (SHPT) causes that cause PTH elevation. Diagnosing the cause of high PTH may be challenging for the clinician. The aim of our study; We tried to evaluate the accuracy of machine learning methods in the diagnosis of PHPT and to determine whether they have superiority over traditional statistical analysis methods.

Material-Method: Patients who were admitted to Çanakkale Onsekiz Mart University Hospital Endocrine Polyclinic between January 2018 and October 2022 and had elevated serum PTH over the age of 18 and below the age of 85 were evaluated retrospectively. Age, gender, serum PTH, adjusted for albumin Ca, phosphorus, 25-OH vitamin D and glomerular filtration rate (GFR) parameters calculated according to the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) equation of these patients were used in the analysis. 376 patients who were pregnant, with active malignancy, organ failure, under GFR 60, with elevated PTH once and for whom a definitive diagnosis could not be made were excluded from the study. A total of 274 patients were included in our study. Primary hyperparathyroidism was classified as 74 patients, SHPT as 200 patients. Seven different machine learning models were used in our study. Machine learning method performances were compared. The performances of the machine learning models were also examined without the vitamin D parameter.

Findings: The median age of the patients with primary hyperparathyroidism was 60.0 and the median age of the patients with SHPT was 59.0 years, and there was no significant difference between the ages ($p=0.793$). Female gender predominated in both groups; however, there was no difference between gender distributions (87.8% vs. 88%, $p=0.971$). Patients with PHPT had higher corrected Ca values than patients with SHPT (median: 10.6 vs. median: 9.2, $p<0.001$). Parathormone values of patients with PHPT were also higher than those with SHPT (median: 144.6 vs. median: 83.3, $p<0.001$). Seven separate machine learning models containing vitamin D had similar AUC values and were successful in predicting the risk of PHPT. The highest AUC value of the models was seen in the generalized linear model (GLM) with a rate of 99%. The lowest AUC was the gradient boost decision tree (GBDT) model with 94%. F1 scores varied; The decision tree (DT) model had the highest F1 score with 85%. The lowest F1 score was the random forest (RF) model with 65%. The AUC values of the seven machine learning models, again, without using the vitamin D parameter, were similar to each other and were successful in predicting the risk of PHPT. The highest AUC value of 96% was seen in the RF model. The lowest was the GLM and Naive Bayes (NB) model with 89%. F1 scores varied; The highest F1 score was the DT model with 82%. The lowest F1 score was GLM with 62%.

Conclusion: According to our study, it turned out that machine learning models can better predict PHPT risk by outperforming the logistic regression (LR) model, which is one of the classical statistical methods. The machine learning method that performed the best and predicted the highest rate of PHPT was the DT model. In our study, we showed that the diagnosis of PHPT can be successfully detected by machine learning methods even without vitamin D. Among these models, the best performing method was again the DT model.

Keywords: Primary hyperparathyroidism, parathormone, machine learning model

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR	ix
TABLolar	xi
ŞEKİLLER	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 PARATİROİD BEZİ ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ	2
2.2 PRİMER HİPERPARATİROİDİZM	4
2.2.1 Tanımı Ve Epidemiyolojisi	4
2.2.2 Etiyoloji Ve Patofizyoloji	4
2.2.3 Semptom Ve Bulgular	5
2.2.4 Laboratuvar Bulguları	6
2.2.5 Görüntüleme Yöntemleri	7
2.2.6 Ayırıcı Tanı	8
2.2.6.1 Normokalsemik Primer Hiperparatiroidi (NPHT)	8
2.2.6.2 Asemptomatik Primer Hiperparatiroidi	8
2.2.6.3 Ailesel Hipokalsiürik Hiperkalsemi (FHH)	8
2.3 SEKONDER HİPERPARATİROİDİ	9
2.3.1 Kronik Böbrek Hastalığı	10
2.3.2 D Vitamin Eksikliği	13
2.3.3 Malabsorpsiyon	16
2.3.4 Düşük Kalsiyum Alımı	16
2.3.5 İdiyopatik Hiperkalsiüri	17
2.3.6 Paget Hastalığı	17

2.3.7 Aç Kemik Sendromu.....	18
2.3.8 İlaçlar.....	18
2.3.8.1 Lityum	18
2.3.8.2 Loop Diüretikler (Furosemid).....	19
2.3.8.3 Tiazid	19
2.3.8.4 Bifosfonat Ve Denosumab	19
2.3.9 Hipomagnezemi	19
2.3.10 Psödohipoparatiroidi.....	20
2.4 TERSİYER HİPERPARATİROİDİZM.....	20
2.5 TIP ALANINDA MAKİNE ÖĞRENİMİ MODELLERİNİN KULLANIMI	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1 PERFORMANS METRİKLERİ	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA.....	34
6. ÇALIŞMANIN LİMİTASYONLARI	38
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	39
8. KAYNAKÇA.....	40

KISALTMALAR

PTH: Parathormon

PHPT: Primer Hiperparatiroidizm

USG: Ultrasonografi

FGF23: Fibroblast Büyüme Faktörü 23

PTHrP: Parathormon benzeri polipeptid

MEN: Multiple Endokrin Neoplazi

KMD: Kemik Mineral Dansitometri

25OHD:25-Hidroksi vitamin D

BT: Bilgisayarlı Tomografi

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

NPHT: Normokalsemik Primer Hiperparatiroidi

FHH: Ailesel Hipokalsiürik Hiperkalsemi

CaSR: Kalsiyum duyarlı reseptör

SHPT: Sekonder Hiperparatiroidi

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

Ca: Kalsiyum

Mg: Magnezyum

PHP: Psödohipoparatiroidizm

THPT: Tersiyer Hiperparatiroidizm

NB: Naive Bayes

GLM: Genelleştirilmiş Doğrusal Model

LR: Lojistik Regresyon

DT: Karar Ağacı

RF: Rastgele Orman

GBDT: Gradyan Artırma Karar Ağacı

SVM: Destek Vektör Makine



TABLolar

Tablo-1: Sekonder hiperparatiroidi sebepleri.....	9
Tablo-2: Kronik böbrek hastalığında SHPT gelişmesine katkı sağlayan faktörler.....	11
Tablo-3: Kronik böbrek hastalığının evreleri ve PTH düzeyleri.....	11
Tablo-4: Kronik böbrek hastalığında SHPT laboratuvar bulguları.....	12
Tablo-5: Kronik böbrek hastalığında SHPT klinik bulguları.....	12
Tablo-6: Vitamin D eksikliğine yol açan nedenler.....	14
Tablo-7: Vitamin D düzeyinin serumda ölçülen değerlere göre sınıflandırılması.....	15
Tablo-8: Hiperparatiroidizmin ayırıcı tanıları ve biyokimyasal bulguları.....	21
Tablo-9: Çalışma diyagramı.....	24
Tablo-10: Primer hiperparatiroidi ve SHPT hastaların genel özellikleri.....	28
Tablo-11: D vitamini içeren modellerin makine öğrenimi yöntemlerinin performans puan karşılaştırmaları.....	29
Tablo-12: D vitamini parametresini kullanmadan makine öğrenimi modellerin performans puan karşılaştırmaları.....	31

ŞEKİLLER

Şekil-1: Paratiroid bezlerin lokalizasyonu.....	2
Şekil-2: Parathormon tarafından kalsiyum, fosfor, D vitamini metabolizma kontrolü.....	3
Şekil-3: Vitamin D'nin metabolizması ve fonksiyonu.....	13
Şekil-4: Performans metriklerinin istatistiksel formülleri.....	27
Şekil-5: D vitamini içeren modellerin makine öğrenimi yöntemlerinin performans puanları.....	30
Şekil-6: D vitamini parametresini kullanmadan makine öğrenimi modellerin performans puanları.....	32
Şekil-7: D vitamini kullanılan makine öğrenimi modellerin F1 skorları.....	33
Şekil-8: D vitamini kullanılmayan makine öğrenimi modellerin F1 skorları.....	33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer hiperparatiroidizm (PHPT), paratiroid bezlerin aşırı parathormon (PTH) salgılaması sonucu kalsiyum-fosfor metabolizma bozukluğu ile karşımıza çıkan diyabet ve hipotiroididen sonra 3. sıklıkta görülen endokrin patolojidir.[1] Primer hiperparatiroidizm toplumdaki hiperkalsemin en sık sebebidir.[2] Primer hiperparatiroidizm özellikle 5,6 dekatta kadınlarda daha fazla gözlenir.[3]

Primer hiperparatiroidizm çoğunlukla asemptomatiktir; genellikle rutin laboratuvar testlerinde rastlanan PTH veya kalsiyum yüksekliği esnasında saptanır.[4] Hastalarda uzun süreli serum PTH ve kalsiyum yüksekliğine bağlı olarak böbrek, kemik tutulumu, gastrointestinal ve nöromusküler belirtiler ortaya çıkabilir.[5] Ayrıca hipertansiyon, bozulmuş glukoz intoleransı, obezite, dislipidemi nedeniyle artmış kardiyovasküler mortaliteye sebep olur. [6]

Primer hiperparatiroidizm en sık sebebi adenomlardır.[7] Hastaların %85'inde neden tek bez adenomudur.[8] Diğer sebepleri; birden fazla bezde görülen paratiroid adenomları, paratiroid hiperplazisi ve daha nadiren paratiroid karsinomudur.[9]

Parathormonun yüksekliğinin tek sebebi PHPT değildir. Parathormon yüksekliğe sebep olan sekonder hiperparatiroidizm sebepleri de vardır.[9] Parathormon yüksekliğine sebep olan tanın konması klinisyen için zorlayıcı olabilir. Ayrıca tanı çoğu kez fazla miktarda tetkik gerektirmektedir. Bu süreç hem maliyetli hem de zaman alıcı olup hastaların tanı almasında ve tedavi edilmesinde gecikmeye neden olabilir.

Makine öğrenimi metotları yeni geliştirilen tahmin etme kolaylıkları sağlayan yeni gelişmiş istatistiksel yöntemlerdir. Son yıllarda hastalıkların tanısında ve tedavisinin planlanmasında tıp alanında da kullanılmaya başlanmıştır.[10]

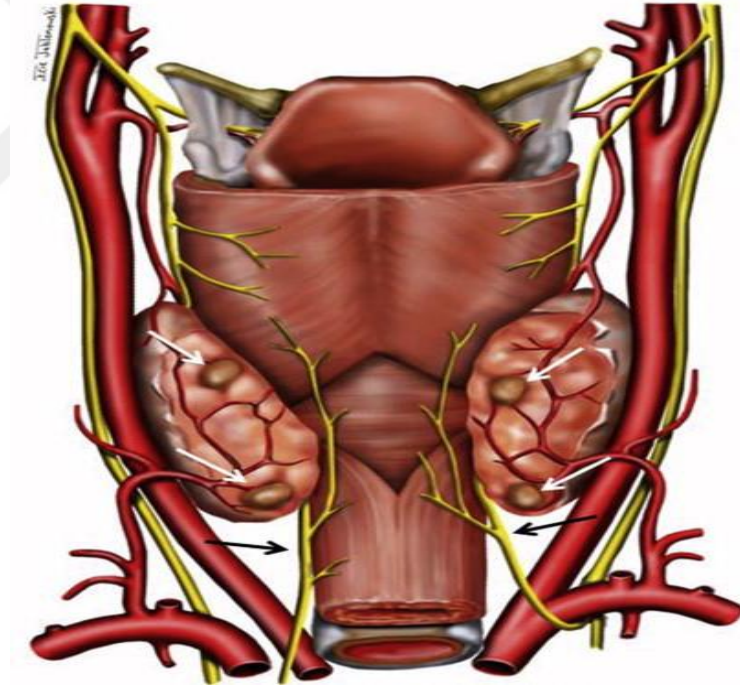
Çalışmamızın amacı; makine öğrenimi yöntemlerinin PHPT tanısındaki doğruluk düzeylerini değerlendirmek ve geleneksel istatistiksel analiz yöntemlerine göre üstünlüğü olup olmadığını belirlemeye çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 PARATIROID BEZİ ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Paratiroid bezi, yağ miktarına bağlı olarak rengi açık sarıdan kahverengiye kadar değişen küçük oval, yassı fibröz kapsül bulunan bezdir. İnsanda son keşfedilen organ paratiroid bezleridir. Milimetrik boyutlarda olan bezler büyümediği sürece sintigrafi ve ultrasonografi (USG) ile görüntülenmesi oldukça zordur.[11]

Genellikle tiroid arkasına yerleşmiştir, 2 alta ve 2 üstte olmak üzere 4 tane paratiroid bezi bulunur. Sıklıkla üst bezler alt bezlerden küçüktür. Paratiroid adenomları alttaki paratiroid bezlerinde daha sık gözükür. [9] Ortalama boyutları 5x3x1 mm her bir bez yaklaşık 35-40 gr ağırlığındadır.[11]



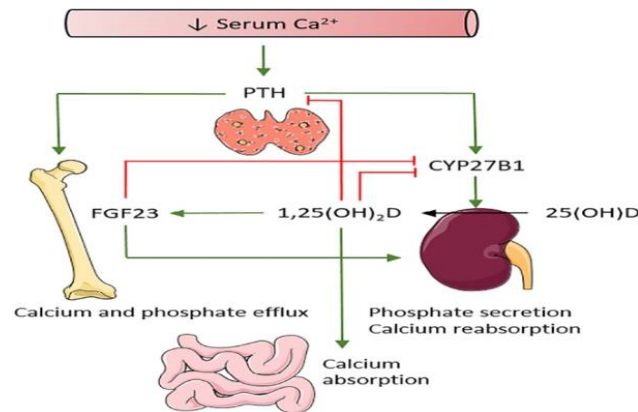
Şekil 1:Paratiroid bezlerin lokalizasyonu.[12]

Paratiroid bezinin görevi PTH salgılamak ve iyonize kalsiyum seviyesini düzenlemektir. Kalsiyumun kalp kası, iskelet kası, düz kas, sinir iletisi gibi çok önemli fonksiyonları vardır. Kanda iyonize kalsiyumun azalması anında PTH salgılanması uyarır ya da tam tersi iyonize kalsiyumun artması PTH salgılanmasını baskılar. Parathormon kalsiyum arasındaki bu ilişkiyi kalsiyum algılayan reseptör tarafından düzenlenir. Bu mekanizma sayesinde kandaki 8,5-11,5 mg/dl olan total kalsiyum değerinin bu aralıkta kalması sağlanır. [13]

Fosfatın kanda miktarı kalsiyumun dolaylı etkisi ile PTH salgılanmasını etkiler.[14] Fibroblast Büyüme Faktörü 23 (FGF23) fosfat atılımını artırmak ve vitamin D sentezini baskılamak için; kemikten sentezlenen böbrek üzerinden etki eden bir hormondur. Fibroblast büyüme faktörünün yapılan çalışmalarda PTH üzerine baskılayıcı etkisi vardır.[15]

Parathormon kemik metabolizmasının majör düzenleyici hormonudur. [16] Parathormon kemikte osteoblast, osteosit ve osteoklast hücreleri üzerinden etkisini gösterir.[17] Kandaki yüksek PTH seviyeleri kemik dönüşümünü artırır ve yükselme süresine bağlı olarak iskelet üzerinde net anabolik veya katabolik etkilere neden olur.[18]

Parathormon böbrekte 1- α hidrosilaz aktivasyonunu sağlayarak aktif D vitamin formu olan 1-25 dihidroksikolekalsiferole dönüşümünü sağlar. Aktif D vitamin formu bağırsaklardan kalsiyum emilimini sağlar. Bu mekanizma ile bağırsak üzerinden indirekt olarak kandaki kalsiyum miktarını etkilemiş olur.[19]



Şekil 2: Parathormon tarafından kalsiyum, fosfor, D vitamini, metabolizma kontrolü.[20]

2.2 PRİMER HİPERPARATİROİDİZM

2.2.1 Tanımı Ve Epidemiyolojisi

Primer hiperparatiroidizm paratiroid bezlerinin bir veya daha fazlasının aşırı çalışması sonucu salınan PTH yüksekliği sonucunda hiperkalsemi ile karakterize kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizması bozukluğudur.[21] Toplumda hiperkalseminin en sık nedenidir.[2] Genellikle 50-60 yaş sıklıkla postmenapozal kadınlarda görülmektedir.[3]

Primer hiperparatiroidizm endokrin hastalıkları içinde diyabet ve hipotiroidi sonrası üçüncü en sık görülen endokrin patolojidir.[1]Yapılan çalışmalara bakılırsa kadınlarda erkeklerden ortalama 3 kat daha fazla görülür.[22] Irklar arasında PHPT görülme sıklığı arasında farklılıklar gözlenmiştir, en sık Siyahi ırkta görülmektedir sonrasında Beyazlar, Asyalılar ve diğerleri gelmektedir.[23]

2.2.2 Etiyoloji Ve Patofizyoloji

Primer hiperparatiroidizm en sık nedeni paratiroid adenomudur (%80), daha çok tek bez adenomu olarak ortaya çıkar. Diğer nedenler; paratiroid hiperplazisi (%15-20) paratiroid kanseri (%1) görülür. Nadir olarak görülse de, malign hastalıklarda (akciğer, meme, renal hücreli karsinom) PTH benzeri polipeptid (PTHrP) salınımına bağlı benzer klinik tablo olarak hastalarda görülebilir.[24]

Primer hiperparatiroidizm çoğunlukla aile öyküsü olmayan sporadik bir hastalıktır. Nadir de olsa bu hastalık ailesel geçiş gösterebilir. Primer hiperparatiroidizmin genetik alt tipleri olarak multiple endokrin neoplazi (MEN) sendromlarının parçası olabilir. [25] MEN TİP1(Paratiroid hiperplazisi, Pankreas tümörü, Hipofizadenom), MEN TİP-2A (Paratiroid hiperplazisi, feokromositoma, medüller tiroid kanseri) en sık kalıtsal formlarıdır.[26]

Primer hiperparatiroidizm gelişimi için öngörülen risk faktörleri; radyasyon, tiazid diüretikler ve lityum yer alır.[27,28] Radyasyona maruz kalmak özellikle de baş boyun bölgesine ışına maruz kalma durumunda zamanla PHPT ortaya çıkabilir.

1986 yılında Çernobil nükleer santralinde çalışan 61 kişi incelenmiş ilerleyen yıllarda 15 tanesinde PHPT gelişmiş bu oran topluma göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.[29]

Tiazid diüretiği kullanımı idrardan kalsiyum atılımını azaltır, hiperkalsemiye sebep olur. Tiazid kullanımı altta yatan PHPT'i ortaya çıkartabilir ya da tanı koymada zorlaştırır.[30] Lityum tedavisi total, iyonize kalsiyum ve PTH düzeyini zaman içerisinde arttırdığı ortaya çıkmıştır.[31]

2.2.3 Semptom Ve Bulgular

Primer hiperparatiroidizmde yaygın kemik ağrısı, iskelet patolojileri, böbrek taşı ile gelen klinik yansıması hastalarda nadir görülmektedir. Hastaların rutin laboratuvar tetkiklerde kalsiyum yüksekliği saptanması ile tanı alırlar. Hastaların çoğu asemptomatiktir. Ancak hastalardan ayrıntılı anamnez alındığında; halsizlik, kas, iskelet ağrısı, depresyon, kabızlık gibi nonspesifik semptomlar ortaya çıkabilir.

Semptomatik hastalarda ise hiperparatiroidizmin hedef organı olan böbrekte nefrolitiazis ortaya çıkar. Kemikte osteitis fibrosa cystica, patolojik kırığa neden olur. Hiperkalsemiye bağlı olarak poliüri, polidipsi, konstipasyon, bulantı semptomları ortaya çıkar.[32,33]

Primer hiperparatiroidizm kemik dokusu kaybı vardır; bu karşımıza osteopeni ve osteoporoz olarak çıkabilir. Buna bağlı olarak kırıklar ortaya çıkabilir. Kemik ağrısı, iskelet deformiteleri ve patolojik kırıklarla karakterize olan osteitis fibrosa sistica, ilerlemiş hastalıkta ortaya çıkar ancak günümüzde biyokimyasal testlerin sık yapılması nedeniyle nadir olarak karşımıza çıkabilir.[34]

Primer hiperparatiroidizmde osteitis fibrosa sisticanın klasik radyolojik bulguları kafada atılmış tuz-biber manzarası, distal klavikula sivrileşmesi, subperiostal kemik rezorpsiyonu, kemik kistleri ve kahverengi tümörler benzeri bulgular çok nadir karşımıza çıkabilir.[35]

Primer hiperparatiroidizmde yapılan kemik mineral dansitometrisi (KMD) ölçümlerinde özellikle distal radius üçte birlik bölümündeki kortikal kemiğin yoğun etkilendiği yapılan çalışmalarda ortaya çıkmıştır.[36] Birçok çalışmada PHPT'li hastalarda vertebral kompresyon kırığı riskinin arttığı karşımıza çıkmıştır.[37]

Günümüzde sıklığı azalmış olsa da PHPT'nin en sık organ tutulumu böbreklerdir. Böbreğe gelen kalsiyum ve fosfor miktarındaki artış böbrekte taş oluşumunu artırır. Nefrolitiazis (böbrek taşı) %20-30 nefrokalsinozis (renal parenkimde kalsiyum çökmesi) %5-10 oranında görülür. Nefrokalsinozis böbrek yetmezliğine sebep olabilir.[38]

Hastalarda hiperkalsemi ile ilişkili çeşitli nörolojik, kardiyolojik kas-iskelet sistem ve gastrointestinal şikâyetler ortaya çıkabilir. Hiperkalsemisi olan hastalarda kemik ve kas ağrıları da görülmektedir ancak semptomlar kalsiyum düzeyi ile ilişkili değildir.[34]

Gastrointestinal semptomlar; iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, konstipasyon, semptomları karşımıza çıkar. Peptik ülser, akut pankreatit klinik tablo ile de karşımıza çıkabilir.

Nörolojik semptomlar; halsizlik, yorgunluk, depresyon, psikoz, deliryum, proksimal kas güçsüzlüğü ortaya çıkar.[33]

Kardiyolojik bulgular; hipertansiyon, erken ateroskleroz, sol ventrikül hipertrofisi, kapak kalsifikasyonu ve aritmiler çalışmalarda bildirilmiştir.[39]

2.2.4 Laboratuvar Bulguları

Primer hiperparatiroidizm hastalarında düzeltilmiş kalsiyum (ölçülen kalsiyum (mg/dl) + 0,8 x (4 – albümin değeri g/dl)) değerleri yüksek ölçülür. Genellikle hastalarda kalsiyum değeri normalin 1 mg/dl'si kadar üst sınırdan ölçülür. Parathormon değerleri karşımıza biyokimyada yüksek olarak çıkar. Parathormonun fosfatürik etkisi nedeniyle serum fosfor düzeyi normal aralığın alt sınırında ya da daha düşüktür. Alkalen fosfataz seviyeleri artan kemik rezorpsiyonu nedeniyle yükselebilir, ancak çoğu zaman normal aralıkta karşımıza çıkar.

Hastalarda D vitamininin depolama şekli olan ve biyokimyada ölçülen formu 25-hidroksivitamin D (25OHD), genellikle yetersiz (20-29 ng/ml) veya eksik (<20 ng/ml) olarak karşımıza çıkar.[40]

Üriner kalsiyum atılımı tanı kriterleri arasında gerekli olmamakla birlikte atılımının bilinmesi önemlidir. İki yerde özellikle değerlidir: Familial hipokalsiürik hiperkalsemi ayırıcı tanısı ve asemptomatik vakaların cerrahi tedavilerinin kararında kullanılır.[37]

2.2.5 Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme PHPT'nin tanısı için değil; klinik, biyokimyasal olarak ispatlanmış PHPT'de cerrahi öncesi adenomun lokalizasyon tespiti için kullanılmalıdır. Görüntülemenin tanıda, ekartasyonda, cerrahi endikasyon koymada, takipte yeri yoktur.[41]

Görüntüleme yöntemleri arasında en sık kullanılan, maliyeti en düşük yöntem USG'dir. Ancak bakan kişinin tecrübesine bağlıdır obez kişilerde ve adenom boyutu küçükse (<1 cm) USG yetersiz kalabilir. Normal boyuttaki paratiroid bezleri küçük olması nedeni ile USG'de görülmez. Paratiroid adenom veya hiperplazileri; tiroid dokusuna göre kompakt hücresel özellikleri nedeniyle hipoekojenik görünür. [42]

Daha önceden miyokard perfüzyonunu değerlendirmek için kullanılan teknesyum-99m sestamibi sintigrafisi günümüzde paratiroid patolojilerini tespit için kullanılan sintigrafi yöntemidir. [21]

Bilgisayarlı Tomografi (BT) anormal yerleşimli adenom tespitinde; paratiroid adenomun hızlı kontrast tutulumu ve washoutundan yararlanarak lokalizasyon tespitinde kullanılır. Dezavantajı; yüksek radyasyon, kontrast maruziyeti ve maliyetli olmasıdır.[43]

Anormal paratiroid bezlerinin saptanması için kullanılan diğer yöntemde Manyetik Rezonans kullanılır. Radyasyon maruziyeti olmaması nedeni ile BT'ye tercih edilmektedir. Ancak maliyetinin yüksek olması ve kapalı alan fobisi olan hastalarda kısıtlılığı dezavantajıdır.[44]

Pozitron emisyon tomografisi (PET) ileri incelemelerde kullanılır.[45]
Ektopik yerleşimli adenomu saptamada tercih edilir.[46]

Ultrasonografi, BT ya da sintigrafide şüpheli lezyonu olan hastalarda USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisinden gelen aspirat serum fizyolojik ile dilue edilip, yıkama mayi örneğinden PTH ölçümü yapılarak lezyonun paratiroid kaynaklı olup olmadığını anlamamız için kullanılan bir yöntemdir. [47]

2.2.6 Ayırıcı Tanı

2.2.6.1 Normokalsemik Primer Hiperparatiroidi (NPHT)

2014'de yayınlanan 4. Enternasyonal asemptomatik PHPT Çalıştayına göre 3- 6 ay ara ile en az üç kez ölçülmüş normal iyonize veya total kalsiyum ile birlikte yüksek PTH düzeyinin olması ve PTH yüksekliğini açıklayacak sekonder sebeplerin dışlanması ile NPHT tanısı koyulabilir.[37]

Sekonder hiperparatiroidi yapabilecek faktörler; D vitamini eksikliği (<20 ng/mL), yetersiz kalsiyum alımı veya kalsiyum emilim bozukluğu, kronik böbrek hastalığı, loop diüretikleri, tiazid diüretikleri, lityum, bifosfonatlar veya denosumab benzeri ilaçlar, idiyopatik hiperkalsiüri nedenleri ekarte edilmelidir.[48]

2.2.6.2 Asemptomatik Primer Hiperparatiroidi

Asemptomatik hastaların laboratuvar verileri semptomatik hastalarla benzerdir fakat biraz daha ılımlı değerlere sahiptir.[37] Asemptomatik PHPT; laboratuvar testleri ile tanınan ancak hastalığın hedef organ tutulumuna bağlı semptomları olmayan hasta grubunu kapsamaktadır. [49]

Asemptomatik PHPT de cerrahi zorunluluğu yoktur. Hastalık progresyonu gelişen hastalarda (artan hiperkalsemi, nefrolitiazis veya osteoporoz) cerrahi operasyon önerilir.[50]

2.2.6.3 Ailesel Hipokalsiürik Hiperkalsemi (FHH)

Kalsiyum duyarlı reseptör gende (CaSR) otozomal dominant mutasyon ile karakterize bir hastalıktır. Tanı 24 saatlik idrarla kalsiyum atılımı ölçülerek konulur. Kalsiyum-kreatinin klirensi düşük (<0.01) gözükür hastalarda.

Genetik mutasyona sahip bireyler 30 yaşından önce hiperkalsemik hale gelir. Ancak hastalarda genellikle hiperkalsemi semptom ve bulguları yoktur. Serum PTH değerleri genellikle normaldir ancak yüksekte saptanabilir. Genellikle tedavi gerekmez.[51,52]

2.3 SEKONDER HİPERPARATİROİDİ

Sekonder hiperparatiroidi (SHPT) paratiroid bezinin kendisine ait patolojiler dışındaki sebepler ile ortaya çıkan serum PTH fazlalığıdır. Çoğu kez hipokalsemi, hiperfosfatemi veya azalmış aktif D vitamini gibi tetikleyicilerin neden olduğu artan PTH sekresyonu olarak karşımıza çıkar.[53]

Etyoloji olarak, genellikle D vitamini eksikliği ve kronik böbrek hastalığı (KBH) ile ilişkilidir.[54]

Tablo-1: Sekonder Hiperparatiroidi Sebepleri[55]
Kronik Böbrek Hastalığı
Vitamin D Eksikliği
Malabsorpsiyon
Düşük kalsiyum alımı
İdiyopatik Hiperkalsiüri
Paget Hastalığı
Aç kemik sendromu
İlaçlar (Lityum, tiazid, loop diüretikleri, bifosfonat ve denosumab)
Hipomagnezemi
Psödohipoparatiroidi

2.3.1 Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek fonksiyonlarının bozulduğu ve glomerüler filtrasyon hızının (GFR) giderek azaldığı bir sürü patofizyolojik olayın son ortak noktasıdır. Böbreğin yapısal ya da işlevsel bozukluklarının en az 3 ay süreyle devam etmesi KBH tanısını koydurur. Kronik böbrek hastalığı tanımı, hafif bir proteinüriden ileri evre böbrek yetersizliğine kadar tüm aşamaları kapsar.[56]

Kronik böbrek hastalığında GFR'nin azalması PTH sekresyonunun artmasına neden olmaktadır. Glomerüler filtrasyon hızının azalması, fosfor klirensinin azalmasına ve hiperfosfatemiye yol açmakta ve bu da paratiroid bezlerinden PTH salgılanması için uyarmaktadır.[57]

Kronik böbrek hastalığının erken evrelerindeki hastalar genellikle serum kalsiyum ve fosfor seviyelerinde herhangi bir değişiklik göstermez ve PTH seviyeleri normal değerlerden sadece biraz daha yüksek olarak karşımıza çıkar.[58]

Kronik böbrek hastalığında nefronların fonksiyonlarının azalması ile böbrekte aktif D vitamin üretimi azalır. İdrarda fosfor atılımı azalır ve serumda fosfor artışına hiperfosfatemiye sebep olur. Hiperfosfatemi serumda iyonize kalsiyuma bağlanarak hipokalsemiye katkıda bulunur. Aynı zamanda hiperfosfatemi renal 1-alfa hidroksilazı doğrudan inhibe ederek aktif D vitamin düzeyini azaltır. Azalan aktif D vitamini düzeyleri direk olarak hipokalsemiye neden olur ve paratiroid hücreindeki vitamin D reseptörü ile PTH sentezi aktivasyonu ile SHPT'ye sebep olur. [59–61]

Fibroblast büyüme faktörü-23 osteositler tarafından salgılanır ve böbrek tübüllerinde fosfor klirensini artırarak fosfor homeostazında önemli bir görevi vardır.[62] Ayrıca 1- alfa-hidroksilaz aktivitesini ve dolayısıyla D vitamininin aktif formunu inhibe eder. Fibroblast büyüme faktörü-23 PTH sekresyonunda doğrudan rolü yoktur, ancak bunu dolaylı olarak fosfor ve D vitamini metabolizmasını düzenleyerek yapabilmektedir.[63]

Glomerüler filtrasyon hızının azalması, fosfor klirensinin azalmasına ve hiperfosfatemiye yol açmakta ve bu da paratiroid bezlerini PTH salgılaması için uyarmaktadır. Hiperfosfatemi hipokalsemiye neden olmakta ve FGF-23'ü uyurarak PTH salgılanmasını artırmaktadır.[60]

Tablo-2: Kronik böbrek hastalığında SHPT gelişmesine katkı sağlayan faktörler [64]
Hiperfosfatemi
Hipokalsemi
Vitamin D aktivasyonunda bozulma
Fibroblast büyüme faktörü-23 ekspresyonunda artış

Kronik böbrek hastalığının komplikasyonları evre 3'te semptomatik olmaya başlar. (ölçülen GFR 60 ml/dakika/1.73 m² veya daha düşük) Evre 3 den sonra karşımıza SHPT klinik olarak çıkar. [64]

Tablo-3: Kronik böbrek hastalığının evreleri ve PTH düzeyleri [65]		
KBH Evresi	GFR (ml/dk./1.73 m ²)	PTH (pg/ml)
Evre 1	> 90	---
Evre 2	60-89	---
Evre 3	30-59	30-75
Evre 4	15-29	70-110
Evre 5 (diyaliz)	<15	110-300

Günümüzde KBH bağlı SHPT'de birçok hasta asemptomatiktir. Genelde klinik belirgin patoloji saptanmadan önce laboratuvar ve radyolojik incelemelerde anormallik saptanmaktadır. Mevcut semptomlar da nonspesifik olup, bazen spesifik semptom ve bulgular ortaya çıkabilir.[53]

Tablo-4: Kronik böbrek hastalığında SHPT laboratuvar bulguları [64]
Kalsiyum: Düşük, Normal,
Fosfor: Normal, Yüksek
PTH: Normal, Yüksek
D vitamini metabolitleri: Düşük
Alkalin fosfataz: Yüksek

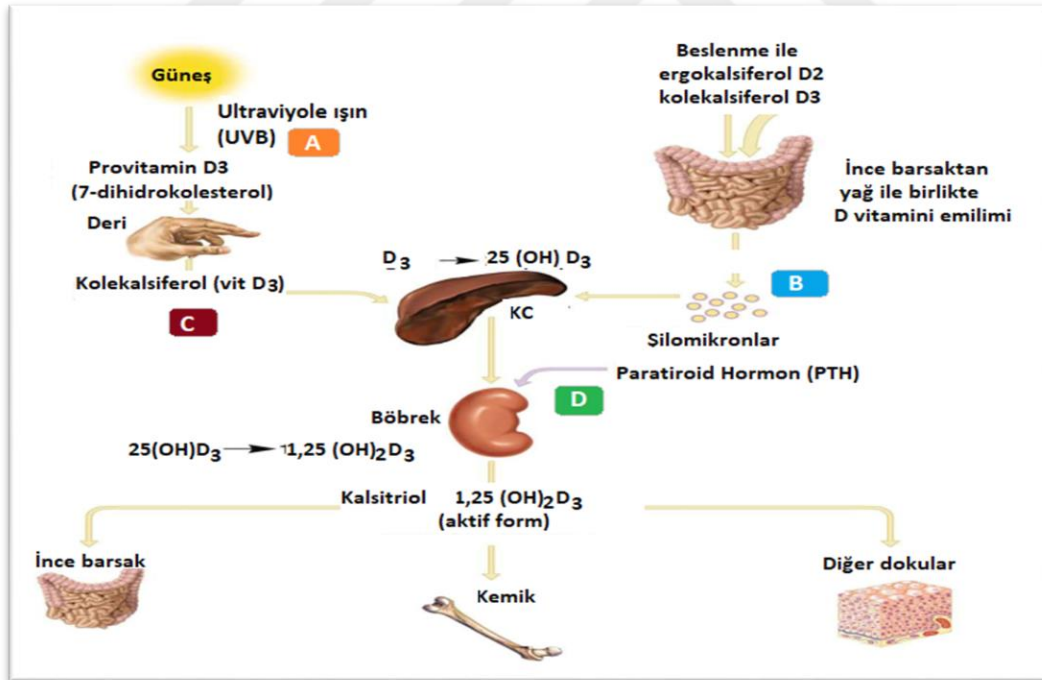
Tablo-5: Kronik böbrek hastalığında SHPT Klinik Bulgular [64]
**Asemptomatik (En sık)
**İskelet kas semptom ve bulgular (Kemik ağrısı, Proksimal kas zayıflığı, Kemik lezyonları)
-Osteitis fibrosa sistika (subperiostal erezyon)
-Brown tümörü
-Patolojik kırık
**Yumuşak doku kalsifikasyonları
** Vasküler kalsifikasyonlar
**Kalşifleksi

2.3.2 D Vitamin Eksikliği

D vitamini ve PTH arasındaki etkileşim serumda kalsiyum ve fosfor dengesinin sağlanmasında çok önemlidir.[66] D vitaminin 25 OH derivesi dolaşımdaki D vitamininin primer formudur ve D vitamini eksikliğinin en önemli göstergesidir. Serum 25 OH D vitamini düzeyi aynı zamanda ultraviolele bağlı endojen D vitamini üretiminin ve diyet yoluyla ekzojen alınan D vitamininin de göstergesidir.[67–69]

Vitamin D'nin asıl kaynağı deride ultraviole ışın ile sentez edilen ve kolekalsiferol olarak isimlendirilen D₃ formudur. Besinlerle alınan D₂ formu az bir miktar olup ergokalsiferol olarak isimlendirilir.[70]

Vitamin D₃'ün normalde biyolojik etkisi yoktur. Önce karaciğerde 25(OH) formuna sonrasında da böbrekte vitamin D 1,25(OH)₂D₃ aktif formuna dönüşür.[71] Bu aktif form, hedef organlarda (bağırsak, böbrek, kemik, paratiroid vs.) etkisini vitamin D reseptörlerine bağlanarak göstermektedir.[72]



Şekil-3: Vitamin D'nin metabolizması ve fonksiyonu[73]

D vitamini ihtiyacının önemli bir kısmı, deride UV ışınlarının etkisiyle sentezi sonucu karşılanır. Bu nedenle güneşe yetersiz maruz kalanlarda D vitamini eksikliği sık görülmektedir. [74]

Tablo-6: Vitamin D eksikliğine yol açan nedenler [75]	
Deri sentezinin azalması	Yetersiz güneş maruziyeti, güneş koruyucu kullanımı, koyu cilt rengi, hava kirliliği
Yetersiz alım veya emilim	Diyet ilişkili, malabsorpsiyon, bariatrik cerrahi, ince bağırsak hastalığı, pankreas yetmezliği
Vitamin D yıkımında artış	Antikonvülzanlar(fenitoin), antitüberküloz ilaçlar Glukokortikoidler, anti-retroviral ilaçlar
D vitamin bağlayıcı protein kaybı	Nefrotik sendrom
Defektif 25 hidroksilasyon	Kronik karaciğer hastalığı (siroz)
Defektif 1 hidroksilasyon	Hipoparatiroidi, KBH,1 alfa hidroksilaz eksikliği
Aktif vitamin D hedef organ cevapsızlığı	Hereditör vitamin D-bağımlı rikets
Diğer sebepler	Yaş, obezite, genetik

D vitamini eksikliği sonucu serum kalsiyum seviyesi düşerek PTH salınımı artar. Artan PTH, kemikten kalsiyum serbestleştirir ve böbrekten kalsiyum atılımını azaltır. Böylelikle serum kalsiyum seviyesi normal sınırlarda tutulmuş olur. Tedavi edilmemiş geç D vitamini eksikliğinde gelişen hipokalsemi sonucu artan PTH, fosforun renal atılımını arttırarak hipofosfatemi gelişmesine neden olur. [76]

Serumda 25 (OH) vitamin D'nin PTH'u en efektif baskılandığı düzey 27,5-30 ng/mL'dir. 25 (OH) vitamin D düzeyi eksik (<20 ng/mL) ve ciddi eksik (<10 ng/mL) olanlarda serum kalsiyum düzeyleri azalma eğiliminde olduğu için PTH artar sekonder hiperparatiroidi görülebilir. [75]

Tablo-7: Vitamin D düzeyinin serumda ölçülen değerlere göre sınıflandırılması [75]

Vitamin D durumu	Vitamin D düzeyi
Yeterlilik	>30 ng/mL (75 nmol/L)
Yetersizlik	20-30 ng/mL (50-75 nmol/L)
Eksiklik	<20 ng/mL (50 nmol/L)
Ciddi eksiklik	<10 ng/mL (25 nmol/L)

Klinik bulgular vitamin D eksikliğinin derecesi ve süresine bağlıdır. Çoğu hasta asemptomatiktir ve serum kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfat düzeyi hastalarda normaldir. [77]

Sekonder hiperparatiroidi sonucu falanks ve metakarpallerde subperiostal rezorbsiyonlar görülebilir. D vitamini eksikliğinde SHPT'ye bağlı kemik kaybı hızlanır osteoporoz ve kırık gelişebilir.[78–80]

Ağır ve uzamış vitamin D eksikliği sonucu gelişen iskelet mineralizasyon bozukluğuna çocukta rikets, erişkinde osteomalazi adı verilir. Erişkinde kemik yapımı azaldığından osteomalazi kemik yapılanmasının fazla olduğu trabeküler kemiği daha fazla etkilemektedir.[76,81]

Vitamin D eksikliği olan bazı hastalarda, beraber PHPT de görülebilir. Primer ve sekonder hiperparatiroidizm birlikteliğinde vitamin D eksikliği ciddi ise başlangıçta hiperkalsemi belirgin olmayabilir (normal veya hafif üst sınırdaki), ancak PTH düzeyleri belirgin yüksektir.

Yalnızca SHPT olanlarda primer ve sekonder hiperparatiroidizm birlikteliğinden farklı olarak serum kalsiyum düzeyleri genellikle normal veya normalin alt sınırındadır, PTH düzeyleri hafif yüksektir ve PTH düzeyi, vitamin D tedavisi ile normale döner. [75]

2.3.3 Malabsorpsiyon

Malabsorpsiyon diyetteki majör (karbonhidrat, protein ve yağ) veya minör (elektrolitler, vitaminler, eser elementler vb.) besin maddelerinin izole veya total olarak bağırsaklardan emilimlerinin bozukluğu ile karakterize multisistemik semptomlara yol açabilen bir sendromdur. [82]

Malabsorpsiyonun klinik ve laboratuvar bulguları 3 kategoride ele alınabilir. Birincisi malabsorpsiyona bağlı ortak bulgular (ishal, kilo kaybı gibi). İkincisi emilimi bozulmuş olan besin maddesinin eksikliğine bağlı bulgular. Üçüncüsü de altta yatan hastalığa ait bulgular.[83]

Hastalarda kalsiyum ve D vitamin emilim bozukluğu serumda düşük D vitamin ve kalsiyum düzeylerine neden olur. Bu da PTH salgılanmasını uyarır ve SHPT neden olur. [84]

2.3.4 Düşük Kalsiyum Alımı

Kalsiyum (Ca) iskelet mineralizasyonunda ve birçok biyolojik fonksiyonlarında önemli rol alır. Bu element vücuda sadece diyet yoluyla alınmaktadır. Normalde erişkin insan vücudunda (70 yaşında sağlıklı bir erkekte) 1-2 kg kadar Ca vardır ve bunun %99'u kemikte hidroksi apatit kristalleri şeklinde bulunur. [85] Kemikteki Ca'nun görevi; iskeletin gücünü sağlar ve intrasellüler ve ekstrasellüler Ca havuzlarının devamını temin için dinamik bir depo görevi görür.[86]

Önerilen günlük Ca alımı 1200 mg 'dır. Diyetle alınan Ca, %25-60 arasında değişen oranlarda bağırsaklardan emilir. Bu oran yaş, Ca tüketim alışkanlığı, vücudun vitamin D durumu, homeostatik sistemlerinin çalışma durumu ve gıdalardaki Ca içeriğinden etkilenir.[87]

200 mg/günden daha düşük Ca alımlarında, iyonize Ca düzeyini korumak için serumda PTH artar. Artmış PTH ve aktif D vitamini, osteoklastik kemik rezorpsiyonunu aktive ederek kemikten gerekli kalsiyumu temin etmeye çalışırlar. Bu da devamlı kemiğin kaybedilmesine ve negatif Ca dengesine neden olur. Artmış PTH renal Ca reabsorpsiyonunu aktif D vitamini ise hem bağırsaktan Ca absorpsiyonunu hem de renal reabsorpsiyonunu artırır. Bu mekanizma sonucu serumda artan PTH düzeyleri SHPT neden olur.[88,89]

2.3.5 İdiyopatik Hiperkalsiüri

İdiyopatik hiperkalsiüri, hiperkalsiüriye neden olabilecek; D vitamin intoksikasyonu, steroid kullanımı, renal tubuler hastalıklar vb. gibi durumların ekarte edilmesi ile birlikte, normal serum Ca değerlerine rağmen idrarla Ca atılımının fazla olması ile karakterize bir hastalıktır.[90]

İdiyopatik hiperkalsiüri, Ca böbrek taşı olan hastalarda en sık görülen metabolik anormalliktir. Kadınlarda 250 mg/gün ve erkeklerde 300 mg/gün'den fazla kalsiyum atılımı mevcuttur. 24 saatlik idrarda 4mg/kg'dan fazla Ca atılımı olur. Poligenik bir hastalıktır. [91]

İdiyopatik hiperkalsiürde serumda Ca düzeyini koruyabilmek için PTH düzeyleri yükselir SHPT görülebilir.[92]

2.3.6 Paget Hastalığı

Paget hastalığı bazı kemiklerde lokal olarak artmış kemik döngüsü ve organize olamamış kemik dokusu ile karakterize kronik bir metabolik kemik hastalığıdır. Sıklıkla bir veya daha fazla iskelet bölgesinde klinik bulgu vermeksizin saptanabilmektedir. Fakat bazen çok yaygın ve şiddetli olabilir, deformitelere yol açabilir.[93]

Paget hastalığının etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Genetik ve çevresel etkenler üzerinde durulmaktadır.[94]

Paget hastalarının aktif dönemlerinde lezyonlu kemiklerin aşırı Ca almalarından aşırı PTH salgılanması görülebilir Bu durum açıkça, pagetik kemiğin artan Ca gereksinimleriyle bağlantılı bir SHPT olarak bazı vakalarda karşımıza çıkar.[95]

2.3.7 Aç Kemik Sendromu

Aç kemik sendromu özellikle hiperparatiroidi için uygulanan cerrahi sonrası gelişen klinik tablodur. [96]

Cerrahi sonrasında artmış osteoklastik ve osteoblastik aktivite nedeni ile gelişen hipokalsemi, hipofosfatemi, hipomagnezemi ile ortaya çıkar.

Genellikle birkaç haftada düzelir. Hipokalsemi genellikle geçicidir. Preoperatif vitamin D replasmanı yapılması, aç kemik sendromunun şiddetinin azaltılmasında çok önemlidir.[97]

Post operatif dönemde devam eden PTH yüksekliği azalmış Ca nedeniyle aç kemik sendromuna bağlıdır. Hipokalsemi nedeni PTH artar ve karşımıza SHPT çıkabilir.[98]

2.3.8 İlaçlar

Lityum, loop diüretikleri, tiazid, bifosfonat ve denosumab ilaçları PTH yüksekliğine neden olabilir ve SHPT nedenleri olarak karşımıza çıkar.[55]

2.3.8.1 Lityum

Lityum, paratiroid bezinin Ca duyarlılığını azaltarak Ca-PTH eğrisini sağa kaydırır. Lityum ayrıca idrarla Ca atılımını azaltabilir. Lityum alan bazı hastalarda bu nedenle hiperkalsemi ve hipokalsiüri gelişir ve bu kişiler yüksek serum PTH düzeylerine sahiptir.[31] Lityum kesildikten sonra serumda PTH ve Ca seviyeleri normal aralığa geri döner.[99]

2.3.8.2 Loop Diüretikler (Furosemid)

Loop diüretikleri Ca ve sodyumun geri emilimini henle kulpunun çıkan kolunda inhibe ederek etki gösterir. Bu nedenle idrarla kalsiyum atılımını artırır ve hiperkalsiüri gözükür. Loop diüretik kullanan hastalarda PTH yüksekliği görülebilir ve karşımıza SHPT nedeni olarak çıkabilir. İlaç kesildikten sonra PTH düzeyleri normale döner.[92,100]

2.3.8.3 Tiazid

Tiazid diüretikler böbreklerden kalsiyumun geri emilimini arttırır. Bu nedenle hipokalsiüri ve hiperkalsemiye neden olur.[30] Parathormon serumda yükselir.[101] Tiazid kullanan hastalarda ilaç kesildikten 3 ay sonra kontrol Ca ve PTH bakılmalı. [102]

2.3.8.4 Bifosfonat Ve Denosumab

Bifosfonat ve denosumab osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçların hipokalsemik etkileri mevcuttur ve hipokalsemi sonucu serumda PTH düzeyleri artar.

Bifosfanatların kronik kullanımı ile PTH artışı azalabilir veya normale dönebilir. Denosumab 6 aylık aralarla enjeksiyon şeklinde uygulanmakta olup, PTH artışı enjeksiyondan sonraki yaklaşık ilk 3 aylık dönemde görülmektedir.[101,103]

2.3.9 Hipomagnezemi

Serum magnezyum (Mg) düzeyinin <1,7 mg/dl olması hipomagnezemi olarak tanımlanır. Serum Mg normal değeri 1,7 -2,4 mg/dl'dir.[104]

Magnezyumdan fakir beslenme böbrek yoluyla atılan magnezyum düzeyinde azalmaya neden olur. Söz konusu etki PTH aracılığıyla gerçekleşir. Serum PTH düzeyi ile serum Mg düzeyi arasında negatif-feedback mekanizması vardır. Hafif ve orta derecede hipomagnezemi durumlarında serum PTH düzeyi artar. Buna karşın, serum Mg düzeyinin 1 mg/dl'nin altına düştüğü ağır hipomagnezemi durumlarında ise, PTH'nun hem salgısı hem de etkisi baskılanır, sonuçta fonksiyonel hipoparatiroidizm ve hipokalsemi gelişir.[105,106]

2.3.10 Psödohipoparatiroidi

Psödohipoparatiroidizm (PHP), hipokalsemi, hiperfosfatemi ve PTH yüksekliği ile seyreden bir hastalıktır. Hedef dokuların PTH'na yanıt vermemesi sonucunda ortaya çıkmaktadır.

D vitamini eksikliği, hipomagnezemi ve renal yetersizlik olmadan hipokalsemi, hiperfosfatemi ve yüksek PTH seviyeleri olduğunda PHP'yi akla getirmelidir. Serumda normal D vitamini seviyeleri ve yükselmiş fosfor varlığında, aşikar hipokalsemi olmasa da, PTH seviyelerinin normalin üst sınırında ya da yüksek olması durumlarında da PTH direnci akla gelmelidir.[107]

2.4 TERSİYER HİPERPARATIROIDİZM

Tersiyer hiperparatiroidizm (THPT) genellikle uzun süreli PTH hipersekresyonu sonrasında paratiroid bezlerinin büyümesi ve otonom sekresyon gelişmesi durumunda olur. Uzun süreli hemodiyaliz hastalarında veya renal transplantasyon sonrası ortaya çıkabilir. [108]

Hastalarda sürekli PTH sekresyonunun nedeni aynı SHPT'deki gibi hiperfosfatemi, hipokalsemi ve aktif vitamin D'nin azalmış olmasıdır. Paratiroid bezlerinde nodüler oluşum bu faktörler düzelse bile hatta hiperkalsemi gelişmesi durumunda bile geri dönüşümsüzdür ve otonomik PTH sekresyonu devam edecektir.[109]

Tersiyer hiperparatiroidizmde genellikle 4 bez aynı anda etkilenir ve aslında bu ayırt edici bir durumdur. Vakaların sadece %20'den azında tek veya çift bezde adenom görülür. Etiyoloji ve patogenezinde rol oynayan mekanizmalar SHPT ile benzerdir.[110,111]

Tablo-8: Hiperparatiroidizmin ayırıcı tanıları ve biyokimyasal bulguları[55]

	*Ca	*PTH	Fosfor		25-OH D vitamini	24 saatlik İdrar *Ca
*PHPT	Yüksek	Yüksek	Düşük/normal		Normal/ Düşük	Normal/ yüksek
*SHPT	Düşük/ normal	Yüksek	D vitamin eksikliği	Düşük/ normal	Düşük	Düşük
			*KBH	Normal/ yüksek		
*THPT	Yüksek	Yüksek	Genellikle yüksek		**Normal	Düşük
*NPHPT	Normal	Yüksek	Normal		Normal	Normal/ yüksek
*FHH	Yüksek	Normal/ yüksek	Normal		Normal	Düşük

*PHPT: Primer Hiperparatiroidizm

*SHPT: Sekonder Hiperparatiroidi

*THPT: Tersiyer Hiperparatiroidizm

*NPHPT: Normakalsemik Primer Hiperparatiroidizm

*FHH: Ailesel Hipokalsiürik Hiperkalsemi

*KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

*Ca: Kalsiyum

*PTH: Parathormon

**Renal yetmezliğe bağlı THPT 'de 25-OH vitamin D normal iken 1,25(OH)₂ vitamin D düşüktür.

2.5 TIP ALANINDA MAKİNE ÖĞRENİMİ MODELLERİNİN KULLANIMI

Makine öğrenimi yapay zekânın bir alt dalı olan bir bilim dalıdır. Amaç, matematiksel ve istatistiksel işlemler ile veriler üzerinden çıkarımlar yaparak tahminlerde bulunan sistemler yaratmaktır. Günümüzde, çıkarım işlemi için birçok farklı makine öğrenimi modelleri doğmuştur.[112]

Makine öğrenimi modelinde tahmin beklendiği gibi değilse, istenen çıktı bulunana kadar birçok kez yeniden eğitilir. Bu durum makine öğrenimi algoritmasının sürekli olarak kendi başına öğrenmesini, zaman içinde doğruluğunun kademeli olarak artmasını ve en uygun cevabı üretmesini sağlayacaktır.[113]

Makine öğrenimi modellerini kullanan araştırmacılar, genellikle tıpta bulunan büyük, karmaşık ve farklı verilerle başa çıkma becerisini övüyorlar ve makine öğreniminin küresel sağlık hizmetlerini önemli ölçüde ilerletmek için biyomedikal araştırma, kişiselleştirilmiş tıp ve bilgisayar destekli teşhis için geleceği olduğunu düşünüyorlar. Bununla birlikte, makine öğrenimi kavramları birçok tıp uzmanına uzaktır ve makine öğreniminin bir araştırma aracı olarak kullanımında keşfedilmemiş bir potansiyel mevcuttur.

Kişiselleştirilmiş tıp makine öğrenimi için büyüyen bir ilgi alanıdır. Büyük veri setlerinden ve tahmine dayalı modellerden yararlanma yeteneği, klinisyenlerin hastalarını daha güvenli bir şekilde teşhis etmesine, tahmin etmesine ve tedavi etmesine olanak tanır. Kişiselleştirilmiş tıp, bireyselleştirme, bir hastadaki akranlarından fenotipik olarak farklı olmasına neden olabilecek mikro değişkenlerin tanınmasıdır. Makine öğreniminin gücü, bu bireyselleştirmeye birçok düzeyde izin verir.[114]

Yapılan bir çalışmada yoğun bakım ortamında yaygın olarak kaydedilen 24 klinik değişkene dayalı vazopresör uygulama ihtiyacını tahmin etmek için makine öğrenimi yöntemi kullanılmıştır.[115]

Birleşik Krallık Klinik Uygulama Araştırma Veri Bağlantısından 378.256 hasta verisi kullanılarak kardiyovasküler olay risk tahmini için makine öğrenimi yöntemleri kullanılmış.[116]

D vitamin eksikliğini tahmin etmek için de makine öğrenimi yöntemi kullanılarak yapılmış bir çalışma mevcuttur. Katılımcılar 5106 toplum sakini, yetişkin(50-84 yaş; %58 erkek) çalışmaya dâhil edilmiş. Yapılan çalışmanın D vitaminin ciddi eksikliklerini (25 OHD<25 nmol/L) makine öğrenimi yöntemleri geleneksel yöntemden daha iyi tahmin etmiş.[10]

Avrupa Birliği tarafından finanse edilen MOSAIC projesi kapsamında, yaklaşık bin hastanın elektronik sağlık kaydı verilerine dayalı olarak bir çalışma yapılmış. Bu çalışmada tip 2 diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının riskini tahmin etmek için makine öğrenimi yöntemleri kullanılmış.[117]

Tiroid hastalarında yapılan bir çalışmada 7200 tıbbi kayıt kullanılmış. Çalışmada makine öğrenimi modelleri kullanarak tiroid hastalığını tahmin etmeye çalışılmış.[118]

Radyoloji alanında dijital görüntüler ve bağlantılı metin raporları biçimindeki veriler kullanılır. Bu veriler ile yapılan çalışmalarda makine öğrenimi yöntemlerini kullanarak bilgisayarın vücut yapılarını ve organları ayırmayı öğrenebileceği ortaya çıkmıştır.

Onkoloji, hematoloji ve histopatoloji alanında makine öğrenimi ile yapılmış çalışmalar mevcuttur.[114] Akciğer adenokarsinom tanılı hastalarda yapılmış bir çalışmada; bu hastaların patoloji görüntüleri alınmış makine öğrenimi yöntemleri kullanarak görüntüler analiz edilmiş. Tümör hücrelerini otomatik olarak ayırt etmek ve uzun vadeli sağ kalımı tahmin etmeye çalışılmış.[119]

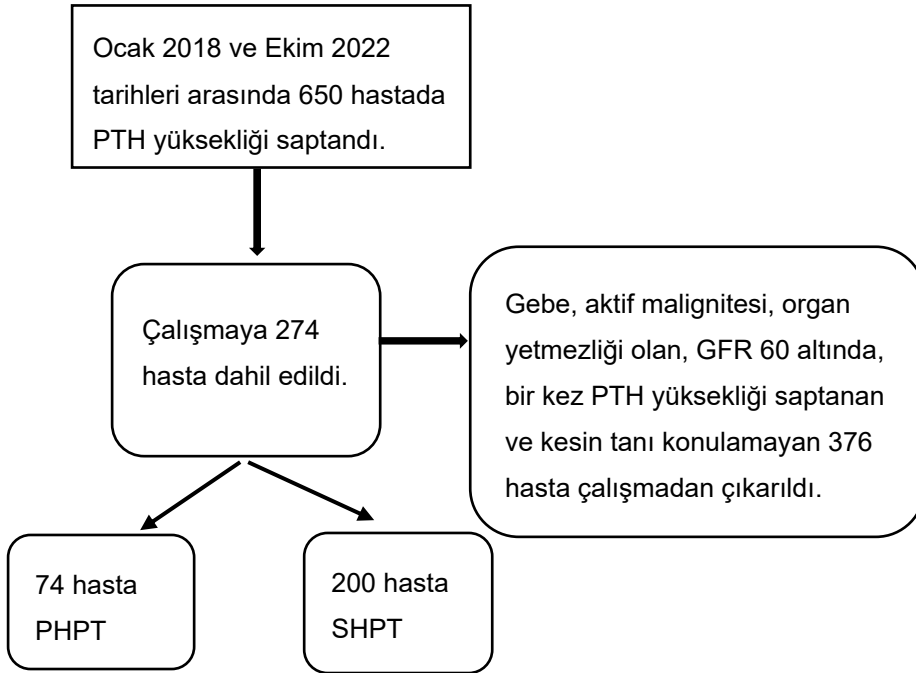
3. GEREÇ VE YÖNTEM

“Yetişkinlerde Primer Hiperparatiroidizm Tahmini: Makine Öğrenimi Modellerinin Rolü” başlıklı 2022-162 numaralı projemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun almış olduğu 14.12.2022 tarih ve 16-21 nolu kararla etik kurul onayı aldı.

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversite Hastanesi Endokrin Polikliniğe Ocak 2018 ve Ekim 2022 tarihleri arasında başvurup 18 yaş üstü ve 85 yaş altı serum PTH yüksek olan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya gebe olanlar, aktif malignitesi olanlar, ağır organ yetmezliği olan hastalar (Karaciğer sirozu, kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği) dahil edilmedi. Bu hastaların yaş, cinsiyet, serumda PTH, albümine göre düzeltilmiş Ca, fosfor, 25-OH vitamin D ve CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) denklemine göre hesaplanmış GFR parametreleri analizde kullanıldı. Glomerüler filtrasyon hızı 60 altında olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Çalışmamıza bir kez PTH yüksekliği saptanan hastalar ve kesin tanı alamamış hastalar dahil edilmedi.

Tablo-9: Çalışma diyagramı



Toplam 274 hasta çalışmamıza dahil edildi. Bu hastaların kesin tanıları PHPT ve SHPT olarak etiketlendi. Primer hiperparatiroidizm 74 hasta, SHPT 200 hasta olarak sınıflandırıldı.

Çalışmamızın verileri ÇOMÜ hastane bilgi işlem sisteminden excel formatında elektronik ortama alındı. Veri kontrolü yapıldıktan sonra bu veriler açık kaynak kodlu makine öğrenimi modelleri kullanılan programa aktarıldı. Çalışmamızda program verilerimizin %30'unu validasyon etmek için kullandı, %70'ini makine modelini eğitmek için kullandı.

Çalışmamızda yedi ayrı makine öğrenimi modeli kullanılmıştır. Bu modeller;

- Naive Bayes (NB)
- Genelleştirilmiş Doğrusal Model (GLM)
- Lojistik Regresyon (LR)
- Karar Ağacı (DT)
- Rastgele Orman (RF)
- Gradyan Artırma Karar Ağacı (GBDT)
- Destek Vektör Makine (SVM)

Çalışmamızda yedi ayrı makine öğrenimi modelinin performansları karşılaştırıldı. D vitamini parametresi olmadan da makine öğrenimi modellerinin performanslarına bakıldı.

Naive Bayes, Bayes teoremine dayalı bir sınıflandırma tekniğidir.[120] Bu teorem, bir olayın olasılığını, o olayla ilgili koşulların önceden bilinmesine dayalı olarak tanımlayabilir. Bu sınıflandırıcı, bir sınıftaki belirli bir özelliğin başka herhangi bir özellik ile doğrudan ilişkili olmadığını varsayar, ancak o sınıfa ait özellikler kendi aralarında karşılıklı bağımlı olabilir.[121]

Lojistik regresyon, bir ikili bağımlı değişkenin logit dönüşümü ile bir veya daha fazla bağımsız değişken arasındaki ilişkiyi açıklamak için en uygun doğrusal modelin katsayılarını bulan istatistiksel bir modeldir. Bu model, diğer parametrik olmayan makine öğrenimi modelleriyle karşılaştırmalar için temel doğruluk puanları sağlayan basit bir tahmin yaklaşımıdır.[122]

Genelleştirilmiş doğrusal model, geleneksel bir doğrusal modelin doğrudan genelleştirilmesiyle tasarlanmıştır. Bağımsız ve bağımlı değişkenler arasındaki nicel doğrusal olmayan mantıksal ilişkiyi tanımlamak için kullanılır.[123]

Destek vektör makine, sınıfları bir sınırla yani bir çizgi veya çok boyutlu hiper düzlemlerle ayırarak verileri sınıflandırır. Optimizasyon, sınıfların en geniş sınır ayrımının elde edilmesini sağlar. Genellikle SVM lojistik regresyondan daha iyi performans gösterirken, modelin hesaplama karmaşıklığı, model geliştirme için uzun eğitim süreleri ile sonuçlanır.[124]

Topluluk modelleri, bireysel algoritmalarından daha iyi performans elde etmek için çoklu öğrenme algoritmalarının sonuçlarını sentezler. Doğru kullanılırsa, tahminleri iyileştirmenin yanı sıra modelin varyans (değişkenliğini) ve yanlılığını azaltmaya yardımcı olurlar. Çalışmamızda kullanılan üç topluluk modeli; RF, GBDT ve DT modelleridir.

Rastgele orman sınıflandırıcısı, bir torbalama yöntemiyle birden çok rastgele karar ağacı geliştiren bir topluluk modelidir.[125] Her ağaç, olası sonuçları gösteren bir analiz diyagramıdır. Küresel sınıflandırma için ağaçlar arasındaki ortalama tahmin dikkate alınır. Bu durum, karar ağaçlarındaki büyük varyansın dezavantajını azaltır. [126]

Gradyan artırma karar ağacı, modeli de karar ağaçlarına dayalı bir topluluk tahmin modelidir. Rastgele ormanın aksine, bu model, bir kayıp fonksiyonunu en aza indirmek için gradyan inişini kullanarak art arda karar ağaçları oluşturur. Tüm karar ağaçlarının ağırlıklı çoğunluk oyu kullanılarak nihai bir tahmin yapılır.[127]

Karar ağacı modeli, en eski ve önde gelen makine öğrenimi algoritmalarından biridir. Bir karar ağacı, karar mantığını modeller, yani veri öğelerini ağaç benzeri bir yapı içinde sınıflandırmak için sonuçları test eder ve karşılık gelir. Bu modelin yorumlanması kolay ve öğrenmesi hızlı bulunmuştur. Birçok tıbbi teşhis protokolünde kullanılabilecek bir modeldir. [121]

3.1 PERFORMANS METRİKLERİ

Modellerin puanları, vakaları tahmin etmedeki performanslarını değerlendirmek için karşılaştırıldı. İkili model değerlendirmesi (vakalar ve vaka olmayanlar) sensitivite ($TP/TP+FN$) ve spesifite ($TN/TN+FP$) açısından performans istatistiklerine dayanıyordu. Burada TP, FP, TN ve FN sırasıyla gerçek pozitiflerin, yanlış pozitiflerin, doğru negatiflerin ve yanlış negatiflerin sayısını temsil eder.

Yanlış pozitif, bir vaka olduğu tahmin edilen ancak aslında bir vaka olmayan bir gözlem olacaktır. Bir yanlış negatif benzer şekilde tanımlanabilir.[128]

İki performans değişkeni arasındaki ilişkiyi anlamak için eğri altındaki alan (AUC) ve alıcı işletim karakteristiği (ROC) kullanıldı. Bir modelin doğruluğunu ölçmek için de F1 puanları kullanıldı.

F1 puanı yanlış pozitiflerle karşılaştırıldığında gerçek hastalık tahminlerini belirlemede farklı model performansının karşılaştırılmasına izin veren precision (kesinlik) ve recall'ın (duyarlılık) harmonik ortalamasıdır.[129]

Çalışmamızda doğruluk, AUC ve F-ölçümleri (F1 puanı) tüm modelin performansını verirken, sensitivite ve spesifite ise hastalığının doğru pozitif/doğru negatif değer tahminlerini vermektedir.

$$\begin{aligned} \textit{precision} &= \frac{TP}{TP + FP} \\ \textit{recall} &= \frac{TP}{TP + FN} \\ \textit{F1} &= \frac{2 \times \textit{precision} \times \textit{recall}}{\textit{precision} + \textit{recall}} \\ \textit{accuracy} &= \frac{TP + TN}{TP + FN + TN + FP} \\ \textit{specificity} &= \frac{TN}{TN + FP} \end{aligned}$$

Şekil-4: Performans metriklerinin istatistiksel formülleri [129]

4. BULGULAR

Primer hiperparatiroidi olan 74 hastanın ve SHPT olan 200 hastanın yaş ve cinsiyet dağılımları benzerdi. Primer hiperparatiroidi olan hastaların ortanca yaş 60.0 ve SHPT olan hastaların ortanca yaş 59.0'dı ve yaşlar arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.793$). Her iki grupta kadın cinsiyet hâkimdi; ancak cinsiyet dağılımları arasında fark yoktu (%87.8 vs. %88, $p=0.971$).

Primer hiperparatiroidi olan hastaların düzeltilmiş Ca değerleri SHPT olan hastalara göre daha yüksekti (ortanca: 10.6 vs. ortanca: 9.2, $p<0.001$). Primer hiperparatiroidi olan hastaların PTH değerleri de SHPT olan hastalara göre daha yüksekti (ortanca: 144.6 vs. ortanca: 83.3, $p<0.001$). Primer hiperparatiroidi olan hastaların fosfor değerleri SHPT olan hastalara göre daha düşüktü (ortanca: 2.7 vs. ortanca: 3.4, $p<0.001$). 25-OH D vitamini ve GFR değerleri ise her iki grupta benzer değerlerdedir (Tablo-10).

Tablo-10: Primer hiperparatiroidi ve SHPT hastaların genel özellikleri

Değişken Ortanca (*min-*max)	*PHPT (n = 74)	*SHPT (n = 200)	P- değeri
Yaş, yıl	60.0 (20.0-85.0)	59.0 (18.0-83)	0.793
Kadın cinsiyet, n, %	65 (%87.8)	176 (%88)	0.971
*PTH, pg/ml	144.6(71.5-499.9)	83.3 (65.0-240.2)	<0.001
Fosfor, mg/dl	2.7 (1.2-4.1)	3.4 (1.8-4.9)	<0.001
25-OH D vitamini, ng/ml	20.8 (5.2-55)	20.7 (3.0-76.0)	0.868
*GFR, mL/min/1.73m ²	88.4 (60.7-141.3)	89.9 (60.0-136.9)	0.717
Düzeltilmiş *Ca, mg/dl	10.6 (9.0-13.9)	9.2 (7.0-10.9)	<0.001
*PHPT: Primer Hiperparatiroidizm , *SHPT: Sekonder Hiperparatiroidi, *Min: minimum *Max: maksimum,*PTH: Parathormon,*GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı, *Ca: Kalsiyum			

Tablo-11: D vitamini içeren modellerin makine öğrenimi yöntemlerinin performans puan karşılaştırmaları.

Model	AUC	Doğruluk	Sensitivite	Spesifite	F- ölçüm	Özellik Sayısı	Özellik seti
Naive Bayes	0.96±0.03	0.89±0.05	0.82±0.18	0.91±0.09	0.79±0.09	1	Düzeltilmiş *Ca
Genelleştirilmiş Doğrusal Model	0.99±0.02	0.90±0.03	0.74±0.16	0.96±0.05	0.80±0.07	2	Düzeltilmiş *Ca, fosfor
Lojistik Regresyon	0.97±0.02	0.89±0.05	0.70±0.22	0.96±0.05	0.76±0.12	2	Düzeltilmiş *Ca, fosfor
Karar Ağacı	0.97±0.03	0.91±0.04	0.91±0.12	0.91±0.06	0.85±0.07	5	Düzeltilmiş *Ca, fosfor, yaş,*PTH, *GFR, *D vit
Rastgele Orman	0.97±0.05	0.86±0.03	0.52±0.18	0.98±0.04	0.65±0.14	2	Düzeltilmiş *Ca, fosfor
Gradyan Artırma Karar Ağacı	0.94±0.04	0.89±0.07	0.77±0.23	0.93±0.04	0.77±0.15	3	Düzeltilmiş *Ca, *PTH, *D vit
Destek Vektör Makine	0.98±0.02	0.91±0.03	0.74±0.16	0.98±0.04	0.82±0.07	3	Düzeltilmiş *Ca, *D vit, *PTH
*Ca: Kalsiyum, *D vit: D vitamini, *PTH: Parathormon, *GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı							

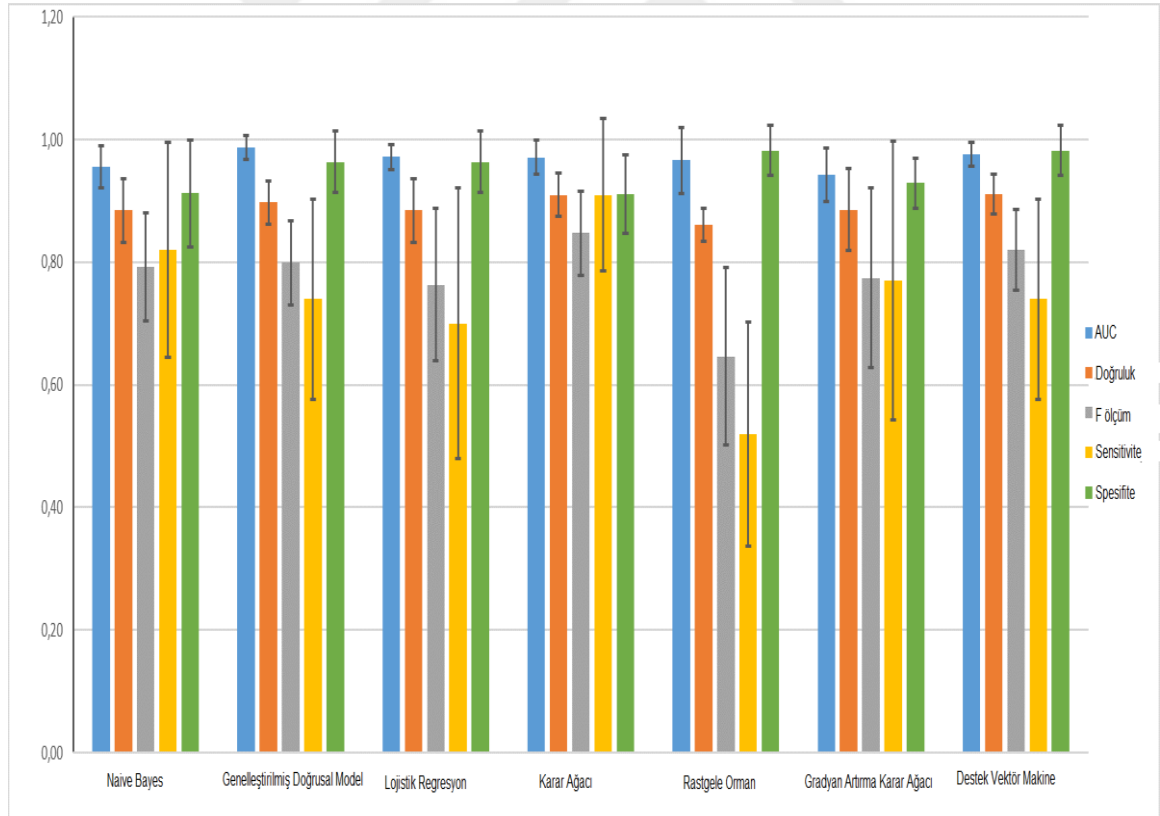
Yedi ayrı makine öğrenimi modelinin AUC değerleri birbirine benzerdi ve makine öğrenimi modellerinin PHPT riskini tahmin etmede başarılı olduğu görüldü. En yüksek AUC değeri %99 oranında GLM de görüldü. En düşük AUC ise %94 ile GBDT modeliydi.

Makine öğrenimi modelleri arasında doğruluk performansları birbirine benzerdi. En yüksek doğruluk değeri %91 ile DT ve SVM modelinde görüldü. En düşük doğruluk değeri %86 ile RF modelinde görüldü.

Makine öğrenimi modelleri arasında sensitivite oranları birbirinden farklıydı. En yüksek sensitivite %91 ile DT modeli olarak çıktı. En düşük sensitivite %52 oranında RF modeliydi.

Çalışmamızda makine öğrenimi modelleri arasında spesifite değerleri benzerdi. En yüksek spesifite %98 ile RF ve SVM modelleriydi. En düşük spesifite ise %91 ile DT ve NB modelleriydi.

Makine öğrenimi modellerinin doğruluğunu belirlemede kullanılan önemli bir ölçüt olan F1 skorları birbirinden farklıydı. En yüksek F1 skoru %85 ile DT modeli olarak çıktı. En düşük F1 skoru %65 ile RF modeliydi (Tablo 11).



Şekil-5: D vitamini içeren modellerin makine öğrenimi yöntemlerinin performans puanları.

D vitamini içeren modeller arasında PHPT riskini en iyi tahmin eden model DT modeli oldu. Karar ağacı modelinin diğer modellere göre F1 skor, doğruluk ve sensitivitesi en yüksek oranda saptandı.

Klasik istatistiksel değerlendirme yöntemi olan LR modelinin AUC değeri %97 diğer makine öğrenimi modelleri ile benzerdi. Fakat sensitivitesi %70 ve F1 skoru %76 ile en düşük ikinci model olarak karşımıza çıktı (Şekil-5).

Tablo-12: D vitamini parametresini kullanmadan makine öğrenimi modellerin performans puan karşılaştırmaları

Model	AUC	Doğruluk	Sensitivite	Spesifite	F- ölçüm	Özellik Sayısı	Özellik seti
Naive Bayes	0.89±0.11	0.81±0.10	0.35±0.25	1.00±0.00	0.75±0.26	1	Düzeltilmiş *Ca
Genelleştirilmiş Doğrusal Model	0.89±0.11	0.82±0.11	0.40±0.25	1.00±0.00	0.62±0.31	2	Düzeltilmiş *Ca, Yaş
Lojistik Regresyon	0.94±0.06	0.83±0.12	0.45±0.30	1.00±0.00	0.71±0.11	2	Düzeltilmiş *Ca, Yaş
Karar Ağacı	0.94±0.07	0.92±0.07	0.81±0.21	0.99±0.03	0.82±0.15	1	Düzeltilmiş *Ca
Rastgele Orman	0.96±0.06	0.86±0.09	0.56±0.20	0.98±0.02	0.76±0.22	4	Cinsiyet, Yaş, GFR, Düzeltilmiş *Ca
Gradyan Artırma Karar Ağacı	0.92±0.06	0.87±0.13	0.66±0.37	0.99±0.04	0.74±0.30	5	Düzeltilmiş *Ca, Yaş, *PTH, Fosfor, Cinsiyet
Destek Vektör Makine	0.94±0.06	0.80±0.12	0.18±0.21	1.00±0.00	0.68±0.12	1	Düzeltilmiş *Ca

*Ca: Kalsiyum, *PTH: Parathormon, *GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı

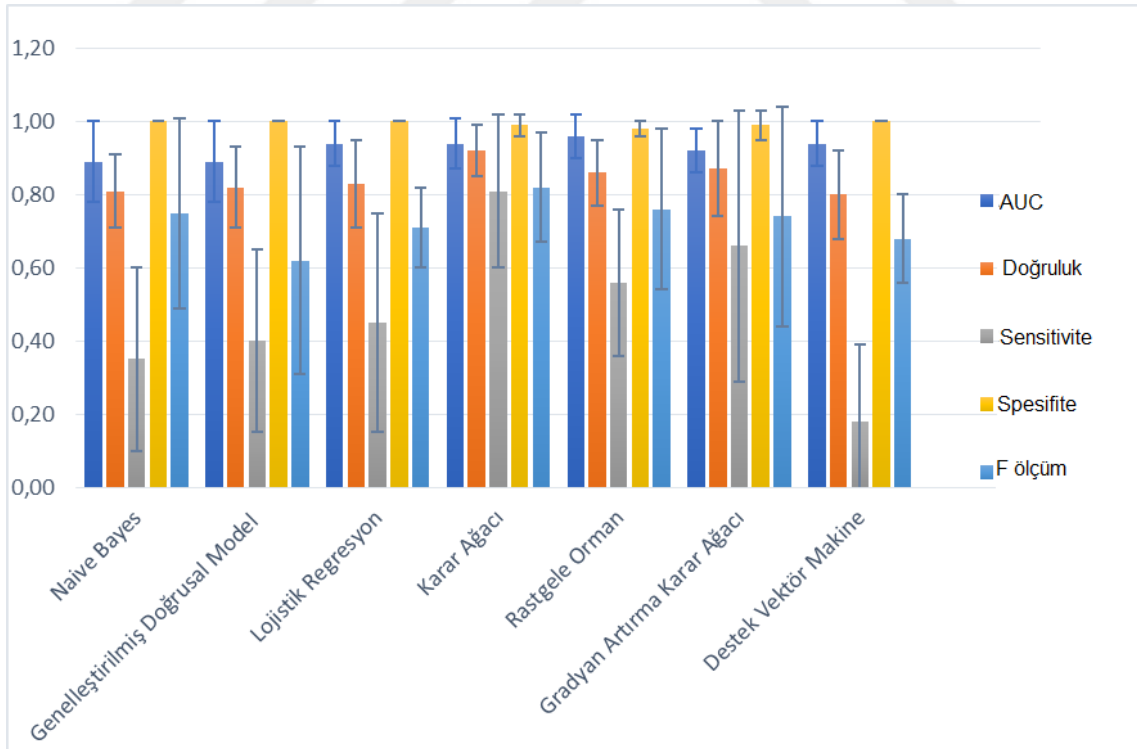
D vitamini parametresini kullanmasak bile çalışmamızda kullanılan tüm makine öğrenimi modelleri PHPT riskini tahmin etmede yine başarılı olmuştur.

Yedi makine öğrenimi modelinin yine AUC değerleri birbirine benzerdi. En yüksek AUC değeri %96 ile RF modelinde görüldü. En düşük % 89 ile GLM ve NB modeliydi.

Makine öğrenimi modelleri arasında doğruluk performansları yine birbirine benzerdi. En yüksek doğruluk performansı %92 ile DT modeliydi. En düşük doğruluk performansı %80 ile SVM modeli oldu.

Makine öğrenimi modelleri arasında sensitivite oranları birbirinden yine farklı olarak karşımıza çıktı. Fakat çalışmamızda 25-OH D vitamin parametresi kullanılmadığında sensitivite oranları daha düşük düzeylerde çıktı. En yüksek sensitivite %81 ile DT modeliydi. En düşük sensitivite %18 ile SVM modeli oldu.

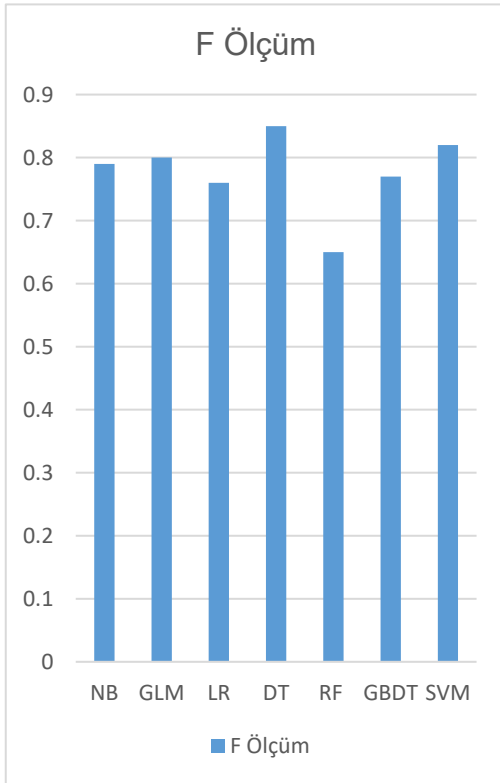
Çalışmamızda spesifite oranları benzerdi. 4 model %99.9 oranında en yüksek spesifiteye sahipti bunlar; NB, GLM, LR ve SVM modelleriydi. En düşük spesifite %98 ile RF modeliydi (Tablo-12).



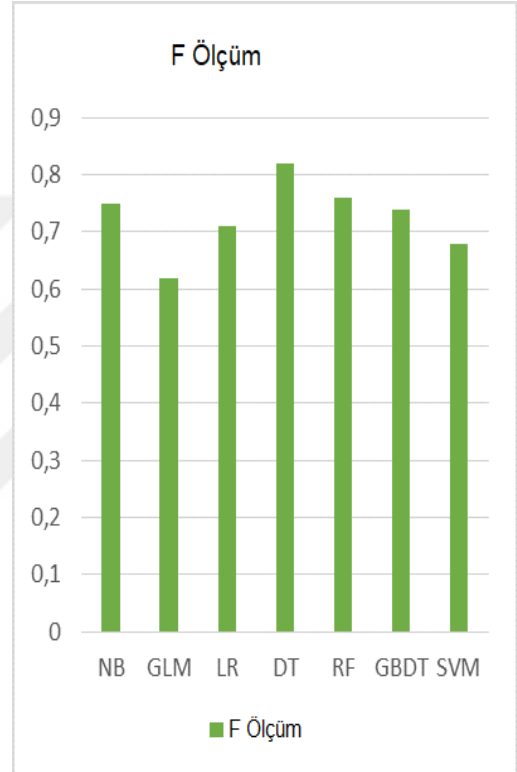
Şekil-6: D vitamini parametresini kullanmadan makine öğrenimi modellerin performans puanları

Makine öğrenimi modelleri arasında F1 skorları birbirinden farklıydı. En yüksek F1 skoru %82 ile DT modeliydi. En düşük F1 skoru %62 ile GLM oldu.

Çalışmamızda D vitamini kullanmadığımızda PHPT tahmin etmede yine en iyi model DT oldu. Karar ağacı modeli en yüksek doğruluk, sensitivite ve F1 skorlarına sahipti (Şekil-6).



Şekil-7: D vitamini kullanılan makine öğrenimi modellerinin F1 skorları



Şekil-8: D vitamini kullanılmayan makine öğrenimi modellerinin F1 skorları

*NB: Naive Bayes, *GLM: Genelleştirilmiş Doğrusal Model, *LR: Lojistik regresyon

*DT: Karar Ağacı, *RF: Rastgele Orman, *GBDT: Gradyan Artırma Karar Ağacı,

*SVM: Destek Vektör Makine

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda PHPT tahmin etmede yedi ayrı makine öğrenimi yöntemi kullandık. Çalışmamızda PHPT tahmin etmede hem D vitamini içeren hem D vitamini kullanılmadan oluşturan modellerde en iyi sonuçlar DT modelinde görüldü. Klasik istatistiksel yöntemlerde kullanılan model olan LR yönteminin performansı, D vitamini içeren modellerde sondan ikinci D vitamini kullanılmadan oluşturan modellerde ise sondan üçüncü model olarak saptandı.

Literatürde PHPT tahmin etmede makine öğrenimi metotları kullanılarak yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Literatürde, karşımıza çıkan bir çalışmada, makine öğrenimi metotları kullanarak PHPT riskini tahmin etmeye çalışmışlar. Çalışmada Bayes ağı modeli ve Bayes ağı ile birlikte adaptive boosting olduğu model başarılı olmuştur. Çalışmada bizim çalışmamızla benzer parametreler olan; yaş, cinsiyet ve preoperatif Ca, fosfor, PTH, D vitamini ve kreatinin kullanılmış. Bu çalışmada PHPT tahmin etmede adaptive boosting ile Bayes ağı birlikte kullanılmasının daha başarılı model olduğu saptanmıştır AUC %99,4 oranında çıkmıştır.[130]

ABD'li yetişkinler arasında yapılan bir çalışmada, demografik, yaşam tarzı ve biyokimyasal verilere dayalı olarak yüksek PTH düzeylerinin makine öğrenimine dayalı bir tahmin modeli oluşturmayı amaçlanmış. 8208 ABD'li yetişkinden 753'ünde yüksek PTH düzeyleri çıkmış. Makine öğrenimi metotları uygulanmış, algoritmaların arasında en yüksek AUC, %79 ile RF modelinde çıkmış. Bizim çalışmamızda D vitamin kullanılan modellerde en yüksek AUC %99 ile GLM de çıkmıştı. Fakat D vitamini olmadan çalıştırmıza makine öğrenimi modellerinde ise en yüksek AUC bu çalışmada olduğu gibi %96 ile RF modeli olarak karşımıza çıktı.[131]

Yapılan başka bir çalışmada kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, KBH ve diyabet hastalıklarının tahmin için makine öğrenimi yöntemleri kullanılmış. Fakat bu çalışmada bizim çalışmamızın aksine gelenek istatistiksel modeli olan LR diğer makine öğrenimi modellerine göre bu hastalıkları tahmin etmede istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir.[132]

Özellikle DT modeli, basitlikleri ve kolay yorumlanması nedeniyle hem teşhis hem de prognoz için popüler klinik tahmin araçlarıdır. Karar ağaçları genellikle klinisyenlerin hasta başında uygulaması için uygun bir yöntemdir. Bizim çalışmamızda da DT modeli PHPT tahmin etme de en iyi model olmuştur.[133]

Yapılan başka bir çalışmada, klinik muayene özelliklerine dayalı olarak erken koroner arter hastalığı tanısı için bir model geliştirmede farklı makine öğrenimi algoritmalarının performansları karşılaştırılmış. Karşılaştırılan performans ölçütlerine göre, SVM %88 ile AUC ve F-ölçüm RF modeli %87 ile AUC ve F-ölçüme sahip en iyi iki model olarak çıkmış. Bizim çalışmamızda D vitamini kullanılmayan modellerde en yüksek AUC değeri bu çalışmada olduğu gibi %96 ile RF modelinde saptandı.[134]

Literatürdeki bir çalışmada, acil servise başvuran yetişkin hastalardan alınan retrospektif elektronik sağlık kaydı verilerine dayanarak sepsisin erken risk tahminine yönelik modeller geliştirmek için makine öğrenimi algoritmaları kullanılmış. Bu çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi makine öğrenimi modelleri, geleneksel tarama araçlarını kullananlara kıyasla acil hastalar arasında sepsis tanısını tahmin etmede daha üstün performans göstermiştir. Çalışmada LR, gradyan artırma, RF ve yapay sinir ağı olmak üzere 4 makine öğrenimi modeli kullanılmıştır. Ancak bizim çalışmamızda en iyi performanslar DT'de iken bu çalışmada DT kullanılmamıştır. Bu çalışmada en iyi performans gösteren model AUC %93.1 ile RF olmuştur. [135]

Endokrinolojide yapay zeka uygulamaları giderek artmaktadır. Yapılan bir çalışmada tip 2 diabetes mellitus tarama ve teşhisi için makine öğrenimi yöntemleri kullanılan çalışmalar incelenmiş ve en sık uygulanan kullanılan yöntemler SVM ve NB algoritmaları olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda her iki makine öğrenimi yöntemi PHPT tahmin için kullanılmış olup performansları orta düzeyde saptanmıştır. [136]

Literatürde yapılan bir çalışmada, makine öğrenimi algoritmalarının diyabetli kişilerde albüminürinin tanısında yardımcı olabileceğini göstermiştir. Makine öğrenimi algoritmalarının, LR gibi geleneksel istatistik yöntemleriyle karşılaştırıldığında, diyabetli kişilerde albüminürinin tanısında daha iyi performans göstermiştir.[137] Bizim çalışmamızda da PHPT tahmininde makine öğrenimi modellerinden fayda görüleceği ve LR gibi klasik istatistik modellerinden daha başarılı olabileceğini saptadık.

Yapılan bir çalışmada tiroid hastalığı tahmin etme ve bu hastalıkları sınıflandırmak için makine öğrenimi modelleri kullanılmış. Bu çalışmada makine öğrenimi modellerinin performanslarına bakılmış. En iyi performans gösteren yöntem RF modeli olarak çıkmış. RF modeli %94.8 ile en yüksek doğruluk oranı saptanmış. Bizim çalışmamızda ise D vitamini kullanılan modellerde en yüksek doğruluk %91 ile DT modeli, D vitamini kullanılmayan modellerde ise doğruluk %92 ile yine DT modeli oldu. Bu çalışmada DT modeli kullanılmamıştır. [118]

Literatürdeki bir çalışmada, tip 2 diyabet için risk faktörlerini belirlemek için erken tanı ve müdahaleyi kolaylaştırmaya ve ayrıca tıbbi maliyetleri azaltmaya yardımcı olabilmek amacıyla makine öğrenimi yöntemleri kullanılmış. Yapılan bu çalışmada DT modeli bizim çalışmamızda olduğu gibi en yüksek sensitivite olan model olmuş. En yüksek AUC değeriyle en iyi model performansını başka bir model vermesine rağmen tip 2 diyabet için ilk taramada DT modeli tercih edilmiş çünkü en yüksek sensitivite ve dolayısıyla tespit oranına sahip olmasıyla bu model çalışmada üstün kabul edilmiş.[138]

Çalışmamızda D vitamin parametresini kullanmadan da PHPT tahmin etmeye çalıştık ve makine öğrenimi metotlarının performanslarını karşılaştırdık. D vitamini pratik hayatta hem pahalı bir tetkik olması ve her uzman tarafından istenememesi nedenle D vitamini olmadan tanı koymamızı kolaylaştırmak istedik. Literatürdeki yapılan başka bir çalışmada ise PTH parametresini çıkararak makine öğrenimi metotlarını kullanarak PHPT tahmin etmeye çalışmış. Bizim çalışmamızda ise her iki durumda DT modeli başarılı olurken, bu çalışmada da her iki durumda Bayes ağı modeli başarılı olmuştur.[130]

D vitamin eksikliğini tahmin etmek için de yapılan bir çalışmada da makine öğrenimi metotları kullanılmış. Bu çalışmaya 5106 yetişkin (50-84 yaş; %58 erkek) katılmış. Çalışmada yaş, cinsiyet, sosyodemografik durum, tıbbi geçmiş, kullanılan ilaçlar, D vitamini kullanımı, yaşam tarzını içeren anket soruları ve serum albümin, kreatin düzeyleri bağımsız değişkenler olarak kullanılmış. Bu çalışma makine öğrenimi yöntemlerinin, D vitamin eksikliğini ($25\text{OHD} < 50 \text{ nmol/L}$) geleneksel istatistiksel yöntemlerle benzer doğrulukta tahmin ettiği göstermiş. Fakat D vitaminin ciddi eksikliklerinde ($25\text{OHD} < 25 \text{ nmol/L}$), makine öğrenimi modelleri geleneksel istatistik modellere göre daha iyi performans gösterdiği saptanmış. D vitamin eksikliğinde ($25\text{OHD} < 50 \text{ nmol/L}$) çalışmada kullanılan beş makine öğrenimi modeli de benzer AUC değerleri saptanmış. D vitaminin ciddi eksikliklerinde ise ($25\text{OHD} < 25 \text{ nmol/L}$) en yüksek AUC değeri %93 ile lasso ve ridge regresyon düzeltmelerine dayanan elastik ağ modelinde saptanmış. [10]

6. ÇALIŞMANIN LİMİTASYONLARI

Çalışmamızın bazı sınırlamaları mevcuttur. En önemli sınırlılıklarımızdan birisi veri sayısının kısıtlılığıdır. Primer hiperparatiroidizmi tahmin etmede makine öğrenimi metotlarında veri sayısının fazla olması tahmin etme olasılığımızı arttıracaktır.

Çok sayıda makine öğrenimi yöntemi mevcuttur. Hastalıkların tanısı için yapılan çalışmalarda kullanılan yöntemler standart değildir ve birçok farklı yöntem kullanılmıştır. Ayrıca tahmin için kullanılan parametreler ve hastalıklarda birbirinden oldukça farklıdır. Bu durum kullanılan yöntemleri karşılaştırırken zorlanmaya yol açmaktadır. Ayrıca testlerin performansları da bazı çalışmalarda AUC bazı çalışmalarda doğruluk bazılarında F-ölçümü ya da sensitivite üzerinden yapılmaktadır. Bu durum kullanılan yöntemleri karşılaştırmaya zorlaştırmaktadır.

Çalışmamızda PHPT tahmin etmek ve tanı koymayı kolaylaştırmak amacıyla yola çıkıldı. Bir sonraki hedefimiz yeni bir örnekleme modellerimizi test etmektir. Bu şekilde hasta sayımızı genişleterek hem modellerimizi test edecek hem de oluşan sonuçlarla modelimiz daha da güçlenebilecektir. İlerideki planlarımızdan biri de bir bilgisayar ara yüzü ile hasta ile ilk karşılaştığında PHPT riskini olasılık olarak vermesini sağlayan bir online bilgisayar program oluşturmaktır.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza göre makine öğrenimi modelleri klasik istatistik yöntemlerinden olan LR modelinden daha yüksek performans göstererek PHPT riskini daha iyi tahmin edebileceği ortaya çıktı. En iyi performans gösteren ve en yüksek oranda PHPT tahmin eden makine öğrenimi metodu DT modeli oldu. Klasik yöntem olan LR modeli ile PHPT riskini tahmin etme performansı ikinci en düşük model olarak karşımıza çıktı.

Çalışmamızda D vitamini olmadan da PHPT tanısının makine öğrenimi yöntemleriyle başarılı bir şekilde saptanabileceğini gösterdik. Bu modeller arasında da en iyi performans gösteren yöntem yine DT modeli oldu.

Makine öğrenimi yöntemleri tıp alanında kullanılması gereken yöntemlerdir. Tanı koymada klinisyenlere çok fayda sağlayabilir. Bu nedenle makine öğrenimi yöntemleri ile ilgili daha fazla çalışma yapılmalıdır.

8. KAYNAKÇA

1. Cook MR, Pitt SC, Schaefer S, Sippel R, Chen H. A rising ioPTH level immediately after parathyroid resection: are additional hyperfunctioning glands always present? An application of the Wisconsin Criteria. *Ann Surg.* 2010 Jun;251(6):1127–30.
2. Marini F, Giusti F, Cioppi F, Maraghelli D, Cavalli T, Tonelli F, Brandi ML. Bone and Mineral Metabolism Phenotypes in MEN1-Related and Sporadic Primary Hyperparathyroidism, before and after Parathyroidectomy. *Cells.* 2021 Jul 26;10(8):1895.
3. Martínez Díaz-Guerra G, Hawkins Carranza F. [Concept, etiology and epidemiology of primary hyperparathyroidism]. *Endocrinol Nutr.* 2009 Apr;56 Suppl 1:2–7.
4. Carlson J, Schwartz N, Schragger S. Primary Hyperparathyroidism: A Case Series. *WMJ.* 2016 Aug;115(4):203–5.
5. Luboshitzky R, Chertok-Schaham Y, Lavi I, Ishay A. Cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2009 Apr;32(4):317–21.
6. Tassone F, Maccario M, Gianotti L, Baffoni C, Pellegrino M, Cassibba S, Cesario F, Magro G, Borretta G. Insulin sensitivity in normocalcaemic primary hyperparathyroidism. *Endocrine.* 2013 Dec;44(3):812–4.
7. Masi L. Primary Hyperparathyroidism. *Front Horm Res.* 2019;51:1–12.
8. Heath H, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med.* 1980 Jan 24;302(4):189–93.
9. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2009 Jul 11;374(9684):145–58.
10. Sluyter JD, Raita Y, Hasegawa K, Reid IR, Scragg R, Camargo CA. Prediction of Vitamin D Deficiency in Older Adults: The Role of Machine Learning Models. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Sep 28;107(10):2737–47.
11. Grimelius L, Bondeson L. Histopathological diagnosis of parathyroid diseases. *Pathol Res Pract.* 1995 May;191(4):353–65.

12. Johnson NA, Carty SE, Tublin ME. Parathyroid imaging. *Radiol Clin North Am.* 2011 May;49(3):489–509, vi.
13. Brown EM. Role of the calcium-sensing receptor in extracellular calcium homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jun;27(3):333–43.
14. Segersten U, Correa P, Hewison M, Hellman P, Dralle H, Carling T, Akerström G, Westin G. 25-hydroxyvitamin D(3)-1alpha-hydroxylase expression in normal and pathological parathyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jun;87(6):2967–72.
15. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, Sirkis R, Naveh-Many T, Silver J. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest.* 2007 Dec;117(12):4003–8.
16. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Feb;94(2):351–65.
17. Silva BC, Costa AG, Cusano NE, Kousteni S, Bilezikian JP. Catabolic and anabolic actions of parathyroid hormone on the skeleton. *J Endocrinol Invest.* 2011 Nov;34(10):801–10.
18. Nemeth EF. Pharmacological regulation of parathyroid hormone secretion. *Curr Pharm Des.* 2002;8(23):2077–87.
19. Brown EM, Hebert SC. Calcium-receptor-regulated parathyroid and renal function. *Bone.* 1997 Apr;20(4):303–9.
20. Corbeels K, Verlinden L, Lannoo M, Simoens C, Matthys C, Verstuyf A, Meulemans A, Carmeliet G, Van der Schueren B. Thin bones: Vitamin D and calcium handling after bariatric surgery. *Bone Rep.* 2018 Jun;8:57–63.
21. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JEM, Rejnmark L, Thakker R, D'Amour P, Paul T, Van Uum S, Shrayyef MZ, Goltzman D, Kaiser S, Cusano NE, Bouillon R, Mosekilde L, Kung AW, Rao SD, Bhadada SK, Clarke BL, Liu J, Duh Q, Lewiecki EM, Bandeira F, Eastell R, Marcocci C, Silverberg SJ, Udelsman R, Davison KS, Potts JT, Brandi ML, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and

- management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int.* 2017 Jan;28(1):1–19.
22. Clarke BL. Epidemiology of primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013;16(1):8–13.
23. Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, Nishimoto S, Liu ILA, Harari A, Haigh PI, Adams AL. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Mar;98(3):1122–9.
24. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Nov 1;103(11):3993–4004.
25. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2018 Jan 13;391(10116):168–78.
26. Costa-Guda J, Arnold A. Genetic and epigenetic changes in sporadic endocrine tumors: parathyroid tumors. *Mol Cell Endocrinol.* 2014 Apr 5;386(1–2):46–54.
27. Rao SD, Frame B, Miller MJ, Kleerekoper M, Block MA, Parfitt AM. Hyperparathyroidism following head and neck irradiation. *Arch Intern Med.* 1980 Feb;140(2):205–7.
28. Bendz H, Sjödin I, Toss G, Berglund K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy--a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J Intern Med.* 1996 Dec;240(6):357–65.
29. Boehm BO, Rosinger S, Belyi D, Dietrich JW. The parathyroid as a target for radiation damage. *N Engl J Med.* 2011 Aug 18;365(7):676–8.
30. Christensson T, Hellström K, Wengle B. Hypercalcemia and primary hyperparathyroidism. Prevalence in patients receiving thiazides as detected in a health screen. *Arch Intern Med.* 1977 Sep;137(9):1138–42.
31. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012 Feb 25;379(9817):721–8.

32. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Jun;81(6):2036–40.
33. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med.* 2005 Jan;257(1):6–17.
34. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 May 19;2:16033.
35. Miller PD, Bilezikian JP. Bone densitometry in asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2002 Nov;17 Suppl 2:N98-102.
36. Stein EM, Silva BC, Boutroy S, Zhou B, Wang J, Udesky J, Zhang C, McMahon DJ, Romano M, Dworakowski E, Costa AG, Cusano N, Irani D, Cremers S, Shane E, Guo XE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism is associated with abnormal cortical and trabecular microstructure and reduced bone stiffness in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2013 May;28(5):1029–40.
37. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts JT. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Oct;99(10):3561–9.
38. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Aug;96(8):2377–85.
39. Fitzpatrick LA, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Parathyroid hormone and the cardiovascular system. *Curr Osteoporos Rep.* 2008 Jun;6(2):77–83.
40. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med.* 1999 Oct 21;341(17):1249–55.
41. Uludag M. Preoperative Localization Studies in Primary Hyperparathyroidism. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2019;53(1):7–15.

42. Rickes S, Sitzy J, Neye H, Ocran KW, Wermke W. High-resolution ultrasound in combination with colour-Doppler sonography for preoperative localization of parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism. *Ultraschall Med.* 2003 Apr;24(2):85–9.
43. Koong HN, Choong LH, Soo KC. The role for preoperative localisation techniques in surgery for hyperparathyroidism. *Ann Acad Med Singap.* 1998 Mar;27(2):192–5.
44. Ruf J, Lopez Hänninen E, Steinmüller T, Rohlfing T, Bertram H, Gutberlet M, Lemke AJ, Felix R, Amthauer H. Preoperative localization of parathyroid glands. Use of MRI, scintigraphy, and image fusion. *Nuklearmedizin.* 2004 Jun;43(3):85–90.
45. Tay D, Das JP, Yeh R. Preoperative Localization for Primary Hyperparathyroidism: A Clinical Review. *Biomedicines.* 2021 Apr 6;9(4):390.
46. Hindié E, Ugur O, Fuster D, O'Doherty M, Grassetto G, Ureña P, Kettle A, Gulec SA, Pons F, Rubello D, Parathyroid Task Group of the EANM. 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009 Jul;36(7):1201–16.
47. Bancos I, Grant CS, Nadeem S, Stan MN, Reading CC, Sebo TJ, Algeciras-Schimmich A, Singh RJ, Dean DS. Risks and benefits of parathyroid fine-needle aspiration with parathyroid hormone washout. *Endocr Pract.* 2012;18(4):441–9.
48. Zavatta G, Clarke BL. Normocalcemic Hyperparathyroidism: A Heterogeneous Disorder Often Misdiagnosed? *JBMR Plus.* 2020 Aug;4(8):e10391.
49. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, Bandeira F, Boutroy S, Cusano NE, Dempster D, Lewiecki EM, Liu JM, Minisola S, Rejnmark L, Silva BC, Walker MD, Bilezikian JP. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Oct;99(10):3580–94.
50. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, Udesky J, Silverberg SJ. The natural history of primary hyperparathyroidism with or

without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Sep;93(9):3462–70.

51. Fuleihan GEH. Familial benign hypocalciuric hypercalcemia. *J Bone Miner Res.* 2002 Nov;17 Suppl 2:N51-56.

52. Varghese J, Rich T, Jimenez C. Benign familial hypocalciuric hypercalcemia. *Endocr Pract.* 2011;17 Suppl 1:13–7.

53. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009 Aug;(113):S1-130.

54. Saliba W, El-Haddad B. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment. *J Am Board Fam Med.* 2009;22(5):574–81.

55. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği [Internet]. [cited 2023 Mar 12]. Available from: <https://temd.org.tr/yayinlar/kitaplarimiz>

56. Arıcı DM. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji BD, Kahramanmaraş.

57. Yuen NK, Ananthakrishnan S, Campbell MJ. Hyperparathyroidism of Renal Disease. *Perm J.* 2016;20(3):15–127.

58. Rodriguez M, Felsenfeld AJ. PTH, FGF-23 and early CKD. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Nov;23(11):3391–3.

59. Pitt SC, Sippel RS, Chen H. Secondary and tertiary hyperparathyroidism, state of the art surgical management. *Surg Clin North Am.* 2009 Oct;89(5):1227–39.

60. Madorin C, Owen RP, Fraser WD, Pellitteri PK, Radbill B, Rinaldo A, Seethala RR, Shaha AR, Silver CE, Suh MY, Weinstein B, Ferlito A. The surgical management of renal hyperparathyroidism. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012 Jun;269(6):1565–76.

61. Salam SN, Khwaja A, Wilkie ME. Pharmacological Management of Secondary Hyperparathyroidism in Patients with Chronic Kidney Disease. *Drugs*. 2016 May;76(8):841–52.
62. Lorenz K, Bartsch DK, Sancho JJ, Guigard S, Triponez F. Surgical management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease--a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons. *Langenbecks Arch Surg*. 2015 Dec;400(8):907–27.
63. Krajisnik T, Björklund P, Marsell R, Ljunggren O, Akerström G, Jonsson KB, Westin G, Larsson TE. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1 α -hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol*. 2007 Oct;195(1):125–31.
64. Uludağ M. Secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease: Diagnosis, pharmacological and surgical treatment. *Sisli Etfal*. 2016 Dec 29;256–72.
65. Kültür T, Çifci A, İnanır A. Bone-minerale metabolism disorders (renal osteodystrophy) in chronic kidney disease and treatment approach. *Ortadoğu Tıp Derg*. 2016 Dec 1;8(4):214–7.
66. Cipriani C, Pepe J, Colangelo L, Minisola S. Vitamin D and Secondary Hyperparathyroid States. *Front Horm Res*. 2018;50:138–48.
67. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013 Jul;88(7):720–55.
68. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr;97(4):1153–8.
69. Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon R, Simon KC, McCullough ML, Gallicchio L, Jacobs EJ, Ascherio A, Helzlsouer K, Jacobs KB, Li Q, Weinstein SJ, Purdue M, Virtamo J, Horst R, Wheeler W, Chanock S, Hunter DJ, Hayes RB, Kraft P, Albanes D. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet*. 2010 Jul 1;19(13):2739–45.

70. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem.* 2003 Feb 1;88(2):296–307.
71. Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, Melsen F, Christiansen P, Mosekilde L. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Nov;63(5):506–13.
72. Holick MF. Evolution and function of vitamin D. *Recent Results Cancer Res.* 2003;164:3–28.
73. Dosya:D-vitamini-metabolizması.PNG - TIPLopedi [Internet]. [cited 2023 Mar 12]. Available from: <https://www.tiplopedi.com/Dosya:D-vitamini-metabolizmas%C4%B1.PNG>
74. Bouillon R, Carmeliet G, Daci E, Segaert S, Verstuyl A. Vitamin D metabolism and action. *Osteoporos Int.* 1998;8 Suppl 2:S13-19.
75. Ersoy C, Ersoy A. Vitamin D Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2023 Mar 15]; Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/doi/10.32708/uutfd.529506>
76. Haddad JG. Vitamin D--solar rays, the Milky Way, or both? *N Engl J Med.* 1992 Apr 30;326(18):1213–5.
77. Valcour A, Blocki F, Hawkins DM, Rao SD. Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Nov;97(11):3989–95.
78. Garg MK, Tandon N, Marwaha RK, Menon AS, Mahalle N. The relationship between serum 25-hydroxy vitamin D, parathormone and bone mineral density in Indian population. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Jan;80(1):41–6.
79. Cauley JA, Parimi N, Ensrud KE, Bauer DC, Cawthon PM, Cummings SR, Hoffman AR, Shikany JM, Barrett-Connor E, Orwoll E, Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of hip and nonspine fractures in older men. *J Bone Miner Res.* 2010 Mar;25(3):545–53.

80. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Glowacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA*. 1999 Apr 28;281(16):1505–11.
81. Dattani MT, Brook CGD, editors. *Brook's clinical pediatric endocrinology*. Seventh Edition. Hoboken, NJ: Wiley; 2020. 1 p.
82. Clark R, Johnson R. Malabsorption Syndromes. *Nurs Clin North Am*. 2018 Sep;53(3):361–74.
83. Mustalahti K, Collin P, Sievänen H, Salmi J, Mäki M. Osteopenia in patients with clinically silent coeliac disease warrants screening. *Lancet*. 1999 Aug 28;354(9180):744–5.
84. Jorde R, Saleh F, Sundsfjord J, Haug E, Skogen B. Coeliac disease in subjects with secondary hyperparathyroidism. *Scand J Gastroenterol*. 2005 Feb;40(2):178–82.
85. Wang L, Nancollas GH, Henneman ZJ, Klein E, Weiner S. Nanosized particles in bone and dissolution insensitivity of bone mineral. *Biointerphases*. 2006 Sep;1(3):106–11.
86. Bailey DA, Martin AD, McKay HA, Whiting S, Mirwald R. Calcium accretion in girls and boys during puberty: a longitudinal analysis. *J Bone Miner Res*. 2000 Nov;15(11):2245–50.
87. McCormick CC. Passive diffusion does not play a major role in the absorption of dietary calcium in normal adults. *J Nutr*. 2002 Nov;132(11):3428–30.
88. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Jan;5 Suppl 1:S23-30.
89. Shokry G, Morkos M. Calcium Challenge to Confirm Secondary Hyperparathyroidism Caused by Decreased Calcium Intake. *Endocrine Practice*. 2022 Oct 1;28(10):1069–71.
90. Önder M, Ağraş Pİ, Arikan Fİ, Kurt Ü, Dallar Y. İdiyopatik Hiperkalsiürik Çocukların Kemik Yoğunluğunun Değerlendirilmesi.

91. Worcester EM, Coe FL. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. *Semin Nephrol.* 2008 Mar;28(2):120–32.
92. Coe FL, Canterbury JM, Firpo JJ, Reiss E. Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Invest.* 1973 Jan;52(1):134–42.
93. Ralston SH, Corral-Gudino L, Cooper C, Francis RM, Fraser WD, Gennari L, Guañabens N, Javaid MK, Layfield R, O'Neill TW, Russell RGG, Stone MD, Simpson K, Wilkinson D, Wills R, Zillikens MC, Tuck SP. Diagnosis and Management of Paget's Disease of Bone in Adults: A Clinical Guideline. *J Bone Miner Res.* 2019 Apr;34(4):579–604.
94. Paget's disease of bone: updates for clinicians - PubMed [Internet]. [cited 2023 Mar 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31574000/>
95. Chapuy MC, Zucchelli P, Meunier PJ. [Parathyroid function in Paget's disease of bone]. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1982 Feb;49(2):99–102.
96. Uludag M. Hypocalcemia after thyroid and parathyroid surgery and its' treatment. *Sisli Etfal.* 2014 Sep 30;161–75.
97. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Bandeira F, Griz L, Chaves N, Carvalho NC, Borges LM, Lazaretti-Castro M, Borba V, Castro LC de, Borges JL, Bilezikian J. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism--a scientific statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013 Aug;57(6):406–24.
98. Sho S, Kuo EJ, Chen AC, Li N, Yeh MW, Livhits MJ. Biochemical and Skeletal Outcomes of Parathyroidectomy for Normocalcemic (Incipient) Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2019 Feb;26(2):539–46.
99. Naramala S, Dalal H, Adapa S, Hassan A, Konala VM. Lithium-induced Hyperparathyroidism and Hypercalcemia. *Cureus.* 2019 May 2;11(5):e4590.
100. Srivastava T, Jafri S, Truog WE, Sebestyen VanSickle J, Manimtim WM, Alon US. Successful Reversal of Furosemide-Induced Secondary Hyperparathyroidism With Cinacalcet. *Pediatrics.* 2017 Dec;140(6):e20163789.

101. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Oct;99(10):3570–9.
102. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Thapa P, Hathcock MA, Melton LJ, Wermers RA. Thiazide-Associated Hypercalcemia: Incidence and Association With Primary Hyperparathyroidism Over Two Decades. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Mar;101(3):1166–73.
103. Reid IR, Billington EO. Drug therapy for osteoporosis in older adults. *Lancet.* 2022 Mar 12;399(10329):1080–92.
104. Tong GM, Rude RK. Magnesium deficiency in critical illness. *J Intensive Care Med.* 2005;20(1):3–17.
105. Zia AA, Kamalov G, Newman KP, McGee JE, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Sun Y, Gerling IC, Weber KT. From aldosteronism to oxidative stress: the role of excessive intracellular calcium accumulation. *Hypertens Res.* 2010 Nov;33(11):1091–101.
106. Miller PD, Krebs RA, Neal BJ, McIntyre DO. Hypomagnesemia. Suppression of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *JAMA.* 1979 Feb 16;241(7):722–3.
107. Linglart A, Levine MA, Jüppner H. Pseudohypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018 Dec;47(4):865–88.
108. Hirai T, Nakashima A, Takasugi N, Yorioka N. Association of nodular hyperplasia with resistance to cinacalcet therapy for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2010 Dec;14(6):577–82.
109. Okada M, Tominaga Y, Izumi K, Nobata H, Yamamoto T, Hiramitsu T, Tsujita M, Goto N, Nanmoku K, Watarai T, Uchida K. Tertiary hyperparathyroidism resistant to cinacalcet treatment. *Ther Apher Dial.* 2011 Jun;15 Suppl 1:33–7.

110. Kerby JD, Rue LW, Blair H, Hudson S, Sellers MT, Diethelm AG. Operative treatment of tertiary hyperparathyroidism: a single-center experience. *Ann Surg*. 1998 Jun;227(6):878–86.
111. Kilgo MS, Pirsch JD, Warner TF, Starling JR. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: surgical strategy. *Surgery*. 1998 Oct;124(4):677–83; discussion 683-684.
112. erdincuzun. 01. Makine Öğrenmesi [Internet]. Erdinç Uzun. 2016 [cited 2023 Mar 26]. Available from: https://erdincuzun.com/makine_ogrenmesi/makine-ogrenmesi-metotlari/
113. Aykut A. Makine Öğrenmesi (Machine Learning) Nedir? • Turhost Blog [Internet]. Turhost Blog. 2020 [cited 2023 Mar 26]. Available from: <https://blog.turhost.com/makine-ogrenmesi-machine-learning-nedir/>
114. Handelman GS, Kok HK, Chandra RV, Razavi AH, Lee MJ, Asadi H. eDoctor: machine learning and the future of medicine. *J Intern Med*. 2018 Dec;284(6):603–19.
115. Salgado CM, Vieira SM, Mendonca LF, Finkelstein S, Sousa JMC. Ensemble fuzzy models in personalized medicine: Application to vasopressors administration. *Eng Appl Artif Intell*. 2016 Mar;49:141–8.
116. Weng SF, Reys J, Kai J, Garibaldi JM, Qureshi N. Can machine-learning improve cardiovascular risk prediction using routine clinical data? *PLoS One*. 2017;12(4):e0174944.
117. Dagliati A, Marini S, Sacchi L, Cogni G, Teliti M, Tibollo V, De Cata P, Chiovato L, Bellazzi R. Machine Learning Methods to Predict Diabetes Complications. *J Diabetes Sci Technol*. 2018 Mar;12(2):295–302.
118. Alyas T, Hamid M, Alissa K, Faiz T, Tabassum N, Ahmad A. Empirical Method for Thyroid Disease Classification Using a Machine Learning Approach. *Biomed Res Int*. 2022;2022:9809932.
119. Yu KH, Zhang C, Berry GJ, Altman RB, Ré C, Rubin DL, Snyder M. Predicting non-small cell lung cancer prognosis by fully automated microscopic pathology image features. *Nat Commun*. 2016 Aug 16;7:12474.

120. Lindley DV. Fiducial Distributions and Bayes' Theorem. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. 1958 Jan;20(1):102–7.
121. Uddin S, Khan A, Hossain ME, Moni MA. Comparing different supervised machine learning algorithms for disease prediction. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2019 Dec 21;19(1):281.
122. Cox DR. The Regression Analysis of Binary Sequences. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. 1958;20(2):215–32.
123. Gao T, Xu P, Chen R, Wang XC, Dzakpasu M. Environmental risk assessment by using disability adjusted life year via constructing of a generalized linear model for morbidity estimation of waterborne pathogens. *J Environ Manage*. 2021 Dec 1;299:113566.
124. Cortes C, Vapnik V. Support-vector networks. *Mach Learn*. 1995 Sep 1;20(3):273–97.
125. Ho TK. Random decision forests. In: *Proceedings of 3rd International Conference on Document Analysis and Recognition*. 1995. p. 278–82 vol.1.
126. Quinlan JR. Induction of decision trees. *Mach Learn*. 1986 Mar;1(1):81–106.
127. XGBoost | *Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining [Internet]*. [cited 2023 Apr 1]. Available from: <https://dl.acm.org/doi/abs/10.1145/2939672.2939785>
128. Dinh A, Miertschin S, Young A, Mohanty SD. A data-driven approach to predicting diabetes and cardiovascular disease with machine learning. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2019 Nov 6;19(1):211.
129. Goutte C, Gaussier E. A Probabilistic Interpretation of Precision, Recall and F-Score, with Implication for Evaluation. In: Losada DE, Fernández-Luna JM, editors. *Advances in Information Retrieval*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2005. p. 345–59. (Lecture Notes in Computer Science).
130. Somnay YR, Craven M, McCoy KL, Carty SE, Wang TS, Greenberg CC, Schneider DF. Improving diagnostic recognition of primary hyperparathyroidism with machine learning. *Surgery*. 2017 Apr;161(4):1113–21.

131. Kato H, Hoshino Y, Hidaka N, Ito N, Makita N, Nangaku M, Inoue K. Machine Learning-Based Prediction of Elevated PTH Levels Among the US General Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Nov 25;107(12):3222–30.
132. Nusinovici S, Tham YC, Chak Yan MY, Wei Ting DS, Li J, Sabanayagam C, Wong TY, Cheng CY. Logistic regression was as good as machine learning for predicting major chronic diseases. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2020 Jun 1;122:56–69.
133. Bi Q, Goodman KE, Kaminsky J, Lessler J. What is Machine Learning? A Primer for the Epidemiologist. *American Journal of Epidemiology.* 2019 Dec 31;188(12):2222–39.
134. Garavand A, Salehnasab C, Behmanesh A, Aslani N, Zadeh AH, Ghaderzadeh M. Efficient Model for Coronary Artery Disease Diagnosis: A Comparative Study of Several Machine Learning Algorithms. *J Healthc Eng.* 2022;2022:5359540.
135. Kijpaisalratana N, Sanglertsinlapachai D, Techaratsami S, Musikatavorn K, Saoraya J. Machine learning algorithms for early sepsis detection in the emergency department: A retrospective study. *Int J Med Inform.* 2022 Apr;160:104689.
136. Abhari S, Niakan Kalhori SR, Ebrahimi M, Hasannejadasl H, Garavand A. Artificial Intelligence Applications in Type 2 Diabetes Mellitus Care: Focus on Machine Learning Methods. *Healthc Inform Res.* 2019 Oct;25(4):248–61.
137. Khitan Z, Nath T, Santhanam P. Machine learning approach to predicting albuminuria in persons with type 2 diabetes: An analysis of the LOOK AHEAD Cohort. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2021 Nov 30;23(12):2137–45.
138. Xie Z, Nikolayeva O, Luo J, Li D. Building Risk Prediction Models for Type 2 Diabetes Using Machine Learning Techniques. *Prev Chronic Dis.* 2019 Sep 19;16:E130.