



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PARATİROİD ADENOMU SAPTANAN OLGULARDA MEN 1 VE MEN 4 SIKLIĞI

UZMANLIK TEZİ

DR. PINAR DEMİR

DANIŞMAN

Prof. Dr. Engin GÜNEY

AYDIN-2019

T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PARATİROİD ADENOMU SAPTANAN OLGULARDA MEN 1 VE MEN 4 SIKLIĞI

UZMANLIK TEZİ
DR. PINAR DEMİR

DANIŞMAN
Prof. Dr. Engin GÜNEY

AYDIN-2019

Bu araştırma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TPF-17022 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladığım günden beri bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak mesleki gelişimimde büyük pay sahibi olan bütün hocalarıma ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Sabri BARUTÇA'ya

Tez çalışma sürecinde bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Engin GÜNEY'e,

Tez konusunun belirlenmesinde ve sürecin yürütülmesinde yol gösteren, destek olan ve birlikte çalışmamıza olanak sağlayan Doç. Dr. Mustafa ÜNÜBOL'a,

Asistanlık eğitimim sürecinde birlikte çalıştığım ve bana destek olan asistan arkadaşlarım ve hemşirelere,

Özveri, anlayış ve sabırla beni bu günlere getiren değerli anne ve babama,

İlgi ve sevgisi ile benim her zaman yanımda olan değerli eşim ve bu süreçte her anlamda desteğini hissettiğim kayınvalideme teşekkür ederim.

Dr. Pınar DEMİR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
RESİMLER DİZİNİ.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
EKLER DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Paratiroid Bezlerinin Embriyolojisi	3
2.3. Paratiroid Bezlerinin Anatomisi ve Histolojisi	5
2.4. Parathormon (PTH).....	5
2.5. Parathormon İlişkili Peptid (PTHrP).....	7
2.6. Parathormonun Etkileri	7
2.6.1. Paratiroid Hormonun Kemik Üzerine Etkisi	8
2.6.2. Paratiroid Hormonun Böbrekten Kalsiyum ve Fosfat Atılımına Etkisi	9
2.6.3. Paratiroid Hormonun Barsaklardan Kalsiyum ve Fosfat Emilimini Arttırması.....	10
2.7. Paratiroid Bezi Hastalıkları	10
2.7.1. Primer Hiperparatiroidizm (pHPT)	10
2.7.1.1. Etiyoloji ve İnsidans.....	10
2.7.1.2. PHPT Klinik Prezantasyonu.....	11
2.7.1.2.1. Hafif pHPT	12
2.7.1.2.2. Normokalsemik pHPT.....	12
2.7.1.2.3. Asemptomatik pHPT.....	13
2.7.1.3. Klinik Bulgular.....	13

2.7.1.3.1. Renal Bulguları	14
2.7.1.3.2. İskelet Bulguları	14
2.7.1.3.3. Gastrointestinal Sistem Bulguları.....	15
2.7.2. Sekonder ve Tersiyer Hiperparatiroidi	15
2.7.2.1. Sekonder Hiperparatiroidi Nedenleri	16
2.8. Paratiroid Bezlerinin Preoperatif Lokalizasyonu	16
2.8.1. İnvaziv Olmayan Yöntemler	16
2.8.1.1. Ultrasonografi (USG).....	16
2.8.1.2. Bilgisayarlı Tomografi(BT) ve Manyetik rezonans görüntüleme (MRI).....	16
2.8.1.3. Paratiroid Sintigrafisi (Tl-Tc).....	17
2.8.1.4. Teknesyum-99M Sestamibi(99mTc-MIBI) Sintigrafisi.....	17
2.8.1.5. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)	17
2.8.2. İnvaziv Yöntemler.....	18
2.8.2.1. Parathormonun Selektif Venöz Kataterizasyon ile Ölçümü	18
2.8.2.2. İnteroperatif USG	18
2.8.2.3. İnteroperatif Hızlı Parathormon Tayini	18
2.8.2.4. İnteroperatif Gama Prob Kullanımı.....	18
2.9. Tedavi.....	19
2.9.1. pHPT'de Medikal Tedavi	19
2.9.2. Cerrahi Tedavi.....	22
2.10. Cerrahi Komplikasyonları ve Postoperatif İzlem.....	23
2.11. Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) Sendromları	23
2.11.1. MEN1	24
2.11.1.1. Klinik Özellikleri	24
2.11.1.2. Genetik ve Menin Protein Fonksiyonları	25
2.11.2. MEN4	26

3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Olgu Seçim.....	28
3.2. Serum Örneklerinin Değerlendirilmesi	28
3.2.1. Kandan DNA İzolasyonu	29
3.2.1.1. DNA İzolasyon Protokolü.....	29
3.2.3. Agaroz Jelde Örneklerin Yürütülmesi Ve Jelden Kesilmesi.....	30
3.2.4. PCR Ürünlerinin Saflaştırılması.....	30
3.2.5. Sekans PCR.....	31
3.2.5.1. Sekans PCR Saflaştırma Protokolü	32
3.3. İstatistiksel Analiz.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	43
ÖZET.....	44
SUMMARY	45
KAYNAKLAR.....	46
EKLER.....	63

TABLULAR DİZİNİ

Tablo I. PHPT'nin klinik prezentasyonları ve Tanımları	11
Tablo II. Hiperkalseminin Klinik Özellikleri.....	13
Tablo III. Asemptomatik pHPTli hastalarda cerrahi için 2013 önerileri	19
Tablo IV. Paratiroid cerrahisi geçirmeyecek olan asemptomatik pHPT'li hastaların izlemi için 2013 kriterleri.....	20
Tablo V. Normokalsemik pHPT'li hastalarda cerrahi ya da izlem	21
Tablo VI. Menin proteinin fonksiyonları , ilişkili olduğu protein ve diğer moleküller	25
Tablo VII. PCR koşulları	30
Tablo VIII. Sekans PCR bileşenleri.....	32
Tablo IX. Sekans PCR koşulları.....	32
Tablo X. MEN 1 geninde mutasyon ve polimorfizm saptanan hasta sonuçları	35
Tablo XI. MEN 4 geninde mutasyon ve polimorfizm saptanan hasta sonuçları.....	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Paratiroid bezin embriyolojik göçü.....	4
Şekil 2. PTH.....	6
Şekil 3. Ekstraselüler kalsiyum konsantrasyonu ile PTH salınımı arasındaki ilişki	8
Şekil 4. PTH etkileri	8
Şekil 5. PHPT'li kadın ve erkek cinsiyette etnik köken ve yaşa göre insidans	11
Şekil 6. Transkripsiyonun Düzenlenmesinde Menin Proteinin Rolü	28
Şekil 7. CDKI'lerin moleküler yolağı	29



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Primer hiperparatiroidide görülen subperiostal rezorbsiyon,brown tümör , tuz- biber görüntüsü ve patolojik kırık	15
---	----



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Aa	: Aminoasit
APHPT	: Asemptomatik Primer Hiperparatiroidizm
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
BMD	:Kemik Mineral Yoğunluğu
Ca	: Kalsiyum
CaSR	: Kalsiyum Algılayıcı Reseptör
CDK	: Siklin Bağımlı Kinaz
CDKN	: Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörleri
CDKN1B	: Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörü 1B
DEXA	: Kemik Dansitometre
FHH	: Ailevi (familyal) Hipokalsiürik Hiperkalsemi
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HCO₃	: Bikarbonat
HPT	: Hiperparatiroidi
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (Insulin-Like Growth Factor 1)
iiAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
Kip	: Kinaz inhibitör Proteinleri
MBq	: Megabecquerel
MEN	: Multipl Endokrin Neoplazi
Mg	: Magnezyum
mM	: Milimol
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NET	: Nöroendokrin tümör
PTH	: Parathormon

pHPT	: Primer hiperparatiroidizm
PTHrP	: PTH reseptör tip 1
PTHrP	: Parathormon ilişkili peptit
PO4	: Fosfat
25OHD	: 25 hidroksi vitamin D
rPTH	: İnteroperatif hızlı parathormon tayini
RANKL	: Nükleer Faktör- κ Ligand Reseptör Aktivatör (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand)
SPECT	: Single Photon Emission Computed Tomography
TGF-β	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β (Transforming growth factor beta)
^{99m}Tc-MIBI	: Teknesyum (^{99m} Tc) Sestamibi
USG	: Ultrasonografi
VF	: Vertebral fraktür
VitD	: Vitamin D

EKLER DİZİNİ

Ek 1. Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı	63
--	-----------



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer hiperparatiroidizm (pHPT) paratiroid bezlerinden aşırı parathormon (PTH) salgısı sonucunda gelişen bir hastalık tablosudur (1). Hiperkalseminin en sık sebebidir (2). Primer hiperparatiroidizm nedeniyle opere edilen hastaların %80-85'inde tek paratiroid adenomu, %4-5'inde çift adenom, %10-15'i çoklu bez hiperplazisi ve %1'den azı paratiroid kanserini içerir (3). Görülme sıklığı 1/1000 ile 4/1000 arasında değişkenlik göstermektedir (4). Paratiroid adenomlar çoğunlukla sporadik olarak görülmektedir (5, 6). Hastaların %10'undagen mutasyonlarının olduğu ön görülmektedir (7, 8). Çoğu hasta günlük pratikte paratiroid adenomu tanısı konulduktan sonra sporadik kabul edilmekte ve genetik test istenmemektedir. Bu nedenle paratiroid adenomlu hastaların çoğunlukla genetik araştırması yapılmadığı için sporadik kabul edildiği de düşünülmektedir. Genetik değerlendirme için farklı görüşler olmakla birlikte özellikle, genç yaş, 2 veya daha fazla adenom, atipik adenom, 1.derece aile öyküsü, paratiroid karsinoma, hiperplazi varlığında araştırmalar önerilmektedir (6-8).

Literatür taramasında, ülkemizde paratiroid adenomlarının genetik etiyolojisine yönelik yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Ülkemizdeki paratiroid adenomlu olguların ne kadarının sporadik, ne kadarının genetik bir sendromun komponenti olduğu bilinmemektedir.

MEN'ler çeşitli tümörlerin birlikteliği ile oluşan bir tablodur. MEN1 tümör supresor gen MEN 1 (11q13)'de mutasyona bağlı oluşan otozomal dominant bir hastalıktır (MEN1 geni, 610 aa, menin proteinini kodlar) (9). MEN1'de 20'den çok endokrin ve endokrin dışı tümörün kombinasyonu vardır (Bu nedenle her indeks hastayı veya ailelerini kapsayacak basit, net bir tanım yapmak olası değildir). Pratik bir MEN1 tanımı, MEN1'le ilişkili tümörlerden 2'sinin geliştiği hasta olarak yapılabilir. MEN1'in en sık bileşenleri, paratiroid, pankreatik adacık ve ön hipofiz tümörleri olmakla birlikte, adrenokortikal tümörler, karsinoid tümörler, menenjiom, lipom, kollajenom ve fasial anjiofibromlar görülebilmektedir. MEN 1'li hastalarda %95 oranında paratiroid tümörler görülebileceği belirtilmektedir. MEN 1'li hastalarda paratiroid hiperplazi, çoklu adenom veya tekli adenom şeklinde klinik gözlenmektedir (10-17). Primer hiperparatiroidizmlili hastalarda MEN1 sıklığının %1-18 olduğu tahmin edilmektedir (16). Yapılan bir çalışmada 33 primer hiperparatiroidizmlili olgunun %26'sında MEN1 tanımlanmıştır (18). Primer hiperparatiroidizmlili olgularda MEN1 sıklığını değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (16, 18).

MEN 4, MEN ailesine son eklenen, daha önce MEN X olarak bilinen gruptur. CDKN1B geninde germline mutasyonlar oluşmaktadır (19). Bu gen, p27Kip1'i kodlar; siklin/siklin bağımlı kinaz kompleksine bağlanan ve inhibe eden, böylece hücre döngüsü ilerlemesini önleyen varsayımsal bir tümör supresörü olarak kabul edilmektedir (16, 20). Paratiroid ve hipofiz tümörleri sık olmakla birlikte bilateral adrenal kitleler, zollinger ellison sendromu, gastrinoma, nöroendokrin tümörler (NET), karsinoidleri kapsamaktadır. Özellikle MEN1 düşünülüp, menin geni negatif saptanan hastalarda görüldüğü belirtilmiştir (20, 21). MEN 4'ün sıklığı ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

Literatür taramasında, paratiroid adenomlu hastalarda MEN 4 açısından değerlendirme yapan çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, paratiroid adenom saptanan hastalarda MEN 1 ve MEN 4 sıklığının araştırılması planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Paratiroid bezleri, memelilerde son olarak keşfedilen organlardır. İlk olarak 1850 yılında İngiliz biyolog ve paleontolojist olan Sir Richard Owen bir Hint gergedanının otopsisinde tarif edilmiş, fakat bulguların sonuçları 1862 yılında yayınlamıştır (22). İnsanlarda paratiroid bezlerinin varlığı ise ilk kez 1875 yılında Uppsala Üniversitesinde tıp eğitimi almakta olan Ivar Sandstörn tarafından bulunmuştur (23). Sonraki yıllarda yapılan araştırmalarda da bu bezlerin balıklar haricindeki memelilerde olduğu anlaşılmıştır. Ancak bezlerin fizyolojisi hakkındageniş bilgiler sonraki yıllarda bilim ve teknoloji alanındaki ilerlemeler sayesinde ortaya çıkarılmıştır. 1906 yılında William Stewart Halsted, John Hopkins hastanesinde tiroidektomi ameliyatları sonrası görülen tetani komplikasyonlarının sığır paratiroid dokusu kullanılarak azaldığını ortaya koymuştur. Bu bulgulara dayanarak paratiroid bezlerinin vücuttaki kalsiyum (Ca) metabolizmasında düzenleyici rolü olabileceği düşüncesi ortaya çıkmıştır (22, 23).

İlk paratiroid ameliyatı 1925 yılında Viyana Tıp Fakültesinde Felix Mendel tarafından gerçekleştirilmiştir. Olgunun boyun bölgesindeki paratiroid tümörü eksize edilmiştir. Bez tarafından salgılanan parathormon ise 1924 yılında James Collip tarafından Kanada'da Alberta Üniversitesinde izole edilmiştir (22). Bundan birkaç yıl sonra Massachusetts Hastanesinde Dr. Joseph Charles Aub tarafından parathormon tedavi amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Kurşun zehirlenmesine bağlı kemik hastalıklarının tedavisinde parathormon kullanımının serum Ca düzeyini yükselttiği, fosfat seviyesini azalttığı ve idrarda Ca atılımını hızlandırdığı gözlenmiştir. İlerleyen yıllarda Dr. Aub tarafından bir olguya hiperparatiroidizm tanısı konularak mediastinal paratiroid eksizyonu gerçekleştirilmiştir (24). Bu olgu hiperparatiroidizm nedeniyle altı kez boyun eksplorasyonu uygulanmasına rağmen ektopik odağın ortaya konamadığı, ancak hiperparatiroidizm ve hiperkalsemi kliniğinin devam ettiği bir olgu olup, literatürde hiperparatiroidizm nedeniyle mediastinal paratiroid eksizyonu gerçekleştirilen ilk olgu olduğu bilinmektedir (24).

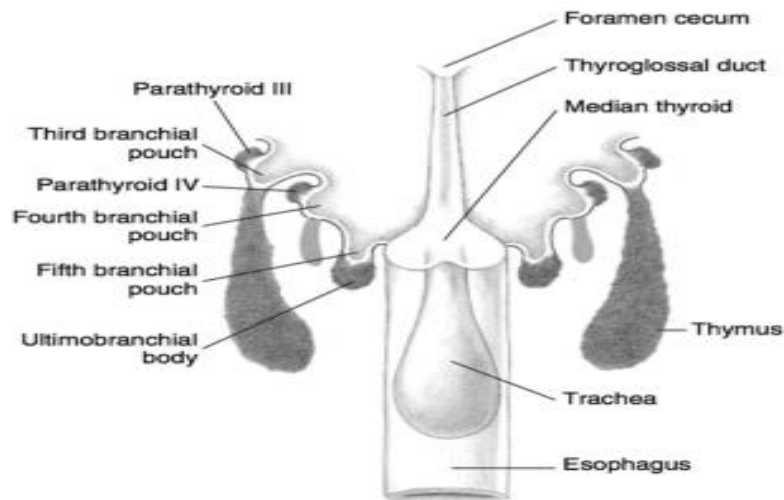
2.2. Paratiroid Bezlerinin Embriyolojisi

İlkel farinks boşluğu primitif ön barsaktan köken alan, kraniyal yönde gelişme gösteren ve dört çiftendodermal farengeal cep oluşturan embriyolojik bir yapıdır (25).

Gestasyonun beşinci haftasında üst paratiroid bezler 4. farengeal cepten gelişmeye başlayıp tiroid dokusunun üst kutbunun posterior ve lateraline doğru daha kısa mesafe olacak şekilde göç ederler (25, 26). Tiroid ile birlikte gelişir ve göç sırasında tiroid median lobuna doğru yer değiştirirler (Şekil 1). Bu sebeple üst paratiroid bezleri sıklıkla tiroid ile beraber bulunur, nadir olarak tiroid parankimi içerisinde yerleşebilirler. Literatürde intratiroidal bez görülme sıklığı % 1,3-6,7 arasında değişiklik göstermektedir (27).

Alt paratiroid bezler üçüncü farengeal cepten gelişmeye başlar. Üçüncü farengeal cepte bulunan ve paratiroid dokusunu meydana getirecek olan hücre grubu primitif timus hücreleri ile bağlantılıdır ve timusu oluşturacak hücre grubu ile beraber kaudal yönde göç ederler (23, 26). Bu primitif paratiroid hücreleri alt tiroid polüne ulaştıklarında primitif timus hücreleri ile beraber olan göçünü tamamlayarak normal anatomik lokalizasyonlarına yerleşirler. Bu göçün olmaması veya devam etmesi durumunda kişide ektopik paratiroid dokusu meydana gelecektir. Timus hücreleri ile beraber göçe devam ederse mediastinal ektopik paratiroid dokusu; göç olmazsa karotis kılıfı içerisinde veya boyunda farklı anatomik lokalizasyonlarda ektopik paratiroid dokusu yer alacaktır (22, 23). Primitif paratiroid hücreleri göç sırasında yol üzerinde herhangi bir yere ekilirse de ekilen bölgeye bağlı olarak ektopik paratiroid dokusundan söz edilir (22).

Alt paratiroid dokusunun embriyonel dönemde daha uzun mesafe göç etmesi nedeniyle anormal anatomik lokalizasyonlarda bulunmaları daha yüksek olasılıktadır (22, 23). Bu embriyolojik gelişiminden dolayı paratiroid bezleri çeneden mediastinuma kadar oldukça geniş bir alanda yerleşebilmektedir.



Şekil 1. Paratiroid bezinin embriyolojik göçü (28).

2.3. Paratiroid Bezlerinin Anatomisi ve Histolojisi

Tiroid bezi boyunda krikoid kıkırdağın hemen önünde ve altında bulunmaktadır. Paratiroid bezleri ise çoğunlukla tiroid bezinin her bir kutbunun posterior ve lateral yüzüne yerleşik birer adet olmak üzere iki çift olarak bulunmaktadır. Her bir paratiroid bezi ortalama 3x8 mm boyutunda, ağırlıkları her bir bez için ortalama 35-40 mg kadardır (28). Paratiroid bezlerinin beslenmesi ve venöz drenajı tiroid dokusunun beslenmesi ile benzerlik göstermektedir. Tiroid bezi süperior ve inferior tiroid arterler olmak üzere iki major arterden beslenmektedir (29). Tiroid dokusunun normal venöz drenajı ise süperior ve inferior tiroid venlere, buradan da internal juguler vene olmaktadır (23).

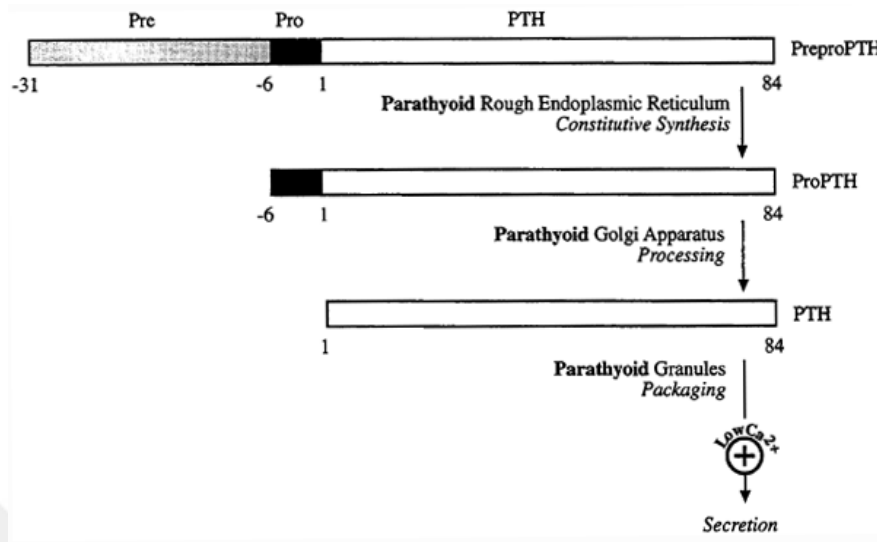
İnsanlarda toplam dört adet paratiroid bezi bulunmakta olup, varyasyonlarına sık rastlanmaktadır. Paratiroid bezlerinin sayıca daha fazla veya daha az görülmesi ve ektopik lokalizasyonlarda ortaya çıkması olasıdır. Akerstörn ve ark.'nın 503 olguyu içeren otopsi çalışmasında 64 olguda (%12,7) dörtten fazla paratiroid bezine rastlandığı, 18 (%3,6) olguda ise üç adet paratiroid bezinin saptandığı bildirilmektedir (30). Fazla sayıda paratiroid bezine rastlanma olasılığı %2-22 arasında bildirilmektedir (23).

Paratiroid bezleri histolojik olarak iki tipte hücre ve stromal yapı içerir. Histolojik olarak hücresel yapısını oksifil hücreler ve esas hücreler oluşturmaktadır. Paratiroid bezin stromal içeriği ise çoğunlukla olgun yağ hücreleri, kan damarları ve değişik miktarlarda bağdokusudur. Esas hücreler çoğunlukta olup, parathormon üretiminden sorumlu oldukları düşünülmektedir (31, 32). Oksifil hücrelerinin fizyolojik fonksiyonları net olarak bilinmemekte; çoğu memeli hayvan grubunda ve genç yaşta insanlarda bulunmamaktadır. İleri yaşta insanlarda bulunması sebebiyle bu hücrelerin parathormon üretimini durdurmuş esas hücreler olabileceği düşünülmektedir (32).

2.4. Parathormon (PTH)

PTH, paratiroid bezlerinden sentezlenen ve 84 aminoasitten (aa) oluşan tek zincir yapıda 9500 dalton molekül ağırlığına sahip bir proteindir (Şekil 2). İlk başta 115 aa'dan oluşan preprohormon halinde şef hücrelerden sentezlenir ve endoplazmik retikulumda 25 aminoasidin, molekülün amino terminalinden ayrılması ile 90 aa'lık prohormon ortaya çıkar. Golgi organında ise molekülün amino terminalinden 6 amino asidin ayrılmasıyla son ve aktif ürün olan 84 aa'lık parathormona (PTH 1-84) dönüşür. Başlıca karaciğer ve böbrekte proteolize uğrayarak N terminal, C terminal ve orta kısımlarına ayrılır. Molekülün biyolojik

aktivitesinden sorumlu olan kısmı N terminaline ait ilk 34 aa'lık kısımdır (PTH 1-34) (33). Etkisini PTH reseptör tip 1 (PTHr1) aracılığıyla gösterir (34).



Şekil 2. PTH

PTH 1-84'ün yarı ömrü kısadır; 2-4 dakika içinde amino terminali (1-34 amino asitler) ve karboksi terminali olarak parçalanır. Primer olarak böbrekten atılan C terminalin ise yarıömrü 5-10 kat daha fazladır. Normokalsemik bir kişinin dolaşımında bulunan PTH moleküler formları;

1. PTH 1-84; %5-30
2. C terminal; %70-95
3. N terminal; az bir kısmı, olarak özetlenebilir.

C terminaline ait, N terminalinden yoksun bir alt grup olan PTH 7-84'ün ise etkisini PTHR1 üzerinden değil, karboksi terminaline özgü bir reseptör ile (C-PTH) etki ettiği gösterilmiştir (35). Kronikböbrek hastalığında (KBH) dolaşımdaki seviyesi artar. KBH'da ki PTH direncinden bu yolağın sorumlu olduğu düşünülmektedir (36).

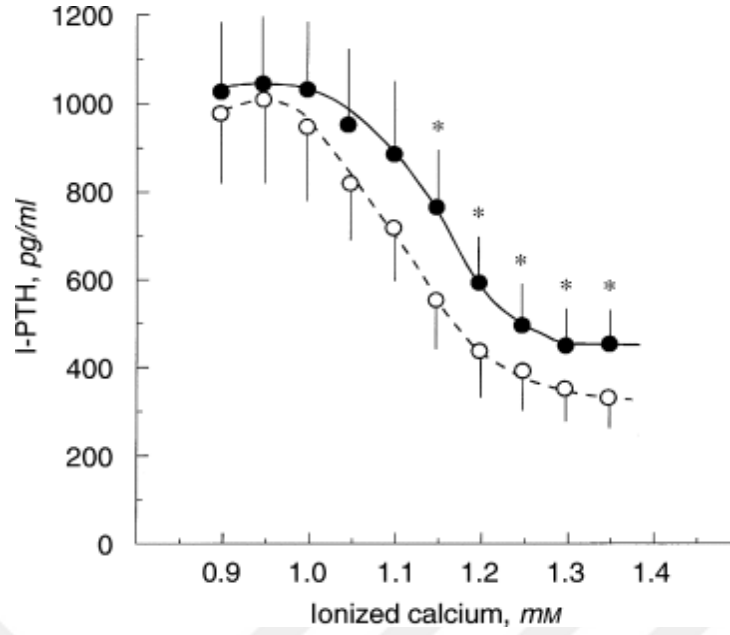
PTH ilk zamanlarda C terminal kısmına yönelik antikor ölçümünü esas alan radyoimmunoassay yöntemiyle (1.kuşak ölçüm yöntemi) ölçülmekteyken, sonradan yerini iki yönlü immunometrik yöntemlere bırakmıştır (37). İntakt PTH yönteminin (2.kuşak ölçüm yöntemi) PTH 1-84 ve karboksi terminal yıkım ürünü olan PTH 7-84'ü tespit ettiği, biyoaktif PTH yönteminin (3.kuşakölçüm yöntemi) ise sadece PTH 1-84'ü tespit ettiği bilinmektedir (38).

2.5. Parathormon İlişkili Peptit (PTHrP)

PTHrP, PTH ile sekans homolojisi olan ayrı bir gen ürünüdür. PTHrP birçok tümör dokusu tarafından sentezlenmesi ve hümorale hiperkalsemiye neden olması sonrası keşfedilmiştir (39). PTHrP'nin çok düşük osteoblastik aktivitesi vardır, sadece osteoklastları aktive eder. Osteoklastlar ile kanser hücreleri arasındaki etkileşimi sağlayan PTHrP, osteoblastları nükleer faktör- κ ligand reseptör aktivatör (RANKL) üretimi için aktive eder. RANKL insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) gibi kemik kaynaklı çeşitli büyüme faktörlerinin sentezini uyararak, osteoklast öncüllerini ve ardından osteolizi aktive eder. Ekstraselüler iyonize kalsiyum konsantrasyonu artar ve kalsiyum pompası aktive olur. Büyüme faktörleri tümör hücresi yüzeyindeki reseptörlere bağlanır. Kanser hücrelerinin proliferasyonunu ve PTHrP üretimini, sonra da kalsiyum reabsorpsiyonunu artırır (40).

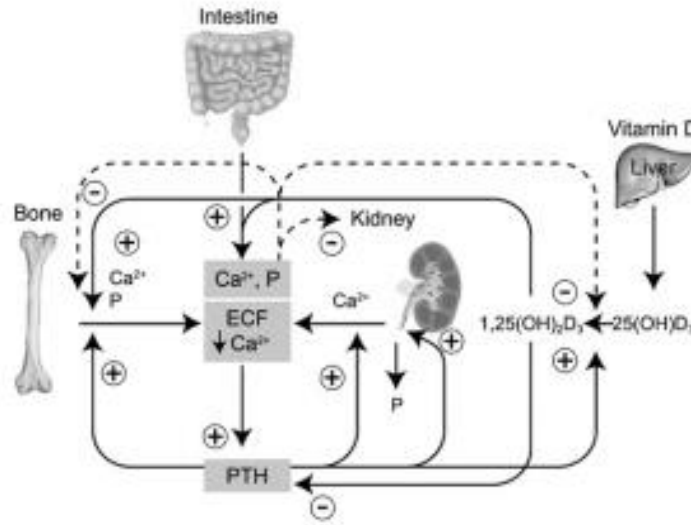
2.6. Parathormonun Etkileri

Erişkinlerde insan vücudunda yaklaşık 1000 gr Ca bulunmaktadır. Vücutta bulunan Ca'un %99'u kemiklerde depolanmış olarak bulunur. Total vücut Ca'nın %1'inden azı (yaklaşık 10 gr) kemik dışında bulunmaktadır. Kemik dışı Ca intraselüler ve ekstraselüler sinyal iletiminde, kas kasılması, sinir uyarısı, gibi vücuttaki normal fizyolojik olaylar için gerekli olan önemli bir elementtir. Ekstra ve intraselüler Ca'un %50'si fizyolojik olarak aktif olan iyonize formdadır. Serum Ca'u parathormon (PTH) ve D vitamini (vitD)'nin kemik, böbrek ve gastrointestinal sistem üzerindeki etkisi aracılığıyla normal aralıkta tutulur; normal serum total Ca'sı 8.8-10.4 mg/dl (2.2-2.6 mM), serbest serum Ca'sı 4.4-5.4 mg/dl (1.1-1.35 mM) aralığındadır (41). Serum iyonize Ca düzeyi düştüğünde paratiroid hücrelerindeki Ca duyarlı reseptörler (CaSR) inaktive olur ve PTH sekresyonu artar (Şekil 3) (42).



Şekil 3. Ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonu ile PTH salınımı arasındaki ilişki (42).

Parathormon biyolojik aktivitesini 3 hedef organda gösterir; iskelet sisteminde ve böbrekte direkt olarak, sindirim sisteminde ise indirekt olarak etki eder (Şekil 4) (43).



Şekil 4. PTH etkileri (44).

2.6.1. Paratiroid Hormonun Kemik Üzerine Etkisi

Parathormonun kan seviyesine bağlı olarak kemik üzerindeki etkileri bifazik özellik gösterir. PTH her tip kemik hücresini aktive etmekte ancak sadece osteositler ve osteoblastlarda PTH reseptörü vardır. Düşük konsantrasyonlarda anabolik etkiye sahiptir, organik matrisin oluşmasını ve minerallerin depolanmasını artırır. Osteoblastların sayısı ve

kollojen sentezi artar (45). PTH, bir osteoblastik enzim olan ve aktivitesi kemik formasyonu ile paralellik gösteren alkalin fosfatın plazma düzeyini artırır (46). PTH fizyolojik sınırlarda, sağlıklı normokalsemik bireylerde hem kemik formasyonunu hem rezorpsiyonunu stimüle eder. Sonuçta formasyon, rezorpsiyona eşit olarak kemik homeostazisi sağlanır. PTH sekresyonunun artması durumunda ise kemik dokusunda katabolik, rezorptif aktivite hakim olur. Paratiroid hormonun kemikten Ca ve fosfat absorpsiyonuna neden olan iki farklı etkisi vardır. Birincisi dakikalar içinde başlayıp saatler içinde zirve noktaya ulaşır (Osteositik Osteolizis: Hızlı faz). PTH osteoblast ve osteoklastların kemik sıvısındaki kalsiyuma permeabilitesini artırır, Ca membran hücrelerine diffüze olur ve osteositik hücre membranından sıvıya pompalanır, böylece PTH Ca pompasını aktive eder. Osteositik pompanın aşırı aktivasyonu kemik sıvısındaki kalsiyumu giderek azaltır ve kemikten Ca fosfat tuzları absorbe olur (45). İkinci dönem (yavaş faz) ise haftalar içinde gerçekleşen uzun süreli hiperparatiroidide görülen osteoklastların çoğalma fazıdır. PTH'nın kemik üzerindeki etkisi gerçek bir kemik rezorpsiyonudur (47).

2.6.2. Paratiroid Hormonun Böbrekten Kalsiyum ve Fosfat Atılımına Etkisi

PTH hücre dışı sıvısındaki fosfat konsantrasyonunu 2 mekanizmayla etkiler: Böbrek üzerine direkt fosfatürik etkiyle plazma fosfatını azaltması ve kemik rezorpsiyonu ile açığa çıkan fosfatın plazma fosfatını yükseltmesi (eğer renal fonksiyon bozursa bu etki hakim olabilir). Glomerülden filtre olan inorganik fosforun %80-90'ı reabsorbe olur (48). Reabsorpsiyonun büyük kısmı proksimal tübülde aktif transport şeklindedir. PTH bu aktif transportu inhibe eder. PTH, fosfat ile birlikte proksimal tüplerden sodyum, potasyum ve bikarbonat reabsorpsiyonunu da inhibe eder; magnezyum ve hidrojen reabsorpsiyonunu ise artırır. İdrarla HCO₃ atılımı uzun süre devam ederse hiperkloremik metabolik asidoza yol açabilir. Bu endokrin kaynaklı proksimal renal tübüler asidozdur (49). Fosfatüri, hiperfosfatemiye önleyerek, kalsiyum fosfat oluşmasına, böylece PTH'un kalsiyumu artırıcı etkisinin azalmasına engel olur.

Glomerüllerde filtre edilen Ca'un %99'u reabsorbe olmaktadır. Bunun da %60-70'i proksimal tübülde, %20'si Henle kulpunun çıkan kolunda, %10'u distal tübülde, %5'i toplayıcı tübülde gerçekleşir. Proksimal tübül ve Henle kulbundaki reabsorpsiyon PTH'a bağımlı değildir. Distal tübüllerde reabsorpsiyon PTH tarafından artırılarak kalsiyum klirensi azaltılır (50). Hiperparatiroidide Ca emilimi artmasına rağmen kalsiüri görülmesinin nedeni filtre olan Ca miktarının daha fazla olmasıdır. Böbrekteki fosfatürik etki ile kemikten fosfat

salınımı arasındaki dengeye göre kan fosforu genellikle düşer ama kronik böbrek hastalığı varsa artabilir (47).

2.6.3. Paratiroid Hormonun Barsaklardan Kalsiyum ve Fosfor Emilimini Artırması

Normalde günde yaklaşık 1000 mg kalsiyum alınır. Alınan kalsiyumun 600 mg'ı incebarsakların proksimalinden (duodenum, jejunum), az bir bölümü de ileum ve kolondan absorbe olur. PTH doğrudan veya hipofosfatemik etkisi ile renal tübüler 25(OH)D₃-1-alfa hidroksilaz enzimini uyararak renal kortikal hücrelerde aktif vit D metaboliti olan 1,25-dihidroksikolekalsiferol sentezini artırır. 1,25(OH)₂D₃ intestinal mukoza hücresine girerek sitozolde yerleşen reseptörüne bağlanarak kalsiyum bağlayıcı protein oluşumunu böylece kalsiyumun intestinal lümeninden mukoza hücrelerine girişini ve kana taşınmasını kolaylaştırır (43). PTH'un barsaktan kalsiyum absorpsiyonunu artırıcı etkisi aktif vitD metabolitinin oluşmasını gerektirdiğinden, süreç yavaştır ve PTH verilmesinden sonra 24 saat veya daha uzun bir zaman gerektirir (51).

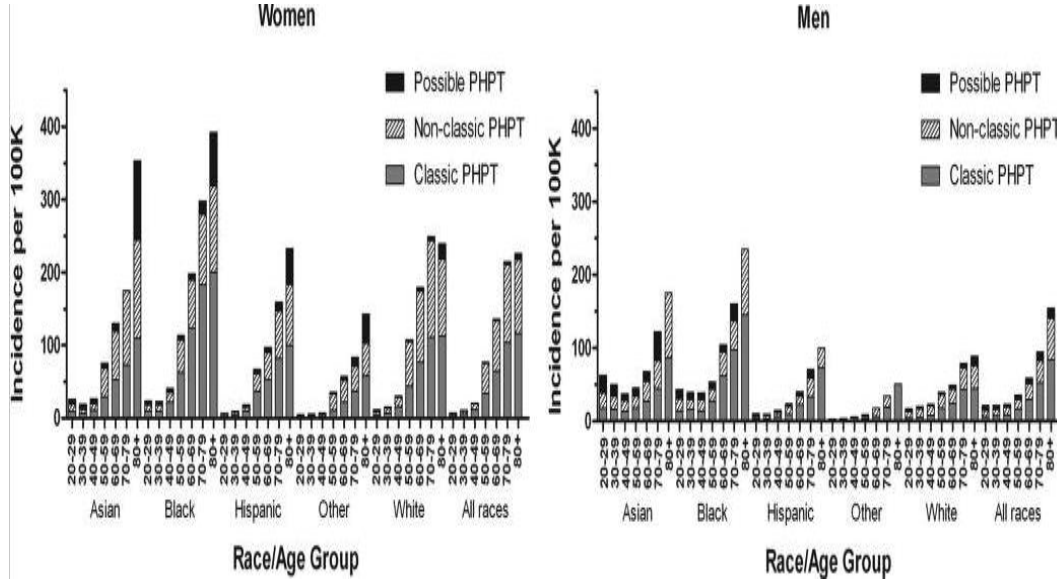
2.7. Paratiroid Bezi Hastalıkları

Bu durum bezlerin normale göre daha fazla veya az çalışmasıyla karakterize bir grup hastalığı ifade eder. 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 (52).

2.7.1. Primer Hiperparatiroidizm

2.7.1.1. Etyoloji ve İnsidans

pHPT üçüncü en sık endokrin hastalık olup ayaktan başvuran hiperkalsemi vakalarının en sık nedenidir (3). İnsidans yaşla artar ve 50 yaşından sonra belirgin olarak yükselir (şekil 5). Kadınlar, erkeklerden 3:1 oranı ile daha fazla etkilenmiştir. PHPT'nin günümüzdeki prevalansı, nüfusun yaklaşık olarak %0,25'i ile %0,66'sı arasındadır. Ek olarak, pHPT'nin ABD'deki prevalansı 1995 ile 2010 yılları arasında üçe katlanmıştır (53). Otomatik kan analiz cihazlarının icadı ve kullanımının yaygınlaşmasıyla günümüzde semptomatik ya da asemptomatik olan birçok hastaya yapılan rutin kan testleri aracılığıyla tesadüfi olarak tanı koyulmaktadır.



Şekil 5. PHPT'li kadın ve erkek cinsiyette etnik köken ve yaşa göre insidans (53)

Olguların çoğu sporadik olup, yaklaşık %5'i aileseldir. Olguların %80-85'inde tek paratiroid adenomu, %4-5'inde çift adenom, %10-15'i çoklu bez hiperplazisi ve %1'den azı paratiroid kanseridir (3). pHPT komponenti olan ailesel sendromlar; MEN 1, MEN2 (eski adıyla MEN2A), MEN4, hiperparatiroidizm-çene tümörü sendromu ve şiddetli neonatal pHPT'dir. pHPT'nin prevalansı ve klinik özellikleri, çeşitli kalıtsal sendromlar için farklılık gösterir (3, 54).

2.7.1.2. PHPT Klinik Prezantasyonu

Primer hiperparatiroidinin klinik prezantasyonu, asemptomatik hastalıktan renal ve/veya iskelet sistemi komplikasyonlarının görüldüğü klasik semptomatik hastalığa kadar çeşitlilik gösterir (Tablo I) (55).

Tablo I. pHPT'nin Klinik Prezantasyonları ve Tanımları

TERİMLER	TANIM
Semptomatik pHPT	Hastalar hiperkalsemi ya da PTH fazlalığı ile birlikte kemik, renal, gastrointestinal ya da nöromusküler bozuklukları içeren klinik semptom ve bulgularla prezente olurlar
Asemptomatik pHPT	Hastalar hiperkalsemi ve/veya PTH fazlalığı ile prezente olmalarına rağmen, hiperkalsemi ya da PTH fazlalığıyla ilişkili klinik semptom ve bulgular yoktur.
Normokalsemik pHPT	Yüksek PTH konsantrasyonlarına yol açacak sekonder nedenlerin yokluğunda, sürekli yüksek PTH ile normal total ve iyonize serum kalsiyum konsantrasyonları ile karakterizedir
Hafif pHPT	Güncellenmiş uluslararası kılavuzlar tarafından düzenlenen cerrahi kriterleri karşılamayan asemptomatik hastaların hastalığıdır.

2.7.1.2.1. Hafif pHPT

Hafif ve asemptomatik pHPT birbirleri yerine kullanılan terimlerdir. Asemptomatik olup Ca ve/veya PTH seviyelerinin normalin üzerinde olduğu (hafifçe yükseldiği) bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (56). 2011 yılında, spesifik bir tanımlama yapılamamasına rağmen Bollerslev ve ark.(57) hafif pHPT'nin hiperkalsemik semptomlar ya da kemik, renal hastalık olmadan stabil hiperkalsemiye neden olan PTH fazlalığı ile karakterize bir durum olduğunu belirtmişlerdir.

Asemptomatik pHPT'li hastalarda cerrahi ve cerrahi uygulanmayacak olanların izlemi hususunda en son 2014 yılında klavuz yayınlanmıştır (58). Ancak bu kılavuzda “hafif” pHPT profili tanımlanmamıştır. Son zamanlarda, İtalyan Endokrin Derneği'nin “hafif” pHPT'nin klinik tedavisi üzerine olan konsensus kararları (59) yayınlanmış olup bu konsensus kararlarında, “hafif” pHPT ilk kez, güncellenmiş uluslararası kılavuzlar tarafından düzenlenen cerrahi kriterleri karşılamayan asemptomatik hastaların hastalığı olarak tanımlanmıştır (36). Castellano ve ark.(60) vaka serilerindeki hafif pHPT'yi, İtalyan Endokrin Derneği konsensusunda savunulan kriterlere göre değerlendirmiştir. Hafif pHPT'li hastalar, cerrahi kriterleri karşılayan asemptomatik pHPT'li hastalar ile D vitamini ve BMD açısından benzerlik gösterirken; hafif pHPT'li hastaların çok daha düşük total ve iyonize Ca, üriner Ca ve PTH seviyelerine sahip olduklarını tespit etmişlerdir. Hafif pHPT oranı, asemptomatik hastaların %20'si ve tüm pHPT'li grubun %10 kadardı (60).

2.7.1.2.2. Normokalsemik pHPT

Normokalsemik pHPT, 2008 yılında asemptomatik pHPT'nin tedavisi hakkındaki üçüncü uluslararası toplantıda resmi olarak tanımlandı (61). pHPT'nin klasik hiperkalsemik prezentasyonunun bir varyantı olan normokalsemik pHPT; yüksek PTH konsantrasyonlarına yol açacak sekonder nedenlerin olmadığı, yüksek PTH ile normal total ve iyonize serum Ca konsantrasyonları görülen bir durumdur (61, 62). Bu nedenle, normal total serum Ca'lu fakat yüksek iyonize Ca'lu olan pHPT'li hastalar normokalsemik pHPT olarak sayılmamışlardır (62). Normokalsemik pHPT prevalansı %0,4-3,1 arasında olduğu bildirilmiş olsada, net değildir (7).

2.7.1.2.3. Asemptomatik pHPT

Asemptomatik pHPT, pHPT'nin baskın fenotipidir. Prevalansı %72,7 ile %95 aralığındadır (63, 64). Asemptomatik pHPT, hiperkalsemi ya da PTH fazlalığıyla ilişkili spesifik semptom ya da bulguların yokluğu olarak tanımlanmaktadır (65).

Vignalli ve ark.(63), x-ray absorpsiyometri vertebral fraktür (VF) oranlarını pHPT'li 150 kadın ile 300 sağlıklı kontrol grubunda değerlendirmişler. Vertebral fraktürlerin, pHPT'li grupta (%24,6) kontrol grubuna (%4) göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve asemptomatik hastalarla (%21,1) karşılaştırıldığında semptomatik hastalarda (%34,1) daha sık olduğunu saptamışlardır. Asemptomatik hastalar arasında fraktür oranı, cerrahi kriterlerine sahip olanlarda (%28,1) olmayanlara (%11,1) göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, fraktür oranı cerrahi kriterleri olan asemptomatik ve semptomatik hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptanmış ($p<0,0001$), fakat cerrahi kriterleri sağlamayan asemptomatik hastalarda fark anlamlı saptanmamış ($p=0,06$).

2.7.1.3. Klinik Bulgular

PHPT'nin en sık prezentasyonu rutin olarak istenen tetkikler esnasında saptanan asemptomatik hiperkalsemidir (%72,7-%95) (63, 64). Semptomatik vakalardaki klasik semptomlar ise artmış PTH ve hiperkalsemiye bağlıdır. Hiperkalsemiye bağlı olarak hastalarda bulantı-kusma, poliüri, polidipsi, kas güçsüzlüğü, konstipasyon, kemik ağrıları ve konfüzyon gibi semptomlar görülebilir (66). Hiperkalseminin klinik özellikleri Tablo-II'de özetlenmiştir.

Tablo II. Hiperkalseminin Klinik Özellikleri

RENAL	GASTROİNTESTİNAL	KAS-İSKELET	NEROLOJİK	KARDİYOVASKÜLER
Poliüri- Polidipsi	Anoreksi	Kas güçsüzlüğü	Odaklanamama	QT Kısalması
Nefrolitiazis	Bulantı Kusma	Kemik ağrısı	Yorgunluk	Bradikardi
Nefrokalsinozis	Konstipasyon	Osteopeni	Konfüzyon	Hipertansiyon
Renal Yetmezlik	Peptik ülser	Osteoporoz	Stupor-Koma	
Nefrolenik Diyabetes İnsipidus	Pankreatit			

2.7.1.3.1. Renal Bulgular;

Hiperkalsemi nedeniyle Ca'un üriner atılımı artar. Yüksek PTH düzeyine bağlı olarak fosfat ve fosfat ürünlerinin atılımı da arttığından üriner alkaloz oluşur. Bu durumda üriner taş oluşumu hızlanır. Böbrek taşı hastaların yaklaşık %20-30'unda görülür (67).

2.7.1.3.2. İskelet Bulguları

Hiperparatiroidide kemik patolojileri önemlidir. Osteitis fibrosa sistika, 1891 yılında tanımlanmıştır. Ancak paratiroid bezleriyle ilişkisi 1925'te Mandle tarafından gösterilmiştir (68). Hastaların %25'inde ciddi iskelet sistemi tutulumu ve Osteitis fibrosa sistika izlenir (69). Bu sebeple kemik dansite ölçümü pHPT'nin rutin bakılması gereken tetkikleri arasında olmalıdır. Kemiklerde görülen başlıca patolojik değişiklikler (69) :

- Kemiklerde yaygın demineralizasyon, trabeküler paternde kabalaşma(osteoklastların küçük trabekülleri rezorbe etmesi sonucu)
- Kafatasında tuz-biber görünümü
- Skolyoz ve boy kısalması
- Patolojik kırıklar
- Elde orta falanksların radyal yüzünde subperiostal rezorbsiyon
- Multiple kemik kistleri, osteoklastomalar veya "brown tümörler"(Resim 1)



Resim 1. Primer hiperparatiroidide görülen subperiostal rezorbsiyon, brown tümör, tuz-biber görüntüsü ve patolojik kırık

2.7.1.3.3. Gastrointestinal Sistem Bulguları

İştahsızlık, bulantı, kusma ve kabızlık gibi bulgulara ilaveten bazı hastalarda hiperkalseminin mide asit sekresyonunu uyarıcı etkisi ile peptik ülser oluşumunda rolü olduğu sanılmaktadır (70). Hiperparatiroidili hastalarda yapılan değerlendirmelerde safra sıvısındaki Ca konsantrasyonunun yüksekliğine bağlı olarak safra taşı ve akut pankreatit sıklığı normal popülasyona göre daha fazla görülmektedir (71).

2.7.2. Sekonder ve Tersiyer Hiperparatiroidi

Sekonder hiperparatiroidi düşük serum Ca düzeyine yanıt olarak PTH da artış olmasıdır. Sekonder hiperparatiroidide kalsiyum genelde normaldir, PTH düzeyi yüksektir. Bu tabloda sorun paratiroid bezlerinin kendisi dışında gelişen bir anormalliğe bağlı olarak göstermiş olduğu adaptasyon sonucu sekonder hiperparatiroidi gelişir. Kronik böbrek yetmezliğinin sık görülen bir komplikasyonudur (72). Sekonder hiperparatiroidizme yol açan esas hücreli hiperplazinin otonomi kazanması sonucunda tersiyer hiperparatiroidi gelişebilir (73). Her iki durumda da ortak etiyolojik özellik serum iyonize kalsiyumunun düşerek hipokalseminin ortaya çıkması ve bu durumun parathormon salgılanmasını uyarmasıdır.

2.7.2.1. Sekonder Hiperparatiroidi Nedenleri:(62).

- Elektrolit imbalansı (hipomagnezemi),
- Renal hiperkalsiüri,
- Kronik böbrek hastalığı,
- Psödohipoparatiroidi,
- Osteomalazi ve/veya D vitamini eksikliği,
- 1,25 OH D3 düzeyi düşüklüğü ile birlikte osteoporoz,
- Vitamin D ve kalsiyumun intestinal absorpsiyonunu azaltan nedenler; çölyak hastalığı, kistik fibrozis, kısa barsak sendromu, postgastrektomi sendromu,
- İlaçlar: antikonvülzanlar, bifosfanatlar, furosemid, fosfor

2.8. Paratiroid Bezlerinin Preoperatif Lokalizasyonu

Paratiroid adenomlarının tespitinde pek çok tanısal modalite kullanılmaktadır. Selektif anjiyografi ve kateterizasyon yolu ile venöz örnekleme gibi invazif yöntemlerin yanında, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) ve sintigrafi gibi invaziv olmayan yöntemler de tek başına veya birkaç modalitenin kombinasyonu şeklinde kullanılmaktadır (74). Primer hiperparatiroidinin tanısında çoğu zaman invaziv olmayan yöntemler yeterlidir.

2.8.1. İnvaziv Olmayan Yöntemler

2.8.1.1. Ultrasonografi (USG)

USG ile paratiroid adenomunun saptanmasının sensitivitesi ortalama %70 ile %80 arasında kabul edilmektedir (75, 76). Ancak, hafif düzeyde büyümüş paratiroid bezlerinin saptama başarısı yayınlarda büyük farklılık göstermektedir (%30-%90) (77). Çünkü yapan kişinin deneyimine bağlıdır.

2.8.1.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

BT ile retrotrakeal, retroözefageal ve mediastinal yerleşimli paratiroid adenomları USG'den daha iyi bir biçimde saptanabilmektedir. Ancak omuz hizasından düşük seviyeli alt boyun lokalizasyonunda ve intratiroidal yerleşimli adenomları saptamada yetersiz kalmaktadır

(78, 79). Mediastinal yerleşim gibi ektopik paratiroid glandlarından kaynaklanan adenomları tespitinde BT ve MRI son derece önemli topografik bilgiler verir ve cerrahi planlanan bölgenin anatomisini ayrıntılı olarak gösterir (80).

2.8.1.3. Paratiroid Sintigrafisi(Tl-Tc)

Talyum hem tiroid hem de paratiroid tarafından tutulurken, teknesyum ise yalnızca tiroid tarafından tutulur bu esasa dayanarak kullanılır. Teknesyum görüntüleri talyum görüntülerinden bilgisayar aracılığıyla çıkartılarak paratiroid görüntüleri elde edilir. Paratiroid görüntülemesi için çok uygun bir yöntem gibi görülmekte tek başına kullanıldığında duyarlılığı diğer görüntüleme yöntemlerine görece daha düşüktür (81).

2.8.1.4. Teknesyum-99M Sestamibi(99mTc-MIBI)Sintigrafisi

99mTc-MIBI, mitokondriyal membranın elektriksel aktivitesine göre hücre içinde birirmektedir (82). İntravenöz yoldan enjekte edilen 99mTc-MIBI tüm vücuda kan akımı ile dağılır ve lipofilik özelliği sayesinde hücre içine girer. Enjeksiyon yoluyla kana verildikten sonra kanlanması iyi olan paratiroid bezinde toplanır (83). Ayrıca paratiroid bezinde adenom var ise hücrelerin mitokondri sayısı artmış olduğundan sestamibi çok daha uzun süre hücre içerisinde kalacaktır (84). Paratiroid sintigrafisi, yaklaşık 600 MBq 99mTc-MIBI intravenöz enjeksiyon sonrası çekilir (85). Enjeksiyondan 15-20 dk sonra erken ve 2-4 saat sonra geç faz olmak üzere çift faz görüntüler elde edilir. Tiroid bezinde mitokondriyal aktivite hızı ile ilişkili olarak sestamibi daha erken temizlenmekte (wash out), paratiroid adenomunda ise uzun süre kalmaya devam etmektedir ancak paratiroid sintigrafisiyle 500mg'dan daha büyük adenomların tespit edilebildiği düşünülmektedir (86).

2.8.1.5. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)

SPECT paratiroid patolojilerinin görüntülenmesinde son yıllarda kullanıma yeni girmiş olan bir yöntemdir. Düzlemsel 99mTc-Sestamibi sintigrafiye, SPECT eklenmesiyle paratiroid adenomu görüntülenme olasılığı artmaktadır. Bu tarama yönteminin özellikle boyunda derin planlarda ya da mediastende yerleşmiş ektopik paratiroid adenomunu göstermede daha başarılı olduğu görülmektedir. Reeksplorasyon yapılacak olan hastalarda kullanımı önerilmektedir (87).

2.8.2. İnvaziv Yöntemler

2.8.2.1. Parathormonun Selektif Venöz Kataterizasyon ile Ölçümü

Önceden boyun ameliyatı geçirmiş, diğer lokalizasyon çalışmalarının sonuç vermediği nüks hiperparatiroidi olgularında önem kazanan bir yöntemdir (88).

2.8.2.2. İntraoperatif USG

Hem paratiroid adenomunun hemde iç juguler ven ve karotis arter ilişkisinin daha net olarak görüntülenmesine olanak sağlar (89).

2.8.2.3. İntraoperatif Hızlı Parathormon Tayini (rPTH):

Yapılan cerrahi girişimin yeterliliğini göstermek için başvurulmuş bir yöntemdir. 1996 yılından beri cerrahi işlem esnasında kullanılmaya başlanmıştır. Ameliyat işlemi sırasında adenom olduğundan şüphelenilen glandın arteri bağlanmadan önce bir örnek alınıp incelenmelidir (post-disseksiyon, pre-eksizyon PTH düzeyi). PTH düzeyi cerrahi öncesi yüksek değerinin \leq %50'sine düşerse test pozitif kabul edilip cerrahi işlem başarılı kabul edilir ve sonlandırılır. Eğer beklenen düşüş sağlanmazsa, ikinci bir adenomun varlığını aramak için ameliyata devam edilmelidir (90). 2002'de 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 (91).

2.8.2.4. İntraoperatif Gama Prob Kullanımı:

Preoperatif paratiroid sintigrafisi vakaların genel olarak %70-80'inde paratiroid adenomunun yerini göstermektedir. Ancak operasyon esnasında gama prob kullanımının (radioguided paratiroidektomi) daha başarılı sonuçlar verdiği yönünde çalışmalar vardır. Chen ve ark.(92)'nin preoperatif sintigrafisi negatif olan hastalarla yaptıkları bir çalışmada sintigrafi sonuçları negatif ya da pozitif olan tüm vakalarda gama probun paratiroid adenomunu yakalamada başarılı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma portable gama probun operasyon esnasında kullanımının potansiyel faydaları konusunda oldukça faydalı bilgiler vermiştir. Pitt ve ark.(93) önceden boyun bölgesinden operasyon geçirmiş 138 hiperparatiroidi vakasını değerlendirmişler ve radioguided paratiroidektomiye %96 vakada başarılı bulmuşlardır (93). Bu sonuçlar Norman ve ark. yaptığı çalışmalar ile de doğrulanmıştır (94).

2.9. Tedavi

2.9.1. PHPT'de Medikal Tedavi

pHPT'nin tek küratif tedavisi paratiroidektomidir (95). Paratiroidektomi, semptomatik olan tüm hastalarda endikedir. Bununla birlikte komorbiditeler, cerrahi kontrendikasyonlar ya da önceki başarısız boyun eksplorasyonu nedeniyle klinisyenleri tarafından paratiroidektomi önerilmeyen semptomatik pHPT'li hastaların medikal olarak tedavisi düşünülebilir. Ayrıca paratiroidektomi reddeden hastaların medikal tedavisi düşünülebilir. Paratiroid krizi denilen akut hiperkalsemi durumunda medikal tedavi ile hiperkalsemi baskılansa bile muskuloskeletal sisteme ait harabiyet devam etmektedir. Bu nedenle asemptomatik vakalarda bile cerrahi için kontrendikasyon yoksa ileride gelişecek olan kas-iskelet sistemi harabiyetini engellemek amacıyla paratiroidektomi önerilmektedir (96).

Asemptomatik pHPT'nin tedavisi hakkındaki Dördüncü Uluslararası çalıştay 2013 yılında yapıldı. Kılavuzlar 2014 yılında yayınlandı. Tablo-III'de kılavuzun cerrahi yaklaşım önerileri, Tablo-IV'da paratiroid cerrahisi geçirmeyecek hastalar için izleme önerileri sunulmaktadır (58). Asemptomatik pHPT'li hastaların izlemi sırasında paratiroidektomi endikasyonları Tablo-V'de sunulmuştur (58). Asemptomatik bazı hastalarda, cerrahi zorunlu değildir. Ancak paratiroidektomi kriterlerini karşılamayan bu hastalarda bile cerrahi her zaman bir seçenektir, çünkü pHPT'nin tek kesin tedavisidir (95).

Tablo III. Asemptomatik pHPTli hastalarda cerrahi için 2013 önerileri (58)

ÖLÇÜM	CERRAHİ ENDİKASYON(a,b)
Yaş	<50 yaş
Serum Ca (normalin üst sınırı)	>1 mg/dL (>0.25 mmol/L) normalin üst sınırının üzerinde
İskelet	A. A.DEXA ile BMD: T-skoru < -2.5; lomber omurga, total kalça, femur boynu ya da distal 1/3 radius(b) B. B. X-ray, BT, MRG, ya da VFA'da vertebra fraktürü
Renal	A. Kreatinin klirensi <60 cc/dk B. 24-Saatlik idrar kalsiyumu >400 mg/dL (>10 mmol/d) ve biyokimyasal taş risk analizi(c) ile yükselmiş taş riski C. X-ray, ultrason ya da BT ile nefrolitiazis ya da nefrokalsinozis varlığı

*Hastalara paratiroid cerrahisinin tavsiye edilebilmesi için bu kriterlerden sadece bir tanesini karşılamaları gerekmektedir. Birden fazlasını karşılamalarına gerek yoktur.

(a) Cerrahi ayrıca medikal izlemin istenmediği ya da mümkün olmadığı ve cerrahiye tercih eden hastalarda, herhangi bir kriterin karşılanmadığı durumlarda, medikal kontrendikasyon olmadığı sürece endikedir.

(b) Uluslararası Klinik Dansitometri Derneği'nin (ISCD) belirttiği duruma uyumlu olarak, premenopozal kadınlardave 50 yaşından genç erkeklerde T-skoru yerine Z-skorunun kullanılması önerilmektedir.

(c) Birçok klinisyen, öncelikle 24 saatlik idrar kalsiyum ekskresyonunu alacaktır. Eğer belirgin hiperkalsiüri mevcutsa (>400 mg/dL [>10 mmol/dL]), birçok ticari laboratuvarında mevcut olan üriner biyokimyasal taş riski profili aracılığıyla kalsiyum içeren taş riskinin ileri kanıtları araştırılmalıdır. Yüksek kalsiyum içeren taş riski ve belirgin hiperkalsiüriyi gösteren anormal bulguların varlığında, cerrahi için öneri oluşturan bir kriterdir.

TabloIV. Paratiroid cerrahisi geçirmeyecek olan asemptomatik pHPT'li hastaların izlemi için 2013 kriterleri (58)

ÖLÇÜM	SIKLIK
Serum Ca	Yıllık
İskelet	Eğer klinik olarak endike ise (örneğin yükseklik kaybı, sırt ağrısı), her 1-2 yıl (3 bölge), x-ray ya da omurganın VFA'sı
Renal	eGFR, yıllık serum kreatinin, yıllık. Eğer renal kalkülden şüpheleniliyor ise, 24-h biyokimyasal taş profili, x-ray, ultrason ya da BT ile renal görüntüleme.

Tablo V. Normokalsemik pHPT’li hastalarda cerrahi ya da izlem (58)

NORMOKALSEMİK PHPT		Tedavi
1) Semptomatik		Cerrahi
2) Asemptomatik	<i>a.</i> Güncellenmiş uluslararası ilkelerle düzenlenen cerrahi kriterleri karşılayan hastalar (osteoporoz, kırılabilirliğin artışı ile ilişkili fraktürleri ya da renal taşlar)	Cerrahi
	<i>b.</i> Güncellenmiş uluslararası ilkelerle düzenlenen cerrahi kriterleri karşılamayan hastalar	Takip

Cerrahi olmayacak hastaların dehidrate kalmamaları (günde 2000 ml sıvı alımının sağlanması), uzun süreli immobilizasyondan ve tiyazid diüretiklerden uzak durmaları konusunda uyarılmalıdır.

D vitamini eksikliğinde de PTH sekresyonu artacağından hastalara günlük 400-600 IU kadar D vitamini alımı ve serum 25-OHD düzeyinin 20 ng/dL’nin üzerinde tutulması önerilmektedir (64).

İntravenöz bifosfonatlar hiperkalseminin acil tedavisinde etkilidirler. Oral bifosfonatlar, kemik mineral yoğunluğu osteoporoz sınırlarında olan ve cerrahiye gidemeyecek hastalarda kullanılmalıdır. Alendronat çalışmalarda en sık kullanılan bifosfonattır, etkisini kemik döngüsünü yavaşlatarak ve renal kalsiyum atılımını azaltarak gösterir (97). Bir çalışmada alendronatın kemik mineral yoğunluğunu plaseboya kıyasla kalçada %3,7, lomber vertebralarda %6,9 anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiş (98). Bu çalışmada bazal serum Ca, PTH ve idrar Ca atılımında anlamlı değişiklik gösterilmemiştir. İki yıl süren ve 32 pHPT hastası ile yapılan başka bir çalışmada lomber kemik mineral yoğunluğu alendronat tedavisiyle belirgin düzelmeye gösterirken, kalça ve önkolda anlamlı fark bulunmamıştır. Serum Ca ve PTH düzeylerinde çalışmanın sonunda anlamlı fark gösterilememiştir (99). Chow ve arkadaşları da buna benzer sonuçlar bildirmişlerdir; lomber vertebra ve femur boynunda kemik mineral yoğunluğunda alendronat tedavisiyle belirgin düzelmeye saptanmıştır. Bir yılın sonunda serum Ca düzeyinde azalma gözlenirken, PTH seviyelerinde fark bulunamamıştır (100). Bifosfonatların gastrointestinal yan etkileri, serum parathormon düzeyinin daha da yükselmesi ve yumuşak doku kalsifikasyonları uzun süreli kullanımını engellemektedir (101).

Östrojen tedavisinin serum kalsiyumunu düşürdüğü bildirilmiştir. Uzun süreli östrojen kullanımındaki çekinceler sebebiyle kemik döngüsünü ve kemik resorpsiyonunu azaltan selektif raloksifen daha çok önerilmektedir. Raloksifen kemik dokusu ve lipid metabolizmasında α ve β östrojen reseptörlerine parsiyel agonist etki gösterirken, meme dokusu ve uterusu α ve β östrojen reseptörlerine parsiyel antagonist etki gösterir (102, 103). Zanchetta ve Bogado pHPT'li postmenapozal 3 kadında yaptıkları çalışmada raloksifen tedavisinin 12. ayında total serum kalsiyum düzeyinde 1 mg/dL düşüş olduğunu, üriner Ca atılımında ve spesifik kemik dönüşüm belirteçlerinde de bazal değerlere göre azalma olduğunu göstermişlerdir. PTH düzeylerinde 6. ayda azalma görülmüş ancak 12. ayda tekrar bazal değerlere çıktığı gözlenmiştir (103).

Kalsimimetikler CaSR'nin ekstrasellüler Ca sensitivitesini arttırmak suretiyle PTH sekresyonunu azaltırlar. Sinakalset bu grupta ilk olarak sekonder hiperparatiroidi tedavisinde kullanılmıştır. Düşük Ca düzeylerinde bile PTH salgısında baskılanma sağlamaktadırlar. Hiperparatiroidizmi hiperkalsemik ve cerrahiye gidemeyecek hastalarda alternatif olabilir (104). Sinakalset birkaç hafta içinde pHPT hastalarında artmış serum Ca seviyelerini normalleştirmektedir. Etki 5,5 yıl boyunca korunur. Ancak 5 yıllık sinekalset tedavisi sırasında omurga, kalça, el bileğinde BMD üzerinde etkisi gösterilememiştir (105).

2.9.2. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi PHPT'de güvenli, efektif ve küratif tedavi seçeneğidir. 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 (106). Paratiroid cerrahisinde ilk uygulamada sonuç alınması önemlidir. İkinci ve sonraki cerrahi girişimlerde başarı oranı düşer, komplikasyon oranı artar. 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 (107). Geleneksel olarak bilateral boyun diseksiyonu yapılmakla beraber günümüzde deneyimin artması, görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ve intraoperatif PTH monitorizasyonunun kullanımı sayesinde minimal invaziv paratiroidektomi yöntemi yaygın olarak uygulanmaya başlanmıştır (108).

Dört bezin hastalıklı olduğu durumlarda subtotal paratiroidektomi (3,5 bez) yapılabilir. Bazen de total paratiroidektomi yapılır ve ön kola otoplastasyon uygulanır. Subtotal

paratiroidektominin üstünlüğü bırakılan yarım bezde kanlanma sorununun olmamasıdır. Ototransplantasyon sonrası ise nüks hiperparatiroidi durumunda lokalanestezi ile ulaşım kolaylığı sağlar. Ailevi sendromlarla birlikte olan hiperparatiroidide nüks olasılığı yüksek olduğundan ototransplantasyon önerilmektedir (109).

2.10. Cerrahi Komplikasyonları ve Postoperatif İzlem

Hiperparatiroidinin cerrahi tedavisinden sonra ortaya çıkabilecek en önemli komplikasyonlar vokal kord paralizi, hipokalsemi ve kalıcı hipoparatiroididir. Ameliyatın sadece deneyimli cerrahlar tarafından yapılması gerektiği aksi halde başarısızlık ve komplikasyon oranları ciddi derece yüksek olduğu vurgulanmaktadır (65).

PHPT'li hastalarda cerrahi sonrası hipokalsemi için risk faktörleri paratiroidektomi sonrası hipokalsemi ile ilgili veriler tiroidektomi ile ilgili verilere göre azdır. İleri yaş, adenom ağırlığı ve hacmi ile hipokalsemi gelişimi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ayrıca aç kemik sendromu gelişen hastalarda hipokalsemi gelişmeyen hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (110).

2.11. Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) Sendromları

Hastalık önceleri poliglandüler adenopati veya poliglandüler sendrom olarak adlandırılırken glandüler hiperplazi ve maligniteninde görülmesi sebebiyle MEN teriminin kullanılması tercih edilmiştir (111). MEN, tek bir hastada iki veya daha fazla endokrin bezi içeren tümörlerin ortaya çıkması ile karakterize bir sendromdur. MEN sendromlarına yol açan tümörler nöroendokrin APUD hücrelerinden kaynaklanır. Otozomal dominant geçiş gösteren dört ana MEN formu tanımlanmıştır ve şu şekilde adlandırılır: menin mutasyonu sonucunda gelişen MEN tip 1 (MEN 1), RET proto-onkogen tirozin kinaz reseptörünün üyelerini kodlamaktadır, bu proto-onkogendeki mutasyon sonucunda gelişen MEN 2 (önceki adıyla MEN2A) ve MEN 3 (önceki adıyla MEN2B), siklin bağımlı kinaz inhibitöründe (CDKN1B) gelişen mutasyon sonucunda ise MEN4 (54, 111). Her MEN formunda belirli spesifik tümörler görülmektedir (54). MEN 1, paratiroid, pankreas ve ön hipofiz tümörlerinin ortaya çıkması ile karakterize edilir; MEN 2, feokromositoma ve paratiroid tümörleriyle birlikte tiroid medüller karsinomunun ortaya çıkması ile karakterize edilir; MEN 3, marfanoid habitus, mukozal nöromlar, medüle korneal lifler ve megakolon'a yol açan intestinal otonomik ganglion disfonksiyonu ile birlikte tiroid medüller karsinomu ve feokromositoma oluşumuyla karakterize edilir; ve aynı zamanda MENX olarak da adlandırılan MEN 4, adrenallerin,

böbreklerin ve üreme organlarının tümörleri ile olası bir ilişki içinde paratiroid ve ön hipofiz tümörlerinin ortaya çıkması ile karakterize edilir (16).

2.11.1. MEN1

2.11.1.1. Klinik Özellikler

MEN 1 insidansı random seçilen postmortem çalışmalarda %0,25, primer hiperparatiroidizmli vakalarda %1-18, gastrinomali vakalarda %16-38, hipofizer adenomlarda %3' ten daha az olarak saptanmış (111). Tüm yaş gruplarını etkilemekte, yaş aralığı 5-81 yaş olup, %98 oranında 5.dekatta görülmektedir (112). Primer hiperparatiroidizm MEN 1'in en sık görülen komponentidir ve MEN 1 hastalarının yaklaşık %95'inde görülür (113, 114). Pankreas nöroendokrin tümörleri (NET'ler) olarak da adlandırılan pankreatik adacık tümörleri, gastrinomlar, insülinomlar, pankreas polipeptidomları (PPomlar), glukagonomalar, vazoaaktif polipeptidomlar (VIPomlar) ve işlev görmeyen tümörlerden oluşur. Prolaktinomalar, somatotropinomalar, kortikotropinomalar ve işlev görmeyen adenomlardan oluşan ön hipofiz tümörleri, hastaların %30'unda meydana gelir (113, 115). Bazı MEN 1 hastalarında ayrıca adrenokortikal tümörler, lipomlar, karsinoid tümörler, fasiyal anjiyofibromlar ve kollajenomlar gelişebilir (114-116). MEN 1 hastaların %85'inden fazlasında ilk gözlenen paratiroid adenomlardır ve hastaların %15'inden daha azında, insülinoma veya prolaktinoma ilk olarak gelişebilmektedir. Etkilenen bezlerin ve bunların patolojik özelliklerinin (örneğin, hiperplazi veya paratiroid bezlerinin tek veya çoklu adenomlarının) kombinasyonlarının, aynı ailenin üyelerinde (111, 117) ve hatta tek yumurta ikizleri arasında bile farklı olduğu bildirilmiştir (118). MEN 1, otozomal dominant bir hastalık olarak kalıtsaldır, ancak ailevi olmayan (yani sporadik) bir form hastaların %8-14'ünde gelişmiş olabilir ve moleküler genetik çalışmalar MEN 1 genindeki de novo mutasyonların MEN 1'li hastaların yaklaşık %10'unda meydana geldiğini doğrulamıştır (116). MEN 1 ile ilişkili mortalite çalışmaları, ölümlerin %28-46'sının, çoğunlukla malign pankreas adacık tümörleri, gastrinomlar ve foregut karsinoidleri sonucu doğrudan MEN 1 ile ilişkili olduğunu göstermiştir (119). Özellikle, malign pankreas adacık tümörleri ve timik karsinoid tümörleri, ölüm riskinde belirgin bir artışla ilişkilendirilmiştir (120).

MEN1'in teşhisi bir bireyde üç kriterden biri ile konulabilir. İki veya daha fazla MEN1'e bağlı endokrin tümörün oluşması ile klinik olarak tanı konulabilir. Ek olarak, birinci derece akrabasında MEN1 tanısı olan bireyde MEN1'e bağlı tümörlerden birinin

saptanması ile tanı konabilir. Son olarak, asemptomatik olan henüz tümör gelişimini gösteren serum biyokimyasal veya radyolojik anormallikleri henüz geliştirmemiş bir bireyde MEN1 geninde mutasyonun gösterilmesi ile tanı konabilir (121).

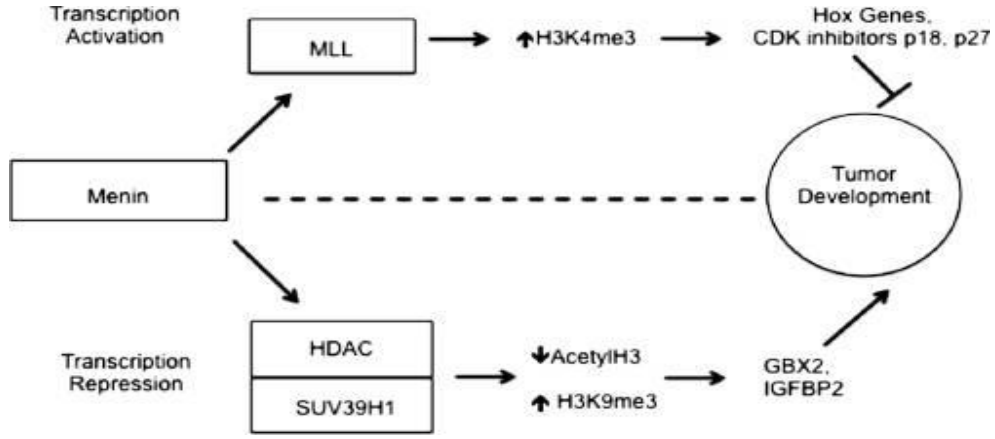
2.11.1.2. Genetik ve Menin protein fonksiyonları

MEN1'e neden olan gen, 11q13 kromozomu üzerinde bulunur ve hücre bölünmesi, genom stabilitesi ve transkripsiyon düzenlemesinde fonksiyonlara sahip olan 610 amino asitlik bir protein olan menin'i kodlar (Tablo VI) (9).

Tablo VI. Menin proteinin fonksiyonları, ilişkili olduğu protein ve diğer moleküller

FONKSİYON	İLİŞKİLİ OLDUĞU MOLEKÜL
Transkripsiyon düzenleme	-JunD -NF- κ B (P50, P52, P65) -p53 -SIN3A -HDAC -Smad1 -Smad3
Genom stabilitesi	RPA2 FANCD2
Hücre bölünmesi	NMMHC II-A GFAP Vimentin
Hücre döngüsü kontrolü	NM23 (A) ASK
Epigenetik düzenleme	MLL histone methyl-transferase complex ER-Alpha HDAC

Menin, MLL (mixed-lineage leukemia) kompleksi, HDAC (histone deasetilaz) veya SUV39H1 (suppressor of variegation 3–9 homolog family protein) ile etkileşime bağlı olarak transkripsiyon aktivatörü veya baskılayıcısı olarak görev yapabilir. Bu nedenle, MLL ile etkileşim, hücre çoğalmasını bastırmak için sırayla CDK inhibitörleri p18 ve p27'nin ve Hox genlerinin baskılanmasını düzenleyen histon H3'ün(H3K4) metilasyonu ile sonuçlanır. Bununla birlikte, HDACve SUV39H1 ile etkileşim, sırasıyla H3 asetilasyonu ve H3K9me3'ün metilasyonu ile sonuçlanır, bu da hücre çoğalmasını arttırmak için GBX2 ve IGFBP2 ekspresyonunu düzenler. Bu nedenle, menin, kromatin remodelinginin seçici aracılığını ve böylece gen ekspresyonu ve hücre proliferasyonu düzenlenmesinde rol oynar (Şekil 7) (111).



Şekil 6. Transkripsiyonun Düzenlenmesinde Menin Proteininin Rolü

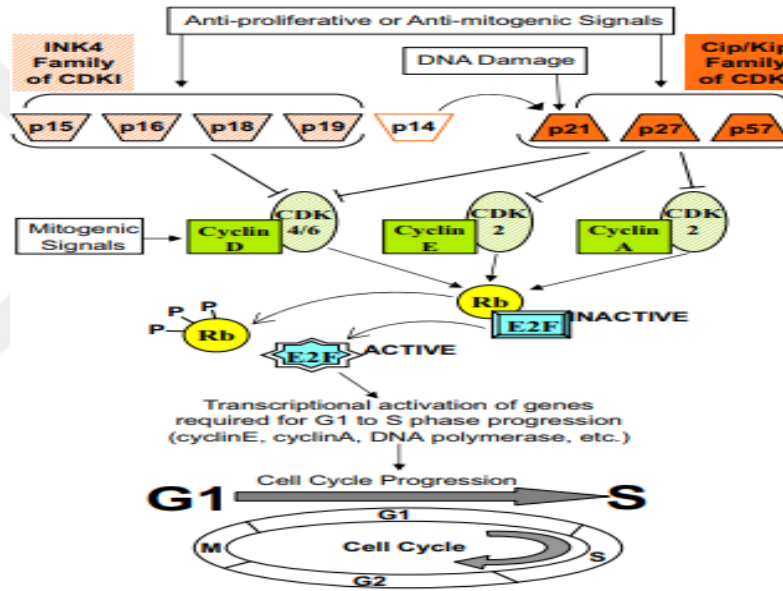
MEN1 geninin tanımlanmasından sonraki ilk on yılda toplam 1336 mutasyon (1133 germline ve 203 somatik mutasyon) bildirilmiştir. Yaklaşık olarak %23 nonsense mutasyon, %41 frameshift delesyon veya insersiyon, %9 splice-site mutasyon, %20 missense mutasyon, %1'inde ise kısmi yada bütün gen delesyonları şeklindedir (9). MEN1 mutasyonlarının %10'undan fazlası de novo ortaya çıkar ve sonraki nesillere aktarılabilir (9, 116). Ayrıca, MEN1 hastalarının %5 ila %10'unun, MEN1 gen bölgesinde mutasyon saptanmayabilir (9, 116, 122). Ayrıca MEN1 mutasyonları ile hastalığın klinik belirtileri arasındaki korelasyonlar olmadığı gösterilmiştir. Örneğin, kodon 210 ve 211'deki aynı 4 bp delesyonu (CAGT) olan 5 ilişkisiz ailenin detaylı bir çalışmasında, MEN1 ile ilişkili tümörler; etkilenen tüm aile bireylerinde paratiroid tümörleri vardı, ancak 1., 3., 4. ve 5. ailelerin üyeleri gastrinomlara sahipken, 2. ailenin üyeleri insülinomaya sahipti. Prolaktinom 2., 3., 4. ve 5. ailelerde saptanırken, 1 numaralı ailede karsinoid tümörler saptanmamış (54).

2.11.2. MEN4

MEN1 hastalarının yaklaşık %5-10'unda MEN1 geninde mutasyon yoktur (9, 16) ve bu hastalarda CDKN1B'de heterozigot mutasyonlar saptanmıştır. CDKN1B bir tümör süpresör gen olup 12p13 kromozomunda yer alır. İlk olarak farelerde tanımlanmış ve MEN X olarak adlandırılmıştır. p27 geni cDNA'sı insan ve farelerde %90 üzerinde sekans homolojisi gösterir (123). Bu gen klasik bir tümör süpresör gen değildir, Knudson'un çift vuruş teorisine uymaz (124). Pek çok insan kanserinde p27'nin tek allelinde mutasyon olup nadiren diğer allelde mutasyon saptanır (123). CDKN1B geninin transkripsiyonu menin proteini tarafından düzenlenmektedir. Menin'in metiltransferazlar (MLL1 veya MLL2) ve RNA polimeraz ile bir transkripsiyon aktivasyon kompleksi oluşturarak p27 ekspresyonunu düzenlediği bilinmektedir. Menin inaktivasyonu azalmış p27'ye yol açar. Bu sebeple p27 de tek başına

olabileceği gibi MEN 1 mutasyonu ile birliktelik görülebilir. Bu durumda p27 ekspresyonu çok daha düşük olacaktır (125). Genel olarak CDKN1B mutasyonları, p27'nin hücresel lokalizasyonunu, stabilitesini ve CDK2 ile bağlanmasını etkiler (126).

İnsanlarda iki siklin bağımlı kinaz inhibitör (CDKN) ailesi bulunmaktadır; INK4a/ARF ve Cip/Kip. INK4a sadece cdk'yı inhibe ederken Cip/Kip proteinleri hem siklin hemde CDK'yı inhibe veya aktive eder. Cip/Kip siklin D ve CDK4 veya CDK6 kompleksini inhibe eder. INK4a ailesinin üyeleri p15 (CDKN2B tarafından kodlanmış), p16/p14 (CDKN2A tarafından kodlanmış), p18 (CDKN2C tarafından kodlanmış) ve p19 (CDKN2D tarafından kodlanmış)'dur. Cip/Kip ailesinin üyesi olan p27 esas olarak siklin E/CDK2'yi inhibe eder (127) (Şekil 7).



Şekil 7. CDKN'lerin moleküler yolağı (126)

Bu güne kadar tıp literatüründe CDKN1B germline mutasyonu olan 19 vaka bildirilmiştir. MEN 1 fenotipli hastalarda CDKN1B mutasyonlarının görülme sıklığını tahmin etmek zordur ancak tahmini olarak %1,5-3,7 arasında saptanmıştır (126, 128). MEN 4 vakalarında %80 pHT , %37 ön hipofiz tümörleri nadir olarakta NET, adrenal tümör ve primer overyan yetmezlik görülmektedir (20).

Tipik olarak 30 yaş altında semptomatik veya asemptomatik pHT'li hastalarda paratiroid bezlerinde atipik adenom, çoklu bez hiperplazisi veya karsinom varsa veya MEN sendromlu aile öyküsü varsa veya sendromik hastalık belirtileri taşıyorsa ve MEN 1 geninde mutasyon saptanmamışsa MEN 4 'ten şüphelenilmelidir (114).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 23/03/2017 tarih ve E.57747 sayılı Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun onayı alınarak Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda polikliniğine başvuran hastalar arasında yapıldı. Çalışma gözlemsel tek merkezli bir çalışma olarak tasarlandı. Çalışmamız Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 10/03/2017 tarih ve TPF-17022 nolu kararı ile desteklendi.

3.1. Olgu Seçimi

Çalışmaya Etik Kurul onayı alındıktan sonra Mart 2017-Kasım 2018 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran 18 - 80 yaş arası, 100 paratiroid adenomu saptanan hasta ve 100 sağlıklı gönüllü; çalışma konusunda sözel ve yazılı olarak bilgilendirilip onam formu alınarak çalışmaya dahil edildi.

Hastaların öncelikle ayrıntılı anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Anamnezde, hastalarakullanmakta olduğu ilaçları, renal taş, osteoporoz ve kırık öyküsü soruldu. Ailelerinde endokrin tümör varlığı sorgulandı. Diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi komorbiditelerin varlığı sorgulanarak kaydedildi. Tam kan sayımı, Ca, PTH, fosfor, vit D,24 saatlik idrarda Ca/Kreatinin, serum kreatinin, eGFR, alkalen fosfataz, DEXA, paratiroid USG, paratiroid sintigrafi vecerrahi yapılan hastaların patoloji sonuçları hastaların dosya bilgilerinden kaydedildi.

Kontrol grubu olarak, herhangi bir nedenle başvurup PTH ve kalsiyum değeri normal olan, bilinen herhangi bir kronik hastalığı olmayan sağlıklı bireylere Doç. Dr. Mustafa Ünübol tarafından Endokrinoloji polikliniğinde tiroid biyopsi işlemi için kullanılan ultrasonografi cihazıyla paratiroid ultrasonografi yapılarak paratiroid adenomunun olmadığı gösterildikten sonra çalışmaya alındı.

3.2. Serum Örneklerinin Değerlendirilmesi

MEN 1 ve MEN 4 geni bakılması için EDTA'lı tüpe 2 cc kan alındı. Kan örnekleri soğuk zincirden alınıp hemen - 80 °C'de donduruldu ve örnekler toplandıktan ve kanlar

çözüldükten sonra DNA örnekleri izole edilmek üzere Ankara’da bulunan anlaşmalı olarak hizmet alımı yapılan bir laboratuvara gönderildi. RT-PCR tekniği ile çalışmamızdaki subtipler için ilk defa primer sentezlendi ve çalışıldı.

3.2.1. Kandan DNA İzolasyonu

200 olguya ait EDTA’lı tüpte bulunan kan örneklerinin izolasyonları ticari kit (Geneall Blood SV kit) yardımı ile gerçekleştirilmiştir. Üretici firmanın belirttiği şekilde DNA izolasyonu için aşağıdaki basamaklar sırası ile uygulanmıştır:

3.2.1.1. DNA İzolasyon Protokolü

- 1) Örnekler kitle birlikte sağlanan 200 µl lizis tamponunda (Buffer AL) süspansiyon edilmiştir. 20 µl proteinaz K eklenmiştir ve vortekslenerek karıştırılmıştır. Hücrenin lizise olması için 56°C’ye ayarlı ısıtıcı blokta, eppendorf tüpleri içinde 10 dk inkübasyona bırakılmıştır.
- 2) İnkübasyonun ardından tüpler santrifüjde (CEN-MINI) kısa bir short-spin edilmiştir.
- 3) Örnekler, 200 µl “Etanol” eklenmiştir, 15 sn vorteks edilerek karıştırılmıştır ve sonra kısa santrifüjde short-spin edilmiştir.
- 4) Örnekler, kitin içinde bulunan, 2 ml’lik toplama tüpüne mikropipet yardımı ile aktarılmış ve “Geneall Type G spin kolon” hazırlanmıştır.
- 5) Kolonların kapakları kapatılarak, 10.000 rpm’de 2 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj işleminden sonra kolonlar yeni 2 ml’lik toplama tüplerine yerleştirilmiştir. Süzüntü bulunan toplama tüpü atılmıştır.
- 6) Kolonların kapakları açılarak, kolonlara kitin içinde bulunan 600 µl yıkama tamponu (BW Tamponu) eklenmiştir. Kolonların kapakları kapatılarak 10.000 rpm’de, 2 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüjden sonra kolonlar, kitin içinde bulunan, temiz 2 ml’lik toplama tüpüne yerleştirilmiştir ve süzüntü içeren kısım tüplerle birlikte atılmıştır.
- 7) Kolonların kapakları açılarak, içerilerine 700 µl yıkama tamponu (TW Tamponu) eklenmiştir. Kolonların kapakları kapatılarak 14.000 rpm’de 2 dk santrifüj edilmiştir.
- 8) Protokolün önerisi üzerine; steril 1,5 ml’lik mikrosantrifüj tüplerinin kapakları kesilerek yeni toplama tüpleri hazırlanmıştır. Kolonlar bu mikrosantrifüj tüplerine yerleştirilmiş ve süzüntü içeren eski toplama tüpleri atılmıştır. Mikrosantrifüj tüplerine yerleştirilmiş kolonlar, 14000 rpm’de 2 dk santrifüj edilmiştir.

- 9) Santrifüj işleminden sonra kolonlar steril 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine yerleştirilmiştir. Kolon kapakları açılarak içerilerine kitle birlikte sağlanan 100 µl elüsyon tamponu (AE Tamponu) eklenmiştir ve oda ısısında (15-25°C), 5 dk inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon işleminden sonra kolonlar 14.000 rpm'de, 1 dk santrifüj edilerek genomik DNA elde edilmiştir.
- 10) Elde edilen DNA örnekleri çalışmanın diğer aşamalarına kadar -20°C'de saklanmıştır.

Bu protokol ile DNA izolasyonu yapıldı. İstenilen gen bölgeleri için biyoinformatik kullanılarak primerler dizayn edildi ve siparişi verildi.

Aşağıda ki koşullarda (bunlar optimizasyona göre değişebilir) PCR kuruldu. Bu işlem için Applied Biosystems SimpliAmp Thermal Cyclercihazı kullanıldı. PCR koşulları tablo VII'de verilmiştir.

Tablo VII. PCR koşulları

PCR KOŞULLARI		
95°C	5 dk	1x
95°C	30 sn	40x
60°C	30sn	
72°C	30 sn	
72°C	5 dk	1x
4°C	∞	

3.2.3. Agaroz Jelde Örneklerin Yürütülmesi Ve Jelden Kesilmesi

0,4 gr agaroz (NZYTECH - MB14402) + 40 mL TBE + 2uL GelRed (Biotium- Cat no: 41003) karışımı jel elektroforez tankında 100V'da 50 dakika yürütüldü.

3.2.4. PCR Ürünlerinin Saflaştırılması

GeneAll Gel SV (Cat no: 102-150) kiti ile jelden kesilen bantlar saflaştırıldı.

1. Jel görüntüleme cihazı altında istenilen bantlar alkolle temizlenmiş blade ile kesildi.
2. Kesilen jel parçası mikrosantrifüj tüpüne konuldu.
3. Hassas terazide tartılır. Örneğin 100 mg ise 300 ul (3 volume) GB buffer eklenir.
4. 50°C'de 5 -10 dakika inkübe edildi.
5. Jel parçası içerisinde eriyip karışımın rengi sarı olucak. Daha sonra pipetaj yapıldı.

6. Optional: 1 volume isopropanol eklenip vorteks yapılabilir (Bu aşamada santrifüj yapılmaz).
7. Mix SV kolona aktarılır.
8. 10.000 rpm ile 1 dakika santrifüj yapılır. 700 ul'den fazla konulmaz. Eğer fazla ise miktarı aynı işlem iki kere tekrarlanır.
9. Collection tüp yenilenir.
10. Optional: Üzerine 500 ul GB buffer eklenip 30 saniye santrifüj edilir. Collection tüp yenilenir.
11. Üzerine 700ul NW Buffer eklenir. 30 saniye santrifüj edilir. Collection tüp yenilenir.
12. Herhangi bir washbuffer kalma ihtimaline karşı 1 dk santrifüj yapılır.
13. Kolon temiz ve etiketli 1,5 ml likeppendorfa aktarılır.
14. Üzerine 50ul EB buffer ya da ddH₂O eklenir
15. Yüksek devirde 1 dakika santrifüj edilir.
16. Temiz PCR ürünleri -20°C'de saklanır.

3.2.5. Sekans PCR

Sanger Sekans Metodu: DNA polimerazın dNTP'lerin (deoksiribonükleozittrifosfat) yanısıra deoksiribozun 3'pozisyonunda OH grubu taşımayan ddNTP'leri de (dideoksiribonükleozittrifosfat) substrat olarak kullanabilmesine dayanır. Sentezlenen DNA'ya bir ddNTP' nin katılması ile 3' pozisyonunda OH grubu olmadığı için kendisine nükleotid ilave edilemez ve zincir sentezi sonlanarak bir DNA parçacığı elde edilir. Deneyde, dört reaksiyon karışımı hazırlanır. Her bir reaksiyon karışımı kalıp DNA zinciri, uygun primer, radyoaktif nükleotid trifosfatların dördü ve az miktarda ddNTP'den sadece birini içerir. Zincir sonlanması için dört reaksiyon tüpünde farklı bir ddNTP bulunur. Elektroforez sonrası DNA bantları otoradyografi ile görüntülenir. Bu bantlar yukarıdan aşağıya doğru okunarak dizi saptanır.

3.2.5.1. Sekans PCR Saflaştırma Protokolü

Sephadex ile jel filtreleme metodu kullanılarak saflaştırma gerçekleştirilir. Sekans PCR bileşenleri ve PCR koşulları Tablo VIII ve Tablo IX'da verilmiştir.

1. 25 örnek için 1,5 g sefadex tartılır ve 20 ml'ye saf su tamamlanarak vortekslenir.
2. Kolonlara 850 – 900 µl hazırlanılan sefadex solüsyonundan konur.
3. 4600 rpm'de 2 dakika santrifüj edilir. Kolon hazırlanmış olur.
4. Sekans PCR ürününün hepsi kolona yüklenir.
5. 4800 rpm'de 2 dakika santrifüj edilir.
6. Alt tüpte kalan sıvı cihaz plate yüklenir.
7. Üzerine 5 µl formamid konulur

Hazırlanan örnekler 3130xl Genetic Analyzer cihazına yüklendi. Sonuçlar Finch TV programında açıldı.

Tablo VIII. Sekans PCR bileşenleri

Ürün	Miktar
PCR ürünü	5 µl
Primer (F/R) (3.2pmol)	2 µl
Florasın işaretli DyeTerminatör	1 µl
5X sekans buffer	8 µl
ddH ₂ O	4/0 µl
TOTAL	20 µl

Tablo IX. PCR koşulları

95 °C	30 sn	
95 °C	10 sn	
50°C	5 sn	x 30
60°C	4 dk	
4°C	∞	

3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler IBM SPSS 18 istatistik programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin normal dağılım kriterleri olarak Kolmogrov-Smirnov, değişim katsayısı, çarpıklık-basıklık değerlerine bakılarak değerlendirildi; tanımlayıcı verilerden kategorik olanlar sayı ve yüzde ile verildi. Sürekli verilerden normal dağılıma uyanların ortalama±standart sapması verildi. Hastalık ile MEN 1 ve MEN 4 arasında arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı Fisher ki-kare testi ve Yates düzeltilmeli ki-kare testi ile analiz edildi. $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Mart 2017-Kasım 2018 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran 18-80 yaş arası, paratiroid adenomu nedeniyle opere edilen 100 hasta (88 kadın, 12 erkek) ve bilinen herhangi bir hastalığı olmayan 100 sağlıklı gönüllü (87 kadın, 13 erkek) alındı. Her iki grup cinsiyet açısından benzerdi ($p>0.05$). Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $56,11\pm 13,34$ olup, kontrol grubunun yaş ortalaması $55,2 \pm 14,12$ olup iki grup arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Hastaların %55'inde eşlik eden komorbid bir hastalık mevcuttu. Hastaların %7'sinde bilinen kanser öyküsü, %17'sinde Tip 2 diyabet, %43'ünde hipertansiyon, %2'sinde kronik böbrek yetmezliği, %13'ünde koroner arter hastalığı mevcuttu. Kanser öyküsü olan hastaların 6'sında meme kanseri, 2'sinden böbrek kanseri, 1'inde prostat kanseri mevcuttu.

Primer hiperparatiroidizme bağlı cerrahi endikasyonlar değerlendirildiğinde; %46 hastanın serum kalsiyumu referans aralığına göre 1 mg/dL ve üstünde idi.

Primer hiperparatiroidizme bağlı gelişebilecek komplikasyonlar açısından hastalar değerlendirildiğinde; hastaların %10'unda kanıtlanmış renal taş tanısı mevcuttu. Osteoporoz açısından değerlendirildiğinde; 24 hastanın (%24) dosyasından DEXA bilgilerine ulaşılamadı. Hastaların %51'inde osteoporoz, %16'sında osteopeni mevcutken, %9'unda T ve Z skoru normaldi. 1 hastada kanıtlanmış patolojik osteoporotik kırık mevcuttu. DEXA ölçümü yapılan hastaların Lomber Total T skor ortalaması -2.54 ± 1.17 SD, Z skor ortalaması -1.12 ± 1.18 SD, Femur Total T skor ortalaması -1.65 ± 1.34 SD, Z skor -0.02 ± 1.24 SD olarak saptandı.

Hastaların operasyon öncesi laboratuvar değerlendirmesinde; serum PTH ortalaması $346,78\pm 298,36$ pg/mL, serum kalsiyum ortalaması $11,05\pm 1,01$ mg/dL, serum fosfor ortalaması $2,59\pm 0,56$ mg/dL, 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı ortalaması $243,96\pm 187,43$ mg/gün, eGFR ortalaması $87,19\pm 20,47$ ml/dk/1,73m², serum kreatinin $0,79\pm 0,21$ mg/dL, serum 25 OH D vitamini düzeyi ortalaması $19,56\pm 13,73$ ng/mL olarak saptandı. Hastaların % 67'sinde D vitamini eksikliği, %21'inde D vitamini yetmezliği vardı. Sadece %12'sinde D vitamin düzeyi normaldi. Hastaların cerrahi sonrası serum PTH düzeyi ortalaması $47,54\pm 76,88$ pg/mL, serum kalsiyum düzeyi ortalaması $9,63\pm 0,9$ mg/dL idi.

Operasyon öncesi hastalara paratiroid USG ve sintigrafi yapıldı. Hastaların %83'ünde paratiroid USG'de adenom ile uyumlu lezyon izlendi. Paratiroid sintigrafide %47 olguda paratiroid adenom ile uyumlu görünüm mevcuttu. Paratiroid sintigrafi ya da USG ile lezyonun görüldüğü hasta sayısı %92 idi.

Hastaların %92'sine MİP (Minimally invasive parathyroidectomy) uygulandı, %8 hastaya paratiroid eksplorasyonu uygulandı. Hastaların %79'unda postoperatif remisyon elde edildi. Remisyon sağlanmayan 21 hastanın 9'una ikinci kez paratiroid cerrahisi uygulandı.

Operasyon sonrası patoloji sonuçlarına göre hastaların 96 tanesinde tek paratiroid adenomu, 1 tanesinde çoklu adenom, 3 tanesinde paratiroid hiperplazi saptandı.

Patoloji sonucu paratiroid adenomu saptanan hastaların patolojideki ortalama adenom boyutu $13,86 \pm 7,31$ mm olarak ölçüldü. Paratiroid hiperplazisi saptanan hastalardan 1 tanesinde $eGFR < 60$ ml/dk/1,73 m² idi.

Hastalar MEN komponentlerine eşlik edecek diğer endokrin tümörler açısından değerlendirildiğinde, hastaların %8'inde bilinen ve saptanan farklı bir endokrin bez tümörü mevcuttu. Eşlik eden endokrin tümörler; 3 hastada adrenal adenom, 2 hastada hipofizer adenom, 2 hastada hem hipofiz adenom hem de pankreas nöroendokrin tümör, 1 hastada hem hipofiz adenom hem adrenal adenom mevcuttu. 2 hastanın yakınlarında endokrin tümör öyküsü vardı. Çalışmaya alınan 2 hasta kardeşti. Bu hastaların babasında nöroendokrin tümör ve paratiroid adenomu mevcuttu.

MEN 1 geninde yapılan analiz sonucunda 17 hastada tek nükleotid varyasyonu (SNV) saptandı. SNV saptanan hastaların mutasyon analizi Tablo X 'da verilmiştir. Hastaların 7'sinde rs945887648, 3 hastada da rs1011661416 SNV saptandı.

Tablo X. MEN 1 geninde mutasyon ve polimorfizm saptanan hasta sonuçları

Hasta no	Mutasyon çeşidi	RS numarası	HGVS coding
1	SNV	rs1385818012	c.*135G>A
2	SNV	rs914432880	c.*146A>T
3	SNV	rs911148642	c.*407C>T
4	SNV	rs910398618	c.*145T>C
5	SNV	rs555709836	c.*324G>C
6	SNV	rs945887648	c.*137A>G
7	SNV	rs945887648	c.*137A>G
8	SNV	rs1011661416	c.*552T>C, c.*552T>G
9	SNV	rs879327862	c.*533C>T
10	SNV	rs945887648	c.*137A>G
11	SNV	rs945887648	c.*137A>G
12	SNV	rs1011661416	c.*552T>C, c.*552T>G
13	SNV	rs548368376	c.*643C>G
14	SNV	rs945887648	c.*137A>G
15	SNV	rs945887648	c.*137A>G
16	SNV	rs1011661416	c.*552T>C, c.*552T>G
17	SNV	rs945887648	c.*137A>G

MEN 4 geninde yapılan analiz sonucunda 29 hastada SNV, 1 hastada insersiyon saptandı. SNV ve insersiyon saptanan hastaların mutasyon analizi Tablo XI’de verilmiştir. Hastaların 20’sinde rs7330 SNV, 2 hastada rs1192850558 SNV ve 1 hastada da rs1280308808 (-/T) insersiyon saptandı.

Tablo XI. MEN 4 geninde mutasyon ve polimorfizm saptanan hasta sonuçları

Hasta no	Mutasyon çeşidi	RS numarası	HGVS Coding
1	SNV	rs7330	c.*956C>A
2	SNV	rs7330	c.*956C>A
3	SNV	rs1226826893	c.*910T>C
4	SNV	rs7330	c.*956C>A
5	SNV	rs7330	c.*956C>A
6	SNV	rs7330	c.*956C>A
7	SNV	rs1192850558	c.*253A>C, c.*433A>C
8	SNV	rs7330	c.*956C>A
9	SNV	rs7330	c.*956C>A
10	SNV	rs1280308808	c.*907dup
11	SNV	rs7330	c.*956C>A
12	SNV	rs1192850558	c.*253A>C, c.*433A>C
13	SNV	rs7330	c.*956C>A
14	SNV	rs7330	c.*956C>A
15	SNV	rs1164676621	c.*1061T>C

Tablo XI. MEN 4 geninde mutasyon ve polimorfizm saptanan hasta sonuçları (devamı)

16	SNV	rs940659935	c.*258T>C, c.*438T>C
17	SNV	rs898133477	c.*532G>T
18	SNV	rs7330	c.*956C>A
19	SNV	rs7330	c.*956C>A
20	SNV	rs7330	c.*956C>A
21	SNV	rs554657425	c.*655C>T
22	SNV	rs146111672	c.*252T>G, c.*432T>G
23	SNV	rs7330	c.*956C>A
24	SNV	rs903099212	c.*824T>C
25	SNV	rs7330	c.*956C>A
26	SNV	rs7330	c.*956C>A
27	SNV	rs7330	c.*956C>A
28	SNV	rs7330	c.*956C>A
29	SNV	rs7330	c.*956C>A
30	SNV	rs7330	c.*956C>A

MEN 1 VE MEN 4 geninde tek nükleotid ve insersiyon toplam 38 hastada (%38) hastada saptandı. MEN gen polimorfizmi olan ve olmayan hasta grupları arasında yaş açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Her 2 grup arasında eGFR, PTH, kalsiyum, 25 OH D vitamin düzeyi, adenom çapı açısından istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p>0.05$). MEN 1 ve 4 geninde polimorfizm saptanan sadece 2 hastada paratiroid dışı endokrin tümör mevcuttu ($p>0.05$). Hiçbirinde MEN düşündürülen aile öyküsü yoktu.

5. TARTIŞMA

Primer hiperparatiroidizm toplumlara göre sıklığı değişmekle beraber kadınlarda daha sık görülür. Kadın:erkek oranı 3/1 ile 4/1 arasında değişmektedir. Shah ve ark.'nın (53) 184 hasta ile yaptığı çalışmada olguların %70'i kadın olup kadın:erkek oranı 7:3'dür. Kandil ve ark.(129)'nın 447 pHPT hastası ile yaptığı çalışmada hastaların %74,5'u kadın, %25,5'u erkekti. Castellanove ark.(130)'nın 417 pHPT hastasıyla yaptığı çalışmada ise hastaların 93'ü (%22,3) erkek, 324'ü (%77,7) kadındı. Bizim çalışmamızda primer hiperparatiroidizm nedeniyle opere edilen 100 hastanın 88'i kadın (%88), 12'si erkek (%12) olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak primer hiperparatiroidizm kadınlarda daha sık saptandı. Primer hiperparatiroidizm sıklıkla hayatın 5-6. dekatında ortaya çıkar. Makay ve ark.(131)'nin yaptığı Türkiye ve Bulgaristan'da 23 merkezli bir çalışmada tanı sırasındaki ortalama yaş 53 ± 3 (18-86) yıl saptanmıştır. Castellano ve ark.(130) 'nın yaptığı çalışmada ise ortalama yaş $61,0\pm 13,2$ olup bizim çalışmamızda ortalama yaş literatür ile uyumlu şekilde $56,11\pm 13,34$ olarak bulunmuştur.

Primer hiperparatiroidizimli hastalarda böbrek taşı, osteoporoz ve hiperkalsemi ile ilgili semptomlar iyi bilinmektedir. Ancak klasik komplikasyonların haricinde bazı komorbid durumların arttığı yönünde araştırmalar artmıştır. PHPT hastalarında HT prevalansı %40-60 (132), diyabet prevalansı %8 (133), metabolik sendrom prevalansı %8-59 (134) arasında saptanmıştır. 1998 yılında 4461 hafif ve orta dereceli pHPTH hastasıyla yapılan bir çalışmada kardiyovasküler hastalık ilişkili ölüm oranlarının ne kadar yüksek olduğu ve bu riskin cerrahi uygulanan hastalarda anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (135). Mendosa-Zubieta ve ark.(134)'nin yapılan çalışmasında primer hiperparatiroidizimli hastaların %58'inde hipertansiyon, %44'ünde diyabet bildirilmiştir. Al-Thani ve ark.(136)'nin yaptığı çalışmada hastaların %55'inde hipertansiyon,%27'sinde diyabet, %17'sinde koroner arter hastalığı olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise literatürle uyumlu olarak hastaların %17'sinde Tip 2 diyabet, %43'ünde hipertansiyon, %13'ünde koroner arter hastalığı mevcuttu. TURDEP 2 çalışmasında Türkiye'de Tip 2 DM sıklığı %13,7 oranında bildirilmiştir (137). Bizim çalışmamızda primer hiperparatiroidizimli olgularda Tip 2 DM sıklığı %17 olarak Türkiye'deki tip 2 DM prevalansından daha yüksek oranda görülmüştür.

Primer hiperparatiroidizmde çeşitli malignitelerde artış görülmüştür. İsveç'te yapılan bir çalışmada gastrointestinal, endokrin organ (hipofiz, adrenal, timus, pankreas), böbrek ve meme kanseri riskinde artış olduğu gösterilmiştir (138). 2002 yılında Danimarka'da yapılan başka bir

çalışmada 2425 pHPT hastasında hematolojik malignitelerin (örneğin multiple myelom), tiroid ve üriner karsinomların arttığı gösterilmiştir (139). Nilsson ve ark.'nın 9782 hastada yaptığı çalışmada hastaların paratiroidektomiden 15 yıl sonra bile sırayla meme, kolon, melanom dışı cilt, böbrek, pankreas, tiroid dışı endokrin ve tiroid kanseri sıklığının arttığı saptanmıştır (140). Bizim hastalarımızın 6'sında meme kanseri, 2'sinde böbrek kanseri, 1'inde prostat kanseri mevcuttu.

Primer hiperparatiroidizme bağlı cerrahi endikasyonlar açısından serum kalsiyum düzeyinin referans aralığının 1 mg/dl ve üzerinde olması Eigelberger ve ark.(141)'nin 178 primer hiperparatiroidizm tanılı hasta ile yaptıkları çalışmada hastaların 103'ü cerrahi kritere sahipken, 75 hasta cerrahi kriterleri sağlamıyordu. Cerrahi kriterlere sahip hastaların 26'sında (%25) Ca değeri referans aralığının 1 mg/dL ve üzerinde olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda literatürle uyumsuz olarak %46 hastanın serum kalsiyumu referans aralığına göre 1 mg/dL ve üstünde idi.

Primer hiperparatiroidizme bağlı gelişebilecek komplikasyonlardan renal taşlar genel olarak %20-30 oranında görülmektedir (67). Makay ve ark.(131)'nin çalışmasında %21, Eigelberger ve ark.(141)'nin çalışmasında %46 oranında renal taş görülmüştür. Amaral ve ark.(142)'nin yaptığı çalışmada ise %18,2-18,9. Bizim çalışmamızda hastaların %10'unda kanıtlanmış renal taş tanısı mevcuttu. Çalışmamızdaki hasta popülasyonunda renal taş yapılan çalışmalardan daha az olarak saptanmıştır.

Primer hiperparatiroidizmli olgularında osteoporoz geliştiği bilinmektedir. Lowe ve ark.(143)'nin 37 normokalsemik pHPT hastasıyla yaptığı çalışmada hastaların %57 kadarında osteoporoz saptanmıştır. Marques ve ark.(144)'nin yaptıkları çalışmada hastaların lomber bölgede %46'sında osteoporoz, %77'sinde osteopeni; femur bölgesinde %36'sının osteoporoz,%64'ünün ise osteopenik olduğunu saptamıştır. Castellano ve ark.(130)'nin çalışmasında ise herhangi bir bölgesinde osteoporoz saptanan hasta oranı %48,4 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hastalar osteoporoz açısından değerlendirildiğinde; 24 hastanın (%24) dosyasından DEXA bilgilerine ulaşamadı. Hastaların %51'inde osteoporoz, %16'sında osteopeni mevcutken, %9'unda T ve Z skoru normaldi.

Primer hiperparatiroidizmli olgularda D vitamin eksikliği %53-77 sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir (145, 146). Norman ve ark.(146)'nin 10000 primer hiperparatiroidizmli olgu üzerinde yaptıkları çalışmada ortalama vitamin D düzeyini 22,4 ng/mL olarak bildirilmiştir. Bu

olgularda D vitamini eksikliği %77 oranında iken D vitamini yetersizliği ise %36 oranında saptanmıştır. Arrangoiz ve ark.(145)'nin çalışmasında 50 hastanın %70 'inde vitamin D eksikliği olup ortalama vitamin D düzeyi 27,5 ng/mL olarak saptanmıştır. Özbey ve ark.(147) 'nın çalışmasında ise hastaların %66 kadarında D vitamini eksikliği bildirilmiştir ve vitamin D düzeyleri ortalaması 23±20(5-80) ng/mL 'dir. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak serum 25 OH D vitamini düzeyi ortalaması 19,56±13,73 ng/mL olarak saptandı. Hastaların %67'sinde D vitamini eksikliği, %21'inde D vitamini yetersizliği vardı. Sadece %12'sinde D vitamini düzeyi normaldi.

Literatürde paratiroid adenomlarını tespit etmede USG'nin duyarlılığı %70-80 (75, 76) , paratiroid sintigrafisinin duyarlılığı %91 olarak bilinmektedir. USG ve sintigrafinin birlikte kullanılmasıyla duyarlılık %95 'in üzerine çıkmaktadır (148). MİP cerrahisinin başarısı cerrahi öncesi dönemde adenomun yerinin belirlenmesine bağlıdır. Hem USG hemde sintigrafi adenomun yerinin gösterilmesinde etkili ve birincil kullanılması gereken yöntemlerdir (149). Bizim olgularımızda hastaların %83'ünde paratiroid USG'de adenom ile uyumlu lezyon izlendi. Paratiroid sintigrafide %47 olguda paratiroid adenom ile uyumlu görünüm mevcuttu.

Bizim çalışmamızda primer hiperparatiroidizm nedeniyle opere edilen Hastaların %92'sine MİP uygulandı, %8 hastaya paratiroid eksplorasyon uygulandı. Bazı merkezler MİP cerrahisinde başarı oranlarını arttırmak için gama probu ve rPTH ölçüm yöntemlerini tek tek veya birlikte kullanmaktadır. Adenomun çıkarılmasından önce ve çıkarıldıktan 15 dakika sonra rPTH ölçümü yapıldığında PTH değerinde %50'den fazla düşüş olması durumunda cerrahi başarılı kabul edilmektedir. rPTH ölçümü ile MİP başarısı %95-100 olarak bildirilmektedir (150-152). Bununla birlikte bazı çalışmalar yüksek maliyet, örneklem zamanının standardizasyonunda zorluk, uzun çalışma süresi, yanlış pozitif ve negatif sonuçlar sebebiyle rPTH ölçümünün gerekli olmadığını göstermiştir (153-155). rPTH ölçülmeden MİP başarısını %95-98 oranında olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (156, 157). Ayrıca 2 çalışmada MİP cerrahisinde rPTH kullanımı ile başarısızlığın önlenemediği gösterilmiştir (158, 159). rPTH ve intraoperatif gama prob kullanımı persistan vakalarda, adenomun lokalizasyonunda USG ve paratiroid sintigrafinin uyumsuz olduğu durumlarda ve ikincil bir adenom varlığında uygun olabilir (158). Bizim çalışmamızda primer hiperparatiroidizm nedeniyle opere edilen Hastaların %92'sine MİP uygulandı, %8 hastaya paratiroid eksplorasyon uygulandı. Hastalarımızın hiçbirinde cerrahi sırasında gama prob veya hızlı parathormon ölçümü kullanılmadı. Hastaların

%79'unda postoperatif remisyon elde edildi. Remisyon sağlanmayan 21 hastanın 9'una ikinci kez paratiroid cerrahisi uygulandı.

Primer hiperparatiroidizmin en sık nedeni paratiroid adenomlarıdır (3). Makay ve ark.(131)'nin çalışmasında primer hiperparatiroidizm nedeniyle opere edilen hastaların %87'sinde paratiroid adenomu (%90'ında tek adenom), %11,4 kadarında paratiroid hiperplazisi, %1,3'ünde paratiroid kanseri saptandı. Köksal ve ark.(160)'nin yaptığı çalışmada ise hastaların %96'sında paratiroid adenomu, %4'ünde paratiroid hiperplazisi saptanmıştır. Arrangoiz ve ark.(145)'nin yaptığı çalışmada %88 paratiroid adenomu (%76'sında tek adenom), %12 paratiroid hiperplazisi saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların %96'sında tek paratiroid adenomu saptandı.

Normal paratiroid bezinin kraniyokaudal uzunluğu 6 mm iken transvers uzunluğu 3-4 mm kadardır (161). Azizi ve ark.(162)'nin çalışmasında paratiroid adenomu nedeniyle opere edilen hastaların ölçülen adenom boyutları 5,1-30,5 mm arasında saptanmış olup ortalama adenom çapı 11,5 mm bulunmuştur. Makay ve ark.(131)'nin çalışmasında hastaların adenom boyutları 5-65 mm arasında olup ortalama adenom çapı 16 mm olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak ortalama adenom boyutu $13,86 \pm 7,31$ mm olarak saptandı.

Çalışmamızda 100 primer hiperparatiroidili hastanın 17'sinde MEN 1 geninde SNV saptandı. Hastaların 7'sinde rs945887648, 3 hastada da rs1011661416 SNV saptandı. Diğer saptanan SNV'ler rs1385818012, rs914432880, rs911148642, rs910398618, rs555709836, rs879327862 ve rs548368376 idi.

MEN 1 gen analizinde saptanan SNV ClinVar, Varsome ve Ensembl gen veri tabanlarında tarandı. Hastaların 7'sinde saptanan rs945887648 ve 3 hastada saptanan rs1011661416 SNV'nin gen veri tabanlarında klinik anlamlılığı bilinmemekteydi. 1 hastada saptanan rs1385818012 SNV ve rs548368376 SNV Varsome veri tabanına göre orta derecede patojen olarak bildirilirken, ClinVar ve Ensembl'da klinik anlamlılığı bilinmiyor olarak yorumlanmış. 1 hastada saptanan rs879327862 SNV, gen veri tabanlarında hiperparatiroidizm ve MEN için patojenik olarak bildirilmiştir. Diğer birer hastada saptanan rs914432880, rs911148642, rs910398618, rs555709836 SNV'lerin klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Scarpelli ve ark.(163)'nin 2004 yılında 39 sporadik PHPT hastasıyla yaptıkları çalışmada MEN1 tümör baskılayıcı genin somatik değişikliklerinin benign sporadik paratiroid

tümörlerinin yaklaşık beşte birinde var olduğunu tespit edilmiş. Bu çalışmada gözlenen dört yeni MEN 1 gen mutasyonu ise: bir çerçeve kayması mutasyonu (222insT, ekson 2), bir çerçeve kayması silme (912delTA, ekson 5), bir çerçeve içi silme (835del18, ekson 4) ve bir yanlış algı mutasyonu (P291A, ekson 6) şeklinde tanımlanmış. Ayrıca bizim çalışmamızla benzer olarak bir alellin R171Q polimorfizmini (GAC / GAT) taşıdığı görülmüş. Karges ve ark.(164)'nın sporadik PHPT'li hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların %19,3'ünde somatik polimorfizm olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda MEN 4 geninde yapılan analiz sonucunda 29 hastada SNV, 1 hastada insersiyon saptandı. Hastaların 20'sinde saptanan rs7330 SNV, gen veri tabanlarında patojenitesi benign olarak bildirilmiştir. Bu durumda, kanıtlar, varyantın gen ekspresyonu veya fonksiyonu üzerinde zararlı bir etkisi olmadığını göstermektedir. 2 hastada saptanan rs1192850558 SNV, 1 hastada saptanan rs1226826893 SNV, farklı bir hastada saptanan rs903099212 SNV, Varsome veri tabanına göre MEN 4 için orta derecede patojen olarak bildirilirken, ClinVar ve Ensembl'da klinik anlamlılığı bilinmiyor olarak yorumlanmıştır. 1 hastada saptanan rs1164676621 SNV, farklı bir hastada bildirilen rs940659935 SNV Varsome veri tabanına göre MEN 4 için olası patojen olarak bildirilirken, ClinVar ve Ensembl'da klinik anlamlılığı bilinmiyor olarak yorumlanmıştır. Sınırlı sayıda kanıt, sınırlı sayıda olguda bildirilmiş olan bu SNV'nin gen ekspresyonu veya fonksiyonu üzerinde zararlı bir etkiye sahip olup olası hastalık mekanizmasına yol açabileceği bildirilmiştir. 1 hastada saptanan rs1280308808 (-/T) insersiyon ile rs554657425 SNV, Varsome veri tabanına göre olası benign olarak bildirilirken, ClinVar ve Ensembl'da klinik anlamlılığı bilinmiyor olarak yorumlanmıştır.

Bu polimorfizmler topluca değerlendirilirse, çalışmamızda PHPT'li hastaların %17'sinde MEN 1 geninde tek nükleotid varyasyonu saptandı. Saptanan 1 varyasyon hiperparatiroidizm ve MEN 1 için patojenik iken, 2 varyasyon orta derece patojenik olarak bildirilmekteydi. Toplam 7 hastada aynı SNV saptanmasına karşın, bu varyasyon gen veri tabanlarında klinik anlamlılığı bulunmamaktaydı. MEN 4 geninde yapılan analiz sonucunda 29 hastada SNV, 1 hastada insersiyon saptandı. Hastaların 20'sinde saptanan rs7330 SNV, gen veri tabanlarında patojenitesi benign olarak bildirilmişti. 4 hastada saptanan SNV MEN 4 için orta derecede patojeniteye sahipken, 1 hastada olası patojeniteye yol açan SNV saptandı. Sonuç itibarıyla primer hiperparatiroidizmlili hastaların %17'sinde MEN 1 geninde SNV, %30'unda MEN 4 geninde SNV ve insersiyon saptandı.

Bu bilgiler doğrultusunda primer hiperparatiroidizm saptanan hastalarda MEN 1 ve MEN 4 geninde saptanan tek nükleotid varyasyonlarının hastalığı tetikleyip tetiklemediğinin değerlendirilmesi için birinci derece aile bireylerinde benzer polimorfizm çalışmalarının yapılmasının gerekliliğini düşünmekteyiz. Özellikle hastaların %7'sinde MEN 1 geninde saptanan ve gen veri tabanında klinik önemi bilinmeyen rs945887648 SNV'nin primer hiperparatiroidizmlili hastalarda tetikleyici polimorfizm açısından değerlendirilmesinin önemli olacağını düşünmekteyiz. Aynı zamanda MEN 4 geninde %20 hastada saptanan rs7330 SNV'nin gen veri tabanında benign olarak bildirilmesine karşın primer hiperparatiroidizmlili hastalarda yüksek oranda pozitif görülmesinin, bu hasta grubunda patojeniteye yol açıp amadığına dair birinci derece aile bireylerinde çalışılmasının önemli olacağını ve ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, çalışmamız ile PHPT hastalarında MEN 1 ve MEN 4 geninde tek nükleotid varyasyonlarının sık görülebileceğini gösterdik. Bu varyasyonların hastalık etkeni olup olmadığının değerlendirilmesi için birinci derece aile bireylerinde de çalışılması ile daha kesin yargılara varılacağını düşünmekteyiz

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Primer hiperparatiroidizm paratiroid bezlerinden aşırı parathormon salgısı sonucunda gelişen bir hastalık tablosudur. Primer hiperparatiroidizm en sık 5-6.dekatlarda ve kadınlarda görülmektedir.

Primer hiperparatiroidizm hastalarında klasik hiperkalsemi, osteoporoz ve renal taş gibi prezentasyonların yanı sıra diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve çeşitli malignitelerin sıklığının arttığı gösterilmiştir.

PHPT'si olan hastaların (%85-90) gibi çoğunluğunda neden olarak tek bir paratiroid bezini tutan adenom mevcuttur. Dolayısıyla dört paratiroid bezinin eksplorasyonu hastaların az 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.

USG ve sestamibi sintigrafisi aynı lokalizasyonu gösteriyor ise başka bir lokalizasyon çalışmasına gerek olmadan minimal invaziv cerrahi yaklaşım ile patolojik bezin çıkarılması uygun olacaktır. Fakat lezyonun görüntülenemediği, ektopik yerleşimli olduğu düşünülen veya rekürren hastalarda, BT ve MRG gibi ilave görüntüleme yöntemleri ve ameliyat esnasında gama-prob uygulaması yapılmalıdır.

Çalışmamızda PHPT'li hastaların %17'sinde MEN 1 geninde SNV saptandı. Saptanan 1 polimorfizm hiperparatiroidizm ve MEN 1 için patojenik iken, 2 varyasyon orta derece patojenik olarak bildirilmekteydi. Toplam 7 hastada aynı SNV saptanmasına karşın, bu polimorfizm gen veri tabalarında klinik anlamlılığı bulunmamaktaydı.

MEN 4 geninde %30 hastada SNV saptandı. Saptanan SNV'lerinde 1 tanesi %20 hastada mevcuttu ancak gen veri tabanında benign olarak bildirilmesine karşın primer hiperparatiroidizmlili hastalarda yüksek oranda pozitif görülmesinin aile çalışmalarıyla araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda MEN 1 ve MEN 4 geninde görülen tek nükleotid polimorfizmlerinin sık görüldüğünü saptadık Hastalık açısından patojeniteye neden olup olmadığının değerlendirilmesi için birinci derece aile bireylerinin değerlendirilmesinin önemli olacağını düşünmekteyiz.

ÖZET

PARATIROID ADENOMU SAPTANAN OLGULARDA MEN 1 VE MEN 4 SIKLIĞI

Amaç: Primer hiperparatiroidizm paratiroid bezlerinin fazla miktarda parathormon salgılaması ve buna bağlı gelişen hiperkalsemi ile ortaya çıkan klinik bir tablodur. Önceleri çoğunlukla ağır kemik ve böbrek semptomları ile tanı konulurken, rutin kan tetkikleri ve teknoloji alanındaki gelişmelerinde katkısı ile günümüzde hastaların büyük bir kısmı asemptomatik dönemde tanı almaktadır. Cerrahi tedavi; paratiroid adenomu, hiperplazi ve karsinomunun neden olduğu primer hiperparatiroidizmde öncelikli ve küratif bir tedavi şeklidir. MEN'ler çeşitli tümörlerin birlikteliği ile oluşan bir tablodur. Çalışmamızda, paratiroid adenomu saptanan olgularda MEN 1 ve MEN 4 sıklığının saptanması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğine başvuran 18-80 yaş arası, 100 paratiroid adenomu saptanan hasta ve 100 sağlıklı gönüllü alındı. MEN 1 ve MEN 4 gen analizi yapıldı. Bulgular SPSS 18'e kaydedilerek istatistiksel analizler yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya 18-80 yaş arası, paratiroid adenomu nedeniyle opere edilen 100 hasta (88 kadın, 12 erkek) ve bilinen herhangi bir hastalığı olmayan 100 sağlıklı gönüllü (87 kadın, 13 erkek) alındı. Hastaların yaş ortalaması $56,11 \pm 13,34$ olup, kontrol grubunun yaş ortalaması $55,2 \pm 14,12$ idi ($p > 0,05$). Paratiroid adenomu olan hastaların 17 (%17) 'sinde MEN 1 gen analizinde tek nükleotid varyasyonları (SNV) saptandı. Aynı zamanda hastaların %30'unda MEN 4 geninde tek nükleotid varyasyonu ve insersiyon saptandı.

Sonuç: Çalışmamız ile PHPT hastalarında MEN 1 ve MEN 4 geninde tek nükleotid varyasyonlarının sık görülebileceğini gösterdik. Bu varyasyonların hastalık etkeni olup olmadığının değerlendirilmesi için birinci derece aile bireylerinde de çalışılmasının önemli olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Paratiroid adenomu, MEN 1, MEN 4.

İletişim Adresi: pinar_akin988@hotmail.com

SUMMARY

THE FREQUENCY OF MEN 1 AND MEN 4 IN PATIENTS WITH PARATHYROID ADENOMA

Objective: 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 most of the patients are diagnosed in asymptomatic period with their contribution to routine blood tests and developments in technology. Surgical treatment is a primary form of treatment and curative for primary hyperparathyroidism caused by hyperplasia, parathyroid adenoma and carcinoma. MEN's are a clinical condition associated with various tumors. In our study, it was aim to determine the prevalence of MEN 1 and MEN 4 in patients with parathyroid adenoma.

Methods: The study included 100 patients with parathyroid adenoma and 100 healthy volunteers aged 18-80 years who were admitted to Adnan Menderes University Medical Faculty Endocrinology and Metabolic Diseases Outpatient Clinic. MEN 1 and MEN 4 gene analysis was performed. Results were recorded by SPSS 18 and statistical analyzes were performed.

Results: The study included 100 patients (88 female, 12 male) who were operated for parathyroid adenoma and 100 healthy volunteers (87 female, 13 males) without any known disease aged between 18-80 years. The mean age of the patient group was $56,11 \pm 13,34$; the mean age of healthy volunteers was $55,2 \pm 14,12$ ($p > 0.05$). 17 (%17) of the patients with parathyroid adenoma were detected single nucleotide variations in MEN 1 gene analysis. At the same time %30 of patients were detected single nucleotide variation and insertion in MEN 4 gene analysis.

Conclusion: In conclusion, we suggest that single nucleotide variations in the MEN 1 and MEN 4 gene can be seen frequently in PHPT patients. We think that it would be important to study first degree family members to evaluate whether these variations are disease reason.

Key words: Parathyroid adenoma, MEN 1, MEN 4

Address: pinar_akin988@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1996; 81: 2036-40.
2. Khan AA, Bilezikian JP, Potts JT, Jr. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism revisited. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009; 94: 333-34.
3. Felger EA, Kandil E. Primary hyperparathyroidism. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2010; 43: 417-32.
4. Khan AA, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*. 2000; 163: 184-7.
5. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth international workshop on the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014; 99: 3607-18.
6. Skandarajah A, Barlier A, Morlet-Barlat N, Sebag F, Enjalbert A, Conte-Devolx B, Henry JF. Should routine analysis of the MEN1 gene be performed in all patients with primary hyperparathyroidism under 40 years of age? *World Journal of Surgery*. 2010; 34: 1294-8.
7. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth international workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014; 99: 3570-9.
8. Langer P, Wild A, Hall A, Celik I, Rothmund M, Bartsch DK. Prevalence of multiple endocrine neoplasia type 1 in young patients with apparently sporadic primary hyperparathyroidism or pancreaticoduodenal endocrine tumours. *The British Journal of Surgery*. 2003; 90: 1599-603.
9. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Human Mutation*. 2008; 29: 22-32.
10. Tonelli F, Marcucci T, Giudici F, Falchetti A, Brandi ML. 2009 Surgical approach in hereditary hyperparathyroidism. *Endocrine Journal* 2009; 56: 827-41

11. Eller-Vainicher C, Chiodini I, Battista C, Viti R, Mascia ML, Massironi S, Peracchi M, D'Agruma L, Minisola S, Corbetta S, Cole DE, Spada A, Scillitani A. Sporadic and MEN1-related primary hyperparathyroidism: differences in clinical expression and severity. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009; 24: 1404-10.
12. Hannan FM, Nesbit MA, Christie PT, Fratter C, Dudley NE, Sadler GP, Thakker RV. Familial isolated primary hyperparathyroidism caused by mutations of the MEN1 gene. *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism*. 2008; 4: 53-58.
13. Iacobone M, Carnaille B, Palazzo FF, Vriens M. Hereditary hyperparathyroidism--a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg*. 2015; 400: 867-86.
14. Lambert LA, Shapiro SE, Lee JE, Perrier ND, Truong M, Wallace MJ, Hoff AO, Gagel RF, Evans DB. Surgical treatment of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Archives of Surgery*. 2005; 140: 374-82.
15. Schreinemakers JM, Pieterman CR, Scholten A, Vriens MR, Valk GD, Rinkes IH. The optimal surgical treatment for primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a systematic review. *World Journal of Surgery*. 2011; 35: 1993-2005.
16. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012; 97: 2990-3011.
17. Waldmann J, Lopez CL, Langer P, Rothmund M, Bartsch DK. Surgery for multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism. *The British Journal of Surgery*. 2010; 97: 1528-1534.
18. Miedlich S, Krohn K, Lamesch P, Muller A, Paschke R. Frequency of somatic MEN1 gene mutations in monoclonal parathyroid tumours of patients with primary hyperparathyroidism. *European Journal of Endocrinology*. 2000; 143: 47-54.
19. Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H, Samson E, Bink K, Hofler H, Fend F, Graw J, Atkinson MJ. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006; 103: 15558-63.

20. Lee M, Pellegata NS. Multiple endocrine neoplasia type 4. *Frontiers of Hormone Research*. 2013; 41: 63-78.
21. Molatore S, Marinoni I, Lee M, Pulz E, Ambrosio MR, degli Uberti EC, Zatelli MC, Pellegata NS. A novel germline CDKN1B mutation causing multiple endocrine tumors: clinical, genetic and functional characterization. *Human Mutation*. 2010; 31: 1825-35.
22. Hall BL, Moley J. Mediastinal Parathyroid Tumors. In: Patterson GA, Cooper JD, Deslauriers J, Lerut AEMR, Rice TW (eds). *Pearson's Thoracic and Esophageal Surgery*. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008; 1677-83.
23. Kocatürk C. Mediastinal Paratiroid Adenomları ve Karsinomları. Ökten İ, Kavukçu HŞ (ed.ler). *Türk Göğüs Cerrahisi Derneği, Göğüs Cerrahisi*, İkinci baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti. 2013; 1765-75.
24. Bondeson AG, Thompson NW. Mediastinal Parathyroid Adenomas and Carcinomas. In: Shields TW, Locicero III J, Ponn RB, Rusch VW (eds). *General Thoracic Surgery*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005; 2812-20.
25. Karaöz E. Faringeal (Brankial) Kompleks. Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H (ed.ler). *İnsan Embriyolojisi*. Altıncı baskıdan çeviri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2002; 222-31.
26. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Muñoz Juárez M, Moreno E, Luque E. Parathyroid embryology, anatomy and pathophysiology of primary hyperparathyroidism. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2017; 6: 39-58 .
27. Goodman A, Politz D, Lopez J, Norman J. Intrathyroid parathyroid adenoma: incidence and location-the case against thyroid lobectomy. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2011; 144: 867-71.
28. Scharpf J, Kyriazidis N, Kamani D, Randolph G. Anatomy and embryology of the parathyroid gland. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2016; 27: 117-21.
29. Akcakaya A, Koc B, Ferhatoglu F. Tiroid anatomisi ve cerrahi yaklaşım. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2012; 28:1-9.
30. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery*. 1984; 95: 14-21.

31. Carlson D. Parathyroid pathology: hyperparathyroidism and parathyroid tumors. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2010; 134: 1639-44.
32. Guyton AC, Hall JE. Parathyroid hormone, calcitonin, calcium and phosphate metabolism, vitamin D, bone and teeth. *Textbook of Medical Physiology*, 13th ed. Philadelphia: PA, 1996; 1001-16
33. Jin L, Briggs SL, Chandrasekhar S, Chirgadze NY, Clawson DK, Schevitz RW, Smiley DL, Tashjian AH, Zhang F. Crystal structure of human parathyroid hormone 1-34 at 0.9-Å resolution. *The Journal of Biological Chemistry*. 2000; 275: 27238-44.
34. Bergwitz C, Gardella TJ, Flannery MR, Potts JT, Jr., Kronenberg HM, Goldring SR, Jüppner H. Full activation of chimeric receptors by hybrids between parathyroid hormone and calcitonin. Evidence for a common pattern of ligand-receptor interaction. *The Journal of Biological Chemistry*. 1996; 271: 26469-72.
35. Divieti P, John MR, Juppner H, Bringhurst FR. Human PTH-(7-84) inhibits bone resorption in vitro via actions independent of the type 1 PTH/PTHrP receptor. *Endocrinology*. 2002; 143: 171-6.
36. Wesseling-Perry K, Harkins GC, Wang HJ, Elashoff R, Gales B, Horwitz MJ, Stewart AF, Jüppner H, Salusky IB. The calcemic response to continuous parathyroid hormone (PTH)(1-34) infusion in end-stage kidney disease varies according to bone turnover: a potential role for PTH(7-84). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010; 95: 2772-80.
37. Nussbaum SR, Zahradnik RJ, Lavigne JR, Brennan GL, Nozawa-Ung K, Kim LY, Keutmann HT, Wang CA, Potts JT, Segre GV. Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. *Clinical Chemistry*. 1987; 33: 1364-7.
38. John MR, Goodman WG, Gao P, Cantor TL, Salusky IB, Juppner H. A novel immunoradiometric assay detects full-length human PTH but not amino-terminally truncated fragments: implications for PTH measurements in renal failure. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999; 84: 4287-90.
39. Mundy GR, Edwards JR. PTH-related peptide (PTHrP) in hypercalcemia. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2008; 19: 672-5.

40. Rosol TJ, Capen CC. Mechanisms of cancer-induced hypercalcemia. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*. 1992; 67: 680-702.
41. Shaker JL, Deftos L. Calcium and Phosphate Homeostasis. <https://www.endotext.org/> 19.01.2018
42. de Francisco AL, Cobo MA, Setien MA, Rodrigo E, Fresnedo GF, Unzueta MT, Amado JA, Ruiz JC, Arias M, Rodriguez M. Effect of serum phosphate on parathyroid hormone secretion during hemodialysis. *Kidney International*. 1998; 54: 2140-5.
43. Nemere I, Larsson D. Does PTH have a direct effect on intestine? *Journal of Cellular Biochemistry*. 2002; 86: 29-34.
44. McCann LM, Beto J. Roles of calcium-sensing receptor and vitamin d receptor in the pathophysiology of secondary hyperparathyroidism. *Journal of Renal Nutrition*. 2010; 20: 141-50.
45. Guyton CA, Hall EJ. Paratiroid Hormonu. Yeğen BÇ, Aydın Z, Alican Ş (ed.ler). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology (çeviri: Çavuşoğlu H), Türkçe onuncu baskı*. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri , 2001; 906-11.
46. Terakado A, Tagawa M, Goto S, Yamazaki M, Moriya H, Fujimura S. Elevation of alkaline phosphatase activity induced by parathyroid hormone in osteoblast-like cells from the spinal hyperostotic mouse TWY (twy/twy). *Calcified Tissue International*. 1995; 56: 135-9.
47. Usman A, Konan A, Sayek İ. Paratiroid Hastalıkları. Sayek İ (ed.). *Temel Cerrahi, Üçüncü baskı*, Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 1631-48
48. Prasad N, Bhadauria D. Renal phosphate handling: Physiology. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2013; 17: 620-7.
49. Siddiqui AA, Wilson DR. Primary hyperparathyroidism and proximal renal tubular acidosis: report of two cases. *Canadian Medical Association Journal*. 1972; 106: 654-9.
50. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2015; 10: 1257-72.
51. Kimberg DV, Walling MW. Effects of $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D₃ and *Solanum Glaucophyllum* on Intestinal Calcium and Phosphate Transport and on Plasma Ca, Mg, and P Levels in the Rat. *Endocrinology*. 1975; 97: 1567-76.

52. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *The Lancet*. 2009; 374: 145-58.
53. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, Haigh PI, Adams AL. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013; 98: 1122-9.
54. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia—syndromes of the twentieth century. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998; 83: 2617-20.
55. Uludağ M, Aygün N. Primary hyperparathyroidism: Current situation in the clinical and biochemical presentation. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital*. 2016; 50: 171-80.
56. Applewhite MK, Schneider DF. Mild primary hyperparathyroidism: a literature review. *The Oncologist*. 2014; 19: 919-29.
57. Bollerslev J, Marcocci C, Sosa M, Nordenstrom J, Bouillon R, Mosekilde L. Current evidence for recommendation of surgery, medical treatment and vitamin D repletion in mild primary hyperparathyroidism. *European Journal of Endocrinology*. 2011; 165: 851-64.
58. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts JT. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014; 99: 3561-9.
59. Marcocci C, Brandi ML, Scillitani A, Corbetta S, Faggiano A, Gianotti L, Migliaccio S, Minisola S. Italian Society of Endocrinology Consensus Statement: definition, evaluation and management of patients with mild primary hyperparathyroidism. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2015; 38: 577-93.
60. Castellano E, Tassone F, Attanasio R, Gianotti L, Pellegrino M, Borretta G. Mild primary hyperparathyroidism as defined in the Italian Society of Endocrinology's Consensus Statement: prevalence and clinical features. *Journal of endocrinological investigation*. 2016; 39: 349-54.
61. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Densitometry*. 2013; 16: 33-9.
62. Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D'Amour P, Hanley DA, Sudhaker Rao D, Rubin MR, Goltzman D, Silverberg SJ, Marx SJ, Peacock M, Mosekilde L, Bouillon R,

- Lewiecki EM. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009; 94: 340-50.
63. Vignali E, Viccica G, Diacinti D, Cetani F, Cianferotti L, Ambrogini E, Banti C, Del Fiacco R, Bilezikian JP, Pinchera A, Marcocci C. Morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009; 94: 2306-12.
 64. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, Melton LJ. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2006; 21: 171-7.
 65. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT, Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009; 94: 335-9.
 66. Shane E, Dinaz I. Hypercalcemia: pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. Favus MJ (ed.). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999: 183-87.
 67. Sharma S, Rastogi A, Bhadada SK, Singh P, Varshney S, Behera A, Bhansali A, Singh SK, Rao SD. Prevalence and predictors of primary hyperparathyroidism among patients with urolithiasis. *Endocrine Practice*. 2017; 23: 1311-15
 68. Kalra S, Baruah MP, Sahay R, Sawhney K. The history of parathyroid endocrinology. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2013; 17: 320-22.
 69. Bandeira F, Cusano NE, Silva BC, Cassibba S, Almeida CB, Machado VC, Bilezikian JP. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2014; 58: 553-61.
 70. Abeatici S, Remonda G, Palestini N. Relations between hypercalcemia and peptic ulcer. *Minerva Chirurgica*. 1978; 33: 1697-704.
 71. Khoo TK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS, Ryu E, Nadeem S, Wermers RA. Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: a population-based study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009; 94: 2115-8.

72. Jamal SA, Miller PD. Secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Densitometry*. 2013; 16: 64-8.
73. Davies DR, Dent CE, Watson L. Tertiary Hyperparathyroidism. *British Medical Journal*. 1968; 3: 395-9.
74. Harman M, Algün E, Ayakta H, Sakarya ME, Etlik Ö. Paratiroid adenomu tanısında çok dedektörlü BT: kontrast tutulum paterninin tanıya katkısı. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji*. 2004; 10: 204-9.
75. Geatti O, Shapiro B, Orsolon PG, Proto G, Guerra UP, Antonucci F, Gasparini D. Localization of parathyroid enlargement: experience with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile and thallium-201 scintigraphy, ultrasonography and computed tomography. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1994; 21: 17-22.
76. Ammori BJ, Madan M, Gopichandran TD, Price JJ, Whittaker M, Ausobsky JR, Antrum RM. Ultrasound-guided unilateral neck exploration for sporadic primary hyperparathyroidism: is it worthwhile? *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 1998; 80: 433-7.
77. Casara D, Rubello D, Pelizzo MR, Shapiro B. Clinical role of ^{99m}TcO₄/MIBI scan, ultrasound and intra-operative gamma probe in the performance of unilateral and minimally invasive surgery in primary hyperparathyroidism. *European Journal of Nuclear Medicine*. 2001; 28: 1351-9.
78. Levin KE, Clark OH. Localization of parathyroid glands. *Annual Review of Medicine*. 1988; 39: 29-40.
79. Koong HN, Choong LH, Soo KC. The role for preoperative localisation techniques in surgery for hyperparathyroidism. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 1998; 27: 192-5.
80. Billotey C, Sarfati E, Aurengo A, Duet M, Mundler O, Toubert ME, Rain JD, Najean Y. Advantages of SPECT in technetium-99m-sestamibi parathyroid scintigraphy. *Journal of Nuclear Medicine*. 1996; 37: 1773-8.
81. Purnell DC, Smith LH, Scholz DA, Elveback LR, Arnaud CD. Primary hyperparathyroidism: a prospective clinical study. *The American Journal of Medicine*. 1971; 50: 670-8.

82. Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML. Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) technetium(I) in cultured chick myocardial cells. Mitochondrial and plasma membrane potential dependence. *Circulation*. 1990; 82: 1826-38.
83. Harioka T, Odori T, Kohno S, Tanada S, Dodo Y, Todo G, Nakano Y, Hino M, Shigeno C, Fukunaga M. CT evaluation of parathyroid tumor. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai zasshi Nippon acta Radiologica*. 1984; 44: 948-55.
84. Melloul M, Paz A, Koren R, Cytron S, Feinmesser R, Gal R. ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy of parathyroid adenomas and its relation to tumour size and oxyphil cell abundance. *European Journal of Nuclear Medicine*. 2001; 28: 209-13.
85. Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, Lambert R. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double-phase study). *Journal of Nuclear Medicine*. 1992; 33: 1801-7.
86. Varoglu E, Bayraktar R, Argon M, Atasever T, Çelen YZ, Kabasakal L, Karayalçın B, Kır KM, Özdoğan Ö, Özkılıç H, Sarı O, Türkmen C, Yapar AF, Yüksel M, Yüksel D. Paratiroid sintigrafisi uygulama klavuzu. *Türkiye Nükleer Tıp Dergisi*. 2001; 10: 33-9.
87. Chan AK, Duh QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case-control study. *Annals of Surgery*. 1995; 222: 402-14.
88. Miller DL, Chang R, Doppman JL, Norton JA. Localization of parathyroid adenomas: superselective arterial DSA versus superselective conventional angiography. *Radiology*. 1989; 170: 1003-6.
89. Ashcroft AJ, Banisadr S, Kumar B, Coveney EC. Intra-operative ultrasound localisation of a parathyroid adenoma. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2011; 93: 172.
90. Inabnet WB. Intraoperative parathyroid hormone monitoring. *World Journal of Surgery*. 2004; 28: 1212-5.
91. Kebebew E. Parathyroid carcinoma. *Current Treatment Options in Oncology*. 2001; 2: 347-54.

92. Chen H, Sippel RS, Schaefer S. The effectiveness of radioguided parathyroidectomy in patients with negative technetium Tc 99m–Sestamibi scans. *Archives of Surgery*. 2009; 144: 643-8.
93. Pitt SC, Panneerselvan R, Sippel RS, Chen H. Radioguided parathyroidectomy for hyperparathyroidism in the reoperative neck. *Surgery*. 2009; 146: 592-9.
94. Norman J, Denham D. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy in the reoperative neck. *Surgery*. 1998; 124: 1088-93.
95. Ayuk J, Cooper MS, Gittoes NJL. New perspectives in the management of primary hyperparathyroidism. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2010; 1: 197-205.
96. Talpos GB, Bone HG 3rd, Kleerekoper M, Phillips ER, Alam M, Honasoge M, Divine GW, Rao DS. Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: patient description and effects on the SF-36 health survey. *Surgery*. 2000; 128: 1013-20.
97. Pallan S, Khan A. Primary hyperparathyroidism: Update on presentation, diagnosis and management in primary care. *Can Fam Physician*. 2011; 57: 184-9.
98. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, Ahmed MM, Dubois SJ, Ho AY, Schussheim D, Rubin MR, Shaikh AM, Silverberg SJ, Standish TI, Syed Z, Syed ZA. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004; 89: 3319-25.
99. Parker C, Blackwell P, Fairbairn K, Hosking D. Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroid-related osteoporosis: a 2-year study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2002; 87: 4482-9.
100. Chow C, Chan W, Li JK, Chan NN, Chan MH, Ko GT, Lo KW, Cockram CS. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003; 88: 581-7.
101. Sarıdoğan M, Gün K. Postmenopozal osteoporoz tedavisinde uzun dönem bifosfonat kullanımı ve görülebilen yan etkiler. *Türkiye Osteoporoz Dünyasından Dergisi*. 2010; 16: 66-71.

102. Farford B, Presutti RJ, Moraghan TJ. Nonsurgical management of primary hyperparathyroidism. *Mayo Clinic Proceedings*. 2007; 82: 351-5.
103. Zanchetta JR, Bogado CE. Raloxifene reverses bone loss in postmenopausal women with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2001; 16: 189-90.
104. Bandeira F, Griz L, Chaves N, Carvalho NC, Borges LM, Lazaretti-Castro M, Borba V, Castro LC, Borges JL, Bilezikian J. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism: a scientific statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian Society for Endocrinology and Metabolism. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2013; 57: 406-24.
105. Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M, Scumpia S, Sterling LR, Cheng S, Shoback D. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009; 94: 4860-7.
106. Chen H. Surgery for primary hyperparathyroidism: what is the best approach? *Annals of Surgery*. 2002; 236: 552-3.
107. Kacker A, Komisar A. Unilateral versus bilateral neck exploration in parathyroid surgery: an assessment of 55 cases. *Ear, Nose & Throat Journal*. 2001; 80: 530-2.
108. Soyder A, Ünübol M, Ömürlü İ K, Güney E, Özbaş S. Minimally invasive parathyroidectomy without using intraoperative parathyroid hormone monitoring or gamma probe. *Turkish Journal of Surgery/ Ulusal Cerrahi Dergisi*. 2015; 31: 9-14.
109. Tonelli F, Giudici F, Cavalli T, Brandi ML. Surgical approach in patients with hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1: total versus partial parathyroidectomy. *Clinics*. 2012; 67: 155-60.
110. Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *The American Journal of Medicine*. 1988; 84: 654-60.
111. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2014; 386: 2-15.

112. Thakker RV, Bouloux P, Wooding C, Chotai K, Broad PM, Spurr NK, Besser GM, O'Riordan JL. Association of parathyroid tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 with loss of alleles on chromosome 11. *The New England Journal of Medicine*. 1989; 321: 218-24.
113. Benson L, Ljunghall S, Akerström G, Oberg K. Hyperparathyroidism presenting as the first lesion in multiple endocrine neoplasia type I. *The American Journal of Medicine*. 1987; 82: 731-7.
114. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr, Marx SJ. Consensus: guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001; 86: 5658-71.
115. Calender A, Giraud S, Lenoir G, Cougard P, Chanson P, Proye C. Hereditary multiple endocrine neoplasia. New genetic data and clinical applications in type 1 multiple endocrine neoplasia. *Presse Medicale (Paris, France: 1983)*. 1995; 24: 542-6.
116. Bassett J, Forbes S, Pannett A, Lloyd S, Christie P, Wooding C, Harding B, Besser GM, Edwards CR, Monson JP, Sampson J, Wass JA, Wheeler MH, Thakker RV. Characterization of mutations in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *The American Journal of Human Genetics*. 1998; 62: 232-44.
117. Trump D, Farren B, Wooding C, Pang J, Besser G, Buchanan K, Edwards CR, Heath DA, Jackson CE, Jansen S, Lips K, Monson JP, O'Halloran D, Sampson J, Shalet SM, Wheeler MH, Zink A, Thakker RV. Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *QJM: An International Journal of Medicine*. 1996; 89: 653-70.
118. Flanagan D, Armitage M, Clein G, Thakker RV. Prolactinoma presenting in identical twins with multiple endocrine neoplasia type 1. *Clinical Endocrinology*. 1996; 45: 117-20.
119. Dean PG, van Heerden JA, Farley DR, Thompson GB, Grant CS, Harmsen WS, Ilstrup DM. Are patients with multiple endocrine neoplasia type I prone to premature death? *World Journal of Surgery*. 2000; 24: 1437-41.

120. Goudet P, Murat A, Binquet C, Cardot-Bauters C, Costa A, Ruzsniwski P, Niccoli P, Menegaux F, Chabrier G, Borson-Chazot F, Tabarin A, Bouchard P, Delemer B, Beckers A, Bonithon-Kopp C. Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. *World Journal of Surgery*. 2010; 34: 249-55.
121. Turner JJO, Christie PT, Pearce SH, Turnpenny PD, Thakker RV. Diagnostic challenges due to phenocopies: lessons from Multiple Endocrine Neoplasia type1 (MEN1). *Human Mutation*. 2010; 31: E1089-1101.
122. Agarwal SK, Guru SC, Heppner C, Erdos MR, Collins RM, Park SY, Saggar S, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Spiegel AM, Marx SJ, Burns AL. Menin interacts with the AP1 transcription factor JunD and represses JunD-activated transcription. *Cell*. 1999; 96: 143-52.
123. Philipp-Staheli J, Payne SR, Kemp CJ. p27(Kip1): regulation and function of a haploinsufficient tumor suppressor and its misregulation in cancer. *Experimental Cell Research*. 2001; 264: 148-68.
124. Fero ML, Randel E, Gurley KE, Roberts JM, Kemp CJ. The murine gene p27Kip1 is haplo-insufficient for tumour suppression. *Nature*. 1998; 396: 177-80.
125. Borsari S, Pardi E, Pellegata NS, Lee M, Saponaro F, Torregrossa L, Basolo F, Paltrinieri E, Zatelli MC, Materazzi G, Miccoli P, Marcocci C, Cetani F. Loss of p27 expression is associated with MEN1 gene mutations in sporadic parathyroid adenomas. *Endocrine*. 2017; 55: 386-97.
126. Agarwal SK, Mateo CM, Marx SJ. Rare germline mutations in cyclin-dependent kinase inhibitor genes in multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009; 94: 1826-34.
127. Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes & Development*. 1999; 13: 1501-12.
128. Georgitsi M, Raitila A, Karhu A, van der Luijt RB, Aalfs CM, Sane T, Vierimaa O, Makinen MJ, Tuppurainen K, Paschke R, Gimm O, Koch CA, Gündoğdu S, Lucassen A, Tischkowitz M, İzatt L, Aylwin S, Bano G, Hodgson S, De Menis E, Launonen V, Vahteristo P, Aaltonen LA. Germline CDKN1B/p27Kip1 mutation in multiple endocrine neoplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007; 92: 3321-5.

129. Kandil E, Alabbas H, Tufaro AP, Carson KA, Tufano RP. The impact of baseline intact parathyroid hormone levels on severity of primary hyperparathyroidism and outcomes in patients undergoing surgery. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2010; 136: 147-50.
130. Castellano E, Attanasio R, Boriani A, Pellegrino M, Garino F, Gianotti L, Borretta G. Sex Difference in the Clinical Presentation of Primary Hyperparathyroidism: Influence of Menopausal Status. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2017; 102: 4148-52.
131. Makay Ö, Özçınar B, Şimşek T, Arıcı C, Güngör B, Özbaş S, Akça T, Emre AU, Karadeniz Çakmak G, Akçay M, Ünal B, Girgin M, Girgin S, Görgülü S, Sezer A, Karataş A, Özemir İA, Aksakal N, Erel S, Uğurlu MÜ, Filiz Aİ, Atalay C, Uzunköy A, Deveci U, Kotan Ç, İçöz G, Kurt Y, Kebudi A, Cantürk NZ, Erbil Y, Pandev R, Güllüoğlu BM. Regional Clinical and Biochemical Differences among Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Balkan Medical Journal*. 2017; 34: 28-34.
132. Schlüter KD, Piper HM. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovascular research*. 1998; 37: 34-41.
133. Taylor W. The prevalence of diabetes mellitus in patients with primary hyperparathyroidism and among their relatives. *Diabetic Medicine*. 1991; 8: 683-7.
134. Mendoza-Zubieta V, Gonzalez-Villasenor GA, Vargas-Ortega G, Gonzalez B, Ramirez-Renteria C, Mercado M, Molina-Ayala MA, Ferreira-Hermosillo A. High prevalence of metabolic syndrome in a mestizo group of adult patients with primary hyperparathyroidism (PHPT). *BMC Endocrine Disorders*. 2015; 15:16.
135. Hedback G, Oden A. Increased risk of death from primary hyperparathyroidism--an update. *European Journal of Clinical Investigation*. 1998; 28: 271-6.
136. Al-Thani H, El-Matbouly M, Al-Sulaiti M, Asim M, Majzoub A, Tabea A, El-Menyar A. Management and outcomes of hyperparathyroidism: a case series from a single institution over two decades. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2018; 14: 1337-45.
137. Satman İ, Ömer B, Tütüncü Y, Kalaca S, Gedik S, Dinççağ N, Karşıdağ K, Genç S, Telci A, Canbaz B, Turker F, Yılmaz T, Çakır B, Tuomilehto J. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European Journal of Epidemiology*. 2013; 28: 169-180

138. Palmer M, Adami HO, Krusemo UB, Ljunghall S. Increased risk of malignant diseases after surgery for primary hyperparathyroidism. A nationwide cohort study. *American Journal of Epidemiology*. 1988; 127: 1031-40.
139. Pickard AL, Gridley G, Mellemkjaer L, Johansen C, Kofoed-Enevoldsen A, Cantor KP, Brinton LA. Hyperparathyroidism and subsequent cancer risk in Denmark. *Cancer*. 2002; 95: 1611-7.
140. Nilsson IL, Zedenius J, Yin L, Ekblom A. The association between primary hyperparathyroidism and malignancy: nationwide cohort analysis on cancer incidence after parathyroidectomy. *Endocrine-Related Cancer*. 2007; 14: 135-40.
141. Eigelberger MS, Cheah WK, Ituarte PHG, Streja L, Duh QY, Clark OH. The NIH criteria for parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism: are they too limited? *Annals of Surgery*. 2004; 239: 528-35.
142. Amaral LM, Queiroz DC, Marques TF, Mendes M, Bandeira F. Normocalcemic versus hypercalcemic primary hyperparathyroidism: More stone than bone? *Journal of Osteoporosis*. 2012; 2012:128352.
143. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007; 92: 3001-5.
144. Marques TF, Vasconcelos R, Diniz E, Rego D, Griz L, Bandeira F. Normocalcemic primary hyperparathyroidism in clinical practice: an indolent condition or a silent threat? *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2011; 55: 314-7.
145. Arrangoiz R, Cordera F, Lambertson F, Luque-de-Leon E, Muñoz-Juárez M, Moreno E. Current thinking on primary hyperparathyroidism. *JSM Head Neck Cancer Cases*. 2016;1-15
146. Norman J, Goodman A, Politz D. Calcium, parathyroid hormone, and vitamin D in patients with primary hyperparathyroidism: normograms developed from 10,000 cases. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2011; 17: 384-94.
147. Ozbey N, Erbil Y, Ademoglu E, Ozarmagan S, Barbaros U, Bozbora A. Correlations between vitamin D status and biochemical/clinical and pathological parameters in primary hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery*. 2006; 30: 321-6.

148. Denham DW, Norman J. Cost-effectiveness of preoperative sestamibi scan for primary hyperparathyroidism is dependent solely upon the surgeon's choice of operative procedure. *Journal of the American College of Surgeons*. 1998; 186: 293-305.
149. Korukoğlu B, Kıyak G, Çelik A, Uçar AE, Ergüel E, Kuşdemir A. Our surgical approach to parathyroid adenoma and the role of localization studies. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2008; 28: 24.
150. Burkey SH, Van Heerden JA, Farley DR, Thompson GB, Grant CS, Curlee KJ. Will directed parathyroidectomy utilizing the gamma probe or intraoperative parathyroid hormone assay replace bilateral cervical exploration as the preferred operation for primary hyperparathyroidism? *World Journal of Surgery*. 2002; 26: 914-20.
151. Sackett WR, Barraclough B, Reeve TS, Delbridge LW. Worldwide trends in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Archives of Surgery*. 2002; 137: 1055-9.
152. Vignali E, Picone A, Materazzi G, Steffe S, Berti P, Cianferotti L, Cetani F, Ambrogini E, Miccoli P, Pinchera A, Marcocci C. A quick intraoperative parathyroid hormone assay in the surgical management of patients with primary hyperparathyroidism: a study of 206 consecutive cases. *European Journal of Endocrinology*. 2002; 146: 783-8.
153. Lee JA, Inabnet WB. The surgeon's armamentarium to the surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Journal of Surgical Oncology*. 2005; 89: 130-5.
154. Stalberg P, Sidhu S, Sywak M, Robinson B, Wilkinson M, Delbridge L. Intraoperative parathyroid hormone measurement during minimally invasive parathyroidectomy: does it "value-add" to decision-making? *Journal of the American College of Surgeons*. 2006; 203: 1-6.
155. Weber CJ, Ritchie JC. Retrospective analysis of sequential changes in serum intact parathyroid hormone levels during conventional parathyroid exploration. *Surgery*. 1999; 126: 1139-44.
156. Ollila D, Caudle A, Cance W, Kim H, Swasey J, Cusack J, Calvo B. Minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism without using intra-operative PTH assays. *Annals of Surgical Oncology*. 2004; 11: 119

157. Shabtai M, Ben-Haim M, Muntz Y, Vered I, Rosin D, Kuriansky J, Zmora O, Olchovski D, Ayalon A, Zwas ST. 140 consecutive cases of minimally invasive, radio-guided parathyroidectomy. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2003; 17: 688-91.
158. Garner SC, Leight GS. Initial experience with intraoperative PTH determinations in the surgical management of 130 consecutive cases of primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 1999; 126: 1132-8.
159. Gordon LL, Snyder WH 3rd, Wians Jr F, Nwariaku F, Kim LT. The validity of quick intraoperative parathyroid hormone assay: an evaluation in seventy-two patients based on gross morphologic criteria. *Surgery*. 1999; 126: 1030-5.
160. Köksal H, Kurukahvecioğlu O, Yazıcıoğlu MO, Taneri F. Primary hyperparathyroidism due to parathyroid adenoma. *Saudi Medical Journal*. 2006; 27: 1034-7.
161. Sung JY. Parathyroid ultrasonography: the evolving role of the radiologist. *Ultrasonography*. 2015; 34: 268-74.
162. Azizi G, Piper K, Keller JM, Mayo ML, Puett D, Earp KM, Malchoff CD. Shear wave elastography and parathyroid adenoma: A new tool for diagnosing parathyroid adenomas. *European Journal of Radiology*. 2016; 85: 1586-93.
163. Scarpelli D, D'Aloiso L, Arturi F, Scillitani A, Presta I, Bisceglia M, Cristofaro C, Russo D, Fileti S. Novel somatic MEN1 gene alterations in sporadic primary hyperparathyroidism and correlation with clinical characteristics. *Journal of endocrinological investigation*. 2004; 27: 1015-21.
164. Karges W, Jostarndt K, Maier S, Flemming A, Weitz M, Wissmann A, Feldmann B, Dralle H, Wagner P, Boehm BO. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene mutations in a subset of patients with sporadic and familial primary hyperparathyroidism target the coding sequence but spare the promoter region. *The Journal of Endocrinology*. 2000; 166: 1-9.

EKLER

Ek 1. Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 12/10/2018-E.57747



T.C.
AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 53043469-050.04.04
Konu : Kararlar

Sayın Prof.Dr. Engin GÜNEY
Öğretim Üyesi

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11.10.2018 tarihinde yapılan olağan toplantısında çalışmanızla ilgili alınan 11 nolu karar aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinize sunarım.

e-İmzalıdır

Prof.Dr. Mustafa Selim ÖZKÖK
Kurul Başkanı

KARAR:11

Protokol No : 2018/1110
Sorumlu Yürütücü: Prof. Dr. Engin GÜNEY
İç Hastalıkları AD

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na 23.03.2017 tarihinde şartlı (ADÜBAP) onay verilip, 04.05.2017'de şartı onaylanan ve 16.02.2018'de ek süre verilen; Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Engin GÜNEY'in "**Paratiroid adenomlu hastalarda men 1 ve men 4 sıklığı**" konulu araştırması için 09.10.2018 tarihli **Önemli Değişiklik Formu** görüşüldü

Önemli Değişiklik Formunda; çalışmaya 10 ay ek süre verilmesine rağmen, bitirme süresine kadar halen yeterli hasta sayısına ulaşamayacağı öngörüldüğünden örneklemin azaltılmasının planlandığı bildirilmiştir.

Konu hakkında bilgi edinilmiş olup, çalışmanın bu haliyle yapılması uygun bulunmuştur.

Yine sorumlu araştırmacıya; **Form 2'nin 14.1.'in son bölümünde taahhüt edilen çalışma bittikten sonra nihai raporun**, [Sonuç Raporu (web'te), BGOF (Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu-gönüllüler tarafından bizzat kendilerinin kendi adı-soyadını yazması ve imzalamasının sağlanması ile adreslerinin eksiksiz olarak formlara yazılmasına dikkat edilmelidir.) ve **ORF (Olgu Rapor Formu/Anketi) gönderilmesi gerektiğinin hatırlatılmasına** ve sorumlu yürütücülerinin bu hususa özen göstermesi gerektiğinin bir kez daha vurgulanmasına oy birliğiyle karar verilmiştir.

Evrak Doğrulamak İçin: <https://ebys.adu.edu.tr/enVision/Dogrula/5N4EZ55>

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Merkez Kampüs Tıp Fakültesi Merkez Kampüs Kepez
Mevki 09010 Efeler/Aydın

Bilgi İçin: Necla Yıldız

Telefon No: 0256 225 31 66 / 4506 Faks No: 0256 212 31 69

Unvan: Memur

E-Posta: goetik@adu.edu.tr İnternet Adresi:

<http://www.akademik.adu.edu.tr/fakulte/med>

Evrak Sorgulaması <https://ebys.adu.edu.tr/enVision/Dogrula/5N4EZ55>

İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.

Evrak sorgulaması <https://ebys.adu.edu.tr/enVision/Dogrula/5N4EZ55> adresinden yapılabilir.