

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PARATİROİD HİPERPLAZİ VE ADENOM PATOLOJİK
TANISI OLAN HASTALARDA PARATHORMON DÜZEYİ
İLE LOMBER KEMİK YOĞUNLUĞU İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Salih GÖLCÜKLÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN

MALATYA 2015

ÖZET

Amaç: Primer hiperparatiroidizm paratiroid bezlerinin fazla miktarda parathormon salgılaması ve buna bağlı gelişen hiperkalsemi ile ortaya çıkan klinik tablodur. Önceleri çoğunlukla ağır kemik ve böbrek semptomları ile tanı konulurken, iyileşen koşullar nedeni ile günümüzde hastaların büyük bir kısmı asemptomatik dönemde tanı alabilmektedir. Cerrahi tedavi; paratiroid adenomu, hiperplazi ve karsinomunun neden olduğu primer hiperparatiroidizmde öncelikli ve küratif bir tedavi şeklidir. Bu çalışmamızda son 6 yıllık primer hiperparatiroidi nedeniyle kliniğimizde tanı alan, tedavi ve takipleri yapılan 38 hastada parathormon düzeyi ile lomber kemik yoğunluğu(KMY) arasındaki ilişkinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma 2009 ile 2015 yılları arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları(Endokrinoloji) Ana Bilim Dalı'nda primer hiperparatiroidi nedeni ile tedavi edilen 38 hastada yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, DEXA yöntemi ile ölçülen lomber KMY değerleri, plazma kalsiyum ve fosfor düzeyleri, patoloji değerlendirme raporları incelendi. Hastaların patoloji tanılarına göre PTH düzeyi ile lomber KMY verileri değerlendirildi.

Bulgular: Bu çalışmaya alınan 38 hastanın 4'ü erkek ve 34 kadın idi. Hastaların preop ortalama Ca⁺⁺ düzeyi 11,51 mg/dl idi. Minimum Ca⁺⁺ düzeyi 8,90 mg/dl iken maksimum düzey 13,10 mg/dl idi. Ortalama fosfor düzeyi 2,43 mg/dl olan hastalarda minimum düzey 1,20 mg/dl ve maksimum düzey 4,50 mg/dl idi. Bakılan PTH minimum düzeyi 68,10 pg/ml ve maksimum düzeyi 1802 pg/ml iken ortalama 420,23 pg/ml olarak tespit edildi. Hastaların DEXA yöntemi ile bakılan lomber kemik yoğunluğu verilerine göre başvuru anında 14 hastada osteopeni bulundu(%36). Osteoporozu olan hasta sayısı 16 idi(%42). DEXA sonucu normal olan hasta sayısı 8 idi(%21). Adenom patolojik tanısı olan ve ortalama Ca⁺⁺ değeri 11,43 mg/dl olan hastaların minimum Ca⁺⁺ düzeyi 9,60 mg/dl ve maksimum düzey 12,80 mg/dl olarak tespit edildi. Fosfor ortalama olarak 2,46 mg/dl idi ve minimum düzeyi 1,30 mg/dl iken maksimum düzeyi ise 4,50 mg/dl idi. Tüm adenom gruplarında bakılan D vitamin düzeyi ortalaması 16,51

ng/ml iken minimum 4,47 ng/ml ve maksimum 51,57 ng/ml olarak tespit edildi. Hiperplazi grubunda bakılan Ca⁺⁺ düzeyi ortalaması 11,75 mg/dl iken minimum Ca⁺⁺ düzeyi 10,40 mg/dl ve maksimum düzeyi ise 13,10 mg/dl olarak kaydedildi. Yine hiperplazi grubunda bakılan fosfor düzeyi ortalaması 2,30 mg/dl idi. Fosfor minimum düzeyi 2,0 mg/dl ve maksimum düzeyi de 2,60 mg/dl olarak tespit edildi. Yapılan değerlendirmede paratiroid adenom ve hiperplazi tanılı hastaların PTH ve DEXA verilerinin karşılaştırılmasında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Bu çalışmada paratiroid adenom ve hiperplazi tanısı olan hastalarda PTH düzeyi ve lomber kemik yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Anahtar sözcükler: hipokalsemi, kemik yoğunluğu, primer hiperparatiroidi, adenom, hiperplazi

ABSTRACT

Aim: Primary hyperparathyroidism is a clinical entity characterised by hypercalcemia due to excessive production of parathormone from parathyroid glands. Although previously diagnosed with mainly imposing heavy bone and kidney symptoms, today due to improved conditions a majority of patients can be diagnosed in asymptomatic patients. Surgical treatment is a primary form of treatment and curative for primary hyperparathyroidism caused by hyperplasia, parathyroid adenoma and carcinoma. In this study, we retrospectively evaluated 38 patients with primary hyperparathyroidism who treated in our clinics in last 6 years.

Materials and Methods: A total of 38 patients with primary hyperparathyroidism who treated in the Endocrinology department of Inonu University Faculty of Medicine were included in this retrospective study. Age, gender, lumbar spine bone mineral density, calcium, phosphorus and pathology laboratory findings of these patients were evaluated. The relationship between PTH levels and bone mineral density of the lumbar spine were evaluated retrospectively.

Results: Patients mean calcium level was 11.51 mg/dl. The minimum level of calcium was 8.90 mg/dl and maximum level was observed as 13.10 mg/dl. The average phosphorus level in patients was 2.43 mg/dl and maximum level was 4.50 mg/dl, while the minimum level of 1.20 mg/dl phosphorus. PTH minimum level was 68.10 pg/ml. PTH maximum level was 1802 pg/ml and the average PTH level was determined as 420.23 pg/ml. According to the DEXA bone density score, using WHO criterias, 14 patients were diagnosed as osteopenia, 16 patients were diagnosed as osteoporosis and DEXA score of 8 patients were in normal limits. Average calcium level in patients with pathological diagnosis of adenoma was 11.43 mg/dl. While the low calcium level in these patients was found 9.60 mg/dl, maximum level of calcium was 12.80 mg/dl. The average phosphorus level was 2.46 mg/dl and the lowest level of 1.30 mg/dl and the maximum of phosphorus level was 4.50 mg/dl. The average level of vitamin D was 16.51 ng/ml, it was determined as minimum 4.47 ng/ml and maximum level 51.57 ng/ml. The average calcium level in patients with a diagnosis of hyperplasia was 11.75 mg/dl. While the lowest of calcium level was 10.40 mg/dl, and the highest level was

recorded as 13.10 mg/dl. The average level was 2.30 mg/dl of phosphorus detected in hyperplasia group. The lowest phosphorus level was 2.0 mg/dl and the highest level was 2.60 mg/dl. In statistical analysis; there were no significant difference between the PTH levels and DEXA score in patients with parathyroid adenoma and hiperplasia.

Conclusion: Our results showed that there is no statistically significant difference between parathyroid hiperplasia and adenoma as regard to PTH levels and DEXA score.

Key words: Hypocalcemia, bone mineral densitometry, primary hyperparathyroidism

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2-1. Tarihçe	3
2-2. Paratiroid Bezinin Anatomisi.....	3
2-3. Paratiroid Bezinin Embriyolojisi	5
2-4. Paratiroid Bezinin Histolojik Yapısı	6
2-4-1. Paratiroid Bez Makroskopik Yapısı	6
2-4-2. Paratiroid Bez Mikroskopik Yapısı.....	6
2-5. Fizyoloji.....	7
2-5-1. Parathormon Fizyolojik Kontrolü	8
2-5-1-1. Ekstrasellüler Kalsiyum Metabolizması	8
2-5-1-2. Magnezyum Metabolizması	8
2-5-1-3. D Vitamini Metabolizması	9
2-5-2. Parathormonun Etkileri	9
2-5-2-1. Parathormonun Kemik Dokusu Üzerine Etkileri.....	10
2-5-2-2. Parathormonun Böbrek Üzerine Etkileri.....	11
2-5-2-3. Parathormonun Barsak Sistemi Üzerine Etkileri.....	12
2-5-2-4. Parathormonun Diğer Etkileri	12
2-6. Parathormon Fizyopatolojisi.....	13
2-7. Parathormonun Ölçüm Metodları	14
2-8. Paratiroid Bezi Hastalıkları.....	14
2-8-1. Primer Hiperparatiroidi Patofizyolojisi	15

2-8-1-1 Etiyoloji.....	15
2-8-1-2. Klinik Bulgular	16
2-8-1-2-1. Renal Bulgular.....	17
2-8-1-2-2. İskelet Bulguları	17
2-8-1-2-3. Gastrointestinal Sistem Bulguları.....	17
2-8-1-2-4. Nöromusküler Bulgular	18
2-8-1-2-5 Psikiyatrik Bulgular	18
2-8-1-3. Laboratuar Bulguları.....	18
2-8-1-4. Primer Hiperparatiroidide Tanı	19
2-8-1-5. Primer Hiperparatiroidide Ayırıcı Tanı.....	20
2-8-2. Sekonder ve Tersiyer Hiperparatiroidi.....	21
2-8-3. Hipoparatiroidi ve Etiyolojisi	21
2-9. Paratiroid Bezlerinin Preoperatif Lokalizasyonu	22
2-9-1.Non-invaziv Yöntemler	22
2-9-2. İnvaziv Yöntemler.....	23
2-10. Paratiroid Hastalıklarının Tedavisi.....	24
2-10-1. Medikal Tedavi	25
2-10-2.Cerrahi Tedavi	27
2-10-3.Cerrahi Girişim ve Amaç.....	28
2-10-4. Konvansiyonel Eksplozasyon	29
2-10-5. Paratiroid Rezeksiyonu.....	30
2-10-6. Video-Assisted Paratiroidektomi ve Laparoskopik Girişim.....	30
2-11.Yeni Tedavi Yaklaşımları.....	31
2-12. Cerrahi Komplikasyonları ve Postoperatif İzlem.....	31
3.GEREÇ ve YÖNTEM	33
3-1. Çalışma Modeli	33
3-2. Hastalar	33
3.3. Patolojik İnceleme	33
3.4. İstatistiksel Analiz	34
4.BULGULAR.....	35
4.1. Bulgular.....	35
5. TARTIŞMA	40

6. SONUÇ ve ÖNERİLER	42
7. KAYNAKLAR.....	44
ÖZGEÇMİŞ.....	50

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Primer hiperparatiroidide kimyasal profil	19
Tablo 2.2. Hiperkalsemi nedenleri	20
Tablo 2.3. Asemptomatik PHPT'li hastalarda medikal tedavi ile izlenme kriterleri.....	25
Tablo 2.4. Cerrahi uygulanmayan PHPT hastalarında izlem rehberlerinin kıyaslanması.....	26
Tablo 4.1. Cerrahi Sonrası Patoloji Sonuçları.....	37
Tablo 4.2. Tanımlayıcı İstatistiksel Analiz Sonuçları	37
Tablo 4.3. Spearman Sıra(Rank) Korelasyon Analiz Sonuçları	37
Tablo 4.4. Paratiroid Adenom Tanısı Olan Hastaların Tanımlayıcı İstatistiksel Analiz Sonuçları.....	38
Tablo 4.5. Paratiroid Hiperplazi Tanısı Olan Hastaların Tanımlayıcı İstatistiksel Analiz Sonuçları.....	38
Tablo 4.6. Paratiroid Adenom Ve Hiperplazi Hastalarında Mann-Whitney U Test İle Gruplar Arasında İlişkinin Değerlendirilmesi.....	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Paratiroid bezlerinin normal anatomik yerleşimi (Gray's anatomi)	4
Şekil 2. Üst ve alt paratiroid bezlerinin embriyonik ektopik yerleşimlerinde izledikleri yollar	5
Şekil 3. Paratiroid bezinin histolojisi.....	7
Şekil 4. Ca ⁺⁺ , PTH ve Vitamin D arasındaki ilişki	13

KISALTMALAR

ALP	: Alkalen Fosfataz
BUN	: Kan Üre Azotu
HT	: Hipertansiyon
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
Ca⁺⁺	: Kalsiyum
P	: Fosfor
Cr	: Kreatinin
DEXA	: Dual Energy X-Ray Absorptiometry
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
PHPT	: Primer hiperparatiroidi
MEN	: Multiple Endokrin Neoplazi
Mg	: Magnezyum
PTH	: Parathormon
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
BT	: Bilgisayarlı tomografi
USG	: Ultrasonografi

1. GİRİŞ

Primer hiperparatiroidi (PHPT), sık rastlanan endokrin hastalıklardan olup, bir veya daha fazla sayıda bezin aşırı parathormon salgılaması ile oluşan, klinik tablosu asemptomatik PTH yüksekliğinden, ağır hiperkalsemi ve Ca^{++} yüksekliğine bağlı gelişen ikincil bozukluklara kadar değişen yaygın bir endokrin bozukluktur. Kırk yaşın üzerinde her 500 kadından birinde, 2000 erkekte de birinde rastlanır(1).

PHPT'si olan hastaların (% 85-90) gibi çoğunluğunda neden tek bir paratiroid bezini tutan adenom, % 10-15 hastada hiperplazi ve % 1-2 hastada paratiroid karsinomudur(2). PHPT'de temel problem artmış parathormona (PTH) bağlı görülen hiperkalsemidir. PHPT'nin klinik belirti ve bulguları kronik hiperkalseminin ve yüksek seviyede seyreden PTH'nin hedef organlar üzerindeki etkileriyle meydana gelir. PHPT ilk dönemler sadece kemik yapıların hastalığı olarak görülmüş olsada daha sonra yaygın bir metabolik ve endokrin problem olduğu teyit edilmiştir. Hiperparatiroidili hastaların klinik başvurularında genellikle halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük, yaygın kas ve kemik ağrısı gibi hastalığa özel olmayan yakınmalar olduğundan, bu hastalar tanı almadan önce farklı kliniklerde uzun süre mevcut yakınmalara yönelik medikal tedavi görmektedir. Günümüzde serum Ca^{++} ölçümünün rutin laboratuvar biyokimya tetkiklerinde yer alması hiperkalseminin erken dönemlerde ve klinik belirtilere yol açmadan saptanabilmesine imkan sağlamıştır.

PHPT'de cerrahi olarak standart yaklaşım çift taraflı boyun explorasyonudur(ÇBE). İki taraflı boyun eksplorasyonu ile ilk başarılı paratiroidektomi cerrahisi 1925 yılında Felix Mandl tarafından Viyana'da Primer Hiperparatiroidisi ve Osteitis Fibroza Sistikası olan bir hastaya yapılmıştır(3). Ancak özellikle son yıllarda geliştirilen yeni teknik ve tedavi yaklaşımları nedeni ile iki taraflı boyun eksplorasyonu önerenlerin sayısı azalır iken, başta Sestamibi sintigrafisi ve ultrasonografi(USG) olmak üzere görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılması ile morbidite ve maliyetin daha düşük olduğu tek taraflı boyun eksplorasyonu ya da direkt paratiroid adenomuna yönelik girişim olan minimal invaziv cerrahi savunucularının sayısı giderek artmıştır(4,22,59).

Hiperparatiroidizmin tanı ve tedavisinin başarılı olabilmesi multidisipliner yaklaşım gerektirir. Bunun için; endokrinoloji, radyoloji, nükleer tıp ve genel cerrahi birimlerinin ortak çalışması gereklidir. Post-op dönemde nüks ve inatçı hiperkalsemi gibi ciddi sorunlarla karşılaşılması için ameliyatı yapan cerrahi ekibin özellikle endokrin cerrahisinde deneyimli olması başarının en önemli şartıdır.

Primer hiperparatiroidide erken dönemlerde kemik hastalığına ait bulgu saptanmayabilir veya kemik tutulumları hafif olabilir. Hastalığın erken dönemlerinde kalça ve vertebra kemik mineral yoğunluklarında belirgin düşmeler gözlenmez ancak ileri dönemlerde hastalarda etkilenme daha belirgindir.

PTH ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişki konusunda halen net veriler yoktur. Bu konuda tartışmalar halen devam ettiği için bizde çalışmamızda patolojik olarak paratiroid adenom ve hiperplazisi sonucu primer hiperparatiroidi tanısı konmuş hastalarda PTH ile lomber kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2-1.Tarihçe

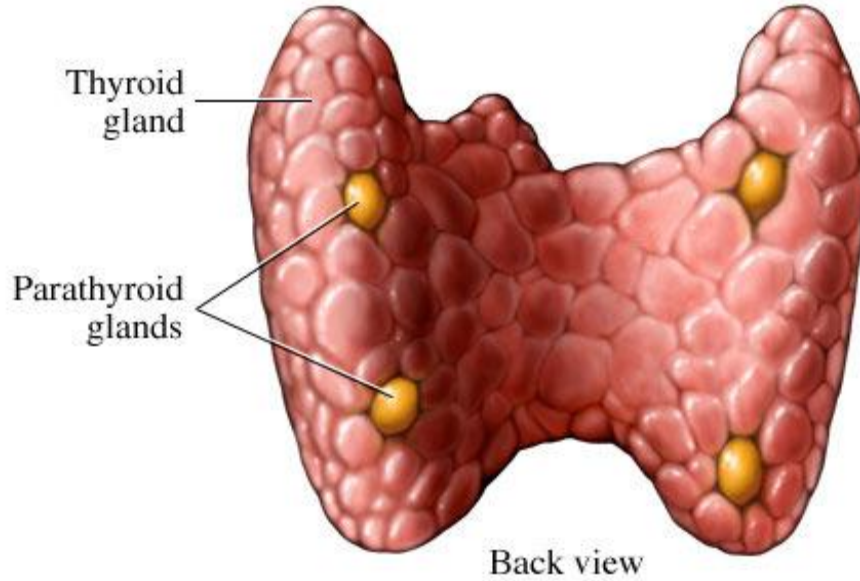
Paratiroid bezlerinin tanınması ve biyolojik özelliklerinin belirlenmesi, tiroid bezinin tanımlanmasından sonra olmuştur. Bundan dolayı da bezin isimlendirilmesi tiroid bezine dayanılarak yapılmıştır. Paratiroid bezi, ondokuzuncu yüzyılın sonlarına doğru keşfedildi (1855, Remak). 1864 yılında Virchow, paratiroidlerin strüktürlerini yayınlamıştır. 1880’de Sandström 4 paratiroid bezi ve onların tiroid ile ilişkisini betimlemiş, bu bezlere “Paratiroid” adını vermiştir. Fakat paratiroidlerin tiroide ait embriyolojik kalıntılar olduğunu zannetmiştir. 1891’de Gley paratiroidlerin fonksiyon açısından tiroidden farklı olduğunu gösterdi ve köpek, kedi gibi hayvanlarda paratiroidlerin alınmasından sonra ölümcül olan tetanilerin ortaya çıktığını, bu durumdan korunmak için de bu bezlerin çıkarılmaması gerektiğini göstermiştir. 1904 yılında Erdheirn paratiroidektomi yapılan farelerin kesici dişlerindeki hatalı kalsifikasyonu göstererek paratiroid bezleri ile kalsiyum metabolizması arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır(5). 1907 yılında Halsted ve Evans paratiroidlerin cerrahi anatomisini detaylı biçimde yayınlamışlardır. Yayımlanan makalede paratiroidlerin end arterle beslendikleri ve tiroid operasyonlarında paratiroid infarktının, hipokalsemi için potansiyel risk olduğunu ilk kez bildirmişlerdir(6). Bilinen ilk paratiroidektomi ameliyatını 1925 yılında Viyana’da Felix Mandl gerçekleştirmiştir(3).

2-2. Paratiroid Bezinin Anatomisi

Paratiroid bezlerin ortalama büyüklükleri 5x3x1 mm. kadar olup, boyutları 12x2x1 mm. ve 2x2x1 mm. arasında değişir. Her bir bezin ağırlığı 10 mg. ile 80 mg. arasında değişmekle beraber ortalama 35-40 mg’dır. Genellikle üst bezler alt bezlere göre daha küçüktür(7,8). Az sayıda varyasyon bulunmakla beraber insanlarda çoğunlukla 4 paratiroid bezi vardır. Bezlerin genellikle ikisi altta, ikisi de üstte bulunur (Şekil 1). Bez varyasyonları sayısal ve lokalizasyonla ilişkili olabilir. 527 otopsinin

çalışıldığı bir seride Gilmour; vakaların % 80'inde 4 paratiroid bezi, % 23'ünde 3 bez ve % 6'sında 5 bez tespit ettiğini bildirmiştir(9). Wang 160 otopside % 1,9 oranında 5 bez ve % 0,6 oranında 6 bez tespit etmiştir(10). Alveryd 354 otopsi tetkiki sonucu % 90,6 oranında 4 bez ve % 3,7 oranında 5 bez bulmuştur(11). Ayrıca mediasten gibi ektopik yerleşimde görülebilir(7).

Boyun orta hattı, trakea arkası, farenks veya çene köşesi gibi ektopik yerleşimleri çok nadirdir(%1). Paratiroid bezlerin arteriyel kanlanmaları inferiyor tiroid arterinden sağlanır. Ancak % 15 oranında üst paratiroidler superior tiroid arterinden ya da % 5 gibi bir oranda bu iki arterin anastomozlarından kanlanır. Eğer superiyor tiroid arteri, üst paratiroidin kanlanmasını sağlarsa mutlaka bezin posteriyorundan giriş yapan bir arter şeklindedir. Venöz drenajları superiyor, orta ve inferiyor tiroid venlerine olur. Bu venler de derin juguler vene dökülürler. Lenfatik drenajı ise tiroid ve timus bezlerinden gelenlerle birlikte derin servikal lenf nodlarına ve paratrakeal lenf bezlerinedir.



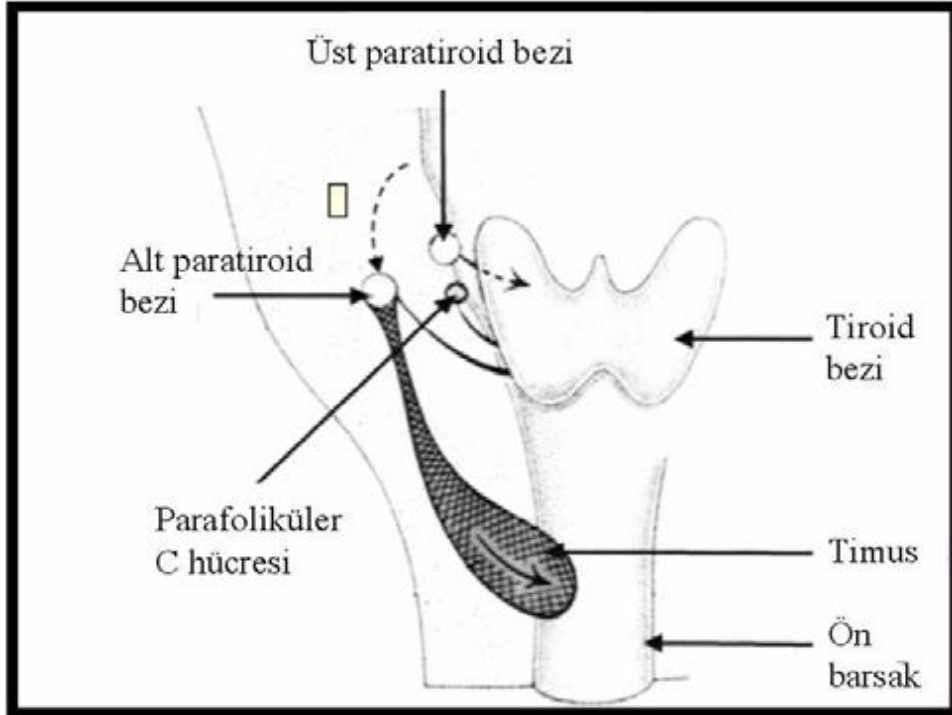
Şekil 1. Paratiroid bezlerinin normal anatomik yerleşimi (Gray's anatomi)

2-3. Paratiroid Bezinin Embriyolojisi

Üst paratiroid bezleri embriyolojik hayatta 4. brankiyal keseden, lateral tiroid ile beraber gelişir ve göç sırasında tiroid median lobuna doğru yer değiştirirler. Bundan dolayı üst paratiroid bezi sıklıkla tiroid ile birlikte bulunur, nadiren tiroid parankimi içerisinde yerleşebilir.

Embriyolojik olarak timus ile beraber alt paratiroid bezleri 3. brankiyal keseden köken alır. Timus ile beraber PTH bezleri aşağı doğru inerken boyun alt kısımlarında timustan ayrılır ve tiroid alt lobun yakınına yerleşir. Bazen bu iniş gerçekleşmez ve alt paratiroid bezleri üst paratiroid bezleri gibi boynun üst bölgelerine yerleşebilir. Bazen bezler inişe devam ederek mediastinum içinde yer alabilirler (Şekil 2). Tiroidin anterolateralinde yerleşim gösteren alt paratiroidler daha sık olarak kapsül altında saptanabilir(12,13). Paratiroid bezleri mevcut embriyolojik gelişim süreci nedeni ile çeneden mediastinuma kadar çok geniş bir alanda bulunabilmektedir.

Ancak cerrahi girişim sırasında hastaların yaklaşık % 98'inde boyun cerrahisi ile ulaşılabilecek yerleşimde olup nadiren mediasten eksplorasyonu gerekir(7).



Şekil 2. Paratiroid bezlerin embriyolojik göç yolları

2-4. Paratiroid Bezinin Histolojik Yapısı

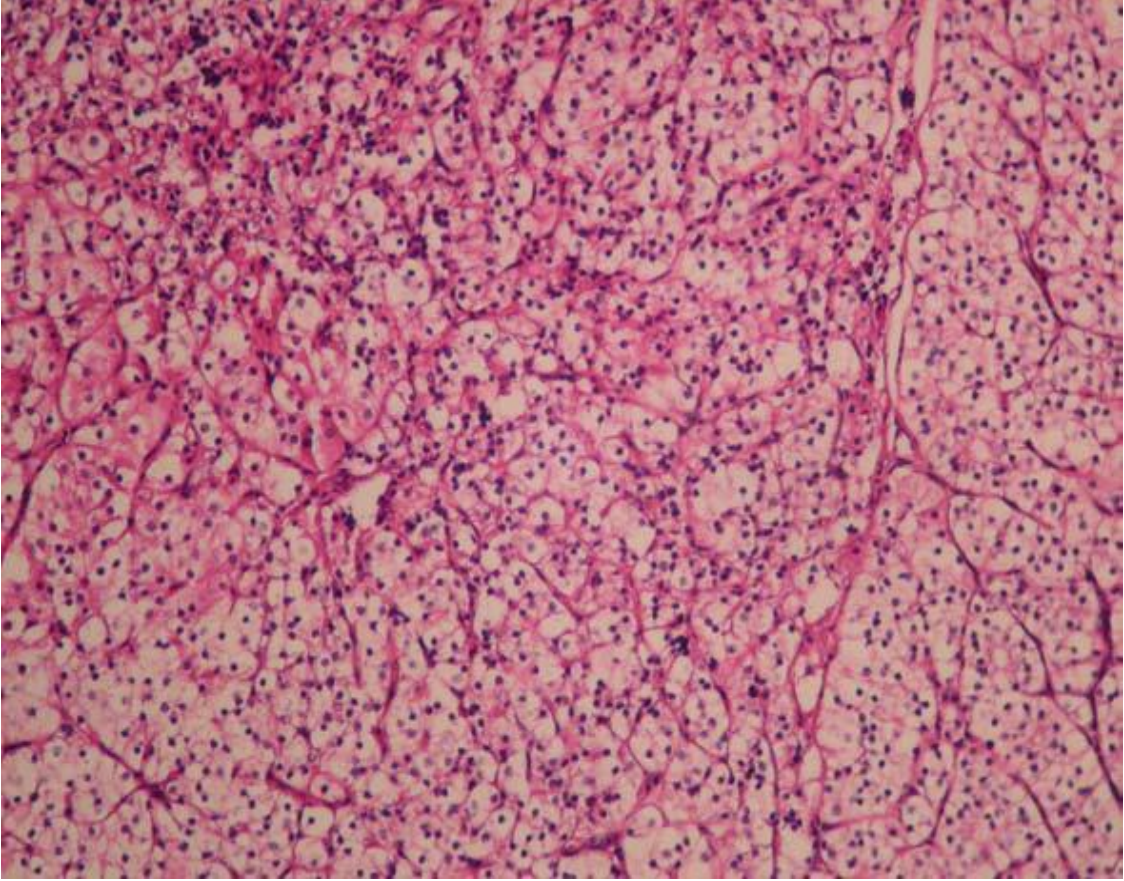
Fibroz bir kapsülle boyundaki diğer yapılardan ayrılmış olan paratiroid bezleri oldukça vasküler dokulardır. Paratiroidin bezinin parankimal yapısını oluşturan elemanları esas hücreler (Şef hücreleri), değişik miktarlarda onkositik hücreler (Oksifil hücreler) ve transizyonel onkositik hücrelerdir(14,15).

2-4-1. Paratiroid Bez Makroskopik Yapısı

Renk değişikliği bezlerin içerdikleri yağdokusu miktarına, oksifilik hücrelerin sayısına ve kanlanmasına bağlı olarak sarı-kahverenginden, kırmızı-kahverengine kadar olabilir. Paratiroid bezleri yumuşak ve kıvrılabilir bir yapıdadır. Bu özelliği sert ve elastik yapıda olan lenf bezleri ve tiroid nodüllerinden ayrılmasına yardımcı olur.

2-4-2. Paratiroid Bez Mikroskopik Yapısı

Paratiroid bezi, iki tipte hücre ve stromal yapı içerir. Histolojik olarak hücresel yapısını esas (chief cells) ve saydam hücreler (oxyphil cells ve clear cells) oluşturur. Stromada büyük oranda yağdokusu içerir (Şekil 3). Bezin hormonal fonksiyonundan sorumlu başlıca hücre esas hücrelerdir. Puberte çağında görülmeye başlanan saydam hücrelerin sayıları, artan yaşla birlikte artar. Yağ hücreleri veya stromal yağ, çocukluk çağında hiç bulunmaz, puberteden sonra belirmeye başlar, 40 yaşına kadar artarak devam eder, bu yaştan sonra aynı seviyede kalır. Normal bezde artan stromal yağ, hiperparatiroidide büyük oranda azalır veya tamamen kaybolur. Mitotik aktivite normal erişkin paratiroidinde görülmez. Paratiroid bezin stromal içeriği ise çoğunlukla olgun yağ hücreleri, kan damarları ve değişik miktarlarda bağdokusudur(14,15).



Şekil 3. Paratiroid bezinin histolojisi

2-5. Fizyoloji

Öncelikle Collip tarafından paratiroid bezlerin aktif ekstresi şeklinde hazırlanan Parathormon (PTH) ilk kez 1939'da purifiye edildi(16). PTH şef hücreler tarafından prepro-PTH (115 aminoasitli bir protein) olarak endoplasmik retikuluma gönderilir. 25 amino asidin, molekülün amino terminalinden ayrılması ile pro-PTH ortaya çıkar. Molekülün amino terminalinden 6 amino asidin ayrılmasıyla son ve aktif ürün olan PTH hücre tarafından salgılanır. PTH 84 amino asitli bir peptid olup 9500 Da ağırlığındadır. Dolaşımında 2-3 dakika gibi kısa bir yarılanma ömrü içinde amino terminali (1-34 amino asitler) ve karboksi terminali olarak parçalanır. Paratiroid bezin hücreleri hücre dışı iyonize kalsiyum (Ca^{++}) düzeyine oldukça duyarlıdır. Ca^{++} düzeylerinde % 1-2'lik bir azalma parathormon salgısını arttırır. Parathormon salgılanmasını ayarlayan en önemli mekanizma Plazma Ca^{++} seviyesi değişiklikleridir. Paratiroid hücreleri hücre zarında

yer alan Ca^{++} algılayan reseptörler aracılığı ile bu yanıtı gerçekleştirirler. Bu mekanizma iskelet sisteminde ve böbrekte direkt olarak, sindirim sisteminde ise indirekt olarak etki eder. PTH böbreklerde kalsiyumun distal renal tubuluslardan geri emilimini uyarır. Kemikler üzerine etkisi ise rezorbsiyonunu uyararak dolaşıma Ca^{++} ve fosfat (P) geçmesini sağlamaktır. PTH, D vitamininin aktif metaboliti olan 1,25 dihidroksi D vitamin sentezini uyarır. Bu nedenle dolaylı olarak gastrointestinal sistemden Ca^{++} ve P emilimini arttırır. Bunun sonucu olarak PTH ve 1,25 dihidroksi D vitamininin ortak etkileri ile serum Ca^{++} düzeyi normal sınırlarda tutulur. Hücre dışı iyonize Ca^{++} düzeyindeki artış PTH salgısını baskılar. Bu durum renal kalsiyum atılımını arttırır. Renal fosfat klirensinde, kemik dokusundan kalsiyum mobilizasyonunda ve barsak Ca^{++} emiliminde azalmaya yol açarak iyonize Ca^{++} düzeyini normal sınırlarda tutar.

2-5-1. Parathormon Fizyolojik Kontrolü

2-5-1-1. Ekstrasellüler Kalsiyum Metabolizması

Parathormon sekresyon hızını etkileyen en önemli belirleyici kalsiyumdur. Ca^{++} düzeyindeki hafif düşmeler bile PTH düzeyini arttırır. PTH düzeyi ile hipokalsemik tablonun büyüklük ve süresi arasında anlamlı düzeyde ilişki vardır. İlk saniyeler içinde düşük Ca^{++} düzeyine başlangıç yanıtı olarak depo granüller içindeki preforme PTH salınır. Devamında 15-30 dakika içinde de PTH sentez hızında artış olur. Eğer hipokalsemik uyarı devam edecek olursa, PTH mRNA miktarında ortalama bir artış olur. Bu durum türler arasında farklılık göstererek saatler ya da günler içinde gerçekleşir. Uzamış hipokalsemi sonuç olarak paratiroid hücrelerinde, günler ve haftalar içinde proliferasyon ve hipertirofiyi başlatır.

2-5-1-2. Magnezyum Metabolizması

İn vitro ve in vivo yapılan çalışmalarda, ekstrasellüler Mg konsantrasyonundaki değişikliklerin, Ca^{++} değişikliklerine benzer etkiler oluşturduğu tespit edilmiştir. Mg düşük potansiyelli bir Ca^{++} reseptör agonistidir. Mg kan düzeyinin kalsiyumdan düşük olmasına bağlı olarak, Mg' deki fizyolojik değişikliklerin PTH salınmasına etkisi çok azdır. Böbrek yetmezliğinde yüksek Mg düzeyi PTH salınımını inhibe edebilir. Kronik

Mg düşüklüğü halinde paradoks bir hipoparatiroidi gelişir. Yapılan değerlendirmeler bu durumun intrasellüler Mg eksikliğinin, sekretuar mekanizmalarla ilişkili olarak, PTH salınımını engellediğini düşündürmektedir.

2-5-1-3. D Vitamini Metabolizması

D vitamini vücutta iki şekilde temin edilir. Ya prekürsör formda sindirim yoluyla alınır ya da deri altı yağdokusunda ultraviyole ışık etkisi ile 7-dehidrokolesterolden sentezlenir. D vitamini yağda eriyen vitaminlerden biri olup aktif hale gelmesi için iki hidroksilasyon basamağından geçer. Aktif formu Ca^{++} metabolizması üzerine etkilidir. Birinci hidroksilasyon basamağı 25. Karbon üzerinde karaciğerde, ikinci hidroksilasyon basamağı ise 1. Karbon üzerinde böbreklerde olur. Hidroksilasyon sonucu ortaya çıkan aktif form 1,25 (OH) vit. D (vit.D3), kalsiyum ve fosforun gastrointestinal kanaldan emilimini ve kemik resorpsiyonunu uyarır, kan Ca^{++} konsantrasyonlarını arttırır.

2-5-2. Parathormonun Etkileri

PTH'un temelde 3 hedef organı vardır. Bunlar kemik, böbrekler ve bağırsaklardır(Şekil 4). Mevcut hedef organların her biri üzerine sonuç etkisi hücre dışı sıvıda Ca^{++} konsantrasyonunu arttırmaktır. Plazma Ca^{++} konsantrasyonunun regülasyonu iki farklı mekanizma ile meydana gelir.

- PTH'un yokluğunda, kemiğin Ca^{++} deposu ile plazma arasındaki serbest kalsiyum değişimi hormonal kontrol altında değildir. Bu mekanizma sonucunda plazma Ca^{++} değeri 7 mg/dl civarında tutulur ve nadiren 6 mg/dl'nin altına iner. İskelet kalsiyumunun yaklaşık % 1'i hücre dışı sıvı ile serbest değişim halindedir.
- PTH'un varlığında ise kemik üzerindeki etkisi ile Ca^{++} mobilizasyonu sonucu serum kalsiyumu 10 mg/dl civarında dengede tutulur.

PTH'un ekstrasellüler sıvıda kalsiyum arttırıcı etkisi dört yolla olur:

- İskelet Ca^{++} 'unun mobilize olarak plazmaya geçmesi,

- Kalsiyumun renal tubuler sıvıdan reabsorbsiyonunu arttırması,
- Renal 1-alfa hidroksilaz aktivitesini arttırması,
- Renal tubuler sıvıdan inorganik fosfatın reabsorbsiyonunu azaltması sonucu fosfat konsantrasyonunun azalması.

2-5-2-1. Parathormonun Kemik Dokusu Üzerine Etkileri

Dolaşımdaki PTH düzeyine bağlı kemik dokusunda bifazik etki gösterir. Düşük konsantrasyonlarda PTH anabolik etki ile organik matriksin oluşmasını ve mineralizasyonu artırır. Yapılan kemik kültürlerinde düşük dozlarda PTH'nun, osteoblastların sayısını ve kollajen sentezini arttırdığı görülmüştür. PTH, bir osteoblastik enzim olan ve aktivitesi kemik formasyonu ile paralellik gösteren alkalen fosfatın plazma düzeyini arttırır. PTH fizyolojik sınırlarda, sağlıklı normokalsemik kişilerde hem kemik formasyonunu hem rezorbsiyonunu stimüle eder. Sonuçta formasyon, rezorbsiyona eşit olarak kemik homeostazisi sağlanır. PTH sekresyonunun artması durumunda kemik dokusunda katabolik, rezorptif aktivite hakim olur. Bu katabolik etki iki şekilde oluşur.

Öncelikle 2-3 saat içinde gözlenen süratli fazdır ve başlıca etkisi osteositlerin aktivitesi sonucu Ca^{++} rezorbsiyonunun oluşmasıdır ve osteositik osteolizis diye adlandırılır. İkinci faz PTH'un daha uzun süreli yüksekliğinde, yaklaşık 12-24 saat sonra belirgin olan çok daha yavaş fazdır. Osteoklastların proliferasyonu ve aktivasyonu sonucu kemiğin osteoklastik rezorbsiyonuna bağlı olarak PHPT'de hidroksiprolin ve diğer kollajen yıkım ürünlerinin idrarla atılımı artar(16).

PTH'un kemik üzerindeki etkisi sadece demineralizasyon değil gerçek kemik rezorbsiyonudur. PTH kemik dokuda osteoblastik aktiviteyi de geçici olarak azaltır. Fakat bir süre sonra kemiğin osteoklastik rezorbsiyonu, osteoblastların sekonder olarak stimülasyonuna neden olur. Dolayısıyla, geç etkisi hem osteoklastik hem de osteoblastik aktiviteyi arttırmasıdır. Geç dönemlerde, kemik depozisyonundan daha çok kemik resorbsiyonu olur. Uzun süreli hiperparatiroidizm kemikte belirgin absorpsiyonla sonuçlanır ve osteoklastlarla dolu büyük kaviteler oluşur. Osteoklastların aktivasyonunun osteositler ve osteoblastlar tarafından bazı endokrin veya parakrin sinyallerle indirekt olarak sağlanması muhtemeldir. Diğer taraftan D vitamini

yokluğunda PTH'un kemik üzerindeki rezorptif etkisi büyük ölçüde azalır, hatta önlenir. Bu etki olasılıkla, 1,25 (OH)₂ D₃'ün hücre membranlarından Ca⁺⁺ transportunu artırıcı etkisi sonucudur.

2-5-2-2. Parathormonun Böbrek Üzerine Etkileri

Böbreklerde PTH'nun bilinen en temel fizyolojik etkisi, Ca⁺⁺'un geri emilimini artırmaktır. Bunu Henle kulpunun çıkan kolunda trans epitelyal voltaj gradienti artırarak, Ca⁺⁺'un pasif transfüzyonu yoluyla, distal tübülün granüler kısmında Ca⁺⁺ kanallarının hücre yüzeyine ulaşmasını sağlayıp lümendeki Ca⁺⁺ geçişini sağlayarak ve toplayıcı tübüllerde Na değişimini artırarak yapmaktadır. PTH, proksimal ve distal tübülsleri etkileyerek Na/Ca⁺⁺ bağımlı fosfat transportunu inhibe eder ve böylece P sekresyonunu artırır. Bikarbonat klirensini artırır, bu yüzden proksimal renal tübüler asidoza yol açar. Serbest su klirensini artırır. Böbrek proximal tübül hücrelerinde 1 α -hidroksilaz aktivasyonu ile 25- hidroksi Vit D'nin 1,25-(OH)₂vit D'e dönüşümünü artırır. Glomerülden filtre olan Ca⁺⁺'un % 98-99'u reabsorbe edilir. Reabsorbsiyonun yaklaşık % 90 gibi çoğunluğu proksimal tüplerde ve Henle kulpunun inen kolunda, geri kalanı ise distal tüplerde olur. Distal tübüler reabsorbsiyon PTH tarafından artırılır yani PTH kalsiyum klirensini azaltır. Böbrekler kan PTH'undaki değişikliklere süratle cevap verir ve kan Ca⁺⁺'nun çok kısa sürede ayarlanmasını sağlar. Hiperparatiroidide, Ca⁺⁺ reabsorbsiyonundaki artmaya rağmen, idrarla Ca⁺⁺ atılımının artmış olması, filtre olan kalsiyum miktarın artmış olmasından kaynaklanmaktadır.

PTH aynı zamanda fosfor mekanizmasını da düzenler. Hücre dışı sıvısındaki fosfor konsantrasyonunu iki mekanizmayla etkiler.

Böbrek üzerine direkt fosfatürik etkiyle plazma fosfatını azaltması ve kemik rezorbsiyonu ile açığa çıkan fosfatın plazma fosfatını yükseltmesi. Glomerülden filtre olan inorganik fosforun % 85-90'ı reabsorbe olur. Reabsorbsiyonun büyük kısmı proksimal tüplerde aktif transport şeklindedir ve bu aktif transportu PTH inhibe eder. Paratiroid bezlerinin ekstrelerinin fosfatürik etkisi 1911 yılından beri bilinmektedir ve PTH verilmesinden sonra 10-15 dakika içinde görülen en erken etkisidir. PTH, fosfat reabsorbsiyonuna paralel olarak proksimal tüplerden sodyum, potasyum ve bikarbonat reabsorbsiyonunu da inhibe eder; Magnezyum ve hidrojen reabsorbsiyonunu artırır.

Bikarbonat (HCO_3) atılımını arttırması, kemikte hidroksiapatit kristallerinin parçalanması sırasında açığa çıkan HCO_3 'ın metabolik alkalozu neden olmasını önleyebilir. İdrarla HCO_3 atılımı uzun süre devam ederse hiperkloremik metabolik asidoza yol açabilir. Bu bir çeşit, endokrin orijinli renal tübüler asidozdur. Fakat bu asit-baz dengesizliği ağır ve hayatı tehdit edici değildir. Ancak bikarbonatürinin yol açtığı asidoz var olan hiperkalsemiyi ağırlaştırabilir. Fosfatüri, hiperfosfatemiye önleyerek, kalsiyum fosfat oluşmasına, böylece PTH'un kalsiyumu artırıcı etkisinin azalmasına engel olur. PTH ürik asitin renal klirensini azaltır. Bu nedenle hiperparatiroidide hiperürisemi ve gut görülebilir.

2-5-2-3. Parathormonun Barsak Sistemi Üzerine Etkileri

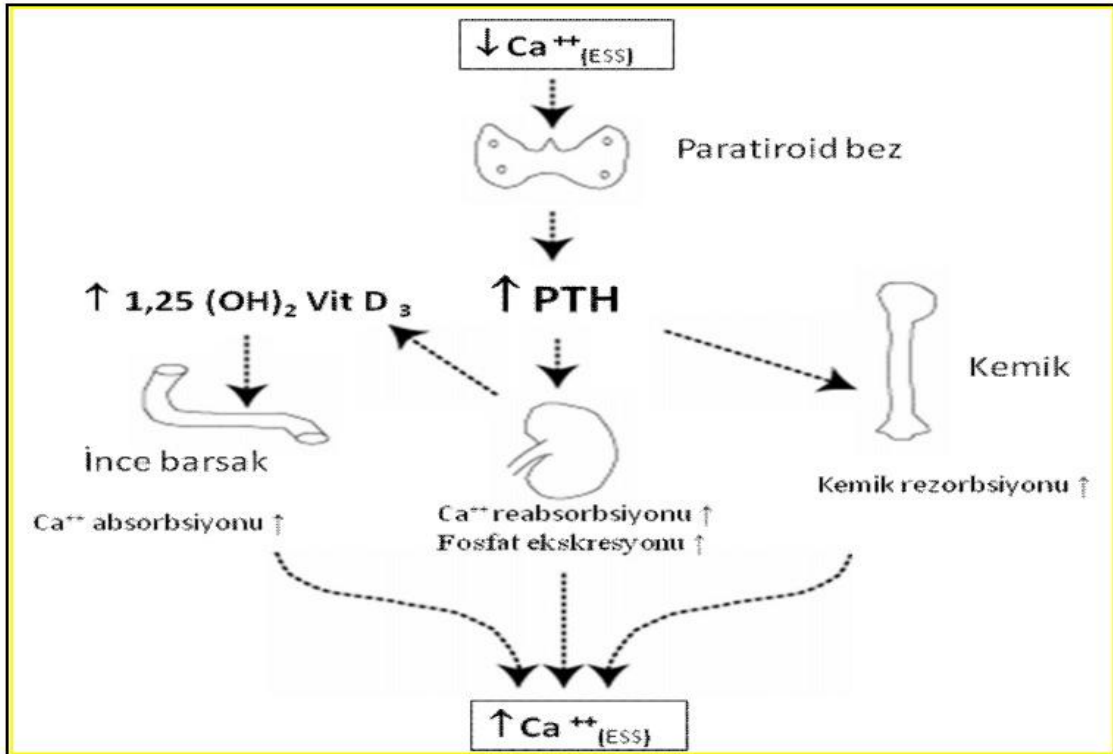
Normalde günde yaklaşık 1000 mg kalsiyum alınır ve 600 mg'ı üst gastrointestinal sistemden absorbe olur. PTH doğrudan doğruya veya hipofosfatemik etkisi ile renal tübüler 25(OH)D₃-1-alfa hidroksilaz enzimini stimüle ederek, renal kortikal hücrelerde aktif vit D metaboliti olan 1,25- dihidroksikolekalsiferol sentezini arttırır. PTH suprese olduğu zaman 25(OH)D₃, vit D etkisi çok az olan 24-25(OH)₂D₃'e dönüşür. 1,25(OH)₂D₃ intestinal mukoza hücrelerine girerek sitozolde reseptöre bağlanır ve kalsiyum bağlayıcı protein oluşumunu sağlar. Bu da diyet kalsiyumunun intestinal lümeninden mukoza hücrelerine girişini ve kana transportunu kolaylaştırır. PTH, 1-25(OH)₂D₃ sentezini arttırmak suretiyle barsaktan fosfat absorpsiyonunu da arttırır.

2-5-2-4. Parathormonun Diğer Etkileri

Karaciğer ve böbrekte glikoneojenezi arttırabilir. Meme bezlerinde kalsiyum konsantrasyonunu ve izole yağ hücrelerinde lipolizisi arttırır. PTH fazlalığı veya eksikliği durumlarında santral sinir sisteminin, periferik sinirlerin, kasların ve diğer endokrin bezlerin fonksiyonunda, serum kalsiyum konsantrasyonundaki değişikliklere bağlı olarak sapmalar görülür(16).

2-6. Parathormon Fizyopatolojisi

Vücut sıvılarında bulunan Ca^{++} , koagülasyon, kemik formasyonu ve süt üretilmesine kadar pek çok fizyolojik olaya katılan bir elemandır. Kalsiyum vücut ağırlığının yaklaşık % 2'sini oluşturur ve tamama yakını iskeletin yapısında bulunur. Normal plazma Ca^{++} düzeyi 8,5-10,5 mg/dl olup yarısı iyonize, yarısı proteine bağlı olarak bulunur. % 5'i organik anyonlara, %80'i albümine bağlıdır. Üst gastrointestinal sistemden normal bir diyetle günde emilen inorganik kalsiyum miktarı 1 gr. kadardır. Albümin ve vücut sıvısının pH'sı plazmada Ca^{++} dağılımını belirleyen en önemli iki faktördür. H^+ iyonu kalsiyum gibi bağlandığından, kalsiyumun bağlandığı tüm bağlayıcı yapılara bağlanabileceğinden devamlı olarak Ca^{++} ile yarış halindedir. Erişkin vücudunda çoğunlukla kemiklerde ve dişlerde olmak üzere 700 gr fosfat (P) bulunur. Plazma normal değeri 2,5-4,3 mg/dl'dir. Plazmada kalsiyum ve fosfat seviyeleri birbirleri ile ters orantılı olarak değişir. Hücre içi sıvının ikinci önemli kationu olan magnezyum, esas olarak kemikte mineral fazda bulunur. Mg; mitokondriyel regülasyon, protein ve nükleik asit sentezinde fosforilizasyon ve ara metabolizma için gerekli enzimlerin aktivasyonunda önemli rol oynar.



Şekil 4. Ca^{++} , PTH ve Vitamin D arasındaki ilişki ESS: Ekstrasellüler sıvı

2-7. Parathormonun Ölçüm Metodları

Parathormon ölçümünün başlıca yolu radioimmünassay (RIA)'dır. Bu metodla PTH ölçümü ilk kez 1963'te Berson tarafından tanımlanmıştır. Yöntem son yıllarda yaygın klinik uygulama bulmuştur. Dolaşımdaki PTH'un heterojen tabiatı ve uygun spesifik antiserumların kısıtlılığı gibi bazı teknik problemler nedeni ile uygulamada gecikmeler olmuştur. Diğer yandan, standart olarak kullanılan PTH preparatlarının cinsi ve saflığı da serum intakt PTH değerlerinin klinikler arasında farklı bulunmasına neden olur. Son zamanlarda sentetik insan PTH veya fragmanlarının kullanılmasına dayalı ölçüm metodları ile laboratuvar sonuçları daha güvenilir olmuştur. Bugün PTH molekülünün N-terminal, C-terminal veya midfragman aminoasitlerine karşı spesifik antikorların kullanıldığı 3 temel ölçüm vardır:

Mid- veya C- fragmanlarına karşı antiserumlar biyolojik olarak inaktif mid- veya C-fragmanlarını, N-fragman antiserumu ise, biyolojik olarak aktif N-fragmanı veya PTH1- 84'ü ölçer. Dolayısıyla plazma PTH ölçümleri, kullanılan spesifik antiseruma göre, farklı sonuçlar verir. Renal fonksiyonlar normal olmak şartıyla, C-fragmanının ölçümü, klirensi oldukça yavaş olduğundan PTH salgılanmasının oldukça iyi bir göstergesidir. Klinik durumla en yakın korelasyon gösteren ve sensitivitesi en yüksek olan ve bu nedenlerle klinik kullanımda en uygun olan N-terminal ölçümüdür. Normalde serum PTH-N terminali konsantrasyonu oldukça düşüktür (10-55 pg/ml) ve yaşla artar(17).

2-8. Paratiroid Bezi Hastalıkları

Bu durum bezlerin normale göre daha fazla ya da az çalışmasıyla karakterize bir grup hastalığı ifade eder. Dolayısıyla bezlerden biri ya da birkaçı normale göre daha fazla çalışırsa hiperparatiroidi olarak adlandırılır. Klinik yaklaşım olarak bu tablo primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere üçe ayrılır.

2-8-1. Primer Hiperparatiroidi Patofizyolojisi

Bu tablo paratiroid bezlerinden birinin veya birkaçının aşırı miktarda parathormon salgılaması sonucu ortaya çıkar. PTH salınımını denetleyen fizyolojik negatif geribildirim fonksiyonunun bozulması ile parathormon oto kontrolden kurtulur. PTH kontrolsüz bir şekilde fazla salgılanması sonucunda hastada hiperkalsemi gelişir. Serum kalsiyum yüksekliği temel olarak kemiklerden kalsiyum mobilizasyonu ile ortaya çıkar(18). Serum PTH düzeyinin artması; böbreklerden fosfat atılımını artırır, kalsiyum atılımını engeller, kemik rezorpsiyonunu uyararak dolaşıma kalsiyum ve fosfat geçmesini sağlar. Yüksek serum PTH düzeyi 1-25(OH)₂ D₃ vitamini sentezini uyararak gastrointestinal sistemden kalsiyum ve fosfat emilimini arttırır. Primer hiperparatiroidi ayaktan başvuran hastalar arasında hiperkalseminin en sık rastlanan nedenidir. Yatan hastalarda ise hiperkalseminin genelde en sık nedeni malignitelerdir(18). Genel olarak 1/500-1/1000 sıklığında görülmekte olup kadınlarda erkeklere oranla üç kat daha fazla rastlanmaktadır. Menopoz dönemindeki kadınlarda 1/200 dolayında görülmektedir(1).

2-8-1-1 Etiyoloji

Primer hiperparatiroidi (PHPT) olgularının yaklaşık % 80'inde soliter paratiroid adenomu vardır. Oldukça sık rastlanan bir endokrin hastalıktır. Paratiroid bezlerin tamamının katıldığı paratiroid hiperplazisi % 15-20, iki ya da üç bezin katılımı ile oluşan çoklu adenom ise % 3-10 arasında görülmektedir. Genelde çoklu bez hastalığına 60 yaş üstü olgularda ve ailesel hiperparatiroidi ve MEN tip I, MEN tip IIA' da daha çok rastlanır(19). Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber bazı kaynaklar etiyolojik neden olarak çocukluk çağında boynun radyasyona maruz kalmasını göstermektedir. Paratiroid adenomları ile ilgili genetik çalışmalarda PRAD-1 adında bir onkogen tanımlanmıştır. PRAD-1 onkogenin paratiroid adenomlarının bazılarının etiyolojisinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. PHPT nedeni olan lezyonların patolojik incelemesinde çoğunlukla esas hücrelerin, ender olarak da oksifil hücrelerin egemen olduğu gözlenir. Adenomlar, tek odakta yoğunlaşan esas hücrelerin egemenliğinde bir

lezyondur. Adenom kenarında ise sıkışmış normal paratiroid dokusu bulunur. Hiperplazide ise mikroskobik olarak berrak hücrelerin diffüz proliferasyonu vardır.

Paratiroid adenokarsinomun selim adenomdan ayrılması oldukça zordur. Bu ayırımında girişim sırasında çevre dokulara karsinom invazyonunun saptanması önemlidir. Ancak karsinom tanısında en güvenilir belirteç lenf ganglionlarına, akciğere ve karaciğere uzak metastaz ya da lokal invazyon varlığıdır. Ayrıca paratiroid karsinomunda serum kalsiyum ve PTH düzeyi diğer hiperparatiroidi olgularına göre çok daha yüksek olup, klinik bulgular daha ağır seyreder.

2-8-1-2. Klinik Bulgular

Hastalığın klinik bulguları farklı sistemlerde kendini gösterir. Bunlar; iskelet sistemi bulguları, böbrek-gastrointestinal sistem bulguları, nöromuskuler bulgular ve psikiyatrik bulgulardır. Ancak bazı hastalar hastalığın erken dönemlerinde asemptomatik olabilmektedir. Türkiye’de hastaların büyük bölümü tekrarlayan böbrek taşları veya kemik lezyonları ile klinik tanı alır(20). Gelişmiş ülkelerde PHPT tanısı konulan hastaların çoğunluğu asemptomatik olup sadece rutin laboratuvar incelemelerinde hiperkalsemi saptanır. Klinik olarak hiperkalseminin yol açtığı en belirgin semptom yorgunluktur. Bazen kas güçsüzlüğü, iştahsızlık, bulantı, poliüri ve polidipsi gibi yakınmalar nedeniyle hastalara yapılan klinik incelemelerde bu belirtilerin hiperparatiroidiye bağlı olduğu anlaşılır. Hiperparatiroidi ile birlikte olan hipertansiyonun varlığı açıklık kazanamamıştır. Patogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır. Hipertansiyon ve PHPT birlikteliğinde, hipertansiyonun esansiyel mi yoksa hiperparatiroidiye mi bağlı olduğu çoğunlukla tespit edilememiştir. Ancak başarılı bir paratiroidektomiden sonra takip edilen hastaların çoğunda hipertansiyonun düzeldiği veya gerilediği gözlenmiştir(7). Diğer semptom ve bulgular nonspesifik olup PHPT’ye bağlamak güçtür(21).

2-8-1-2-1. Renal Bulgular

Böbrek taşı hastaların yaklaşık % 20-30'unda ve böbrek parankim kalsifikasyonu ise % 5-10'unda görülür(22). Hiperkalsemi nedeniyle kalsiyumun üriner atılımı artar. Yüksek parathormon düzeyine bağlı olarak fosfat ve fosfat ürünlerinin atılımı da arttığından üriner alkaloz oluşur. Bu durumda üriner taş oluşumu da hızlanır.

2-8-1-2-2. İskelet Bulguları

Hiperparatiroidide kemik patolojileri önemlidir. Osteitis fibroza cystica PHPT'de görülen şiddetli bir kemik hastalığı olup % 5'ten az olguda görülmektedir(21). Hastaların % 5-15'inde kemik ağrıları veya patolojik kırıklara neden olan iskelet tutulumu izlenir. Bu nedenle PHPT'nin rutin bakılması gereken tetkikleri arasında kemik dansite ölçümü olmalıdır. Radyolojik olarak başlıca kemik lezyonları; patolojik kırıklar, kemiğin kortikal yüzeylerinde incelme, diffüz demineralizasyon, brown tümörleri (kemik içindeki fibrotik geniş kabarık lezyonlar), 3. ve 4. parmakların orta falankslarında görülen subperiostal rezorbsiyon, kafatasında subperiostal rezorbsiyon sonucu tuz-biber görünümü izlenir.

2-8-1-2-3. Gastrointestinal Sistem Bulguları

Bulantı, kusma, kabızlık ve iştahsızlık gibi bulguların yanında bazı hastalarda peptik ülser veya pankreatit de saptanabilir. Hiperkalseminin mide asit salgısını uyarıcı etkisi ile peptik ülser oluşumunda rolü olduğu sanılmaktadır(21). Hiperparatiroidili hastalarda yapılan çeşitli değerlendirmelerde safradaki Ca^{++} konsantrasyonunun yüksekliğine bağlı olarak safra taşı ve akut pankreatit sıklığı da normalden fazla olarak görülmüştür(22). Ayrıca bu hastalarda ilginç bir bilgi olarak *Helicobacter pylori* pozitifliğinin normal popülasyona oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır(23).

2-8-1-2-4. Nöromusküler Bulgular

Semptomatik hiperparatiroidi hastalarının neredeyse hepsinde en önemli yakınmalar halsizlik, yorgunluk ve kas güçsüzlüğüdür. Bu durumun ana sebebi olarak hiperkalsemi gösterilmekle beraber, klinik durum hiperkalseminin şiddeti ve devam etme süresi ile doğrudan ilişkilidir(24,26). Özellikle alt ekstremitte proksimal kas gruplarında daha belirgin olmak üzere vücuttaki tüm kaslar hiperkalsemiden etkilenir. Etkilenen kaslar farklı oranlarda güç ve fonksiyon kaybına uğrar. Bu etkilenme ise elektromyografi (EMG) veya çeşitli kas kasılma gücü ölçüm testleri ile gösterilebilmektedir. Bu konuda birçok çalışmaya rastlamak mümkündür(27,28). Halsizlik, yorgunluk, yaygın kas ve eklem ağrıları, kaslarda güçsüzlük ve yürüme bozuklukları gibi nöromuskuler semptomların paratiroidectomiye takiben sağlanan normokalsemiden bir süre sonra gerilediği, hatta bir kısım hastada tamamen kaybolduğu bildirilmektedir(21,24,25).

2-8-1-2-5 Psikiyatrik Bulgular

Hiperparatiroidide hafif kişilik değişikliklerinden, depresyon ve psikoza kadar giden çeşitli bulgular saptanabilir. Hastaların % 5 kadarında konfüzyon ve deliryum gibi daha ciddi tablolar ortaya çıkabilir. Hiperparatiroidinin tedavisinden sonra hiperkalsemiye bağlı psikiyatrik bulgular kısa sürede düzelir(29,30).

2-8-1-3. Laboratuvar Bulguları

PHPT tanısı klinik ve laboratuvar verilerine göre konur. Bunun için yukarıda anlatılan bulguların bir veya birkaçının varlığına dayanarak kanda kalsiyum ve fosfor düzeylerinin ölçümünden yararlanılır(31,32). PHPT tanısında en değerli tanı kriteri serum Ca⁺⁺ ve parathormon (İPTH) ölçümleridir. Serum kalsiyum düzeyinin 10,4 mg/dl 'nin üzerinde bulunması daima hiperkalsemi şüphesi uyandırmalıdır. Hipoalbuminemi veya asidoz durumlarında hiperparatiroidiye rağmen total kalsiyum düzeyleri normal olabilir. Ancak serum iyonize kalsiyum değerleri daima yüksektir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Primer hiperparatiroidide kimyasal profil(33)

Tanısal test	Sonuç
Kan testleri	
Ca ²⁺	↑
Klor	↑
Fosfat	↑
Klor/fosfat oranı	↑
Magnezyum	↑ (> 33)
Ürik asit	↔ veya ↓
Alkale fosfataz	↑
Asit-baz durumu	↑ (kemik hastalığı varlığında)
Ca ²⁺ / kreatinin oranı	Hafif metabolik asidoz
1,25(OH) vit.D	> 0.02 ↔ veya ↑
İdrar testleri	
24 saat idrar Ca ²⁺	↑ veya ↔

Ca+2=Kalsiyum, 1,25(OH) vit.D= vit D3

2-8-1-4. Primer Hiperparatiroidide Tanı

Kesin tanıda PTH tayini için en yeni ve en hassas yöntemler olan IRMA (immunoradiometric assay) veya ICMA (Two-site immunochemiluminescent assay) kullanılır. Tanı için PTH düzeyi yüksekliğine ek olarak hiperkalsemi olması da gereklidir. Parathormon düzeyi ile hiperkalsemi düzeyi ve patolojik paratiroid bez kitlesi arasında bir ilişki bulunur(21,34). PHPT'nin klinik ve laboratuvar tanısında önemli olan kriterler aşağıda sıralanmıştır. En önemli bulgu olarak serum kalsiyum ve parathormon düzeyleri yüksektir. Serum fosfat(P) düzeyi genellikle normalin altındadır. İdrar kalsiyumu normalin üzerindedir. 1,25 (OH) D normalin üzerinde olmakla beraber tanıda pek gerekli değildir. ALP yükselir, kemik yapım ve yıkım parametreleri artmıştır. Kemik dansite ölçümü yapılmalı ve tedavi sonrası takipte kullanılmalıdır. Kortikal

kemikte (distal radius) dansite azalırken trabeküler kemikte (vertebra) korunur. Ancak femur boyun yapısı kortikal ve trabeküler kemik arasında olduğundan yoğunluğu da bu iki kemik arasında değişir.

2-8-1-5. Primer Hiperparatiroidide Ayırıcı Tanı

PHPT'nin ayırt edici tanısı yapılırken, hem hiperparatiroidinin alt grupları hem de hiperperkalsemi yapan nedenler göz önüne alınmalıdır(35). Bundan hareketle paratiroid dışı hiperkalsemi nedenlerini, kemik demineralizasyonunu, nefrolitiazisi ve hipofosfatemiyi ayırıcı tanıda göz önünde bulundurmalıyız. Bunlar Tablo 2.2'de gösterilmiştir(36).

Tablo 2.2. Hiperkalsemi nedenleri

Hiperparatiroidi	Ambulatuvar hastalarda en sık neden
Vitamin D toksisitesi	50 000IU/gün ya da üzeri alım
Sarkoidoz	Vitamin D3 düzeyindeki yükselme ve gastrointestinal Ca++ absorpsiyonu artışı
Tiyazid diüretikler	Genellikle hafif yükselme olur, diüretigin kesilmesi ile düzelir
Paget Hastalığı	Hareketsizlikle birleşen hiperkalsemi
Malignite	Kemiğe metastaz yapan maligniteler (örn: prostat, meme ve tiroid)
İmmobilizasyon	Anlamli hareketsizlik halinde osteoporoz
İdiyopatik/yalancı	Kan alımı sırasında uygun olmayan teknik/ Postmenapozal kadınlarda hafif Ca++ artışı
Hipertiroidi	Ciddi tirotoksikoz olguları
Hipokalsiüri	Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi
Alüminyum toksisitesi	Genellikle kronik diyaliz hastalarında görülür
Vitamin A toksisitesi	50 000IU/gün ya da üzeri alım
Süt-alkali sendromu	Bikarbonat ve süt alımının fazla olması

2-8-2. Sekonder ve Tersiyer Hiperparatiroidi

Bu tabloda sorun paratiroid bezinde değildir. Paratiroid bezlerinin kendisi dışında gelişen bir anomaliye karşı göstermiş olduğu adaptasyon sonucu sekonder hiperparatiroidi gelişir. Kronik böbrek yetmezliğinin sık görülen bir komplikasyonudur ve böbrek transplantasyonu ile sekonder hiperparatiroidi düzelebilir. Paratiroid bezlerinden birinin otonomi kazanması ile tersiyer hiperparatiroidi gelişebilir. Her iki durumda da ortak etiyolojik özellik serum iyonize kalsiyumunun düşerek hipokalseminin ortaya çıkması ve parathormonun aşırı salgılanmasıdır.

Sekonder hiperparatiroidi nedenleri:

- Elektrolit inbalansı (hipomagnezemi),
- Hiperkalsiüri,
- Kronik böbrek yetmezliği,
- Psödohipoparatiroidi,
- Osteomalazi ve/veya D vitamini eksikliği,
- 1,25 OH D3 düzeyi düşüklüğü ile birlikte osteoporoz,
- Raşitizm,
- Vitamin D ve kalsiyumun intestinal absorpsiyonunu azaltan nedenler; ince barsak hastalıkları, kısa barsak sendromu, postgastrektomi sendromu,
- Fenobarbital ve kolestramin gibi ilaçlar,

2-8-3. Hipoparatiroidi ve Etiyolojisi

Hipoparatiroidinin en sık görülen sebebi, tiroid ameliyatları sırasında iatrojenik olarak paratiroid bezlerin hasara uğratılmasıdır. Cerrahi girişim sonrası eğer 4 paratiroid bezde de kalıcı hasar meydana gelirse hipoparatiroidi kaçınılmaz olarak gelişir. Nadir görülen diğer bir sebep ise idiyopatik hipoparatiroidi olup etyolojide otoimmün hastalıklar suçlanmaktadır. Hipoparatiroidizmin klinik etkileri hipokalsemiye bağlıdır. Bu durum iskelet nöromusküler kavşakta irritabiliteye neden olur ve duyu fonksiyonlarında değişiklikler meydana gelir. Distal ekstremitelerde ve ağız çevresinde

parestezi, Chvostek ve Trousseau belirtileri, kas krampları, laringospazm, tetani ve nöbet görülür.

2-9. Paratiroid Bezlerinin Preoperatif Lokalizasyonu

Primer hiperparatiroidinin tanısında çoğu zaman non-invaziv yöntemler yeterli olmakla beraber, bazı hastalarda invaziv işlemler gerekebilir. Non-invaziv yöntemler olarak USG, BT, MR, SPECT ve sintigrafik yöntemlerdir.

2-9-1.Non-invaziv Yöntemler

USG: Duyarlılığı düşüktür, % 60-70 arasında değişir ve başarısı büyük ölçüde yapan kişinin deneyimine bağlıdır(37). Ancak gerek uygulama kolaylığı ve çabukluğu ve gerekse de ulaşılabilirliği ve düşük maliyeti nedeni ile yaygın olarak kullanılır.

BT ve MRG: USG ile kıyaslandığında maliyetli yöntemlerdir. Genellikle ektopik paratiroid lezyonlarının saptanmasında daha değerlidir. BT ve MR görüntüleme tekniklerinin tek başlarına duyarlılıkları % 60 ile % 80 arasında değişmektedir. Bu görüntüleme teknikleri mediastinal yerleşimli olduğu düşünülen paratiroid glandlar için ^{99m}Tc-Sestamibi sintigrafiye tamamlayıcı olarak başvuru olan yöntemlerdir(7).

Paratiroid Sintigrafisi (Th-Tc): Bu yöntem talyumun hem tiroid hem de paratiroid tarafından tutulması, teknesyumun ise yalnızca tiroid tarafından tutulması prensibine dayanır. Teknik olarak teknesyum görüntüleri talyum görüntülerinden bilgisayar yardımı ile çıkartılarak paratiroid görüntüleri elde edilir. Ancak tek başına kullanıldığında duyarlılığı diğer görüntüleme yöntemlerinden daha düşüktür(37,38).

Teknesyum-99m Sestamibi Sintigrafisi: Paratiroid lokalizasyon çalışmaları içinde ^{99m}Tc işaretlenmiş sestamibi sintigrafisi % 80'den fazla duyarlılık ile en fazla kullanılan ve en uygun yöntemdir. Elde edilen verinin doğruluğu uygulayan kişinin deneyimi ve ilgili kliniğe bağımlı olarak değişir. Yalancı pozitif sonuçlar genelde tiroid nodülleri nedeniyle ve yalancı negatif sonuçlar da kistik paratiroid adenomları

nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden sestamibi sintigrafileri ultrason ile kombine edilerek yapılır. USG ile beraber her ikisi de aynı görüntünün adenom olduğu kanısına varırsa duyarlık % 96'ya ulaşmaktadır. Uygulama olarak başlangıçta ve enjeksiyondan iki saat sonra kalan aktivitenin tayinine bakılır. Sestamibi hem tiroid hem de paratiroid dokular tarafından tutulur. Tiroid iki saatte bu maddeden hızla temizlendiğinden kalan aktivite paratiroide ait olmaktadır. Talyum-Teknesyum subtraction sintigrafisine göre tek radyoaktif madde kullanılması, kısa yarı ömür, yüksek enerji profili, yan oblik ve üç boyutlu görüntü elde edilebilmesi gibi üstünlüklerinin yanı sıra son yıllarda yapılan çalışmalarda % 95'e ulaşan oranlarda doğru lokalizasyon sonuçları saptanmıştır(29).

Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT): Paratiroid patolojilerinin görüntülenmesinde kullanıma yeni giren bir yöntemdir. Düzlemsel ^{99m}Tc-Sestamibi sintigrafiye, SPECT eklenirse paratiroid adenomu görüntülenme olasılığı artmaktadır. Bu tarama yönteminin özellikle boyunda derin planlarda ya da mediastende yerleşmiş ektopik paratiroid adenomunu göstermede daha başarılı olduğu görülmektedir. Özellikle adenomun ön ya da arka mediastende yerleşmiş olduğunu ayırt edebilmektedir. Adenomlar için pozitif prediktif değeri, Nordin ve arkadaşlarının çalışmasında % 95 olarak bulunmuştur. 338 vakalık bir seride spesivitesi % 87 iken, sadece soliter adenomlarda ise % 96 olarak bildirilmektedir. Özellikle reeksplorasyon yapılacak olan hastalarda kullanılması önerilmektedir(29).

2-9-2. İnvaziv Yöntemler

Parathormonun selektif venöz kataterizasyon ile ölçümü: Selektif venöz kataterizasyon, önceden boyun ameliyatı geçirmiş, özellikle diğer lokalizasyon çalışmalarının sonuç vermediği nüks hiperparatiroidi olgularında önem kazanan bir yöntemdir. Kateterizasyon bölgesindeki venöz parathormon düzeyinin periferdekinden iki kat fazla olması tanısal değer taşır.

İntraoperatif hızlı parathormon tayini: Son yıllarda intraoperatif PTH ölçümü, yapılan cerrahi girişimin yeterliliğini göstermek için başvurulmuş bir yöntem olmuştur. Eğer PTH düzeyi cerrahi öncesi yüksek değerinin \leq % 50'sine düşerse test

pozitif kabul edilip cerrahi işlem başarılı kabul edilir ve sonlandırılır. Test 10-15 dakika içinde sonlandırılabilir. 1996 yılından beri cerrahi işlem esnasında kullanılmaya başlanmış bir yöntemdir. Ameliyat işlemi sırasında adenom olduğundan şüphelenilen glandın arteri bağlanmadan önce de bir örnek alınıp incelenmelidir (post-disseksiyon, pre-eksizyon PTH düzeyi). Burada amaç manipulasyonlar sırasında PTH düzeyinde geçici yükselmeler olacağını düşünülmesidir. Bu durum ameliyat öncesi temel değerden farklılık ortaya çıkarabilir. Ancak çift adenom olması durumunda bu test yaklaşık % 50 uygunluğa gerilemektedir. Bu nedenle bazı merkezlerde 5-10 dakika ara ile iki ayrı örnek daha toplanmaktadır. Bakılan aralıklarda düşüşün sürmesi gerekmektedir. Eğer beklenen düşüş sağlanmazsa, ikincil bir adenomun varlığını aramak için ameliyata devam edilmektedir. 2002'deki yapılan cerrahi toplantısında alınan ortak karar ile minimal invaziv girişimler için intraoperatif parathormon bakılmasının anlamlı olduğu, iki taraflı boyun eksplorasyonunda ise gerekli olmadığı sonucuna varılmıştır. Ameliyat sonrası birinci gün yapılan PTH ölçümünün ameliyatı konfirme eden daha güvenilir bir parametre olduğunu iddia eden yazarlar da vardır(39).

İntraoperatif ultrasonografi: Ameliyat esnasında paratiroid adenom yerininin daha kolay saptanmasını sağlar.

İntraoperatif gama prob kullanımı: Gama prob aracılığı ile ölçüm yapılarak anormal paratiroid bezi lokalize edilebilir. İntraoperatif lokalizasyon tekniklerinin lezyonu saptamadaki başarısı birbirine yakın olup çeşitli serilerde % 75-80 olarak bildirilmektedir(38,40). Bu yöntemler ameliyat öncesi incelemeler ile birlikte değerlendirildiğinde başarı oranı artar. Ancak birden fazla bezin hasta olduğu hallerde en yüksek tedavi başarısı tüm bu yöntemlere rağmen iki taraflı boyun eksplorasyonu ile elde edilir(40).

2-10. Paratiroid Hastalıklarının Tedavisi

Primer, sekonder ve tersiyer hiperparatiroidide tedavi yaklaşımı etyoloji nedenlere göre değişir. Tedavi kararı hastanın genel durumu ve kliniği, lezyonun lokalizasyonu ve cerrahi ekibin tecrübesine göre farklılıklar gösterebilmektedir. Tedavi

seçenekleri ise; medikal tedavi, cerrahi tedavi ve yeni tedavi yaklaşımlarıdır. Çeşitli hasta gruplarına göre tedavi yaklaşımları belirlenmiştir.

2-10-1. Medikal Tedavi

PHPT'nin esas tedavisi cerrahidir. Burada asıl önemli nokta cerrahi dışı yaklaşımın belirlenmesidir. Hastaların çoğu opere edilerek tedavi olur. Fakat ek hastalıklardan dolayı cerrahi kontrendikasyonu olan hastalarda ve bazı durumlarda hastalar medikal tedavi ile takip edilebilirler. Paratiroid krizi denilen akut hiperkalsemi durumunda medikal tedavi ile hiperkalsemi baskılansa bile muskuloskeletal sisteme ait harabiyet gizli bir şekilde devam etmektedir. Bu nedenle asemptomatik bile olsa cerrahi için kontrendikasyon yoksa ileride gelişecek olan kas ve iskelet sistemi harabiyetini engellemek amacıyla paratiroidektomi önerilmektedir(41). Cerrahi endikasyonu olmayan hastalara genellikle cerrahi tedavi tavsiye edilmez. Bu hastalarda çeşitli medikal tedavi seçenekleri ile normokalsemi sağlanabilir. Ancak bu hastalığı tedavi etmez ve çoğunlukla semptomatik iyileşme sağlayabilir. Asemptomatik PHPT'li cerrahi kriterleri karşılamayan hastalar konservatif olarak tedavi edilirler. Asemptomatik PHPT'li hastaların medikal izlem kriterleri Tablo 2.3 de özetlenmiştir(42).

Tablo 2.3. Asemptomatik PHPT'li hastalarda medikal tedavi ile izlenme kriterleri

- Serum Ca⁺⁺ düzeyleri orta düzeyde artmış hastalar
- Önceden hayatı tehdit eden hiperkalsemi epizodu geçirmemiş olanlar
- Böbrek patolojisi olmayanlar (CrCl>% 70 ve nefrokalsinozis veya nefrolitiazis olmayanlar)
- Kemik yoğunluğu normal olanlar (Lomber vertebra, önkol ve kalçada T-skoru >-2,5)

Cerrahi kriterlere uymayan olgular Amerika birleşik Devletlerinde olguların % 40-50 sini oluşturmaktadır. Ortak karar rehberlerinde bu olgular için izlem protokolleri oluşturulmuştur (Tablo 2.4). Düzenli idrar kalsiyumu ölçümlerine gerek olmaksızın bu

olguların 6 ayda bir serum kalsiyum düzeylerine bakılmalıdır. Lomber omurga, kalça kemiği ve radiusun distal 1/3 ünde kemik mineral yoğunluğu yılda bir kez ölçülmelidir. Tiyazid grubu diüretik kullanan hastalara ilaçları kesmeleri ve yeterli su almaları gerektiği söylenmelidir.

Tablo 2.4. Cerrahi uygulanmayan PHPT hastalarında izlem rehberlerinin kıyaslanması (43)

Ölçüm	Eski rehberler(1990 kılavuzu)	Yeni rehberler (2002 kılavuzu)
Serum kalsiyumu	Altı ayda bir	Altı ayda bir
24 saat idrar kalsiyumu	Yılda bir	Önerilmez
Kreatinin klerensi	Yılda bir	Önerilmez
Serum kreatinin	Yılda bir	Yılda bir
Kemik mineral yoğunluğu	Yılda bir	Yılda bir
Abdominal radyoloji	Yılda bir	Önerilmez

Medikal tedavide diğer seçenekler ise;

Bifosfonat kullanımı: Hiperkalseminin düzelmesi uzun zaman almakta ve ayrıca parathormon düzeyini yükseltebilmektedir.

Oral fosfatlar: Serum kalsiyum miktarını 1 mg/dl düşürebilir. Ancak gastrointestinal yan etkileri, serum parathormon düzeyinin daha da yükselmesi ve yumuşak doku kalsifikasyonları uzun süreli kullanımını engeller.

Östrojen: PHPT'li postmenapozal kadınlarda östrojen tedavisi ile serum Ca⁺⁺ miktarında 0,5 mg/dl'lik bir azalma meydana gelir. Östrojen tedavisinde serum PTH düzeyinde değişiklik olmamakla birlikte kemik rezorpsiyonu azalmaktadır.

Kalsimimetikler: Yeni ve en etkili ilaç gurubu olan kalsimimetikler diğer ilaçların kemik rezorpsiyonunu önleyici etkisinin aksine paratiroid bezinin kalsiyumu algılama mekanizması üzerine reseptör düzeyinde etkilidir. Hücre dışı kalsiyumun

etkisine benzer etki göstererek, paratiroid bezde Ca⁺⁺ reseptörlerine bağlanarak PTH salgısını baskılar. Bu nedenle kalsimimetik ilaçların gelecekte hiperparatiroidide cerrahi tedaviye alternatif olma şansı araştırılmaktadır.

2-10-2.Cerrahi Tedavi

İlk paratiroidektomi ameliyatı 1925 yılında Dr.Felix Mandl tarafından Viyana’da gerçekleştirilmiştir. Hemen hemen sıfıra yakın mortalite ve % 1-3 morbidite ile halen başarılı bir şekilde uygulanmaktadır(3).

Asemptomatik hastalarda cerrahi endikasyonları: Sayıları giderek artan asemptomatik hasta grubunda tedavi yöntemleri halen tartışmalıdır. Bu hastalarda ileride geri dönüşümsüz komplikasyonlar gelişebileceğine ilişkin somut kanıtlar olmamakla birlikte hastalığın prognozu bilinmemektedir. Asemptomatik hastalardaki birçok bulgunun primer hiperparatiroidi nedeniyle olduğu ancak bu bulguların paratiroidektomi sonrası gerilemesi ile anlaşılmaktadır. Özellikle menopoz sonrası kadın grubunda saptanan jeneralize osteopeninin asemptomatik hastalıktan nasıl ayırt edileceği henüz netlik kazanmamıştır. 2002 yılında yayınlanan “National Institutes of Health” (NIH)(44) konsensus kriterlerinden bazılarının bulunması halinde hasta asemptomatik olsa bile cerrahi tedavi uygulanması gerektiğini ifade eder.

Bu kriterler:

- Serum kalsiyumunun normal değerlerden > 1 mg/dl bulunması,
- 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı > 400 mg/24 saat olması,
- Kreatinin klirensinin %30’un altına düşmesi,
- Aynı yaşve cinsteki normallerle karşılaştırıldığında kortikal kemik dansitesinde belirgin azalma (T-skoru < -2,5),
- 50 yaşaltı hastalar,
- Doktor takibi olmayan hastalar,

2-10-3.Cerrahi Girişim ve Amaç

Amaç paratiroid bezdeki patolojiyi tanımlamak ve normokalsemiyi sağlamaktır. Bezlerin ektopik yerleşim gösterebilmesi, bazen sayılarının dörtten fazla olabilmesi ve girişim sırasında rekürren sinir yaralanma riski nedeniyle cerrahi işlemin deneyimli bir cerrah tarafından yapılması gereklidir. Paratiroid cerrahisinde ilk uygulamada sonuç alınması çok önemlidir. İkinci ve sonraki cerrahi girişimlerde başarı oranı düşer, komplikasyon oranı artar. Paratiroid bezlerinin bilateral eksplorasyonu asimetrik paratiroid hiperplazisi veya çift paratiroid adenomlu olgularda cerrahi tedavinin başarısını arttırır. Ameliyat öncesi ve ameliyat esnasında uygulanan görüntüleme yöntemleri ve yardımcı tekniklerle tek paratiroid adenomu tanısı kesinleşmiş hastalarda tek taraflı eksplorasyon uygulanabilir, ancak şüpheli olanlarda ise iki taraflı eksplorasyon yapılması daha güvenlidir(40). Tüm yerleşim yerlerinin araştırılması sonucu 3 veya 4 paratiroid bezi bulunmuş ancak büyüme saptanmamışsa o zaman şu olasılıklara bakılmalıdır.

Odak; timus içinde, tiroid içinde, karotis kılıfı içinde ve karotis kılıfının dış yanında bulunabilir. Bütün bu bölgeler araştırıldıktan sonra ameliyat sonlandırılır ve bir kural olarak ilk cerrahi girişimde sternotomi yapılmaz. Bu hastalarda detaylı ve gerekirse invazif lokalizasyon çalışmaları ile ektopik yerleşim yeri saptanarak tekrar cerrahi girişim uygulanır. Tek bez hastalığında adenom eksize edilir. Girişim sırasında normal görünümdeki bezlere biyopsi yapılmaz. Frozen section uygulaması ile normal ve hastalıklı bez arasında her zaman ayırım yapılamayabilir ancak çıkarılan dokunun paratiroid olup olmadığı kesinlik kazanır. Bu noktada normal ve patolojik bez arasındaki makroskopik özellikler deneyimli bir cerrah kararı ile ayırt edilebilir.

Nükleer tıp ve radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler minimal invazif paratiroidektomi işlemine olanak sağlamıştır. Ameliyat esnasında gama prob kullanımı ile lezyonun yeri saptanarak bu bölgeden yapılan küçük bir kesi ile paratiroidektomi uygulanabilir. Kozmetik üstünlüğü ve ameliyat süresinin kısalığı gibi avantajları olmasına rağmen multiple bez tutulumunda cerrahi tedavi sonrası nüks riski vardır(45,46).

Dört bezin hastalıklı olduğu durumlarda subtotal paratiroidektomi (3,5 bez) çıkarılır. Bazen total paratiroidektomi yapılır ve ön kola ototransplantasyon uygulanır. Subtotal paratiroidektominin üstünlüğü bırakılan yarım bezde kanlanma sorununun olmamasıdır. Ototransplantasyon sonrası ise nüks hiperparatiroidi durumunda lokal anestezi ile ulaşım kolaylığı sağlar. Ailevi sendromlarla birlikte olan hiperparatiroidide nüks olasılığı yüksek olduğundan ototransplantasyon önerilmektedir.

2-10-4. Konvansiyonel Eksplorasyon

Boyun transvers servikal kesi ile genel anestezi altında açılır. Ameliyat 5-6 cm'lik insizyonla yapılmasına rağmen daha küçük insizyonla da (2,5-4 cm) yapılabilir(47). Subplatismal flepler kaldırıldıktan sonra orta hattın strep kasları ayrılır, strep kasları tiroidden ayrılır, tiroid yukarı doğru çekilir ve medially çevrilir. Orta tiroid veni ayrılır, tiroid karşı kulak tarafına çevrilir. Özefagusu basınç uygulanarak eksplorasyon sağlanır. Bu işlem trakeoözefagial çukuru cerraha gösterir ve dikkatlice eksplorasyon sağlar. Tiroid lobunun inferiorundaki rekürren laringeal sinir ve inferior tiroid arteri eksplere edilir. Çoğu hastada rekürren laringeal sinir trakeoözefagial çukurda ilerler. Sağ rekürren laringeal sinir sağ subklavyan arteri dönmeden (non rekürren) vagustan ayrılabilir. Mobilizasyon sırasında bu sinire zarar vermemeye dikkat edilmelidir. Üst paratiroidler kolaylıkla bulunur ve tiroid üst 2/3'ünde lokalizedir. Alt bezler üst bezlerden büyük olabilir ve lokalizasyonu değişkendir, tiroid üst yarısından mediastene dek bulunabilir. Alt paratiroidler üst paratiroidlere göre daha önde yerleşimlidir(48). Dört ya da daha fazla anormal paratiroid olabilir. Anomalilerde en güvenilir kriter cerrahın bezi değerlendirmesidir (boyut, ağırlık yönünden)(49). Hiperparatiroidi için yapılan eksplorasyonda paratiroid bulunamaz ise cerrah paratiroid anatomisini tekrar değerlendirip bunun eşliğinde eksplorasyona devam etmeli, çoğu paratiroidler genelde normal anatomik pozisyonundadır. Dikkatli reeksplorasyon ile doku vizüalize edilir. Üst bezler inferior tiroid arterinin süperiorundadır ve rekürren laringeal sinirin posteriorundadır. Alt paratiroidler inferior tiroid arterinin altında ve rekürren laringeal sinirin önündedir. Eğer bezler normal lokalizasyonunda bulunamazsa, ektopik yerleşim yerleri eksplere edilmelidir. Paratiroidler büyükse bez normal lokalizasyonundan daha ötede bulunabilir. Bu da eksplorasyonu daha fazla

zorlaştırabilir. Bunun en iyi örneği çok büyümüş üst bezlerdir, inferior tiroid arterin üzerine veya özefagus laterale dek uzanabilir(48). Buna ek olarak, ektopik bezler embriyolojik lokalizasyonlarında da bulunabilir. Bezler karotis kılıfı içinde, tiroid üzerinde olmasına ya da farinks posteriyorunda olmasına rağmen üst bezler tiroid C hücreleri yakınından gelişir. Bundan dolayı bezler tiroidin yakınında lokalizedir. Alt paratiroidler timus gelişiminde migrasyona uğrar ve traktın herhangi bir yerinde durur. Ektopik alt paratiroidler anterior mediastende bulunabilir. Ek olarak, alt bezler normal süperior bez lokalizasyonunun üzerinde olabilir. İpsilateral tiroid bezi ultrasonografi ile muayene edilebilir. Üst mediasten, retroözefagial bölge, karotis kılıfı ve tiroid iyice eksplore edilmesine rağmen bulunamazsa mediastinostomi planlanmalıdır. Çoğu cerrah bu işlemi geciktirir(maniplasyon esnasında hiperfonksiyonel bezin damarsal yaralanma riskinden dolayı). Diğerleri ise negatif boyun eksplorasyonunda mediasteninin de eksplore edilmesi gerektiğini savunmaktadır(50,51).

2-10-5. Paratiroid Rezeksiyonu

Hiperparatiroidinin cerrahi tedavisi büyümüş bezlerin sayısına bağlıdır. Eğer tek bez büyük ve diğerleri normal ise anormal bezin rezeksiyonu hemen daima kür sağlar. İki ya da üç paratiroid büyümüş ise, paratiroid hiperplazisi varsa cerrahi daha zor olur ve postoperatif sonuçlar daha az tatmin edici olur(48). Bu durumlarda generalize paratiroid büyümesinde Radikal Subtotal (3,5 bez) paratiroidektomi yapılır, alternatif bir seçenekse Total Paratiroidektomi ve ototransplantasyondur. Bu ameliyat rekürren hiperparatiroidide reeksplorasyon için daha avantajlıdır. Bu yaklaşım MEN Sendromuna bağlı hiperparatiroidide ya da sekonder hiperparatiroidide daha sık uygulanır(48).

2-10-6. Video-Assisted Paratiroidektomi ve Laparoskopik Girişim

Özellikle preoperatif lokalizasyonu net olarak belirlenmiş ve tekli adenomu olan hastalarda birçok cerrahi alanında olduğu gibi paratiroid cerrahisinde de minimal invazif ameliyat yöntemleri gündemdedir. Videoskopik paratiroidektominin komplikasyonları açık cerrahi yöntemden farklı olmamakla birlikte kozmetik sonucu

daha üstündür. Ancak ameliyat öncesi lokalizasyonu tam olarak yapılamamış veya multiple bez tutulumu şüphesi olan hastalarda bilateral eksplorasyon vazgeçilmez yöntemdir(52,53).

2-11.Yeni Tedavi Yaklaşımları

Uygulamada yeni olan iki önemli yöntemi vurgulamak gerekir. İlki “Ultrasonografik Lazer Ablasyonu” ve ikincisi ise “Perkütan Ablasyon”dur. Ultrasonografi kılavuzluğunda perkütan interstitial lazer fotokoagülasyon (ILP) yöntemiyle hastalıklı paratiroid bezi bulunarak ablasyon yapılması özellikle cerrahi girişimin kontrendike olduğu ve ciddi hiperkalsemiye sebep olan paratiroid adenomlarında başvurulabilecek alternatif bir tedavi metodudur(54). Paratiroid adenomunun içerisine perkütan ya da anjiyografik olarak etanol enjekte edilerek yapılan ablasyon yöntemi ise özellikle yetersiz cerrahi sonrası ya da persistan hiperkalsemiyle seyreden paratiroid adenomu olgularında henüz deneme aşamasında olan yeni bir yöntemdir(55).

2-12. Cerrahi Komplikasyonları ve Postoperatif İzlem

Hiperparatiroidinin cerrahi tedavisinden sonra ortaya çıkabilecek en önemli komplikasyonlar vokal kord paralizisi ve kalıcı hipoparatiroididir. Ancak deneyimli merkezlerde bu komplikasyonların oranı % 1’in altında olup, geniş serilerin sunulduğu pek çok çalışmada bu komplikasyonların hiç gelişmediği görülmektedir(8,56,57).

Ameliyat sonrası serum kalsiyum değerleri sık aralıklarla takip edilmelidir. Ayrıca ağız çevresinde, el ve ayak parmak uçlarında uyuşma ve karıncalanma, hiperaktif tendon refleksleri, pozitif Chvostek bulgusu, karpopedal spazmlı tetani gibi klinik bulgular da hipokalsemi hakkında bilgi verici olabilir.

Ameliyat esnasında çıkarılan anormal bez veya bezler dışındaki bezlerin fonksiyonu baskılanmış olduğundan, ameliyattan sonra ortaya çıkan hipoparatiroidinin düzelmesi bezlerin tekrar normal işlevlerini kazanmasına bağlıdır. Bu süre içinde hastalara serum Ca⁺⁺ düzeyini 7 mg/dl’nin üzerinde tutacak şekilde kalsiyum glukonat infüzyonu yapılmalıdır. Bu tedaviye ek olarak oral yoldan kalsitriol ve kalsiyum

karbonat uygulanır. Daha sonra serum Ca⁺⁺ düzeylerine göre infüzyon azaltılarak kesilir, ancak oral tedaviye serum kalsiyumu 8,5-9,0 mg/dl arasında olacak şekilde gerektiği süre kadar devam edilir.

Ağır kemik lezyonlarında (Aç Kemik Sendromu) oluşan ve yaşamı tehdit eden hipokalsemi ameliyat sonrası geçici hipoparatiroididen farklıdır. Burada hem kalsiyum hem fosfor mineralizasyon işleminin parçası olarak birlikte kemiğe geçeceklerinden, serum fosforu düşüktür. Bu durum genellikle birkaç gün veya hafta devam eder. Sıklıkla kalsiyum infüzyonu ve yüksek miktarda D vitamini gerektirir. Bir defa normokalsemi sağladıktan sonra serum kalsiyumuna 1, 3, 6 ve 12. aylarda bakılır, ardından yıllık takibe alınır.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu klinik çalışmada, 2009-2015 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi-Turgut Özal Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları(Endokrinoloji) AD poliklinik birimine başvuran 265 hastanın verileri bilgisayar ortamında tarandı ve kriterlere uyan 38 hasta çalışmaya dahil edildi. Paratiroid hiperplazi ve adenom patolojik tanısı olan hastalarda parathormon düzeyi ile lomber kemik yoğunluğu ilişkisi değerlendirildi.

3-1. Çalışma Modeli

Bu çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi (İ.Ü.T.F) Etik Kurulu'ndan onay alınarak başlandı. Çalışma retrospektif olarak tek merkezde yürütüldü. Çalışmada paratiroidektomi olmuş hastaların patolojik tanısı, lomber kemik yoğunluğu ve serum parathormon düzeyi sonuçları değerlendirildi.

3-2. Hastalar

Bu çalışma patolojik olarak paratiroid hiperplazi ve adenom tanısı alan, yaşları 18 ile 80 arasında değişen 38 hastada yapıldı. Patolojik tanısı, DEXA ile değerlendirilen lomber kemik yoğunluğu verileri ve PTH değerleri olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalar endokrinoloji kliniği tarafından değerlendirilerek primer hiperparatiroidi tanısı almış ve tedavi olarak cerrahi yapılmış hastalardı.

3.3. Patolojik İnceleme

Çıkarılan tüm paratiroid lezyonlardan ameliyat sırasında frozen kesit tanısı yapılmıştı. Böylelikle çıkarılan lezyonların paratiroid dokusu olup olmadıkları histopatolojik olarak doğrulanmış ve tanı konmuştu. Frozen kesitten önce lezyonların ağırlığı ve boyutları ölçülmüştü. Daha sonra makroskopik özellikleri; lezyonun belirgin kapsülünün olup olmaması, kesit yüzeyinin özellikleri (rengi, nekroz varlığı, nodülarite

varlığı vb.) değerlendirilmiştir. Hematoksilen-Eozin boyama sonrası hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ışığında mikroskopik değerlendirme yapılmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS for Windows Version 17.0 yazılımı kullanıldı. Ölçümlerde hastaların PTH düzeyleri, patolojik tanıları, Lomber DEXA1-4 değerleri alındı. Nicel değişken verilerin tanımlanmasında Ortanca(Min-Max), Aritmetik ortalama (\bar{X})±Standart Sapma(SD); nitel değişken verilerin tanımlanmasında ise sayı ve yüzde kullanıldı. Nicel değişken verilerin Shapiro Wilk Normallik Testi ile normal dağılım göstermediği saptandı($p<0,05$). Bu nedenle nicel değişkenler arasındaki ilişki Spearman Sıra(Rank) Korelasyon Analizi ile test edildi. Gruplar arasındaki karşılaştırma ise Mann-Whitney U Testi ile test edildi. İstatistiksel olarak $p\leq 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. Bulgular

Bu çalışmaya dahil edilen 38 hastanın 4'ü erkek(%10,5), 34'ü kadındı(%89,5). Tüm hastalarda yaş ortalaması 53,18 olarak tespit edildi. Minimum yaş 20 ve maksimum yaş 69 idi. 38 hastanın bakılan ortalama Ca⁺⁺ seviyesi 11,51 idi. Minimum Ca⁺⁺ seviyesi 8,90 mg/dl iken maksimum seviye 13,10 mg/dl olarak görüldü. Ortalama fosfor seviyesi 2,43 mg/dl olan hastaların minimum seviye 1,20 mg/dl ve maksimum seviye 4,50 mg/dl idi. Bakılan PTH minimum seviyesi 68,10 pg/ml ve maksimum seviye 1802 pg/ml iken ortalama olarak 420,23 pg/ml olarak tespit edildi. PTH hormon için Sandart Sapma(SD) 362,30 pg/ml olarak kayıt altına alındı. 38 hastanın 25'inde bakılan D vitamini ortalama seviyesi 15,7 ng/ml idi. D vitamini minimum seviyesi 1,90 ng/ml iken maksimum seviye 51,5 ng/ml ve SD 11,6 ng/ml olarak izlendi.

Hastaların DEXA ile değerlendirilen lomber kemik yoğunluğu verilerine göre başvuru anında 14 hasta osteopeni ile uyumlu idi(%36). Osteoporozu olan hasta sayısı 16 idi(%42). KMY sonucu normal olan hasta sayısı 8 idi(%21).

Ayrı ayrı gruplarda yapılan değerlendirmelerde erkeklerde yaş ortalaması 53,70 ve en düşük yaş 27,00 iken en büyük yaş 64,00 idi. SD 17,80 olarak kayıt altına alındı. Ortalama Ca⁺⁺ seviyesi erkeklerde 11,60 mg/dl ve minimum seviye 11,3 mg/dl iken maksimum seviye 12,2 mg/dl idi. Fosfor ortalaması 2,37 mg/dl olan erkek grubunda minimum fosfor seviyesi 2,0 mg/dl ve maksimum fosfor seviyesi 2,8 mg/dl olarak tespit edildi.

Kadınlarda ortalama yaş 53,1 ve SD 13,37 olarak görüldü. En düşük kadın yaşı 20,0 ve en büyük kadın yaşı da 69,0 olarak kayıt altına alındı. 34 kadın hastanın ortalama Ca⁺⁺ seviyesi 11,50 mg/dl iken minimum seviye 8,9 mg/dl ve maksimum seviye 13,10 mg/dl olarak izlendi. Fosfor ortalama olarak 2,44 mg/dl ve minimum seviyesi 1,20 mg/dl ve maksimum seviyesi 4,50 mg/dl olarak tespit edildi.

Ayrıca toplam 4 hastanın patolojik tanısı hiperplazi olarak raporlanmış olup toplam hastaların %10,5'ini oluşturmaktaydı. Hiperplazi tanısı olan tüm hastalar kadın

hastalardı. Adenom patolojik tanısı olan hasta sayısı 34 olup toplam hastaların %89,5'ini oluşturmuyordu.

Adenom patolojik tanısı olan hastaların 4'ü erkek idi(%11,8). Yine adenom patolojik tanısı olan hastaların 30'u kadın hasta olup bu hasta grubunun %88,2'ini oluşturmuyordu. Tüm adenom grubunda mevcut olan 34 hastanın bakılan ortalama PTH seviyesi 422 pg/ml idi. Minimum PTH seviyesi 68 pg/ml iken maksimum seviye 1802 pg/ml olarak kayıt altına alındı. SD 381,90 pg/ml olarak görüldü. Ortalama Ca⁺⁺ seviyesi 11,43 mg/dl olan hastaların minimum Ca⁺⁺ seviyesi 9,60 mg/dl ve maksimum seviye 12,80 mg/dl olarak tespit edildi. Fosfor ortalama olarak 2,46 mg/dl idi ve minimum seviyesi 1,30 mg/dl ve maksimum seviyesi ise 4,50 mg/dl idi. Yine tüm adenom gruplarında bakılan D vitamini ortalaması 16,51 ng/ml iken minimum 4,47 ng/ml ve maksimum 51,57 ng/ml olarak tespit edildi.

Toplam 4 hasta paratiroid hiperplazi hastası olup, tümü kadın hastalardan oluşmaktaydı. Bu grupta bakılan PTH ortalama seviyesi 943,0 pg/ml idi ve minimum seviye 340,0 pg/ml iken maksimum seviyesi de 1546,0 pg/ml olarak görüldü. PTH için istatistiksel olarak bakılan SD ise 852,0 pg/ml olarak izlendi. Ortalama D vitamin seviyesi 7,55 ng/ml ve minimum seviye 1,90 ng/ml ve maksimum seviye 13,2 ng/ml idi. Hiperplazi grubunda bakılan Ca⁺⁺ ortalaması 11,75 mg/dl iken minimum Ca⁺⁺ seviyesi 10,40 mg/dl ve maksimum seviyesi ise 13,10 mg/dl olarak kaydedildi. Yine hiperplazi grubunda bakılan fosfor ortalaması 2,30 mg/dl idi. Fosfor minimum seviyesi 2,0 mg/dl ve maksimum seviyesi de 2,60 mg/dl olarak tespit edildi.

Bizim çalışmamızda bakılan tüm hastalarda yapılan Spearman Sıra(Rank) Korelasyon Analizi sonucunda PTH ile lomber kemik dansitometri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir($r=-0,296$).

Paratiroid adenomu ve hiperplazisi olanların PTH değerlerinin karşılaştırılmasında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır($p=0,812$). Diğer bir parametre olarak bakılan kemik yoğunluğu verilerinin karşılaştırılmasında da her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır($p=0,121$).

Tablo 4.1. Cerrahi Sonrası Patoloji Sonuçları

Patolojik Analiz Sonucu	n	%
Adenom	34	89,5
Hiperplazi	4	10,5
Toplam	38	100.0

Tablo 4.2. Tanımlayıcı İstatistiksel Analiz Sonuçları

	n	Minimum	Maksimum	Mean	Std.Deviasyon
PTH	38	68,10	1802,00	420,2395	362,31736
DEXA1-4	38	-4,10	0,10	-2,0000	1,12682

Tablo 4.3. Spearman Sıra(Rank) Korelasyon Analizi Sonuçları

	PTH		
DEXA1-4	r	p	n
	-0,296	0,071	38

r: Korelasyon Katsayısı

Tablo 4.4. Paratiroid Adenom Tanısı Olan Hastaların Tanımlayıcı İstatiksel Analiz Sonuçları

	PTH	DEXA1-4
Mean	429,0912	-1,9000
Std.Deviasyon	381,08836	1,11898
Minimum	68,10	-4,10
Maksimum	1802,00	,10
n	34	34

Tablo 4.5. Paratiroid Hiperplazi Tanısı Olan Hastaların Tanımlayıcı İstatiksel Analiz Sonuçları

	PTH	DEXA1-4
Mean	345,0	-2,850
Std.Deviasyon	114,44067	0,90
Minimum	241,0	-3,90
Maksimum	458,0	-2 ,10
n	4	4

Tablo 4.6. Paratiroid Adenom ve Hiperplazi Hastalarında Mann-Whitney U Test İle Gruplar Arasında İlişkinin Değerlendirilmesi

Gruplar	Pth X±SD	DEXA1-4 X±SD
Adenom(n=34)	395,59±327,55	-2,055±1,116
Hiperplazi(n=4)	629,75±611,08	-1,52± 1,26
p	0,812	0,121

5. TARTIŞMA

Primer hiperparatiroidizm paratiroid bezlerinin bir veya birden fazla adenomu, hiperplazisi veya çok nadir olarak karşılaşılan karsinomu sonucu aşırı miktarda parathormon (PTH) salgılanması ile ortaya çıkan bir klinik tablodur(2). Poliklinik hastalarında hiperkalseminin en sık nedeni primer hiperparatiroidi iken hastanede yatan hastalarda sıklıkla malignitelerdir. Genel olarak 1/500-1/1000 sıklığında görülür. Kadınlarda erkeklere oranla üç kat daha fazla oranda izlenir(1). Bizim çalışmamızda hastaların 4 (% 10,5)'i erkek, 34 (%89,5)'i kadın olup kadın/erkek oranı yaklaşık 9/1 idi. Çalışmaya dahil olan hastalarımızın 4 (% 10,5)'i paratiroid hiperplazisi, 34 (%89,5)'i paratiroid adenom patolojik tanısı mevcuttu.

Primer hiperparatiroidizm rutin laboratuvar tetkiklerinde kalsiyumun daha sık istenmesi nedeni ile günümüzde tanı sıklığı giderek artmıştır. Hekimler hastalık hakkında artık daha fazla bilgi sahibidir. PHPT tanısı alan hastaların % 50'i kadarı asemptomatik hastalardır(59). Yaklaşık üçte birini böbrek semptomu olan hastalar oluştururken, kemik hastalığı olan hastaların oranı giderek azalarak % 5-10 seviyesine inmiştir(59). Bunun dışında kalan hasta grubunda ise peptik ülser, HT, yorgunluk, kilo kaybı, kas ağrısı, baş ağrısı, psikoz, kalp bloğu gibi hiperkalsemiye bağlı diğer semptomlar görülür(60). Türkiye'de yapılan birçok çalışmada ise hastaların tanı aldıkları anda genelde kemik ya da böbrek ile ilgili semptomları olduğu izlenmiştir(61). Bizim çalışmamızda başvuru anında ortalama Ca⁺⁺ değeri 11,51 mg/dl idi ve tüm hastaların başvuru anında renal fonksiyonları normal idi.

PHPT hastalarının semptomlarının başlaması zaman olarak hastadan hastaya farklılık gösterebilir. Nitekim tanı ve tedavi arasında geçen süreyi inceleyen bir çalışmada Flint ve ark. bu süreyi en az 8 gün en fazla 10 yıl arasında bulmuşlardır ve ortalama olarak semptomların başlama zamanı 2 yıl olarak tespit edilmiştir(62). Bizim çalışmamızda başvuru anında tüm hastalar semptomatik hastalardan oluşmaktaydı. Semptomların başlama süresi değerlendirmeye alınmadı.

PHPT tanısında anamnez ve fizik muayenenin yeri kısıtlıdır. Klinik tanı daha çok biyokimyasal parametreler (serum Ca⁺⁺, P, ALP, PTH, 24 saatlik idrarda Ca⁺⁺atılımı) ve radyolojik görüntüleme yöntemlerine (USG, 99mTc-sestaMiBi

sintigrafisi, gereğinde BT ve MR inceleme) dayanılarak konur(62). Bizim çalışmamızda hastalara radyolojik olarak USG ve nükleer tıp yöntemi olarak da Paratiroid Çıkarma Sintigrafisi ile tanı konmuş ve cerrahi sonrası patolojik değerlendirme esas alınmıştır.

PHPT tanısında serum Ca⁺⁺ düzeyleri çoğunlukla yüksek olarak tespit edilir(63). Ancak PHPT olmasına rağmen hastalarının %10'unda serum Ca⁺⁺ düzeyi normal olabilir(64). PTH yüksekliği tanı için tek başına yeterli değildir, ek olarak hiperkalsemi ile birlikte olması tanı için önemlidir(65). PHPT'li hastaların yaklaşık % 50'sinde serum P düzeyi düşük iken, %30 gibi bir oranda da normalin alt sınırında izlenir(66). Hastaların % 10'unda, serum ALP düzeyleri yüksek bulunur(67). Yaklaşık % 75 PHPT'li hastada hiperkalsiüri tespit edilirken hiperkloremi yaklaşık olarak hastaların % 40'ında görülür(68). Bizim çalışmamızda başvuru anında ortalama Ca⁺⁺ seviyesi 11,51 mg/dl idi. Minimum Ca⁺⁺ seviyesi 8,90 mg/dl iken maksimum seviye 13,10 mg/dl olarak görüldü. Başvuru anında Ca⁺⁺ seviyesi normal olan hasta sayısı 5 idi(%13).

PHPT doğal seyrini değerlendiren uzun vadeli bir çalışmada toplam 121 hasta 1984 yılından başlanarak bir kısmı 1999'a kadar, bir kısmı da 2008'e kadar 15 yıl boyunca izlenmiş. Çalışmaya 116 (25 erkek ve 91 kadın) hasta alınmış. Hastaların %85'i başvuru anında asemptomatik olarak değerlendirilmiş. Takip sürecinde %51 hastaya paratiroidektomi yapılmış, kalan hastalar cerrahi olmadan izlenmiş. İlk 8 yıllık takipte iskelet sisteminde belirlenen bölgelerde kemik yoğunluğunda belirgin bir değişiklik gözlenmemiş. Lomber vertebra kemik yoğunluğu post menopozal kadınlarda stabil seyretmiş(69). Bizim çalışmamızda başvuru anında toplam 38 hastada KMY verileri değerlendirildi. Hastaların lomber KMY verilerine göre 14 hasta osteopeni ile uyumlu idi(%36). Osteoporozu olan hasta sayısı 16 idi(%42). KMY sonucu normal olan hasta sayısı 8 idi(%21). Ancak bizim çalışmamızda hasta sayısının az olması nedeni ile bu konuda daha geniş sayıda hasta katılımının olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

PHPT'de semptomatik hasta grubunda tedavi yöntemi paratiroidektomidir. Bunun dışında kalan asemptomatik ya da hafif semptomu olup rutin kontrolde hiperkalsemi saptanan hastaların cerrahi ya da medikal tedavi yapılıp yapılmayacağı ise tartışmalı bir konudur.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Primer hiperparatiroidi ayaktan başvuran hastalarda hiperkalseminin en sık nedenidir. Genel popülasyonda % 0,1-0,3 oranında görülmektedir. İnsidans yaşla birlikte artmaktadır. Kadınlar erkeklere oranlara 2-4 kat daha fazla etkilenmektedir.
2. Günümüzde laboratuvar tetkiklerinde Ca^{++} 'un rutin olarak istenmesi, görüntüleme yöntemlerinde izlenen belirgin teknik iyileşme, hem hastaların hem de hekimlerin hastalık konusunda daha fazla bilgi sahibi olmaları nedeni ile PHPT ağır klinik bulgularla seyreden bir hastalık olmaktan çok asemptomatik seyreden bir endokrin hastalık haline gelmiştir.
3. Asemptomatik hastalık terimi PHPT için tartışılabilir bir durumdur. Çünkü tespit edilen bir hiperkalsemi olsun ya da olmasın PHPT hastaları, genellikle halsizlik, iştahsızlık, kemik ağrıları gibi yakınmalara sahiptirler. Benign klinik bulgularına rağmen, hiperparatiroidiye bağlı olarak hedef organlarda semptom vermeyen patolojilere sebep olmuş olabilir. Bu nedenle hastalar tanı aldıklarında dikkatlice araştırılmalıdır. Renal fonksiyonlarına ve kemik dansitelerine bakılmalıdır.
4. PHPT'si olan hastaların (% 85-90) gibi çoğunluğunda neden olarak tek bir paratiroid bezini tutan adenom mevcuttur. Dolayısıyla dört paratiroid bezinin eksplorasyonu hastaların ancak % 10'luk bir kısmında gerekli olmaktadır. Günümüzde radyolojik görüntüleme yöntemleri ile nükleer tıp alanındaki gelişmeler patolojik paratiroid bezinin preoperatif lokalizasyonunu oldukça kolaylaştırmıştır. PHPT'nin cerrahi tedavisi minimal invazif cerrahi olarak daha da kolaylaştırmıştır.
5. USG ve sestamibi sintigrafisi aynı lokalizasyonu gösteriyor ise başka lokalizasyon çalışmasına gerek olmadan tek taraflı cerrahi yaklaşım ile

patolojik bezin çıkarılması uygun olacaktır. Ancak lezyonun görüntülenemediği, ektopik yerleşimli olduğu düşünülen veya rekürren hastalarda, BT ve MRG gibi ilave görüntüleme yöntemleri ve ameliyat esnasında gama-prob uygulaması yapılmalıdır.

6. Cerrahi işlem esnasında bulunan paratiroid bezlerinin patolojik olup olmadığı cerrah tarafından makroskopik olarak değerlendirilip patolojik olarak frozen section ile tanının doğrulanması gerekir.
7. PHPT'ye eşlik eden tiroid karsinomu sıklığı farklı yazarlar tarafından % 3-15 arasında rapor edilmiştir. Bundan dolayı paratiroid ameliyatları sırasında tiroid bezindeki lezyonlar değerlendirilip gerekirse aynı seansta tiroidektomi de yapılmalıdır.
8. Ameliyat öncesi yüksek ALP, Serum Ca⁺⁺, PTH ve kemik dansitometri ölçümlerinde düşük kemik mineral yoğunluğu değerleri ameliyat sonrası gelişebilecek hipokalseminin şiddeti hakkında uyarıcı olmalıdır. Cerrahi sonrası gelişebilecek hipokalsemi dikkatle takip edilmelidir. Hipokalsemi varlığında hastalara parenteral ve/veya oral olarak uygun şekilde tedavi verilmelidir ve hastalar klinikte yakın ve yeterince takip edilmelidir.
9. PHPT hastalarının çoğunun asemptomatik olarak bildirilmesine rağmen ülkemizde tanı alan hastaların tamamına yakını gecikmiş tanı sebebiyle semptomatiktir. Ülkemiz koşulları göz önüne alındığında asemptomatik hastalarda oluşabilecek komplikasyonlarla uğraşmak ve hastaları takip etmek zor olacağından cerrahi tedavi öncelikle tercih edilmelidir.

Paratiroid hiperplazi ve adenoma bağlı PTH hormon yüksekliği önemli bir klinik tablodur. PTH ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişki konusunda net veriler yoktur ve bu konuda tartışmalar devam etmektedir. Sonuç olarak paratiroid adenom ve hiperplazi tanısı olan hastalarda PTH düzeyi ile lomber kemik yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

7. KAYNAKLAR

1. 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. Epub 2008 Jun 10. PubMed PMID: 18544625; PubMedCentral PMCID:PMC2567863.
2. Clark OH. Duh QY. Primary Hyperparathyroidism. A surgical perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1989; 18(3): 701-14.
3. Cope O. The Study Of Hyperparathyroidism At The Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1966;274:1174.
4. Tibblin S, Bondeson AG, Ljunberg O. Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to single adenoma. *Ann Surg* 1982; 195: 245-251.
5. Michie W, Duncan T, Hodges DW, Bewsher RD, Pegg AS. Mechanism Of Hypocalcemia After Thyrotoxicosis, *The Lancet* 1971;13: 508-513
6. Halsted WS, Evans HM. The Parathyroid Glandules, Their Blood Supply And Their Preservation On Operation Upon The Thyroid Gland, *Ann. Of Surg.* 1907;46(4): 489-506.
7. Özarmağan S, Tezelman S. "Paratiroid hastalıkları", G. Kalaycı, (editör): Genel Cerrahi cilt 1. 2002; Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, sayfa:467-480.
8. Gregory P. Sadler, Orlo H. Clark. Jon A. van Heerden, David R. Farley. Thyroid and Parathyroid. 8th Edition. *Principles of Surgery* Chp 36 Parathyroid glands 1999;1694-1710.
9. Gilmour JR. Gross anatomy of the parathyroid glands. *J Pathol Bacteriol.* 1938; 46:133-49.
10. Wang CA. The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg.* 1976;183:271-5.
11. Alveryd A. Parathyroid glands in thyroid surgery I. Anatomy of parathyroid glands. II. Postoperative hypoparathyroidism-identification and autotransplantation of parathyroid glands. *Acta Chir Scand Suppl.* 1968;389:1-120.

12. Herrera MF, Gambao-Dominguez. "A Parathyroid Embryology, Anatomy, And Pathology". In Textbook of Endocrine Surgery 1997. Ed: Clarck OH, Duh Q-Y. 1st ed. W.B Saunders Company, Philadelphia, pp: 277-283.
13. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R. "Surgical Anatomy Of Human Parathyroid Glands" Surgery 1984;95: 14-21.
14. Ronald A. De Lellis. "Tumors of The Parathyroid Gland". Armed Forces Institute of Pathology Atlas of Tumor Pathology. 3rd Series, Fascicle 6, Maryland, 1993, pp: 114,95-98.
15. Rosai J. Parathyroid Glands. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Ninth Edition. Mosby Company. China. 2004; 595-608
16. Sayek D. Temel Cerrahi. Güneş Kitabevi. 2004;1631-48.
17. Sayek D. Temel Cerrahi. Güneş Kitabevi. 2004;82-83.
18. Lundgren E, Rastad J. Diagnosis, Natural History And Intervention in Sporadic Primary Hyperparathyroidism. In: 2001 Surgical Endocrinology.
19. Correa P, Lundgren E, Rastad J, Akerstrom G, Westin G, Carling T. MEN I polymorphism D418D is associated with sporadic primary hyperparathyroidism. Surgery 2002;132 (3): 450-5.
20. Bayraktar, M. Asemptomatik hiperparatiroidizmde cerrahi gerekli mi? : Yeni Tıp Dergisi 2000,17 (1): 6-7.
21. Tanakol R, Alagöl MF, Yarman S, Tezelman S. 2. Medikal-cerrahi endokrinoloji mezuniyet sonrası eğitim kursu kitapçığı 5-7 Nisan 2002; sayfa: 47-68, Abant.
22. Gregory P. Sadler, Orlo H. Clark. Jon A. van Heerden, David R. Farley. Thyroid and Parathyroid. 8th Edition. Principles of Surgery Chapter 36 the Parathyroid glands 1999;1694-1710.
23. Sato H, Abe K, Oshima N, Kawashima A, Moritani M, Mak R, Istihara S, Adachi K. Primary hyperparathyroidism with duodenal ulcer and H.pylori infection. Internal Medicine 2002;41 (5): 377-380.
24. Jansson S, Grimby G, Hange I, Hedman I, Tissel LE., Muscle structure and function before and after surgery for primary hyperparathyroidism. European Journal of Surgery 1991;157: (13-16)

25. Joborn C, Joborn H, Rastad J, Akerstrom G, Ljunghall S.,Maximal isokinetic muscle strength inpatients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery. *British Journal ofSurgery* 1988;75: 77-80.
26. Joborn C, Rastad J, Stalberg E, Akerstrom G, Ljunghall S. Muscle function in patients withprimary hyperparathyroidism. *Muscle & Nevre* 1989;12: 87-94.
27. Colliander BE, Strigard K, Westbland P, Rolf C, Nordenstrom J. Muscle strength and endu-ranceafter surgery for primary hyperparathyroidism. *European Journal of Surgery* 1998;164: 489-494.
28. Soren R. Deutch, Martin B. Jensen, Peer M, Hessov I. Muscular performance and fatigue in primaryhyperparathyroidism. *World Journal of Surgery* 2000;24: 102-107.
29. Chan AK, Duh QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH. Clinical manifestations of primaryhyperparathyroidism before and after parathytoidectomy. A case–control study. *Ann. Surg*;1995; 222 (3):402-12.
30. Goyal A, Chumber S, Tandon N, Lal R, Srivastava A, Gupta S. Neuropsychiatric manifestation inpatients of primary hyperparathyroidism and outcome fallowing surgery. *Indian Journal of Medical Sci.*2001;55 (12): 677-86.
31. Udelsman R. Primary hyperparathyroidism. *Curr Treat Options Oncol.*2001; 2 (4):365.
32. Bohm BO. Clinical and biochemical diagnosis of PHPT and SHPT, surgical indications from theinternal medicine viewpoint. *Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr.* 2001;118:224.
33. Lal G, Clark OH. Primary hyperparathyroidism: controversies in surgical management. *Trends inEnd. Metab* 2003;14(3): 417-422
34. Tanakol R, Editör: Sencer E. *Endokrinoloji beslenme ve metabolizma hastalıkları* 2001;Nobel tıp kitabevi, İstanbul.
35. Finkelstein JS. The parathyroid glands, hypercalcemia and hypocalcemia In: *Cecil Essentials ofMedicine.* Andreoli TE, W.B Saunders Company 2001; 5th edition,P: 639.
36. *Harrison’s Principles of Internal Medicine* 16th Edition, D Kasper, E Braunwald, S Hauser, D Longo.

37. Palmer M, Ademi HO, Bergstorm R. Survival and renal function in untreated hypercalcaemia. Population-based cohort study with 14 years of follow-up. *Lancet* 1987;1 (8524): 59-62.
38. Purnell DC, Smith LH, Scholz DA, Elveback LR. Primary hyperparathyroidism: a prospective clinical study. *Am J Med.* 1971;50 (5): 670-8.
39. Kebebew E. Parathyroid carcinoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2001;2(4):347-54.
40. Kacker A, Komisar A. Unilateral versus bilateral neck exploration in parathyroid surgery: An assessment of 55 cases. *Ear nose Throat Journal* 2001;80 (8):530-2, 534.
41. Talpos GB, Bone GH 3rd, Kleerekoper M, Phillips ER. Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: Patient description and effects on the SF-36 Health Survey. *Surgery* 2000; 128 (6):1013-20.
42. Bilezikian JP, Potts Jr JT, Fuleihan G-H. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: A perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5353-61.
43. Bilezikian JP, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: diagnosis, evaluation and management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2004; 11: 345-352
44. Bilezikian JP, Potts JT, El Hajj Fuleihan G, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 53-61
45. Lorenz K, Phuong N, Dralle H. Diversification of minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy and minimally invasive open videoscopically magnified parathyroidectomy with local anesthesia. *World Journal of Surgery* 2002; 26 (8): 1066-70.
46. Rubello D, Casara D, Shapiro B. Recent advances in preoperative and intraoperative nuclear medicine procedures in patients with primary hyperparathyroidism. *Panminerva Medica* 2002; 44(2): 99-105.

47. Lowney JK, Weber B, Johnson S. Minimal incision parathyroidectomy: cure, cosmesis and cost. *World J Surg* 2000.
48. John H. Yim, Gerard M. Doherty. *Surgical Endocrinology*, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001; Section 12 Operative Strategies in Primary Hyperparathyroidism, 163-172
49. Saxe A, Baier R, Tesluk H. The role of the pathologist in the surgical treatment of hyperparathyroidism. *Surg Gynecol Obstet* 1985;161:101-105.
50. Doherty GM, Doppman JL, Miller DL. Results of a multidisciplinary strategy for management of mediastinal parathyroid adenoma as a cause of persistent primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 1992;215:101-106.
51. Wells S A Jr, Cooper J D. Closed mediastinal exploration in patients with persistent hyperparathyroidism. *Ann Surg* 1991;214:555-561.
52. De Pasquale L, Bianchi P, Borabino M, Bestetti A, Bastagli A. Radio-guided video assisted parathyroidectomy. a preliminary report. *Surgery Endoscopy* 2001;15 (12): 1456-8.
53. Okido M, Shimizu S, Kuroki S, Yokohata K, Uchiyama A, Tanaka M. Video-assisted parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: a new approach involving a skin-lifting method. *Surgical Endoscopy* 2001;15 (10): 1120-3.
54. Bennedbaek FN, Karstrup S, Hegedus L. Ultrasound guided laser ablation of a parathyroid adenoma. *British Journal of Radiology* 2001;74(886): 905-907.
55. Howell P, Kariampuzha S, Kipgen W, Baker M Z, Tyle T L, Williams G R, Scofield R H. Nonsurgical therapy of primary hyperparathyroidism. *J Okla State Med Assoc* 2001;94 (12): 561-565.
56. John L Cameron. Güncel cerrahi tedavi: S Ergüney, Y Çiçek. 2001; sayfa: 596-607.
57. Skandalakis John E. *Surgical anatomy and technique* 1995; Sayfa: 66-76.
58. K. Engin, L. Erisen, A. Uğuz, Ü. Tuncer, C. Ersöz. Baş-Boyun kanserleri, tiroid ve paratiroid kanserleri. Nobel tıp kitapevi İstanbul 2003; s:505-543.
59. Potts JT. Jr. Management of asymptomatic hyperparathyroidism: a report on the NIH consensus development conference. *Trends Endocrinol Metab* 1992;10:376.

60. Fischer JA. "Asymptomatic" and symptomatic primary hyperparathyroidism. *Clin Invest* 1993;71:505
61. Hamamcı EO, Erverdi N, Rasa K. Paratiroid cerrahisinde deneyimlerimiz. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2000; 16: 49-55.
62. Flint RS, Harman C R, Carter J, Snyman G. Primary hyperparathyroidism: referral patterns and outcomes of surgery. *ANZ J Surg* 2002; 72: 200-203.
63. Ariyan CE, Sosa J A. Assessment and management of patients with abnormal calcium. *Crit Care Med* 2004; 32: 146–54 [Suppl].
64. Younes NA, Shafagoj Y, Khatib F, Ababneh M. Laboratory screening for hyperparathyroidism. *Clin Chim Acta*. 2005; 353(1-2):1-12.
65. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med*. 2005; 257: 6-17.
66. Weisinger JR, Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet* 1998; 352: 391–6.
67. Younes NA, Al-Trawneh IS, Albesoul NM. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. *Saudi Med J* 2003; 24:179–83.
68. Wills MR, McGowan GK. Plasma-chloride levels in hyperparathyroidism and other hypercalcaemic states. *Br Med J* 1964; 5391: 1153– 6.
69. Lewiecki EM, Miller PD. Skeletal effects of primary hyperparathyroidism: Bone mineral density and fracture risk. *J Clin Dens Ass Sklet Health* 2013;16(1):28-32.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı :**Salih GÖLCÜKLÜ**
Doğum tarihi ve yeri :**18.05.1980-GENÇ/BİNGÖL**
Medeni durumu :**Evli**
Adres :**İnönü Üniversitesi-TÖTM İç Hastalıkları**
AD/MALATYA
TELEFON :**0531-2735012**
e.mail :**salihgolcuklu@hotmail.com**
Mezun Olduğu Tıp Fakiltesi :**İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi(İNG)**
Görev Yeri :**İnönü Üniversitesi-TÖTM İç Hastalıkları**
AD/MALATYA
Yabancı Dil(ler) :**İngilizce**