



T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PARATİROİD ADENOM TANILI HASTALARDA KOAGÜLASYON
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Berrak MERMİT ERÇEK

UZMANLIK TEZİ
OLARAK HAZIRLANMIŞTIR

VAN-2019

T.C.
VAN YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PARATİROİD ADENOM TANILI HASTALARDA KOAGÜLASYON
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Berrak MERMİT ERÇEK

Tez Danışmanı
Dr.Öğt.Ü. Murat ALAY

UZMANLIK TEZİ
OLARAK HAZIRLANMIŞTIR

VAN-2019

Bu çalışma VAN YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı tarafından **TTU-2019-8240** No'lu proje olarak desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Bilgisi, deneyimi ve kılavuzluğu ile tez çalışmama büyük katkıda bulunan, sabrını esirgemeyen, değerli hocam Doç. Dr. Rıfki Üçler'e ve tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Dr. Murat Alay'a teşekkür ederim.

Bilgi ve tecrübeleri ile eğitimime olan katkıları için İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri olan değerli hocalarım Prof. Dr. Cengiz Demir, Prof. Dr. Mehmet Aslan, Prof. Dr. Ramazan Esen, Prof. Dr. Erkan Doğan, Prof. Dr. Ahmet Cumhuri Dülger, Doç. Dr. Yasemin Usul Soyoral, Dr. Öğretim Üyesi Saliha Yıldız, Dr. Öğretim Üyesi Dr. Nurhan Ö. Kalkan, Dr. Öğretim Üyesi Dr. Mesut Aydın, Dr. Öğretim Üyesi Dr. Ömer Ekinci, Dr. Öğretim Üyesi Dr. Ali Doğan, Dr. Öğretim Üyesi Dr. Sinan Demircioğlu, Dr. Öğretim Üyesi Dr. Naci Aldemir, Dr. Öğretim Üyesi Dr. Abdullah Sakin'e ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım, hemşire arkadaşlarım, iç hastalıkları yardımcı sağlık personeli, sekreter ve personellerine ayrıca teşekkür ederim.

Son olarak; eğitim ve meslek hayatımın her safhasında yanımda olan, hiçbir desteğini esirgemeyen anneme ve babama, hayatımı varlığıyla güzel kılan, zor bir zamanımda dünyaya gözlerini açan ve zaman zaman yalnız bırakmak zorunda kaldığım sevgili kızım İpek'e ve her koşulda desteği ile bana güç veren kıymetli eşim'e; her zaman yanımda oldukları ve manevi desteklerini esirgemedikleri için teşekkür ederim.

Dr.Berrak Mermit ERÇEK

ÖZET

PARATIROID ADENOM TANILI HASTALARDA KOAGÜLASYON

PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr Berrak MERMİT ERÇEK, Uzmanlık Tezi, VAN, 2019.

Amaç: Paratiroid bezi endokrin sistemde önemli görevler üstlenmiş bir organdır. Paratiroid adenomu primer hiperparatiroidinin %80-85 inden sorumludur. Primer hiperparatiroidizm (PHPT) paratiroid bezlerinden otonom olarak aşırı parathormon (PTH) salgısı sonucunda gelişen hastalık tablosudur. Semptomlar hiperkalsemiye sekonder oluşan aşikâr kemik hastalığı, böbrek taşları ve nonspesifik gastrointestinal, kardiyovasküler ve nöromusküler disfonksiyonu içerir. Normal çalışan bir koagülasyon sistemi sağlıklı yaşam için vazgeçilemez bir olgudur. Herhangi bir sebeple ortaya çıkan kanamanın durdurulması ne kadar önemli ise, oluşan pıhtının temizlenmesi de o kadar önemlidir. Hemostaz bozukluklarının tanısında PT, aPTT, TT ve kanama zamanı, Protein- C, Protein-S, AT-III düzeyleri kullanılabilir. Biz bu çalışmamızda; Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji polikliniğinde takip edilen paratiroid adenomu hastalarında koagülasyon parametreleri ve paratiroid adenomu ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada Şubat 2018 – Aralık 2019 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi (YYÜ) Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Endokrinoloji Anabilim Dalı Polikliniğinde takipleri yapılan paratiroid adenomu tanısı alan 22-88 yaş arasındaki 30 kadın hasta prospektif olarak incelendi. 19-78 yaş arasında herhangi bir kalıtsal, edinsel hastalığı bulunmayan, paratiroid adenomu olmayan 30 sağlıklı kontrol grubu olarak alındı. Hastaların serum PTH, kalsiyum(Ca), fosfor(P), albumin, spot idrarda kalsiyum, spot idrarda kreatinin düzeyleri incelendi. Koagülasyon parametreleri açısından da fibrinojen, aPTT, INR, D-Dimer, Protein – C, Protein – S ve Anti- trombin 3(AT-3) ölçümleri incelendi.

Bulgular: Vaka ve kontrol grupları yaş, kilo, boy (santimetre) ve VKI(kg /m²) gibi demografik parametreler açısından benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri ise vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda yüksekti. (sırasıyla p=0.001 ve p=0.01). Vaka grubunda Protein-S kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur(p:0,04). Serum Ca, P, PTH

Spot i Ca/Kreatinin, albümin, fibrinojen vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

D-Dimer (p:0,57), aPTT (p:0,718), INR (p:0,586), Protein-C (p:0,624), AT-III (p:0,105) düzeylerinde vaka grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Ayrıca vaka grubunda adenom hacmi ile fosfor düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon ve adenom uzunluğu ile PTH arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir.

Sonuç: Paratiroid adenomu saptanan hastalardaki artmış fibrinojen seviyesi pıhtılaşmaya zemin hazırlayabilir ve fibrinojenin kardiyovasküler hastalık açısından bağımsız risk faktörü olması nedeniyle paratiroid adenomlu hastalarda aterosklerotik ve aterotrombotik komplikasyon riskini artırabilir. Çalışmamızda saptanan paratiroid adenomlu hastalarda Protein-S düzeyi düşüklüğü ise pıhtılaşmaya yatkınlıkla alakalı olabilir. Ve bu hastalarda VTE ve iskemik inme riski artışıyla ilişkili olabilir. Ancak bu ilişkilerin netleştirilebilmesi için ileri klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Paratiroid hiperplazisi , paratiroid adenomu , koagülasyon , hemostaz, fibrinojen, aPTT, INR, D-Dimer, Protein – C, Protein – S, Anti- trombin 3(AT-3)

ABSTRACT
EVALUATION OF COAGULATION PARAMETERS IN PATIENTS WITH
PARATHYROID ADENOMA

Dr Berrak MERMİT ERÇEK , Thesis, VAN, 2019.

Objective: The parathyroid gland is an organ that plays important roles in the endocrine system. Parathyroid adenoma is responsible for 80-85% of primary hyperparathyroidism. Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a disease that develops as a result of autonomous excessive parathormone (PTH) secretion from the parathyroid glands. Symptoms include overt bone disease secondary to hypercalcemia, kidney stones and nonspecific gastrointestinal, cardiovascular and neuromuscular dysfunction. A normal working coagulation system is an indispensable phenomenon for a healthy life. The more important it is to stop bleeding for any reason, the more important it is to clear the clot. PT, aPTT, TT and bleeding time, Protein-C, Protein-S, AT-III levels can be used in the diagnosis of hemostasis disorders. In this study; We aimed to evaluate the relationship between coagulation parameters and parathyroid adenoma in patients with parathyroid adenoma who were followed in the endocrinology outpatient clinic of Yüzüncü Yıl University Medical Faculty Hospital.

Material and Methods: In this study, 30 patients aged 22-88 years with the diagnosis of Parathyroid adenomas who were followed up in the outpatient clinic of the Endocrinology Department of Dursun Odabaş Medical Center, Faculty of Medicine, Yüzüncü Yıl University (YYU) between February 2018 and December 2019 were prospectively evaluated. Thirty healthy human aged 19-78 years without any inherited, acquired disease and without Parathyroid adenomas were included as the control group. Parathormone (PTH), calcium (Ca), phosphorus (P), albumin, calcium in spot urine, creatinine in spot urine levels were studied. Fibrinogen, Aptt, INR, D-Dimer, Protein-C, Protein-S and Anti-thrombin 3 (AT-3) measurements were also evaluated for coagulation parameters.

Results: Demographic parameters such as age, weight, height (centimeters) and BMI (kg / m²) were similar between case and control groups, and no statistically significant difference was found. Systolic blood pressure and diastolic blood pressure values were significantly higher in the case group compared to the control group. (Table

5) In the case group, only Protein-S $68.5 \pm 14.2\%$ (p: 0.04) was found to be significantly lower than the control group (p: 0.04). . Ca 10.9 ± 0.92 mg / dl (p: 0.001), P 2.46 ± 0.83 mg / dl (p: 0.001), PTH 201.39 ± 80.8 pg / dl (p: 0.001) , Spot i Ca / Creatinine 0.21 ± 0.15 mg / g creatinine (p: 0.002), albumin 4.31 ± 0.42 mg / dl (p: 0.008), fibrinogen 332.1 ± 66.2 mg / dl (p: 0.029) was significantly higher than the control group.

D-Dimer (p: 0.57), Aptt (p: 0.718), INR (p: 0.586), Protein-C (p: 0.624), AT-III (p: 0.105) levels differed between the case group and the control group (Table 6). A significant negative correlation was observed between adenoma volume and phosphorus level. A significant positive correlation was observed between adenoma length and PTH.

Conclusion: Increased levels of fibrinogen in patients with parathyroid adenoma may pave the way for clotting and may increase the risk of atherosclerotic and atherothrombotic complications in patients with parathyroid adenoma because fibrinogen is an independent risk factor for cardiovascular disease. In our study, low levels of Protein-S levels in patients with parathyroid adenoma indicate that they may be prone to clotting and may increase the risk of VTE and ischemic stroke in these patients.

Keywords: parathyroid hyperplasia, parathyroid adenoma, coagulation, hemostasis

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
KISALTMALAR.....	ix
Giriş ve Amaç	1
1. GENEL BİLGİLER	2
1.1. Paratiroid Bezinin Anatomisi	2
1.2. Paratiroid Bez Makroskopik Yapısı	2
1.3. Paratiroid Bezinin Embriyolojisi	3
1.4. Paratiroid Bezin Fizyolojisi.....	3
1.4.1. Parathormon Fizyolojik Kontrolü.....	4
1.4.1.1. Ekstrasellüler Kalsiyum Metabolizması	4
1.4.1.2. Magnezyum Metabolizması.....	4
1.4.1.3. D Vitamini	4
1.4.2. Parathormonun Etkileri	4
1.5. Paratiroid Hastalıkları	6
1.5.1. Primer Hiperparatiroidi.....	6
1.5.1.1. Paratiroid Adenomu.....	6
1.5.1.2. Paratiroid Hiperplazisi	7
1.5.1.3. Paratiroid Karsinomu	7
1.5.2. Klinik Bulgular	7
1.5.2.1. Renal Bulgular	7
1.5.2.2. İskelet Sistemi Bulguları.....	8
1.5.2.3. GIS Bulguları	8
1.5.2.4. Nöromusküler Bulgularcde	8
1.5.2.5. Laboratuar Bulguları	8
1.5.4. Tanı.....	10
1.5.4.1. Biyokimyasal Parametreler.....	10

1.5.4.2. Görüntüleme yöntemleri	10
1.5.5. Primer Hiperparatiroidide Ayırıcı Tanı	11
1.6 Tedavi.....	12
1.6.1. Medikal Tedavi.....	12
1.6.2. Cerrahi Tedavi	13
1.7. KOAGÜLASYON	13
1.7.1. Koagülasyon Kaskadı	13
1.7.1.2. Koagülasyon Testleri	14
1.7.1.1. Protrombin Zamanı	15
1.7.1.2. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT)	15
1.7.2. Koagülasyon Kaskadının Doğal İnhibitörleri ve Fibrinoliz	15
1.7.2.1. Anti-trombin III	15
1.7.2.2. Protein C ve Protein S Sistemi.....	16
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	17
2.1.Çalışma Dizaynı ve Hastalar	17
2.2. Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü	17
2.3. Demografik Parametreler	18
2.4. Paratiroid USG	18
2.6. İstatistiksel Değerlendirme.....	19
3. BULGULAR.....	20
4.TARTIŞMA	25
KAYNAKLAR	30

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Paratiroid bezlerinin normal anatomik yerleşimi.....	2
Şekil 2: Paratiroid bezlerin embriyolojik göç yolları.....	3
Şekil 3: Parathormonun etkileri.	6
Şekil 4. Koagülasyonun aşamaları: Doku faktörünün FX aktive ederek trombin oluşturması sonucu trombinin diğer faktörleri aktive etmesi, sonrasında da aktive FIX aktive platelet üzerinden trombin üreterek fibrinojeni fibrine çevirmesi.	14
Şekil 5. Vaka grubu ile kontrol grubu arasında biyokimyasal verilerin grafiği.....	23
Şekil 6. Adenom Hacmi ile Fibrinojen Düzeyi Korelasyon Grafiği.....	25



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Primer hiperparatiroidide kimyasal profil	9
Tablo 2. Hiperkalsemi nedenleri.....	11
Tablo 3. Asemptomatik PHPT’li hastalarda medikal tedavi ile izlenme kriterleri ...	12
Tablo 4. Paratiroidektomi uygulanmayan PHPT hastalarında izlem rehberlerinin kıyaslanması.....	12
Tablo 5. Vaka ve kontrol gruplarında demografik verilerinin karşılaştırılması.....	20
Tablo 6: Vaka ve kontrol grupları arasındaki biyokimyasal parametreler	22
Tablo 1. vaka grubunda adenom boyutu ile demografik verilerin karşılaştırılması.....	23
Tablo 8. Vaka grubunda adenom hacmi, boyutu ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon	23
Tablo 9. Vaka grubunda adenom hacmi, boyutu ve laboratuvar parametreleri ile laboratuvar sonuçları arasındaki korelasyon.....	24

KISALTMALAR

AT-III	: Anti trombin III
APTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CA	: Kalsiyum
ESS	: Ekstraselüler sıvı
F	:Faktör
GIS	: Gastrointestinal sistem
IRMA	: Immunoradiometrik assay
MG	: Magnezyum
MR	: Manyetik rezonans
NA	:Sodyum
OKS	:Oral Kontraseptif
P	: Fosfor
PHPT	: Primer hiperparatiroidizm
PTH	: Parathormon
PTZ	: Protrombin zamanı
TF	: Doku faktörü
TT	: Trombin zamanı
USG	: Ultrasound
VKI	:Vücut kitle indexi
VTE	:Venöz Tromboembolizm

GİRİŞ VE AMAÇ

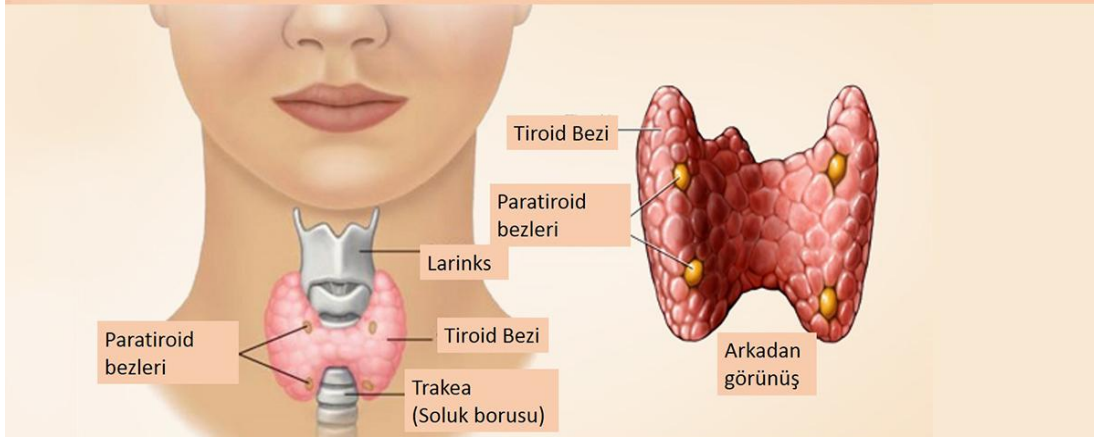
Paratiroid bezi endokrin sistemde önemli görevler üstlenmiş bir organdır. Paratiroid adenomu primer hiperparatiroidinin %80-85 inden sorumludur. Primer hiperparatiroidizm (PHPT) paratiroid bezlerinden otonom olarak artmış parathormon (PTH) salgısı nedeniyle gelişen tablodur (1). Semptomlar hiperkalsemi nedeniyle oluşan belirgin kemik hastalığı, böbrek taşları ve nonspesifik gastrointestinal, kardiyovasküler ve nöromusküler disfonksiyonu içerir. Normal çalışan bir koagülasyon sistemi sağlıklı yaşam için vazgeçilemez bir sistemdir. Herhangi bir sebeple ortaya çıkan kanamanın durdurulması ne kadar önemli ise, oluşan pıhtının temizlenmesi de o kadar önemlidir. Normal hemostatik mekanizma için üç faktör gereklidir bunlar; kan damarlarının kasılması, trombosit tıkaçı oluşumu ve koagülasyonu içerir. Hemostaz bozukluklarının tanısında PT, aPTT, TT ve kanama zamanı, Protein- C, Protein-S, AT-III düzeyleri kullanılabilir(2). Primer hiperparatiroidizm, kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskinde artışla beraberdir ayrıca hipertansiyon, dislipidemi, metabolik sendrom gibi kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili bulunmuştur(3). Koagülasyon sistemindeki anormallikler PHPT’de, az sayıda vaka kontrol çalışmaları ile desteklenmiştir ve bulgular net değildir(4). Hiperparatiroidizmle renal ven trombozu ve tromboza bağlı dermal nekroz birlikteliği bildirilmiştir(5). Primer hiperparatiroidizimli hastalar sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında, Faktör(F) FVII, FX, d-dimer, plazminojen aktivatörü -1 ‘in artmış düzeyleriyle ilişkili bulunmuştur(6).

Biz bu çalışmamızda; Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji polikliniğinde takip edilen paratiroid adenomu hastalarında koagülasyon parametreleri ve paratiroid adenomu ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Paratiroid Bezinin Anatomisi

Paratiroid bezlerin yaklaşık olarak büyüklükleri 5x3x1 mm. kadar olup, boyutları 12x2x1 mm. ve 2x2x1 mm. arasında değişmektedir. Bezlerden her birinin ağırlığı 10 mg. ile 80 mg. aralığında değişmekle beraber ortalama 35-40 mg'dır. Sıklıkla alt bezler üst bezlere oranla daha büyüktür (6,7). Az miktarda varyasyon bulunmakla birlikte insanlarda çoğunlukla 4 paratiroid bezi bulunmaktadır. Bu bezlerin ikisi altta, ikisi de üstte bulunur (Şekil 1). Boyun orta hattı, trakea posterioru, farenks veya çene köşesi görülebilen ektopik yerleşim yerleridir (%1). Paratiroid bezlerin arteriyel kanlanması inferiyor tiroid arterinden tarafından gerçekleştirilir. Ancak % 15 oranında üst paratiroid bezler superior tiroid arterinden ya da % 5 gibi bir oranda bu iki arterin anastomozlarından kanlanabilir.



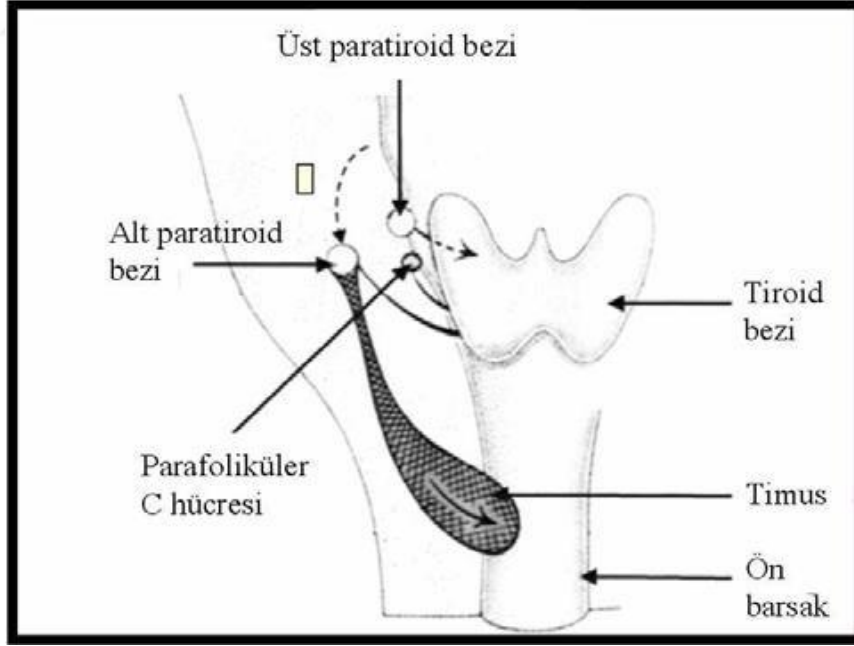
Şekil 1: Paratiroid bezlerinin normal anatomik yerleşimi

1.2. Paratiroid Bez Makroskopik Yapısı

Renk değişikliği bezlerin yağ dokusu içeriği , oksifilik hücrelerin miktarı ve kanlanmasına bağlı olarak sarı-kahverenginden, kırmızı-kahverengine kadar olabilir. Paratiroid bezlerin yumuşak ve kıvrılabilir özelliği vardır. Paratiroid bezler bu özelliklerinden dolayı sert ve elastik yapıda olan lenf bezleri ve tiroid nodüllerinden ayrılabilir.

1.3. Paratiroid Bezinin Embriyolojisi

Üst paratiroid bezleri embriyolojik olarak 4. brankiyal keseden, lateral tiroid ile birlikte gelişir ve tiroid median lobuna doğru yer değiştirirler. Üst paratiroid bezi sıklıkla tiroid ile birlikte bulunmasının nedeni bu embriyolojik göçtür. Adenomlar nadiren tiroid parankimi içerisinde saptanabilir. Alt paratiroid bezleri timus ile beraber 3. brankiyal keseden kökenini alır. Göç esnasında timus ile beraber aşağı inen alt paratiroidler boyun alt kısımlarında timustan ayrılır ve tiroid alt kutbunun yakınında yerleşirler. Bazen bu embriyolojik iniş gerçekleşmez ise alt paratiroid bezleri, üst paratiroid bezleri gibi boyunun üst kısmında bulunabilirler. Nadiren inişe devam ederek mediastinum içinde yerleşebilirler (Şekil 2). Tiroidin anterolateralinde yer alan inferior paratiroidler daha sık olarak kapsül altında saptanabilir. Paratiroid bezleri mevcut embriyolojik gelişim süreci nedeni ile çeneden mediastinuma kadar çok geniş bir alanda ektopik olarak yerleşebilir(8,9).



Şekil 2: Paratiroid bezlerin embriyolojik göç yolları

1.4. Paratiroid Bezin Fizyolojisi

Prepro-PTH (115 aminoasitli bir protein) olarak salgılanan PTH esas hücreler

yardımı ile endoplasmik retikuluma gönderilir. Prepro-PTH dan 25 amino asidin ayrılması ile pro-PTH ortaya çıkar. Molekülün amino terminalinden 6 amino asidin ayrılmasıyla son ve aktif ürün olan PTH hücre tarafından salgılanır. PTH 84 amino asitli bir peptid olup 9500 Da ağırlığındadır. Dolaşımında 2-3 dakika gibi kısa bir yarılanma ömrü içinde amino terminali (1-34 amino asitler) ve karboksi terminali olarak parçalanır(7).

1.4.1. Parathormon Fizyolojik Kontrolü

1.4.1.1. Ekstrasellüler Kalsiyum Metabolizması

Kalsiyum parathormonun sekresyon hızını etkileyen majör parametredir. Ca^{++} daki az miktarda düşmeler bile PTH salgılanmasını arttırmaktadır. Hipokalseminin derecesi ve süresi ile PTH miktarı arasındaki ilişki anlamlıdır. Hipokalsemi süresi uzadıkça, paratiroid bezlerde günler ve haftalar içinde proliferasyon ve hipertrofi başlamış olur.

1.4.1.2. Magnezyum Metabolizması

İn vitro ve in vivo çalışmalar göstermiştir ki, ekstrasellüler Mg^{++} konsantrasyonundaki değişiklikler, Ca^{++} ile benzer etkiler oluşturmaktadır. Bunun nedeni Mg^{++} nin Ca^{++} agonisti olmasıdır.

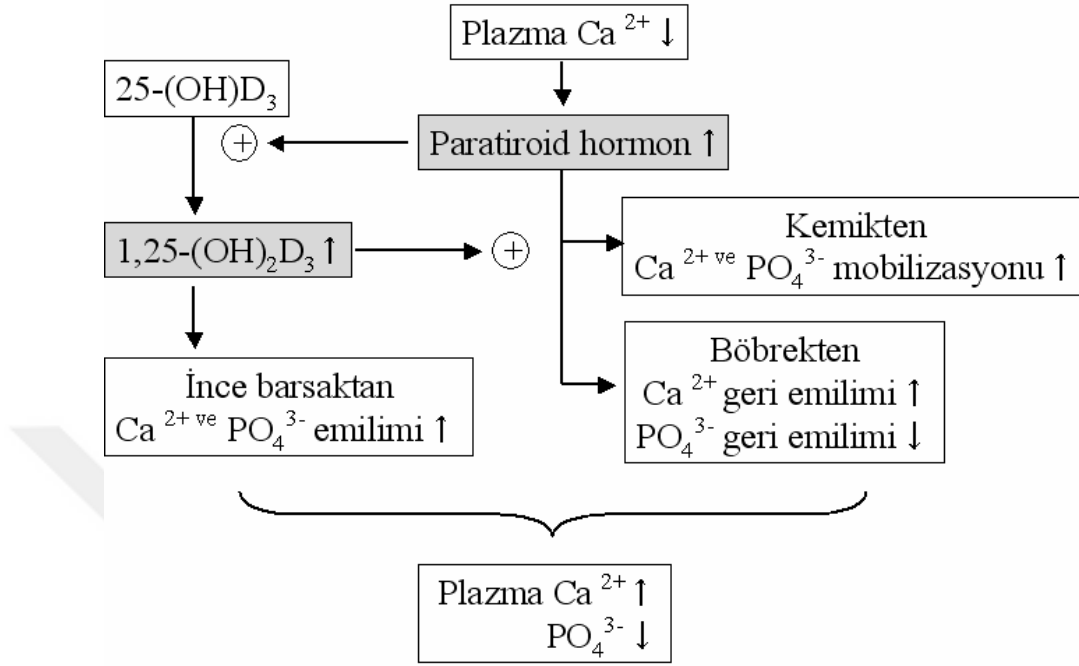
1.4.1.3. D Vitamini

D vitamini vücudumuzda, ya prekürsör halinde sindirim yoluyla alınır ya da subcutan yağdokusunda 7- dehidrokolesterolden UV ışık etkisi ile sentezlenir. D vitamini yağda eriyen vitaminlerden biri olup, hidroksilasyon basamaklarından geçerek aktif metabolit haline gelir. Ca^{++} metabolizması üzerine etkili olan bu aktif metabolitidir. Hidroksilasyon sonrası oluşan aktif form 1,25 (OH) vit. D (vit.D3), kalsiyum ve fosforun gastrointestinal sistemden absorpsiyonunu ve kemik resorpsiyonunu uyararak kan Ca^{++} düzeylerini yükseltir.

1.4.2. Parathormonun Etkileri

Paratiroid bezin hücreleri hücre dışı iyonize kalsiyum (Ca^{++}) düzeyine oldukça duyarlıdır. Ca^{++} düzeylerinde % 1-2'lik bir azalma parathormon salgısını artırır(10). Parathormon salgılanmasını düzenleyen en önemli mekanizma plazma Ca^{++} düzeyindeki değişikliklerdir. Paratiroid hücreleri hücre zarında yer alan Ca^{++} algılayan reseptörler aracılığı ile bu yanıtı gerçekleştirirler. Bu mekanizma iskelet sisteminde ve böbrekte direkt

olarak, sindirim sisteminde ise indirekt olarak etki eder. PTH'nın böbreklerde temel etkisi, Ca^{++} 'un geri emilimini artırmaktır. PTH böbreklerde kalsiyumun distal renal tubuluslardan geri emilimini uyarır. PTH, proksimal ve distal tübülüsleri etkileyerek Na/Ca^{++} bağımlı fosfat transportunu inhibe eder ve böylece P sekresyonunu artırır. Glomerüler filtrasyona uğrayan inorganik fosforun % 85- 90'ı reabsorbe olur. Kemikler üzerine etkisini ise rezorpsiyonu aktive ederek dolaşıma Ca^{++} ve fosfat (P) geçmesini sağlayarak yapmaktadır. PTH, D vitamininin aktif metaboliti olan 1,25 dihidroksi D vitamin sentezini uyarılmaktadır. Ayrıca fibroblastlarda, adipositlerde, plasentanın trofoblastik hücrelerinde parathormon reseptörleri mevcuttur. Aktif D vitamini ise gastrointestinal sistemden Ca^{++} ve P emilimi sağlamaktadır. PTH ve 1,25 dihidroksi D vitamini serum Ca^{++} düzeyi düzenlemek için ortak çalışmaktadırlar. PTH'un barsaktan kalsiyum absorpsiyonunu arttırarak hiperkalsemi yapma etkisi aktif vit D metabolitinin oluşmasını gerektirdiğinden, oldukça yavaştır ve PTH verilmesinden sonra 24 saat veya daha uzun bir periyodu gerektirir. Fakat kemik üzerine olan etkisinden daha hızlıdır. Ekstrasellüler sıvıdaki iyonize Ca^{++} miktarındaki artış PTH salgısını baskılayıcı yönde etki eder. Böylece böbrekten kalsiyum atılımını uyarılır . Sonuç olarak PTH , Renal fosfat atılımına, kemik dokusundan kalsiyum salınımına ve GISten Ca^{++} emilimine etki ederek iyonize Ca^{++} düzeyini normal sınırlarda tutulmasını sağlar(şekil 3) (11).



Şekil 3: Parathormonun etkileri.

1.5. Paratiroid Hastalıkları

Paratiroid bezlerin hastalıkları klinikte hiperfonksiyon ve hipofonksiyon şeklinde prezentasyon gösterebilir. Hipoparatiroidizm, hiperparatiroidizme göre çok daha nadir görülen bir hastalıktır. Cerrahi, konjenital yokluk (Di Georgi sendromu) ve otoimmün hipoparatiroidi başlıca nedenleri arasında sayılabilir(12). Hiperparatiroidi primer ve sekonder olmak üzere iki ana formda ortaya çıkabilir. Daha seyrek olarak tersiyer hiperparatiroidi de görülebilir.

1.5.1. Primer Hiperparatiroidi

Paratiroid bezlerin özerk olarak fazla parathormon salınmasına bağlı meydana gelir. 5. dekatta görülme sıklığı artar ancak daha erkende görülebilmektedir. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden 2-3 kat daha fazladır(13). Postmenopozal dönemdeki kadınlarda görülme sıklığı 1/200 olarak bildirilmiştir(14).

1.5.1.1. Paratiroid Adenomü

Primer hiperparatiroidizm (pHPT) en sık 3. Endokrinolojik hastalıktır ve hastanede yatmayan hastalarda hiperkalseminin en sık etyolojik nedenidir. Primer hiperparatiroidizm tanılı hastaların %80-85'inde neden soliter paratiroid adenomudur.

Paratiroid adenomu tipik olarak düzgün sınırlı, yumuşak, ince kapsülle çevrili nodüler bir lezyondur. Paratiroid adenomu paratiroid bezlerden sadece birinde bulunur ve diğer üç bez normal veya küçülmüş boyutlardadır. Paratiroid adenomların %85'i normal anatomik lokalizasyonunda bulunurken %15 adenom paratiroid doku dışında yerleşimlidir(15). Paratiroid adenom boyutu sıklıkla 0.5 ile 5 gm arasında değişmektedir. Adenomun mikroskopik incelenmesinde temel olarak esas ya da chief hücrelerden meydana geldiği gözlenir. Bir çok olguda adenom içinde oksifil hücrelerden oluşan alanlar bulunur. Elektron mikroskopi çalışmalarında ise, paratiroid adenomunda bulunan parankimal hücrelerinin sekresyon açısından aktif olduğu, adenom dışı paratiroid dokusu hücrelerinin supresyona bağlı inaktif olarak görünebileceği bilinmektedir(16).

1.5.1.2. Paratiroid Hiperplazisi

Paratiroidlerin bezlerinin tamamının hiperplazisi % 15-20, iki ya da üç bezin katılımı ile oluşan çoklu adenom ise % 3-10 arasında görülmektedir. Paratiroid hiperplazisi sporadik ya da otozomal dominant geçişli [multipl endokrin neoplazi (MEN) tip 1 ya da 2A komponenti] sendromların komponenti olarak ortaya çıkabilir(13).

1.5.1.3. Paratiroid Karsinomu

Hiperparatiroidizmin seyrek görülen bir nedenidir. Paratiroid karsinomu sıklıkla 30-60 yaşları arasında gözlenen, erkek kadında eşit oranda gözlenen malign bir hastalıktır. Normal paratiroid bezi lokalizasyonundan gelişme ihtimali sıktır. Adenomlardan ayrımı zordur. Genel olarak büyük boyutlu olmaları, lobüle, sert, çevreye yapışık kapsülsüz kitle görünümünü vermeleri nedeniyle adenomlardan ayrılabilirler(17).

1.5.2. Klinik Bulgular

pHPT tanılı hastalar önceden uzun süren hastalığa bağlı; nefrolitiazis, osteitis fibrosa sistika, brown tümörleri, band keratopati, ağrılı kemikler, psikiyatrik yakınmalar, aşırı yorgunluk, myopati ve kas atrofisi gibi semptom ve bulgularla tanı anında prezente olurlardı.(18,19).

Otomatik kan sayımı cihazlarının sık kullanılması nedeniyle, artık hastaların büyük bölümü diğer nedenlerle yapılan rutin biyokimyasal testlerle teşhis edilmektedir. Tanı konulan olguların çoğu minimal semptomatik veya asemptomatiktir(19).

1.5.2.1. Renal Bulgular

Hiperkalsemi nedeniyle kalsiyumun üriner atılımı artar. PTH düzeyinin artışıyla birlikte fosfat ve fosfat ürünlerinin reabsorpsiyonu azalır ve idrar alkali hale gelir. Bu iki faktör üriner taş oluşumu için zemin hazırlar. Hastaların yaklaşık % 20-30'unda nefrolitiazis ve % 5-10'unda böbrek parankiminde kalsifikasyon görülür(7).

1.5.2.2. İskelet Sistemi Bulguları

Önceki yıllarda hiperparatiroidi tanısı konulduğu sırada kemik lezyonu saptanma oranı % 50 iken asemptomatik hiperparatiroidi sıklığının artması ile son yıllarda bu oran % 10'un altında gözlenmektedir. Görülen temel lezyonlar, patolojik kırıklar, kortikal kemikte incelme, diffüz mineralizasyon kaybı, brown tümörleri (kemik içindeki fibrotik geniş kabarık lezyonlar), 3. ve 4. parmakların orta falankslarında görülen subperiostal rezorpsiyon, kafatasında subperiostal rezorpsiyon sonucu tuz-biber görünümüdür.

1.5.2.3. GIS Bulguları

Bulantı, kusma, kabızlık ve iştahsızlık gibi klinik bulguların yanında on hastadan birinde peptik ülser veya pankreatit saptanabilir. Artan kalsiyum düzeyinin gastrin salgısını uyarıcı etkisinin rolü olduğu düşünülmektedir(20). Primer hiperparatiroidizmli hastalarda H. pylori saptanma oranı normal populusyona kıyasla artmıştır(21).

1.5.2.4. Nöromusküler Bulgular

Halsizlik, yorgunluk ve miyalji hiperparatiroid olgularının büyük bölümünde en sık saptanan semptomlardandır. Kaslardaki bu işlev ve güç kaybının temel nedeni olarak hiperkalsemi düşünülmektedir. Hiperkalseminin şiddeti ve başlangıç süresi ile doğrudan ilişkili olduğu bulunmuştur(22). Vücuttaki tüm kaslar hiperkalsemiden etkilenerek çeşitli oranlarda güç ve fonksiyon kaybına uğramaktadır ancak alt ekstremitte proksimal kas gruplarında daha belirgindir(23,24).

Halsizlik, yorgunluk, yaygın kas ve eklem ağrıları, kaslarda güç kaybı gibi semptomların paratiroidektomi operasyonu sonrası kalsiyum düzeylerinin normale gelmesiyle gerilediği hatta tam düzeldiği saptanmıştır(20,22)

1.5.2.5. Laboratuvar Bulguları

PHPT tanısında en değerli laboratuvar testleri, serum Ca^{++} ve parathormon (PTH) ölçümleridir. Primer hiperparatiroidi tanısını koyulmasında gerekli temel biyokimyasal

bulgu hiperkalsemidir. Kalsiyum yüksekliğinin nedenleri arasında metastatik kanser, multipl myelom, sarkoidozis ve diğer granülomatöz hastalıklar, kalsiyum ve D vitamini aşırı alımı, süt alkali sendromu sayılabilir(25,26).

Albümin ve Ph düzeyi düşük olduğu durumlarda serum kalsiyum düzeyleri normal olmasına rağmen hiperparatiroidi olabilir. Serum iyonize kalsiyum düzeyi ise her zaman yüksektir (Tablo 1). Ayrıca hiperparatiroidi olmasına rağmen serum kalsiyum düzeyinin normal ölçüldüğu başka bir durumsa D vitamini eksikliğidir. Bu hastalara D vitamini replasmanı yapılmasını takiben kan kalsiyum düzeylerinin arttığı gözlenmiştir(27).

Tablo 2. Primer hiperparatiroidide kimyasal profil

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

1.5.4. Tanı

1.5.4.1. Biyokimyasal Parametreler

PTH ölçümü primer hiperparatiroidi tanısında kritik öneme sahiptir. Immünoradiometrik assay (IRMA) yöntemi PTH ölçümü için geliştirilmiştir. False pozitif sonuçları ortadan kaldıran bu yöntem 1977 de Rosalyn Yalow tarafından bulunmuştur . Standart tetkikte 84 AA'li PTH ile birlikte ölçülen daha kısa PTH parçacıkları IRMA yöntemiyle ölçümde yer almaz. IRMA metodunda molekülün her iki ucuna karşı antikor kullanılır ve "intact" PTH olarak isimlendirilir. Bu intact PTH ile 45 yaş üstü kişiler için 10-65 pg/ml, 45 yaş altı kişiler için ise 10-45 pg/ml olan PTH değerleri normal düzeylerdir(28).

1.5.4.2. Görüntüleme yöntemleri

USG'nin spesifitesi % 60-70 arasında değişir ve başarısı büyük ölçüde yapan kişinin deneyimi ile ilişkilidir. Ancak uygulaması kolay ve anında sonuç vermesi ve düşük

maliyetli bir yöntem olduğundan yaygın olarak kullanılır(29). B.T ve M.R. yöntemlerinin maliyeti yüksektir. Ektopik paratiroid lezyonlarının görüntülenmesinde tanı değeri yüksek olan testlerdir. BT ve MR görüntüleme tekniklerinin tek başlarına duyarlılıkları %60 ile %80 arasında değişmektedir.

Teknesyum-99m Sestamibi Sintigrafisi: Paratiroid lokalizasyon çalışmaları içinde 99mTc işaretlenmiş sestamibi sintigrafisi % 80'den fazla duyarlılık ile en fazla kullanılan ve en uygun yöntemdir. USG ile beraber yapıldığında sensitivitesi % 96'ya çıkmaktadır. Adenom sonucunun doğruluğunda kişinin deneyimi çok etkili olmaktadır.tiroid bezinde nodülü olan hastalarda yalancı pozitif adenom saptanma olasılığı yüksektir(30).

1.5.5. Primer HiperparatiroidideAyırıcı Tanı

PHPT hem hiperparatiroidinin alt grupları ile hem de hiperperkalsemi yapan nedenler ile karıştırılabilir. Bunlar Tablo 2'de gösterilmiştir(31).

Tablo 3. Hiperkalsemi nedenleri

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

1.6 Tedavi

Tedavi kararı verilirken hastanın genel durumu ve kliniği, lezyonun lokalizasyonu ve cerrahi ekibin tecrübesine göz önünde bulundurulmalıdır. Paratiroid adenomunda tedavi seçenekleri medikal tedavi, cerrahi tedavi ve yeni tedavi yaklaşımlarıdır.

1.6.1. Medikal Tedavi

Cerrahi PHPT tanılı hastalarda esas tedavi yöntemini oluşturmaktadır. Burada karar verilmesi gereken grup medikal tedaviyle takip edilecek olan gruptur. Hangi hastaların cerrahi yapılmadan takip edileceğine karar vermek buradaki tedavinin temelidir. Eşlik eden patolojilerden dolayı opere edilemeyen hastalarda medikal tedavi ile takip düşünülmelidir(32). Asemptomatik PHPT'li hastaların medikal izlem kriterleri Tablo-3 de özetlenmiştir. Ortak karar rehberlerinde bu olgular için izlem protokolleri oluşturulmuştur (Tablo 4) (33).

Tablo 4. Asemptomatik PHPT'li hastalarda medikal tedavi ile izlenme kriterleri

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

Tablo 5. Paratiroidektomi uygulanmayan PHPT hastalarında izlem rehberlerinin kıyaslanması

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

Medikal tedavi ile takip edilen hastalarda, bol hidrasyon yapılmalı, kalsiyum reabsorbsiyonunu arttıran tiyazid grubu diüretikler kesilmelidir. Medikal tedavide diğer seçenekler ise; bifosfonatlar ki etkisi geç başlamaktadır. Oral fosfatlar; serum kalsiyum düzeyini 1 mg/dl düşürebilir. Kalsimimetikler; yeni nesil ilaç gurubu olan kalsimimetikler diğer ilaçlar gibi kemik rezorbsiyonunu önleyici etkisi yoktur. Paratiroid bezinin kalsiyumu algılama mekanizmasına etkietmektedir. Paratiroid bezde Ca^{++} reseptörlerine bağlanarak kalsiyumu algılama mekanizmasına etki eder ve PTH'ı düşürür. Bu nedenle kalsimimetik ilaçların cerrahi tedaviye alternatif olma ihtimali araştırılmaktadır(28,29).

1.6.2. Cerrahi Tedavi

1925 yılında Dr.Felix Mandl ilk paratiroidektomi operasyonunu başarıyla gerçekleştirmiştir. Mortalite ve morbiditesi çok düşük olan bu operasyon halen uygulanmaya devam etmektedir(34).

1.7. KOAGÜLASYON

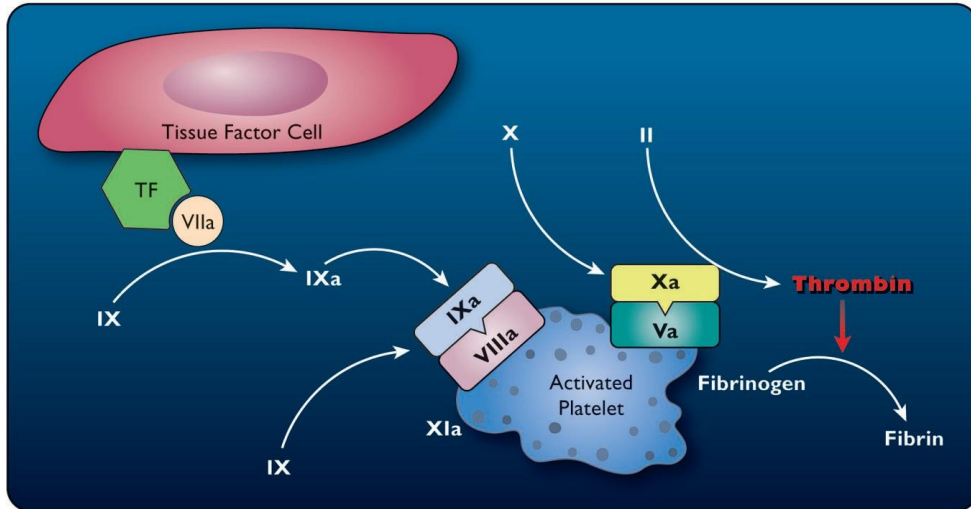
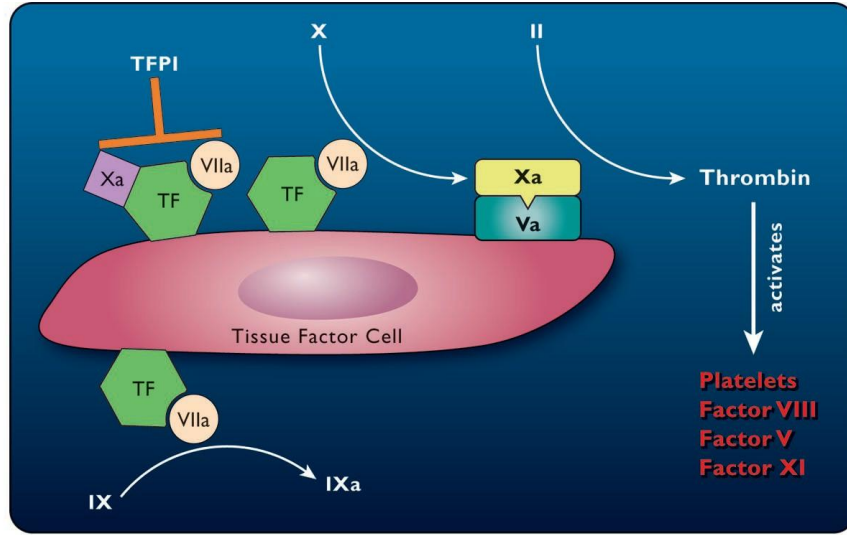
1.7.1. Koagülasyon Kaskadı

Hemostatik sistemin işleyişini temel olarak bilmek, koagülasyon testlerinin doğru yorumlanması için gereklidir. Normal şartlar altında, trombositler ve koagülasyon faktörleri inaktif durumdayken, kan damar içinde serbest olarak akar. Ancak vasküler hasar olduğunda, genel olarak primer ve sekonder olarak ayrılabilen hemostatik sistem aktive olur. Primer hemostaz; (1) vazospazm, (2) vWF aracılı trombosit adezyonu ve (3) trombosit aktivasyonu ve agregasyonundan oluşur. Sekonder hemostazda ise doku faktörü açığa çıkar ve koagülasyon yolağını aktifler, böylece hemostatik fibrin tıkaçı oluşur. Ancak bu iki ayrı sistemin in vivo ortamda iç içe fonksiyon gösterdiğini akılda bulundurmak gerekir(35). İntra vasküler (intrinsik) ve ekstra vasküler (ekstrinsik) olmak üzere iki farklı yolak tanımlanmıştır. İki yoldada ortak hedef trombin oluşturarak fibrinojeni fibrine dönüştürmektir. Trombin, fibrinojen ve fibrinonektin hücre proliferasyonunda görev alır . Fibrinojen, trombüs oluşumunda merkezi rolü üstlenir ve tromboz miyokard iskemisini belirleyen ana etkidir(34). Daha önce yapılan epidemiyolojik çalışmalar yüksek plazma fibrinojen düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisini göstermiştir (34,35). Yüksek fibrinojen düzeyleri kardiyovasküler hastalık için majör risk faktörüdür (35). Protombin zamanı (PTZ) ve parsiyal tromboplastin zamanı (APTT) iki sistem arasındaki herhangi bir

bozukluğun tanısında kullanılan koagülasyon parametrelerindedir(36).

1.7.1.2. Koagülasyon Testleri

Koagülasyon yolağında rol alan plazma proteinlerinin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde genellikle protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı kullanılır. Tanısal amaçlarla, plazma koagülasyon reaksiyonlarının in vitro olarak doku faktörü yolağı (ekstrinsik yolak) ve kontakt aktivasyon yolağı (intrinsik yolak) şeklinde ayrılması kullanışlıdır ancak bu yolakların in vivo ortamda ayrı olmadıkları ve kontakt aktivasyon yolağının fizyolojik koagülasyon mekanizmalarında aktif rol oynamadığı akılda bulundurulmalıdır.(şekil 4) (37).



Şekil 4. Koagülasyonun aşamaları: Doku faktörünün FX aktive ederek trombin oluşturması sonucu trombinin diğer faktörleri aktive etmesi, sonrasında da aktive FIX aktive platelet üzerinden trombin üretmek fibrinojeni fibrine çevirmesi.

1.7.1.1. Protrombin Zamanı

Protrombin zamanı koagülasyon sisteminin ekstrinsik pathway değerlendirilmesinde yaygın bir şekilde başvurulan yöntemdir. En önemli kullanım alanları intrinsik ve ortak yolakta yer alan FII, FVII, FX, protrombin ve fibrinojenin eksikliklerinin saptanması ve K vitamini antagonisti (coumadin) tedavisinin takibidir. Faktör eksikliğine, bir veya daha fazla faktörün sentez eksikliğine (karaciğer hastalığı), faktörlerin proteolitik olarak tüketilmesine (DİK), koagülasyon faktörleri veya fosfolipidlere karşı gelişmiş antikor varlığına bağlı olarak PTZ uzamış olabilir(37).

1.7.1.2. Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (aPTT)

Koagülasyon sisteminin intrinsik pathway değerlendirilmesinde yaygın kullanılan yöntemdir. DİK, karaciğer hastalığı, masif kan transfüzyonu, heparin tedavisi veya örneğe heparin karışması aPTT'yi uzatan diğer nedenlerdir. Faktör seviyesinin yaklaşık olarak normalin %30-50'sine düşmesi aPTT seviyelerini uzattığı kabul edilse de, değişik kitlerin faktörlere karşı duyarlılığı sonuçları etkilemektedir. (33) Parsiyel Tromboplastin' in anlamı, kullanılan ayırıcın doku faktörü içermemesi, sadece fosfolipid içermesindedir(39).

1.7.2. Koagülasyon Kaskadının Doğal İnhibitörleri ve Fibrinoliz

Koagülasyon kaskadını kontrol eden antikoagulan proteazlar ve inhibitör proteinler üç ana grupta oluşurlar: ilk grupta: serin proteaz inhibitörleri: antitrombin, heparin kofaktör II, alfa 2 makroglobülin, TFPI'dır. İkinci grupta ise heparinler olup etkinliği tek başına olmayıp antitrombinin etkinliğini 1000 kat artırır. Üçüncüsü de antikoagulan proteazlardır.

Dolaşıma doğru ilerleyen trombin karaciğerde üretilen antitrombin tarafından inhibe edilir. Sağlam endotele gelen trombin endotel hücredeki trombo modüline bağlanarak trombin/trombomodilin kompleksini oluşturur. Bu komplekste protein C yi aktive eder. Protein C aynı zamanda protein S' de kofaktörü olup oda endotel hücre yüzeyinden FVa ve FVIIIa' yı inaktive etme yeteneğine sahiptir(36).

1.7.2.1. Anti-trombin III

AT III (antitrombin III) serin proteaz inhibitör (serpin) ailesinin bir üyesi olup karaciğerde sentezlenir ve plazmada 150 mikrogram/ml bulunur. AT III'ün inhibitör aktivitesi endojen heparan sülfat ve yapıcı ona benzeyen heparin tarafından artırılır

Antitrombin trombinle birlikte kagulasyon faktörleri Xa, IXa, XIa ve XIIa yı inhibe ederek etki eder (40,41).

1.7.2.2. Protein C ve Protein S Sistemi

Protein C, Vitamin K'ya bağımlı 62 kD molekül ağırlıklı glikoprotein yapılı bir moleküldür. Karaciğerde üretilir ve yarıömrü 6-8 saat civarındadır(41). Genel popülasyonda eksikliğin sıklığı yaklaşık olarak 1:200-700'dür. Antitrombin eksikliği gibi, trombozların büyük çoğunluğu venöz sistemde ve alt ekstremitelerdedir. Trombinin endotelial bir reseptör olan trombomodule bağlanması, Protein C aktivasyon hızını yaklaşık 20000 kat artırır (42).

Protein C faktör Va ve VIII nın inhibisyonundan sorumludur. Aktive protein C' nin ana kofaktörü, 69kD molekül ağırlıklı Protein S' tir. Protein S vitamin K'ya bağımlı glikoprotein yapılı moleküldür. Temel olarak karaciğer tarafından, daha az miktarlarda endotel ve megakaryositler tarafından sentezlenir ve yarı ömrü protein C ye göre uzun olmakla beraber 42 saatt civarındadır(43). Protein S dolaşımında % 40 serbest, % 60 proteine bağlı olarak bulunur. Gebelik, enfeksiyon, cerrahi stres durumlarında dolaşımdaki Protein S aktivitesini azalır(44,45).

Protein S eksiklikleri üç temel fenotip olarak gözlenir. Tip I eksiklikte total ve serbest seviyeler düşüktür. Tip II eksiklikte serbest PS seviyesi normaldir, fakat aktive olmuş protein C kofaktör aktivitesi azalmıştır. Tip III eksiklikte ise total Protein S seviyesi normalken, serbest ProteinS seviyesi düşüktür. Protein S eksikliği görülme sıklığı sağlıklı kişilerde 1/33000 olarak bildirilmiştir (45).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1.Çalışma Dizayını ve Hastalar

Yaptığımız çalışmada Şubat 2018 – Aralık 2019 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi (YYÜ) Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Endokrinoloji Anabilim Dalı Polikliniğinde takipleri yapılan Paratiroid Adenomu tanısı alan 22-88 yaş arasındaki 30 kadın hasta çalışmaya dahil edildi. Koagülasyon parametrelerini etkileyebileceğinden gebelik, OKS kullanımı, anti koagülan kullanımı, akut tromboz öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Paratiroid adenomu tanısı serum kalsiyum, fosfor, parathormon, albümin, spot idrarda kalsiyum ve kreatinin düzeyleri ölçümü yapılarak ve tüm olgulara paratiroid USG yapılarak konuldu.

Çalışmaya katılan olgulardan imzalı onay kâğıdı alındı. Önceden hazırlanan hasta takip formları ile çalışmaya alınan tüm kişilerin detaylı anamnez bilgileri, yaş, kilo, boy, tansiyon tetkikleri kaydedildi.

Kontrol grubu ise YYÜ Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi'nin Endokrin AD polikliniğine başvuran, benzer yaş grubunda olan ve herhangi bir kalıtsal, edinsel hastalığı bulunmayan, paratiroid adenomu olmayan 30 sağlıklı bireyden oluşturuldu.

Bu prospektif araştırma için YYÜ Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Etik Kurulu'ndan izin alındıktan sonra çalışma yürütülmüştür (proje kodu : TTU-2019-8240 Tarih: 11/09/2019).

2.2. Rutin Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Olgulardan pth, ca, p, albümin, spot idrarda kalsiyum, spot idrarda kreatinin düzeyi ölçülmesi için kan ve idrar tetkikleri alındı ve YYU Dursun Odabaş Tıp Merkezi Biyokimya Laboratuvarında ABOTT marka Architect Ci16200 otaanalizöründe çalışıldı. Albümin düzeyi 4 mg/dl altındaki olguların kalsiyum düzeyi düzeltilmiş kalsiyum (Düzeltilmiş kalsiyum = Total Kalsiyum + $[0.8 \times (4.0 - \text{Albumin})]$) olarak hesaplandı. Spot idrarda kalsiyum(mg/dl) ve spot idrar kreatinin (mg/dl) değerleri spot idrarda kalsiyum / kreatinin olarak hesaplandı.

Olgulardan aPTT, D Dimer , Fibrinojen , INR , Protein C, Protein S ve Antitrombin III aktivite tayini için %3.2 trisodyum sitrat dihidrat içerem tüplere venöz kan örnekleri alındı. Aptt, D Dimer , INR ve Fibrinojen tayini için alınan örnekler bekletilmeden YYU Dursun Odabaş Tıp Merkezi Hematoloji Laboratuvarında STAGO

marka Sta Compact Ci16200 otaanalizöründe ticari kitler kullanılarak çalışıldı. Protein C, Protein S ve Antitrombin III aktivite tayini için alınan kan örnekleri, bekletilmeden 3000 devir/dakika'da plazma ayrılana kadar santrifüje edildi (10 dakika). Ayrılan plazmalar -20 C derecede, derin dondurucuda çalışılana kadar saklandı (1-2 hafta) ve YYU Dursun Odabaş Tıp Merkezi Hematoloji Laboratuvarında STAGO marka Sta Compact Ci16200 otaanalizöründe ticari kitler kullanılarak çalışıldı.

Antitrombin III aktivitesini değerlendirmesinde, örnekteki antitrombin heparinle kitte bulunan trombinin inaktive eder. Rezidü trombin içeriğinin 450 nm dalga boyunda aborbans değerleri kinetik test ile ölçülmekte ve aborbans değerleri örnekteki antitrombin III değerine göre lineer azalmaktadır. Testin güvenli ölçüm aralığı % 0-140 olarak verilmekte ve % 75-125 arası, testin normal aktivite sınırları olarak belirtilmektedir.

Protein S aktivitesini değerlendirmede testi Protein S aktivite değerini PT zamanının uzamasına dayanarak otomatik olarak vermektedir. Testin güvenli ölçüm aralığı % 10-130 olarak verilmekte ve % 60-123 arası, testin normal aktivite değerleri olarak belirtilmektedir.

Protein C aktivitesini değerlendirme testi, fonksiyonel Protein C aktivite değerini aPTT zamanının uzamasına dayanarak otomatik olarak vermektedir. Testin güvenli ölçüm aralığı % 10-140 olarak verilmekte ve % 70-140 arası, testin normal aktivite değerleri olarak belirtilmektedir.

2.3. Demografik Parametreler

Hastalarda boy ve kilo ölçümleri, sabah ayakta, aç karına ve oda giysileri içinde, ayakkabısız gerçekleştirildi. Ağırlık, denge ayarı yapılmış elektronik tartı ile ölçüldü. Boy, ayakta, duvara sabitlenmiş bir "stadiometer" kullanılarak ölçüldü. VKI(vücut kitle indexi), ağırlık (kg)/boy² (m²) formülüne göre hesaplandı.

Hastalar 15 dakika dinlendirildi daha sonra, oturur pozisyonda, sağ ve sol koldan en az 3 dakika arayla, Erka marka tansiyon ölçüm cihazıyla 2 kez tansiyon ölçümü yapıldı. Sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basınçlarının (DKB) ortalaması alındı.

2.4. Paratiroid USG

Çalışma grubundaki 30 hastanın tümüne YYU Dursun Odabaş Tıp Merkezi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'nde GE Logiq 7 ultrasound

kullanarak boyun ultrasonografisi uygulandı. Saptanan paratiroid adenomlarının yerleşimi , adenom hacmi (genişlik X uzunluk X yükseklik X $\pi/6$) ve adenomun en büyük çapı belirtildi.

2.6. İstatistiksel Değerlendirme

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Student t testi kullanılmıştır. Bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede gruplarda ayrı ayrı olmak üzere Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (ver:13) istatistik paket programı kullanılmıştır.

3. BULGULAR

Çalışmamızda 30 kişi kontrol grubu ve 30 kişi vaka grubu olarak seçilmiştir. Vaka ve kontrol gruplarına ait demografik veriler tablo 5 te görülmektedir. Vaka ve kontrol grupları arasında yaş, kilo, boy (santimetre) ve VKİ(kg /m²) gibi demografik parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sistolik tansiyon ve diyastolik tansiyon değerleri ise vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda yüksekti(sırasıyla p=0.001 ve p=0.01).

Tablo 6. Vaka ve kontrol gruplarında demografik verilerinin karşılaştırılması

		N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	p.
Kilo(kg)	Kontrol	30	73,256	8,8234	64,4326	82,0794	,259
	Hasta	30	77,123	15,398	61,725	92,521	
	Total	60	75,189	12,1107	61,725	92,521	
Boy(cm)	Kontrol	30	164,87	4,8623	160,0077	169,7323	,303
	Hasta	30	163,23	7,1452	156,0848	170,3752	
	Total	60	164,05	6,0037	156,0848	170,3752	
VKİ(kg/ m ²)	Kontrol	30	26,723	3,5914	23,1316	30,3144	,432
	Hasta	30	27,782	4,9521	22,8299	32,7341	
	Total	60	27,252	4,2717	22,8299	32,7341	
Yaş	Kontrol	30	40,912	14,278	26,634	55,19	,105
	Hasta	30	47,247	13,762	33,485	61,009	
	Total	60	44,0795	14,02	26,634	61,009	
Sistolik Tansiyon (mmhg)	Kontrol	30	122,538	12,986	109,552	135,524	,001
	Hasta	30	140,252	18,978	121,274	159,23	
	Total	60	131,395	15,982	109,552	159,23	
Diyastolik Tansiyon (mmhg)	Kontrol	30	79,398	7,2391	72,158	86,6371	,019
	Hasta	30	82,295	9,6784	72,6166	91,9734	
	Total	60	80,8465	8,4587	72,158	91,9734	

Vaka grubu ve kontrol grubunun laboratuvar ölçüm parametreleri Tablo 6' da gösterilmektedir. Vaka grubunda Protein- S düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur(p:0,04). Ayrıca serum P (p:0,001) ve albümin (p:0,008) seviyeleri de vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur. PTH

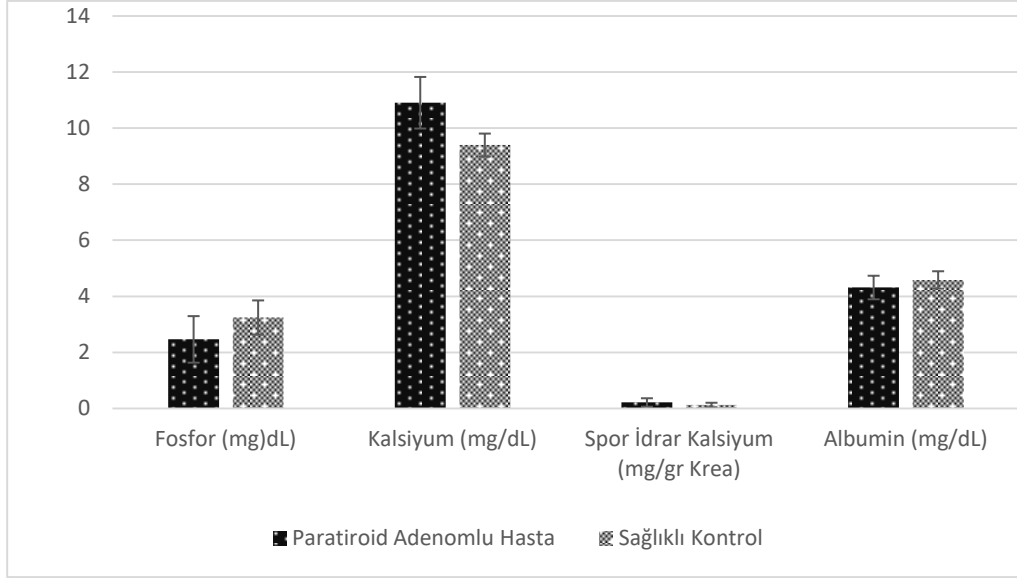
(p:0,001), Spot i Ca/Kreatinin (p:0,002) ve fibrinojen (p:0,029) ölçümleri ise vaka grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

D-Dimer (p:0,57), aPTT (p:0,718), INR (p:0,586), Protein-C (p:0,624) ve AT-III (p:0,105) düzeylerinde ise vaka grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır(Tablo 6).



Tablo 7. Vaka ve kontrol grupları arasındaki biyokimyasal parametreler

		N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	P
Ca	Kontrol	30	9,3902	0,4152	8,975	9,8054	0,001
	Hasta	30	10,927	0,9234	10,0036	11,8504	
	Total	60	10,1586	0,6693	8,975	11,8504	
P	Kontrol	30	3,2415	0,6176	2,6239	3,8591	0,001
	Hasta	30	2,4672	0,8312	1,636	3,2984	
	Total	60	2,8543	0,7244	1,636	3,8591	
PTH	Kontrol	30	68,256	20,879	47,377	89,135	0,001
	Hasta	30	201,3	80,815	120,485	282,115	
	Total	60	134,778	50,847	47,377	282,115	
Albumin	Kontrol	30	4,5821	0,3148	4,2673	4,8969	0,008
	Hasta	30	4,314	0,4208	3,8932	4,7348	
	Total	60	4,4480	0,3678	3,8932	4,8969	
Spot i Ca/Kreatinin	Kontrol	30	0,1209	0,0085	0,1124	0,1294	0,002
	Hasta	30	0,2107	0,1565	0,0542	0,3672	
	Total	60	0,1568	0,0825	0,0542	0,3672	
Aptt	Kontrol	30	31,267	4,1408	27,1262	35,4078	0,718
	Hasta	30	30,709	5,4908	25,2182	36,1998	
	Total	60	30,988	4,8158	25,2182	36,1998	
Fibrinojen	Kontrol	30	296,6	50,701	245,899	347,301	0,002
	Hasta	30	332,1	66,230	265,87	398,33	
	Total	60	314,35	58,465	245,899	398,33	
D-Dimer	Kontrol	30	1,2797	0,8102	0,4695	2,0899	0,517
	Hasta	30	1,1107	0,9462	0,1645	2,0569	
	Total	60	1,1950	0,8782	0,1645	2,0899	
INR	Kontrol	30	1,1185	0,1508	0,9677	1,2693	0,586
	Hasta	30	1,2147	0,8602	0,3545	2,0749	
	Total	60	1,1666	0,5055	0,3545	2,0749	
Prot-C	Kontrol	30	83,402	16,759	66,643	100,161	0,624
	Hasta	30	85,627	11,843	73,784	97,47	
	Total	60	84,5145	14,301	66,643	100,161	
Prot-S	Kontrol	30	76,621	15,308	61,313	91,929	0,04
	Hasta	30	68,502	14,026	54,476	82,528	
	Total	60	72,5615	14,667	54,476	91,929	
AT-III	Kontrol	30	77,108	12,407	64,701	89,515	0,105
	Hasta	30	71,492	11,805	59,687	83,297	
	Total	60	74,3	12,106	59,687	89,515	



Şekil 5. Vaka grubu ile kontrol grubu arasında biyokimyasal verilerin grafiği

Tablo 8. Vaka grubunda adenom boyutu ile demografik verilerin karşılaştırılması

		Sistolik tansiyon	Diyastolik tansiyon	BMI
Adenom hacmi (mm ³)	r	-,002	,007	-,277
	p	,993	,972	,171
Adenom uzunluğu (cm)	r	,049	-,141	-,254
	p	,795	,457	,211

Tablo 7' de gösterildiği gibi, vaka grubunda, paratiroid adenom hacmi ve uzunluğu ile demografik parametreler arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır.

Tablo 8. Vaka grubunda adenom hacmi, boyutu ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon

		Ca	P	PTH	Spot iCa/kreatinin	Albumin
Adenom hacmi(mm ³)	r	,119	-,375*	,251	,249	-,160
	p	,530	,041	,197	,185	,397
Adenom uzunluğu(cm)	r	,076	,217	,454*	,016	-,137
	p	,688	,248	,015	,938	,469

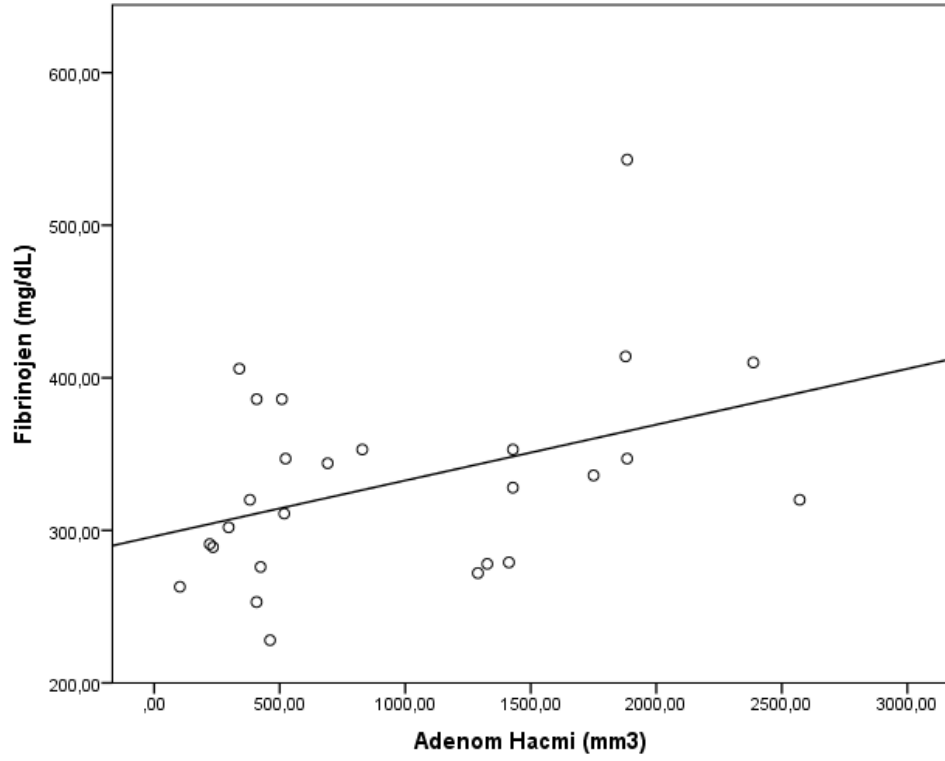
*. Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlı

Vaka grubunda paratiroid adenom hacmi ve boyutu ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki tablo 8’ de görülmektedir. Adenom hacmi ile fosfor düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon gözlenmiştir (p:0.04). Adenom uzunluğu ile PTH arasında ise anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir (p:0.15) .

Tablo 9. Vaka grubunda adenom hacmi, boyutu ve laboratuvar parametreleri ile laboratuvar sonuçları arasındaki korelasyon

		aPTT	Fibrinojen	INR	PROT-C	PROT-S	AT-III	Sistolik KB	Diastolik KB
Adenom hacmi(mm3)	R	- ,029	,406*	,118	-,318	,060	,075	,002	,007
	P	,879	,040	,534	,185	,763	,231	,993	,972
Adenom uzunluğu(cm)	R	,025	,286	,094	,273	,064	,067	,049	,141
	P	,894	,156	,620	,258	,745	,252	,795	,457
Ca++ Düzeyi	R	-,008	,009	,162	,046	,086	,074	,343**	,214
	P	,953	,516	,532	,217	,765	,312	,007	,101
PTH Düzeyi	R	,036	,216	,003	,098	,244	,097	,408**	,084
	P	,787	,120	,982	,535	,078	,126	,001	,504

Tablo 9 ve şekil 6 da görüldüğü gibi vaka grubunda adenom hacmi ile fibrinojen arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenmektedir (r:0,40, p:0,04). Ayrıca Ca ve PTH düzeyi ile sistolik kan basıncı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla p: 0,00, p: 0,00).



Şekil 6. Adenom Hacmi ile Fibrinojen Düzeyi Korelasyon Grafiği

4.TARTIŞMA

Hiperparatiroidizm paratiroid dokudan fazla miktarda parathormon (PTH) salgılanmasına denir. Paratiroid bezlerden birinin otomi kazanarak hiperfonksiyon göstermesine paratiroid adenomu denir ve primer hiperparatiroidizmin %85 ini oluşturur(15). Görülme sıklığı %0,03 civarındadır. 15 yaş altında nadir görülürken 45 yaş üstünde artmaya başlar ve 60 yaş civarında zirve yapar. Kadında 3 kat daha sık gözlenir (46). Aslında olguların 3/4'ünden fazlasında klinik bulgular saptanmamaktadır (47).

Çalışmamızda vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla fibrinojen yüksekliği ve protein –s düşüklüğü ile istatistiksel olarak anlamlı idi. Parametreler arasındaki çoklu değişkenli multi varyant analizinde vaka düzeyi adenom hacmi ile fosfor düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon gözlenmiştir. Adenom uzunluğu ile PTH arasında ise anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir. Ca ve PTH düzeyi ile sistolik kan basıncı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır.

Elbers ve ark. yaptığı çalışmada vitamin D eksikliğine sekonder gelişen hiperparatiroidizmi 54 hastada PT, Aptt, fibrinojen, vwF, FVII, FVIII çalışılmış ve anlamlı farklılık gözlenmemiştir(48). Yorulmaz ve ark.nın yaptığı 25 primer hiperparatiroidizm, 25 sekonder hiperparatiroidizm tanılı hasta ve 25 sağlıklı kontrol grubu alınarak yapılan çalışmada aPTT ve D-dimer düzeyinin sekonder hiperparatiroidizmi hastalarda anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir(49). Literatürde bu konuda çelişkili yayınlar görülmektedir. Çalışmamızda paratiroid adenomlu hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında koagülasyon parametrelerinden D-Dimer, aPTT, INR, Protein-C, AT-III düzeyleri vaka grubu ve kontrol grubu arasında farklılık bulunmamıştır.

Literatür çalışmalarını incelediğimizde, Özçelik ve ark. yapmış olduğu paratiroid adenom hacmi ile preoperatif biyokimyasal verilerinin incelendiği 52 hastalık çalışmada paratiroid hacmi ile PTH düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptandığını, fosfor düzeyi ile korelasyon saptanmadığı görüldü (50). Yine Bindlish ve ark. yaptığı retrospective çalışmada serum PTH düzeyi ile adenom boyutu arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanırken serum P düzeyi ile adenom boyutu arasında korelasyon saptanmamıştır(51).

Çalışmamızda paratiroid adenom uzunluğu ile fosfor düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon gözlenmiştir. Adenom uzunluğu ile PTH arasında anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir. Paratiroid adenom uzunluğu ile pozitif korelasyon gösteren PTH düzeyinin , adenom hacmiyle korelasyon saptanmaması birim başına düşen PTH miktarının artmadığı şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda adenom hacmi ile demografik veriler (sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, VKİ) arasında korelasyon saptanmamıştır. Literatüre baktığımızda bu bulgu desteklenmektedir. Kızılgül ve ark. tarafından yapılan 75 hastanın dahil edildiği çalışmada paratiroid hacmi ile sistolik ve diastolik kan basıncı, VKİ arasında korelasyon saptanmamıştır(52).

Yüksek fibrinojen düzeyleri kardiyovasküler hastalık için majör risk faktörüdür(53). İngiltere’de kardiyovasküler hastalığı olmayan 40 ile 64 yaşları arasında 1494 erkek hastanın 10 yıllık takibini içeren prospektif NPHS (Northwich Park Heart Study) çalışmasında 106 kardiyovasküler olay gözlendi. Fibrinojen düzeyi 290±59 mg/dL ve 315±71 mg/dL olan gruplar karşılaştırıldığında takip süresinin ilk 5 yılı

içerisinde yüksek fibrinojen düzeyi ile kardiyovasküler risk arasında güçlü ilişki olduğu sonucuna varılmıştır(54). ARIC çalışmasında yaşları 45 ile 64 arasında değişen 6297 erkek ve 8180 kadın hasta 5,2 ve 5,5 yıllık takibi sonrasında erkeklerde fibrinojen düzeyi 295 ± 65 mg/dL ile 320 ± 65 mg/dL ve kadınlarda 306 ± 65 mg/dL ile 346 ± 65 mg/dL olan gruplar karşılaştırılmış ve fibrinojenin kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olduğu ispatlanmıştır(55).

Almanya'da gerçekleştirilen PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster Study), ve GRIPS (Göttingen Risk Incidence Prevalence Study) çalışmasında fibrinojenin kardiyovasküler hastalık için bağımsız risk faktörü olduğu sonucu gözlenmiştir. PROCAM çalışmasında yaşları 40–65 arasında değişen daha öncesinde kardiyovasküler hastalığı olduğu bilinmeyen 2044 erkek hasta 6 yıl boyunca takip edilmiştir. Ortalama fibrinojen düzeyi 263 ± 63 mg/dL ve 288 ± 68 mg/dL olan gruplar karşılaştırılmış. GRIPS çalışmasında kardiyovasküler hastalığı olduğu bilinmeyen yaşları 40 ile 60 arasında 5231 erkek hasta 5 yıl boyunca takip edilmiş fibrinojen düzeyi 364 ± 84 mg/dL ile 424 ± 97 mg/dL olan gruplar karşılaştırıldı(56,57).

Almanya'da gerçekleştirilen Resch çalışmasında ise inme geçiren hastalarda hiperfibrinojeninin kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmış. İskoçya'da yapılan SHHS 1, SHHS 2 (Scottish Health Study in Patients with CHD), Fowkes, MONICA çalışmalarında fibrinojen ile kardiyovasküler hastalık ilişkisi araştırılmış. SHHS 1 çalışmasında kardiyovasküler hastalığı olmayan yaşları 40 ile 59 arasında 3930 erkek, 3760 kadın ve SHHS 2 çalışmasında kardiyovasküler hastalığı olan yaşları 40 ile 59 arasında 1163 erkek, 1102 kadın hasta incelenmiş ve 8 yıllık takip süresi sonunda SHHS 1 çalışmasında fibrinojen düzeyi 276 mg/dL ile 287 mg/dL olan ve SHHS 2 çalışmasında fibrinojen düzeyi 290 mg/dL ile 311 mg/dL olan gruplar karşılaştırıldığında fibrinojenin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmış(58). ECAT (European Concerted Action on Trombosis and Disabilities), BIP (Bezafibrte Infaction Prevention Study), Finrisk, PVCMETRA (Prevention cardiovasculaire en Medecine du Travail) çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiş ve fibrinojenin kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır(59,60,61). Birçok çalışma plazma artmış fibrinojen seviyeleriyle iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalıkları, inme ve venöz tromboz arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermiştir (62).

Literatürde paratiroid adenomlu hastalarda fibrinojen düzeyi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda vaka grubunda fibrinojen düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Fibrinojenin bağımsız kardiyovasküler risk olarak gösterilmesi, aterosklerotik kalp hastalığı ve kardiyovasküler komplikasyonlar açısından paratiroid adenomlu hasta takibinde klinisyen açısından uyarıcıdır.

Yaptığımız çalışmada PTH ve Ca⁺⁺ düzeyi ile sistolik kan basıncı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Framingham Kalp Çalışması'nda bildirildiğine göre kan basıncı değerlerinin 130-139/85-89 mmHg arasında olması 120/80 mmHg'nin altında olmasına göre iki kat daha fazla kardiyovasküler ölüm riski yaratmaktadır(63).

Artan PTH ve Ca düzeyleriyle korele olarak yükselen fibrinojen düzeyi ile beraber saptanan sistolik kan basıncı yüksekliği adenom tanılı hastalarda kardiyovasküler artmış risk ile ilişkili olabilir.

Protein S eksikliği olan hastalarda tekrarlayan VTE atakları ortaya çıkmaktadır. Protein S eksikliği bulunan arteriyel tromboemboli çok sayıda olgu bildirimini bulunmakla birlikte büyük çalışmalarda arteriyel tromboemboliyle ilgili kafa karıştırıcı sonuçlar bulunmaktadır. Douay ve ark yaptığı çalışmada iskemik inme geçiren 24 genç erişkinde Protein-S düzeyi çalışılmış ve anlamlı fark saptanmamıştır(64).

Meksikada Martinez ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise 60 iskemik inme tanılı hastada Protein-s, Protein-C, AT-III çalışılmış ve %17 vakada inme bu üç faktörün eksikliğine bağlanmıştır(65).

Kalıtsal trombofililerin, pulmoner emboli ve nüksünde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Turan ve ark. yaptığı çalışmada, pulmoner emboli tanısı konan 90 hasta dahil edilmiş ve trombofili taraması (faktör V Leiden (FVL), protrombin (PTM) G20210A, metilen tetrahidrofolat redüktaz C677T-A1298C, antitrombin III'ün serum seviyeleri, protein C, protein S, faktör VIII ve aktif protein C direncinin mutasyonlarını içermektedir) yapılmış. Pulmoner emboli tekrarı (10 hasta,% 12.2) ile protein S eksikliği arasında anlamlı bir ilişki kurulmuştur(66). Protein C ve S eksikliğinin, tromboemboli gelişme riskini normal popülasyona göre 2-11 kat arasında arttırdığı çalışmalarda gösterilmiştir (65,66).

Hereditör trombofili etkenlerinin değerlendirildiği Önderoğlu ve ark . larının yaptıkları çalışmada protein C ve S eksikliği kontrol grubuna göre anlamlı olarak

yüksek bulunmuştur (67). Coumans ve ark . Protein S eksikliği ile tekrarlayan gebelik kayıpları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir(68).

Literatürde paratiroid adenomlu olgularda protein-s düzeyi çalışmasına rastlanmamıştır. Çalışmamız paratiroid adenomlu hastalarda protein-s düzeyi ile yapılmış ilk çalışma olabilir. Çalışmamızda vaka grubunda Protein- S kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Çalışmamızın eksik yönü, protein-S eksikliği tanısı plasmadaki serbest ya da bağlı protein S bakılarak konabilir. Fakat yaş, cinsiyet, ırk, gebelik gibi birçok nedene bağlı olarak gün içinde bile seviyeleri değişkendir. Sadece antijen seviyeleri bakıldığında tanısı atlanabilir. Sadece aktivite bakıldığında bazı kantitatif protein S eksiklikleri tanınmaz. Aktivite ölçümleri de yanlış negatif sonuç verebilir. Bu yüzden tanıda fonksiyonel (protein S aktivitesi) ve immunolojik (serbest ve total protein S antijeni) laboratuvar testlerinin beraber kullanımı daha uygun olacaktır(69).

Sonuç olarak, paratiroid adenomlu hastalar ve sağlıklı kontroller arasındaki koagülasyon parametreleri değerlendirilmesinde bazı önemli farklılıklar bulduk. Paratiroid adenomu saptanan hastalardaki artmış fibrinojen seviyesi pıhtılaşmaya zemin hazırlayabilir ve fibrinojenin kardiyovasküler hastalık açısından bağımsız risk faktörü olması nedeniyle paratiroid adenomlu hastalarda aterosklerotik ve aterotrombotik komplikasyon riskini artırabilir. Çalışmamızda saptanan paratiroid adenomlu hastalarda Protein-S düzeyi düşüklüğü ise pıhtılaşmaya yatkınlık olabileceğini ve bu hastalarda VTE ve iskemik inme riskinin artabileceğini göstermektedir. Koruyucu tıp alanında sağlanan gelişmelere rağmen kardiyovasküler hastalıklar halen önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Bu bulgulara paratiroid adenomlu hastaların takibinde kardiyovasküler komplikasyon takibi açısından klinisyenlere yol gösterebilir. Bu durumun değerlendirilebilmesi için, daha çok sayıda hasta içeren gruplarla yapılacak yeni çalışmalar konunun açıklığa kavuşmasında yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Nakaoka D, Sugimoto T, Kobayashi T, Yamaguchi T, Kobayashi A, Chihara K. Evaluation of changes in bone density and biochemical parameters after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Endocr J.* 2000 Jun;47(3):231-7. PubMed PMID: 11036865.
- 2-Roberts HR, Stinchcombe TE, Gabriel DA. The dysfibrinogenemias. *Br J Haematol* 2001; **114**: 249– 57
- 3- Dacie and Lewis, Practical Haematology. 9th Edition, Churchill Livingstone 2002.
- 4- Campbell FW, Edmunds LH Jr. Platelet function and cardiopulmonary bypass. In: Gravlee GP, Davis RF, Utley Jr, eds. Cardiopulmonary bypass: Principles and practice. Baltimore, MD: Williams and Wilkins;1993: 407-35.
- 5- Boyle EM, Verrier ED, Spiess BD. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: The procoagulant response. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1549-57.
- 6-Özarmağan S, Tezelman S. “Paratiroid hastalıkları”, G. Kalaycı, (editör): Genel Cerrahi cilt 1. 2002; Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul,sayfa:467-480
- 7-Gregory P. Sadler, Orlo H. Clark. Jon A.van Heerden, David R.Farley. Thyroid and Parathyroid. 8thEdition. Principles of Surgery Chp 36 Parathyroid glands 1999;1694-1710.
- 8- Herrera MF, Gambao-Dominguez. “A Parathyroid Embryology, Anatomy, And Pathology”. InTextbook of Endocrine Surgery1997. Ed: Clarck OH, Duh Q-Y. 1st ed. W.B Saunders Company, Philadelphia,pp: 277-283
- 9- Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R. “Surgical Anatomy Of Human Parathyroid Glands” *Surgery* 1984;95: 14-21
- 10- Mariani G, Gulec SA, Rubello D, Boni G ve ark. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery . *J Nucl Med.* 2003 ;44(9):1443-58
- 11- Sayek D. Temel Cerrahi. Güneş Kitabevi. 2004, 1631-48.
- 12- Kargı A. Endokrin sistem. Çevikbaş U. (çev. ed.) Robins Temel Patoloji. 7.edisyon. İstanbul: Nobel. 2003;742
- 13- Uysal A. Primer hiperparatiroidizm ve hiperkalsemi, sekonder hiperparatiroidizm. Erdoğan G. Ed. Endokrinoloji Temel ve Klinik. 2. baskı. Ankara: NM Medikal,2005; 295-296

14- Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, Udesky J, Silverberg SJ. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Sep;93(9):3462-70. Epub 2008 Jun 10. PubMed PMID: 18544625; PubMed Central PMCID:PMC2567863

15- Correa P, Lundgren E, Rastad J, Akerstrom G, Westin G, Carling T. MEN I polymorphism D418D is associated with sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2002;132 (3): 450-5.

16- Johannessen JV. Parathyroid glands. *Electron microscopy in human medicine* (Johannessen JV). 3th edition, Vol.10. New York, McGraw-Hill, 1981.

17- Juan Rosai, Mosby M.D. *Ackerman's Surgical Pathology*. 8th edition, 569-588, 1996.

18- Lal G, Clark OH. Thyroid, parathyroid, and adrenal. In: Brunicaudi FC, Anderson DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, et al. *Schwartz's Principles of Surgery*. 10th ed. New York: McGraw Hill; 2015. pp.1522-96.

19- Felger EA, Kandil E. Primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43: 417-32. [CrossRef]

20- Tanakol R, Alagöl MF, Yarman S, Tezelman S. 2. Medikal-cerrahi endok-rinoloji mezuniyet sonrası eğitim kursu kitapçığı sayfa: 47-68, Abant, 5-7 Nisan 2002.

21-. Sato H, Abe K, Oshima N, Kawashima A, Moritani M, Mak R, Istihara S, Adachi K. Primary hyperparathyroidism with duodenal ulcer and H.pylori infection. *Internal Medicine* 41 (5): 377-380, 2002.

22- Jansson S, Grimby G, Hange I, Hedman I, Tissel LE., Muscle structure and function before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *European Journal of Surgery* 157: (13-16), 1991

23- der BE, Strigard K, Westbland P, Rolf C, Nordenstrom J. Muscle strength and endurance after surgery for primary hyperparathyroidism. *European Journal of Surgery* 164: 489-494, 1998

24- Soren R. Deutch, Martin B. Jensen, Peer M, Hessov I. Muscular performance and fatigue in primary hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery* 24: 102107, 2000

25- Korun N. Paratiroid glandın cerrahi hastalıkları. 2009-05-13.

URL:http://www.uludaggenelcerrahi.com/dersnot/paratiroid_cerrahisi.doc.

Accessed: 2009-05-13. (Archived by WebCite® at

<http://www.webcitation.org/5gjfpkUjF>)

- 26- Judson BL, Shaha AR. Nuclear imaging and minimally invasive surgery in the management of hyperparathyroidism. *J Nucl Med.* 2008;49(11):1813-8
- 27- (Bilezikian JP, Bileberg SJ. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2000;1(4):237-45
- 28- Levine MA. Primary hyperparathyroidism: 7,000 years of progress. *Cleve Clin J Med.* 2005;72(12):1084-5
- 29- Palmer M, Ademi HO, Bergstorm R. Survival and renal function in untreated hypercalcaemia. Population-based cohort study with 14 years of follow-up. *Lancet* 1987;1 (8524): 59-62.
- 30- Chan AK, Duh QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case-control study. *Ann. Surg.* 1995; 222 (3):402-12.
- 31- Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition, D Kasper, E Braunwald, S Huser, D Longo.
- 32- Talpos GB, Bone GH 3rd, Kleerekoper M, Phillips ER. Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: patient description and effects on the SF-36 Health survey. *Surgery*; 128 (6):1013-20, 2000
- 33- Bilezikian JP, Potts Jr JT, Fuleihan Gel-H. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5353- 61.
- 34- Cope O. The Study Of Hyperparathyroidism At The Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1966;274:1174.
- 35- AH Kamal, A Tefferi, RK Pruthi. How to interpret and pursue an abnormal prothrombin time, activated partial thromboplastin time and bleeding time in adults. *Mayo Clin Proc*, 82;7:864- 873,2007.
- 36- Guyton A. C., Hemostaz ve kan pıhtılaşması, Textbook of medical physiology 10th ed., Türkçe Nobel yayınevi 2001, 36: 419-431.
(Donegan E., Miller D.R., Basic of Anesthesia 5th edition, Churchill Livingstone Elsevier, 2007, Türkçesi, Akkaya Ö.T 5. baskı , 2010 güneş kitapçevleri Ankara: 331-356.
- 37- Hoffman M., Monroe D. M., coagulation 2006: a modern view of hemostasis, *Hematol Oncol clin N Am* 2007; 21: 1-11.
- 38- Dacie and Lewis, Practical Haematology. 9th Edition, Churchill Livingstone 2002.
- 39- Hans-Jürgen Kolda. Haemostasis. Basel, Pentapharm Ltd.; 2001: 1.

- 40- Gordon MJ: Maternal physiology in pregnancy. In Gabbe GG, Niebyl JR, Simpson JL, eds. *Obstetrics Normal and problem pregnancies*. 4th ed. 2002: 63-92.
- 41- Griffin JH. Control of coagulation reactions. In: Beutler E, Lichtman MA., eds. *Williams Hematology*. 6th ed. McGraw-Hill, 2000: 1435-49.
- 42- Dahlback B. The protein C antikoagulant system: Inherited defects as basis for venous Thrombosis. *Thromb Res* 1995; 77: 1.
- 43- D'Angelo A, Vigano-D'Angelo S Esmon CT, Comp PC. Acquired defficiencies of proteinS. Protein S activity during oral anticoagulation, liver disease and disseminated intravascular coagulation. *J Clin Invest* !988;81: 1445-52.
- 44- Charles JL. Heritable coagulopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54: 754-765.
- 45-(Griffin J Evatt B, Zimmerman T, Kleis A, Widerman C. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease. *J Clin Invest* 1981; 68: 1370.
- 46-http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_yayinlar/11_12083_Metabolik_Hast.pdf
- 47- Bushinsky DA, Coe FL, Moe OW. Nephrolithiasis. In Barry M. Brenner (ed): *Brenner & Rector's The Kidney*, 8th ed. Saunders, Philadelphia, USA, 2008, p: 1299
- 48-. Elbers, L., Wijnberge, M., Meijers, J., Poland, D., Brandjes, D., Fliers, E., & Gerdes, V. (2018). Coagulation and fibrinolysis in hyperparathyroidism secondary to vitamin D deficiency. *Endocrine connections*, 7(2), 325–333. doi:10.1530/EC-17-0249).
- 49- Yorulmaz G, et al: Hyperparathyroidism and Platelet Functions. *Turk J Hematol* 2016;33:293-298
50. Özçelik S, Baş S, Çelik M, Temiz S, Özçelik M, Güneş P, Cengiz H, Tütüncü Y, Gözü HI. Relationship of parathyroid adenoma volume with preoperative biochemical parameters. *J Surg Med*. 2019;3(1):1-3.
- 51- Bindlish V, Freeman JL, Witterick IJ, Asa SL. Correlation of biochemical parameters with single parathyroid adenoma weight and volume. *Head Neck*. 2002;24:1000-3.
52. Kizilgul M, Caliskan M, Ucan B, Sencar E, Sakiz D, Cakal E, et al. The association of adenoma size with the biochemical parameters and cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism. *Middle East Medical Journal*. 2018;10:11-2.
- 53- Ernst E., Resch K. L. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: A metaanalysis and review of the literature. *Ann Intern Med*. 1993;118:956–963

- 54- Ernst E. Plasma Fibrinogen- An Independent cardiovascular risk factor. *J. Internal Medicine* .227:365,1990
- 55- Meade TW, Brozovic M, Chakrabarti RR, Haines AP, Jameson JD, Mellows S, Miller GJ, North WRS, Striling Y, Thompson SG. Haemostatic function and ischemic heart disease: The Northwick park heart study. *Lancet*. 1986;I:533– 537
- 56- Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 1997;96:1102–1108
- 57- Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk: Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:54
- 58- Cremer P, Nagel D, Labrot B, Mann H, Muehle R, Elster H, Seidel D. Lipoprotein Lp(a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL Cholesterol and other risk factors: Results from the prospective Gottingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS). *Europ J Clin Invest*. 1994;24:444–453
- 59- Woodward M, Lowe GDO, Rumley A, Tunstall-Pedoe. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease and mortality in middle-aged men and women: Scottish Heart Health Study. *Eur Heart J*. 1998;19:55– 62. 1376 Plasma Fibrinogen Predicts Cardiovascular Risk
- 60- Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, van de Loo J, for the European Concerted Action on Thrombosis, and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med*. 1995;332:635– 641
- 61- Thompson SG, Calori G, Thomson JM, Haverkate F, Duckert F. The Impact of Sequential quality assessment exercises on laboratory performance: The Multicentre ECAT Angina Pectoris Study. Report from the European Concerted Action on Thrombosis, and Disabilities (ECAT). *Thromb Haemost*. 1991;65:149 –152
- 62- Benderly M, Graff E, Reicher-Reiss H, Behar S, Brunner D, Goldbourt U, for the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. Fibrinogen is a predictor of mortality in coronary heart disease patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:351–356
- 63- Li ZL, Chen XM, Yang LC, Deng XL, Fu SH, Cai LL, Zhou Y, Chen J, Bai J, Cong YL. Effects of extracellular calcium concentration on platelets aggregation, coagulation indices and thromboelastography. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2010;90:1547-1550.

64- Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of highnormal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001;345:1291-7

65- Douay X, Lucas C, Caron C, Goudemand J, Leys D. Antithrombin, protein C and protein S levels in 127 consecutive young adults with ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 1998;98:124-7

66-H R Martinez, R A Rangel-Guerra, and L J Marfil -. Ischemic stroke due to deficiency of coagulation inhibitors. Report of 10 young adults Originally published 1 Jan 1993 *Stroke*. 1993;24:19–25

67-Turan O, Ündar B, Günay T, Akkoçlu A. Blood Coagul Fibrinolysis. 2013 Mar;24(2):140-9. doi: 10.1097/MBC.0b013e328359db0e

68- Onderoglu L, Baykal C, Al RA, Demirtas E, Deren O, Gurgey A: High frequency of thrombophilic disorders in women with recurrent fetal miscarriage. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006, 33(1):50-4

69-Charles JL. Heritable coagulopathies in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:754-765).

parathyroid glands. *Acta Chir Scand Suppl*. 1968;389:1-120.

70. - Furie B, Furie BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med* 1992; 326: 800-6.