



TÜRKİYE
ENDOKRİNOLOJİ VE
METABOLİZMA
DERNEĞİ

PARATİROİD HASTALIKLARI

Editör

Prof. Dr. Bekir ÇAKIR



Editör Yardımcıları

Prof. Dr. Reyhan ERSOY

Prof. Dr. Cevdet AYDIN

Prof. Dr. Didem ÖZDEMİR

ANKARA 2023



© Copyright 2023

“Paratiroid Hastalıkları” kitabının telif hakları Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği’ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

Kitapta kullanılan kelebek resimlerinin telif hakkı Konya Selçuklu Belediyesi Başkanlığı Tropikal Kelebek Bahçesi’ne aittir. Kullanım izni için Konya Selçuklu Belediyesi Başkanlığı’na teşekkürlerimizi sunarız.

Kelebeğin Adı ve Özellikleri:

Caligo memnon (Giant Owl) (Baykuş Kelebeği)

Amazon Yağmur Ormanlarında yayılım gösterirler. Latince isimdeki Caligo’nun anlamı karanlıktır, şafak vaktine ve havanın kararmasına yakın aktifler. Baykuş kelebeği denilmesinin sebebi ise Kanat alt yüzeyindeki desenin bir baykuşun gözünü andırmasından dolayıdır. Ergin kelebek çürük meyve ile beslenir. Kanat genişliği 110 mm – 130 mm kadardır, bazen 150 mm’e kadar ulaşabilir.

ISBN	E-ISBN
978-625-6965-88-1	978-625-399-041-1
Kitap Adı	Yayıncı Sertifika No
Paratiroid Hastalıkları	47518
Editör	Baskı ve Cilt
Prof. Dr. Bekir ÇAKIR ORCID iD: 0000-0001-7526-8827	Vadi Matbaacılık
Yayın Koordinatörü	Bisac Code
Yasin DİLMEN	MED045000
Sayfa ve Kapak Tasarımı	DOI
Akademisyen Dizgi Ünitesi	10.37609/akya.2451

Kütüphane Kimlik Kartı

Paratiroid Hastalıkları / editör Bekir Çakır.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2023.
428 s. : rnk. resim, şekil, tablo. ; 195x275 mm.
Kaynakça var.
ISBN 9786256965881
1. Tıp--Paratiroid

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM
Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A Yenışehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

Değerli Meslektaşlarım,

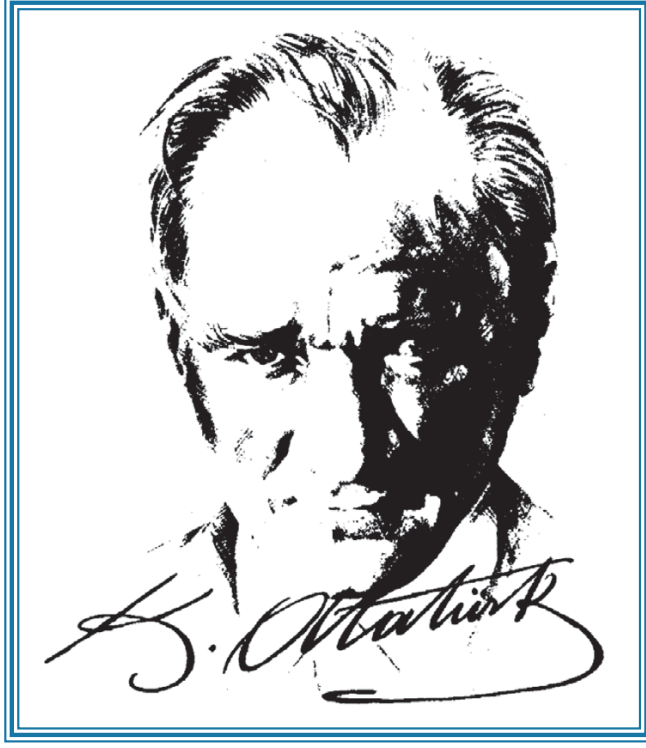
Paratiroid hastalıkları, Diabetes Mellitus ve tiroid hastalıklarından sonra endokrinoloji ve metabolizma bilim dalı ile ilgilenenlerin en sık karşılaştığı hastalıklardır. Biyokimyasal tetkiklerin ve görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasındaki artış, birçok hastalıkta olduğu gibi paratiroid patolojilerinin de daha sık ve daha erken saptanmasını sağlamıştır. Ek olarak görüntüleme yöntemlerinin gün geçtikçe daha fazla kullanılması sonucu boyun bölgesine cerrahi girişimler, özellikle tiroid cerrahilerinin sıklığını artırmakta, bu da hipoparatiroidi riskini doğurmaktadır.

Bu kitap, paratiroid hastalıklarına güncel bir bakış açısı getirmek amacıyla hazırlanmıştır. Bu amaçla paratiroid bezlerin anatomisi, fizyolojisi gibi temel öğelerden başlayarak, paratiroid bezleri ilgilendiren her türlü patoloji ve tedavi yöntemleri ele alınmaya çalışılmıştır.

Paratiroid hastalıkları her ne kadar esas olarak iç hastalıkları ve endokrinoloji ve metabolizma hastalıklarının konusu olsa da, nükleer tıp, radyoloji, genel cerrahi, kulak burun boğaz, aile hekimliği, başta olmak üzere birçok branşı ilgilendirir. Ayrıca, birçok hekim paratiroid hastalığı olan hastalar ile farklı şikayetleri nedeniyle karşılaşabilir veya gerek laboratuvar gerek görüntüleme tetkiklerinde paratiroid bezlerle ilgili patolojik sonuçlara rastlayabilir. Çocuklarda, gebelerde, geriatric hastalarda paratiroid hastalıklarının tanı, tedavi ve izlemleri, ayrı bölümler olarak yazılarak değişik branşlardaki yaklaşımların ortaya konulması kitabı daha da zenginleştiren konu başlıkları olmuştur. Farklı durumlarda izlenmesi gereken yolun bilinmesi hayati önem arz edebilir. Bundan dolayı, bu kitabın endokrinologlar yanında tüm hekimler için faydalı bir kaynak olmasını umuyorum.

Bu kitabın hazırlanmasında destek veren tüm yazarlara, vakit ayırarak yazıları değerlendiren ve belirli bir standart oluşturmak için çalışan editör yardımcıları Prof. Dr. Reyhan Ersoy, Prof. Dr. Cevdet Aydın ve Prof. Dr. Didem Özdemir'e; kitabın basım ve dağıtımına verdikleri desteklerden dolayı Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Başkanı Sayın Prof. Dr. Ayşegül Atmaca ve Yönetim Kurulu'nun üyelerine teşekkür ederim.

Saygılarımla,
Prof. Dr. Bekir ÇAKIR



***“BÜYÜK İŞLER, MÜHİM TEŞEBBÜSLER; ANCAK,
MÜŞTEREK MESA-İ İLE KABİL-İ TEMİNDİR.”***

MUSTAFA KEMAL ATATÜRK, 1925

Teşekkür

Elektronik ortamın sağladığı pratik olanaklar günümüzde tıbbi kitap ve basılı periyodik yayınları neredeyse unutturacak. Öğrenim ve meslek hayatımızın bir bölümünde ders notları, teksirler, ikinci-beşinci el kitaplarla 1950’lerde tıp eğitimine başlayan bizim nesil biraz şaşkın, birazda kıskanç durumda. Yerli ve yabancı kitaplar ve periyodiklere bir de elektronik ortam katılmış.

Elimde “PARATİROİD HASTALIKLARI” isimli bir kitap var. Biz paratiroid glandını İç Hastalıkları kitaplarında 2-3 sahifedeki bilgilerden öğrenirdik. İlk geniş bilgiyi 1961 yılında hocam rahmetli Prof. Dr. Selahattin Koloğlu’nun “Endokrinoloji” isimli kitabında bulduk. Şimdi ise çok geniş hacimli ve yenilikçi bilgilerin toplanmış olduğu bu kitap elimizde mevcut.

Bu bilgilere bakıp geçmişe döndüğümde; travmasız multipl kırıklar, tetanik yakınmalar, garip tanı ve ayırıcı tanı yöntemleri, lokalizasyon imkanlarının olmayışı, cerrahi girişimin güçlük ve başarısızlıkları, kimi zaman çaresizlikleri hatırlıyorum.

65 yıllık *Tıp öğrenimimde* 55 yılımı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıklarına verdim. Yeni yayınlara baktıkça henüz öğrenemediğim ve asla öğrenemeyeceğim çok şeylerin olduğunu görüyorum.

Değerli Prof. Dr. Bekir Çakır’ın editörlüğünde kıymetli meslektaşlarının katkılarıyla hazırlanan “PARATİROİD HASTALIKLARI” kitabı bu görüşüme yeni bir kanıt oldu. Özenle hazırlanmış hacimli bir kitapta toplanmış Paratiroid Glandı’na ait bilgiler, okuyucular için değerli bir kaynak olacaktır.

Bu vesile ile kitap ve basılı periyodiklerin bilimsel, hatta tüm hayatımızdaki önemini vurgulamak istiyorum. Elektronik ortamda bilgiye çabuk ve kolay erişebilirsiniz. Bu açıdan değerlidir. Fakat kitap ve basılı periyodiklerin yerini asla alamazlar.

Bu başarılı kitap için emeği geçenleri kutluyor, meslektaşlarıma bu kaynak kitaptan yararlanmalarına ve kendilerinin de kaynak yaratma çalışmalarını konusunda gayret göstermelerini öneriyorum.

Prof. Dr. Gürbüz ERDOĞAN

Yazarlar

Yazarlar soyisime göre alfabetik sıralanmıştır


Prof. Dr. Ersin AKARSU

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD.,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD.

 0000-0003-2786-6616

Doç. Dr. Ayşegül AKSOY ALTINBOĞA

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Patoloji AD, Sitopatoloji Yan Dal Uzmanı

 0000-0003-1484-7619


Prof. Dr. Ayşegül ATMACA

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.

 0000-0001-6326-6365

Prof. Dr. Zehra AYCAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları AD., Çocuk Endokrinolojisi BD.

 0000-0003-4584-2976

Prof. Dr. Cevdet AYDIN

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.

 0000-0003-1552-706X


Doç. Dr. Ömer BAYIR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir
Hastanesi, Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi
Kliniği

 0000-0001-9445-6129


Doç. Dr. Hüsnüye BAŞER

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.

 0000-0002-6371-2959


Prof. Dr. Mustafa CESUR

Ankara Güven Hastanesi,
Endokrinoloji Metabolizma Hastalıkları Kliniği

 0000-0002-1029-2604

Prof. Dr. Erman ÇAKAL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir
Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Kliniği

 0000-0003-4455-7276

Prof. Dr. Bekir ÇAKIR

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.

 0000-0001-7526-8827

Doç. Dr. Bülent ÇEKİÇ

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Girişimsel Radyoloji Kliniği,

 0000-0001-5031-5260

Doç. Dr. Ayşegül GÜRSOY ÇORUH

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD.

 0000-0002-8638-8688


Prof. Dr. Ahmet DİRİKOÇ

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.

 0000-0002-1315-8208


Prof. Dr. Şenay SAVAŞ ERDEVE

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Şehir
Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği,

 0000-0002-4164-5089


Prof. Dr. Murat Faik ERDOĞAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD.,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD.

 0000-0002-0867-6393

Prof. Dr. Osman ERSOY

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD., Gastroenteroloji BD.

 0000-0002-1364-5962

Prof. Dr. Reyhan ERSOY

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.

 0000-0002-7437-1176


Prof. Dr. M. Eda ERTÖRER

Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma
Merkezi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları BD.

 0000-0001-7357-8709

Prof. Dr. Sibel GÜLDİKEN

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD.,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD.

 0000-0002- 3400-1795

Prof. Dr. Sevim GÜLLÜ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD.,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD.

 0000-0002-0955-0717

Doç. Dr. Filiz EKŞİ HAYDARDEDEOĞLU

Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma
Merkezi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları BD.

 0000-0002-0179-9673


Prof. Dr. Seyfettin İLGAN

Ankara Güven Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği

 0000-0002-4939-8721


Doç. Dr. Narin NASIROĞLU İMGA

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
AD., Ankara Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve
Metabolizma Hastalıkları Kliniği

 0000-0001-8013-230X

Doç. Dr. Fatma Dilek DELLAL**KAHRAMANCA**

Ankara Şehir Hastanesi
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği

 0000-0003-0755-4543

Doç. Dr. Muhammed KIZILGÜL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir
Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları
Kliniği

 0000-0002-8468-9196

Prof. Dr. Mehmet Hakan KORKMAZ

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Kulak Burun Boğaz AD.

 0000-0001-8732-3061


Prof. Dr. Didem ÖZDEMİR

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.

 0000-0001-7826-9059

Prof. Dr. Elif ÖZDEMİR

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nükleer Tıp AD.

 0000-0002-9142-8752


Doç. Dr. Berna EVRANOS ÖĞMEN

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.

 0000-0002-1848-888X


Doç. Dr. Elif PEKER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD.

 0000-0003-3585-6848


Doç. Dr. Şefika Burçak POLAT

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.

 0000-0002-7729-5586


Doç. Dr. Fatma Neslihan ÇUHACI SEYREK

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.

 0000-0003-1042-3640


Doç. Dr. Kamile SILAY

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD., Geriatri BD.

 0000-0003-0384-4957

Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN

Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma BD.

 0000-0002-6231-0034


Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD., Medikal Onkoloji BD.

 0000-0001-7021-6139


Doç. Dr. Uğur ÜNLÜTÜRK

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD.,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD.

 0000-0002-5054-1396

Doç. Dr. Abbas Ali TAM

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma
Hastalıkları BD.

 0000-0003-4552-1603

Prof. Dr. Oya TOPALOĞLU

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, İç Hastalıkları
AD., Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD.

 0000-0003-2501-935X

Prof. Dr. Bülent YALÇIN

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları AD., Medikal Onkoloji BD.

 0000-0002-4431-8948

Prof. Dr. Ayşe Filiz YAVUZ

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

 0000-0003-3699-7757

Prof. Dr. Dilek GOGAS YAVUZ

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları
AD., Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD.

 0000-0002-0075-6313

İçindekiler

Bölüm 1

Paratiroid Bezler: Embriyoloji,
Anatomi, Histoloji1
Prof. Dr. Ersin AKARSU

Bölüm 2

Paratiroid Hormon ve Paratiroid
Hormon İlişkili Peptid9
Doç. Dr. Uğur ÜNLÜTÜRK

Bölüm 3

Kalsiyum Duyarlı Reseptör ve
İlgili Bozukluklar 21
Prof. Dr. Cevdet AYDIN
Doç. Dr. Fatma Neslihan ÇUHACI SEYREK

Bölüm 4

Kalsiyum, Fosfor, Magnezyum: Kimyasal
Özellikleri ve Metabolizmaları..... 47
Prof. Dr. Oya TOPALOĞLU

Bölüm 5

Paratiroid Hastalıkları Sitolojisi
ve Patolojisi.....59
Doç. Dr. Ayşegül AKSOY ALTINBOĞA

Bölüm 6

Paratiroid Hastalıklarında
Ultrasonografi..... 71
Prof. Dr. Bekir ÇAKIR

Bölüm 7

Paratiroid Hastalıklarının Preoperatif
Değerlendirmesinde Endoskopik
Ultrasonografi.....115
Prof. Dr. Osman ERSOY

Bölüm 8

Paratiroid Hastalıklarında Radyonüklid
Görüntüleme Yöntemleri119
Prof. Dr. Elif ÖZDEMİR

Bölüm 9

Paratiroid Hastalıklarında Kesitsel
Görüntüleme 127
Doç. Dr. Ayşegül GÜRSOY ÇORUH
Doç. Dr. Elif PEKER

Bölüm 10

Hiperkalsemi Ayırıcı Tanısı135
Prof. Dr. Murat Faik ERDOĞAN

Bölüm 11

Primer Hiperparatiroidi: Patogenez.....143
Doç. Dr. Muhammed KIZILGÜL
Prof. Dr. Erman ÇAKAL

Bölüm 12

Primer Hiperparatiroidi: Epidemiyoloji,
Klinik ve Tanıya Gidiş.....153
Doç. Dr. Hüsniye BAŞER
Prof. Dr. Reyhan ERSOY

Bölüm 13

Primer Hiperparatiroidi Tedavisinde
Güncel Durum ve Gelecek Tedaviler 169
Prof. Dr. Mustafa CESUR
Prof. Dr. Seyfettin ILGAN

Bölüm 14

Asemptomatik Primer
Hiperparatiroidi.....183
Prof. Dr. Didem ÖZDEMİR

Bölüm 15

Hereditör Primer Hiperparatiroidi.....197
Prof. Dr. Sibel GÜLDİKEN

Bölüm 16

Normokalsemik Primer
Hiperparatiroidizm 209
Doç. Dr. Şefika Burçak POLAT
Prof. Dr. Ahmet DİRİKOÇ

Bölüm 17

Primer Hiperparatiroidi ve D vitamini.....223
Prof. Dr. İbrahim ŞAHİNİ

Bölüm 18

Sekonder ve Tersiyer
Hiperparatiroidi..... 227
Doç. Dr. Şefika Burçak POLAT
Prof. Dr. Abbas Ali TAM

Bölüm 19

Paratiroid Karsinomu235
Doç. Dr. Abbas Ali TAM
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR
Prof. Dr. Bülent YALÇIN

Bölüm 20

Hiperkalsemi Acil Tedavisi243
Doç. Dr. Fatma Dilek DELLAL KAHRAMANCA

Bölüm 21

Paratiroid Cerrahisi 259
Doç. Dr. Ömer BAYIR
Prof. Dr. Mehmet Hakan KORKMAZ

Bölüm 22

Paratiroid Hastalıklarının Cerrahi
Dışı Ablasyon Tedavileri315
Doç. Dr. Berna EVRANOS ÖĞMEN
Doç. Dr. Bülent ÇEKİÇ

Bölüm 23

Hipokalsemi Ayırıcı Tanısı.....339
Doç. Dr. Narin NASIROĞLU İMGA

Bölüm 24

Hipoparatiroidi: Etiyoloji, Klinik
ve Tanıya Gidiş.....347
Prof. Dr. Dilek GOGAS YAVUZ

Bölüm 25

Psödohipoparatiroidizm353
Prof. Dr. Sevim GÜLLÜ

Bölüm 26

Hipoparatiroidi Tedavisi..... 365
Doç. Dr. Filiz EKŞİ HAYDARDEDEOĞLU
Prof. Dr. M. Eda ERTÖRER

Bölüm 27

Paratiroid Hormon ve Osteoporoz375
Prof. Dr. Ayşegül ATMACA

Bölüm 28

Çocuklarda Paratiroid Hastalıkları381

Prof. Dr. Şenay SAVAŞ ERDEVE

Prof. Dr. Zehra AYCAN

Bölüm 29

Paratiroid Hastalıkları ve Gebelik.....397

Prof. Dr. Ayşe Filiz YAVUZ

Bölüm 30

Geriatrik Hastalarda Paratiroid
Hastalıkları407

Doç. Dr. Kamile SILAY

BÖLÜM 1

PARATİROİD BEZLER: EMBRYOLOJİ, ANATOMİ, HİSTOLOJİ

Ersin AKARSU¹

Giriş

Paratiroid hastalıklarının başarılı yönetimi için bu bezlerin embriyolojisi, anatomi ve histolojisinin bilinmesi oldukça yararlıdır.

Embriyonik farinks, intrauterin gelişimin beşinci-altıncı haftasında, eksternal olarak ekoderm orijinli dört brankial (veya faringeal) yarık ve internal olarak endoderm orijinli beş brankial (veya faringeal) kese tarafından oluşturulur(1-2). Faringeal yarıklar ve keseler tarafından onların aralarında bulunan mesoderm orijinli brankial arkuslarla birlikte brankial aparat oluşturulur. Bu brankial aparat; geride tiroid bezi, paratiroid bezi, timus, ultimobrankial cisim, Östaki borusu, orta kulak ve dış kulak kanalına ilişkin bazı yapıları bırakarak normal involusyona uğrar. Paratiroid bezler, üçüncü ve dördüncü faringeal keselerin dorsal endoderminden gelişir(3-7). Paratiroid bezler yassı bezelye veya yaprak şeklinli, 35-40 gram ağırlığında ve 3-8 mm çaplarında olan ovoid bezlerdir(8-9). Genellikle her bir yanda paratiroid gelişir, fakat bu sayı 2-6 arasındadır, bazı yazarlar bu sayının 12'ye ulaşabileceğini de rapor etmişlerdir. Hastaların %84'ünde bez görü-

lür. Bir kısım hastada olağandan fazla sayıda bez bulunabilmektedir(10-13). Hem alt paratiroidler hem de üst paratiroidler için büyük oranda ayna görüntüsü simetri söz konusudur. Bu suretle örneğin sol taraf bezin bulunması, bunun karşılığı olan sağ bezin tespit edilmesine yardımcı olabilir(1,8-9). Bu bezler oldukça küçüktür. Boyutları normal olduğunda ise bu bezler genellikle çoğu görüntüleme çalışmalarında tanımlanamaz. Buna karşın, paratiroid adenomları ve hiperplazisi oluştuğunda görüntüleme çalışmalarında daha kolay tespit edilirler.

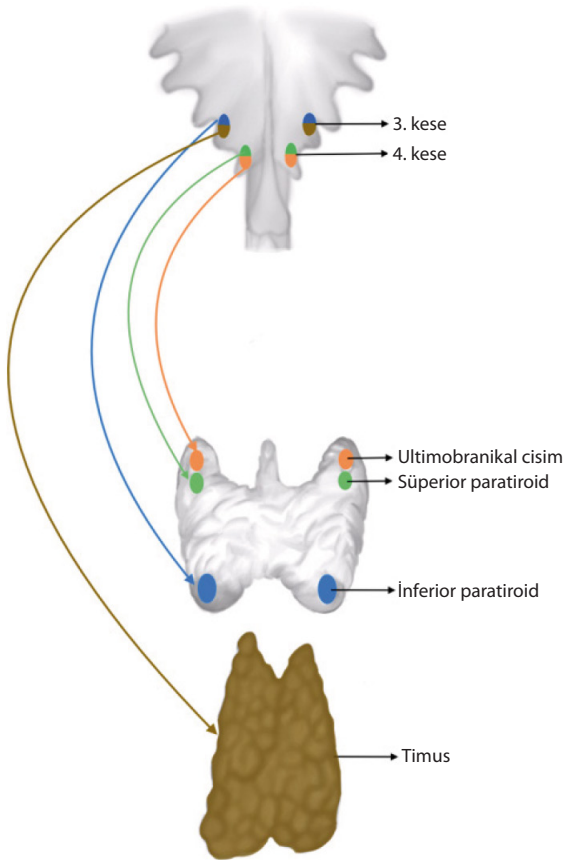
Bu bölümde paratiroid bezlerin embriyoloji, anatomi ve histolojisiyle ilgili bilgiler ayrı ayrı başlıklar altında sunulmuştur.

Embriyoloji

Güncel bulgular insanlarda paratiroid gelişiminin farelerdeki benzer olduğunu göstermiştir. İnsanlarda paratiroid bezler, 3'üncü faringeal kesede timusla ve 4'üncü faringeal kesede kalsitonin üreten parafoliküler hücrelere farklılaşacak olan ultimobrankial cisimle eşzamanlı olarak bilateral paratiroid bezleri oluşturacak şekilde gelişir(1).

¹ Prof. Dr., Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., ersinakrs@hotmail.com

Paratiroid bezler, üçüncü ve dördüncü faringeal keselerin dorsal endoderminden gelişir(3-4). Bu bezler gebeliğin beşinci ve altıncı haftası sırasında gelişmeye ve kaudal olarak göç etmeye başlarlar. Şekil 1’de paratiroid bezlerin üçüncü ve dördüncü faringeal keselerden gelişimi görülmektedir. Üçüncü faringeal kesenin kranial dorsal yüzü inferior paratiroid bezleri oluşturur; timus da üçüncü faringeal keseden oluşur. Bilindiği gibi timus üst mediastene kadar inen uzun bir güzergahta yerleşebilir ve sıklıkla ektopik olarak tespit edilir. Inferior paratiroid bezlerin timusla olan ilişkisi, bu bezlerin değişken pozisyonuna yol açmaktadır. Süperior paratiroid bezler ise tiroid bezinin bir kısmıyla birlikte dördüncü faringeal keseden köken alır ve daha sabit anatomik yerleşim gösterir(5-8).



Şekil 1. Paratiroid bezlerin üçüncü ve dördüncü brankial keselerden embriyolojik gelişimi

Süperior paratiroid bezler, paratiroid IV’ler olarak da bilinir, çünkü dördüncü faringeal kesenin dorsal kanadından kaynaklanır. Dördüncü

faringeal kese ultimobrankiyal cisimi oluşturarak kaudal faringeal kompleksi yapar. Lateral tiroidde bu yakın kökenine bağlı olarak, süperior paratiroidler “tiroid paratiroidleri” olarak da isimlendirilir. Gestasyonel 7. haftada bu bezler farinksle bağlantılarını kaybederler ve kaudale göç ederek tiroid bezine tutunurlar. Daha kısa göç uzunluğu nedeniyle, süperior paratiroidin nihai pozisyonu, inferior paratiroidten daha az değişkendir. Süperior paratiroidler, inferior paratiroidlerden genellikle daha posterior ve medial lokalize olurlar. Nihai olarak bu bezler faringeal duvarla bağlantılarını kaybederek tiroid bezi kaudalinin posterolateral yüzeyine tutunur(9,15).

Inferior paratiroid bezler paratiroid III olarak da bilinir, çünkü üçüncü faringeal kesenin dorsal kanadından gelişir. Ventral kanadından da timus oluşur. Bu bilinen genel orijin, paratiroid III’ün sıklıkla “timik paratiroidler” olarak veya bu iki yapının birlikte paratimus olarak tanımlanmasına yol açmıştır(16). Timus ve paratiroidler gestasyonel 7. haftada farinks ile bağlantılarını kaybederler. Daha sonra timus, paratiroidlerle birlikte kaudal ve medial olarak göç eder, bu yüzden paratiroid III’ler paratiroid IV’lerden daha inferior pozisyonadlardır. Bu paratiroidler timusla bağlantılarını zamanla kaybederler ve tiroidin dorsal yüzeyinde yerleşirler. Inferior paratiroid bezlerin ektopik anatomik yerleşimlerine süperior paratiroidde oranla daha sık rastlanır (15).

Paratiroid Bezi Embriyolojik Gelişiminde Moleküler Olaylar

Paratiroid bezi embriyolojik gelişiminde araştırılan bazı moleküler olaylar mevcuttur. Bu kapsamda paratiroid gelişiminde rol oynadığı tanımlanmış genler için belirli yollar ve etki mekanizmalarıyla ilgili bazı hususlar ortaya konulmuştur. Kolektif olarak bu genler birlikte çalışarak sırasıyla üçüncü ve dördüncü faringeal kese yapılarını oluşturur. Üçüncü ve dördüncü keselerin fonksiyonu HOXA3 (homeobox A3), GCM2 (Glial cell missing2), FOXN1 (Forkhead box protein N1), EYA1 (eyes absent 1), TBX1 (T-box transcription factor) ve PAX9 (Paired box 9) gen-

lerinin etkisiyle düzenlenir. HOXA3 geninde mutasyonlar parsiyel paratiroid ve timus agenezisiyle sonuçlanır. GCM2 paratiroidlerin en erken görülen göstergesi olup, üçüncü ve dördüncü keselerden türetilir. FOXN1 geni timik epitelyal hücrenin kortikal ve medüller epitele farklılaşması için gereklidir. EYA1 de timus ve paratiroid gelişimini etkiler. TBX ve PAX9 üçüncü ve dördüncü faringeal keselerden başarılı bir şekilde timus ve paratiroid gelişimine katkıda bulunur(2,15-19).

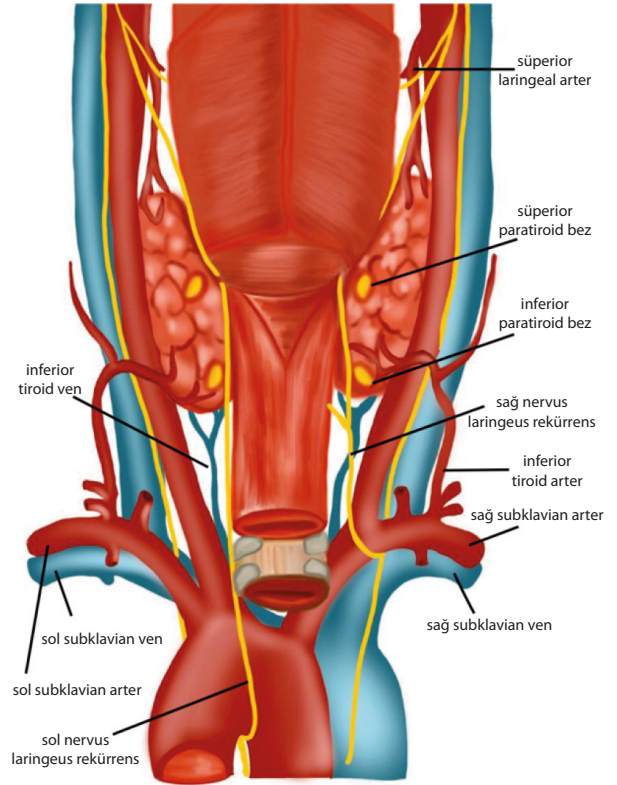
Paratiroid bezlerinin gelişimde transkripsiyon faktörleri gereklidir. Bu bezlerin gelişimi 3'üncü ve 4'üncü faringeal keselerde paratiroid oluşumunda önemli rolü olan transkripsiyon faktörü Gcm2 (Glial cells missing homolog 2) ortaya çıktığı zaman daha da güçlenir. Araştırmalar farelerdeki paratiroid organogenezinde görülene benzer şekilde, Gcm2 pozitif paratiroid hücrelerinin varlığını göstermiştir. Paratiroid hücrelerinin bu küçük kümelenmelerinin insanlarda pek çok paratiroid adenomunun kaynağı olduğu ileri sürülmüştür. Yukarıda sözü edilen genlerden GCMB (Glial-cell missing b), GATA3 (GATA binding protein 3) ve TBX1'de fonksiyon kaybı mutasyonlarının fare çalışmalarından elde edilen verilerle benzer olarak, insanlarda da hipoparatiroidiye sebep olduğu gösterilmiştir(15-19). Halihazırda bu konuların yeni araştırmalar gerektirdiğini belirtmek gerekir.

Anatomi

Paratiroid bezlerin mutad anatomik yerleşimi Şekil 2'de gösterilmiştir.

Süperior paratiroidler, tipik olarak krikoid kırdağın inferior sınırı düzeyinde üst tiroid loplarnın dorsal yüzeyine oturur; krikotiroid eklemi düzeyinde nervus laringeus rekürrens (NLR) ve inferior tiroid arter kesişiminin 1cm kadar yukarısında yerleşiktir. Kısacası, süperior paratiroidler boyunda NLR'nin posterior-süperiorunda dorsal derin planda yerleşir (5-7). Bazen bu bez NLR, inferior tiroid arter veya Zuckerkandl tüberkülü tarafından gizlenmiş olabilir. Hatta tiroid alt polü posteriorunda ve daha inferiorda yerleşmiş olabi-

li. Nadiren olguların %1'inden azında süperior bezler tiroid bezi üst polünün yukarısına yerleşebilir. Süperior paratiroid bezlerin yerleşim yeri nispeten sabittir (9,19). Ektopik yerleşimler traqueoözefageal oluk, posterior mediasten, retroözefageal alan ve karotis kılıfı içinde olabilir. Ayrıca retrofaringeal veya intratiroidal olabilmektedir (20,21).



Şekil 2. Boyun bölgesinin posterior şematik görünümüne göre paratiroid bezlerin anatomisi ve mutad yerleşimi.

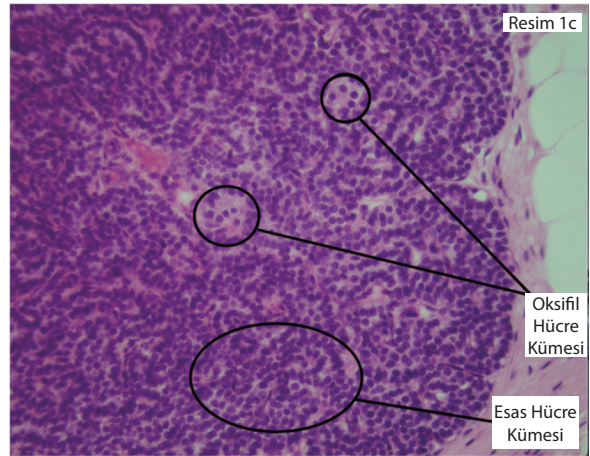
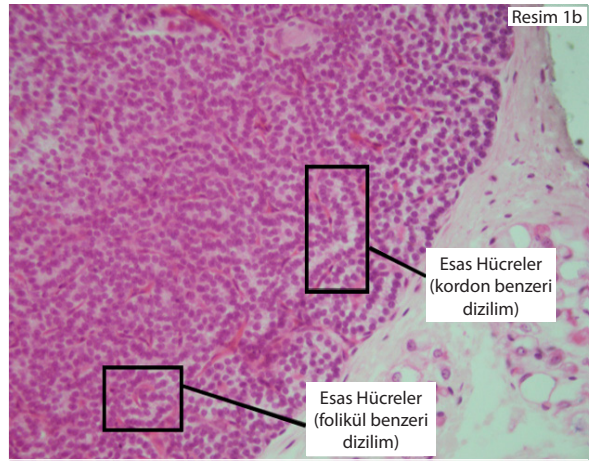
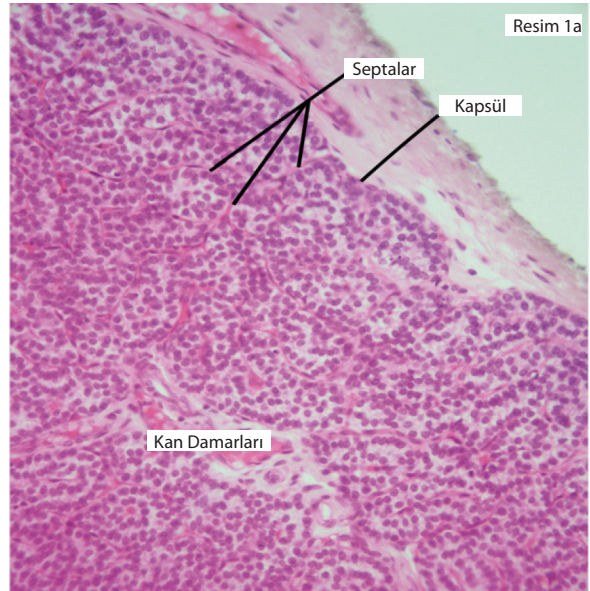
İnferior paratiroid bezler, sıklıkla tirotimik ligamanla yakın birliktelik gösterir. İnför paratiroid bezlerin %50'si tiroid bezinin lateral alt polünün 1cm aşağısında yerleşiktir. Bununla birlikte inferior paratiroid bezler mandibular köşe ve üst mediasten arasında bir yerde lokalize olabilir. İnför paratiroid, genellikle NLR'in anteriorunda süperfisyal ve ventral yerleşiktir(9). İnför bezler perikardın üst sınırına kadar inen geniş bir alan boyunca herhangi bir yerde bulunabilir. Timusla birlikte aşağı doğru göçte inferior bezin yetersiz göçü söz konusu olabilir; bu durum onun karotis bifurkasyonuna ve sıklıkla ektopik timik kalıntı

içine gömülü olarak embriyolojik orijini yakınına yerleşmesiyle sonuçlanır(13,22). İnfierior paratiroid bezlerinin timusa primitif tutunması devam ettiği zaman, bu bezler timik kalıntıların üst kutbuna yakın olarak anterior süperior mediasten seviyesinde bulunabilir. İlâveten, nadiren görülen intratiroidal yerleşim de olabilir(21,23,24).

Paratiroid bezinin arterleri, venleri, lenfatik drenajıyla ve NLR ile komşuluk ilişkisi kısaca aşağıdaki gibidir. Paratiroid bezler oldukça zengin kan akımına sahiptir. Arteryel kan, çoğunlukla inferior tiroid arterinden veya inferior ve süperior tiroid arterleri arasındaki anastomozdan sağlanır. Venöz drenaj genellikle süperior, orta ve inferior tiroid venlerine olur. Bu venler de derin juguler vene dökülür. Paratiroid bezlerin lenfatik drenajı ise tiroid ve timus bezlerinden gelen lenfatiklerle birlikte derin servikal lenf nodlarına ve paratrakeal lenf bezlerinedir (25). Paratiroid bezleri ile NLR arasındaki komşuluk ilişkisi de şekil 2'de görülmektedir. Üst paratiroid bezler sinirin posterior-süperiorunda, alt paratiroidler de sinirin anteriorunda yer alır(26,27).

Histoloji

Paratiroid bezleri genellikle tiroidin arka yüzünde bulunur ve tiroid bezinden ince bir fibröz kapsül ile ayrılırlar. Bezi dıştan çevreleyen bu fibröz kapsülden ince fibröz bantlar çıkar ve bezin içine girerek bezi lobüllere ayırır. Bu fibröz bantları kan damarları, lenfatikler ve sinirler takip ederek içeriye girer. Tiroid bezindeki foliküllerin aksine paratiroid bezinin hücreleri kümeler veya kordonlar şeklinde düzenlenmiş olup zengin kılcal damar ağı ile sarılmışlardır (**Resim 1a, 1b**). Kapsül ve septanın bağ dokusu yağ hücrelerini içerir, bu hücrelerin miktarı yaşlanma ile artış gösterir ve bez ağırlığının %60-70'ini oluşturur. Epitelyal hücre sütunları ve kümelerinden meydana gelmiş olan parankim bir retiküler lif ağı ile desteklenmiştir. Burada da içi kolloid ile dolu folliküllere rastlanabilir. Bu kolloid mukoproteindir ve iyot içermez (28,29).



Resim 1. Paratiroid bezlerin histolojik özellikleri. 1a. Kapsül, septalar, kan damarları 1b. Hücrelerde kordon benzeri ve folikül benzeri dizilim 1c. PTH sentezleyen esas hücreler ve mitokondri bakımından zengin, muhtemelen esas hücrelere dönüşen oksifil hücreler.

Bu bezler, esas hücreler ve oksifil hücreler olmak üzere iki hücre tipinden oluşur(5). Histolojik olarak “esas” hücrelerin farklılaşması embriyonik period sırasında oluşur ve fetal kalsiyum metabolizmasını düzenler, oksifil hücreler ise doğumdan sonra 5-7 yılda meydana gelir(9,10). Esas hücreler hematoksilen eosin boyasıyla koyu mor, oksifil hücreler daha açık pembe görülür. Esas hücreler yuvarlak nükleuslu poligonal şekildedir (30-32). (Resim 1c)

Esas (cheff) hücreler: Embriyonik gelişimle farklılaşan hücrelerdir. Parathormon (PTH) sentez ve salınımından sorumlu olduklarından kapillere yakın yerleşimlidir. Esas hücreler paratiroidlerin fonksiyonel hücreleridir, PTH'nin sentez ve salınımından sorumludurlar. Esas hücreler yaklaşık 7-10 mikron çapa sahiplerdir. Sayıca daha fazla olup bazen açık ve koyu esas hücreler olarak ikiye ayrılırlar. Açık esas hücreler büyük veziküller bir çekirdeğe sahiptir ve birkaç granül içeren sitoplazması soluk renkte boyanır. Koyu esas hücrelerin çekirdeği daha küçüktür ve sitoplazması ince granüllüdür. Koyu esas hücrelerin granülleri elektron yoğunudur ve membranla çevrilidir. Her iki tip esas hücre de glikojen yönünden zengindir. Paratiroid esas hücrelerinin ince yapısı ve salgı vezikülleri, diğer polipeptid salgılayan endokrin hücrelere benzerlik gösterir(30-32).

Esas hücreler, kalsiyum seviyeleri normal olan kişilerde çoğu zaman inaktif olarak bekler. Bu inaktif hücreler kuboidal olarak ayrılır. Bunların aktif esas hücrelerin aksine olarak düşük oranda sekretuar granülleri bulunur. Bu granüller asit fosfataz içerir. Asit fosfataz sadece çapı 400-900nm olan daha büyük sekretuar granüllerde bulunur ve küçük granüllerde daha az belirgindir. Asit fosfataz esas hücrelerin Golgi aparatında da vardır. Ama, bu Golgi aparatı alanları çok az asit fosfataz içeren veya hiç içermeyen paratiroid hormon paketlemesiyle ilişkilidir. Bu esas hücreler kanda düşük kalsiyuma cevap olarak aktifleşirler. Kalsiyum seviyesi düşüklüğü kalsiyum duyarlı reseptörler tarafından algılanır. Aktif esas hücreler inaktif esas hücrelerden daha büyük elektron dansitesine sahiptir. Elektron dansitesi sekretuar gra-

nüller tarafından meydana getirilmektedir. Esas hücrelerin temiz bir sitoplazması vardır (33-34).

Oksifil Hücreler: Esas hücrelerden daha büyük boyutta olan oksifil hücreler karakteristik bir şekilde gruplar halinde bulunur. Bu gruplar birkaç hücreden oluşabileceği gibi daha fazla sayıda hücrelerden de meydana gelmiş olabilir. Oksifil hücreler yeterince anlaşılmalı değildir ve salgılama rolleri söz konusu değildir. Sekonder hiperparatiroidi durumlarında PTH salgıladığını ileri süren çalışmalar vardır. Bu hücreler esas hücrelerden mikroskopik olarak daha büyüktür ve yaş arttıkça daha belirgin hale gelirler. Çekirdekler küçük olup koyu boyanır. İnce granüllere ve çok sayıda mitokondriyonlara sahip olan sitoplazması asidofiliktir. Bu hücreler hemen hemen hiç glikojen içermez, çekirdekleri yuvarlaktır ve genellikle merkezi yerleşim gösterirler. Paratiroid bezinde ender olarak küçük kolloid folliküllerine rastlanır, bunlar yaşlılıkta daha da belirginleşirler. Folliküllerin içerdiği materyal ile tiroid bezi kolloidi arasında fonksiyonel bir ilişki yoktur(5,6,31).

Klinik Korelasyonlar

Aksesuar veya sayıca fazla paratiroid bezler muhtemelen primordial başlangıç bölünmelerinden ziyade bezlerin göçü sırasında oluşan doku fragmentasyonundan kaynaklanır(35). Göç sırasında ana kütlede hücrelerin ayrılması ektopik dokunun mikroskopik kalıntıları ve parçalarının oluşumuna sebep olur. Paratiroid dokusunun rudimenter kalıntıları, boyutu daha büyük olan fazlalık olarak mevcut olan “supernumerary” bezlerden ayırt edilebilir. Rudimenter kalıntılar tipik olarak 5mg'dan daha küçük ağırlıktadır, halbu ki gerçek fazla sayıdaki bezler daha büyüktür ve ortalama 24mg ağırlığa sahip olduğu tespit edilmiştir(16). Primer ve sekonder hiperplazi, embriyolojik parçaların stimülasyonuna bağlı olarak da görülebilir. Paratiroidlerin olmaması (yani <4 bez) otopsi yapılan kişilerin yaklaşık %3'ünde kaydedilir. Paratiroidin olmaması, bu bezler için farklılaşma sırasında primordial hücre yetersizliğinden kaynaklanabilir veya gelişimsel olarak er-

ken paratiroid atrofisinin sonucu olabilir. Ektopik paratiroid bezler hastaların %15-20'sinde görülür. Yaygın ektopik yerleşimler; anterior mediasten, posterior mediasten, retroözefageal ve prevertebral bölgeleri kapsar. Paratiroid bezler ektopik yerleşimde olduğunda bile, lokalizasyonu bir miktar kolaylaştıracak şekilde simetrik bulunabilirler. Ektopik yerleşim, migrasyona yol açan çekim kuvvetleri ve yutma sırasında laryngeal hareket gibi bölgesel dinamikler veya negatif intratorasik basınç etkisiyle ve bezin büyümesine bağlı olarak da oluşabilir(13). Konjenital ektopilere daha çok paratiroid III'lerin migrasyonundaki anomaliler sebep olur; buna karşın edinsel ektopiler genellikle paratiroid IV'leri etkiler. Bazı olgularda, tiroid kapsülüne yapıştıktan sonra, paratiroidler tiroid bezine girebilir ve oraya gömülebilir. Bu durum intratiroidal paratiroid beziyle sonuçlanır. Bu olayın neden kaynaklandığı henüz aydınlanmamıştır. Hem paratiroid III hem de paratiroid IV'ler veya olağan sayıdan fazla bezler de intratiroidal olarak bulunabilir(36). Son olarak, DiGeorge sendromu; konjenital timik aplazi ve paratiroid bezlerin yok-

luğu olarak kendini gösterir. Bu sendrom üçüncü ve dördüncü faringeal keselerin farklılaşma yetersizliğinden kaynaklanır. DiGeorge sendromunda birinci arkus yapılarının anormal gelişimi nedeniyle fasiyal anormallikler bulunabilir. Bununla ilgili herhangi bir genetik sebep bilinmemekle birlikte bazı teratojenler varsayılan mekanizmadır. Semptomlar neonatal tetani ve bozulmuş selüler immunitéyle ilgilidir(37).

Sonuç

Paratiroid bezlerin embriyolojik, anatomik ve histolojik özelliklerinin bilinmesi onlarla ilgili hastalıkların tanı ve tedavisine yaklaşımda faydalıdır. Paratiroid bezinin gelişiminde rol oynadığı düşünülen genler ve moleküllerle ilgili belirli yolların ve etki mekanizmalarının detaylı ortaya konulması bu bezlerle ilgili hastalıklara bakış açısını geliştirecektir. Paratiroid bezlerin gelişimine, varyasyonları yansıtan anatomik yerleşimlere ve görüntülere aşına olmak, doğru klinik değerlendirmeye yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Peissig K, Condie BG, Manley NR. Embryology of the parathyroid glands. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2018;47:733-742.
2. Frisdal, A. and Trainor, P.A. Development and Evolution of the Pharyngeal Apparatus. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology*, 2014;3:403-418.
3. Grevellec, A. and Tucker, A.S. The Pharyngeal Pouches and Clefts: Development, Evolution, Structure and Derivatives. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 2010;21: 325-332.
4. Mirilas, P. Lateral Congenital Anomalies of the Pharyngeal Apparatus: Part I. Normal Developmental Anatomy (Embryogenesis) for the Surgeon. *American Journal of Surgery*, 2011;77: 1230-1242.
5. Policeni BA, Smoker WRK, Reede DL. Anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands. *Semin Ultrasound CT MR*. 2012;33:104-114.
6. Fancy T, Gallagher D, Hornig JD. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(2):221-7.
7. [http:// www.thyroidmanager.org/wp-content/uploads/2011/06/35-8.png](http://www.thyroidmanager.org/wp-content/uploads/2011/06/35-8.png)
8. Hinson AM, Stack Jr BC. Applied Embryology, Molecular Genetics, and Surgical Anatomy of the Parathyroid Gland. In: Stack Jr BC, Bodenner DL (eds.), *Medical and Surgical Treatment of Parathyroid Diseases*, Springer International Publishing, Switzerland 2017;17-25.
9. Scharpf J, Randolph G: Thyroid and parathyroid glands, chapter 33. In: KJ Lee's, Chan Y, Goddard JC, editors. *Essential Otolaryngology*. ed 11. McGraw Hills Company Ltd. 2015.
10. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. 163, 169-189.
11. Som PM, Curtin HD: *Head and Neck Imaging* (ed 4). St Louis, MO, Mosby, 2003
12. O'Rahilly R, Müller F. *Human Embryology and Teratology* (ed 2). New York, NY, Wiley-Liss, 1996
13. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R: Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 1984;95(1):14-21.
14. Phitayakorn R, McHenry CR. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *Am. Surg* 2006;191(3):418-423.
15. Gordon J, Bennett AR, Blackburn CC, Manley NR. Gcm2 and Foxn1 mark early parathyroid- and thymus-specific domains in the developing third pharyngeal pouch. *Mech Dev* 2001;103(1-2):141- 143.
16. Mohebbati A, Shaha AR: *Anatomy*

- of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clin Anat* 2012; 25:19-31.
17. Randolph GW, Grant CS, Kamani D. Principles in surgical management of primary hyperparathyroidism. In: Randolph GW, editor. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013. p.546-66.
 18. Grigorieva IV, Thakker RV. Transcription factors in parathyroid development: lessons from hypoparathyroid disorders. *Ann. Y Acad Sci*. 2011;1237:24-38.
 19. Sadler TW, Langman J: *Langman's Medical Embryology*. ed 10 Lippincott Williams. Wilkins; 2006
 20. Argarwal A, Mishra A, Lombardi C, et al: *Applied embryology of the thyroid and parathyroid glands*. In: Randolph GW, editor. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2012
 21. Lew JL, Solorzano CC: *Surgical management of primary hyperparathyroidism: State of the art*. *Surg Clin. Am* 2009;89:1205-1225.
 22. Henry JF. *Applied embryology of the thyroid and parathyroid glands*. Randolph GW, ed. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Philadelphia: Saunders; 2003;12-20.
 23. Gray SW, Skandalakis JE, Akin JT: *Embryological considerations of thyroid surgery: Developmental anatomy of the thyroid, parathyroids and the recurrent laryngeal nerve*. *Am Surg* 1976;42:621-628.
 24. Proye C, Bizard JP, Carnaille B, Quiévreux JL. Hyperparathyroidism and intrathyroid parathyroid gland. 43 cases. *Ann Chir* 1994;48:501-506.
 25. Randolph GW, Grant CS, Kamani D. Principles in surgical management of primary hyperparathyroidism. In: Randolph GW, editor. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013;546-66.
 26. Uludağ M, Aygün N, İşgör A. Primer Hiperparatiroidizmin Cerrahi Tedavisinde Temel Cerrahi İlkeler ve Cerrahi. *Med Bull Sisi Etfal Hosp* 2019;53(4):337-52.
 27. Henry JF. *Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves*. In: Clark OH, Duh QY, editors. *Textbook of Endocrine Surgery*. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p. 8-14.
 28. Nergiz Y. *Endokrin Sistem*. In: *Histoloji ve Hücre Biyolojisi*. Kierszenbaum AL. (ed). (Demir çeviri editor). Ankara: Palme Yayıncılık; 2006;499-527.
 29. Victor PE. *Di fiore's atlas of histology with functional correlations*. Demir. (ed). 10th edition. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2008;338-41.
 30. Bilezikian J. *The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts*. San Diego: Academic Press. 2015. pp. 23-39.
 31. Ritter CS, Haughey BH, Miller B, Brown AJ. *Differential Gene Expression by Oxyphil and Chief Cells of Human Parathyroid Glands*. *Clin Endocrinol Metab*, August 2012, 97(8):E1499 –E1505.
 32. Ritchie, Judith E.; Balasubramanian, Saba P. *Anatomy of the pituitary, thyroid, parathyroid and adrenal glands*. *Surgery (Oxford)*. 2014; 32(10): 499–503
 33. Shannon, W. Allen; Roth, Sanford I. *An Ultrastructural Study of Acid Phosphatase Activity in Normal, Adenomatous and Hyperplastic (Chief Cell Type) Human Parathyroid Glands*. *The American Journal of Pathology*. 1974; 77(3): 493–506
 34. Thomas J. *Endocrine Toxicology*. Washington DC: CRC Press. 1997; pp. 1–31.
 35. Bahar G, Feinmesser R, Joshua BZ, Shpitzer T, Morgenstein S, Popovtzer A, Shvero J. *Hyperfunctioning intrathyroid parathyroid gland: potential cause of failure in parathyroidectomy*. *Surgery* 2006;139:821-826.
 36. 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, 867-871.
 37. Lackey AE, Muzio MR. *DiGeorge Syndrome*. *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): 11, 2021.

BÖLÜM 2

PARATİROİD HORMON VE PARATİROİD HORMON İLİŞKİLİ PEPTİD

Uğur ÜNLÜTÜRK¹

Paratiroid Hormon

Paratiroid hormonu (PTH), boyunda tiroid bezinin arkasına bitişik olarak yer alan iki çift paratiroid bezi tarafından salgılanan 84 aminoasitlik bir peptittir. Paratiroid bezleri, kemikler, böbrek ve bağırsak ile birlikte PTH aracılı kalsiyum homeostazına katılırlar. PTH intravasküler ve interstisyel sıvılardaki iyonize kalsiyum seviyesini sıkı bir şekilde kontrol eder.

Paratiroid bezlerinin ilk olarak ortaya çıkmaları evrimsel olarak amfibilerin denizden çıkıp, hücre dışı kalsiyum homeostazını sürdürmek için solungaçlara bağımlılıktan kemiğe, bağırsaklara ve böbreğe bağımlılığa geçiş ile birlikte. Sürüngenler, kuşlar ve memelilerde faringeal keselerin endoderminden epitelyal farklılaşma ile paratiroid bezleri gelişir. Balıklarda ayrı olarak paratiroid bezleri olmamasına rağmen, kalsiyum homeostazını etkileyebilen PTH ile ilgili genleri taşırlar (1).

Paratiroid bezi şef hücreleri üç önemli özelliği vardır. Bunlardan birincisi, kan kalsiyumundaki değişikliklere yanıt olarak hızla PTH salgırlar. İkincisi, büyük miktarlarda PTH'ü sentezleyebi-

li, işleyebilir ve depolayabilirler. Üçüncüsü ise paratiroid hücreleri kronik olarak uyarıldığında çoğalabilirler. Bu fonksiyonel özellikler, kalsiyum mevcudiyetindeki değişikliklere sırasıyla kısa, orta ve uzun dönemli adaptasyona izin verir.

PTH, kemik ve böbrekte hücre membranındaki reseptörlerine bağlanır ve kan kalsiyumunu artmasına yol açan sinyal üretilmesini sağlar. PTH ayrıca vitaminin hormonal olarak aktif formu olan 1,25(OH)₂D'nin renal sentezini uyarır. 1,25(OH)₂D kemik ve böbrekten kana kalsiyum akışını uyarmanın yanı sıra beslenme ile alınan kalsiyumun emilimini artırmak için enterositlere etki eder. Kan kalsiyumu ve 1,25[OH]₂D'te yükselme negatif *feedback* etki ile PTH sekresyonunu azaltmak için paratiroid bezler üzerine etki eder (2).

Paratiroid Hormon Biyosentezi ve Sekreyonu

Memelilerde PTH, 115 amino asitlik bir pre-pro-peptid (pre-pro-PTH) olarak sentezlenir, ancak 84 amino asitlik peptid paratiroid bezleri tarafın-

¹ Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma BD., ugurunluturk@gmail.com

dan salgılanır. Genom dizilemesinde ilerlemelerle birlikte, balıklardan insanlara kadar çok sayıda türde PTH geni dizilenmiştir. Bu ön-pro-PTH dizileri, 25 rezidürlü bir “ön” veya sinyal dizisini ve 6 rezidürlü bir “pro” dizisini taşır. Sinyal dizisi, kısa pro dizisi ile birlikte, proteini salgı yoluna yönlendirme işlevi görür. Endoplazmik retikulum zarından geçiş sırasında, sinyal dizisi ayrılır ve hızla yıkılır. Kısa pro dizisinin rolü tam olarak anlaşılmamıştır. Sinyal dizisinin verimli çalışmasına yardımcı olabilir ve habercinin doğru ayrılmasını sağlayabilir (3). Pro sekansın ayrılmasından sonra, matür PTH (1-84) salgı kesecikleri ve granüller içinde konsantre edilir. Morfolojik olarak farklı bir granül alt tipi, hem PTH hem de proteazlar katepsin B ve katepsin H içerir. Proteazların ve PTH'nin salgı granüllerinde bu birlikte lokalizasyonu, muhtemelen paratiroid bezlerinden salgılanan PTH'nin bir bölümünün karboksiterminal PTH parçalarından oluştuğu gözlemini açıklar. PTH'nin amino terminal fragmanları salgılanmaz. PTH'nin karboksiterminal fragmanlarının olası işlevleri hala zayıf bir şekilde karakterize edilmiş olsa da, bu fragmanlar PTH/PTHrP (PTH-ilişkili peptid) reseptörünü aktive etmez. Hiperkalsemi halinde, PTH sekresyonu büyük ölçüde azalır ve salgılananların çoğu karboksiterminal parçalardan oluşur. Dolayısı ile yeni sentezlenen PTH'nin hücre içi parçalanması önemli bir düzenleyici mekanizma olabilir (4,5).

PTH salgılanması için ana düzenleyici sinyal serum kalsiyumdur. İyonize kalsiyumdaki artış, hücre içi depolardan kalsiyum salınımı, hücre zarları ve kanallarından hücre dışı kalsiyumun hücreye akışı yoluyla hücre içi kalsiyumu artırarak PTH salgılanmasını engeller. Bu mekanizma, ürünlerinin salgılanmasını hücre içi kalsiyum tarafından artıran çoğu hücreden farklıdır. Serum kalsiyumu ile PTH arasında sigmoidal bir doz yanıt eğrisinden bahsedilebilir. Paratiroid hücresi hem kan kalsiyum mutlak düzeyine hem de kalsiyum düzeyindeki düşme hızına yanıt verir. Bu nedenle, kan kalsiyumundaki ani bir düşüş sırasında PTH seviyeleri, kalsiyumdaki daha kademeli bir düşüş sırasında olduğundan daha kısa bir sürede

yükselir. Paratiroid hücresinin bu özelliği, ani hipokalsemiye karşı ek koruma sağlar (6).

Paratiroid hücre yüzeyindeki kalsiyum algılayıcı reseptör (CaSR), G protein-bağlı reseptör ailesinin bir üyesidir. Reseptör bir dizi hücre tipinde ifade edilmiştir ve normal paratiroid hücrelerinde olduğu gibi fosfolipaz C'yi (PLC) aktive ettiği ve siklik adenosin monofosfat (cAMP) üretiminin uyarılmasını bloke ettiği gösterilmiştir. CaSR vücutta yaygın olarak eksprese edilir. Böbrek tübüllerinde ve tiroid bezinin kalsitonin üreten hücrelerinde ekspresyonu kalsiyum homeostazına katkıda bulunur (6).

PTH kan seviyelerinin dakikalık regülasyonu iki mekanizma ile açıklanabilir: PTH sekresyonunun CaSR tarafından regülasyonu ve bu regülasyonun depolanmış hormonun hücre içi degradasyonu ile amplifikasyonudur. Daha uzun periyotta ise paratiroid hücresi PTH geninin ekspresyonunu da düzenler. D vitamininin aktif formu olan 1,25(OH)₂D, PTH salgılanması üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olmamasına rağmen, PTH gen transkripsiyonunu önemli ölçüde baskılar. Kalsiyum PTH'nin biyosentezini de düzenler. In vivo çalışmalar, sıçanlarda akut hipokalseminin bir saat içinde PTH mRNA'sında bir artışa yol açtığını göstermektedir. Tersine, hiperkalsemi, PTH mRNA'sında çok az değişikliğe yol açar veya hiç değişikliğe neden olmaz. Bu nedenle normal koşullar altında, PTH biyosentezinin kalsiyum tarafından inhibisyonu, tıpkı PTH salgılanmasında olduğu gibi, maksimum düzeydedir. Paratiroid bezi, kalsiyumdaki düşüşe, artıştan çok daha kolay tepki vermeye hazırdır. Hipokalsemiye yanıt olarak PTH mRNA'sındaki artışın mekanizması ise bilinmemektedir (7).

Fosfat yükselmesi, kan kalsiyumunu ve 1,25(OH)₂D seviyelerini büyük ölçüde düşürerek PTH salgısını uyarır. Ayrıca, fosfatın kan kalsiyumu ve 1,25(OH)₂D üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak PTH salgısını doğrudan artırabildiği gösterilmiştir. Paratiroid hücrelerinin fosfatı algılamak için kullandıkları mekanizmalar bilinmemektedir (8). Önemli bir fosfat düzenleyici hormon olan FGF23, paratiroid hücrelerinde FGF

reseptörü-1'i ve onun korreseptörü Klotho'yu aktive eder ve böylece PTH sentezini suprese eder. FGF23 tarafından Klotho'dan bağımsız sinyalleme de önemli olabilir. Böbrek yetmezliğinde hem FGF23 seviyeleri hem de PTH seviyeleri yükselir. Bu durum, FGF23'ün PTH salgılanmasını baskı-lama rolü göz önüne alındığında, böbrek yetmezliğinde paratiroid hücresi FGF reseptörü-1 ve Klotho'nun down regülasyonu ile açıklanabilir (2,9).

Paratiroid hücre sayısı, hipokalsemi, düşük $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ seviyeleri, hiperfosfatemi, üremi durumunda veya neoplastik büyüme sırasında dramatik olarak artabilir. Paratiroid CaSR aracılığıyla kalsiyum, paratiroid proliferasyonunu sınırlar. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'ün, kan kalsiyumundan bağımsız olarak, paratiroid hücre proliferasyonunu düzenlemedeki rolü, kalsiyumdan daha az iyi bilinmektedir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'ün paratiroid hücre replikasyonunu doğrudan engelleyebilir. VDR yoluyla D vitamini etkisi paratiroid hücre sayısının kontrolü için gerekli değildir. Çünkü, VDR'lerden yoksun olarak tasarlanmış fare modellerinde tek başına kalsiyum, paratiroid hücre hiperplazisini önleyebilir (10,11).

Fizyolojik zorlamaya yanıt olarak paratiroid hücre sayısını artırma yeteneği, hipokalsemiye karşı önemli bir savunmayı temsil etse de, kolayca geri dönüşü olmayan yavaş bir yanıttır. Artan sayıda paratiroid hücre ihtiyacı ortadan kalktığında (örneğin, üremi için böbrek transplantasyonundan sonra), kalıcı hiperparatiroidizm, bundan sonraki aylar ve yıllar boyunca klinik sorunlara neden olabilir. Paratiroid hücre sayısını azaltma mekanizmaları tam olarak anlaşılammıştır (11).

Paratiroid Hormonunun Metabolizması

PTH ve parçalarının metabolizmasının karakterizasyonu, kan dolaşımındaki immünoreaktif PTH (iPTH) moleküllerini açıklığa kavuşturmuştur (12). Hem PTH (1-84) hem de PTH'nin karboksi-terminal fragmanları paratiroid bezinden salgılanır. İnaktif PTH'nin aktif PTH sekresyonuna oranı artan kan kalsiyumu ile artar. Hormon, esas olarak karaciğerde, ayrıca böbrekte ve muhteme-

len de paratiroid bezi ve kanda amino-terminal ve karboksil-terminal fragmanlarına metabolize edilir. Salgılanan intakt PTH (1-84), karaciğer (%70) ve böbrek (%20) tarafından büyük ölçüde metabolize edilir ve iki dakikalık bir yarılanma ömrü ile dolaşımdan kaybolur. PTH'nin bu hızlı periferik metabolizması, geniş ölçüde değişen kan kalsiyumu veya $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ düzeylerinden etkilenmez. Salgılanan hormonun %1'den azı fizyolojik olarak hedef organlardaki PTH reseptörlerine ulaşır. PTH metabolizmasının bu özellikleri, PTH'nin kan seviyesinin esas olarak paratiroid bezlerinin aktivitesi tarafından belirlenmesini ve PTH salgılanma oranındaki küçük değişikliklere hızla yanıt verebilmesini sağlar. PTH'nin biyosentezi, salgılanması ve metabolizmasının bir sonucu olarak dolaşımda molekülün çeşitli formları bulunur. Bu heterojen PTH formları, öncelikle doğal PTH1-84 ve amino terminal, orta bölge ve karboksi terminal PTH fragmanlarını içerir. Genel olarak, dolaşımdaki PTH immünoreaktivitesinin %10-20'si intakt hormon oluşturur. Geri kalanı ise molekülün orta ve karboksi bölgelerine karşılık gelen heterojen bir peptit fragmanlarından ibarettir (13). Karaciğerde intakt PTH'nin çoğu, başlangıçta 33 ve 36. kalıntılardan, muhtemelen katepsinler tarafından parçalanır. Böbrekte, az miktarda intakt PTH fizyolojik PTH reseptörlerine bağlanır, ancak intakt PTH'nin çoğu glomerülde süzülür ve ardından büyük, membrana bağlı luminal bir protein olan megalin51 ile bağlanır. Bu bağlanma, tübüller tarafından PTH'nin internalizasyonuna ve yıkımına yol açar. Karboksi-terminal fragmanları da glomerüler filtrasyon ile etkin bir şekilde temizlenir. Aslında böbrek, karboksi-terminal PTH fragmanlarının bilinen tek temizlenme yeridir. Bu fragmanlar glomerüler filtrasyon hızı (GFR) düştüğünde dramatik bir şekilde birikir. Normal böbrek fonksiyonu varlığında bile, PTH'nin karboksi-terminal fragmanlarının yarı ömrü, intakt PTH (1-84)'ünkinden birkaç kat fazladır. Sonuç olarak, paratiroid bezinden salgılanan ana PTH formu intakt PTH olmasına rağmen, dolaşımdaki karboksi terminal fragmanlarının konsantrasyonu daha fazladır (11, 14).

Son çalışmalar, böbrek yetmezliğinde biriken ve hatta normal ve anormal paratiroid bezi tarafından salgılanabilen bir PTH 7-84 fragmanını göstermiştir. PTH'nin sadece amino terminali, hiperkalsemi ile sonuçlanan klasik biyolojik etkilerine aracılık eden PTH reseptörü bölgesine bağlanabilirken; PTH 7-84, reseptörde PTH'ye karşı bir antagonist ve/veya zayıf agonist olarak hareket edebilir. Bununla birlikte, biyolojik aktiviteden bağımsız olarak dolaşımdaki PTH formlarının her birinin, çeşitli immünoassay sistemleri tarafından tanınabilen ve bu nedenle klinik yorumlamayı karmaşıklaştıran peptid dizileri içerdiği akıldan tutulmalıdır. İntakt PTH assayleri ölçüm için molekülün yalnızca amino terminalini değil, hem PTH 1-84 hem de PTH 7-84'ü tanıır. "Biyo-intakt" veya "bütün" olarak adlandırılan daha yeni tahliller, görünüşe göre PTH 7-84'ü tanınamaktadır, ancak intakt PTH assaylere kıyasla bu yeni assaylerin herhangi bir klinik avantajı yok gibi görünmektedir (13).

Paratiroid Hormonunun Biyolojik Etkileri

Paratiroid hormonu reseptörü aracılığı ile kemik, bağırsak ve böbrek üzerine sergilediği kombine etkinin sonucu olarak serum kalsiyum ve fosfor konsantrasyonlarını düzenler (14).

Böbrek Üzerine Etkileri

Glomerüler filtrattaki kalsiyumun neredeyse tamamı renal tübüller tarafından geri emilir. Yüzde altmış beş veya daha fazlası, proksimal kıvrımlı ve düz tübüller tarafından pasif, paraselüler bir yolla emilir. Büyük ölçüde sodyum geri emilim hızıyla belirlenen transeptilyal voltaj gradyanındaki değişiklikler proksimal tübülde kalsiyum taşınma hızını kontrol eder. PTH bu bölgedeki kalsiyum akışını çok az etkiler. Kalan kalsiyum büyük ölçüde daha distalde emilir. Henle kulpunun kortikal kalın çıkan kolunda %20'si ve distal kıvrımlı ve bağlantı tübüllerinde %10'u emilir. Burada da temel olarak pasif ve paraselüler bir yolla emilim olmakla birlikte transselüler aktif transportla meydana gelir (14). Paraselüler kalsiyum ve mag-

nezyum hareketi, claudin-16 olarak da adlandırılan bir sıkı bağlantı proteini olan paracellin-1'in ekspresyonunu gerektirir. Henle kulpunun kortikal kalın çıkan kolunda paraselüler katyon taşınması, aktif Na-K-Cl₂ yeniden emilimi tarafından oluşturulan lümen-pozitif transeptilyal voltaj gradyanı tarafından uyarıldığından, kalsiyum yeniden emilimi, furosemid gibi loop diüretikleri tarafından güçlü bir şekilde inhibe edilir. Paratiroidde eksprese edilen CaSR, Henle kulpunun kortikal kalın çıkan kolunda da eksprese edilir. Yüksek kan kalsiyumu veya magnezyum ile aktive edildiğinde, bu reseptör kortikal kalın çıkan kolda Na-K-Cl₂ yeniden emilimini ve dolayısıyla paraselüler kalsiyum yeniden emilimini de engeller. Bu, kan kalsiyum konsantrasyonundaki değişikliklere doğrudan yanıt olarak renal kalsiyum kullanımını kontrol etmek için paratiroidden bağımsız bir mekanizma sağlar. PTH, kortikal kalın çıkan kolda paraselüler kalsiyum reabsorpsiyonunu orta derecede uyarmasına rağmen, renal kalsiyum reabsorpsiyonunun hormonal düzenlenmesi için asıl bölge, normalde filtrelenmiş kalsiyumun geri kalan %10'unun neredeyse tamamını transselüler aktif taşıma mekanizması ile reabsorbe eden distal nefrondur (11).

Hücre içi kalsiyum seviyesi, glomerüler filtrat ve kandaki milimolar seviyelerle karşılaştırıldığında, yaklaşık 150 nM gibi son derece düşüktür. Kalsiyum, distal kıvrımlı tübül (DKT) ve bağlantı tübülünde bulunan hücrelerin apikal membranında bulunan seçici kanallar (TRPV5 ve TRPV6) yoluyla oldukça uygun bir elektrokimyasal gradyan boyunca tübüler lümeninden distal tübüler hücrelere girer. Hücre içi kalsiyum bu kanalların aktivitesini inhibe eder; ancak bu, kalsiyumun sitozolik kalsiyumu etkin bir şekilde tamponlayan ve onu bazolateral membrana taşıyan kalbindin-D28K'ya bağlanmasıyla en aza indirilir. Kalsiyum, esas olarak sodyum-kalsiyum değiştirici NCX1 ve bir ATP güdümlü kalsiyum pompasını (PMCA) içeren aktif işlemler yoluyla dışarı atılır. PTH, 1,25(OH)₂D sentezi artırma yoluyla hem doğrudan hem de dolaylı olarak TRPV5, kalbindin-D28K ve NCX1 dahil olmak üzere bu bileşen-

lerin upregüle ederek DKT ve bağlantı tübülünde aktif kalsiyum taşınmasını uyarır (11,15). Nihai idrardaki kalsiyum miktarı, yukarıda sayılan tüm tübüler yeniden emilim süreçlerini yansıtır. Aynı zamanda kritik olarak ilk filtrelenmiş kalsiyum yüküne de bağlıdır. PTH'nin tüm etkileri kan kalsiyum seviyesini yükseltmeye yöneliktir. PTH fazlalığı durumlarında filtrelenen kalsiyum yükü de yüksek olacaktır. Bu durumda, distal tübüler kalsiyum yeniden emilim hızı PTH tarafından artırılrsa bile, ilk filtrelenmiş yüksek kalsiyum yükü nedeniyle nihai idrardaki toplam kalsiyum miktarının yüksek olması beklenir (11).

Böbrekte, PTH, ağırlıklı olarak distal kıvrımlı tübülde kalsiyumun yeniden emilimini artırmasının yanısıra renal proksimal tübülde fosfatın yeniden emilimini engelleyerek hiperkalsemi ve hipofosfatemiyeye neden olur. Fosfat geri emilimi, esas olarak, filtrelenmiş yükün kabaca %80'ini geri alan proksimal renal tübüllerde meydana gelir. Bir miktar ilave fosfat (%10) distal tübülde yeniden emilir (Henle loop haricinde) ve idrarla atılmak üzere yaklaşık %10 ila %12'si kalır. Fraksiyonel fosfat reabsorpsiyonu yaklaşık %90'dır. Hem proksimal hem de distal tübüllerde fosfat geri emilimi, PTH tarafından güçlü bir şekilde inhibe edilir. Fosfat transepitelyal yolla geri emilir. Glomerüler filtrattan hücreye taşınmaya spesifik sodyum fosfat kotransporterları (NaPi) aracılık eder. Hücre içindeki düşük sodyum seviyesi, sodyum ve fosfatın birlikte taşınmasını sağlar. PTH'ye yanıt olarak, NaPi kotransporterları (hem NaPi-IIa hem de NaPi-IIc) hızlı bir şekilde (15 dakika içinde) subapikal endositik veziküller içinde tutulurlar; ardından lizozomlara iletilirler ve proteolize uğrarlar (11, 16). Diyetle fosfat alımı da karşılıklı olarak NaPi ortak taşıyıcılarının ekspresyonunu ve aktivitesini, dolayısıyla PTH'den bağımsız bir mekanizma ile fosfatın proksimal tübüler absorpsiyonunu düzenler. Örneğin, fosfatın diyetle yoksun bırakılması, PTH'nin proksimal tübül üzerindeki etkilerini geçersiz kılabilen fosfat yeniden emiliminin uyarılmasına yol açar. NaPi ekspresyonunun bu diyet düzenlemesine FGF23 aracılık etmesi muhtemeldir (11).

PTH'nin bağırsak kalsiyum veya fosfat emilimi üzerine doğrudan etkisi zayıftır. Bununla birlikte, 1,25(OH)₂D'nin renal üretimi üzerindeki uyarıcı etkileri aracılığıyla PTH, kalsiyum veya fosfat emilimini etkiler. PTH, 25-hidroksivitamin D 1α-hidroksilaz geninin transkripsiyonunu hızla indükleyerek proksimal tübülde 1,25(OH)₂D sentezini uyarır. Hiperkalsemi veya 1,25(OH)₂D tarafından bu etki engellenir.

PTH ayrıca bikarbonat reabsorpsiyonunu inhibe ederek hafif hiperkloremik metabolik asidoza neden olur. PTH, esas olarak apikal Na⁺/H⁺ değiştiricinin ve bazolateral Na⁺/K⁺-ATPase'in inhibisyonu yoluyla proksimal tübüler sodyum, su ve bikarbonat geri emilimini engeller. PTH ayrıca proksimal tübüler glukoneogenezi uyarır ve hem tek nefron hem de tüm böbrek GFR'sini azaltmak için doğrudan glomerüler podositler üzerine de etki eder (11).

Kemik Üzerine Etkileri

PTH'nin kemik üzerine etkileri komplekstir. PTH'nin hem doğrudan hem de dolaylı olarak bir dizi hücre tipine etki etmesi nedeni ile kemik üzerine etkileri karmaşıktır. Primer ve sekonder hiperparatiroidizmde görüldüğü gibi yüksek PTH seviyeleri osteoklastik kemik rezorpsiyonunu artırır. Düşük seviyeler, özellikle epizodik olarak verildiğinde, osteoblastik kemik oluşumunu artırıyor gibi görünmektedir; bu, günlük PTH 1-34 enjeksiyonları ile osteoporoz tedavisine uygulanabilen bir etkidir. PTH reseptörünün ana ekspresyonu osteoblastlar üzerinde olması nedeni ile PTH'nin iskelet etkilerine osteoblastlar aracılık eder. Bununla birlikte, osteoblastlar, PTH etkilerine aracılık etmek için osteoklastlarla da iletişim kurarlar. Bu iletişime RANK-OPG yolağı aracılığıyla olmaktadır (17, 18). Herhangi bir yoldan PTH uygulaması, hem osteoklast sayısını artırarak kemik rezorpsiyonunu hem de osteoblast sayısını artırarak kemik oluşumunu artırır. Hangi eylemin baskın olduğu, PTH dozuna ve uygulama yoluna bağlıdır. PTH sürekli olarak uygulandığında, PTH'nin kemik rezorpsiyonu üzerindeki etkisi baskındır ve net sonuç,

kemikten kalsiyum salınımı ve kemik kütlesinde azalmaz. Böylece PTH'nin bu etkisi, primer hiperparatiroidizm hastalığında görülen kan kalsiyumundaki artışa katkıda bulunur. Benzer şekilde, osteoklastik kemik rezorpsiyonunda PTH artışının ana aracısı olan nükleer faktör κ B (RANK) ligandı (RANKL) için reseptör aktivatörünün çözünür bir formunun uygulanması da osteoklast sayısını artırır. Ancak RANKL uygulaması, PTH'den daha düşük kemik kütlesine neden olur. Çünkü, sürekli uygulanan PTH, osteoblast sayısını RANKL'dan daha kuvvetli bir şekilde artırır (19). Düşük dozlarda PTH veya aktif amino-terminal PTH fragmanlarının günde bir kez subkutan enjeksiyonla uygulanması, kemik kütlesinde net bir artışa yol açar ve kan kalsiyumu üzerinde sadece geçici etkiler yaratır. PTH'nin bu farklı etkileri için mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır. Bu durum doğrudan PTH'ye yanıt veren kemikteki hücre tiplerinin çeşitliliğini göstermekle birlikte otokrin ve parakrin yanıtların neden olduğu PTH'nin dolaylı etkilerini de yansıtmaktadır (20).

Osteoblastlar kondrositlere, adipositlere, osteoblastlara ve diğer hücre tiplerine farklılaşabilen pluripotent mezenkimal kök hücrelerden türetilir. Osteoblast soyunda, kararlı osteoprogenitör hücreler bölünür, preosteoblastik stromal hücreler ve sonra osteoblastlar haline gelir. Osteoblastlar bölünmezler ve kemik yüzeyinde aktif olarak yeni kemik oluşturan küboidal hücrelerdir. Bu hücreler kendilerini yeni oluşan kemik matrisi ile çevreleyebilir ve çok sayıda dendritik uzantılar ile osteosit haline gelebilir. Alternatif olarak, osteoblastlar matris sentezlemeyi durdurabilir ve kemik yüzeyinde inaktif olarak kalabilir. Tüm preosteoblastlar ve osteoblastlar olgunlaşmaz, bir kısmı programlanmış hücre ölümüyle apoptoza uğrar (21). PTH uygulaması, hücrelerin osteoblast dizisi boyunca farklılaşmasını etkileyebilir. *In vivo* PTH uygulaması ister sürekli ister aralıklı olarak uygulansın, osteoblast yüzeyini, sayısını ve kemik oluşum hızını artırır (20). Hayvan modellerinde PTH'nin kemik yüzeyindeki inaktif osteoblastları aktif osteoblastlara dönüştürdüğünü göstermiştir.

Ayrıca, aralıklı PTH uygulamasından sonra osteoblast apoptozunun azalması osteoblast sayısında artışa yol açar (21). Değişen osteoblast sayılarına ek olarak, PTH, çeşitli mekanizmalarla olgun osteoblastların aktivitesini değiştirir. Kalvariya *in vitro* olarak PTH eklendiğinde, osteoblastlar kollojen I ve diğer matris proteinlerinin sentezini azaltır. Bu eylem, kısmen, temel osteoblast transkripsiyon faktörü Runx2'yi proteozomal yıkıma yönlendirmek için PTH'nin eylemini yansıtabilir. Bununla birlikte, *in vivo* olarak, PTH'nin en belirgin etkileri, muhtemelen PTH'nin otokrin ve parakrin yolları üzerindeki dolaylı etkileriyle, osteoblastlar tarafından kemik oluşumunu artırmaktır. Osteoblastik hücrelerin PTH uyarımı, bu hücrelerden IGF1, FGF2 ve amphiregulin gibi büyüme faktörlerinin salınmasına yol açar. PTH ayrıca, Wnt sinyalinin inhibitörleri olan dickkopf-180 ve sklerostin sentezini azaltır. Bu etkiler sonucu Wnt proteinlerinin osteoblastlar üzerindeki anabolik etkilerini artırması beklenir. Sklerostin özellikle osteositler tarafından sentezlenir, bu nedenle bu hücreler yakındaki osteoblastların aktivitesini düzenlemek için PTH'ye yanıt verir. Ayrıca, kemik matrisi zengin bir osteoblast büyüme faktörü kaynağı olduğundan, büyüme faktörlerinin PTH ile indüklenen kemik rezorpsiyonunu takiben matristen salınması, kemik oluşumunu artırabilir ve osteoblastik hücreleri kemik oluşum bölgelerine getirebilir. Sonuç olarak, PTH'nin çeşitli hem doğrudan hem de dolaylı etkileri, kemik üretiminin artmasına neden olabilir (11).

Hematopoietik öncüllerden farklılaşan, kemik rezorbe edici hücreler olan osteoklastlar yüzeyinde PTH reseptörü yoktur. Bunun yerine, preosteoblastlar, osteoblastlar ve osteositler dahil olmak üzere osteoblast soyu hücreleri, osteoklast öncüllerine kaynaşmalarını ve matür osteoklastlar oluşturmalarını sağlamak için sinyal gönderir. Bu sinyal aynı zamanda matür osteoklastları kemiği rezorbe etmek ve apoptoza önlemek için uyarıya da hizmet eder. İki hücre yüzey proteini, makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) ve RANKL, osteoklastogenezin uyarılması için gereklidir ve RANKL, olgun osteoklastların akti-

vasyonu için önemlidir. Büyüme faktörü M-CSF (veya CSF1) hem salgılanan bir protein hem de bir hücre yüzeyi proteini olarak ifade edilir. Her iki formun üretimi PTH tarafından uyarılır. RANKL tümör nekroz faktörü (TNF) ailesinin zara bağlı bir üyesidir. Sentezi de PTH tarafından artırılır. RANKL, TNF reseptör ailesinin bir üyesi olan reseptörü RANK'a bağlanır. RANK, hem osteoklast öncüllerinde hem de olgun osteoklastlarda bulunur. RANKL'in RANK'a bağlanması, TNF reseptör ailesinin bir başka üyesi olan osteoprotegerin (OPG) tarafından bloke edilebilir. OPG ayrıca osteoblastik soy hücreleri tarafından da salgılanır. PTH, bu hücrelerden OPG sentezini ve salgılanmasını azaltır. Böylece PTH, kemikte lokal olarak RANK'ı artırarak ve OPG'yi azaltarak kemik rezorpsiyonunu artırmaya hizmet eder (18). PTH reseptörlerinin aktivasyonu ayrıca osteositik osteoliz adı verilen daha az anlaşılmış bir mekanizma ile kemikten kalsiyum salınımına neden olur. Osteositler, kendilerini çevreleyen matristen doğrudan mineral salabilir. Bu hücreler, karbonik anhidraz 2, katepsin K ve tartarat dirençli asit fosfataz dahil olmak üzere osteoklastlar tarafından kemik rezorpsiyonu ile ilişkili proteinler üretir. Osteositik osteolizin osteoklastik kemik rezorpsiyonuna karşı nicel önemi hakkında çok az şey bilinmektedir (22).

Paratiroid Hormonu ve Paratiroid Hormonu İlişkili Peptid Reseptörleri

PTH reseptörü, G protein reseptör süper ailesine üye 80.000 MW'lık, plazma zarını yedi kez saran geniş bir membran glikoproteinidir. Hormonun zarın dışına bağlanması, reseptörün, reseptöre bağlı bir G proteininin alfa-alt biriminden guanozin difosfat (GDP) salma yeteneğini aktive eden yedi transmembran sarmalının düzeninde konformasyonel değişikliklere neden olur. G proteini daha sonra GDP yerine guanozin trifosfata (GTP) bağlanır. G proteininin GTP bağlayıcı α -alt birimi daha sonra $\beta\gamma$ -alt birimlerinden ayrılır ve G proteininin ayrı alt birimleri daha sonra enzimlerin ve kanalların aktivitesini modüle eder. Bu enzimlerin ve kanalların aktivitesi daha sonra protein-

leri daha aşağı yolakları etkiler ve sonunda kemik ve böbrek hücrelerinin fizyolojik tepkilerine yol açar (23).

Klasik PTH reseptörü, PTH'nin amino terminalini ve PTHrP homolog terminalini ayırt edilemez afinite ile tanır. Bu nedenle reseptör, PTH/PTHrP reseptörü olarak adlandırılır. PTH/PTHrP reseptörünü kodlayan DNA, birçok türün dokularından izole edilmiştir. Reseptörün tahmin edilen amino asit dizisi ve eklenen epitoplardan doğrudan haritalanması, reseptörün plazma zarını yedi kez kapladığını, ancak dizinin, bilinen çoğu G proteinine bağlı reseptörün dizilerine yakından benzemediğini göstermektedir. Bunun yerine, B ailesi adı verilen yakından ilişkili reseptörlerin ayrı bir alt ailesinin üyesidir. Bu reseptörlerin çoğu, 30 ila 40 amino asit uzunluğunda peptitleri bağlar. Bilinen üyeler arasında sekretin peptid ailesi için reseptörler, kortikotropin releasing hormon (CRH), kalsitonin ve böcek diüretik hormonlarını içerir (23, 24). PTH/PTHrP reseptörü, hem PTH hem de PTHrP'nin birçok eylemine aracılık eder. Klonlanmış PTH/PTHrP reseptörü, PTH ve PTHrP'nin amino terminal fragmanlarına eşit afinite ile bağlanır. Reseptör böbrekte ve kemik osteoblastlarında yüksek seviyelerde eksprese edilirken, aynı zamanda düz kas, beyin ve bazı fetal dokular gibi çok çeşitli dokularda eksprese edilir. PTHrP için PTH'den daha fazla hedef doku olduğu düşünülmektedir. Reseptörü bağlamayan PTH fragmanları biyolojik olarak aktif olabilir. Ayrıca, PTH (1-84)'ün karboksi-terminal kısmı, PTH/PTHrP reseptöründen farklı bir hücre yüzeyi proteinine bağlanır.

PTH2 reseptörü (PTH2R) olarak adlandırılan, PTH tarafından aktive edilebilen ancak PTHrP tarafından etkinleştirilemeyen ikinci bir PTH reseptörü klonlanmıştır. Bu reseptör, beyin, vasküler endotel ve düz kas, gastrointestinal sistemin endokrin hücreleri ve sperm dahil olmak üzere birçok dokuda eksprese edilir. Bununla birlikte, ekspresyon osteoblastlarda veya renal tübüllerde görülmez. PTH, insan PTH2R'sini iyi aktive etmesine rağmen, PTH, sıçanlarda ve diğer türlerde PTH2R'yi sadece zayıf şekilde aktive eder. Ayrıca,

TIP39 (39 rezidülü tubero infundibular peptid) adı verilen yeni bir ligand karakterize edilmiş ve PTH2R'nin güçlü bir aktivatörü olduğu gösterilmiştir. TIP39, PTH veya PTHrP'ye yalnızca zayıf bir benzerlik gösterir ve muhtemelen PTH2'nin fizyolojik olarak ilgili bir aktivatörüdür. PTH2R'nin işlevsel rolü bilinmemektedir, ancak TIP39'un beyin ve testisteki birçok eylemine aracılık ettiği görülmektedir (25).

Paratiroid Hormon Yapısının Önemi ve Distal Etkileri

G proteinine bağlı reseptörler, çoklu konformasyonların kullanımı yoluyla ligandlarla etkileşime girmelerine izin veren yapısal esnekliğe sahiptir. Bu çoklu konformasyonlar, yakından ilişkili ligandları farklı şekilde bağlayabilir ve farklı sinyalleme sonuçlarına yol açabilir. Birkaç B ailesi reseptörünün yüksek çözünürlüklü yapıları bilinmektedir. Ligandlarının karboksi-terminal uçlarını bağlayan büyük bir amino-terminal hücre dışı alanı bulundurlar. PTH/PTHrP reseptörünün bu hücre dışı alanının yapısı, PTH (1-34) veya PTHrP (1-36)'nın karboksi-terminal kısımlarını benzer şekilde bağlar.

Ligandın amino-terminal kısmı, reseptörün G proteinleri ile etkileşiminin aktive olmasına izin vermek için altıncı transmembran alanının konformasyonunu değiştirir. PTH (1-34) kadar kısa olan PTH'nin amino-terminal fragmanları, en az tam uzunluktaki PTH (1-84) kadar büyük bir etkiye sahiptir. PTH'nin ilk birkaç rezidüsü, Gs ve adenilat siklazın aktivasyonu ile sonuçlanan reseptördeki konformasyonel değişikliği tetiklemek için özellikle önemlidir. Gs'nin transmembran aktivasyonundan sorumlu olan diziler, PTH'nin ilk 13 rezidüsünün çoğunu oluşturur. Bunlar, PTH ve PTHrP arasında yüksek oranda korunan kalıntılardır. Yüksek konsantrasyonlarda, PTH (1-14) tek başına PTH/PTHrP reseptörünü aktive edebilir. Bu aktivasyon alanı, reseptörün transmembran alanları ve hücre dışı döngüleri ile etkileşime girer. PTH'nin ilk dokuz kalıntısı, reseptörün transmembran alanlarına ve hücre dışı döngülerine kovalent olarak bağlandığında, reseptörü akti-

ve edebilirler. PTH(1-14)'ün bir analogu aynı zamanda Gq aktivasyonunu tetikleyebilir. Bu veriler amino-terminal bölümünün PTH hem Gs hem de Gq aktivasyonu için gerekli olduğunu gösterir. PTH (1-34)'ün daha uzak bölgeleri, protein kinaz C'yi aktive edebilir ve tam olarak açıklığa kavuşturulmamış mekanizmalarla hücre içi kalsiyum seviyelerini yükseltebilir (23).

PTH'nin PTH/PTHrP reseptörünün hücre dışı alanlarına bağlanmasının G proteinlerinin aktivasyonuna nasıl yol açtığı tam olarak anlaşılmamıştır. PTH ve PTHrP, hedef hücrelerin yüzeyindeki PTH/PTHrP reseptörüne bağlanır ve aktive eder. Bununla birlikte, ligand reseptör komplekslerinin kaderi, daha sonra önemli ölçüde farklılık gösterir. PTH, ancak PTHrP değil, PTH/PTHrP reseptörü, β -arrestin, Gas ve adenilat siklaz ile birlikte veziküllerde internalizasyona uğrar. Dikkat çekici bir şekilde, bu veziküller içinde PTH, internalizasyona uğradığında sinyal özelliklerini kaybeden PTHrP'den daha uzun süre sinyal oluşturabilir. Bazı PTH analogları, hücre içi stabilizasyonları ve sinyal yaratma özellikleri nedeniyle saatlerce sinyal üretebilirler. PTH'nin reseptörüne sıkı ve aside dirençli bağlanması, muhtemelen PTH ve PTHrP'nin farklı özelliklerini açıklar. Ancak bu ayırım ve tam işlevsel önemi güncel aktif araştırma konularıdır (26).

PTH'nin fizyolojik etkilerinin bir aracısı olarak siklik adenosin monofosfat (cAMP)'nin önemi, in vivo ve in vitro çalışmalarla gösterilmiştir. Hem PTH hem de PTHrP, protein kinaz A'yı (PKA) aktive ederek hücresel ikinci haberci olarak cAMP üretir ve fosfolipaz -C efektör sistemi, hücresel IP3 ve kalsiyumu artırır ve protein kinaz C'yi (PKC) aktive eder. Hangi yolun baskın olduğu konusunda doku özgüllüğü olabilir. PLC'nin, PKC'nin eşzamanlı aktivasyonu ve IP3 sentezi, sodyum-fosfat birlikte taşınmasının inhibisyonu ve renal 25(OH)D 1a-hidroksilazın uyarılması gibi PTH'nin fizyolojik etkilerine katkıda bulunabilir.

Bir G proteininin PTH/PTHrP reseptörü tarafından uyarılması, farklı hücre tiplerinde ve hatta aynı hücrenin farklı bölgelerinde değişebilir. Bazı ortamlarda, bu seçim, PTH/PTHrP reseptörünün

NHERF1 ve NHERF2 (Na⁺/H⁺ değiştirici düzenleyici faktör) gibi hücre içi scaffolding proteinleri ile etkileşimlerinden etkilenebilir. PTH/PTHrP reseptörünün NHERF'lere bağlanması, reseptör dizisindeki son dört amino asit tarafından yönlendirilir. Böbreğin proksimal tübüler hücrelerinin apikal yüzeyinde özellikle belirgin olan bu bağlanma, rneğin, PTH/PTHrP reseptörü tarafından aktive edilen. proteinini ağırlıklı olarak Gs'den ağırlıklı olarak Gi'ye değiştirebilir (27).

PTH'ye verilen fizyolojik tepkiler, yalnızca kandaki PTH konsantrasyonuna değil, aynı zamanda hedef hücrelerin PTH'ye tepkisine de bağlıdır. Bu tepki, daha önce PTH'ye maruz kalma veya çeşitli diğer hormonlara ve parakrin faktörlere maruz kalma ile değiştirilebilir. Duyarlılık, PTH'ye hücresel yanıtın hemen hemen her adımındaki değiştirilebilir. PTH/PTHrP reseptör gen ekspresyonunun başlıca düzenleyicileri, belirli hedef hücrelerde PTH/PTHrP reseptör mRNA'sını azaltabilen PTH ve 1,25(OH)₂D₃'dr. Bazı ortamlarda PTH, PTH/PTHrP mRNA düzeylerini değiştirmeden hücre yüzeyindeki immünoreaktif ve fonksiyonel reseptör miktarını azaltır. PTH bağlanması ile reseptörün sitoplazmik kuyruğunda bulunan spesifik serinlerin fosforilasyonuna ve ardından ̢-arrestin'in reseptöre bağlanmasıyla yönlendirilen reseptörün internalizasyonu meydana gelir (28).

Paratiroid Hormon–İlişkili Peptid

PTHrP, çeşitli tümörler tarafından PTHrP salgılanmasının malignitenin hümoral hiperkalsemise katkıda bulunması nedeniyle keşfedilmiştir. Bu nedenle, insanlarda ve hayvanlarda PTHrP'nin ilk çalışmaları, molekülün PTH benzeri yapısını ve özelliklerini vurgulamıştır. Ancak sonraki çalışmalar, kısa süre sonra, PTHrP'nin, PTH'den farklı olarak, çok çeşitli dokular tarafından yapıldığını ve kan kalsiyumunun kontrolü ile çok az ilgisi olabilecek şekillerde lokal olarak hareket ettiğini göstermiştir. PTHrP, başta meme ve akciğer kanseri olmak üzere birçok malign tümör tarafından salgılanır ve PTH/PTHrP reseptörü aktive ederek

hiperkalsemiye neden olur. PTHrP çok sayıda fetal dokuda üretilir, ancak gelişim ilerledikçe ekspresyonu kısıtlanır. PTHrP ekspresyonu yetişkin dokularında yaralanma veya malignite meydana geldiğinde yeniden ortaya çıkar. PTHrP, kıkırdak hücreleri proliferasyonu ve mineralizasyonunda ve lokal kalsiyum taşınmasında düzenleyici olarak görev alır ve normal gelişim için gereklidir. Bu durum tümör hücreleri için de geçerlidir (17). Lokal etkili PTHrP, malignite nedeniyle aşırı retil-diğinde, sistemik etkilere, özellikle hiperkalsemiye yol açar. Gelişimsel etkileri nedeniyle PTHrP, onkofetal protein olarak kabul edilebilir. Günlük PTH 1-34 enjeksiyonları gibi, bir PTHrP analogunun (abaloparatid) günlük enjeksiyonları da kemik üzerinde anabolik etkilere sahiptir ve osteoporoz tedavisi için FDA onaylıdır (29).

Balıktan insanlara kadar çeşitli türlerde PTHrP dizileri tanımlanmıştır. PTHrP geni, alternatif mRNA ekleme yoluyla polipeptidin  doğal formunu ifade eder. Bunlar, PTHrP 1-141, 139 rezidü formu ve esas olarak insanlarda ifade edilen 173 rezidü formudur. PTHrP 1-139, PTHrP 1-141'e oldukça benzerken, PTHrP 1-173, kendi karboksi terminali özelinde her ikisinden de tamamen ayrılır. PTHrP'nin amino terminali, PTH/PTHrP reseptörüne bağlanır ve hiperkalsemi dahil olmak üzere doğal PTH'nin biyolojik etkilerinin çoğunu üretme potansiyeline sahiptir. Farklı PTHrP peptitlerine farklı biyolojik özellikler atfedilmiş ve spesifik reseptörler ve etkiler tanımlanmıştır. PTHrP'nin ilk 13 kalıntısından sekizi veya dokuzu, bilinen memeli PTH dizilerindekilerle aynıdır. Bu diziler, reseptörün transmembran alanı bölgesi ile etkileşime giren ve PTHrP'nin PTH/PTHrP reseptörlerini aktive etme yeteneğinde araçsal olan PTH'nin bilinen "aktivasyon" alanını kapsar. PTHrP(14-34)'teki diziler de yüksek oranda korunmuştur. Bu diziler, karşılık gelen PTH bölgesine çok az benzemekle birlikte, PTH/PTHrP reseptöründen PTH uzaklaştırabilir ve PTH/PTHrP reseptörünün amino-terminal alanının kristal yapısında farklı temas bölgelerine bağlanabilir. PTHrP molekülünün geri kalan kısmı, PTH'deki karşılık gelen dizilere benzerlik gs-

termez. Bununla birlikte, memeli ve tavuk PTHrP dizileri arasında farklılık gösteren sadece dokuz kalıntı ile, PTHrP'nin 35 ila 111 kalıntıları çarpıcı biçimde iyi korunmuştur. Bu dizi korunumu, PTH'nin karboksi-terminal kısmında bulunan çok daha büyüktür, bu da PTHrP'nin bu bölgesinin benzersiz ve önemli fonksiyonlara sahip olduğunu düşündürür. Bu bölge aynı zamanda kültürlenmiş hücrelerde işlevsel olduğu gösterilen bir nükleer lokalizasyon sinyali de içerir. Kalıntı 111'den sonra, PTHrP dizileri türden türe önemli ölçüde değişir (30).

PTHrP dizileri içinde, post-translasyonel bölünme bölgeleri olarak hizmet edebilen bir veya birkaç bazik kalıntı içeren çok sayıda bölge bulunmaktadır. Tümörlerde, hücre dizilerinde ve transkript edilmiş hücrelerde PTHrP fragmanlarının kapsamlı analizi, bu bölgelerin birçoğunun aslında fonksiyonel bölünme sinyalleri olduğunu göstermiştir. PTHrP, kalıntı 37'deki arginin'den sonra bölünür. Bu bölünme, ardından karboksipeptidaz bölünmesi, bir PTH benzeri PTHrP(1-36) fragmanının yanı sıra PTHrP(38-94), PTHrP(38-95) ve PTHrP(38-101) fragmanlarını üretir. PTHrP'nin daha fazla karboksiterminal fragmanı hücrelerde de tespit edilmiştir. PTHrP(107-139) ve PTHrP(107-111) gibi fragmanlar, PTHrP'nin karboksi-terminal fragmanlarından herhangi birinin fizyolojik rolleri henüz belirlenmemiş olsa da, hücre içi kinaz basamaklarını tetikleyebilir ve in vivo olarak kemik kütlelerini etkileyebilir (31).

Paratiroid İlişkili Peptid Fonksiyonları

PTHrP, fetal yaşamda ve laktasyonda kalsiotropik hormon görevi görür. PTHrP geni eksik olan fare fetüsü, kalsiyum-45'i (^{45}Ca) plasenta boyunca verimsiz bir şekilde taşır. PTHrP'nin bu eylemi, yalnızca PTHrP'nin orta bölgesini gerektirir ve muhtemelen PTH/PTHrP reseptöründen farklı bir reseptörü içerir. PTHrP ve PTH'nin amino-terminal kısımları da plasental kalsiyum taşınmasını artırabilir (32). PTHrP'nin eylemlerinin çoğunun parakrin veya otokrin olması muh-

temeldir. PTHrP, hemen hemen her dokuda fetal yaşam sırasında sentezlenir. Fetal kemiğin gelişimindeki rolü, PTHrP genini eksik olan genetiğiyle oynanmış farelerde bulunan çarpıcı anormallikler aracılığıyla gösterilmiştir. Bu anormallikler, PTHrP'nin normal olarak kondrositleri düzenli sütunlarda çoğalttığını ve böylece kondrosit farklılaşmasını geciktirdiğini göstermektedir. PTHrP, sınıf IIa histon deasetilazları çekirdeğe sürerek kondrosit farklılaşmasını aktive etmek için Mef2 ve Runx2 transkripsiyon faktörlerinin eylemlerini bloke eder. PTHrP'nin diğer birçok fetal dokudaki rolü benzer şekilde proliferasyon ve farklılaşmanın düzenlenmesini içerebilir. Fetal yaşamda PTHrP'nin yaygın ifadesi muhtemelen çeşitli malignitelerde PTHrP ifadesinin altında yatmaktadır. Malignitede sıklıkla olduğu gibi, PTHrP'nin ifadesi, bir fetal gen ekspresyon modelinin yenidoğan başlatılmasını temsil eder (11, 33).

PTHrP'nin başlıca hümorale eylemleri arasında laktasyondaki rolü sayılabilir. Farelerde memeden kan dolaşımına PTHrP salgılanması kemik erimesini artırır. Kalsiyum daha sonra meme dokusunda CaSR'yi aktive eder, kalsiyumun süte hareketini artırır ve memede PTHrP ekspresyonunu azaltır. PTHrP muhtemelen insanlarda laktasyon sırasında kalsiyum takviyesinden çok az etkilenen dramatik ama büyük ölçüde geri dönüşümlü kemik kaybına katkıda bulunur. Kemik kaybına hem osteoklastik kemik rezorpsiyonundaki bir artış hem de osteositlerin PTH/PTHrP reseptörünün aktivasyonunu gerektiren (osteositik osteoliz) kendilerini çevreleyen matrisi rezorbe etme aktiviteleri neden olur. PTHrP'nin bu laktasyonel rolünün abartılması, hamile ve emziren kadınlarda hiperkalsemi ve yüksek PTHrP düzeylerinin nadir görülmesini açıklayabilir. PTHrP'nin sütteki rolü bilinmemekle birlikte, anne sütüne de büyük miktarlarda PTHrP salgılanır (34).

PTHrP'nin tanımlanacak etkileri arasında ilk sırada, malignitenin hümorale hiperkalsemisi ile ilişkili PTH benzeri eylemlerdir. Bu patolojik antitede PTHrP bir hormon gibi davranır. Tümörden kan dolaşımına salgılanır ve daha sonra kalsiyum seviyelerini yükseltmek için kemik ve

böbrek üzerine etki eder. PTHrP'nin yetişkinlerde normal kalsiyum homeostazına katkıda bulunmak için yeterince yüksek seviyelerde bulunup bulunmadığı cevaplanmamış bir sorudur. Meme kanserinin kemiğe metastaz yapması durumunda, lokal olarak üretilen PTHrP, kandaki PTHrP düzeylerini yükseltmeden serum kalsiyumunu yükseltebilir (35). Tümörler tarafından PTHrP ekspresyonu, kanser hastalarında görülen kaşeksiye de katkıda bulunur ve tümör modellerinde adipositlerin "kahverengileşmesini" uyarır (36). Birçok yetişkin doku PTHrP sentezler. Deri, saç ve meme gibi dokularda PTHrP muhtemelen hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenler. PTHrP ayrıca kan damarları, gastrointestinal sistem, uterus ve mesanenin düz kasındaki gerilmeye yanıt olarak sentezlenir ve düz kasları gevşetmek için otokrin bir şekilde hareket eder. PTHrP ayrıca merkezi

sinir sisteminin nöronlarında da yaygın olarak eksprese edilir. Beyindeki işlevi bilinmemektedir, ancak voltaj kapılı kalsiyum kanalları yoluyla akışı azaltarak nöronları eksitotoksiteden koruyabilir (23, 35, 37).

PTHrP'nin eylemlerinin çoğuna PTH/PTHrP reseptörü aracılık eder. Plasental kalsiyum taşınmasının aktivasyonu gibi diğerleri, muhtemelen kısmen farklı bir reseptör tarafından aracılık edilir. Kemik hücreleri üzerindeki diğer eylemler muhtemelen PTHrP'nin daha uzak kısımlarına yanıt veren başka bir reseptörü içerir. Artan kalsiyum, PTHrP'nin bazı eylemlerinin doğrudan PTHrP nükleer eylemleri içerdiğini göstermektedir. Dolayısıyla hem PTH hem de PTHrP'nin hücreleri uyarmak için birden fazla mekanizma kullanması muhtemeldir (11, 23).

KAYNAKLAR

1. Suarez-Bregua P, Cal L, Canestro C, Rotllant J. PTH Reloaded: New Evolutionary Perspective. *Front Physiol.* 2017;8:776.
2. Naveh-Many T, Silver J, Kronenberg H. Chapter 24-Parathyroid hormone molecular biology. *Principles of Bone Biology (Fourth Edition)* Academic Press; 2020.
3. Wires KM, Potts JT, Jr., Kronenberg HM. Importance of the propeptide sequence of human preproparathyroid hormone for signal sequence function. *Biol Chem.* 1988;263(36):19771-7.
4. Divieti P, John MR, Juppner H, Bringhurst FR. Human PTH-(7-84) inhibits bone resorption in vitro via actions independent of the type. PTH/PTHrP receptor. *Endocrinology.* 2002;143(1):171-6.
5. D'Amour P, Rakel A, Brossard JH, Rousseau L, Albert C, Cantor T. Acute regulation of circulating parathyroid hormone (PTH) molecular forms by calcium: utility of PTH fragments/PTH(1-84) ratios derived from three generations of PTH assays. *Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):283-9.
6. Brown EM. Role of the calcium-sensing receptor in extracellular calcium homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(3):333-43.
7. Naveh-Many T. Minireview: the play of proteins on the parathyroid hormone messenger ribonucleic acid regulates its expression. *Endocrinology.* 2010;151(4):1398-402.
8. Carpenter TO, Bergwitz C, Insogna KL. Phosphorus homeostasis and related disorders. *Principles of bone biology: Elsevier; 2020.* p. 469-507.
9. Silver J, Naveh-Many T. FGF23 and the parathyroid. *Adv Exp Med Biol.* 2012;728:92-9.
10. Volovelsky O, Cohen G, Kenig A, Wasserman G, Drazan A, Meyuh O, et al. Phosphorylation of Ribosomal Protein S6 Mediates Mammalian Target of Rapamycin Complex 1-Induced Parathyroid Cell Proliferation in Secondary Hyperparathyroidism. *Am Soc Nephrol.* 2016;27(4):1091-101.
11. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsku K, Larsen P. Hormones and disorders of mineral metabolism. *Williams Textbook of Endocrinology Elsevier, Inc.* 2016:1253-322.
12. Bringhurst FR. Circulating forms of parathyroid hormone: peeling back the onion. *Clin Chem.* 2003;49(12):1973-5.
13. Nissenson RA, Juppner H. Parathyroid hormone. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 2013:208-14.
14. Brown EM. Physiology of calcium homeostasis. *The parathyroids.* 2001;2:167-81.
15. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev.* 2005;85(1):373-422.
16. Segawa H, Yamanaka S, Onitsuka A, Tomoe Y, Kuwahata M, Ito M, et al. Parathyroid hormone-dependent endocytosis of renal type IIc Na-Pi cotransporter. *Am. Physiol Renal Physiol.* 2007;292(1):F395-403.
17. Deftos LJ. Hypercalcemia in malignant and inflammatory diseases. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31(1):141-58.
18. Udagawa N, Koide M, Nakamura M, Nakamichi Y, Yamashita T, Uehara S, et al. Osteoclast differentiation by RANKL and OPG signaling pathways. *Bone Miner Metab.* 2021;39(1):19-26.
19. Jilka RL, O'Brien CA, Bartell SM, Weinstein RS, Manolagas SC.

- Continuous elevation of PTH increases the number of osteoblasts via both osteoclast-dependent and -independent mechanisms. *Bone Miner Res.* 2010;25(11):2427-37.
20. Jilka RL. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. *Bone.* 2007;40(6):1434-46.
 21. Jilka RL, Weinstein RS, Parfitt AM, Manolagas SC. Quantifying osteoblast and osteocyte apoptosis: challenges and rewards. *Bone Miner Res.* 2007;22(10):1492-501.
 22. Kogawa M, Wijenayaka AR, Ormsby RT, Thomas GP, Anderson PH, Bonewald LF, et al. Sclerostin regulates release of bone mineral by osteocytes by induction of carbonic anhydrase 2. *Bone Miner Res.* 2013;28(12):2436-48.
 23. Gensure RC, Gardella TJ, Juppner H. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide, and their receptors. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;328(3):666-78.
 24. Li C, Chen M, Sang M, Liu X, Wu W, Li B. Comparative genomic analysis and evolution of family-B protein-coupled receptors from six model insect species. *Gene.* 2013;519(1):1-12.
 25. Dobolyi A, Dimitrov E, Palkovits M, Usdin TB. The neuroendocrine functions of the parathyroid hormone receptor. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012;3:121.
 26. Gardella TJ, Vilaridaga JP. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIII. The parathyroid hormone receptors--family. G protein-coupled receptors. *Pharmacol Rev.* 2015;67(2):310-37.
 27. Mahon MJ, Segre GV. Stimulation by parathyroid hormone of. NHERF-1-assembled complex consisting of the parathyroid hormone receptor, phospholipase Cbeta, and actin increases intracellular calcium in opossum kidney cells. *Biol Chem.* 2004;279(22):23550-8.
 28. Vilaridaga JP, Krasel C, Chauvin S, Bambino T, Lohse MJ, Nissenson RA. Internalization determinants of the parathyroid hormone receptor differentially regulate beta-arrestin/receptor association. *Biol Chem.* 2002;277(10):8121-9.
 29. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, et al. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *Randomized Clinical Trial. JAMA.* 2016;316(7):722-33.
 30. Pioszak AA, Parker NR, Gardella TJ, Xu HE. Structural basis for parathyroid hormone-related protein binding to the parathyroid hormone receptor and design of conformation-selective peptides. *Biol Chem.* 2009;284(41):28382-91.
 31. Garcia-Martin A, Acitores A, Maycas M, Villanueva-Penacarrillo ML, Esbrit P. Src kinases mediate VEGFR2 transactivation by the osteostatin domain of PTHrP to modulate osteoblastic function. *Cell Biochem.* 2013;114(6):1404-13.
 32. Simmonds CS, Karsenty G, Karaplis AC, Kovacs CS. Parathyroid hormone regulates fetal-placental mineral homeostasis. *Bone Miner Res.* 2010;25(3):594-605.
 33. Kozhemyakina E, Cohen T, Yao TP, Lassar AB. Parathyroid hormone-related peptide represses chondrocyte hypertrophy through protein phosphatase 2A/histone deacetylase 4/MEF2 pathway. *Mol Cell Biol.* 2009;29(21):5751-62.
 34. Ardeshirpour L, Dann P, Pollak M, Wysolmerski J, VanHouten J. The calcium-sensing receptor regulates PTHrP production and calcium transport in the lactating mammary gland. *Bone.* 2006;38(6):787-93.
 35. Guise TA, Wysolmerski JJ. Cancer-Associated Hypercalcemia. *Engl. Med.* 2022;386(15):1443-51.
 36. Kir S, White JP, Kleiner S, Kazak L, Cohen P, Baracos VE, et al. Tumor-derived PTH-related protein triggers adipose tissue browning and cancer cachexia. *Nature.* 2014;513(7516):100-4.
 37. Grunbaum A, Kremer R. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) and malignancy. *Vitam Horm.* 2022;120:133-77.

BÖLÜM 3

KALSİYUM DUYARLI RESEPTÖR VE İLGİLİ BOZUKLUKLAR

■ Cevdet AYDIN¹
■ Fatma Neslihan ÇUHACI SEYREK²

Giriş

Bir membran reseptörü olarak kalsiyum duyarlı reseptör (CaSR) ile ilgili araştırmalar, bilgiler, özellikler, bağlantılı farmakolojik ajanların keşfi ve klinik uygulamaya girmesi etkileyici bir biçimde artmaktadır. Reseptörün kendine has karakteri ve üzerindeki araştırıcı dikkatinin önemini vurgulamak için, sonucusu 2017 yılında olmak üzere CaSR ile ilgili 3. uluslararası sempozyumun yapıldığını belirtmek sanırız yeterli olur.

Bu bölümde CaSR'nin keşfi, yapısı, ilgili gen, sinyal regülasyonu, doku dağılımı, paratiroid, kemik, tiroid ve renal dokulardaki fizyolojik davranışları tartışıldıktan sonra reseptörle ilgili bozukluklar ele alınacaktır.

CaSR Keşfi

19. yüzyılda Sydney Ringer'in, izole edilmiş kalbin kasılması için kalsiyumun önemli bir role sahip olduğunu keşfetmesinden beri bu iyonun fizyolojik önemi bilinmektedir (1).

Ca²⁺, intrasellüler ve ekstrasellüler ortam için zorunlu bir iyondur. İntrasellüler Ca²⁺ (Ca²⁺_i) düzeyi 100-180 nmol/L civarında tutulur. Hücre dışı iyonize kalsiyum 1.1-1.3 mmol/L konsantrasyonundadır. Hücresel uyarıları takiben hücre membranındaki veya endoplazmik retikulumdaki kalsiyum kanallarının açılması ile hücre içi düzeyi nanomolar düzeylerden düşük mikromolar konsantrasyonlara ulaşır. Biyolojik süreçlerin dengeli seyretmesi için Ca²⁺ düzeyi sıkı bir şekilde düzenlenir. Sabit bir kalsiyum konsantrasyonu için karmaşık bir homeostatik sistem evrimleşmiştir. Kalsiyum ile ilgili bu dengenin organizmada nasıl gerçekleştiği ilgili çalışmalar CaSR'nin keşfi ile sonuçlanmıştır.

Bu keşif sürecini anlatmadan önce Parathormon (PTH)-kalsiyum dinamiğini kısaca hatırlamakta fayda vardır. Serum kalsiyum konsantrasyonundaki bir değişimi takiben saniyeler içinde dolaşımdaki PTH seviyesi değişir. PTH sekresyon hızı ile serum iyonize kalsiyum düzeyi arasındaki ilişki ters sigmoidal eğri oluşturacak şekildedir.

¹ Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., cevdetaydin68@hotmail.com

² Doç. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., neslihan_cuhaci@yahoo.com

Düşük iyonize kalsiyum seviyesi PTH sekresyonunu maksimal düzeyde artırır.

1980'lerin ortasında paratiroid bezlerden PTH salgısının düzenlenme mekanizmaları konusunda ilginç bulgular saptanmıştır. Le Boff ve arkadaşları erişkin sığır, neonat sığır ve insan paratiroid hücresi kültürlerinde yaptıkları çalışmada ekstrasellüler ve sitozolik kalsiyum konsantrasyonu ve PTH salgısı ilişkisini incelemişlerdir. Sitozoldeki kalsiyum düzeyi ile PTH salgılanması arasındaki ilişkiye dikkat çekmişlerdir (2). Nemeth ve arkadaşları da sığır paratiroid hücreleri üzerinde yaptıkları çalışma sonuçları ile bir modelleme yapmışlardır (3). Yaptıkları modellemede paratiroid hücreleri üzerinde dağılık olarak yerleşmiş ve iki değerlikli katyonlara yanıt veren reseptör varlığına dikkat çekmişlerdir. Bu reseptörün, belki de doğrudan iki değerlikli katyonları bağlayarak aktive olduğunu; ardından hücre içi kalsiyumun hızlı mobilizasyonuna yol açarak Ca^{+2} da geçici bir artışa neden olduğunu öne sürmüşlerdir.

Sonraki yıllarda, yükselmiş hücre dışı iyonize kalsiyumun inositol fosfatı (IP) arttırdığı ve cAMP seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir. Bu da hücre yüzeyi kalsiyum algılayıcı G protein-bağlı reseptör (GPCR) varlığına işaret olarak değerlendirilmiştir (4). Sığır paratiroid hücrelerinden izole edilen mRNA enjekte edilen *Xenopus* oositlerinde Ca^{+2} duyarlı Cl^{-} kanallarının aktivasyonu yoluyla reseptör için daha fazla kanıt sağlamıştır (5). Ardından sığır CaSR'nin ekspresyon klonlaması gerçekleştirilmiştir (6).

1995 yılında insanda paratiroid adenomu hücrelerinden nükleik asit hibridizasyon teknikleri kullanılarak CaSR cDNA'sı klonlanmıştır (7).

Analizler ayrıca CaSR'nin daha sonra gamma-aminobutyric acid type B (GABAB), tat tipi 1, GPRC6A ve bazı orphan reseptör ile birlikte C sınıfı GPCR'leri oluşturduğu gösterilen metabotropik glutamat reseptörlerine homolog olduğunu da ortaya çıkarmıştır (8).

Reseptörün Geni ve Reseptörün Yapısı

İnsan CaSR geni 3q13.3–21 yerleşimlidir. 103 kb ağırlığında ve 8 exonu vardır. Altı exon (exons 2–7) CaSR proteininin 1078 aminoasidini kodlar.

Promotörler ve dolayısıyla CaSR ekspresyonu, 1,25-dihidroksivitamin D ($1,25(OH)_2D$), pro-inflamatuar sitokinler ve transkripsiyon faktörü GCM2 (glia hücreleri missing-2)'ye yanıt veren cis-elementler tarafından düzenlenir (9).

İnsan CaSR, 1078 aminoasitli dimerik hücre yüzeyi proteindir. GPCR üst ailesinin C sınıfına ait bir reseptördür. C sınıfı içinde metabotropik glutamat, GABA ve tat 1 reseptörleri de mevcuttur. İki adet globuler lobdan oluşur. Bu kısmın şekli bir venus flytrap (VFT)/sinekkapanına benzer. VFT'nin iki lobu arasında bir çukur vardır. Bu çukur kısım Ca^{+2} bağlar.

GPCR gibi CaSR de üç ana yapıdan oluşur: Hücre dışı domain, yedi transmembran domain ve hücre içi kuyruk. Reseptörün biyokimyasal ve fonksiyonel özellikleri ile ilgili çalışmalar reseptörün birbirinden farklı 3 kısmının reseptör ekspresyonunu, dimerizasyonunu ve fonksiyonunu nasıl etkilediğine ışık tutmuştur.

- **Ekstrasellüler domain:** 612 aminoasitten oluşur. 216-151 ve 557-611 aminoasitlerin olduğu kısımda olmak üzere 2 adet asidik rezidü yığıntısı-cluster içerir.
- **Transmembran domain:** CaSR transmembran domain 613-862 rezidüyü kapsar. Yedi adet hidrofobik bölgeden oluşur. Bu bölgeler TM1 –TM7 olarak adlandırılır.
- **İntrasellüler kuyruk:** Ekstrasellüler ve transmembran kısımlarından farklı olarak hücre içi kısımda çok az sayıda doğal mutasyon gelişir. Bu kısma ait 3 farklı polimorfizm vardır. Türler içinde en az korunan kısım bu kısımdır.

CaSR Dokulardaki Ekspresyonu

mRNA problemleri ve antikorları ile yapılan çalışmalar, CaSR'nin hem sistemik Ca^{+2} homeostazının

kontrolünde doğrudan yer alan dokularda, hem de diğer işlevlere sahip dokularda yaygın olarak eksprese edildiğini ortaya çıkarmıştır. Temel olarak CaSR paratiroid bezlerin PTH üreten esas hücrelerinde (chief cell), tiroidin C hücrelerinde ve renal tubuler hücrelerde bol miktarda eksprese edilir. Ayrıca paratiroid/tiroid/renal hücreler ile karşılaştırılınca daha düşük olmak kaydı ile aşağıda belirtilen dokular da eksprese edilir:

- **İskelet dokusunda**

Osteoklast, preosteoklastlar, osteoblast, preosteoblast, osteosit, kondrosit

- **Plasenta**

- **Meme**

- **Diğer;** Nöronlar veya glia hücreleri, keratinositler, vasküler düz kas hücreleri, hematopoetik kök hücre, mide, ince barsaklar, kolon, karaciğer, pankreas.

CaSR Regülasyonu ve Sinyal Trafığı

Hücre yüzeyi reseptörü olan CaSR bir “calsiostat” olarak görev yaparak sistemik kalsiyum homeostazını yönetir.

Reseptör fonksiyonu iki kısımda incelenir:

1. Plazma membranındaki ekstrasellüler kısmın; sensör fonksiyonu
2. İntrasellüler kısmın; iletilici fonksiyonu vardır.

Paratiroid bezlerde CaSR'nin esas downstream sinyal ortağı Gq/11'dir. Gq/11, Gα alt ünitesinin dört tipinden biridir. CaSR sinyal iletiminde rol alan diğer Gα alt ünitesi sınıfları Gi/o, Gs ve G12/13'tür.

CaSR'nin, Gq ve G11 proteinlerine bağlanması ile Gα alt ünitesi Gβγ heterodimerden ayrılır. Fosfolipaz C-beta (PLCβ) enzimi aktive olur. Bu enzim aracılığı ile plazma membran lipid içeriği olan fosfatidilinozitol 4,5 bifosfat (PIP2) hidrolize olur. Bu hidrolizasyon sonucu olarak inozitol 1,4,5-trifosfat (IP3) ve diaçilgliserol (DAG) oluşur. IP3, hücre içi kalsiyum depolarından kalsiyumun hızlı bir şekilde serbestleşmesini uyarır. DAG, mitojenle etkileşen protein kinaz (MAPK) kaskadını aktive eder.

Doğrudan sinyal iletiminde rol almayan ancak CaSR'nin hücre yüzeyinde eksprese olmasının anahtar belirleyicisi olan bir protein kompleksi mevcuttur. Bu yapı, β-arrestin protein ve adaptor ilişkili protein kompleks 2 (AP2) birleşiminden oluşan; α-, β-, μ- ve σ alt üniteleri olan heterotetramerik yapıda bir komplekstir. Bu kompleks CaSR'nin plazma membranından içeri alınmasını kolaylaştırır. Bu kolaylaştırma olayı klattrin aracılıklı endositoz ile gerçekleşir.

Bu sinyal iletim şekilleri dışında bazı hücrelerde CaSR uyarılması sonrası hücre membranında selektif veya nonselektif iyon kanallarının açıldığına dair bulgular da mevcuttur. Bu kanallara, L tipi voltaj kapılı Ca²⁺ kanalları ve geçici reseptör potansiyel katyon (TRPC) kanalları örnek olarak verilebilir (10,11).

Agonistler ve Modülatörleri

Ekstrasellüler Ca²⁺, primer fizyolojik agonisttir. Farklı fizyolojik ve farmakolojik agonistler vardır. Agonistler iki gruba ayrılır:

1-Tip I: CaSR'yi doğrudan aktive eder.

2-Tip II veya allosterik ayarlayıcı: CaSR'yi agonistlerine karşı duyarlı hale getirir. Bu egzojen ve endojen ligandlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1 CaSR için endojen ve eksojen ligandlar(12-17)

Tip 1 Ligand	
Katyonlar*	Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , Be ²⁺ , Ba ²⁺ , Sr ²⁺ , La ²⁺ , Gd ³⁺
Poliaminler**	Spermine, spermidine, putrescine
Polipeptidler	Polyarginine, polylysine, protamine, γ-glutamyl peptides, amyloid-β peptide
Aminoglikozidler	Neomycin, tobramycin, gentamicin, kanamycin

Tip 2 Ligandlar	
Farmakolojik ajanlar	
Pozitif Düzenleyiciler (kalsimimetikler)***	Cinacalcet, Evocalcet, etelcalcetide
Negatif Düzenleyiciler (kalsilitikler)****	NPS 2143
Miks Düzenleyiciler	Calhex231
Aminoasitler	L-Trp, L-Phe, L-His, L-Ala, L-Glu, L-Leu, L-Arg
Fizyolojik durumlar*****	pH, iyonik yük (strength)

* Üç değerlikli katyonlar genellikle iki değerlikli katyonlardan daha güçlüdür

** Poliaminler, Ca²⁺ yokluğunda CaSR'yi aktive etseler de, Ca²⁺ potensini de artırdıklarına dair bazı kanıtlar vardır

*** Ortosterik agonistlerin aksine küçük oral aktif bileşikler geliştirilmiştir. Bu bileşikler transmembran domaine bağlanırlar. İlk jenerasyon pozitif allosterik modülatörler fenilalkilamin bileşikleridir. Bu bileşikler voltaj duyarlı kalsiyum kanal blokerleri agonistlerinden geliştirilmişlerdir.

**** İlk rapor edilen negatif allosterik modülatör NPS 2143 tir.

***** Tampon pH'ındaki büyük suprafizyolojik değişiklikler, CaSR'de Ca²⁺ ve Mg²⁺ potenslerini değiştirir

Cinacalcet, 2004 yılında klinik kullanım için onaylanan ilk GPCR allosterik modülatörüdür.

Evocalcet, diyalize giren hastalarda sekonder hiperparatiroidizmin tedavisi için 2018 yılında Japonya'da onaylanmıştır.

Cinacalcet ve evocalcet, CaSR'deki Ca²⁺ aktivitesini güçlendirir. Böylece vücuttaki Ca²⁺-PTH konsantrasyon ilişkisini sola kaydırır. Bu, PTH salınımını bastırmak için daha düşük Ca²⁺ konsantrasyonlarının gerekli olduğu anlamına gelir. Sonuç olarak yüksek serum PTH seviyelerini normalleştirir.

Bu konu kalsimimetikler ve kalsilitikler başlığı altında daha detaylı anlatılmıştır.

Dokulara Göre Patofizyolojik Özellikler

CaSR ve Paratiroid

Normal paratiroid hücresi ile yapılan in vivo çalışmalarında PTH sekresyonunun baskılanmaya başladığı ekstrasellüler kalsiyum düzeyi (ayar noktası) 1.1-1.2 mmol/L (4.4-4.8 mg/dl)'dir (18). Primer hiperparatiroidi de bu ayar noktası %10-30 civarında daha yukardadır.

Tersiyer hiperparatiroidili hastaların paratiroid glandlarında CaSR ekspresyonunun önemli oranda azaldığı saptanmıştır (19).

CaSR aktivasyonunun PTH sekresyonunu nasıl inhibe ettiği ve paratiroid hücre proliferasyonunu nasıl engellediği ile ilgili mekanizmalar kesin olarak bilinmemektedir. Gq/11 yolunun aktivasyonu kritik öneme sahiptir. Hem Gq hem de G11 nakavt farelerde ciddi hiperparatiroidi fenotipi vardır. Aynı tablo farelerde ve insanlarda CaSR'nin komplet delesyonunda da görülür. Yani tablo benzerdir.

CaSR, kalsiyumun PTH sekresyonu üzerine etki etmesi dışında PTH gen transkripsiyonu, paratiroid glandın hiperplazi üzerinde de negatif etkisine de aracılık eder.

CaSR ve Renal Tubuluslar

CaSR kortikal kalın çıkan kolun bazolateral tarafında yüksek miktarda eksprese olur. Ayrıca distal kıvrımlı tubullerde de eksprese olur. Hormonal düzenleme ile gerçekleşen kalsiyum ve magnezyum emiliminde kritik bir role sahiptir. CaSR proksimal tubuluslerin fırçamsı kenarındaki mikrovillüslerde, medüller kalın çıkan kol tubuler hücrelerin bazolateral kenarında, iç medüller toplayıcı kanalların lüminal tarafında da eksprese olur. Proksimal tubülüslerde CaSR aktive olduğunda PTH etkisi ile gerçekleşen fosfatüri inhibe olur. Ayrıca proksimal tubuler 25-hidroksivitamin D-1 alfa-hidroksilaz üzerinden kalsiyumun doğrudan kontrolüne aracılık eder.

CaSR, renal hücrelerde kalsiyum dengesi dışında birçok fizyolojik olaya aracılık eder (20). Örneğin AVP-bağımlı apikal AQP2 insersiyono-

nunu artırarak idrar konsantrasyonunu düşürür, tip V adenilat siklaz ve renin gen ekspresyonunu azaltarak renin sekresyonunu baskılar, H⁺-ATP ase aktivitesini artırarak idrarın asidifikasyonuna katkıda bulunur.

CaSR ve Tiroid

C hücrelerinde CaSR, peptit hormon kalsitonin salgılanmasını teşvik etmek için hareket eder. CaSR'nin kalsitonin salgılanmasını uyardığına dair kanıtlar, plazma kalsitonin seviyelerinin bas-kılandığı CaSR nakavt farelerde yapılan çalışmalarla desteklenmektedir (21,22).

Yüksek Ca²⁺, kalsitonin salınımını uyarır. Bu da esas olarak kemik rezorpsiyonunu baskılayarak plazma kalsiyum seviyesini düşürür.

CaSR ve Kemik Dokusu

CaSR, osteoblastlar, osteositler, osteoklastlar ve bazı kondrositler dahil olmak üzere çeşitli kemik hücrelerinde eksprese olur (23).

Uzun kemiklerin büyüme plakasındaki hipertrofik kondrositlerde yüksek seviyelerde CaSR proteini bulunur (23).

CaSR'nin kemikte oynadığı rol ile ilgili bulgular fare deneylerinden elde edilmiştir.

Bazı tartışmalar olsa da, Ca²⁺ ve CaSR'nin iskelet gelişimine ve bakımına katkıda bulunduğu dair iyi kanıtlar vardır (24,25,26).

Osteoblastlarında ve kondrositlerinde CaSR ablate edilen farelerde yapılan deneylerde elde edilen bulgular: bozulmuş osteoblastik farklılaşma ve aktiviteye ek olarak, osteoklast sayılarının ve aktivitesinin iki katına çıkmasıdır. Ek olarak birlikte kemik resorpsiyonuna katkıda bulunan RANKL-L (NFkB Ligand Reseptör Aktivatör) mRNA'sının ekspresyonunun arttığı saptanmıştır. Bunun da, trabeküler ve kortikal kemikte kemik kaybı ile sonuçlandığı gözlenmiştir (24,27).

CaSR ve Gastrointestinal Sistem

CaSR memelilerin gastrointestinal sisteminde eksprese edilir (26). Gastrik asit sekresyonunu uyarıcı ve enteroendokrin hormonların salınımını aktive veya inhibe eden besin sensörü olarak hareket ettiği, bunların yanı sıra bağırsak sıvı den-

gesini ve bağırsak bariyer fonksiyonunu ve inflamasyonunu düzenlediği bildirilmiştir (26).

CaSR, gastrointestinal sistem lümeninde Ca²⁺ ve aromatik amino asitler gibi besinleri algılar ve gastrointestinal sistem boyunca yer alan gastrin salgılayan G hücreleri, ghrelin salgılayan gastrik hücreler, kolesistokinin salgılayan I hücreleri, glukagon-benzeri peptit 1 (GLP-1) salgılayan ve peptit YY salgılayan (PYY) L hücreleri gibi enteroendokrin hücrelerden hormon salgısını düzenleyerek bu besinlerin konsantrasyonlarındaki değişikliklere cevap verir (28-30). İnsan çalışmaları GPCR'nin H⁺/K⁺-ATPaz aktivitesini etkileyerek gastrik asit salınımını artırdığını göstermiştir (26).

Kolon epitel hücrelerinde CaSR aktivasyonunun kolera toksini gibi sekretagogların indüklediği sıvı sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bulgular CaSR'in bakteriyel toksinlerin neden olduğu sekretuar diyare için potansiyel bir terapötik bir hedef olduğunu düşündürmüştür (31).

Bağırsak bariyer epitel fonksiyonundaki değişiklikler Crohn hastalığı gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarının patogenezinde yer alır (26). CaSR, kolonik epitel hücreleri yanı sıra epitelin bazal yüzeyinde yer alan ve epitelin bariyer fonksiyonunu düzenleyen kolonik miyofibroblastlarda da eksprese edilir (32-33). Epitelyal CaSR'nin bağırsağın bariyer fonksiyonunda anahtar bir rolü vardır, ve bağırsak epitel-spesifik CaSR-null mice çalışmaları, claudin 2 gibi sıkı bağlantı proteinlerinin azalmış kolonik ekspresyonu ile birlikte transepitelyal direncin azaldığını göstermiştir (34).

CaSR ve Pankreas Adacıkları - Glukoz Homeostazi

CaSR, pankreas asiner hücrelerinde, pankreas adacıklarında, glukagon salgılayan α hücreleri ve insülin salgılayan β hücrelerinde eksprese edilir (35-36). Bu ekspresyon dağılımı nedeni ile CaSR'nin sadece protein metabolizmasını değil aynı zamanda karbonhidrat ve yağ metabolizmasını da etkilemesi muhtemeldir.

İzole insan adacıkları ve insülin-salgılayan hücre dizi çalışmalarında CaSR aktivasyonunun,

insülin ve glukagon sekresyonunda geçici bir artış ile ilişkili fosfolipaz-C ve MAPK-aracılı sinyal cevaplarının upregülasyonuna yol açtığı saptanmıştır. Ayrıca, nuclear flecks (Nuf) olarak bilinen ADH1 fare modelini içeren çalışmalar, heterozigot ($CaSR^{+/Nuf}$) ve homozigot ($CaSR^{Nuf/Nuf}$) mice'da CaSR aktivasyonunun vahşi-tip ($CaSR^{+/+}$) mice'da

görülen ile karşılaştırıldığında bozulmuş glukoz toleransı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bozulmuş glukoz toleransı kalsititik tedavi ile düzelmiştir (26).

Tablo 2'de CaSR'nin kalsiotropik, nonkalsiotropik ve tümör gelişimindeki etkileri özetlenmiştir.

Tablo 2: CaSR nin kalsiotropik, nonkalsiotropik ve tümör gelişimindeki etkileri (26,37-39)

	İlgili doku/hücre	Rol aldığı etkiler
Kalsiotropik	Paratiroid	PTH sekresyonu ↓ Proliferasyon ↓
	Böbrek	
	Proksimal renal tubul	Fosfat atılması ↓, 1,25 (OH) ₂ D sentezi ↓
	Henle kalın çıkan kol	Ca ²⁺ geri emilimi ↓
	Distal kıvrımlı tübül	Ca ²⁺ geri emilimi ↑
	Toplayıcı kanal	H ⁺ atılması ↑, Su atılması ↑
	Jukstaglomerüler aparat	Renin sekresyonu ↓
	Kemik	
	Osteoblastlar	Farklılaşma ve mineralizasyon ↑
	Kondrosit büyüme plakları	Farklılaşma ↑
	Meme epiteli	Süt içine Ca ²⁺ nakli ↑, PTHrP üretimi ↓
Nonkalsiotropik	Kardiyovasküler	
	Vasküler düz kas	Proliferasyon ↑, Arteriyel kasılma gücü ↑
	Endotel	Nitrik oksit üretimi ↑
	Kardiyak miyosit	Apoptozis ↑
	Fetal akciğer epiteli	Sıvı sekresyonu ↑ Proliferasyon ve Akciğer dallanması ↓
	Gastrointestinal sistem	
	Mide parietal epiteli	H ⁺ eksreksiyonu ↑
	Mide mukozal hücresi	Ghrelin sekresyonu ↓
	Mide G hücresi	Gastrin sekresyonu ↑
	Duodenal I hücresi	Kolesistokinin sekresyonu ↑
	İntestinal L hücresi	Glukagon like peptid 1 ↑ Peptid YY ↑
	Kolon	Bariyer fonksiyonu ↑, Enterik sinir dokusu ↓ Sıvı sekresyonu ↓ Proliferasyon ↓
	Pankreas adacığı	

devam ediyor

	İlgili doku/hücre	Rol aldığı etkiler
Nonkalsiotropik	α hücresi	Glukagon sekresyonu \uparrow
	β hücresi	İnsülin sekresyonu \uparrow
	Adiposit	Proliferasyon \uparrow , Farklılaşma \uparrow İnflamatuar Sitokin ekspresyonu \uparrow
	Deri	
	Keratinositler	Proliferasyon \downarrow , Farklılaşma \uparrow , Apoptozis \downarrow
	Santral Sinir Sistemi	
	Serebellar granüle hücre	Farklılaşma ve migrasyon \uparrow
	Oligodentrosit	Farklılaşma ve miyelogenesis \uparrow
	Gonadotropin serbestleştirici hormon	Kemotaksis \uparrow
	Subfornikal organ	Nörönel uyarılabilirlik \uparrow Kan basıncı regülasyonu \uparrow
Tümörögenesis	Meme kanseri	Onkogen etki \uparrow , Proliferasyon \uparrow , Apoptozis \downarrow
	Nöroblastoma	Tümör supresör etki \uparrow

\uparrow : Uyarıcı etki, \downarrow : Baskılayıcı etki

Kalsiyum Duyarlı Reseptör İlişkili Hastalıklar

Kalsiyumu algılama ile ilgili çeşitli bozukluklar, serum kalsiyum konsantrasyonunu yukarı veya aşağı yönde yeniden ayarlayan kalıtsal veya kazanılmış bozukluklar olarak ortaya çıkar; hiper-veya hipo-kalsemik durumlara neden olurlar (37). CaSR fonksiyonundaki anomaliler hem hiperparatiroidi gibi kalsiotropik hastalıkların hem de kardiyovasküler (KVS) hastalık ve kanser gibi non-kalsiotropik hastalıkların gelişiminde rol oynar (37-38) (Tablo 3).

Kromozom 3q21.1'de bulunan CaSR geni tarafından kodlanan CaSR'ün 230'dan fazla farklı germ-line mutasyonları bildirilmiştir (39). CaSR'i kodlayan genlerin fonksiyon kaybına neden olan mutasyonları, ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (AHH) tip 1 (AHH1), neonatal ciddi hiperparatiroidizm (NSHPT) ve nadiren de primer hiperparatiroidi (PHPT) gibi hiperkalsemik bozukluklara yol açar (26,39). Downstream $G_{\alpha_{11}}$ ve adaptor-related protein-2 sigma (AP2 σ) sinyal proteinlerini kodlayan genlerin fonksiyon kaybına neden olan

mutasyonları ise sırası ile AHH tip 2 (AHH2) ve AHH tip 3 (AHH3)'e neden olur. Tersine, CaSR ve $G_{\alpha_{11}}$ 'i kodlayan genlerin fonksiyon artışına yol açan mutasyonları sırası ile otozomal dominant hipokalsemi (autosomal dominant hypocalcaemia) (ADH) tip 1 (ADH1), ve tip 2 (ADH2) gibi hipokalsemik bozukluklara neden olur (26,39) (Tablo 3)

Çok daha nadir görülen kazanılmış hastalıklar, CaSR stimule edici veya bloke edici antikorların varlığı ile ilişkilidir (40).

Hiperkalsemik Bozukluklar

Heterozigot İnaktive Edici Mutasyonlara Bağlı Genetik Hiperkalsemik Bozukluklar

Ailesel Hipokalsiürik Hiperkalsemi Sendromları

Genellikle otozomal dominant kalıtılan, genetik olarak heterojen bir grup bozuklukları içerir (41-42) (Tablo 3). Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi, ayrıca ailesel benign hiperkalsemi veya Marx-Au-

Tablo 3: Kalsiyum Duyarlı Reseptör ilişkili Hastalıklar

Genetik veya kazanılmış neden	Bozukluk	OMIM ID ^a	Kalıtım	Gen	Kromozom yerleşimi	Klinik özellikler
<i>Hiperkalsemik bozukluklar</i>						
Genetik neden	AHH1	145980	Otozomal dominant	CASR	3q21.1	Hastaların çoğunda asemptomatik
	AHH2	145981	Otozomal dominant	GNAT1	19p13.3	Hastaların çoğunda asemptomatik
	AHH3	600740	Otozomal dominant	AP2S1	19q13.3	Hastaların >%20'da hiperkalsemik semptomlar Hastaların >%50'da düşük kemik mineral yoğunluğu Hastaların >%75'da çocuklukta bilişsel bozukluk
CaSR antikorlarına bağlı kazanılmış neden	NSHPT	239200	Otozomal resesif veya dominant	CASR	3q21.1	Ciddi hiperkalsemi Hiperparatiroid kemik hastalığı
	Erişkin başlangıçlı PHPT ^c	-	Otozomal resesif veya dominant	CASR	3q21.1	Hastaların >%40'da nefrolitiazis Hastaların >%25'da düşük kemik mineral yoğunluğu
	OHH	-	-	-	-	Glukokortikoidlere cevap verebilen asemptomatik veya semptomatik hiperkalsemi
<i>Hipokalsemik bozukluklar</i>						
Genetik neden	ADH1	601198	Otozomal dominant	CASR	3q21.1	Hastaların ~%50'de hipokalsemik semptomlar Hastaların ~%35'de ektopik kalsifikasyonlar
	ADH2	615361	Otozomal dominant	GNAT1	19p13.3	Hastaların >%75'da hipokalsemik semptomlar 2 akrabada boy kısalığı bildirilmiştir
	Barter sendromu tip V	601198	Otozomal dominant	CASR	3q21.1	Böbrekten tuz kaybı ve hipokalemi Hastaların >%75'da hipokalsemik semptomlar

devam ediyor

CaSR antikorlarına bağlı kazanılmış neden	Otoimmün hipoparatiroidizm	-	-	-	-	-	Asemptomatik veya semptomatik hipokalsemi
Diğer bozukluklar							
Hiperkalsiüri – CaSR'nin R990G varyantı ile taş oluşumu	-	-	-	-	-	-	
Kanserler: tümör supresör veya onkogen (kolon, meme, prostat, nöroblastoma, vs.)	-	-	-	-	-	-	
Metabolik sendrom	-	-	-	-	-	-	
Hipergastrinemi							
İnflamatuvar sindirim ve solunum bozuklukları	-	-	-	-	-	-	
Taste (kokumi)	-	-	-	-	-	-	

^a Online Mendelian Inheritance in Man

^b CaSR CaSR¹; GNA11 Gα11¹; AP2S1 AP2α¹ kodları

^c CaSR mutasyonları, erişkin başlangıçlı PHPT'nin nadir nedenidirler

AHH; Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi, PHPT; Primer hiperparatiroidi, NSHPT; Neonatal ciddi hiperparatiroidizm OHH; Otoimmün hipokalsiürik hiperkalsemi, ADH; Otozomal dominant hipokalsemi

erbach sendromu olarak da bilinir (40). Kalsiyum duyarlı proteinlerde ve sinyal yollarında inaktive edici mutasyonlar AHH'e yol açar (42).

AHH, nadir görülen bir hastalık olarak kabul edilir, ancak prevalansı halen tanımlanmamıştır. İskoçyada, bilinen klinik AHH tanısı olan hastaları içeren bir çalışmada, prevalansın 78000'de bir olduğu bildirilmiştir (1.3/100000). Ancak, etkilenen bir çok kişinin klinik olarak prezente olmadığı ve saptanamadığı göz önüne alındığında bu çalışmadaki AHH'nin prevalansının düşük olarak saptandığı belirtilmiştir (43). Başka bir çalışmada, AHH3 prevalansı 100.000'de 7.8 olarak bildirilmiştir (44). Bu nedenle, AHH'nin genel prevalansının daha önceki klinik çalışmalarda bildirilenden daha fazla olması muhtemeldir (26).

AHH'nin 3 tipi vardır; AHH tip 1, AHH tip 2 ve AHH tip 3. Sırasıyla CaSR, G_{α11} ve AP2σ proteinlerini etkileyen fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlar nedeni ile oluşurlar (45-47) (Tablo 3).

AHH;

- Serum kalsiyum konsantrasyonlarında hafif-orta derecede artış (genellikle 1.25 mmol/L veya 5.01mg/dl altındadır),
- Dolaşımda normal veya yüksek PTH konsantrasyonları,
- Hafif hipermağnezemi,
- Hiperkalsemi ile ilişkili komplikasyonların olmaması,
- Dolaşımdaki vitamin D metabolit düzeylerinin genellikle normal olması,
- Kalsiyum-kreatinin klirens oranının 0.01'in altında olduğu göreceli hipokalsiüri, (0.011 ile 0.019 arasındaki gri zonda tanı halen mümkündür) ile karakterizedir (38-40,45,48-49).

AHH'nin serum biyokimyasal fenotipi PHPT'e benzerdir. Bu iki durum klinik pratikte idrar kalsiyum atılımının değerlendirilmesi ile ayrılır. Çünkü AHH hastalarının yaklaşık %80'de kalsiyum-kreatinin oranının <0.01 olduğu hipokalsiüri vardır (48,50). Ancak, PHPT'li hastaların da yaklaşık %10'da düşük kalsiyum-kreatinin klirens oranı görülür. Bu nedenle AHH'e neden olduğu bilinen genlerin mutasyonel analizi AHH'nin PHPT'den ayırımında yararlıdır (51).

Ailesel Hipokalsiürik Hiperkalsemi Tip 1 (Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) #145980)

AHH'nin en sık formudur, ve tüm AHH vakalarının ~%65'ni oluşturur (39,52). Bazı kaynaklara göre ise bu oran yaklaşık %85'dir (42). AHH1, genellikle benignedir ve ilerleyici değildir (26). Genellikle otozomal dominant olmakla birlikte, resesif kalıtılan vakalar da bildirilmiştir (53-54).

AHH1, büyük oranda nadir bir durum olarak kabul edilir. Ancak, yeni bir çalışmaya göre, tahmin edilen sıklığının klasik PHPT'in yaşa göre ayarlanmış frekansı kadar yüksek olduğu bildirilmiştir: AHH1 için 74.1/100.000 iken erişkin erkeklerde PHPT için 48/100.000, erişkin kadınlarda PHPT için 120/100.00'dir (55-56). Bu bulgular klinik pratikte, AHH1'nin PHPT'nin hafif formlarından ayırt edilmesinin önemini göstermektedir. Çünkü PHPT için endike olan paratiroidektomi AHH hastalarında hiperkalsemiyi düzeltmez (42).

AHH1, kromozom 3q21.1'de bulunan CaSR geninin germline heterozigot, fonksiyon kaybına neden olan mutasyonları nedeni ile olur (45,52) (Tablo 3). Bugüne kadar AHH hastalarında >150 farklı CaSR mutasyonları bildirilmiştir (41). Bu mutasyonların çoğunluğu (%85) missense substitution, geri kalanı (%15) CaSR proteinlerinde kesilmeye yol açan nonsense, deletion, insertion, ve splice-site mutasyonlarıdır (39,52).

Fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlar CaSR proteininin tüm bölgelerini etkiler, ancak sıklıkla dört Ca²⁺ bağlanma bölgesinden üçünü ve venus flytrap (VFT) kleft amino asit bağlanma bölgesini içeren ekstrasellüler domain (ECD)'in ilk 350 amino asit kalıntısı içerisinde olur (57-58). Bu bölge AHH1'e neden olan tekrarlayan mutasyonlar için sıcak bir noktadır (41,52). AHH1'e neden olan mutasyonların yaklaşık %50'nin endoplazmik retikulum veya golgi aparatı içinde CaSR proteinlerinin biyosentezini ve translasyon sonrası işlenmesini bozduğu tahmin edilmektedir (59-60). Plazma membranındaki defektif alışveriş sonucunda da hücre-yüzey reseptör ekspresyonunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir

(41). AHH'e neden olan mutasyonlar ayrıca CaSR transmembran domain (TMD)'inde kümelenirler ve hücre içi ortama aktivasyon sinyallerinin geçişini inhibe edebilirler. Bunu heterotrimerik G proteinleri ve CaSR sinyal iletim yolağının diğer komponentleri arasındaki etkileşimi bozarak yaparlar (61).

Klinik olarak AHH1, hafif-orta derecede, ilerleyici olmayan hiperkalsemi (genellikle kalsiyum düzeyi 1.25 mmol/L'in altındadır), normal (vakaların %80'de) veya hafif artmış (vakaların %20'de) serum PTH düzeyleri (40,62-63), ve kalsiyum-kreatinin klirens oranı (CaCrCR)'nın düşük (<0.01) olduğu hipokalsiüri (hastaların %95'de) (51,63) ile karakterizedir. Hastaların büyük bir kısmı semptomsuzdur. Ancak bazı hastalarda (vakaların %10'da) klasik hiperkalsemi semptomları (poliüri, polidipsi, yorgunluk, kronik pankreatit, safra taşı ve kondrokalsinozis) ile orta-ciddi hiperkalsemi olabilir (40,42). Bu sonuncudaki nadir vakalarda, etkilenen hastalar kalsimimetik ilaç tedavisinden fayda görebilirler (64-65). Sıklıkla orta derecede hipermagnezemi görülür (40). Hastalar tipik olarak asemptomatik oldukları için AHH benign bir hastalık olarak kabul edilir (39). Ancak, ilerleyen yaş ile birlikte kondrokalsinozis prevelansında artış ve nadiren pankreatit vakaları bildirilmiştir (66-68). AHH'li bireyler PHPT olarak yanlış teşhis edilip paratiroidektomi geçirebilir ve bu da genellikle hiperkalsemiyi normalize etmede yetersiz kalır (39). PHPT'i AHH'den ayırt etmede ilk basamak CaCrCR'nin saptanmasıdır. Ancak, CaCrCR oranı gri zonda (0.01-0.02) olan hastaların tanısı halen zordur ve genetik incelemeyi gerektirmektedir (69).

Bu hastalarda paratiroid hacminde genellikle bir artış görülmez. Bununla birlikte, CaSR mutasyonları ile ilişkili bir düzine paratiroid adenomu vakası bildirilmiştir; iki ailede papiller mikrokarsinomla birlikte paratiroid adenomu ve/veya ailesel hiperplazi saptanmıştır (70-77). Plazma membranındaki mutant sensörlerinin, paratiroid bezlerinin hiperplazisine major katkı sağladığı gösterilmiştir (78). Ayrıca, R990G varyantı ile hiperkalsiüriye bir eğilim bildirilmiştir, bu da genel

popülasyonda hafif yüksek serum kalsiyum düzeylerine neden olmaktadır (79-80).

Ailesel Hipokalsiürik Hiperkalsemi Tip 2 (AHH2) (Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) #145981)

Bu form, ailesel benign hiperkalsemi vakalarının yaklaşık %10'nu oluşturur (46). AHH2, kromozom 19p13.3 üzerinde yer alan ve G- α_{11} 'nin alt birimlerinden biri olan $G\alpha_{11}$ proteinini kodlayan *GNA11* genindeki germ-line inaktive edici mutasyonların neden olduğu nadir bir otozomal dominant hastalıktır (40,42,46) (Tablo 3).

GNA11 geninin, AHH2 için muhtemel bir gen adayı olarak kabul edilmesinin nedeni bu genin paratiroid bezlerinde yüksek oranda eksprese edilen $G\alpha_{11}$ proteinini kodlaması ve CaSR için sinyal partneri olarak davranmasıdır (41). Ayrıca, fare modeli çalışmalarında $G\alpha_{11}$ 'in ve ilişkili Gap proteininin paratiroid spesifik ablasyonunun belirgin hiperkalsemi, hiperparatiroidi ve paratiroid bezinde büyümeye neden olduğu gösterilmiştir (81).

AHH2'li hastalarda tanımlanan *GNA11* mutasyonları 3 missense substitution; Thr54Met, Leu135Gln ve Phe220Ser, ve kodon 199 veya 200'de in-frame izölösün delesyonunu içerir (Ile199/200del) (41,46,82-83). Thr54Met, Leu135Gln ve Ile199/200del $G\alpha_{11}$ mutasyonları düzeltilmiş serum kalsiyum konsantrasyonlarının <2.80 mmol/L (11.22 mg/dl) olduğu hafif AHH fenotipi ile ilişkilidir (46,83). Bu klinik bulgular ile uyumlu olarak, in vitro çalışmalar, bu AHH2-ilişkili $G\alpha_{11}$ mutasyonlarının CaSR sinyal iletiminde hafif bir bozulmaya yol açtığını göstermiştir (46,83)

Ile200del ve Phe220Ser mutasyonlarının sırasıyla $G\alpha_{11}$ 'in upstream GPCR (yani CaSR) ile veya downstream efektör proteini (yani fosfolipaz C) ile eşleşmesini bozduğu düşünülmektedir (46,82). Leu135Gln mutasyonunun CaSR- $G\alpha_{11}$ eşleşmesini etkilemediği, muhtemelen CaSR sinyal iletimini azalttığı düşünülmektedir. Thr54Met mutasyonu ise domain arası ara yüzde guanin nükleotid bağlanmasını etkileyerek CaSR'den $G\alpha_{11}$ 'in bağlanmasını ve/veya ayrışmasını bozar (46,83).

Etkilenen bireyler, hafif hiperkalsemiye (albumine göre düzeltilmiş serum kalsiyum konsantrasyonları <2.80 mmol/l veya 11.22 mg/dl) (normal aralık 2.10-2.55 mmol/l veya 8.42-10.22 mg/dl), normal serum PTH konsantrasyonlarına ve normal veya düşük idrar kalsiyum atılımına sahiptirler (46,82-83).

Kalsimimetik ilaç cinacalcet'in, inaktive edici *GNA11* Phe220Ser gen mutasyonunun neden olduğu hiperkalsemiyi düzeltme potansiyeline sahip olabileceği gösterilmiştir (42).

Ailesel Hipokalsiürik Hiperkalsemi Tip 3 (AHH3) (Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) #600740)

AHH'nin en ciddi formudur ve $AP2\sigma$ proteinini kodlayan kromozom 19q13.3'de yer alan *AP2S1* geninin germline heterozigot fonksiyon kaybına neden olan mutasyonları nedeni ile olur (26,42,47) (Tablo 3). *AP2S1* mutasyonları, ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi vakalarının yaklaşık %20'ni oluşturur (40).

AP2S1 geni klatrin-aracılı CaSR endositozunda önemli bir rolü olan adaptor-related protein-2'nin sigma alt birimini ($AP2\sigma$) kodlar. $AP2$ 'nin σ alt-biriminde mutasyonlar, hücrelerin hücre dışı kalsiyuma duyarlılığını azaltır ve CaSR endositozunu azaltırlar (84-85). Hücre yüzeyinden CaSR'nin azalmış endositozu sonuç olarak endozom-aracılı sinyal üzerinde olumsuz etkiye neden olur (86).

Bugüne kadar, 60'dan fazla AHH3 hasta ve ailelerinde *AP2S1* mutasyonları bildirilmiştir. Etkilenen bireylerin >%98 Arg15Cys, Arg15His veya Arg15Leu missense substitution'a yol açan $AP2\sigma$ Arg15 kalıntısını etkileyen mutasyona sahiptirler (47,84-85,87-90). Kristalografi çalışmaları, Arg15 kalıntısının membran kargo proteinine bağlanmada anahtar bir rolü olduğunu saptamıştır (91). AHH3'e neden olan bu Arg15 mutasyonlarının $AP2$ kompleksi ve CaSR'nin hücre içi karboksil terminali arasındaki etkileşimi bozduğu ve böylece GPCR'nin endositozunu bozduğu tahmin edilmektedir (47).

Klinik olarak, AHH3 hastaları AHH1 hastaları ile karşılaştırıldıklarında, daha ciddi hiperkalsemiye, hipermağnezemiye, ve daha belirgin hipokalsiüriye sahiptirler (42,84-85). Plazma PTH'da yükseklik, hafif hipofosfatemi ve 30 yaşından büyük etkilenen aile üyelerinde osteomalazi ile ilişkilidir (92-93). Arg15Leu mutasyonunu taşıyan hastalarda, Arg15Cys veya Arg15His $AP2\sigma$ mutasyonu olanlara göre serum kalsiyum konsantrasyonlarının anlamlı oranda daha yüksek ve daha genç yaşda, tipik olarak çocuklukta ortaya çıktığı genotip-fenotip ilişkisi saptanmıştır (84,90).

Ayrıca, bazı AHH3'lü hastalarda semptomatik hiperkalsemi, rekürren pankreatit, ve kognitif disfonksiyon bildirilmiştir (84,92). Bazı hastaların azalmış kemik mineral yoğunluğu vardır, ancak bu bulgu PTH'un serum konsantrasyonlarındaki değişiklik ile ilgili değildir (84). Arg15Cys veya Arg15Leu $AP2\sigma$ mutasyonları, bazı çocuklarda kognitif bozukluklar ve/veya davranış bozuklukları ile ilişkilidir (84).

Ayırıcı Tanı

Tip 2 ve tip 3 AHH'de yer alan genlerin mutasyonları yanı sıra, CaSR geninin mutasyonları ile ilişkili AHH sendromları normal PTH düzeyi ile olan hiperparatiroididen ayırt edilmelidir (94). Hipokalsiürik hiperkalsemi sendromlarında, hiperkalseminin ailesel özelliği ve kalsiyum-kreatinin klirens oranının 0.01'den düşük olması hiperparatiroididen ziyade ailesel benign hiperkalsemiyi desteklemektedir (40) (Tablo 3).

Hipokalsiürik hiperkalsemi sendromlarının yaklaşık %20'i, tanımlanmış genler ile ilişkili değildir, bu da halen bilinmeyen genlerin muhtemel olduğunu düşündürmektedir (95).

Ailesel hiperkalsemi formlarının başka otozomal dominant genetik formları da vardır, ve bunlar özellikle tümör supresör gen mutasyonları ile ilişkili hiperparatiroidizm ve tümörler gibi farklı sendromik bulgular ile ilişkilidir, bunlar (40);

- *MEN1* geni; MEN1'deki menin'i kodlar,
- *HRPT2* (*/CDC73*) geni; spesifik olarak karsinogenezis de rol alır,

- *CDKN1B* geni, ayrıca *APC*, *SFRPs*, *GSK3β*, *RASSF1A*, *HIC1*, *RIZ1*, ve *WT1* genleri, ve muhtemelen *CaSR*, *GNA11*, *AP2S1*, ve bir *transkripsiyon faktörü olan GCM2 veya glial cells Missing-2*; paratiroid bezlerinin erken gelişimi ile ilişkilidir (9,96-97).
- Ayrıca proto-onkogenlerin mutasyonları (*CCND1/PRAD1*, *RET in MEN2*, *ZFX*, *CTN-NB1*, *EZH2*) (52,98-99).

Son olarak, *CYP24A1* geninin otozomal resesif geçişli mutasyonları, hiperkalsemi, hiperkalsiüri, baskılanmış PTH, normal 25-OHD, artmış 1-25-(OH)₂D, ve azalmış 24-25(OD)₂D₃ düzeyleri ile karakterli, *SLC34A1* gen mutasyonları ile ilişkili infantil hiperkalseminin özellikleri olan, biyolojik bir fenotipe neden olabilir. Geç başlangıçlı formları, böbrekte taş/kalsinozis, kronik böbrek yetersizliği ve hipertansiyonu içerir. *CYP24A1* geni *CYP450* grubuna aittir ve kalsitriol (1-25-(OH)₂D) yıkımı için anahtar enzim olan 25-hidroksivitamin D (25-OHD) 24-hidroksilazı kodlar. *CYP24A1* gen defektinin neden olduğu 1-25-(OH)₂D'nin inaktivasyonundaki azalma serum 1-25-(OH)₂D düzeylerinde ve kalsiyumun bağırsaktan emiliminde artışa yol açar, bunlar da PTH salınımının down regülasyonuna neden olur (100). *CYP24A1* mutasyonları ile komplike 2 hiperparatiroidi vakası bildirilmiştir (101).

Tedavi; Kalsimimetikler, kural olarak semptomatik formlar haricinde endike değildir (40).

Homozigot İnaktive Edici Mutasyonlara Bağlı Genetik Hiperkalsemik Bozukluklar

Daha nadir olan *CaSR*'lerin homozigot inaktive edici mutasyonları ciddi neonatal hiperparatiroidizm (NSHPT)'e neden olabilir (102-103).

NSHPT (Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) #239200)

NSHPT, *CaSR* geninin homozigot veya birleşik heterozigot inaktive edici mutasyonları nedeni ile olur (39,42,52,104). Potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bir hastalıktır (39,52,104) (Tablo 3).

NSHPT'nin oluşabileceği 2 muhtemel senaryo vardır. Birincisi; aynı inaktive edici *CaSR* mu-

tasyonunu taşıyan akraba anne-babadan doğan homozigot *CaSR* mutasyonu olan yenidoğanlar, ikincisi; farklı inaktive edici mutasyonu taşıyan anne-babadan doğan yenidoğanlarda birleşik heterozigot *CaSR* mutasyonu'dur (42).

NSHPT, Ca²⁺ bağlanmasının ana bölgesi olan özellikle VFTD yarığında, *CaSR* mutasyonlarının büyük bir çoğunluğu ile ilişkilidir (105). Plazma membranındaki mutant sensörler, NSHPT'de genellikle dört bezde görülen hiperplaziye katkıda bulunurlar (78). Bu durumda bildirilen ana mutasyonlar, *CaSR*'lerin birleşik homozigot veya heterozigot inaktive edici mutasyonlarıdır, veya bazen sadece de novo oluşan heterozigotlardır, örneğin MAP-kinaz (MAPK) yolağındaki değişikliklerin nedeni olan R185Q ve R227Q mutasyonları (105-106). NSHPT ile ilişkili olarak 25'den fazla farklı *CaSR* mutasyonları bildirilmiştir, bunların >%40'ı *CaSR*'de kesilmeye yol açması beklenen nonsense veya frame shift mutasyonlarıdır (39,52).

NSHPT, ciddi neonatal hiperkalsemi (serum kalsiyum konsantrasyonları tipik olarak 3.5-5 mmol/L (14.03-20.04 mg/dl), serum PTH konsantrasyonlarında 5-10 kat artış, dehidratasyon, belirgin paratiroid bezi büyümesi, gelişim bozukluğu, hipotoni, ve çoklu kırıklara, solunum zorluğuna yol açan hiperparatiroid iskelet hastalığı ile karakterizedir (39-40,42,102). Genellikle hiperkalsiüri vardır; çok yüksek PTH ve kalsiyum düzeyleri böbrek kalsiyum atılımını geçtiği zaman, kalsiyum/kreatinin klirens oranı >0.01'dir (40).

Yenidoğan hiperparatiroidizmi ciddi, yaşamı-tehdit eden bir bozukluktur. Bu vakalarda etkilenen fetüsler, normal maternal kalsiyumu düşük olarak algırlarlar. Bu nedenle, intrauterin dönemde PTH salınımını stimüle ederler ve sekonder hiperparatiroidizm (SHPT) gelişir (40,107). Serum kalsiyumunun artmış düzeyleri de hiperkalsiüriye yol açar (40). Doğumu takiben, PTH aşırı salınımı için annenin tetikleyici etkisi ortadan kalkınca, yenidoğan bir kaç gün-hafta arasında kendi kalsiyum konsantrasyonunu daha yüksek bir değere artırır, ve PTH sekresyonu normale döner (106).

NSHPT'yi tedavi etmek için genellikle uzun dönemde paratiroidektomi gerekir (26,41). Bazı hastalarda paratiroid cerrahisinden önce belirgin hiperkalseminin ve iskelet deminerilizasyonunun tedavisinde bifosfonatlar başarılı bir şekilde kullanılmıştır (108-109). CaSR'nin allosterik düzenleyicisi sinakelset'in, bazı vakalarda, yüksek serum kalsiyum ve PTH düzeyinin hızlı normalizasyonunda alternatif ve güvenli bir tedavi olduğu bildirilmiştir (42).

Süreç genellikle ailesel benign hiperkalsemi paternini takip eder. Ayrıca, CaSR geni tarafından kodlanan proteinden yüksek proliferasyon indeksi olan paratiroid karsinom vakaları da bildirilmiştir. Tersine, bu paratiroid karsinomlarında CaSR gen mutasyonu gösterilmemiştir (40).

Tedavi; Normal tuzlu su ile rehidratasyon yanı sıra, tedavi cinacalcet (her zaman etkili değildir), bifosfonatlar, düşük kalsiyumlu süt ve son çare olarak total paratiroidektomiye dayanır (40).

Kazanılmış Nedenlere Bağlı Hiperkalsemik Bozukluklar

Otoimmün Hipokalsiürik Hiperkalsemi

Hipokalsiürinin eşlik ettiği hiperkalseminin kazanılmış formu ilk olarak Kifor ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (110). Otoimmün hipokalsiürik hiperkalsemi (OHH) olarak isimlendirilen bu durum da hastalar AHH'in klinik ve biyokimyasal özelliklerine sahiptirler ancak CaSR mutasyonu taşımazlar (26,110). Bu durum CaSR'e karşı otoantikör varlığı ve paratiroid bezinde lenfositik infiltrasyon ile karakterizedir (111-112). Ancak lenfositik infiltrasyonun izlenmediğini rapor eden yayınlar da vardır (40). OHH'nin neden olduğu hiperkalsemi, bazen GKK tedavisine cevap verir (111-112).

Otoimmün hipokalsiürik hiperkalseminin klinik prezentasyonu genetik olarak belirlenmiş formların prezentasyonu ile aynıdır; orta derecede hiperparatiroidizm, rölatif hipokalsiüri, ve uygunsuz PTH düzeyi (40). Diğer otoimmün hastalıklar ile ilişkisi otoimmün poliendokrinopati sendromu tip1 (APECED) veya tip 2 (özellikle ti-

roid hastalıkları veya çölyak hastalığı) durumunda mümkündür (40). Proteinin hücre dışı kısmına karşı in vitro blokan Anti-CaSR antikörleri tespit edilmiştir. Bu antikörler, hücre dışı kalsiyum aracılığı ile CaSR'nin aktivasyonunu inhibe ederler, bu da PTH stimülasyonu ile sonuçlanır (40).

Hipokalsemik Bozukluklar

Hücre dışı kalsiyuma artmış duyarlılık ile ilişkili hastalıklar, düşük hücre dışı kalsiyum konsantrasyonları ve uygunsuz olarak normal veya baskılı paratiroid hormon (PTH) salınımı ile karakterizedir (42).

Genetik Hipokalsemik Bozukluklar

Otozomal Dominant Hipokalsemi (Autosomal Dominant Hypocalcaemia) (ADH)

Otozomal dominant hipokalsemi (Autosomal dominant hypocalcaemia) (ADH), CaSR sinyal yolunun hücre dışı kalsiyum konsantrasyonlarına artmış duyarlılığı nedeni ile olur (26). Hücre dışı kalsiyuma artmış duyarlılık ile ilişkili hastalıkların prototipi'dir ve izole hipoparatiroidi'nin en sık genetik nedenini oluşturur (42). ADH, AHH'nin tersine bir biyokimyasal fenotipe sahiptir (26). ADH'li hastalar düşük serum Ca konsantrasyonlarına, hafif hipomagnezemiye, normal veya düşük PTH konsantrasyonlarına ve uygunsuz olarak normal veya artmış idrar kalsiyum atılımına sahiptirler (41,113). ADH'li hastaların yaklaşık %50'i semptomatik hipokalsemiye sahiptir, ve >%30'da renal ve/veya intraserebral kalsifikasyonlar vardır (41) (Tablo 3).

ADH, ADH tip 1 ve tip 2 olmak üzere genetik olarak farklı 2 bozukluğu içeren heterojen bir bozukluktur (41) (Tablo 3). ADH1 ve ADH2 sırası ile CaSR ve GNA11'de germline heterozigot fonksiyon artışına neden olan mutasyonlar nedeni ile olurlar (46,52,114-117) (Tablo 3).

ADH1 (Online Mendelian Inheritance in Man) (OMIM #601198)

Bu hiperkalsiürik hipokalsemi, konjenital hipoparatiroidinin otozomal dominant izole formudur

(40) (Tablo 3). ADH vakalarının yaklaşık %70'ni oluşturur ve CaSR geninin fonksiyon artışına neden olan aktive edici heterozigot mutasyonları nedeni ile olur (40,42,46). Prevelansının 100.000'de 3.9 olduğu nadir bir hastalık olarak düşünülmektedir (55).

ADH tanısı için mutasyon analizi sıklıkla gerekmektedir, ve günümüze kadar ADH1'li bireylerde >70 farklı CaSR mutasyonları bildirilmiştir (39,52). Bu mutasyonların %95'i heterozigot missense substitution'dur, ~%5'i in-frame veya frameshift insertion veya delesyon mutasyonlarıdır (39,52).

Etkilenen hastalardaki laboratuvar bulguları; subnormal veya normal serum PTH düzeyi ile birlikte, düşük serum kalsiyumuna rağmen uygunsuz olarak normal veya artmış idrar kalsiyum atılımıdır (42). Hastaların yaklaşık yarısında hafif-orta hipokalsemik semptomlar (nöromusküler irritabilite), %50'de parestezi, tetani, epilepsi gibi ciddi hipokalsemi semptomları vardır (40,42). Yaklaşık %35'i ektopik ve/veya bazal ganglion kalsifikasyonu, %10'u nefrokalsinozis veya böbrek taşı ile birlikte hiperkalsiüri ile prezente olur (40,42). Hastalarda hipomagnezemiye eğilim vardır (40). A843E, C131W, F788C mutasyonları, PTH'un normalin alt limitinde olduğu hipomagnezemi ile genellikle ilişkilidir. P221L, K47N ve son olarak E481K mutasyonları ise normal serum magnezyum düzeyleri ve hipokalsemiye artmış PTH cevabı ile ilişkilidir (118-119). ADH, dolaşımda artmış fosfor konsantrasyonları ve uygunsuz düşük veya normal PTH konsantrasyonları ile ilişkili olmasına rağmen, hipoparatiroididen farklı bir durumu temsil ettiği kabul edilir. Bu nedenle, etkilenen bireylerin PTH konsantrasyonları saptanabilir ve referans aralığının içindedir, ayrıca idrar kalsiyum-kreatinin oranları referans aralığının içinde veya üzerinde olması ile karakterli rölatif hiperkalsiüri vardır (39,46).

Semptomatik bireylere, tiazid diüretikler, kalsiyum ve aktif vitamin D desteği önerilebilir (42). Tedavinin hedefi, serum kalsiyum düzeyini, belirgin hiperkalsiüri, nefrokalsinozis, nefrolitiazis

ve böbrek yetmezliğinden kaçınmak için, normal aralığın hafif altında tutmaktır (42). Çalışmalar, ADH1'li hastalarda kalsititik ilaçların güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Bugüne kadar, CaSR'nin negatif allosterik düzenleyicisi olan NPSP795'in intravenöz uygulanması ile ilgili klinik verilere göre ADH1'li 5 hastada, kısa etkili NPSP795'in doza bağlı PTH salınımını önemli ölçüde ve hızlı bir şekilde artırdığı doğrulanmıştır (120).

Ayırıcı Tanı

Bu hiperkalsiürik hipokalsemi sendromlarının ayırıcı tanısı, *GNA11* geninin fonksiyon artışına neden olan aktive edici mutasyonu ile ilişkili hiperkalsiürik hipokalsemi sendromu tip 2'yi içerir (40) (Tablo 3). Fenotip, CaSR geninin aktive edici mutasyonu ile ilişkili hiperkalsiürik hipokalsemi sendromu tip 1 ile aynıdır, tip 2 formunda bulunmayan hiperkalsiüri ve hipomagnezemi ile ayrılır (40). *AP2S1* geni için fonksiyon artışı olan bir mutasyon henüz tanımlanmamıştır (40). Diğer ayırıcı tanılar hipoparatiroidizm etyolojilerini içerir (40).

ADH2 (Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM #615361))

ADH2, aktive edici heterozigot *GNA11* gen mutasyonları nedeni ile olur (42). *GNA11* geni, kromozom 19p13.3'de yer alır ve CaSR sinyalinin önemli bir aracısı olan, G-protein α_{11} ($G_{\alpha_{11}}$) alt birimini kodlar. Bugüne kadar *GNA11* geninin 8 heterozigot germ line mutasyonları bildirilmiştir (42).

Çalışmalar, ADH2'e neden olan mutasyonların GDP-GTP değişimine aracılık eden $G_{\alpha_{11}}$ proteininin helikal ve GTPaz domainleri arasındaki ara yüzde kümelendiğini ve GPCR-G protein eşleşmesinde yer alan $G_{\alpha_{11}}$ karboksi terminalinde yerleştiğini göstermiştir (41,46,117).

ADH2'li hastaların biyokimyasal fenotipleri ADH1'li hastalara göre daha hafiftir (42). Serum düzeltilmiş kalsiyum konsantrasyonları 1.75–2.15 mmol/L (7.01-8.62 mg/dl) arasındadır (41). Etkilenen bireyler tipik olarak parestezi, kas krampları, karpopedal spazm ve nöbet gibi hipokalsemik

semptomlar ile prezente olurlar (46,115-117). Bazı ADH2 hastaları tedaviye bağlı hiperkalsiüri, nefrokalsinozis ve nefrolitiazise yatkındır, bununla birlikte, etkilenen bireyler genellikle hafif idrar fenotipine sahiptirler (115,117). Fonksiyon artışına neden olan CaSR mutasyonlarına sahip ADH1 hastaları ile karşılaştırıldıklarında idrar kalsiyum atılımı anlamlı oranda azalmıştır (115).

Otozomal Dominant Hipokalsemi Tip 3: AP2σ Mutasyonları İçin Araştırma

CaSR-aracılı sinyal iletimini artıran, *CaSR* ve *GNA11* genlerinin germline kodlama bölgesi mutasyonları, ADH vakalarının yaklaşık %70'de tanımlanmıştır (46,52). Bu durum, bu mutasyonları barındırmayan ADH hastalarının bunun yerine CaSR ve *GNA11*'in çevrilmemiş veya kodlanmamış düzenleyici bölgelerinin anomalilerine veya hücre dışı kalsiyum hemostazının diğer araçlarını kapsayan mutasyonlara sahip olabileceği ihtimalini artırmaktadır. ADH'li bazı hastaların CaSR eksprese eden hücrelerin hücre dışı kalsiyuma duyarlılığını artıran AP2σ mutasyonlarını barındırabileceği ileri sürülmüştür ve ADH'nin bu öne sürülen formu ADH tip 3 (ADH3) olarak belirlenmiştir (121).

Bartter-Sendromu Tip V (Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM #601198))

Belirgin CaSR aktivasyonuna sahip ADH'li bazı hastalar aynı zamanda hipokalemik alkoloz, böbreklerden tuz kaybı, hiperkalsiürik hipokalsemiye eğilim ve hiperreninemik hiperaldosteronizm ile karakterli Bartter sendromu tip V'e sahiptirler (40,118,122) (Tablo 3).

Bartter-sendromu, sodyum ve klorürün böbrekden geri emiliminde bozukluk, ve sekonder hiperaldosteronizm ile hipokalemik metabolik alkoloz ile karakterizedir (42). CaSR'nin aktive edici mutasyonu da dahil çeşitli iyon taşıyıcıları ve kanallarının genetik bozuklukları Bartter-sendromunun patogenezi ile ilişkilendirilmiştir (42). Patofizyoloji, tiazid duyarlı sodyum klorür taşıyıcı aracılığı ile sodyum klorürün geri alımını engelleyen CaSR aktivasyonu ile ilişkilidir. Bu etki mutasyon az aktive edici olduğunda

görülmez, ancak fazla olduğunda görülür. Bu durumda, Bartter sendromu için genellikle sorumlu mutasyonlar (NKCC2, ROMK, CLCKB BSND) negatiftir (40). **Bartter-sendromu tip V'de**, kalın çıkan kulpda CaSR'nin aktivasyonu böbrek dış medüller K kanalının aktivitesini inhibe eder ve bu da böbrekten tuz kaybına, hipokalsemiye ve hipomagnezemiye, ve yanısıra hiperreninemik hiperaldosteronizm ve hipokalemik alkoloza yol açar (42). Bu Bartter benzeri fenotip, L1125P gibi CaSR geninin genellikle yüksek oranda aktive edici mutasyonlarında olur (40).

Sporadik hipoparatiroidizm

Otozomal dominant hiperkalsiürik hipokalsemi sendromu ile benzer, ancak aile etkisinin olmadığı sporadik hipoparatiroidizm vakaları vardır. Bu durum de nova CaSR mutasyonları nedeni ile olur ve otoimmün nedenden ayırt edilmelidir. Hipokalseminin semptomu az olabilir veya çok debilize edici hatta yaşamı-tehdit edici olabilir. Bu durum ile ilgili bir kaç vaka tanımlanmıştır (40).

Kazanılmış Nedenlere Bağlı Hipokalsemik Bozukluklar

Kazanılmış Otoimmün Hipoparatiroidizm

Hipoparatiroidinin bu tipi izole olarak veya otoimmün poliendokrinopati tip 1 veya daha nadir olarak tip 2 ile ilişkili olarak oluşabilir (40). CaSR'e karşı aktive edici antikörlere sahiptirler (26). Anti-NALP5 antikörları, özellikle APECED ile ilişkili hipoparatiroidizm vakalarında tanımlanmıştır. Spesifiteleri %50, sensitivite %26'dır, bu durum onları spesifitesi %83, sensitivitesi %50 olan anti-CaSR antikörlarından daha zayıf bir belirteç yapar (40). Bu hastalar hafif veya asemptomatik hipokalsemiye sahiptirler veya kalsiyum ve vitamin D ile tedavi gerektiren hipokalsemik nöbet geliştirebilirler (26).

Tedavi

Hipokalsemilerin bu tipleri için acil tedavi parenteral kalsiyum uygulanması iken, standart tedavi vitamin ve kalsiyum desteğidir. Vitamin D, CaSR'nin ekspresyonunu uyarır, ancak tedavi edilen

hastaların %57'de nefrokalsinozis riski ile birlikte idrar kalsiyumunda artışa neden olur (40). Aktif vitamin D ve kalsiyumun birlikte kullanımları hastaları belirgin hiperkalsiüri, nefrokalsinozis, nefrolitiazis ve renal yetmezliğe yatkın hale getirir (113-114). Böylece, aktif vitamin D metabolitleri ADH'de semptomatik hipokalsemiyi tedavi etmek için gerekli ise serum kalsiyum konsantrasyonları normal aralığın alt sınırının hemen altında tutulmalıdır.

Bu nedenle tedavinin hipokalsemisi 76 mg/L'nin (7.6 mg/dl) altında olanlara ve/veya semptomatik olan hastalara verilmesi önerilir (40). 1- α -hidroksikolekalsiferol'ün (1-2 μ g/gün) en düşük dozu kullanılarak, ve 3-6 ayda bir 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı takip edilerek verilmesi önerilir. İdrar kalsiyumunu azaltmak için tiazidler ile kombinasyonu hipokalemi eğilimi kötüleştirir (95). Rekombinan PTH serum ve idrar kalsiyum düzeylerini normalize edebilir. Kalsilitik bileşikler (CaSR'nin allosterik inhibitörleri), PTH salınımının stimülasyonu ve idrar kalsiyum ve böbrek kalsifikasyonlarının azalması yolu ile gelecekte yararlı olabilir (40). Ancak osteoporozda ineftifdirler. Ayrıca, bazı ilaçlar, örneğin proton pompa inhibitörleri hipomagnezemi ve hipokalsemiyi kötüleştirebilir ve kardiyak aritmi ve nöbetlerden kaçınmak için dikkatli kullanılmalıdırlar (40).

Kalsimimetik ve Kalsilitikler

Kalsimimetik ve kalsilitik bileşikleri kapsayan CaSR allosterik modülatörleri, paratiroid bozuklukları için hedefe yönelik tedavi olarak ve sırası ile CaSR sinyal yolağının germline fonksiyon kaybı ve fonksiyon artışına neden olan mutasyonlarının neden olduğu semptomatik hiperkalsemi ve hipokalsemide kullanılırlar (26).

CaSR Agonistleri veya Kalsimimetikler

Kalsimimetikler CaSR'de hücre dışı kalsiyumun etkisini artıran veya taklit eden ligandlardır (123). CaSR'i serum kalsiyum düzeyine daha duyarlı hale getirirler, ve böylece primer, sekonder veya neoplastik hiperparatiroidi de PTH ve serum kalsiyum düzeylerini azaltırlar (40). Kalsimimetik-

lerin net etkileri, PTH salınımını düşürmeleri ve paratiroid bezlerinde esas hücre proliferasyonunu azaltmalarıdır (124). İki tip kalsimimetik vardır; tip I kalsimimetikler agonistdirler, ve polivalan katyonlar gibi doğal oluşan ligandları içerirler, tip II kalsimimetikler ise pozitif allosterik modülatörlerdir, L-amino asitleri ve sentetik bir amino alkol bileşiği olan cinacalcet'i içerirler (123).

Bu tip ilaçların prototipi, CaSR'nin transmembran domain'ine bağlanan, fenilalkilamin bileşiği, tip II kalsimimetik olan cinacalcet'dir (26,42). Cinacalcet, PTH'u azaltarak doz-bağımlı hipokalsemiye neden olur (40). Diyaliz hastalarında, kalsiyum, fosfor ve FGF23 düzeylerini azaltır, ayrıca, paratiroidlerin hiperplazisini ve femurda yaklaşık %3 kemik artışı ile birlikte kemik remodelling'ini azaltır; iskelet kırık oranlarını ve paratiroidektomi ihtiyacını da azaltabilir (40). Cinacalcet, kronik son-dönem böbrek yetmezliği nedeni ile olan sekonder hiperparatiroidi (SHPT)'li hastaların, bazal serum kalsiyum seviyelerine göre paratiroidektominin endike olduğu ancak paratiroidektominin klinik olarak uygun olmadığı veya kontrendike olduğu PHPT'li hastaların ve paratiroid karsinomu gibi hiperparatiroid durumların tedavisi için onaylanan ilk kalsimimetikdir (125-126). Cinacalcet ayrıca, heretozigot CaSR mutasyonu, Arg185Gln taşıyan NSHPT'de yaşamı-tehdit eden hiperkalsemiyi tedavi etmede başarılı bir şekilde kullanılmıştır (127).

Kalsimimetikler, ayrıca AHH'nin ve NSHPT'nin semptomatik formları için hedefe yönelik tedavilerdir (26,41). In vitro, fonksiyon kaybına neden olan CaSR mutantlarının yaptığı sinyali iyileştirdikleri gösterilmiştir (128-129). AHH1-AHH3'ün neden olduğu semptomatik hiperkalsemili hastalarda serum kalsiyum konsantrasyonlarını düşürdükleri saptanmıştır (26,82,87). Mutant reseptörlerin hücre yüzeyine taşınması üzerindeki artırıcı etkisi kanıtlandığı için, kalsimimetikler farmako şaperon olarak da işlev görebilirler (42). Kalsimimetik ilaçların bu in vitro etkileri, belirgin hiperkalsemisi olan veya belirli hiperparatiroid hastalıkları için onay almış cinacalcet tedavisine cevap veren rekürren pank-

reatit gibi komplikasyonları olan AHH1 hastalarının raporları ile uyumludur (65,130).

Tip II kalsimimetik olarak hareket eden ve CaSR agonisti olan Etelkalsetid, 2017 yılında yetişkin hemodiyaliz hastalarında SHPT'nin tedavisi için onaylanmıştır (131-132). Intravenöz olarak uygulanır (42). Etelkalsetid'in bağlanma bölgesi, cinacalcet'den farklıdır, etelkalsetid, CaSR VFT modülünün içinde Cys482 rezidüye bağlanır (133).

İkinci jenerasyon tip II kalsimimetik olan Velcalcetide (AMG416) ise araştırma aşamasındadır (40).

Kalsimimetiklerin arteriyel hipertansiyon ve vasküler kalsifikasyonları olan hastalardaki yararları tartışmalıdır. R-568 veya AMG416 kalsimimetikleri vasküler düz kas hücrelerinin CaSR ekspresyonunu artırma ve minerilizasyonunu azaltma kapasitesine sahiptirler, bu durum vasküler düz kas hücreleri üzerinde yararlı etkiler neden olur (134). Son olarak, tek başına yüksek doz vitamin D tedavisi ile karşılaştırıldığında, Cinacalcet'in düşük doz vitamin D ile kombinasyonunun vasküler kalsifikasyonların progresyonunu azaltmada etkili oldukları gösterilmiştir (40).

Kalsilitik Antagonistler veya Kalsiyum Duyarlı Reseptörlerin İnhibitörleri

Kalsilitikler, PTH sekresyonunu stimüle eden ve kalsiyumun renal atılımını azaltan CaSR antagonistleridirler (40). CaSR'nin TMD'ne bağlanırlar (26). Bugüne kadar hiçbir endojen kalsilitik bileşik tanımlanmamıştır. Ancak, sentetik kalsilitik bileşikler oluşturulmuştur ve CaSR'nin negatif allosterik modülatörleri olarak davrandıkları gösterilmiştir (41). Kalsilitikler, amino alkoller (örneğin, NPS-2143, ronacaleret, NPSP795 ve JTT-305/MK-5442) ve kinazolinonlar (örneğin, ATF936 ve AXT914) olmak üzere iki ana bileşik sınıfını içerirler (126).

Bu bileşikler, kemik kitlesi üzerinde anabolik etkileri indüklemeye potansiyeline sahip olan PTH sekresyonunda geçici bir artışa neden oldukları için osteoporoz tedavisi için geliştirilmişlerdir (135). Ancak, osteoporoz tedavisi için araştırılan

ilk kalsilitik olan NPS-2143 ratlarda kemik mineral yoğunluğunu değiştirmemiştir (136). Bu kemik anabolik etkisinin yokluğu muhtemelen NPS-2143'ün büyük bir dağılım hacmine sahip olmasının sonucudur (uzun süreli sistemik maruziyet ve plazma PTH konsantrasyonlarının devamlı yüksek olması nedeni ile) (26). Ayrıca, klinik çalışmalar ronacaleret ve JTT-305/MK-5442 gibi kalsilitiklerin postmenapozal osteoporozun tedavisi için etkili olmadıklarını göstermiştir (137-138).

Kalsilitikler, ayrıca ADH için potansiyel hedefe yönelik tedaviler olarak araştırılmışlardır (26). Çalışmalarda, kalsilitik NPS-2143'ün sırası ile ADH1 ve ADH2'ye neden olan CaSR ve Gα11'in fonksiyon artışına neden olan mutasyonları ile ilişkili artmış sinyal cevaplarını düzelttiği gösterilmiştir (26). Semptomatik ADH geleneksel olarak kalsiyum ve aktif D vitamini preparatları ile tedavi edilir. Ancak bu tedaviler paratiroid ve renal tübül fonksiyonunda alta yatan patofizyolojik değişiklikleri düzeltmez, ayrıca belirgin hiperkalsiüri, nefrokalsinozis, nefrolitiazis ve böbrek yetmezliği gelişimine eğilim yaratır (39,46). Bu nedenle kalsilitikler, kalsiyum ve vitamin D desteğinin hipokalsemiyi düzeltmede yeterli olmadığı veya eş zamanlı nefrokalsinozis, böbrek taşı oluşumu ve böbrek yetmezliğine yol açan hiperkalsiüriyi kötüleştirdiği ADH'li hastaların tedavisi için muhtemel adaydırlar (42). İdiopatik hipokalsemi ve hiperkalsiüri vakalarında endike olabilirler (40).

ADH1 hastaları ayrıca recombinant PTH (1-34) (teriparatid) ile tedavi edilmiş; ancak, günde bir veya iki kez bolus enjeksiyon şeklinde uygulandığında bu peptidin hiperkalsiürik böbrek komplikasyonlarından koruyamadığı saptanmıştır (41).

NPS-2143, Bartter sendromu tip V'e neden olan ciddi fonksiyon artışına neden olan mutasyonlar için sınırlı etkinliğe sahip iken, kinazolinon türevli kalsilitik ilaçlar Bartter sendromu-ilişkili CaSR mutasyonlarının neden olduğu yapısal aktivasyonu başarı ile düzeltmiştir (26). JTT-305/MK-5442 kalsilitik bileşiği ile ilgili çalışmalar, sırası ile germ-line Cys129Ser ve Ala843Glu fonk-

siyon artışına neden olan CaSR mutasyonları taşıyan iki ADH1 fare modelinde gerçekleştirilmiştir (139). 12 hafta boyunca günlük oral gavaj ile JTT-305/MK-5442 uygulanması, her 2 ADH1 fare mutantlarında serum kalsiyum konsantrasyonlarında sürekli bir artışa ve idrar kalsiyum atılımında anlamlı bir azalmaya neden olmuştur (139).

NPSP795 olarak bilinen kalsilitik bir birleşik beş ADH1 hastayı içeren bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. NPSP795'in intravenöz uygulanması anlamlı olarak plazma PTH konsantrasyonunu artırmış ve idrar kalsiyum atılımını azaltmıştır (41). Ancak, dolaşımdaki kalsiyum düzeyleri bu çalışmada değişmemiştir. Plazma PTH düzeylerinde hızlı ve geçici bir artış sağlama-yı amaçlayan kısa etkili kalsilitik bir bileşik olan NPSP795 için optimal doz rejimi ADH1 hastalarında değerlendirilmeye devam etmektedir (41).

G α_{11} Mutasyonlarının Neden Olduğu Bozukluklar İçin Kalsimimetik ve Kalsilitik İlaçların Kullanımı

Kalsimimetik ve kalsilitik bileşikler, AHH1 ve ADH1'in semptomatik formları ile sonuçlanan CaSR mutasyonları olan hastalar için hedefe yönelik tedaviler olsalar da, bu CaSR allosterik modülatörlerinin G α_{11} proteininin anomalilerini düzeltip düzeltmeyeceği net değildir ve bu nedenle AHH2 ve ADH2 hastaları için faydalı olabilirler (41). Çalışmalar, cinacalcet ve NPS-2143'ün sırası ile AHH2 ve ADH2'e yol açan G α_{11} mutasyonları ile ilişkili fonksiyon kaybı ve artışını düzelttiklerini saptamıştır (140). Aslında, çalışmalar, bu CaSR allosterik modülatörlerinin, endojen eksprese edilen vahşi-tip G α_{11} proteinleri üzerindeki indirekt etkilerinden ziyade AHH2 ve ADH2 mutant G α_{11} proteinlerinin aracılık ettiği sinyalleşmeyi direkt etkilediğini göstermiştir (140). Bununla birlikte, bazı G α_{11} mutasyonları (Ile199/200del ve Phe341Leu), cinacalcet ve NPS-2143'e azalmış sensitivite gösterirler ve mutantların CaSR-hedefli ilaçlara karşı sensitivitelilerindeki bu farklılıklar, β_2 -adrenarjik reseptör ile kompleks oluşturan G protein alfa-s (Gas)'nin kristal yapısının bir ana-

lizi ile açıklanabilir (140-141). Bu analize göre, ilişkili Gas proteininde Ile199 ve Phe341'e homolog kalıntılar, GPCR ve G α -alt birimi arasındaki ara yüzde hidrofobik bir cep içinde bulunur. Böylece, GPCR- G α ara yüzünde bulunan G α_{11} mutasyonları CaSR allosterik modülatörlerin etkinliğini etkileyebilir (140). NPS-2143 kalsilitik bileşiğin uveal melanoma-ilişkili G α_{11} mutasyonunun neden olduğu yapısal aktivasyonu düzelttiği gösterilmiştir ve bu bulgular bu göz içi tümörün tedavisinde potansiyel terapötik rolü olduğunu düşündürür (140).

AP2 σ Mutasyonlarının Neden Olduğu Semptomatik Hiperkalsemi İçin Cinacalcet'in Kullanımı

Cinacalcet, AHH3 ile ilişkili semptomatik hiperkalsemi tedavisi için değerlendirilmiştir. Çalışmalar, bu kalsimimetik ilacın tüm üç AHH3'e neden olan AP2 σ mutasyonları ile ilişkili önemli ölçüde bozulmuş hücre içi kalsiyum ve MAPK cevaplarını düzelttiğini ortaya koymuştur (87). Her biri Arg15Cys, Arg15His veya Arg15Leu AP2 σ mutasyonu barındıran üç semptomatik AHH3 probandına 30-60 mg/gün dozunda cinacalcet uygulaması, serum kalsiyum konsantrasyonlarında >%20 azalmaya ve üç AHH probandında semptomlarda düzelmeye yol açmıştır (87). Bu çalışmalar, CaSR'nin cinacalcet-aracılı allosterik modülasyonunun AHH3'e neden olan Arg15 AP2 σ mutasyonlarının 3 tipi ile ilişkili fonksiyon kaybını ve semptomatik hiperkalsemiyi düzelttiğini göstermiştir. Cinacalcet'in ayrıca, kromozom 22q11.2 delesyon sendromu olan ve ayrıca Arg15Leu AP2 σ mutasyonu olan bir hastada hiperkalsemiyi düzelttiği gösterilmiştir (142).

Sık Görülen Kalsiotropik Hastalıklarda CaSR

Değişken CaSR ekspresyonu primer hiperparatiroidi (PHPT) ve sekonder hiperparatiroidi (SHPT) gibi yaygın paratiroid bozukluklarının patogenezinde yer alır. Ayrıca, CaSR single nükleotid polimorfizmleri (SNPs)'nin hiperkalsemi ve nefrolitiazis ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (26).

Primer Hiperparatiroidi (PHPT) ve Bebeklikten Sonra Prezente Olan Belirgin Hiperkalsemi

PHPT, hücre dışı kalsiyumun aracılık ettiği PTH salınımı için artmış bir set point ile ilişkilidir. Bu durum hastalığın patogeneğinde CaSR fonksiyonundaki değişikliğin rolü olduğuna işaret etmektedir (26). Erişkin başlangıçlı PHPT'li bazı hastalarda, germline heterozigot veya homozigot fonksiyon kaybına neden olan CaSR mutasyonları bildirilmiştir (26).

CaSR'nin fonksiyon kaybına neden olan mutasyonları nadiren yeni doğan döneminden sonra belirgin hiperkalsemi ile prezente olurlar. CaSR'nin N-terminal kısmında bulunan homozigot fonksiyon kaybına neden olan mutasyonların, paratiroidektomi tedavisi gerektiren çocukluk veya erken erişkinlik döneminde semptomatik hiperkalsemiye yol açtığı bildirilmiştir (41). Nadiren heterozigot veya homozigot fonksiyon kaybına neden olan CaSR mutasyonları, paratiroid adenomları veya hiperplazinin neden olduğu PHPT'li erişkin hastalarda saptanmıştır (103) (Tablo 3). Bebeklik döneminden sonra PHPT veya ciddi AHH'nin oluşumu altta yatan CaSR mutasyonları ile ilişkili fonksiyon kaybının derecesi ile ilişkilidir. Bu hastalarda mevcut olan homozigot CaSR mutasyonları, NSHPT'e yol açan homozigot mutasyonlara göre hücre içi Ca^{+2} sinyalinde daha hafif değişiklikler ile ilişkilidir (103). PHPT veya bebeklikten sonra prezente olan ciddi AHH'li hastalarda tanımlanan CaSR mutasyonlarının analizi, ECD reseptöründe yer alan CaSR mutasyonlarının daha ciddi hiperkalsemi ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir. Bu hiperkalsemi, muhtemelen çoklu bez tutulumu nedeni ile paratiroidektomi ile tedaviye dirençlidir (103). Yaygın CaSR polimorfizmleri PHPT'nin klinik şiddetini belirler. Özellikle, CaSR sitoplazmik domainde bulunan Arg900Gly SNP'nin azalmış serum PTH konsantrasyonları ve artmış idrar kalsiyum atımları yanısıra PHPT'li hastalarda artmış nefrokalsinozis oluşumu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (26).

Kronik Böbrek Hastalığı ve Sekonder Hiperparatiroidizm (SHPT)

SHPT, kronik böbrek hastalığı (KBH)'nın yaygın bir komplikasyonudur ve erken dönemde ortaya çıkabilir (26). KBH'li olan hastalarda SHPT'nin progresyonunda değişmiş CaSR fonksiyonu yer alır (143-144). KBH'da hiperfosfatemi ve $1,25(OH)_2D$ 'nin azalmış sentezinin sonucu olarak oluşan hipokalsemi, paratiroid bezinde CaSR'i inaktive eder, böylece PTH salgısını artırır (143-144). Ayrıca, CaSR aktivasyonu, KBH'da ekstraselüler p_hdaki patofizyolojik azalma ile de azalır, bu da PTH sekresyonunu artırabilir ve SHPT'yi şiddetlendirebilir (145). KBH'da uzun süre PTH sekresyonundaki artışlar artmış paratiroid hücre proliferasyonu ve paratiroid bez hiperplazisi ile ilişkilidir. Üremik ratlarda yapılan çalışmalar bu değişikliklerin azalmış CaSR ekspresyonuna eşlik ettiğini göstermiştir (146-147). Kalsimimetik tedavi bu tip azalmış CaSR ekspresyonunu upregüle edebilir (147). CaSR ekspresyonundaki azalma, en çok ilerlemiş SHPT'nin neden olduğu nodüler paratiroid bez hiperplazisinde belirgindir (143). Ayrıca, hemodiyalize giren SHPT'li hastaların paratiroid bezlerini içeren ex vivo çalışmalar, CaSR ekspresyonunun paratiroid bez ağırlığı ve hücre dışı kalsiyum aracılı PTH salınımı için set point ile ters ilişkili olduğunu göstermiştir (26).

Hiperkalsiüri ve Nefrolitiazis

Serum kalsiyum düzeyindeki değişkenliğin %50-70'i genetik olarak belirlenir. CaSR'nin A986S varyantı yanı sıra, R990G ve Q1011E varyantları genel popülasyondan daha yüksek serum kalsiyum düzeyleri ile ilişkilidir (94,96). İdiopatik hiperkalsiüri, nefrolitiazis ile ilişkilidir ve bazen ailesel olabilir (148). Ancak, germline CaSR mutasyonları idiyopatik hiperkalsiürinin otozomal dominant geçişli ailelerinde bildirilmemiştir (149). Hasta bazlı çalışmalarda, CaSR geninin kodlayıcı ve düzenleyici bölgeleri içinde yer alan yaygın SNPs, nefrolitiazis ile ilişkilendirilmiştir. Yaygın Arg990Gly SNP'in hiperkalsiürik nefrolitiazis riskinde artış ile ilişkili olduğu saptanmıştır (150). İn vitro CaSR'nin transkripsiyonel aktivite-

sini bozan ve renal medulla içinde CaSR ekspresyonunu azaltan ortak CaSR promoter-bölge SNP (rs6776158) (A>G)'nin kalsiyum içeren renal kalkülünün artmış riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (151). rs6776158 CaSR promoter-bölge SNP'li hastalarda nefrolitiazis gelişiminin altta yatan mekanizmaları henüz belirlenmemiştir, çünkü çalışılan hastalarda idrar kalsiyum veya fosfat konsantrasyonlarında herhangi bir değişiklik bulunmamıştır (151).

Sonuç

CaSR, G proteinleri ve β -arrestin aracılığı ile sinyal oluşturan bir dimerik C GPCR ailesi üyesidir. PTH sekresyonunu, idrar kalsiyum atılımını, iskelet gelişimini, kemik hücresi fonksiyonunu ve laktasyonu etkileyerek kemik ve mineral metabolizmasında önemli bir rol oynar.

CaSR'nin veya hücre içi partner proteinlerinin germ-line fonksiyon kaybı veya fonksiyon artışına neden olan mutasyonları AHH1-3, ADH1, ADH2 gibi kalıtsal kalsiotropik bozukluklara yol açar.

Paratiroidlerde CaSR ekspresyonunun kaybı ise PHPT ve SHPT'nin gelişimine katkıda bulunur.

CaSR, ayrıca, büyük oranda kalsiotropik olmayan dokularda da eksprese edilir ve fizyolojik süreçleri etkiler; örneğin insülin ve enteroendokrin hormonların sekresyonu, nöral ve pulmoner gelişim, vasküler tonus ve yara iyileşmesi gibi. Ayrıca, CaSR ekspresyonu veya fonksiyonundaki patofizyolojik değişiklikler meme, prostat ve kolon kanserleri ve yanı sıra, iskemik beyin hasarı, kardiyovasküler hastalık ve astım ile ilişkilidir.

Kalsimimetikler, hiperparatiroid bozuklukların medikal tedavisinde değerlendirilen ilaçlardır ve semptomatik AHH ve NSHPT'nin bazı formlarında etkilidirler. Kalsititik ilaçlar, ADH'nin tedavisi için potansiyel bir hedefdir ve diğer hipoparatiroid bozukluklarda da potansiyel etkisi olabilir. CaSR hedefli ilaçlar, ayrıca kalsiotropik olmayan bozukluklarda da değerlendirilmektedir ve yeni stratejiler örneğin hedef dışı etkileri en aza indirmek için astım için inhale kalsititiklerin kullanımı prelinik modellerde değerlendirilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ringer. A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart.. *Physiol.* 1883;4(1):29-42.3.
2. LeBoff MS, Shoback D, Brown EM, et al. Regulation of parathyroid hormone release and cytosolic calcium by extracellular calcium in dispersed and cultured bovine and pathological human parathyroid cells.. *Clin Invest.* 1985;75:49-57.
3. Nemeth EF, Wallace J, Scarpa A. Stimulus-secretion coupling in bovine parathyroid cells. Dissociation between secretion and net changes in cytosolic Ca²⁺.. *Biol Chem.* 1986;261:2668-2674.
4. Brown EM, Enyedi P, Leboff M, et al. High extracellular Ca²⁺ and Mg²⁺ stimulate accumulation of inositol phosphates in bovine parathyroid cells. *FEBS Lett.* 1987;218:113-118.
5. Racke FK, Hammerland LG, Du-
byak GR, et al. Functional expression of the parathyroid cell calcium receptor in *Xenopus* oocytes. *FEBS Lett.* 1993;333:132-136.
6. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca²⁺-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature.* 1993;366:575-580.
7. Garrett JE, Capuano IV, Hammerland LG, et al. Molecular cloning and functional expression of human parathyroid calcium receptor cDNAs.. *Biol Chem.* 1995a;270:12919-12925.
8. Wellendorph P, Bräuner-Osborne H. Molecular basis for amino acid sensing by family G protein-coupled receptors. *Br. Pharmacol.* 2009;156:869-884.
9. Hendy GN, Canaff L. Calcium-sensing receptor gene: Regulation of expression. *Front Physiol.* 2016; 7:394. doi: 10.3389/fphys.2016.00394.
10. Fajtova VT, Quinn SJ, Brown EM. Cytosolic calcium responses of single rMTC 44-2 cells to stimulation with external calcium and potassium. *Am. Physiol.* 1991;261:E151-E158.
11. Meng K, Xu J, Zhang C, et al. Calcium sensing receptor modulates extracellular calcium entry and proliferation via TRPC3/6 channels in cultured human mesangial cells. *PLoS One.* 2014;9:e98777.
12. Katie L, Fadil MH, Tracy MJ, et al. Calcium-sensing receptor Nomenclature, Pharmacology, and Function. *Pharmacol Rev.* 2020;72(3):558-604.
13. Brown EM, Fuleihan GE, Chen CJ, et al. comparison of the effects of divalent and trivalent cations on parathyroid hormone release, 3',5'-cyclic-adenosine monophosphate accumulation, and the levels of inositol phosphates in bovine parathyroid cells. *Endocrinology.* 1990;127:1064-1071.
14. Handlogten ME, Shiraishi N, Awata H, et al. Extracellular Ca(2+)-sensing receptor is a promiscuous divalent cation sensor that responds to lead. *Am. Physiol*

- Renal Physiol. 2000; 279:F1083–1091.
15. Ruat M, Snowman AM, Hester LD, et al. Cloned and expressed rat Ca²⁺-sensing receptor. *Biol Chem.* 1996;271:5972–5975.
 16. Quinn SJ, Ye CP, Diaz R, et al. The Ca²⁺-sensing receptor: target for polyamines. *Am. Physiol.* 1997;273:C1315–1323.
 17. Gregory KJ, Kufareva I, Keller AN, et al. Dual action calcium-sensing receptor modulator unmasks novel mode-switching mechanism. *Pharm Trans Sci.* 2018;1:96–109.
 18. Brent GA, LeBoff MS, Seely EW, et al. 1988 Relationship between the concentration and rate of change of calcium and serum intact parathyroid hormone levels in normal humans. *Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:944–950.
 19. Kifor O, Moore FD Jr., Wang P, et al. Reduced immunostaining for the extracellular Ca²⁺-sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1598–1606.
 20. Daniela Riccardi, Edward M. Brown. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. *Am. Physiol Renal Physiol.* 2010;298:F485–F499.
 21. Fudge NJ, Kovacs CS. Physiological studies in heterozygous calcium sensing receptor (CaSR) gene-ablated mice confirm that the CaSR regulates calcitonin release in vivo. *BMC Physiol.* 2004;4:5. doi: 10.1186/1472-6793-4-5.
 22. Kantham L, Quinn S, Egbuna O, et al. The calcium-sensing receptor (CaSR) defends against hypercalcemia independently of its regulation of parathyroid hormone secretion. *Am. Physiol Endocrinol Metab.* 2009;297:E915–E923.
 23. Santa Maria C, Cheng Z, Li A, et al. Interplay between CaSR and PTH1R signaling in skeletal development and osteoanabolism. *Semin Cell Dev Biol.* 2016;49:11–23.
 24. Chang W, Tu C, Chen TH, et al. The extracellular calcium-sensing receptor (CaSR) is a critical modulator of skeletal development. *Sci Signal.* 2008;1(35):ra1. doi: 10.1126/scisignal.1159945.
 25. Goltzman D, Hundy GN. The calcium-sensing receptor in bone—mechanistic and therapeutic insights. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11:298–307.
 26. Hannan FM, Kallay E, Chang W, et al. The Calcium-sensing receptor in physiology and in calcitropic and non-calcitropic diseases. *Nat Rev Endocrinol* 2018;15(1):33–51. doi:10.1038/s41574-018-0115-0
 27. Dvorak-Ewell MM, Chen TH, Liang N, et al. Osteoblast extracellular Ca²⁺-sensing receptor regulates bone development, mineralization, and turnover. *Bone Miner Res.* 2011;26:2935–2947.
 28. Engelstoft MS, Park WM, Sakata I, et al. Seven transmembrane protein-coupled receptor repertoire of gastric ghrelin cells. *Mol Metab.* 2013;2(4):376–392.
 29. Reimann F, Tolhurst G, Gribble FM. G-protein coupled receptors in intestinal chemosensation. *Cell Metab.* 2012;15(4):421–431.
 30. Spreckley E, Murphy KG. The L-cell in nutritional sensing and the regulation of appetite. *Front Nutr.* 2015;2:23. doi: 10.3389/fnut.2015.00023.
 31. Geibel J, Sritharan K, Geibel R, et al. Calcium-sensing receptor abrogates secretagogue-induced increases in intestinal net fluid secretion by enhancing cyclic nucleotide destruction. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(25):9390–9397.
 32. Beltinger J, McKaig BC, Makh S, et al. Human colonic subepithelial myofibroblasts modulate transepithelial resistance and secretory response. *Am. Physiol.* 1999;277(2):C271–C279.
 33. Peiris D, Pacheco I, Spencer C, et al. The extracellular calcium-sensing receptor reciprocally regulates the secretion of BMP-2 and the BMP antagonist Noggin in colonic myofibroblasts. *Am. Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;292(3):G753–G766.
 34. Cheng SX, Lightfoot YL, Yang T, et al. Epithelial CaSR deficiency alters intestinal integrity and promotes proinflammatory immune responses. *FEBS Lett.* 2014;588(22):4158–4166.
 35. Bruce JI, Yang X, Ferguson CJ, et al. Molecular and functional identification of Ca²⁺ (polyvalent cation)-sensing receptor in rat pancreas. *Biol Chem.* 1999;274(29):20561–20568.
 36. Babinsky VN, Hannan FM, Ramracheya RD, et al. Mutant mice with calcium-sensing receptor activation have hyperglycemia that is rectified by calcilytic therapy. *Endocrinology.* 2017; 158:2486–2502.
 37. Thakker RV. The calcium-sensing receptor: and its involvement in parathyroid pathology. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015;76(2):81–83.
 38. Tennakoon S, Aggarwal A, Kallay E. The calcium-sensing receptor and the hallmarks of cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1863(6 Pt B):1398–407.
 39. Hannan FM, Thakker RV. Calcium-sensing receptor (CaSR) mutations and disorders of calcium, electrolyte and water metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(3): 359–371.
 40. Vahe C, Benomar K, Espiard S, et al. Diseases associated with calcium-sensing receptor. *Orphanet. Rare Dis.* 2017;12(1):19. doi: 10.1186/s13023-017-0570-z.
 41. Hannan FM, Babinsky VN, Thakker RV. Disorders of the calcium-sensing receptor and partner proteins: insights into the molecular basis of calcium homeostasis. *Mol Endocrinol.* 2016; 57(3):R127–R142.
 42. Töke J, Czirájk G, Enyedi P, et al. Rare diseases caused by abnormal calcium sensing and signalling. *Endocrine.* 2021;71(3):611–617.
 43. Hinnie J, Bell E, McKillop E, et al. The prevalence of familial hypocalcaemic hypercalcaemia. *Calcif Tissue Int.* 2001;68(4):216–218.
 44. Gorvin CM, Metpally R, Stokes VJ, et al. Large-scale exome datasets reveal a new class of adaptor-related protein complex sigma subunit (AP2sigma) mutations, located at the interface with the AP2 alpha subunit, that impair calcium-sensing receptor signalling. *Hum Mol Genet.* 2018;27(5):901–911.
 45. Pollak MR, Brown EM, Chou YH, et al. Mutations in the human Ca(2+)-sensing receptor gene cause familial hypocalcaemic hypercalcaemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell.*

- 1993;75(7):1297–1303.
46. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, et al. Mutations affecting G-protein subunit $\alpha 11$ in hypercalcemia and hypocalcemia.. *Engl. Med.* 2013;368(26):2476–86.
 47. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, et al. Mutations in AP2S1 cause familial hypocalciuric hypercalcemia type 3. *Nat Genet.* 2013;45(1):93–97.
 48. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, et al. Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: follow-up study on methods. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(5):713–720.
 49. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop.. *Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3580–3594.
 50. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop.. *Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3570–3579.
 51. Marx SJ. Letter to the editor: Distinguishing typical primary hyperparathyroidism from familial hypocalciuric hypercalcemia by using an index of urinary calcium.. *Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):L29–L30.
 52. Hannan FM, Nesbit MA, Zhang C, et al. Identification of 70 calcium-sensing receptor mutations in hyper- and hypo-calcaemic patients: evidence for clustering of extracellular domain mutations at calcium-binding sites. *Hum Mol Genet.* 2012;21(12):2768–78.
 53. Chikatsu N, Fukumoto S, Suzawa M, et al. An adult patient with severe hypercalcaemia and hypocalciuria due to. novel homozygous inactivating mutation of calcium-sensing receptor. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50(4):537–543.
 54. Lietman SA, Tenenbaum-Rakover Y, Jap TS, et al. novel loss-of-function mutation, Gln459Arg, of the calcium-sensing receptor gene associated with apparent autosomal recessive inheritance of familial hypocalciuric hypercalcemia.. *Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4372–4379.
 55. Dershem R, Gorvin CM, Metpally RPR, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia type. and autosomal-dominant hypocalcemia type 1: Prevalence in. large health-care population. *Am. Hum Genet.* 2020;106(6):734–747.
 56. Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in. racially mixed population.. *Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1122–1129.
 57. Geng Y, Mosyak L, Kurinov I, et al. Structural mechanism of ligand activation in human calcium-sensing receptor. *Elife* 2016;5:e13662. doi: 10.7554/eLife.13662.
 58. Zhang C, Zhang T, Zou J, et al. Structural basis for regulation of human calcium-sensing receptor by magnesium ions and an unexpected tryptophan derivative co-agonist. *Sci Adv.* 2016; 2(5):e1600241. doi: 10.1126/sciadv.1600241.
 59. Huang Y, Breitwieser GE. Rescue of calcium-sensing receptor mutants by allosteric modulators reveals. conformational checkpoint in receptor biogenesis.. *Biol Chem.* 2007; 282(13):9517–9525.
 60. White E, McKenna J, Cavanaugh A, et al. Pharmacochaperone-mediated rescue of calcium-sensing receptor loss-of-function mutants. *Mol Endocrinol.* 2009;23(7):1115–1123.
 61. Leach K, Wen A, Davey AE, et al. Identification of molecular phenotypes and biased signaling induced by naturally occurring mutations of the human calcium-sensing receptor. *Endocrinology.* 2012;153(9):4304–4316.
 62. Firek AF, Kao PC. Heath. 3rd. Plasma intact parathyroid hormone (PTH) and PTH-related peptide in familial benign hypercalcemia: greater responsiveness to endogenous PTH than in primary hyperparathyroidism.. *Clin Endocrinol Metab.* 1991;72(3):541–546.
 63. Lee JY, Shoback DM. Familial hypocalciuric hypercalcemia and related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(5):609–619.
 64. Alon US, VandeVoorde RG. Beneficial effect of cinacalcet in child with familial hypocalciuric hypercalcemia. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(9):1747–1750.
 65. Timmers HJLM, Karperien M, Hamdy NAT, et al. Normalization of serum calcium by cinacalcet in patient with hypercalcaemia due to. de novo inactivating mutation of the calcium-sensing receptor.. *Intern Med.* 2006;260(2):177–182.
 66. Volpe A, Guerriero A, Marchetta A, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia revealed by chondrocalcinosis. *Joint Bone Spine.* 2009;76(6):708–710.
 67. Pearce SH, Wooding C, Davies M, et al. Calcium-sensing receptor mutations in familial hypocalciuric hypercalcaemia with recurrent pancreatitis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;45(6):675–680.
 68. Masson E, Chen JM, Férec C. Overrepresentation of Rare CASR Coding Variants in. Sample of Young French Patients With Idiopathic Chronic Pancreatitis. *Pancreas.* 2015;44(6):996–998.
 69. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, et al. Familial hypocalciuric hypercalcaemia: review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011;18(6):359–370.
 70. Forde HE, Hill AD, Smith D. Parathyroid adenoma in. patient with familial hypocalciuric hypercalcaemia. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:bcr2014206473. doi: 10.1136/bcr-2014-206473.
 71. Brachet C, Boros E, Tenoutasse S, et al. Association of parathyroid adenoma and familial hypocalciuric hypercalcaemia in. teenager. *Eur. Endocrinol.* 2009;161(1):207–210.
 72. Egan AM, Ryan J, Aziz MA, et al. Primary hyperparathyroidism in. patient with familial hypocalciuric hypercalcaemia due to. novel mutation in the calcium-sensing receptor gene.. *Bone Miner Metab.* 2013;31(4):477–480.
 73. Yabuta T, Miyauchi A, Inoue H, et al. patient with primary hyperparathyroidism associated with familial hypocalciuric hypercalcemia induced by. novel germline CaSR gene mutation. *Asian. Surg.* 2009;32(2):118–122.
 74. Eldeiry LS, Ruan DT, Brown EM,

- et al. Primary hyperparathyroidism and familial hypocalciuric hypercalcemia: relationships and clinical implications. *Endocr Pract.* 2012; 18(3):412–417.
75. Burski K, Torjussen B, Paulsen AQ, et al. Parathyroid adenoma in subject with familial hypocalciuric hypercalcemia: coincidence or causality?. *Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(3):1015–1016.
 76. Carling T, Szabo E, Bai M, et al. Familial hypercalcemia and hypercalciuria caused by novel mutation in the cytoplasmic tail of the calcium receptor. *Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(5):2042–2047.
 77. Wang XM, Wu YW, Li ZJ, et al. Polymorphisms of CASR gene increase the risk of primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Invest.* 2016;39(6):617–25.
 78. Marx SJ. Hyperplasia in glands with hormone excess. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(1):R1–R14.
 79. Vezzoli G, Scillitani A, Corbetta S, et al. Risk of nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism is associated with two polymorphisms of the calcium-sensing receptor gene. *Nephrol.* 2015;28(1):67–72.
 80. Oddsson A, Sulem P, Helgason H, et al. Common and rare variants associated with kidney stones and biochemical traits. *Nat Commun.* 2015;6:7975. doi: 10.1038/ncomms8975.
 81. Wettschureck N, Lee E, Libutti SK, et al. Parathyroid-specific double knockout of Gq and G11 alpha-subunits leads to phenotype resembling germline knockout of the extracellular Ca²⁺-sensing receptor. *Mol Endocrinol.* 2007;21(1):274–280.
 82. Gorvin CM, Hannan FM, Cranston T, et al. Cinacalcet rectifies hypercalcemia in patient with familial hypocalciuric hypercalcemia type. (FHH2) caused by germline loss-of-function Gα₁₁ mutation. *Bone Miner Res.* 2018;33(1):32–41.
 83. Gorvin CM, Cranston T, Hannan FM, et al. G-Protein subunit-alpha11 loss-of-function mutation, Thr54Met, causing familial hypocalciuric hypercalcemia type. (FHH2). *Bone Miner Res.* 2016;31(6):1200–1206.
 84. Hannan FM, Howles SA, Rogers A, et al. Adaptor protein-2 sigma subunit mutations causing familial hypocalciuric hypercalcemia type. (FHH3) demonstrate genotype-phenotype correlations, codon bias and dominant-negative effects. *Hum Mol Genet.* 2015;24(18):5079–5092.
 85. Vargas-Poussou R, Mansour-Hendili L, Baron S, et al. Familial Hypocalciuric Hypercalcemia Types and Primary Hyperparathyroidism: Similarities and Differences. *Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):2185–2195.
 86. Gorvin CM, Rogers A, Hastoy B, et al. Ap2σ mutations impair calcium-sensing receptor trafficking and signaling, and show an endosomal pathway to spatially direct g-protein selectivity. *Cell Rep.* 2018;22(4):1054–1066.
 87. Howles SA, Hannan FM, Babinsky VN, et al. Cinacalcet for symptomatic hypercalcemia caused by AP2S1 mutations. *Engl. Med.* 2016;374(14):1396–1398.
 88. Fujisawa Y, Yamaguchi R, Satake E, et al. Identification of AP2S1 mutation and effects of low calcium formula in an infant with hypercalcemia and hypercalciuria. *Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):E2022–E2027.
 89. Hendy GN, Canaff L, Newfield RS, et al. Codon Arg15 Mutations of the AP2S1 gene: common occurrence in familial hypocalciuric hypercalcemia cases negative for calcium-sensing receptor (CASR) mutations. *Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(7):E1311–E1315.
 90. Hovden S, Rejnmark L, Ladefoged SA, et al. AP2S1 and GNA11 mutations. not common cause of familial hypocalciuric hypercalcemia. *Eur. Endocrinol.* 2017;176(2):177–185.
 91. Kelly BT, McCoy AJ, Spate K, et al. structural explanation for the binding of endocytic dileucine motifs by the AP2 complex. *Nature.* 2008;456(7224):976–979.
 92. McMurtry CT, Schranck FW, Walkenhorst DA, et al. Significant developmental elevation in serum parathyroid hormone levels in large kindred with familial benign (hypocalciuric) hypercalcemia. *Am. Med.* 1992;93(3):247–258.
 93. Nesbit MA, Hannan FM, Graham U, et al. Identification of second kindred with familial hypocalciuric hypercalcemia type. (FHH3) narrows localization to <3.5 megabase pair region on chromosome 19q13.3. *Clin Endocrinol Metabol.* 2010;95(4):1947–1954.
 94. Majid H, Khan AH, Moatter T. R990G polymorphism of calcium sensing receptor gene is associated with high parathyroid hormone levels in subjects with vitamin deficiency: cross-sectional study. *Biomed Res Int.* 2015; 2015:407159. doi:10.1155/2015/407159.
 95. O'Seaghdha CM, Wu H, Yang Q, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies six new Loci for serum calcium concentrations. *PLoS Genet.* 2013;9(9):e1003796. doi: 10.1371/journal.pgen.1003796.
 96. Díaz-Soto G, Romero E, Castrillón JL, et al. Clinical Expression of Calcium Sensing Receptor Polymorphism (A986S) in Normocalcemic and Asymptomatic Hyperparathyroidism. *Horm Metab Res.* 2016;48(3):163–168.
 97. Guan B, Welch JM, Sapp JC, et al. GCM2-Activating Mutations in Familial Isolated Hyperparathyroidism. *Am. Hum Genet.* 2016;99(5):1034–1044.
 98. Thakker RV. Genetics of parathyroid tumours. *Intern Med.* 2016;280(6):574–583.
 99. Duan K, Gomez Hernandez K, Mete O. Clinicopathological correlates of hyperparathyroidism. *Clin Pathol.* 2015;68(10):771–787.
 100. Molin A, Baudoin R, Kaufmann M, et al. CYP24A1 Mutations in Cohort of Hypercalcemic Patients: Evidence for Recessive Trait. *Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(10):E1343–1352.
 101. Loyer C, Leroy C, Molin A, et al. Hyperparathyroidism complicating CYP 24A1 mutations. *Ann Endocrinol (Paris).* 2016;77(5):615–619.
 102. Murphy H, Patrick J, Báez-Irizarry E, et al. Neonatal severe hyperparathyroidism caused by homozygous mutation in CASR: rare cause of life-threatening hypercalcemia. *Eur. Med Genet.* 2016;59(4):227–231.
 103. Hannan FM, Nesbit MA, Christie PT, et al. homozygous inacti-

- vating calcium-sensing receptor mutation, Pro339Thr, is associated with isolated primary hyperparathyroidism: correlation between location of mutations and severity of hypercalcaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(6):715–722.
104. Chattopadhyay. & Brown EM. Role of calcium-sensing receptor in mineral ion metabolism and inherited disorders of calcium-sensing. *Mol Genet Metab*. 2006;89(3):189–202.
 105. Obermannova B, Banghova K, Sumník Z, et al. Unusually severe phenotype of neonatal primary hyperparathyroidism due to heterozygous inactivating mutation in the CASR gene. *Eur. Pediatr*. 2009;168(5):569–573.
 106. Glaudo M, Letz S, Quinkler M, et al. Heterozygous inactivating CaSR mutations causing neonatal hyperparathyroidism: function, inheritance and phenotype. *Eur. Endocrinol*. 2016; 175(5):421–431.
 107. Egbuna OI, Brown EM. Hypercalcaemic and hypocalcaemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(1):129–148.
 108. Waller S, Kurzwinski T, Spitz L, et al. Neonatal severe hyperparathyroidism: genotype/phenotype correlation and the use of pamidronate as rescue therapy. *Eur. Pediatr*. 2004; 163(10):589–594.
 109. Wilhelm-Bals A, Parvex P, Magdelaine C, et al. Successful use of bisphosphonate and calcimimetic in neonatal severe primary hyperparathyroidism. *Pediatrics*. 2012;129(3):e812–e816.
 110. Kifor O, Moore FD Jr, Delaney M, et al. syndrome of hypocalciuric hypercalcemia caused by autoantibodies directed at the calcium-sensing receptor. *Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(1):60–72.
 111. Pallais JC, Kifor O, Chen YB, et al. Acquired hypocalciuric hypercalcemia due to autoantibodies against the calcium-sensing receptor. *Engl. Med*. 2004;351(4):362–369.
 112. Song L, Liu L, Miller RT, et al. Glucocorticoid-responsive lymphocytic parathyroiditis and hypocalciuric hypercalcemia due to autoantibodies against the calcium-sensing receptor: case report and literature review. *Eur. Endocrinol*. 2017;177(1):K1–K6.
 113. Yamamoto M, Akatsu T, Nagase T, et al. Comparison of hypocalcemic hypercalciuria between patients with idiopathic hypoparathyroidism and those with gain-of-function mutations in the calcium-sensing receptor: is it possible to differentiate the two disorders?. *Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12):4583–4591.
 114. Pearce SH, Williamson C, Kifor O, et al. familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor. *Engl. Med*. 1996;335(15): 1115–1122.
 115. Li D, Opas EE, Tuluc F, et al. Autosomal dominant hypoparathyroidism caused by germline mutation in GNA11: phenotypic and molecular characterization. *Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(9):E1774–E1783.
 116. Mannstadt M, Harris M, Bravenboer B, et al. Germline mutations affecting Gα₁₁ in hypoparathyroidism. *Engl. Med*. 2013;368(26):2532–2534.
 117. Piret SE, Gorvin CM, Pagnamenta AT, et al. Identification of G-Protein subunit-α₁₁ gain-of-function mutation, Val340Met, in family with autosomal dominant hypocalcemia type. (ADH2). *Bone Miner Res*. 2016;31(6):1207–1214.
 118. Vargas-Poussou R, Huang C, Hulin P, et al. Functional characterization of calcium-sensing receptor mutation in severe autosomal dominant hypocalcemia with Bartter-like syndrome. *Am Soc Nephrol*. 2002;13(9):2259–2266.
 119. Kinoshita Y, Hori M, Taguchi M, et al. Functional activities of mutant calcium-sensing receptors determine clinical presentations in patients with autosomal dominant hypocalcemia. *Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(2):E363–368.
 120. Roberts MS, Gafni RI, Brillante B, et al. Treatment of autosomal dominant hypocalcemia type. with the calcilytic npsp795 (shp635). *Bone Miner Res*. 2019;34(9):1609–1618.
 121. Rogers A, Nesbit MA, Hannan FM, et al. Mutational analysis of the adaptor protein. sigma subunit (AP2S1) gene: search for autosomal dominant hypocalcemia type. (ADH3). *Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(7):E1300–E1305.
 122. Watanabe S, Fukumoto S, Chang H, et al. Association between activating mutations of calcium-sensing receptor and Bartter's syndrome. *Lancet*. 2002;360(9334):692–694.
 123. Nemeth EF, Heaton WH, Miller M, et al. Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCl. *Pharmacol Exp Ther*. 2004;308(2):627–635.
 124. Hamano N, Komaba H, Fukagawa M. Etelcalcetide for the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(5):529–534.
 125. Khan A, Bilezikian J, Bone H, et al. Cinacalcet normalizes serum calcium in double-blind randomized, placebo-controlled study in patients with primary hyperparathyroidism with contraindications to surgery. *Eur. Endocrinol*. 2015;172(5):527–535.
 126. Nemeth EF, Goodman WG. Calcimimetic and calcilytic drugs: feats, flops, and futures. *Calcif Tissue Int*. 2016;98(4):341–358.
 127. Gannon AW, Monk HM, Levine MA. Cinacalcet monotherapy in neonatal severe hyperparathyroidism: case study and review. *Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):7–11.
 128. Rus R, Haag C, Bumke-Vogt C, et al. Novel inactivating mutations of the calcium-sensing receptor: the calcimimetic NPS R-568 improves signal transduction of mutant receptors. *Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(12):4797–4803.
 129. Leach K, Wen A, Cook AE, et al. Impact of clinically relevant mutations on the pharmacoregulation and signaling bias of the calcium-sensing receptor by positive and negative allosteric modulators. *Endocrinology*. 2013;154(3):1105–1116.
 130. Festen-Spanjer B, Haring CM, Koster JB, et al. Correction of hypercalcaemia by cinacalcet in familial hypocalciuric hypercalcaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(2):324–325.
 131. Walter S, Baruch A, Dong J, et al. Pharmacology of AMG 416 (Veltacalcetide). novel peptide agonist

- of the calcium-sensing receptor, for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients.. *Pharmacol Exp Ther.* 2013;346(2):229–240.
132. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, et al. Effect of etelcalcetide versus cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary hyperparathyroidism.. randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;317(2):156–164.
 133. Alexander ST, Hunter T, Walter S, et al. Critical cysteine residues in both the calcium-sensing receptor and the allosteric activator AMG 416 underlie the mechanism of action. *Mol Pharmacol.* 2015;88(5):853–865.
 134. Hénaut L, Boudot C, Massy ZA, et al. Calcimimetics increase CaSR expression and reduce mineralization in vascular smooth muscle cells: mechanisms of action. *Cardiovasc Res.* 2014; 101(2):256–265.
 135. Nemeth EF, Delmar EG, Heaton WL, et al. Calcilytic compounds: potent and selective Ca²⁺ receptor antagonists that stimulate secretion of parathyroid hormone.. *Pharmacol Exp Ther.* 2001; 299(1):323–331.
 136. Gowen M, Stroup GB, Dodds RA, et al. Antagonizing the parathyroid calcium receptor stimulates parathyroid hormone secretion and bone formation in osteopenic rats.. *Clin Invest.* 2000;105(11):1595–1604.
 137. Fitzpatrick LA, Dabrowski CE, Cicconetti G, et al. The effects of ronacaleret., calcium-sensing receptor antagonist, on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mineral density.. *Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8): 2441–2449.
 138. Halse J, Greenspan S, Cosman F, et al.. phase 2, randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of the calcium-sensing receptor antagonist MK-5442 in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis.. *Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):E2207–E2215.
 139. Dong B, Endo I, Ohnishi Y, et al. Calcilytic ameliorates abnormalities of mutant calcium-sensing receptor (CaSR) knock-in mice mimicking autosomal dominant hypocalcemia (ADH).. *Bone Miner Res.* 2015;30(11):1980–1993.
 140. Babinsky VN, Hannan FM, Gorvin CM, et al. Allosteric modulation of the calcium-sensing receptor rectifies signaling abnormalities associated with G-protein alpha-11 mutations causing hypercalcemic and hypocalcemic disorders.. *Biol Chem.* 2016;291(20):10876–10885.
 141. Rasmussen SG, DeVree BT, Zou Y, et al. Crystal structure of the β_2 adrenergic receptor-Gs protein complex. *Nature.* 2011;477(7366):549–555.
 142. Tenhola S, Hendy GN, Valta H, et al. Cinacalcet treatment in an adolescent with concurrent 22q11.2 deletion syndrome and FHH3 caused by AP2S1 mutation.. *Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(7):2515–2518.
 143. Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am. Physiol Renal Physiol.* 2005;288(2):F253–F264.
 144. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin. Am Soc Nephrol.* 2011;6(4):913–921.
 145. Campion KL, McCormick WD, Warwicker J, et al. Pathophysiologic changes in extracellular pH modulate parathyroid calcium-sensing receptor activity and secretion via. histidineindependent mechanism.. *Am Soc Nephrol.* 2015;26 (9):2163–2171.
 146. Brown AJ, Ritter CS, Finch JL, et al. Decreased calcium-sensing receptor expression in hyperplastic parathyroid glands of uremic rats: role of dietary phosphate. *Kidney Int.* 1999;55(4):1284–1292.
 147. Mizobuchi M, Hatamura I, Ogata H, et al. Calcimimetic compound upregulates decreased calcium-sensing receptor expression level in parathyroid glands of rats with chronic renal insufficiency.. *Am Soc Nephrol.* 2004;15(10):2579–2587.
 148. Coe FL, Parks JH, Moore ES. Familial idiopathic hypercalciuria.. *Engl. Med.* 1979; 300(7):337–340.
 149. Lerolle N, Coulet F, Lantz B, et al. No evidence for point mutations of the calcium-sensing receptor in familial idiopathic hypercalciuria. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(12):2317–2322.
 150. Vezzoli G, Tanini A, Ferrucci L, et al. Influence of calcium-sensing receptor gene on urinary calcium excretion in stone-forming patients.. *Am Soc Nephrol.* 2002;13(10):2517–2523.
 151. Vezzoli G, Teranegra A, Aloia A, et al. Decreased transcriptional activity of calcium-sensing receptor gene promoter. is associated with calcium nephrolithiasis.. *Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(9):3839–3847.

BÖLÜM 4

KALSIYUM, FOSFOR, MAGNEZYUM: KİMYASAL ÖZELLİKLERİ VE METABOLİZMALARI

Oya TOPALOĞLU¹

Giriş

Kalsiyum (Ca), fosfor (P) ve magnezyum (Mg) birçok fizyolojik olayda kritik rol oynayan elementlerdir. Kalsiyum hormon sekresyonu, kan pıhtılaşması ve sinirlerin uyarılmasında, P enerji metabolizması, hücre sinyalizasyonu, hücre membranı stabilizasyonunda görev alırken, Mg hücre içi birçok metabolik yolda yer alır. Bu nedenle normal fizyolojik fonksiyonların devamı için bu iyonların seviyelerinin dar sınırlar içerisinde tutulması kritik önem taşımaktadır.

Ca ve P kemik dokusunda en çok bulunan ve ilk iki sırada yer alan ana bileşenlerdir. Kemik ve dişlerde depo halinde bulunurlar. Ca ve P iyonlarının seviyelerinin düzenlenmesinde görev alan 3 hedef organ vardır: barsak, böbrek ve kemik. Ca ve P homeostazını sağlayan hedef organlar üzerinde etkili hormonlar da parathormon (PTH), vitamin D ve fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF 23)'dir(1).

Magnezyum hücre içi birçok metabolik yolda yer alan esansiyel bir elementtir. Mg kemik gelişimi ve mineralizasyonu için gereklidir. Ayrıca,

karbonhidrat, nükleik asit ve protein metabolizmasında görev alan üç yüzün üzerinde enzimin aktive olmasında görev almaktadır. Mg, en fazla kemiklerde bulunurken bunu sırası ile kas, yumuşak dokular ve hücreler arası sıvılar izler(2). Mg tarafından düzenlenen kritik hücresel olaylar şunlardır: 1. MgATP kompleksi birçok enzim aktivitesi için gereklidir. Mg ATP taşınmasında ve kullanılmasında görev yapan tüm işlemlerde ko-faktör olarak rol oynar. Ayrıca Mg karbonhidrat metabolizmasında kritik rol oynar. Bu durum Tip 2 diyabetteki rolünü açıklamaktadır. 2. Mg DNA ve RNA polimeraz enzimlerinin aktivitesi ve yapısı için gereklidir. Ek olarak topoizomerazlar, ATPazlar, ekzonükleazlar, helikazların aktivitesi için de gereklidir. Bu nedenle DNA replikasyonu, RNA transkripsiyonu, protein üretiminde etkilidir yani hücre proliferasyonunun kontrolünde görev alır. 3. Serum Mg konsantrasyonu kemik metabolizması ile güçlü şekilde ilişkilidir. Kemik yüzey magnezyumu kan magnezyuma sabit şekilde dönüşebilir. Ayrıca osteoblast proliferasyonunu sağlar. Bu nedenle eksikliği durumunda kemik kaybı hızlanır ve kemik formasyonu azalır.4. Mg²⁺

¹ Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., oyasude@gmail.com

bazı iyon kanallarının aktivitesini kontrol eder. Bunu direkt ya da kanal fonksiyonunda görevli proteinler üzerinden (enzimler, G protein) indirekt olarak yapar. Ayrıca Mg hücre içerisinde fizyolojik olarak Ca antagonisti olarak görev yapar. Proteinlerdeki ve Ca taşıyıcıları üzerindeki bağlayıcı bölgeler için Ca ile yarışır. Bu görevleri magnezyumun ardiyovasküler sistem, kas ve beyin üzerindeki görülen etkilerinden sorumludur. 5. Nöronal Mg konsantrasyonu N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünün uyarılabilirliğini azaltır. Bu enzim özellikle öğrenme ve hafıza fonksiyonlarının uyarıcı sinaptik ileti için gereklidir. Bu da Mg eksikliği durumunda birçok nörolojik hastalığın (migren, kronik ağrı, epilepsi, Alzheimer hastalığı ve inme) gelişiminde rol oynadığı hipotezini desteklemektedir(3).

Bu bölümde yukarıda belirtildiği gibi kemik homeostazında ve diğer hayati hücresel fonksiyonlarda önemli rol oynayan bu üç makroelementin kimya ve metabolizmaları tek tek incelenecektir.

Kalsiyum

Kalsiyum, vücutta en fazla miktarda bulunan iyondur. Hücre membranı fonksiyonlarında ve hücre içi sinyalizasyonda hayati rol oynar. Vücuttaki total kalsiyumun %99'dan fazlası kemikte bulunur. Kemikteki Ca yapısal olarak Ca hidroksiapatit $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ şeklinde bulunur(4). Aksine %1'den azı hücre dışı sıvıda dağılmış olarak bulunmaktadır ve hücre içindeki seviyesi de oldukça düşüktür. Hücre dışı sıvılar, hücre içi sıvılar ve kemikteki Ca ince barsakta diyetle alınan kalsiyumun emilimi ile denge halinde tutulur. Hücre dışı sıvı ve kemik arasındaki Ca geçişi dinamik kemik döngüsünü sağlaması açısından gereklidir. Kalsiyum homeostazının sağlanmasında kalsiyumun idrarla atılımı da yer alır.

Hücre dışı sıvıdaki Ca 3 farklı formda bulunur. Yaklaşık %40 oranında kanda proteinlere özellikle albumine bağlı halde bulunur bu formda iken böbrekler tarafından filtre edilemez. Buna karşılık %10 oranında Ca dolaşımında çeşitli organik

anyonlarla birleşik halde olup çözünebilir formu oluşturur. Hücre dışı sıvıdaki geri kalan kalsiyumun en önemli formu aktif hali olan serbest iyonize kısmıdır. Kalsiyumun fizyolojik etkisini belirleyen de serbest iyonize fraksiyonudur(5). Çünkü bu Ca fraksiyonu Ca kanalları ve kalsiyum sensing reseptör (CaSR) vasıtası ile hücre membranı ile direkt olarak etkileşim halindedir.

Kalsiyum sensing reseptör paratiroid hücrelerinde yoğun olarak bulunur. Böylece paratiroid hücreleri iyonize Ca düzeylerindeki çok ufak değişiklikleri bile algılar ve PTH hızlı şekilde salınarak bunu engellemeye çalışır(6). Özetle azalmış plazma kalsiyum seviyesi CaSR'ü inaktive edecektir, böylece PTH reseptör etkileşimi ile PTH artarak direkt olarak renal Ca emilimini ve kemik absorpsiyonu üzerine etkili olacaktır(4). PTH konsantrasyonlarındaki kalıcı değişiklikler ile 25-hidroksivitamin D₃-1 α -hidroksilaz aktivitesi sonucu vitamin D aktif formu olan 1,25(OH)₂D veya kalsitriol barsaktan Ca emiliminde ana aracı olup barsaktan Ca emilimini artıracaktır(8). 1,25(OH)₂D fizyolojik seviyelerde hedef hücre içine girer ve nükleer reseptörü olan VDR'ye bağlanır. Bu kompleks daha sonra retinoik asit x reseptör (RXR) ile dimerize olur ve daha sonra hedef gen üzerindeki vitamin D cevap elemanı (VDRE) ile etkileşir(7). Böbrekteki 1,25(OH)₂D üretimi PTH ile artmasına rağmen aynı zamanda PTH sentez ve salınımı üzerinde inhibitör etki yapar. Tam tersi olarak Ca seviyesi arttığında tiroid bezinden başka bir polipeptid hormon olan kalsitonin salınımı artacaktır böylece PTH salınımı da azalacaktır.

Tiroid bezi yaklaşık olarak 9.5 mg/dL plazma Ca seviyesine maruz kaldığında kalsitonin salınımı artar. Bu seviyenin üzerindeki değerlerde plazma kalsitonin plazma Ca seviyesi ile doğru orantılıdır. Ayrıca β -adrenerjik agonistler, dopamin ve östrojen de kalsitonin salınımını uyarır. Gastrin, kolesistokinin, glukagon ve sekretinin de kalsitonin salınımını uyardığı gösterilmiştir ancak en güçlü uyarı gastrin ile olmaktadır. Bu nedenle plazma kalsitonin seviyesi Zollinger-Elison sendromunda ve pernisyöz anemide artar.

Buna karşılık kalsitonin salınımını uyarması için gerekli gastrin düzeyi suprafizyolojiktir ve normal bireylerde yemek sonrası görülmez. Böylece barsaktaki diyetle alınan Ca, Ca emilmeden kalsitonin salınımını uyarılmaktadır. Kalsitonin etkisi kısadır, insanlarda yarı ömrü 10 dakikadan azdır. Kalsitonin reseptörleri kemik ve böbreklerde bulunur. Kalsitonin dolaşımdaki Ca ve P seviyelerini azaltır. Ca azaltıcı etkisini kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek yapar. Bu etkisi direkt olarak meydana gelir. Aynı zamanda kalsitonin osteoklastların aktivitesini in vitro olarak inhibe eder. Aynı zamanda idrarla Ca atılımını artırır. Kalsitoninin fizyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir. İnsan tiroid bezinin kalsitonin içeriği düşüktür, tiroidektomi sonrasında paratiroid bezleri sağlam olduğu sürece kemik yoğunluğu ve plazma Ca seviyesi normal olarak devam eder. PTH ve 1,25(OH)₂D aksine, kalsitoninin P homeostazında görev almadığı düşünülmektedir. Medüller tiroid karsinomu olan hastalarda plazmadaki kalsitonin düzeyleri çok yüksek olmasına rağmen doğrudan kalsitonin ile ilişkili olan semptomlar olmaz, bu hastaların kemikleri genellikle normaldir. Ayrıca, kalsitonin gebelik sırasında annenin kemiklerinden fazla Ca kaybını engeller. Şayet gebelikte kemik rezorpsiyonu plazma kalsitonin artışı ile eş zamanlı inhibe edilmeseydi, annede kemik kaybı meydana gelmesi beklenirdi(9).

Kalsitonin, PTH, 1,25(OH)₂D haricinde Ca metabolizmasını etkileyen başka hormonlar da vardır. **Glukokortikoidler** akut olarak osteoklast oluşumunu ve aktivitesini inhibe ederek plazma Ca seviyelerini düşürür. Ancak uzun dönemde kemik oluşumunu azaltarak ve kemik rezorpsiyonunu arttırarak osteoporoza neden olurlar. Osteoblastlardaki protein sentezini inhibe ederek kemik oluşumunu azaltırlar. Aynı zamanda barsaktan Ca ve P emilimini azaltırlar. Bu iyonların böbreklerden atılımını arttırırlar. Plazma Ca seviyesindeki azalma ile de PTH salınımı artar ve bu da kemik rezorpsiyonuna neden olur. **Büyüme hormonu** idrardan Ca atılımını arttırır. Aynı zamanda kalsiyumun barsaktan emilimini arttırır. Barsaktaki etkinin böbrekteki etkiden daha fazla

olmasına bağlı olarak sonuçta pozitif kalsiyum dengesi oluşur. İnsülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I) kemikteki protein sentezini uyarır. **Tiroid hormonları** hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve bazı durumlarda da osteoporoza neden olabilir. **Östrojen** sitokinlerin osteoklastlar üzerindeki uyarıcı etkilerinin inhibe ederek osteoporozu engeller. **İnsülin** kemik formasyonunu arttırır, tedavisiz olan diyabetik hastalarda ciddi kemik kaybı meydana gelir(9).

Kalsiyumun barsakta taşınması 1,25(OH)₂D tarafından sıkı şekilde regüle edilir. Burada pasif olarak çalışan yolak ya da enerji bağımlı hücreler arası yolaklar etkilidir(10). Barsak epiteli boyunca olan hücrelerarası geçiş kalsiyumun gradient konsantrasyonuna bağlıdır. Barsaktaki Ca emiliminde aktif yolağın daha çok 1,25(OH)₂D ile sıkı şekilde kontrolü özellikle Ca eksikliği durumunda olan hayati adaptif mekanizmalara bağlıdır.

Aktif yolda barsaktaki Ca girişinden sorumlulu kanallar primer olarak geçici reseptör potansiyel kanallar ve vanilloid (TRPV) TRPV6 ve ayrıca TRPV5 olarak bilinir(11). Emildikten sonra sitozol içerisinde ters tarafa olan hücrelerarası Ca hareketinden vitamin D bağımlı bir protein olan kalbindin sorumludur. Sonrasındaki Ca çıkışı Ca-ATPaz veya Ca pompası (PMCA1b) tarafından üretilen enerjinin kullanıldığı sodyum/Ca değiştirici (NCX1) aracılığı ile olur(10). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada melastatin için geçici reseptör potansiyel kanallar (TRPM7) olarak adlandırılan bir kanal kinazın mineral homeostazında kritik rol oynadığı gösterilmiştir. TRPM7'de azalma Ca seviyelerinde hızlı bir azalma ile sonuçlanır bu da daha önce bahsedilen mekanizmalara ilaveten barsaktaki masif Ca emilimi için TRPM7'nin de gerekli olduğunu göstermektedir(12). Bu nedenle daha önce bahsedilen tüm olaylar bütün olarak 1,25(OH)₂D tarafından düzenlenir bunu yaparken de gen transkripsiyonu için gerekli olan proteinler TRPV, TRPM7, kalbindin, PMCA1b ve NCX1'dir(13).

Total kalsiyumun %99'u kemikte bulunur. Kalsiyum için gerekli olan depo organı olarak görev yapar. Çalışmalar kemikten Ca çıkışının PTH ve

1,25(OH)₂D tarafından düzenlenmediğini osteoklastların matürasyonuna neden olan NF-κB ligand (RANKL) etkisi altında olduğunu göstermiştir fakat aynı zamanda belirtilen faktörlerden bağımsız olarak lokal Ca seviyelerindeki değişiklikler de direkt olarak etkilidir(14).

Kalsiyum böbreklerden filtre edilir ve geri emilir. Renal Ca atılımı filtre edilen Ca miktarından geri emilen Ca miktarının çıkarılması ile hesaplanır. Plazma Ca'unun yaklaşık %60'ı iyonize formdadır. Yaklaşık %40'ı da plazma proteinlerine bağlıdır. %10 Ca da anyonlar örneğin P ile kompleks haldedir. Bu nedenle sadece plazma Ca'unun %60'ı glomerüllerden filtre edilir. Filtre edilen Ca'un %99'u tübüllerden geri emilir, sadece %1'i atılır. Filtre edilen Ca'un %65'i proksimal tübüllerden, %25-30'u Henle kulpundan geri emilirken, %4-9'u da distal ve toplayıcı tübüllerden geri emilir. Bu emilim paterni sodyum emilimi ile benzerdir(15).

Diğer iyonlarda olduğu gibi Ca atılımı vücudun ihtiyacını karşılayacak şekilde ayarlanır. Kalsiyum alımı arttığında renal Ca atılımı da artacaktır. Kalsiyum eksikliği durumunda tübüler geri emilim artar ve böbreklerden atılım azalır.

Proksimal tübüllerden Ca geri emilimi parase-lüler ve transselüler yolaklar ile olur. Paraselüler yolakta Ca suda çözünür ve su hücreler arasından hareket ederken Ca da su ile birlikte taşınır. Proksimal tübüllerden Ca emiliminin %20'si transselüler yolaklar ile 2 şekilde olur. Tübüler lümeninden elektrokimyasal gradiente göre düşük konsantrasyonu olduğu bölgeye doğru difüzyon ve hücre içindeki kalsiyum Ca-ATPaz pompası ve sodyum-Ca ters-taşıyıcılar ile bazolateral membran ile hücreden çıkar(15)(Şekil 1).

Henle kulbunda Ca geri emilimi kalın asendan bacağında gerçekleşir. Yaklaşık kalsiyumun %50'si burada pasif difüzyona bağlı paraselüler yolla olur. Gerikalın %50'si transselüler yolla gerçekleşir ki bu olay PTH tarafından uyarılır. Distal tübülde Ca geri emiliminin tamamını yakını hücre membranından aktif taşınma yolu ile olur. Buradaki aktif taşınma mekanizması proksimal tübüldeki ve kalın asendan bacadaki aktif taşınma

ile benzerdir. Luminal membranda Ca kanalları yolu ile difüzyon gerçekleşir. Hücre içindeki Ca Ca-ATPaz pompası ve sodyum-Ca ters-taşıyıcılar ile bazolateral membrandan hücre dışına çıkar. Bu bölümdeki Ca geri emilimi Henle kulbundaki gibi PTH tarafından uyarılır. Kalsitriol ve kalsitonin de Henle kulbunun kalın asendan bacağındaki ve distal tübüldeki kalsiyum geri emilimini uyarır. Bu hormonlar renal Ca atılımının azalmasında PTH kadar önemli rol oynamaz(15).

Kalsiyumun renal tübüler geri emiliminde başlıca faktörlerden birisi PTH'dır. PTH seviyesindeki artış ile Henle kulbunun kalın asendan kolundaki ve distal tübüldeki Ca geri emilimini uyarır, böylece idrardan Ca atılımı azalır. Zıt olarak, PTH azalması ile Henle kulbundan ve distal tübülden Ca geri emilimini azalır ve Ca atılımı artar. Hücre dışı sıvılardaki Ca konsantrasyonu artışı ile CaSR'ler direkt olarak uyarılır, böylece de Henle kulbunun kalın asendan kolundaki Ca geri emilimi inhibe olur. Aksine Ca konsantrasyonundaki azalma ile CaSR aktivitesi azalır ve Henle kulbunun kalın asendan kolundaki Ca geri emilimi artar. Proksimal tübüldeki Ca geri emilimi sodyum ve su geri emilimi ile genellikle paraleldir ve PTH'dan bağımsızdır. Bu nedenle hücre dışı volüm artışı ya da arteriyel basınç artışı durumlarında, her iki durum da proksimal sodyum ve su geri emilinde azalmaya neden olur, aynı zamanda Ca geri emilinde de azalma olur. Sonuç olarak, idrar Ca atılımı artar. Aksine, hücre dışı sıvı hacmi azaldığında veya kan basıncı azaldığında Ca atılımı azalır, çünkü proksimal tübüler geri emilim artar(15).

Kalsiyum geri emilimini etkileyen diğer bir faktör de plazma P seviyesidir. Artmış plazma P seviyesi ile PTH uyarılır, böylece renal tübüllerden Ca geri emilimi artar, böylece de Ca atılımı azalır. Plazma P seviyesi azaldığında da tersi durum meydana gelir.

Kalsiyum geri emilimini metabolik alkaloz uyarırken, metabolik asidoz inhibe eder. Böylece asidoz Ca atılımını arttırma eğilimindeki iken alkalozda Ca atılımı azalma eğiliminde olur.

Kalsiyum atılımına etki eden faktörler şu şekilde özetlenebilir;

Renal Ca atılımını azaltan faktörler: PTH artışı, hücre dışındaki sıvı volümünde azalma, kan basıncında azalma, plazma P konsantrasyonunda artma, metabolik alkaloz, 1,25 vitamin D3

Renal kalsiyum atılımını arttıran faktörler: PTH'da azalma, hücre dışındaki sıvı volümünde artma, kan basıncında artma, plazma P konsantrasyonunda azalma, metabolik asidoz.

Kısaca, böbreklerdeki Ca metabolizması şu şekildedir; kalsiyumun yaklaşık %70'i konsantrasyon gradienti nedeniyle pasif olarak geri emilir. Aksine %25-27 Henle kulpunun kalın çıkan kulbunda ve distal kıvrımlı tübül ve toplayıcı tübülde aktif olarak geri emilir. PTH kalsiyumdan ziyade fosforun idrarda atılımı üzerinde daha belirgin bir etkiye sahiptir. Fosfor iyonları Ca iyonları ile çözünemeyen birleşik oluşturur ve P azalması daha fazla olduğu için serum iyonize Ca seviyeleri yükselir. Böbrek aynı zamanda yüksek PTH seviyeleri varlığında vitamin D'den kalsitriole dönüşümü sağlayarak plazma Ca konsantrasyonları üzerine etki eder(1).

Fosfor

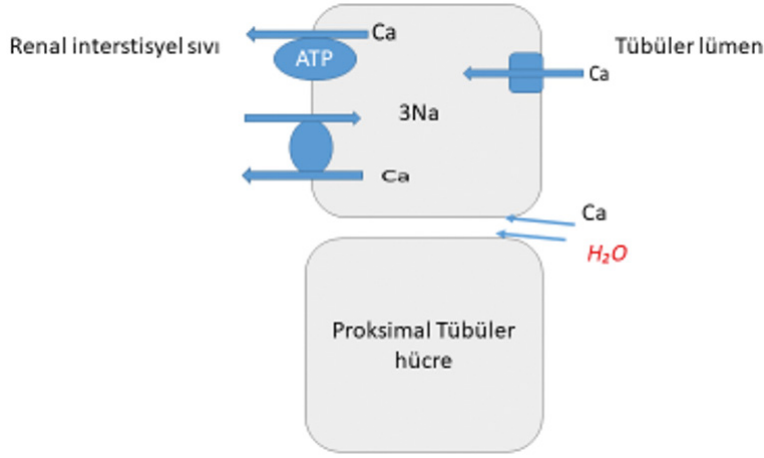
Fosfor bir 5A elementtir. Atom ağırlığı 31 olup bitkilerin ve hayvanların ağırlığının %0.6'sını oluşturur. Üç izotopu vardır. ³¹P stabil olup, radyoaktif izotop olan ³²P'ün yarı ömrü 25 gündür, ³³P yarı ömrü 14 gündür(16).

Fosfor birçok normal biyolojik olayda kritik rol oynar. Bunlar içerisinde özellikle kasların kasılması, hücre sinyalizasyonu ve hücre zarının stabilizasyonu vardır. Kalsiyumla benzer şekilde P da daha çok mineralize kemikte hidroksiapatit kristalleri şeklinde bulunur, yaklaşık olarak %10'u yumuşak dokularda gerikalan %2-3'ü de hücre dışı sıvılarda dolaşım halinde bulunur. Böylece hızlı şekilde dönüşebilen fosfat havuzu oluşumuna neden olur. Plazma P dengesi barsaktan fosfor alımı ve böbrekten P geri emilimi sonucu sağlanır. Her iki yolak da sodyum-bağımlı fosfat kotransportörleri (Na⁺/Pi- kotransportörleri) tarafından düzenlenir(1).

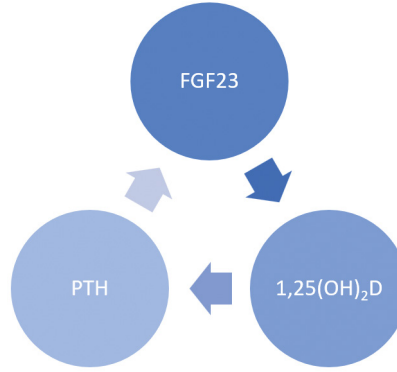
Barsaktan P emilimi baskın olarak pasif şekilde hücrelerarası ve lümendeki P konsantrasyonuna bağlı olarak meydana gelir. Az oranda enerji bağımlı hücrelerarası yolakda sodyum-bağımlı fosfat kotransportörleri aracılığı ile olur. Fosfor seviyesi düştüğünde böbrekteki 1 α -hidroksilaz aktive olacaktır ve 1,25(OH)₂D üretimi artacaktır bunun sonucunda sodyum-bağımlı fosfat kotransportör ekspresyonu artacak ve barsaktan P emilimi artacaktır(17).

Fosfatın böbreklerden geri emilimi primer olarak NaPi-IIa kanalları aracılığı ile olur. NaPi-II kotransportörleri yolu ile P'un renal tutulumunda çeşitli hormonlar etkili olur. Bu hormonlar içerisinde en iyi bilineni PTH'dır. PTH endositoz yolu ile membrandaki NaPi-II kotransportörlerinde azalmaya neden olur(18). Fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF23) P seviyelerinde azalmaya neden olan diğer kritik hormondur ayrıca proksimal tübüllerdeki NaPi-II kotransportörlerin ekspresyonunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir(19) FGF23'ün P azaltıcı etkisi 1,25(OH)₂D üzerine inhibitör rolünden de kaynaklanıyor olabilir(20) (Şekil 2).

Böbreklerden P atılımının kontrolü primer olarak taşıma mekanizması ile açıklanabilir. Renal tübüllerde normalde yaklaşık olarak maksimum 0.1 mmol/dakika P geri emilir. Glomerüler filtroda bundan daha az miktarda P bulunduğu zaman tüm filtre edilen fosfatın geri emilmesi gereklidir. Aksine bu miktardan daha fazla P varsa fazla olan atılır. Bu nedenle normal olarak hücre dışı sıvılarda P konsantrasyonu için eşik değer 0.8 mM/L'yi aşarsa idrara geçer. Bu durumda P için glomerüler filtrasyon hızı 125 ml/dk olarak farz edersek tübüler yük yaklaşık 0.1 mmol/dk'dır. Çünkü birçok kişi süt ürünleri ve et ile fazla miktarda P tüketmektedir. Fosfat konsantrasyonu genellikle 1 mM/L'nin üzerindedir. Bu seviyelerde P'un idrarda atılımı devam eder. Proksimal tübülde normalde filtre edilen fosfatın %75-80'i geri emilir. Distal tübül filtre edilen miktarın yaklaşık %10'unun geri emiliminde görevlidir. Sadece az bir miktarı Henle kulbunda, toplayıcı tübüllerde



Şekil 1. Proksimal tübüler hücrelerde paraselüler ve transselüler yollar tarafından olan kalsiyum geri emilim mekanizmaları



Şekil 2. FGF 23, PTH ve 1,25(OH)₂D fosfor ve kalsiyum metabolizmasını korumak ve iskelettteki kalsiyum ve fosfor deposunu düzenlemek için birlikte çalışır.

ve toplayıcı kanallarda geri emilir. Yaklaşık olarak filtre edilen fosfatın %10'u da idrar ile atılır(15).

Proksimal tübüllerde P geri emilimi başlıca transselüler yolak ile olur. Fosfat sodyum-P ko-transportı ile lümeninden hücreye girer ve tam olarak anlaşılammış mekanizmalar ile bazolateral membrandan hücre dışına çıkar. Fakat burada fosforun bir anyon ile değiştirildiği zıt transport mekanizmasının görev alabileceği düşünülmektedir. Tübüler P'un geri emiliminde farklı durumlara bağlı olarak değişiklikler meydana gelebilir ve bunlar da P atılımını etkileyebilir. Örneğin P'dan fakir diyet ile zamanla P için maksimum geri emilim artar ve böylece P'un idrarda bulunması eğilimi de azalır(15).

PTH P seviyesinin düzenlenmesinde 2 şekilde önemli rol oynar. 1. PTH kemik rezorpsiyonunu artırır. Böylece kemikten fazla miktarda P ekstraselüler sıvıya geçer. 2. PTH apikal membrandaki sodyum-P ko-transportörlerini azaltır böylece renal tübüllerden P geri emilimi azalır. Bu nedenle plazma PTH seviyesi arttığı zaman tübüler P geri emilimi azalır, daha fazla P atılır.

Renal fosfat atılımını etkileyen faktörler şu şekilde özetlenebilir: Diyetle alınan fosforda azalma, 1,25(OH)₂D, metabolik alkaloz, tiroid hormonu P atılımında azalmaya neden olurken, diyetle alınan P'da artma, paratiroid hormon, metabolik asidoz, hipertansiyon P atılımında artmaya neden olur(15).

Normal şartlarda erişkinlerde iskeletteki net P dengesi sıfıra yakındır bunu P emilimi ve idrar atılım miktarını ayarlayarak yapar. Fosfatoninler endopeptidaz (PHEX) ilişkili düzenleyici genleri içeren faktörler olup Vitamin D metabolizmasında görev alan FGF23 seviyelerindeki değişikliğe katkıda bulunur ve aynı zamanda kemikteki P metabolizmasına katılan indirekt faktörler olarak tanımlanmıştır(21).

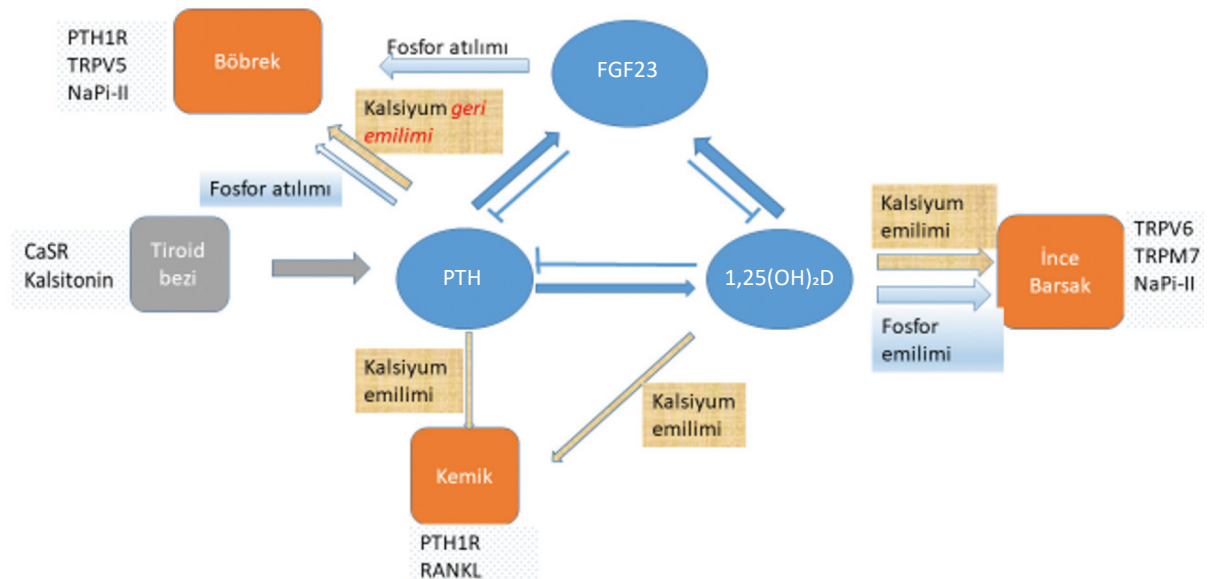
Özetle, Ca ve P iyonlarının seviyelerinin dar bir aralık içerisinde kalmasını sağlayan organlar başlıca barsak, böbrek ve kemiktir. Bu organların fonksiyonlarında bazı hormonlar tarafından düzenlenir. Bu hormonlar PTH, vitamin D ve FGF23'dür. Bu hormonlardan PTH Ca ve P homeostazını 3 yolla sağlar: 1) 1,25(OH)₂D üretimini arttırarak barsaktan Ca ve P emiliminin arttırarak 2) NaPi-II kotransportörlerinin hücre içine girmesini sağlamak ve böbrekte PTH1R etkileşimi ile P atılımını arttırarak 3) kemik rezorpsiyonunu arttırmak. Vitamin D'nin en önemli görevi barsaktan Ca ve P'un emilimini arttırmaktır. İlâveten osteoklastlar üzerine etkisi ile RANKL sistemini uyararak Ca iyonlarının salınımını sağlar. FGF23 P seviyelerini azaltır bunu böbrekteki NaPi-II kotransportörleri üzerindeki inhibitör etki ve

indirekt olarak da kemik içine P alınımını arttırarak yapar(1). Ayrıca TRPV, TRPM7, VDR, NaPi kotransportörleri ve CaSR Ca ve P homeostazında ve mineral metabolizma bozukluklarında önemli rol oynarlar (Şekil 3).

Magnezyum

Magnezyum insan vücudunda Ca, potasyum, sodyumdan sonra en fazla bulunan dördüncü elementtir. Ayrıca Mg hücre içinde potasyumdan sonra en fazla bulunan ikinci katyondur. İnsan vücudunda doğumda 760 mg Mg bulunur ve yaklaşık 4-5. aylar civarında bu miktar 5 gr'a kadar çıkar. Vücuttaki total Mg miktarı 20-28 gr arasında değişir. Bunun %99'dan fazlası hücre içerisinde lokalizedir ve başlıca (%50-65) kemikte depolanır. Burada Ca ve P ile birlikte iskelet yapısını oluşturur. %34-39 oranında kas, yumuşak dokular ve organlarda bulunurken %1-2'sinden azı kanda ve hücre dışı sıvılarda bulunur. Eritrosit içerisindeki Mg seviyesi plazmadan 3 kat daha fazladır. Buradaki magnezyum seviyesi 0.75-0.95 milimol (mmol)/L'dir. Plazmadaki Mg'un %70'den fazlası iyonize (serbest) aktif formdadır(3).

Magnezyumun atom numarası 12 olup ağırlığı 24.30 Da'dır. Alkali bir metal olup periyodik tab-



Şekil 3. Kalsiyum ve fosfor homeostazı. Kalsiyum ve fosforun sıkı regülasyonunda önemli olan hedef organlar: böbrek, ince barsak ve kemik. Homeostazda önemli hormonlar ise 1,25(OH)₂D, PTH ve FGF23.

loda ikinci grupta yer alır. Kalsiyum gibi oksidasyon durumu 2+'dir. Sıklıkla sıvılarda serbest katyon olarak bulunur veya doğal metalik durumdan ziyade değişik bileşiklerin mineral kısmını oluşturur örneğin kloritler, karbonatlar, hidroksitler(3).

Kalsiyuma benzer şekilde magnezyum da vücutta fizyolojik olarak 3 ana mekanizma ile düzenlenir: barsaktan emilim, böbrekten geri emilim/atılım, kemik gibi Mg havuzu arasında oluşan değişim. Magnezyum depoları normal şartlarda barsaktan emilim ve böbrekten atılım mekanizmaları arasındaki etkileşim ile sıkı bir şekilde regüle edilir. Böbreklerden Mg atılımı kalsiyumda olduğu gibi fazlalık durumunda artarken eksiklik durumunda da azalmaktadır. Renal korumaya rağmen, kalsiyumda olduğu gibi dışardan alım yeterli olmadığında normal serum konsantrasyonlarını sağlamak için kas ve organlardan olduğu gibi özellikle kemikten de sağlanır.

Magnezyumun bir kısmı kalın barsaktan emilse de daha çok ince barsak boyunca emilir. Magnezyum için bilinen iki taşıyıcı sistem vardır: pasif paraselüler mekanizma, magnezyum kanalları ve transportörleri ile olan hücreler arası transport. Özellikle tanımlanan bu taşıyıcılar solüt taşıyıcı aile 41'in 1. Üyesi (SLC41A1), magnezyum taşıyıcısı 1 (MagT1), TRPM6 ve TRPM7'dir(22). Magnezyum homeostazı hormonal kontrol altında olup başlıca barsak, böbrekler ve kemik tarafından sağlanır. Magnezyum renal glomerüllerde filtre edilir ve sonrasında nefronlardan geri emilir. Hücre zarlarından Mg transportu dokuya göre değişkenlik gösterir örneğin kalp, karaciğer, böbrek, iskelet kası, kırmızı hücrelerde ve beyinde en fazladır.

Magnezyumun renal atılımı belirleyen faktör serum Mg seviyesidir. Kan Mg seviyesini normal sınırlarda tutmak için böbrek önemli rol oynar. Kemik ve yumuşak doku hücre içi Mg seviyesi düşük olsa dahi plazma Mg konsantrasyonu normal seviyelerde kalır. Diğer iyonlardan farklı olarak hücre içi ve hücre dışı serbest Mg seviyeleri benzerdir. Tipik hücre içi Mg seviyesi 10-30 mM arasındadır. Mg çoğunlukla hücre içi ribozomlar,

polinükleotidler, ATP ve proteinler ile birlikte olduğundan serbest Mg seviyesi 0.5-1.2 mM arasında değişir(3).

Yaklaşık olarak vücuttaki magnezyumun yarısı kemikte bulunur, bunun %30'u dönüştürülebilir formda olup serum Mg seviyesini sabit seviyeler içerisinde tutmak için havuz görevi yapar. Mg apatit kristallerinin parçasıdır. Kemik rezopsiyonu sırasında serbest hale gelir. Magnezyumun diğer yarısı yumuşak dokuda bulunur, %1'inden azı kanda bulunur(3).

Normal günlük Mg alımı yaklaşık olarak 250-300 mg/gündür, fakat sadece bunun yarısı gastrointestinal sistemden emilir. Magnezyum dengesini korumak için böbreklerin bu emilen miktarın yarısını veya 125-150 mg/gün Mg'u atması gerekmektedir. Böbrekler normal olarak glomerüler filtredeki Mg'un yaklaşık olarak %10-15'ini atar(15).

Renal Mg atılımı, Mg fazlalığında belirgin olarak artar, Mg eksikliği durumunda yaklaşık olarak sıfıra kadar azalır. Magnezyum vücuttaki birçok biyokimyasal süreçte ve birçok enzim aktivasyonunda yer aldığı için konsantrasyonu sıkı bir şekilde düzenlenmelidir.

Magnezyum atılımının düzenlenmesi başlıca tübüler geri emiliminin değişmesi ile sağlanır. Proksimal tübül genellikle filtre edilen Mg'un yaklaşık %25'ini geri emer. Geri emilimin olduğu başlıca alan Henle kulbudur, filtre edilen miktarın yaklaşık %65'i burada geri emilir. Filtre edilenin sadece az bir miktarı genellikle %5'inden azı distal ve toplayıcı tübüllerden geri emilir(15).

Renal kalsiyum atılımını etkileyen faktörlerden bazıları Mg atılımı ile benzer etkilere sahiptir. Renal Mg atılımını değiştiren faktörler şunlardır:

- Magnezyum atılımında azalma: Ekstraselüler Mg konsantrasyonunda azalma, ekstraselüler Ca konsantrasyonunda azalma, PTH seviyesinde artma, ekstraselüler sıvı volümünde azalma, metabolik alkaloz
- Magnezyum atılımında artma: ekstraselüler Mg konsantrasyonunda artma, ekstraselüler Ca
- Artma, PTH seviyesinde azalma, ekstraselüler sıvı volümünde artma, metabolik asidoz

Magnezyum hücre içerisinde bütün metabolik ve biyokimyasal olaylarda yer alır ve sayısız fonksiyonu vardır. Örneğin kemik gelişimi, nöromusküler fonksiyon, sinyalizasyon yolları, enerji depolanması ve transferi, glukoz, lipid ve protein metabolizması, DNA ve RNA stabilitesi ve hücre proliferasyonu gibi. Altı yüzden fazla enzim Mg'u kofaktör olarak kullanır, ilaveten 200 kadar enzimde de Mg aktivatör olarak görev alır(23).

Magnezyum birçok enzim için kofaktör ve aktivatör görevi yapar. İnorganik fosfat, ATP, fosfokreatinin, ve diğer fosfometabolitleri ile kompleks oluşturur. Bu nedenle birçok metabolik olayda özellikle karbonhidrat metabolizmasında ve hücre biyoenerjide önemlidir. Birçok glikolitik enzim magnezyuma duyarlıdır(24).

Kreatinin kinaz enzimi serbest Mg konsantrasyonunun güçlü şekilde etkisi altındadır. Karaciğerdeki glikolitik enzimlerin güçlü bir düzenleyicisidir. Magnezyum aynı zamanda glukoz kullanımı ve glukoz toleransını da iki ana mekanizma ile artırır: GLUT4 gen ekspresyonu ve plazma membranında bulunan glukoz taşıyıcılarının translokasyonu; karaciğer ve kasta glukoneogenetik yollar ve glukagon etkisinin süpresyonu(25).

Hücre içerisindeki Mg konsantrasyonunun fizyolojik seviyeler içerisinde tutulması DNA stabilitesi için gereklidir. Ayrıca Mg DNA yapısında, duplikasyonunda ve onarımında önemli bir role sahiptir. Bu nedenle eksikliği, DNA mutasyonlarına ve karsinogenezin başlamasına öncülük edebilir(26).

Reseptör ve reseptör dışı tirozin kinazların aktivitesi içinde Mg iyonuna gereksinim vardır. Bu nedenle Mg büyüme faktörlerinin örn VEGF, EGF, PDGF sinyalizasyon yollarında görev alır. Bu nedenle hücre proliferasyonunu kontrol eden önemli bir faktördür(27).

Magnezyum kemik metabolizması için de önemlidir. Mg eksikliği olan hayvanların kemiklerinin fragil ve kırılğan olduğu, mekanik özelliklerinin ciddi şekilde bozulduğu gösterilmiştir(28). Hayvan çalışmalarından elde edilen verilere göre

diyetle Mg alımında azalma farklı mekanizmalarla osteoporoz için bir risk faktörüdür. Mg hidroksiapatit kristallerindeki minerallerin örneğin fosfor ve kalsiyumun çözünürlüğünü artırır. Bu nedenle kristal oluşumunda görev yapar(29).

Direkt hidroksiapatit kristalleri üzerindeki etkisinin yanında Mg'un kemik üzerinde indirekt etkileri de vardır. Bunlardan en önemlisi Mg ve vitamin D arasındaki ilişkidir. Vitamin D barsaktan Mg emilimini artırır. Mg eksikliğinde 1,25(OH)₂D seviyesi azalır ve bu da Mg bağımlı vitamin D dirençli rikets üzerinde etkilidir. Mg hepatik 25-hidroksilaz ve renal 1 alfa hidroksilaz enzim aktiviteleri için de gereklidir(30). Diğer taraftan Mg vitamin D inaktivasyonunda da görev yapar. 24,25 (OH)₂ D oluşumuna neden olan renal 24 hidroksilaz enzimi aktivitesi için de gereklidir(31).

Mg ve PTH arasında da karmaşık bir ilişki vardır. Buna bağlı olarak indirekt olarak Mg ve Ca arasında da ilişki vardır. Serum Ca seviyelerinde azalmaya cevaben PTH salgılanır. Yüksek veya düşük PTH seviyeleri Ca regülasyonunda bozuluklara ve kemik hastalıklarına neden olabilir. Fizyolojik olarak serum Ca seviyeleri PTH salınımının negatif bir düzenleyicisidir. Fakat aynı zamanda serum PTH ve Mg seviyesi de birbirlerine bağımlıdır. Magnezyum seviyesi düşük olduğunda PTH salınımı uyarılır. Ancak çok düşük Mg seviyelerinde PTH salınımı inhibe olur(32). Mg aynı zamanda düşük Ca seviyesi varlığında PTH salınımını azaltır(33). Enteresan olarak, Mg hedef organların PTH uyarısına duyarlılığı için de gereklidir. Ayrıca PTH'ya periferik cevabın bozulması serum vitamin D seviyelerinde azalmaya neden olur(34).

Hayvan modellerinde Mg eksikliğinin klinik olarak inflamatuvar bir olaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu durumda lökosit ve makrofajlar aktive olur, inflamatuvar sitokinler salınır ve aşırı miktarsa serbest radikal üretimi olur. Magnezyum doğal bir Ca antagonistidir. Bu inflamatuvar cevabın moleküler zeminini oluşturan hücre içi Ca seviyelerinde meydana gelen değişikliklerdir.

İnsanlarda da birçok çalışmada hafif ya da subklinik Mg eksikliği varlığında kronik düşük düzeyde bir inflamasyon meydana geldiği veya inflamatuar stresin arttığı gösterilmiştir(35). Bu düşük dereceli inflamasyon proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırır. Bu durum da öncüllerinden osteoklastlara farklılaşmayı arttırarak kemik rezorpsiyonunu uyarır(36). Mg takviyesi ile oksidatif stres ve inflamatuar cevabın azalabileceği hipotezi de öne sürülmüştür.

Kardiyovasküler sistem üzerinde Mg ve Ca tarafından oluşan karmaşık etkileşimler mevcuttur. Mg/Ca oranı Ca-ATPazlar ve diğer Ca taşıyıcı proteinlerin aktivitesi için oldukça önemlidir. Bu nedenle hücre içerisinde Mg seviyesinde meydana gelen ufak değişiklikler Ca sinyalizasyonunda da bozukluklara neden olabilir(37). Mg, myokard metabolizmasını, Ca homeostazını ve endotel bağımlı vazodilatasyonu etkiler. Aynı zamanda antihipertansif, antiaritmik, antiinflamatuvar, antikoagülan ajan olarak görev yapar. Mg doğal bir kalsiyum kanal blokörü olarak görev yapar(38). Endotelial nitrikoksit sentaz enziminin fonksiyonunu arttırarak nitrik oksit salınımını arttırır. Ek olarak Mg bir platelet inhibitör faktör olan prostasiklin üretimini arttırır. Böylece platelet inhibitör ajan olarak görev yapar(39). Antiinflamatuvar rolüne bağlı olarak lipid profilini düzeltir, serbest oksijen radikallerinde azalmaya neden olur, endotelial fonksiyonlarda düzelmeye neden olur.

Magnezyumun beyin üzerinde de önemli fonksiyonları vardır. Mg ana nörolojik görevini N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör ile etkileşimi üzerinden yapar. NMDA reseptörleri glutamatin bağlanması ile aktive olur. Böylece Ca ve sodyum iyonlarını hücre içine girerken, potasyum iyonları hücre dışına çıkar. Magnezyum seviyesi düştüğünde bloke olan NMDA reseptör sayısı azalır, bu da nöronların aşırı uyarılabilirliğine yol açarak oksidatif strese ve nöronal hücre ölümüne neden olur(39).

Sonuç

Kalsiyum, P ve Mg birçok hayati hücre fonksiyonlarında anahtar görevler alan esansiyel iyonlardır. Özellikle P ve Ca direkt olarak birbirleri ile etkileşim halindedir. Metabolizmaları da ayrı ayrı olmayıp birlikte gerçekleşmektedir. Bu etkileşimde hücre dışı sıvılar, barsak, kemik ve böbrekteki taşıma mekanizmaları önemli rol oynar. Hücre dışı sıvılarda Ca ve P konsantrasyonlarında değişiklik olduğunda bağımsız olarak hormonların, FGF23, PTH ve 1,25(OH)₂D salınımını düzenleyerek P ve Ca homeostazını sağlarlar. Sağlıklı kemik oluşumu için hem Ca hem de fosforun hücre dışı sıvılardan sağlanmasına gereksinim vardır.

PTH, 1,25(OH)₂D ve FGF23 Ca ve P metabolizmasının tüm aşamalarında kritik rol oynar. PTH ve FGF23 kemik, hücre dışı sıvı ve idrarda mineral atılımı arasında hızlı değiştirilebilir havuz oluşturarak Ca ve P seviyelerini dar sınırlar içerisinde tutmaya yardımcı olurlar. PTH ve 1,25(OH)₂D etkisi ile barsaktan Ca ve P emilimi artar. Bu nedenle, Ca ve P metabolizma bozuklukları, PTH, 1,25(OH)₂D ve FGF23 sistemi ve her bir ilişkili organın fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak meydana gelebilir.

Magnezyum, hücre içerisindeki ana metabolik ve biyokimyasal olaylarda görev alır. Ayrıca vücutta sayısız görevi vardır örneğin; kemik gelişimi, nöromusküler fonksiyon, sinyalizasyon yolları, enerji depolanması ve taşınması, glukoz-lipid ve protein metabolizması, DNA ve RNA stabilitesi ve hücre proliferasyonu. Kalsiyuma benzer şekilde, vücuttaki Mg seviyesi de fizyolojik olarak 3 ana mekanizma ile düzenlenir: barsaktan emilim, böbreklerden geri emilim/atılım, kemiklerdeki değiştirilebilir Mg havuzu. Normal şartlarda barsaktan emilim ve renal atılım arasındaki denge ile Mg depoları sıkı kontrol altındadır. Mg fazlalığında böbreklerden atılım artarken, eksikliğinde idrarda atılım azalır. Kalsiyumda olduğu gibi renal korumaya rağmen, Magnezyumun oral alımı yetersiz olduğunda kemiklerden kaynaklanan Mg da normal serum Mg seviyelerini korumak için görev alır.

Kaynaklar

- Sun M, Wu X, Yu Y, et al. Disorders of calcium and phosphorus metabolism and the proteomics/metabolomics-based research. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*; 2020; 8, 576110. Doi: 10.3389/fcell.2020.576110.
- Ciosek Z, Kot K, Kosik-Bogacka D, et al. The effects of calcium, magnesium, phosphorus, fluoride, and lead on bone tissue. *Biomolecules*; 2021; 11, 506. Doi: 10.3390/biom11040506.
- Fiorentini D, Cappadone C, Farruggia G, et al. Magnesium: Biochemistry, Nutrition, Detection, and Social Impact of Diseases Linked to Its Deficiency. *Nutrients*. 2021; 13, 1136. Doi.org/10.3390/nu13041136
- Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*; 2010; 5(Suppl. 1), 23–30. Doi: 10.2215/CJN.05910809.
- Bushinsky DA, Monk RD. Electrolyte quintet: calcium. *Lancet*; 1998; 352, 306–311.
- Brown EM, Pollak M, Hebert SC. Sensing of extracellular Ca²⁺ by parathyroid and kidney cells: cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor. *Am. J. Kidney Dis.*, 1995; 25, 506–513. Doi: 10.1016/0272-6386(95)90118-3
- Burnett-Bowie SAM, Henao MP, Dere ME, et al. Effects of hPTH(1-34) infusion on circulating serum phosphate, 1,25-dihydroxyvitamin D, and FGF23 levels in healthy men. *J. Bone Min. Res.* 2009; 24, 1681–1685. doi: 10.1359/jbmr.090406.
- Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, et al. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol. Rev.* 2016; 96, 365–408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015
- Barrett, K.E., Barman, S.M., Brooks, H.L., & Yuan, J. (2019). *Ganong's review of medical physiology* (26th edition). McGrawHill education, Lange.
- Pérez AV, Picotto G, Carpentieri AR, et al. Minireview on regulation of intestinal calcium absorption. Emphasis on molecular mechanisms of transcellular pathway. *Digestion*. 2008; 77, 22–34. Doi: 10.1159/000116623
- Hoenderop JG, Vennekens R, Müller D, et al. Function and expression of the epithelial Ca(2+) channel family: comparison of mammalian ECaC1 and 2. *J. Physiol.* 2001;537(Pt 3), 747–761. Doi: 10.1113/jphysiol.2001.012917
- Mittermeier L, Demirkhanyan L, Stadlbauer B, et al. TRPM7 is the central gatekeeper of intestinal mineral absorption essential for postnatal survival. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2019; 116, 4706–4715. Doi: 10.1073/pnas.1810633116
- Song Y, Peng X, Porta A, et al. Calcium transporter 1 and epithelial calcium channel messenger ribonucleic acid are differentially regulated by 1,25 dihydroxyvitamin D3 in the intestine and kidney of mice. *Endocrinology*. 2003; 144, 3885–3894. Doi: 10.1210/en.2003-0314
- Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015; 10, 1257–1272. Doi: 10.2215/CJN.09750913
- Hall, J.E., Hall, M.E. (2021). Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology (14th edition). Elsevier.
- Peacock M. Phosphate metabolism in health and disease. *Calcified Tissue International* 2021; 108(1), 3–15. Doi.org/10.1007/s00223-020-00686-3
- Xu H, Bai L, Collins JF, et al. Age-dependent regulation of rat intestinal type IIB sodium-phosphate cotransporter by 1,25-(OH)₂ vitamin D(3). *Am. J. Physiol.* 2002; 282, C487–C493.
- Yang LE, Maunsbach AB, Leong PKK, et al. Differential traffic of proximal tubule Na⁺ transporters during hypertension or PTH: NHE3 to base of microvilli vs. NaPi2 to endosomes. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2004; 287, F896–F906.
- Farrow EG, Davis SI, Summers LJ, et al. Initial FGF23-mediated signaling occurs in the distal convoluted tubule. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20, 955–960. Doi: 10.1681/ASN.2008070783
- Razali NN, Hwu TT, Thilakavathy K. Phosphate homeostasis and genetic mutations of familial hypophosphatemic rickets. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2015; 28, 1009–1017. Doi: 10.1515/jpem-2014-0366
- Quarles LD. FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003; 285, E1–E9.
- Ebel H, Günther T, Günther HET. Magnesium Metabolism: A Review. *Clin. Chem. Lab. Med.* 1980; 18, 257–270.
- Caspi R, Altman T, Dreher K, et al. The MetaCyc database of metabolic pathways and enzymes and the BioCyc collection of pathway/genome databases. *Nucleic Acids Res.* 2012; 40, D742–D753.
- Garfinkel L, Garfinkel D. Magnesium regulation of the glycolytic pathway and the enzymes involved. *Magnesium*. 1985; 4, 60–72.
- Sohrabipour S, Sharifi MR, Talebi A, et al. Effect of magnesium sulfate administration to improve insulin resistance in type 2 diabetes animal model: Using the hyperinsulinemic-euglycemic clamp technique. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2018; 32, 603–616.
- Wolf F, Maier J, Nasulewicz A, et al. Magnesium and neoplasia: From carcinogenesis to tumor growth and progression or treatment. *Arch. Biochem. Biophys.* 2007; 458, 24–32.
- Rubin H. The membrane, magnesium, mitosis (MMM) model of cell proliferation control. *Magnesium Res.* 2005; 18, 268–274.
- Boskey AL, Rimmnac CM, Bansal M, et al. Effect of short-term hypomagnesemia on the chemical and mechanical properties of rat bone. *J. Orthop. Res.* 1992; 10, 774–783.
- Salimi MH, Heughebaert JC, Nancollas GH. Crystal growth of calcium phosphates in the presence of magnesium ions. *Langmuir*. 1985; 1, 119–122.
- Uwitonze AM, Razzaque MS. Role of Magnesium in Vitamin D Activation and Function. *J. Am. Osteopat. Assoc.* 2018; 118, 181–189.
- Erem S, Atfi A, Razzaque MS.

- Anabolic effects of vitamin D and magnesium in aging bone. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2019; 193, 105400.
32. Vetter T, Lohse MJ. Magnesium and the parathyroid. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2002; 11, 403–410.
 33. Rodríguez-Ortiz ME, Canalejo A, Herencia C, et al. Magnesium modulates parathyroid hormone secretion and upregulates parathyroid receptor expression at moderately low calcium concentration. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29, 282–289.
 34. Rude RK, Singer FR, Gruber HE. Skeletal and Hormonal Effects of Magnesium Deficiency. *J. Am. Coll. Nutr.* 2009; 28, 131–141.
 35. Nielsen FH. Magnesium deficiency and increased inflammation: Current perspectives. *J. Inflamm. Res.* 2018; 11, 25–34.
 36. Klein GL. The Role of Calcium in Inflammation-Associated Bone Resorption. *Biomolecules.* 2018; 8, 69.
 37. Iseri LT, French JH. Magnesium: Nature's physiologic calcium blocker. *Am. Heart J.* 1984; 108, 188–193.
 38. Houston M. The Role of Magnesium in Hypertension and Cardiovascular Disease. *J. Clin. Hypertens.* 2011; 13, 843–847.
 39. De Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in Man: Implications for Health and Disease. *Physiol. Rev.* 2015; 95, 1–46.

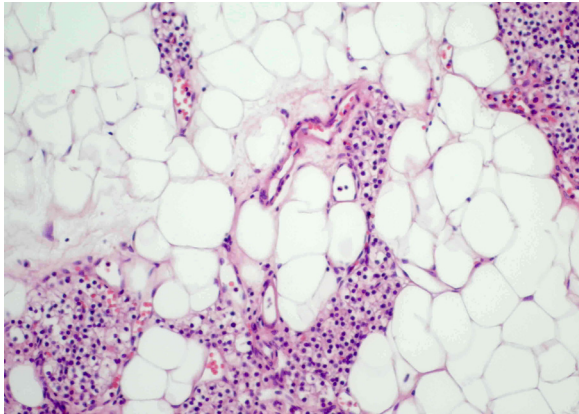
BÖLÜM 5

PARATİROİD HASTALIKLARI SİTOLOJİSİ VE PATOLOJİSİ

■ Ayşegül AKSOY ALTINBOĞA¹

Giriş

Paratiroid bezler oval şekilli olup, içerdiği yağ miktarı, vasküler konjesyon derecesi ve oksifil hücre oranına göre açık sarıdan kahverengiye değişen renge sahiptir. Uzunluğu 2-7 mm, genişliği 2-4 mm ve kalınlığı 0.5-2 mm arasındadır. Cinsiyet, ırk, beslenme durumu gibi faktörler ağırlığını etkilemekle birlikte ortalama 35-55 mg ağırlığa sahiptir.



Resim 1. Normal paratiroid bezi: yağ hücreleri ile iç içe esas hücrelerin oluşturduğu parankimal hücreler (H&EX400)

İnce bir kapsül paratiroid bezini sarmakta ve parankim içine lobüller oluşturacak şekilde uzanım göstermektedir. Erişkinde paratiroid bezi, değişik miktarda yağ hücreleri ile iç içe esas, onkositik, berrak hücreler ve esas hücreler ile onkositik hücreler arasında yer alan geçiş hücrelerini içeren parankim hücreleri ve fibrovasküler bir stromadan oluşur(2,3)(Resim 1). Parankim hücreleri kapiller ağ etrafında kordonlar, yuvalar oluşturacak şekilde dizilim gösterirler(2). Paratiroid bezinin fonksiyonel hücreleri esas hücrelerdir(2).

Paratiroid Bezi İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi Bulguları

Primer hiperparatiroidi hastalarında preoperatif paratiroid adenomunun lokalizasyonunun saptanması için ultrasonografik değerlendirme, ^{99m}Tc-MIBI ile sintigrafik inceleme ve bilgisayarlı tomografi kullanılmaktadır(4-5). İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi (İİAS) baş-boyun bölgesi neoplastik lezyonlarının preoperatif tanısında sıklıkla kullanılır. Paratiroid adenomuna uygulanan preoperatif İİAS, kalın fibröz kapsül, fibröz kapsülde tabakanlama, kapsüler psödoinvazyon, fibröz

¹ Doç. Dr., Sitopatoloji Yan Dal Uzmanı, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji AD., aysegulaksoy@hotmail.com

bantlar, hemosiderin birikimi ve tümör implantasyonu ile sonuçlanabilir(6). Bu değişiklikler rezeksiyon materyalinde histopatolojik değerlendirme sırasında yanlış atipik paratiroid adenomu veya paratiroid karsinomu tanısına neden olabilir. Bu değişikliklerin yanısıra masif hematoma, paratiromatozis gelişimi gibi ciddi komplikasyonlar preoperatif tanı için İİAS uygulanan hastalarda gelişebilmektedir(7,8).

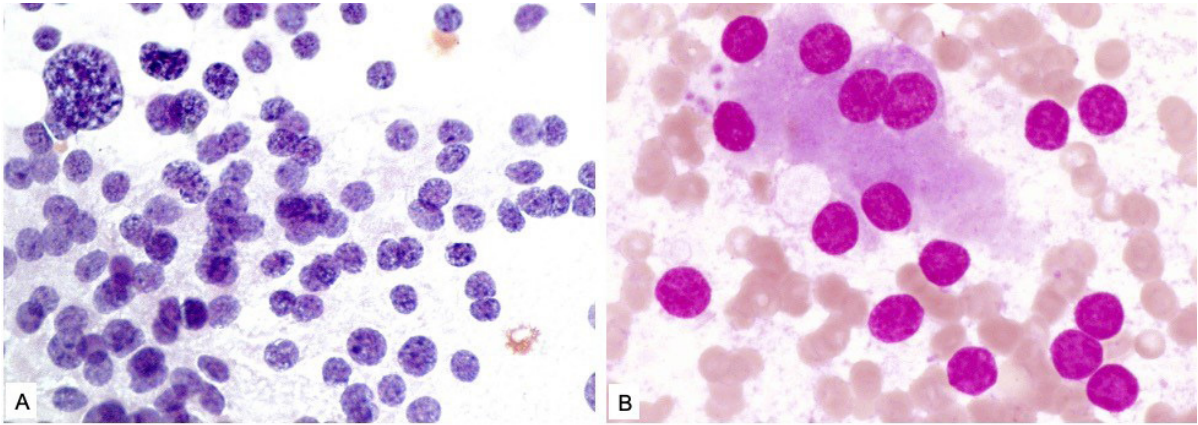
Bu nedenle paratiroid adenomu tanısında İİAS'nin gerekli olmadığı sürece tercih edilmemesi ve paratiroid karsinomu kuşkusu var ise yapılması önerilir(6,9-12).

Ancak PA lokalizasyonu beklenmedik bir yerde olduğunda veya tiroid nodülü olarak yanlış değerlendirildiğinde İİAS uygulanabilir. Bu gibi durumlarda İİAS yıkama sıvısında PTH seviyesi

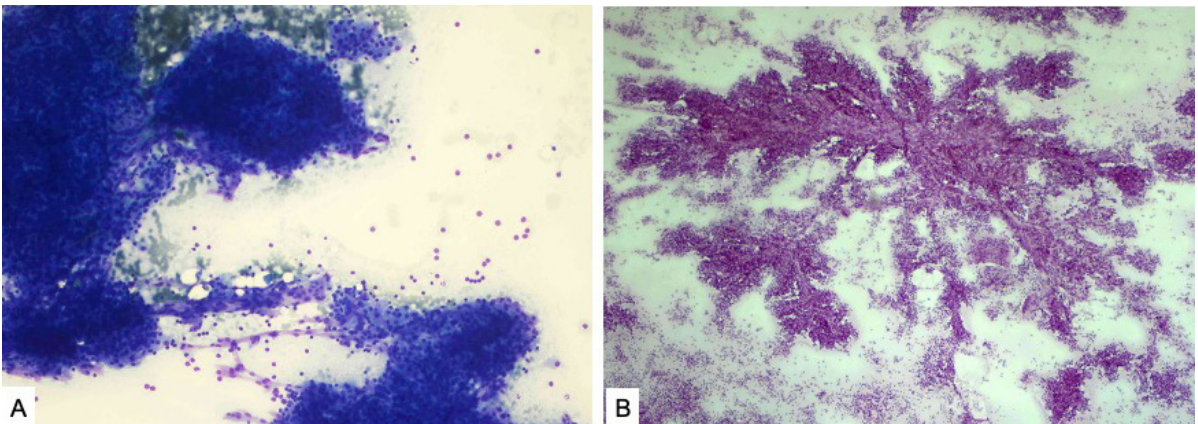
ölçümünün özgüllük ve duyarlılığı yüksek olup, tanısız sürece katkısı büyüktür(9,13).

Paratiroid hücrelerinin nükleusu yuvarlak oval görünümde olup lenfositini anımsatır(14,15). Nükleer membranlar genellikle düzgün olmakla birlikte, papiller tiroid karsinomunda (PTK) gözlenen intranükleer sitoplazmik invajinasyonlar paratiroid lezyonlarında gözlenebilir(15). Çıplak nükleusların fazlalığı, yuvarlak nükleuslar ve nükleusta tuz biber kromatin paterninin varlığı paratiroid lezyonu lehine bulgularıdır(9)(Resim 2).

Paratiroid lezyonlarının ince iğne aspirayon sitolojisi (İİAS) genellikle hücreden zengindir. İki veya üç boyutlu kümeler, izole tek hücreler sıktır. Hücrelerin ince kapiller damar yapıları etrafında palizadik dizilimi gözlenir ve bu bulgu tiroid dokusundan ayırmada yardımcıdır(14)(Resim 3).



Resim 2. Paratiroid adenomu İİAS yaymaları: yuvarlak-oval küçük çıplak nükleus halindeki hücrelerde tuz-biber kromatin paterni seçilmekte (A:PAPx1000, B: MGG x1000)



Resim 3. Paratiroid adenomu İİAS yaymaları: Hücreliliği fazla olan yaymalarda ince kapiller damarlar etrafında dizilmiş monoton morfolojide hücreler gözlenmektedir (A: MGGx100, B: PAPx40)

Esas hücreler yuvarlak monoton görünüme sahip olup, tiroid follikül epitel hücrelerine benzemekle birlikte daha küçüktür(16). Hücreler genellikle monoton morfoloji sergilemekle birlikte arada hafif veya belirgin pleomorfizm sergileyen hücreler (endokrin atipi) veya işsi hücreler gözlemlenmektedir(14).

İİAS ile hiperplazi ve adenomu ayırmak güçtür. Hiperplastik hücreler daha uniform sitomorfolojide olup, küçük tabakalar yapma eğiliminde iken, neoplastik hücreler daha pleomorfik bir sitomorfoloji sergilemekte ve daha geniş, kalabalık tabakalar oluşturma eğilimindedir(14).

Paratiroid İİAS örneklerinin %20'sinde zeminde kolloid benzeri materyal gözlenebilir. Hemosiderin yüklü makrofajlar, lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreleri İİAS örneklerinde görülebilecek diğer hücrelerdir(15).

Paratiroid karsinomlarının İİAS'i monomorfik küçük yuvarlak hücrelerden oluşabileceği gibi, belirgin pleomorfik anaplastik tümör dev hücrelerini içeren bir görünüm de gözlenebilir.¹⁷ Sitolojik olarak paratiroid karsinomu tanısı koymak güçtür. Ancak sellüleritenin çok fazla olması, hücrelerde belirgin kohezyon kaybı, diffüz belirgin anaplastik hücrelerin varlığı, makronükleol, mitotik figürler, nekroz gibi bulgular malignite lehine bulgulardır(14).

Paratiroid lezyonlarını tiroid lezyonlarından ayırmak da güçtür. Paratiroid hücreleri daha küçüktür, nükleus genellikle santral yerleşimlidir ve kromatin ince benekli bir görünüme sahiptir(18). Ancak bunlar belirgin olmayan, zayıf kriterler olup günlük rutin pratikte İİAS örneklerinde ayırıcı tanıya katkısı çok azdır. İİAS örneklerinde kapiller damar yapılarının ve mast hücrelerinin varlığı, paratiroid lezyonu lehine bulgulardır(14).

Hem paratiroid lezyonlarında hem de tiroid papiller karsinomlarında intranükleer sitoplazmik invaginasyon gözlenebilir. Nükleer yarıkların, skuamoid sitoplazmanın ve gerçek papilla yapılarının varlığı PTK lehine olup, ayırım çoğu olguda kolaylıkla yapılabilir(19). Baş-boyun bölgesinde görülebilecek medüller tiroid karsinomu veya paraganglioma gibi diğer nöroendokrin tü-

mörlerin paratiroid patolojilerinden ayırımı sitolojik olarak mümkün değildir. Ayırım için klinik, radyolojik ve laboratuvar verileri göz önünde bulundurulmalıdır(14).

Paratiroid patolojisi düşündürülen bir İİAS örneğinde sitolojik bulgular klinik veriler ile mutlaka korele edilmelidir. Aspirasyon materyalinde yüksek parathormon düzeyi paratiroid tümörünü desteklemektedir. Sıvı bazlı sitoloji örneklerinde yaymalara veya aspirasyon sırasında hücre bloğu elde edilmiş ise hücre bloğu kesitlerine immünohistokimyasal yöntem ile parathormon, GATA-3, nöroendokrin belirteçler, TTF-1, tiroglobulin gibi antikorların uygulanması ayırıcı tanıya katkı sağlayacaktır. İmmünohistokimyasal incelemede sitolojik yaymalara PTH antikoru uygulandığında, sitoplazmasını kaybetmiş çıplak nükleusların çokluğunun yalancı negatifliğe neden olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle yaymalarda GATA-3 antikoru uygulaması paratiroid ve tiroid lezyonlarını ayırmada, paratiroid lehine daha kesin bilgi vermektedir(9).

Paratiroid Bezi Patolojisi

Paratiroid Bezinin İnflamatuvar Hastalıkları

Diğer endokrin organlardan farklı olarak, paratiroid bezinin inflamatuvar hastalıkları oldukça nadirdir(20-22). İnflamatuvar hastalıklar ile olan veriler birkaç otopsi serisinin verilerine ve izole az sayıdaki olgu sunumlarına dayanmaktadır(23-25) Paratiroid bezinde immün ilişkili doku hasarı veya lenfosit matürasyonu olmaksızın, inflamatuvar hücrelerin perivenüler dağılım gösterdiği nonspesifik inflamasyon otopsi serilerinde yaklaşık %6 oranında gözlenir(23-25). Bu olgularda paratiroid hücrelerinde hasar olmadığı için, nonspesifik inflamasyon sıklıkla hiper veya hipoparatiroidizm ile ilişkili değildir. Plazma hücreleri, germinal merkez hücreleri gibi diferansiye olan lenfoid hücreleri içeren, genellikle hiperparatiroidiye neden olan interstisyel dağılımlı gerçek bir lenfositik paratiroiditis oldukça nadir olup, %0.5'ten az görülür(20). Paratiroid bezinin granümatöz

hastalıkları inflamatuvar hastalıklar içinde en az sıklıkla görülür. Sarkoidoz, tüberküloz ve nonspesifik granülomatöz inflamasyonu içeren bu olgular literatürde genellikle izole olgu sunumlarından oluşmaktadır(20,26) Bu olguların çoğu, eşlik eden paratiroid adenomu veya hiperplazisi olan, klinikte hiperparatiroidi için araştırılan ve cerrahi eksizyon materyalinde tanı alan olgulardır(20,26).

Hiperparatiroidizm

Hiperparatiroidizm primer, sekonder ve tersiyer olarak üçe ayrılır.

Primer hiperparatiroidizmde paratiroid bezlerden paratiroid hormonun (PTH) uygunsuz sekresyonu mevcuttur(27,28). Renal kaynaklı sekonder hiperparatiroidizmde renal yetmezlik ilişkili hipokalsemi veya hiperfosfateminin tetiklediği PTH artışı vardır(29). Tersiyer hiperparatiroidizm ise sekonder hiperparatiroidi hastalarında paratiroid bez artmış otonom fonksiyonu ile karakterizedir(30).

Paratiroid Hiperplazisi

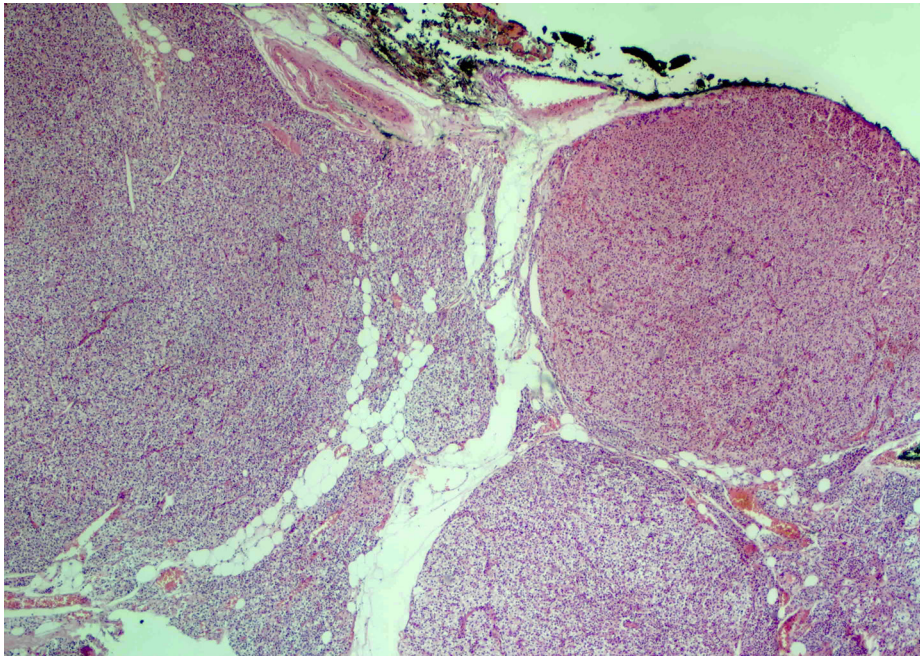
Paratiroid bezi hiperplazisi 4 bezinde büyümeyle karakterize parankimal hücrelerin artışı ile oluşan patolojik süreçtir(31). Dört bezin toplam

ağırlığı 150 mg ile 20 gr arasında değişebilmekle birlikte, sıklıklar 1-3 gr arasında değişir(1). En sık olarak esas hücrelerin hiperplazisi görülür(1).

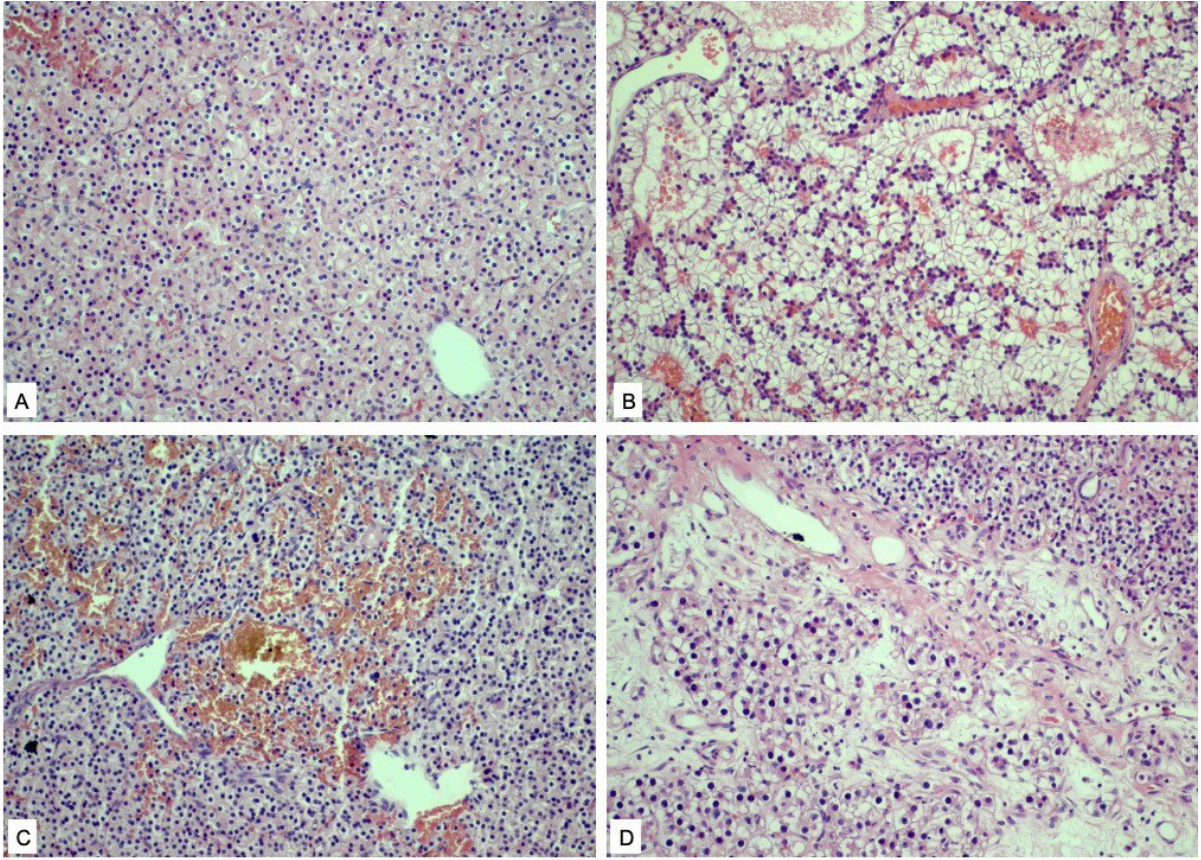
MEN1 sendromu ile ilişkili paratiroid hiperplazisi olgularında kromozom 11'de allelik delesyon mevcuttur(32,33). Bu durum paratiroid hiperplazisinde poliklonal hiperplazi fazı ardından monoklonal bir proliferasyon olduğunu düşündürmektedir.

Makroskopik değerlendirmede hiperplastik bezler yuvarlak oval görünümde olup, kırmızı kahve renktedir(31) Kesit yüzleri genellikle homojen görünümde olmakla birlikte, bazen hafif nodüler görünüme sahip olabilir(31).

Mikroskopik incelemede diffüz tabakalar, koronlar, asiner dizilimler veya nodüller oluşturan, parankimde hiç yağ olmaksızın veya minimal yağ bırakacak şekilde esas hücrelerin proliferasyonu ile karakterize patolojik görünüm mevcuttur(1,31)(Resim 4). Nodüller bazen kapsülü anımsatan fibröz bantlar ve septalar ile sarılı olabilir(31). Esas hücrelerde nükleer pleomorfizm veya atipi görülebilir(34,35). Kistik değişim, kanama, hemosiderin birikimi veya fibrozis gibi ikincil dejeneratif değişiklikler görülebilir(31)(Resim 5).



Resim 4. Paratiroid hiperplazisi: Prolifere nodüller ile karakterize, yağ içeriği belirgin azalmış bir paratiroid dokusu (H&x100)



Resim 5. Paratiroid hiperplazisi: A: Esas hücreler ve onkositik hücreler arasında yer alan geçiş hücrelerinin solid proliferasyonu, B: Berrak hücrelerin trabeküller ve asiner yapılar halinde proliferasyonu, C: Solid ve trabeküler paternde proliferasyonun yanı sıra hemoraji gözlenmektedir, D: Sitolojik atipi: Sağ üst köşedeki esas hücrelere kıyasla, sol alt taraftaki hücrelerde nükleer boyutta artış ve hafif plemorfizm ile karakterize atipi mevcut (H&Ex200)

Berrak hücre hiperplazisi şiddetli hiperkalsemiye neden olan, kadınlarda daha sık görülen, nadir bir hiperplazi tipidir.¹ Üst paratiroid bezleri daha sık olarak etkilenir ve etkilenen bezler daha büyük ve daha düzensiz bir şekle sahip olma eğilimindedir. Bazı vakalarda çevre doku infiltrasyonu gözlenebilir(36,37).

Paratiroid Adenomü

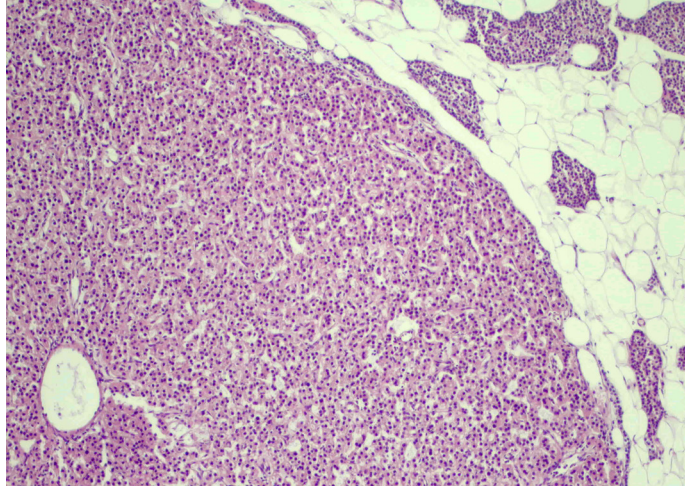
Paratiroid adenomu primer hiperparatiroidizmin en sık nedenidir(38). Kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha sık görülür(2,39-42).

Paratiroid adenomu 4 paratiroid bezinin herhangi birinden gelişebileceği gibi en sık olarak alt bezler etkilenir(2,27,43). Paratiroid adenomları ektopik olarak timüs, tiroid bezi, özofagus ve retroözofageal doku içinde gözlenebilir(1,43).

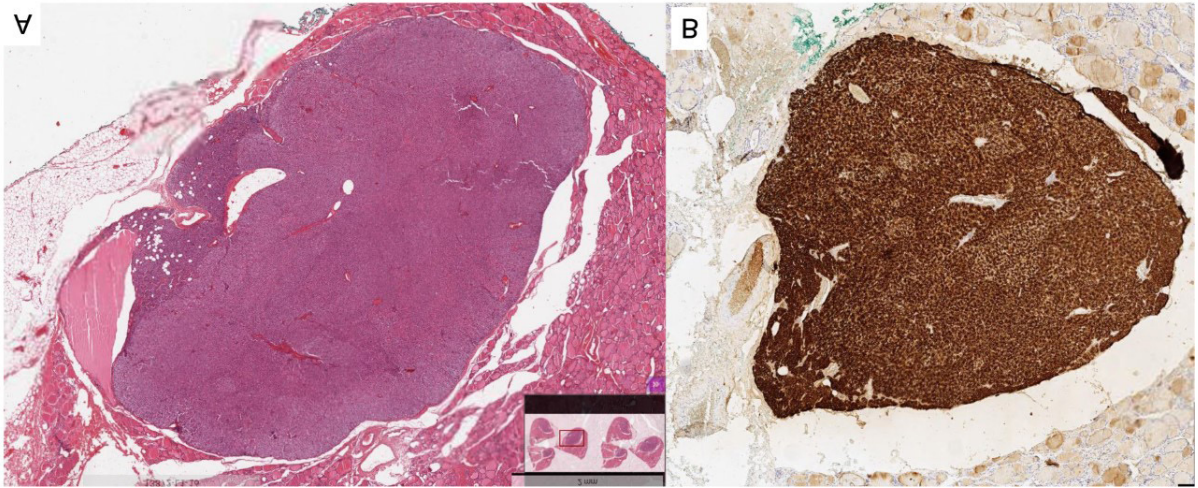
Adenomların çoğu tek olarak gözlenirken nadiren çift-adenom da izlenebilir(43). İki büyümüş hiperplastik bez ile, en az bir normal görünümde paratiroid bezi izlendiği zaman çift adenom tanısı konulabilir.

Makroskopik olarak adenomlar oval-böbrek şeklinde, krem-pembe renkte yumuşak lezyon olarak gözlenir(1,43). Büyük adenomlarda rezidü paratiroid bezi sarı-kahve ince bir rim halinde makroskopik olarak görülebilir(44). Rezidü paratiroid bezi paratiroid adenomu tanısı için önemli bir bulgu olmakla birlikte, olguların %50-60 kadarında gözlenir ve yokluğu paratiroid adenomu tanısını dışlatmaz(27,43)(Resim 6).

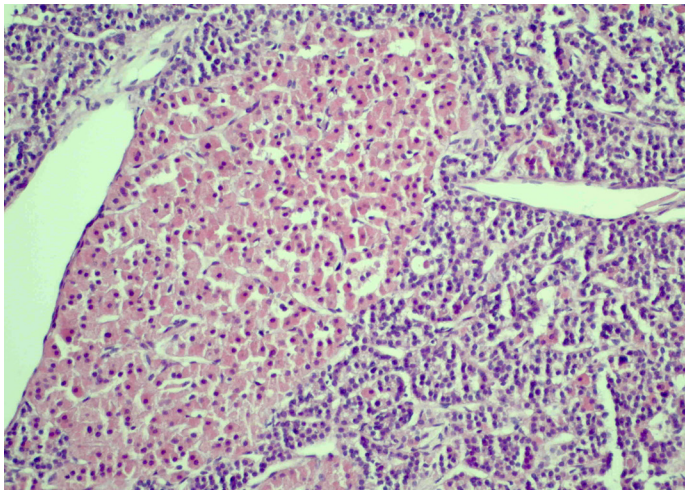
Paratiroid adenomları boyut ve ağırlık açısından oldukça değişkendir. Boyutu 3 cm'ye kadar çıkabilmekte, ağırlığı ise 150 mg'dan daha ağır boyutlara kadar değişir(1,31).



Resim 6. Paratiroid adenomu: sağ üst köşede normal rezidüe paratiroid dokusu izlenmektedir. (H&Ex100)



Resim 7. İntratiroidal paratiroid adenomu: A: Tiroid dokusu içerisinde iyi sınırla ayrılan paratiroid adenomu B: Paratiroid hormon antikoruna adenomda pozitif immün reaksiyon sergiler iken, çevre tiroid dokusunda boyanma yoktur



Resim 8. Paratiroid adenomu: esas hücreler arasında onkositik hücrelerin oluşturduğu bir topluluk gözlenmektedir (H&Ex400)

Mikroskopik olarak paratiroid adenomları iyi sınırlı ve kapsüllüdür(43)(Resim 7). Tümör hücreleri zengin kapiller damar ağı etrafında yuvalar ve kordonlar oluşturur(1). Esas hücreler baskın olan hücre tipidir(28). Neoplastik hücreler yuvarlak polihedral şekillidir ve normal paratiroid dokusu içinde yer alan hücelere göre daha büyüktür(43). Onkositik hücreler ve diğerleri esas hücre toplulukları arasında değişken oranda bulunur(28)(Resim 8). Yağ hücreleri rezidü paratiroid bezini içeren rim içerisinde görülebilirken, adenomların içinde gözlenmez(1).

Esas hücreli adenomlarda pleomorfizm, multinükleasyon ve dev hücre oluşumları gözlenebilir(27-28,45). Mitotik figürler sık olmamakla birlikte adenomlarda az sayıda vakada gözlenebilir(46).

Paratiroid adenomlarında kistik dejenerasyon görülebilir ve kist sıvısı PTH içerir(47-50)(Resim 9). Büyük boyutlu adenomlarda fibrozis, kanama, kolesterol klefleri, hemosiderin, kalsifikasyon gibi dejeneratif değişiklikler gözlenebilir(27,50).

Paratiroid adenomunu paratiroid hiperplazisinden ayırmanın en kolay yolu birden fazla bezin incelemesine dayanır. Birden fazla bezde büyüme var, bezin içerisinde parankim-yağ oranında artış gözleniyor, esas ve onkositik hücreleri birlikte içeren nodüller bir dağılım gözleniyor ise, bulgular hiperplazi lehine değerlendirilebilir(51).

İntraoperatif serum PTH düzeyi ölçümü ayırım yapmaya yardımcıdır(38).

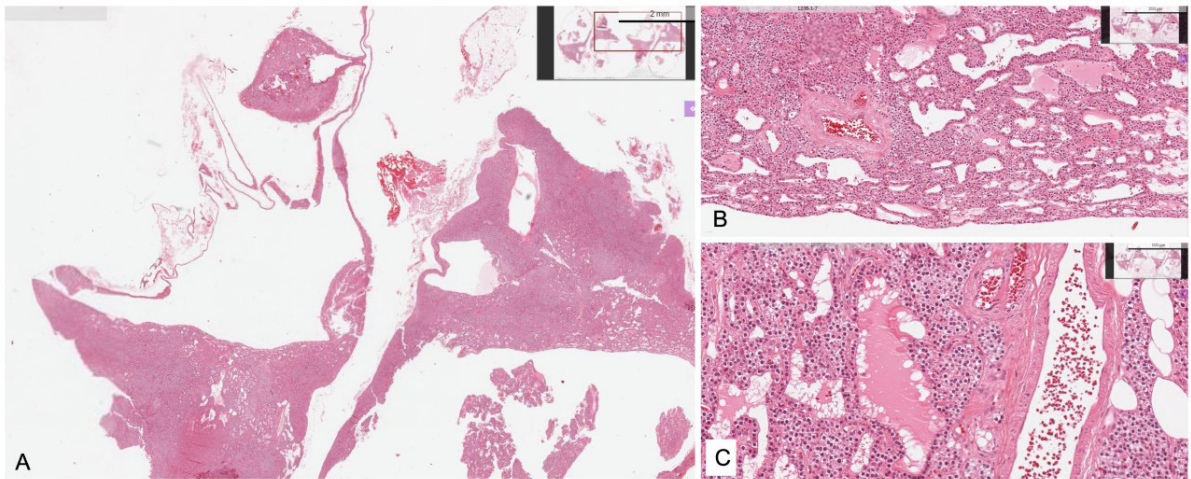
Atipik Paratiroid Adenomu

Paratiroid patolojileri içerisinde nadiren izlenen bu tümör primer hiperparatiroidi vakalarının %1.3-1.2'sinden sorumludur(52). İnvazyon, metastaz gibi paratiroid karsinomu tanısı koydu-racak net kriterleri içermeyen, ancak paratiroid adenomu kategorisine de konulamayan olguları içerir(53). Maliginte potansiyeli belirsiz tümör olarak kabul edilebilirler(43). Makroskopik ve mikroskopik olarak geniş fibröz bantların varlığı, (Resim 10) komşu dokulara yapışıklık, kapsül içinde tümör varlığı, solid veya trabeküler büyüme paterni, nükleer atipi, (Resim 11) belirgin nükleol, mitotik aktivite gibi bulgulardan bazılarını içerebilir. Ancak invaziv büyüme paterni yoktur(43).

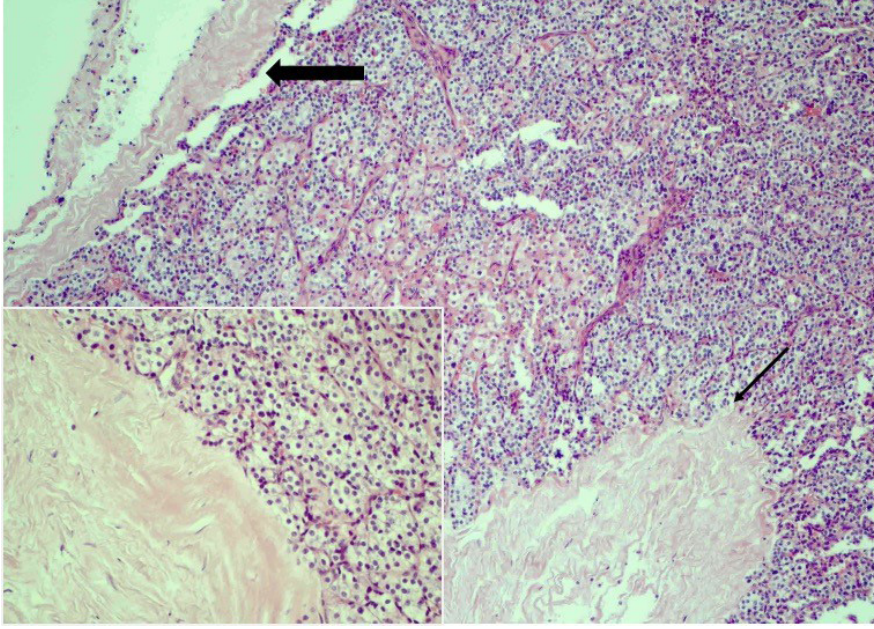
Paratiroid Karsinomu

Paratiroid karsinomu nadir bir endokrin malign tümördür(54). Primer hiperparatiroidi olgularının %0,5-2'sini oluşturur. Paratiroid adenomundan daha erken yaşta görülür ve sıklıkla belirgin hiperkalsemi yapar(1).

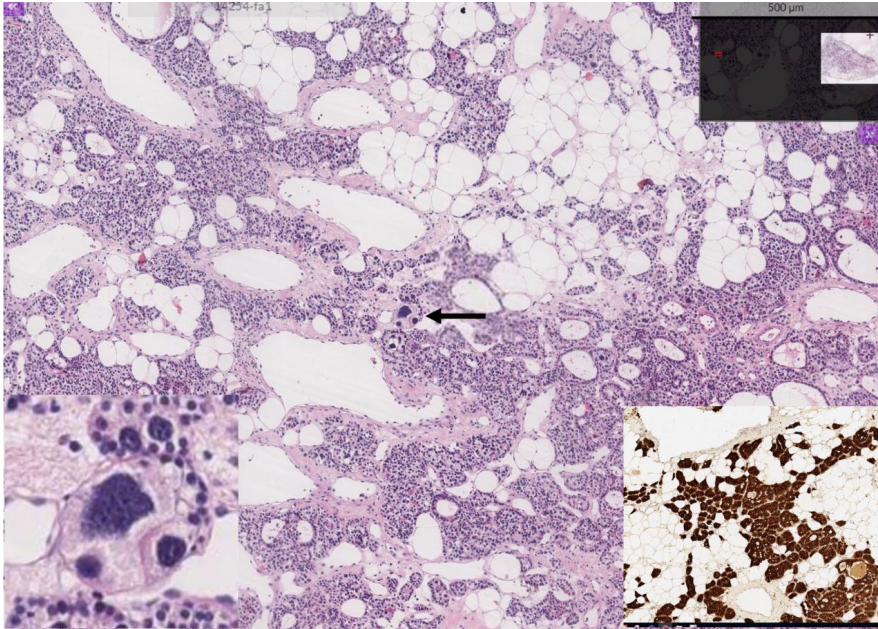
Makroskopik olarak, boyundaki yumuşak doku, tiroid bezi ve periözafageal yumuşak doku gibi çevre dokulara invazyon gösteren, büyük kitle



Resim 9. Kistik paratiroid adenomu: A: küçük büyütme görüntüsü B: Kist duvarında esas hücreler solid alanlar, follikül benzeri yapılar ve mikrokistik yapılar oluşturmaktadır C: Follikül benzeri yapıların santralinde kolloidi anımsatan sekret materyali gözlenmektedir



Resim 10. Atipik paratiroid adenomu: Kalın bir kapsül (kalın ok) ile sarıllı esas hücreler ve onkositik hücrelerin solid proliferasyonundan oluşan tümörde parankim içine uzanan kalın fibröz septa (ince ok) gözlendi, sol alt köşede iç resimde kalın fibröz septanın büyük büyüme görüntüsü mevcut



Resim 11. Atipik paratiroid lipoadenomu: 5x2x1.3 cm boyutta 14 gr ağırlığındaki büyük boyutlu paratiroid adenomu; adipösit toplulukları ile iç içe esas hücre toplulukları içeren adenom içerisinde bazı hücrelerde belirgin nükleer pleomorfizm (ok) izlenmektedir. Sol alt köşede; atipik hücrenin büyük büyüme görüntüsü mevcuttur. Sağ alt köşede; paratiroid hücrelerinde Parathormon antikoruna pozitif iken adipösitlerde boyanma yoktur.

olarak gözlenir(1,55). Bazı vakalar çepeçevre kapsül ile sarılı olup, makroskopik invazyon gözlenmez ve adenomları taklit edebilir(1). Paratiroid karsinomu tek bir paratiroid bezini tutar ve nadiren ektopik lokalizasyonda da görülebilir(28,42,56)

Kapsülden kaynaklanan kalın fibröz bantlar bezin içine doğu uzanmış olup yaygın olarak bezi çaprazlar ve lobüler bir görünüme sebep olur(1). Paratiroid karsinomu genel olarak esas hücrelerden oluşur ancak onkositik hücreler ve geçiş hücreleri de gözlenebilir(1). Hücreler monoton bir morfoloji sergileyebileceği gibi belirgin anaplazi de gösterebilir(42,56).

Mitotik figürler çoğu vakada gözlenir ancak paratiroid adenomunda da görülebileceği unutulmamalıdır(43). Atipik mitozların varlığı ise malignite tanısı için kuvvetli destekleyici bir bulgudur(43). Tümör kuagülasyon nekrozu, venöz invazyon paratiroid karsinomunda gözlenebilecek patolojik değişikliklerdir(56).

Desmoplastik reaksiyon, mitotik aktivite, nükleer atipi ve nekroz karsinomda benign lezyonlara kıyasla daha sık olarak izlense de bu patolojik bulguların hiçbir tek başına malignite tanısı koydurmaz(57). Malignite tanısı invaziv büyüme paterni, kapsüler ve/veya ekstrakapsüler damar invazyonu veya perinöral invazyon sergileyen tümörlere ve/veya metastazı bilinen olgulara sınırlandırılarak kullanılmalıdır(55). Daha önce biyopsi yapılan alanda adenoma hücrelerinin kapsül veya kapsül komşuluğundaki çevre dokuda sıkışması yanlış invazyon kanaati oluşturabilir(1). Hemosiderin yüklü makrofajlar, granülasyon dokusu, lineer yapıda bir skar varlığı biyopsiye bağlı yalancı in-

vazyon görünümü tanımada yardımcı ipuçlarıdır(58).

Daha büyük olma eğiliminde olan ve mikroskopik olarak berrak ve onkositik hücrelerden oluşan nonfonksiyonel paratiroid karsinomaları nadirdir(1). Histopatolojik değerlendirme sırasında bu tümörler tiroidin Hürthle hücreli neoplazisi veya medüller karsinomu ile karışabilir(1). İmmünohistokimyasal yöntemle tümör hücrelerinde PTH ve kromogranin-A antikorları elde edilen pozitif immün reaksiyon, tiroglobülin, tiroid transkripsiyon faktör-1 (TTF-1) ve kalsitonin antikorları ile reaksiyon gözlenmemesi kesin tanıya ulaşmada yardımcı olur(59).

Sonuç olarak trabeküler büyüme paterni, kalın asellüler fibröz bantlar, kapsüler/vasküler/perinöral invazyon, belirgin nükleer pleomorfizm, eozinofilik makronükleol, artmış mitotik aktivite ve komedo nekroz paratiroid karsinomu için önemli uyarıcı histopatolojik görünümlerdir(38).

Sonuç

Patologlar paratiroid bezini ışık mikroskopu ile değerlendirirken, radyolojik görüntüleme bulguları, operasyon öncesi paratiroid hormon testi, cerrahi sırasında uygulanan hızlı paratiroid hormon değerlendirme testi gibi laboratuvar verilerini içeren klinik bilgiler eşliğinde, immünohistokimyasal inceleme ve moleküler teknikleri de kullandıklarında, ayırıcı tanıyı daha kolay yapıp doğru tanıya ulaşırlar.

KAYNAKLAR

- Baloch ZW, LiVolsi VA. Pathology of the parathyroid glands in hyperparathyroidism. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 2013; 30,165-177. Doi: 10.1053/j.sem-dp.2013.06.003
- Grimelius L, Akerstrom G, Johansson H. Anatomy and histopathology of human parathyroid glands. *Pathology Annual*, 1981; 16(Pt 2):1-24.
- Dekker A, Dunsford HA, Geyer SJ. The normal parathyroid gland at autopsy: the significans of stromal fat in adult patients. *The Journal of Pathology*, 1979; 128(3), 127-132. Doi: 10.102/path.1711280303
- Wei CH, Harari A. Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management. *Current Treatment Options in Oncology*, 2012; 13(1), 11-23. Doi: 10.1007/s11864-011-0171-3
- Bancos I, Grant CS, Nadeem S. Risks and benefits of parathyroid fine-needle aspiration with parathyroid hormone washout. *Endocrine Practice* 2012; 18(4), 441-449. Doi: 10.4158/EP11148.OR
- Hirokawa M, Suzuki A, Higuchi M. Histopathological alterations following fine-needle aspiration for parathyroid adenoma: incidence and diagnostic problems. *Pathology International*, 2021; 71, 400-405. Doi: 10.1111/pin.13091
- Pinto RG, Couto F, Mandreker S. Infarction after fine needle aspiration. A report of four cases. *Acta Cytologica*, 1996; 40(4), 739-741. Doi: 10.1159/000333949
- Kini SR. Post-fine-needle biopsy infarction of thyroid neoplasms: A review of 28 cases. *Diagnostic Cytopathology*, 1996; 15(3), 211-220. Doi: 10.1002/(SICI)1097-0339(199609)15:3<211::AID-DC7>3.0.CO;2-J
- Suzuki A, Hirokawa M, Kanematsu R. Fine-needle aspiration of parathyroid adenomas: indications as a diagnostic approach. *Diagnostic Cytopathology*, 2021; 49(1), 70-76. Doi:10.1002/dc.24595
- Norman J, Politz D, Browarsky I. Diagnostic aspiration of parathyroid adenoma causes severe fibrosis complicating surgery and final histological diagnosis. *Thyroid*, 2007; 17(12), 1251-1255. Doi: 10.1089/thy.2007.0081
- Kim J, Horowitz G, Hong M. The danger of parathyroid biopsy. *Journal of Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 2017; 46(1), 4. Doi: 10.1186/s40463-016-0178-7
- Agarwal G, Dhingra S, Mishra SK. Implantation of parathyroid carcinoma along fine needle aspiration track. *Langerbecks Archives of Surgery*, 2006; 391(6), 623-626. Doi: 10.1007/s00423-006-0095-8
- Aydin C, Polat SB, Dellal FD, Kaya C, Tatli-Dogan H, Turkolmez S, Kilic M, Ersoy R, Cakir B. The diagnostic value of parathyroid hormone washout in primary hyperparathyroidism patients with negative or equivocal 99m TC-MIBI results. *Diagnostic Cytopathology*, 2019; 47(2), 94-99. Doi: 10.1002/dc.24065
- DeMay RM. (2012). Head and neck. In Demay RM (eds). *The Art and Science of Cytopathology* (2nd ed. pp.753-766). Hong Kong; ASCP Press
- Bondeson L, Bondeson AG, Nissborg A. Cytopathological variables in parathyroid lesions: a study based on 1600 cases of hyperparathyroidism. *Diagnostic cytopathology*, 1997; 16(6), 476-482. Doi: 10.1002/(sici)1097-0339(199706)16:6<476::aid-dc2>3.co;2-8
- Chang T-C, Lai S-M, Wen CY. Three-dimensional cytomorphology in fine needle aspiration biopsy of parathyroid lesions. *Acta Cytologica*, 2002; 46(6), 1037-1042. Doi: 10.1159/0003227101
- Hara H, Oyama T, Kimura M. Cytologic characteristics of parathyroid carcinoma: a case report. *Diagnostic Cytopathology*, 1998; 18(3), 192-198. Doi: 10.1002/(sici)1097-0339(199803)18:3<192::aid-dc6>3.co;2-g
- Kini U, Shariff S, Thomas JA. Ultrasonically guided fine needle aspiration of the parathyroid. A report of two cases. *Acta Cytologica*, 1993; 37(5), 747-751.
- Layfield L. Fine needle aspiration cytology of ctstic parathyroid lesions. A cytomorphologic overlap with cystic lesions of the thyroid. *Acta Cytologica*, 1991; 35(4), 447-450.
- Talat N, Diaz-Cano S, Schulte K-M. Inflammatory diseases of the parathyroid gland. *Histopathology* 2011; 59, 897-908.
- Bulbuloglu E, Ciralik H, Okur E. Tuberculosis of the thyroid gland: review of the literature. *World J. Surg.* 2006; 30, 149-155.
- Lam KY, Lo CY. A critical examination of adrenal tuberculosis and a 28-year autopsy experience of active tuberculosis. *Clin. Endocrinol.* 2001; 54, 633-639.
- Seeman N. Studies on the frequency of lymphocytic parathyroiditis. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1967; 92, 106-108.
- Reiner L, Klayman MJ, Cohen RB. Lymphocytic infiltration of the parathyroid glands. *Jew. Mem. Hosp. Bull.* 1962; 7, 103-118.
- Thiele J, Ries P, Georgii A. Special and functional pathomorphology of parathyroid glands as revealed in non-selected autopsies (589 cases). *Virchows Arch. A Pathol Anat. Histol.* 1975; 367, 195-208.
- Mayo-Yanez M, Lage-Fernandez FJ, Lopez-Solache L. Parathyroid gland hyperplasia associated with tuberculous granulomatous inflammation manifesting as primary hyperparathyroidism. *Med. Mal. Infect.* 2020; 50(8), 738-741.
- DeLellis RA, Mazzaglia P, Mangray S. Primary hyperparathyroidism: a current perspective. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 2008; 132(8), 1251-1262. Doi: 10.5858/2008-132-1251-PHACP
- Carlson D. Parathyroid pathology: hyperparathyroidism and parathyroid tumors. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 2010; 134(11), 1639-1644. Doi: 10.5858/2009-0578-CCR.1
- Rodriguez M, Canalejo A, Garfia B. PATHogenesis of refractory secondary hyperparathyroidism. *Kidney International. Supplement*, 2002; 80, 155-160. Doi: 10.1046/j.1523-1755.61.s80.26.x.
- Rivkees SA, el-Hajj-Fuleihan G, Brown EM. Tertiary hyperparathyroidism during high phosphate therapy of familial hypophosphatemic rickets. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1992; 75(6), 1514-1518. Doi: 10.1210/jcem.75.6.1464657
- Guilmette J, Sadow PM. Parathyroid pathology. *Surgical Pathology*, 2019; 12, 1007-1019. Doi: 10.1016/j.path.2019.08.006
- Tominaga Y, Kohara S, Namii Y.

- Clonal analysis of nodular parathyroid hyperplasia in renal hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery*, 1996; 20(7), 744-750. Doi: 10.1007/s002689900113
33. Shan L, Nakamura Y, Murakami M. Clonal emergence in uremic parathyroid hyperplasia is not related to MEN1 gene abnormality. *Japanese Journal of Cancer Research*, 1999; 90(9), 965-969. Doi: 10.1111/j.1349-7006.1999.tb00842.x
 34. Bondeson AG, Bondeson I, Ljungberg O. Fat staining in parathyroid disease—diagnostic value and impact on surgical strategy: clinicopathologic analysis of 191 cases. *Human Pathology*, 1985; 16(12), 1255-1263. Doi: 10.1016/s0046-8177(85)80039-3
 35. King DT, Hirose FM. Chief cell intracytoplasmic fat used to evaluate parathyroid disease by frozen section. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 1979; 103(12), 609-612.
 36. Dorado AE, Hensley G, Castleman B. Water clear cell hyperplasia of parathyroid: autopsy report of a case with supernumerary glands. *Cancer*, 1976; 38 (4), 1676-1683. Doi: 10.1002/1097-0142(197610)38:4<1676>:aid-cnc-r2820380439>3.0.co;2-z
 37. Dawkins RI, Tashjian Jr. AH, Castleman B. Hyperparathyroidism due to clear cell hyperplasia. Serial determinations of serum ionized calcium, parathyroid hormone and calcitonin. *The American Journal of Medicine*, 1973; 54(1), 119-126. Doi: 10.1016/0002-9343(73)90090-9
 38. Ramaswamy AS, Vijitha T, Kumarguru BN. Atypical parathyroid adenoma. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 2017; 60(1), 99-101. Doi: 10.4103/0377-4929.200055
 39. Williams ED. Pathology of the parathyroid glands. *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 1974; 3(2), 285-303 Doi: 10.1016/s0300-595x(74)80011-3
 40. Palmer JA, Brown WA, Kerr WH. The surgical aspects of hyperparathyroidism. *Archives of Surgery*, 1975; 110(8), 1004-1007. Doi: 10.1001/arch-surg.1975.01360140148028
 41. Grimelius L, Ejerblad S, Johansson H. Parathyroid adenomas and glands in normoclaemic hyperparathyroidism.. A light microscopic study. *The American Journal of Pathology*, 1976; 83(3), 475-484.
 42. Dolgin C, Lo Gerfo P, LiVolsi V. Twenty-five year experience with primary hyperparathyroidism at Columbia Presbyterian Medical Center. *Head and Neck Surgery*, 1979; 2(2), 92-98. Doi: 10.1002/hed.2890020203
 43. DeLellis RA, Arnold A, Eng C. (2017). Parathyroid adenoma. In Lloyd V, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J (Eds), *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs* (4th ed., pp. 153-158). Lyon: International Agency for Research on Cancer.
 44. Pandya C, Uzilov AV, Bellizi J. (2015). The driver landscape of parathyroid carcinoma. 65th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics, 6-10 Oct 2015, Baltimore, USA, (pp.365).
 45. Grimelius L, Bondeson L. Histopathologic diagnosis of parathyroid diseases. *Pathology, Research and Practice*, 1995; 191(4), 353-365. Doi: 10.1016/S0344-0338(11)80899-7
 46. Chaitin BA, Goldman RL. Mitotic activity in benign parathyroid disease. *American Journal of Clinical Pathology*, 1981; 76(3), 363-364. Doi: 10.1093/ajcp/76.3.363a
 47. Valenta LJ, Eisenberg H, Fishman A. Hyperparathyroidism due to a cystic parathyroid adenoma after irradiation of the neck. *Clinical Endocrinology*, 1982; 17(2), 123-128. Doi: 10.1111/j.1365-2265.1982.tb01572.x
 48. Fortson JK, Patel VG, Henderson VJ. Parathyroid cysts: a case report and review of the literature. *The Laryngoscope*, 2001; 111(10), 1726-1728. Doi: 10.1097/00005537 - 200110000 - 00010,
 49. Ippolito G, Palazzo FF, Sebag F. A single-institution 25-year review of true parathyroid cysts. *Lengenebeck's Archives of Surgery*, 2006; 391(1), 13-18. Doi: 10.1007/s00423-005-0579-y
 50. Grimelius L, Johansson H. Pathology of parathyroid tumors. *Seminars in Surgical Oncology*, 1997; 13(2), 142-154. Doi: 10.1002/(sici)1098-2388(199703/04)13:2<142>:aid-ssu10>3.0.co;2-0
 51. Rosai J. (2012). Parathyroid glands. In Rosai J (Eds), *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology* (10th ed., pp. 565-583). Missouri: Mosby Elsevier
 52. Galani A, Morandi R, Dimko M. Atypical parathyroid adenoma: clinical and anatomical pathologic features. *World Journal of Surgical Pathology*, 2021; 19(1), 1-9. Doi: 10.1186 / s12957-021-02123-7
 53. DeLellis RA. Parathyroid tumors and related disorders. *Modern Pathology*, 2011; 24 Suppl 2:S78-93. Doi: 10.1038/modpathol.2010.132
 54. Kebebew E. Parathyroid carcinoma, a rare but important disorder for endocrinologists, primary care physicians, and endocrine surgeons. *Thyroid*, 2008; 18(4), 385-386. Doi: 10.1089/thy.2008.0051
 55. DeLellis RA, Arnold A, Bilezikian JP. (2017). Parathyroid carcinoma. In Lloyd V, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J (Eds), *WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs* (4th ed., pp. 147-152). Lyon: International Agency for Research on Cancer
 56. DeLellis RA. Parathyroid carcinoma: an overview. *Advances in Anatomic Pathology*, 2005; 12(2), 53-61. Doi: 10.1097/01.pap.0000151319.42376.d4
 57. Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer*, 1973; 31(3), 600-605. Doi: 10.1002/1097-0142(197303)31 :3<600>:aid-cnc-r2820310316>3.0.co;2-0
 58. Alwaheeb S, Rambaldini G, Boerner S. Worrisome histologic alterations following fine-needle aspiration of the parathyroid. *Journal of Clinical Pathology*, 2006; 59, 1094-1096. Doi: 10.1136/jcp.2005.029017
 59. Ericson LA, Jin L, Papotti M. Oxyphil parathyroid carcinomas: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 10 cases. *American Journal of Surgical Pathology*, 2002; 26(3), 344-339. Doi: 10.1097 / 00000478- 200203000 - 00008

BÖLÜM 6

PARATİROİD HASTALIKLARINDA ULTRASONOGRAFI

Bekir ÇAKIR¹

Giriş

Ultrasonografi (US), paratiroid lezyonlarının preoperatif lokalizasyonunda kullanılan en önemli yöntemdir. Kolay ulaşılabilir, non-invazif, güvenilir, hızlı sonuç veren ve ucuz olan bu yöntemin iyonize radyasyon dahil herhangi bir yan etkisi olmaması da diğer yöntemlerle kıyaslandığında avantaj sağlar. Buna karşın en önemli dezavantajı obez hastalarda görüntü kalitesinin azalması ve inceleme yapan kişiye bağımlı bir yöntem olmasıdır (1). Paratiroid bezlerin US ile değerlendirilmesi hiperparatiroidi (HPT) tanısı için değil, biyokimyasal olarak HPT varlığında lokalizasyon amaçlı kullanılmalıdır. Paratiroid lezyonlarının preoperatif dönemde lokalizasyonu ile cerrahinin başarısının arttığı ve daha az invazif cerrahilerin uygulanabildiği bilinmektedir (2,3). Ek olarak, görüntüleme birden çok paratiroid bezin tutulduğu hiperplazi ve birden çok adenom gibi patolojilerin operasyon öncesi belirlenmesi için gereklidir. Bunların dışında az sayıda da olsa ilk paratiroidektominin başarısız olduğu hastalarda tekrarlayan girişim öncesi görüntüleme yöntemlerinin kullanılması gereklidir. Cerrahi başarısız-

lığın en sık nedenleri birden çok bezin tutulduğu durumlar, ektopik yerleşimli bezler veya paratiroid bezin yetersiz rezeksiyonudur. Paratiroid US sadece görüntüleme amaçlı değil, ince iğne aspirasyon gereken durumlarda ve ablasyon sırasında yol gösterici olarak kullanılır.

Normal paratiroid bezler oval veya fasülye şeklindedir ve yaklaşık olarak kraniyokaudal çapları 6 mm, transvers çapları 3-4 mm, ağırlıkları 35-50 mg olduğundan US ile görüntülenmeleri zordur (4-6). Genel kabul gören görüş bir lezyonun US ile saptanması için 10 mm'den büyük olması gerektiğidir. Bununla birlikte yüksek çözünürlüklü cihazların ve farklı teknolojilerin kullanımı ile daha küçük lezyonlar da saptanabilmektedir. En sık görülen paratiroid patolojisi olan adenomlar çoğunlukla 10 mm'den büyük olduklarından görüntüleme yöntemleri ile yüksek oranda saptanabilir. Hiperplazik paratiroid bezlerin boyutları adenomlara göre küçüktür ve aynı hastada dahi değişkenlik gösterebilir. Yine de normalin üzerinde olduklarından US ile görülebilirler. Paratiroid karsinomların boyutları adenomlara göre genelde daha büyük beklenir (7).

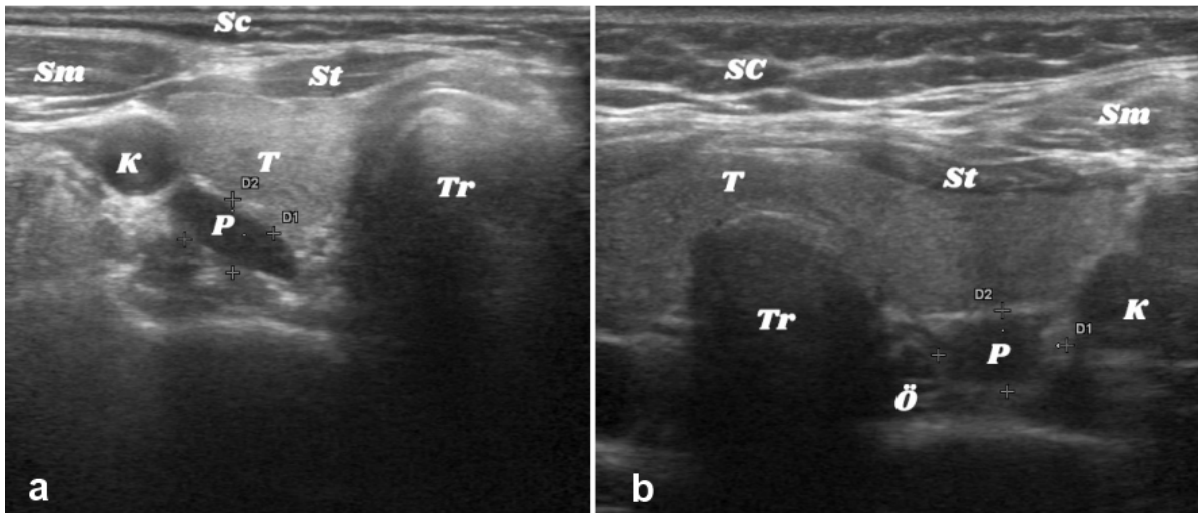
¹ Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., drcakir@yahoo.com

Üst paratiroid bezler %80 oranında krikotiroid bileşke yakınında tiroid bezinin üst polünün orta kısmı ile ilişkili olacak şekilde gömülüdür ve anatomik varyasyonlar alt paratiroid bezlere göre daha az görülür (8). Nadir olarak tiroid loblarının orta polü arkasında (%4) veya tiroidin en üst kısmında (%3) yer alabilirler. Çok daha nadir olarak üst bezlerin retrofaringeal, retroözefagial veya intratiroidal yerleşimi bildirilmiştir (9,10). Alt paratiroid bezler timusla embriyolojik ilişkisi dolayısıyla çok daha farklı yerlerde bulunabilse de en sık tiroid lobunun alt polünün altında, üstünde veya lateralinde yerleşir. Timus bezi ile ortak kökenden geldikleri için boyunda daha aşağıda, timik bölgede, timusun servikal bölgesinde veya ön mediastende timus ile birlikte hatta timusun da aşağısında bulunabilirler. Nadiren karotid ayırında, karotis kılıfında veya retrofaringeal bölgede alt paratiroid bezlere rastlanabilir. Çok nadiren timusla birlikte aşağıya hareket etmeyip üst bezlerin yukarısında kalabilirler (11). Paratiroid bezler genelde tiroid kapsülünün dışında olsa da yaklaşık %2 gibi bir oranla intrakapsüler paratiroid lezyonlarının saptanması mümkündür (12). Genel popülasyonun %2-9'unda 4 adetten daha fazla paratiroid bez bulunabilir (8,13). Fazladan bezler genelde tirotimik ligaman inferiorunda veya tiroid arkasında derinde iki bez arasında yerleşmiştir.

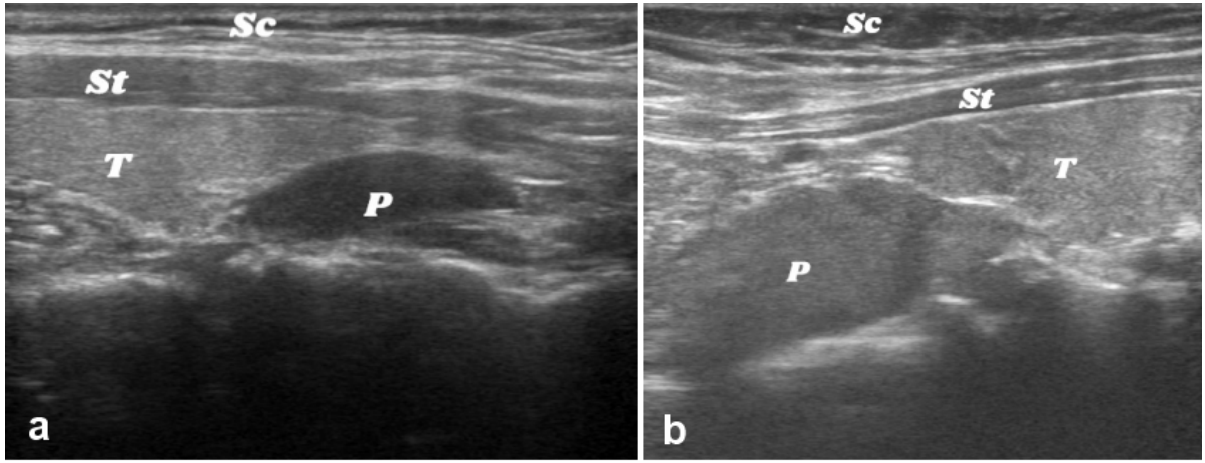
Paratiroid Ultrasonografi Teknik Yönleri

Başarılı bir ultrasonografik görüntüleme için hasta pozisyonunun uygun olması önemlidir. Hasta sert ve düz bir zeminde sırtüstü yatırılır ve boyun hiperekstansiyona getirilir. Bunu sağlamak için hastanın çenesi yukarı kaldırılarak sırtının üst kısmına yastık konulabilir. Gri skala görüntüleme optimal çözünürlük için yüksek frekanslı (10 MHz veya üstü) lineer prob tercih edilmelidir. Derinde yerleşen lezyonlar için daha düşük frekanslı problar gerekebilir. Prob uygun miktarda jel kullanılarak boynun ön kısmına yerleştirilir ve tiroid bezi lokalize edilir. Paratiroid patolojilerinin araştırılması için transvers aksda üstte hyoid kemikten altta torasik girişe, longitudinal aksda ise karotid arterden orta hatta kadar inceleme yapılır. Resim 1 ve 2'de transvers ve longitudinal aksda paratiroid lezyonları ve ilişkili anatomik yapılar görülmektedir.

İşlem sırasında hastanın yutkunması derinde yerleşmiş alt bezlerin görülmesine yardımcı olabilir. Ek olarak düşük frekans ayarı boyunda derin kısımların görüntülenmesinde daha etkili olabilir. Tiroid kapsülünün arka kısımları, tiroid loblarının superior ve inferior bölümleri gibi paratiroid bezlerin en sık bulunduğu alanlar önce-



Resim 1: a) Sağda paratiroid adenom ve anatomik yapılar (transvers kesit) **b)** Solda paratiroid adenom ve anatomik yapılar (transvers kesit) **Sc:** Subkutan doku, **Sm:** Sternocleidomastoid kaslar, **St:** Strap kaslar, **Tr:** Trakea, **K:** Karotis Arter, **T:** Tiroid glandi, **Ö:** Ösefagus, **P:** Paratiroid Adenomu



Resim 2: a) Sağda inferior posteriorda paratiroid adenom ve anatomik yapılar, b) Solda inferior posteriorda paratiroid adenom ve anatomik yapılar (longitudinal kesit)

Sc: Subkutan doku, **St:** Strap kaslar, **T:** Tiroid glandı, **P:** Paratiroid adenomu

likle taranır. Karotid arter ve juguler ven mediali ile trakeaözofageal oluk çevresi incelenmelidir. Paratiroid lezyonların hareketli olabilmesi nedeniyle özellikle trakeaözofageal oluk içinde yer alan superior adenomlar veya intratorasik yerleşimli adenomlar kolayca görüntülenemeyebilir. Beklenen alanlarda paratiroid lezyon saptanmadı ise diğer sık görülen ektopik lokalizasyonlar incelenmelidir. Hastalardan öksürmelerini, ıkmalarını, başını iki yana çevirmelerini veya derin nefes alıp vermelerini istemek, mobil bir adenomun görüntülenmesini sağlayabilir. Hastanın kafasını karşı tarafa çevirmesi ile paratraekal ve paraözofageal bölgeler daha kolay görüntülenebilir. Kademeli baskı uygulamak göreceli olarak şekil değiştirmeyen paratiroid lezyonların çevre dokudan ayırt edilmesini sağlayabilir. Bu teknik daha çok boyun alt sınırda yerleşmiş ektopik bezlerde işe yarayabilir. US probuna açı vererek klavikulanın arkasını görüntülemek ve hastaya yutkunmasını söylemek timik veya torasik girişteki lezyonların görülmesine yardımcı olabilir (14). Sternal çentikten sternum altına doğru proba açı vererek üst medias-ten görüntülenebilir. Ektopik yerleşimli lezyonlar özellikle kronik böbrek yetmezliği ilişkili hiperparatiroidili hastalarda daha siktir. Bir çalışmada kronik böbrek hastalığı ve renal hiperparatiroidisi olan hastaların %13.6'sında ektopik bez olduğu bildirilmiştir (15).

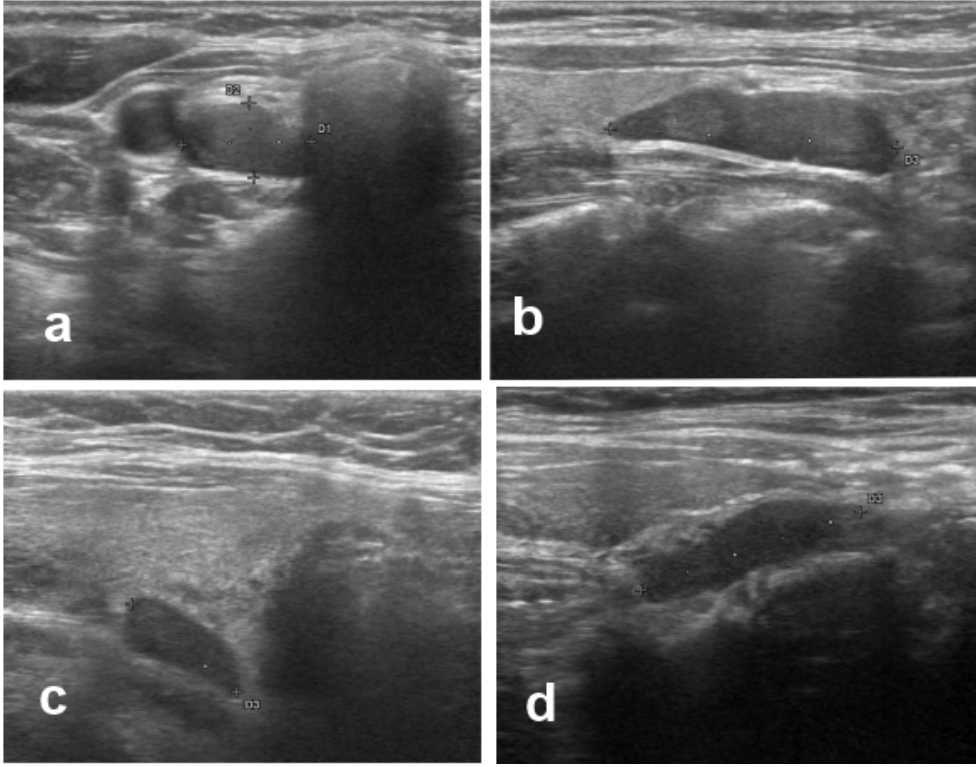
Paratiroid patolojileri için yapılan US değerlendirme sırasında tiroid lobları ve istmus da değerlendirilmeli, tiroid boyutları ve hacmi, parankim yapısı, nodül varlığı, nodül varsa özellikleri not edilmelidir. Hiperparatiroidili hastaların yaklaşık üçte ikisinde tiroid hastalıkları bulunmaktadır (16). US ile tespit edilen eşlik eden nodüler tiroid insidansı %17-84 arasında değişmektedir (8,17-21) Ayrıca bu hastalarda %2-24 oranında tiroid malignitesi bildirilmiştir. Bu nedenle paratiroid eksplorasyonu öncesi tiroidin değerlendirilmesi boyun cerrahisinin tekrar edilmesini veya gereksiz tiroid cerrahisini önleyebilir. Cerrahi bir seride preoperatif tiroid US ve uygun görülen nodüllerde ince iğne aspirasyonun (İİA) konkomitant tiroid cerrahisi ihtiyacını %30'dan %6'ya indirdiği gösterilmiştir (22).

Farklı Paratiroid Patolojilerinde Ultrasonografi

Anormal paratiroid bezler US ile oval veya fasülye şeklinde veya daha az sıklıkla multilobule şekilde, iyi sınırlı, hipoekoik lezyonlar olarak görülürler (Resim 3).

Paratiroid olduğu düşünülen bir lezyon saptandığında şu özellikler mutlaka değerlendirilmelidir

- Yerleşim yeri – tiroid bezi, trakea, özefagus vb komşu anatomik yapılara göre



Resim 3: Tiroid bezi inferiorunda oval, iyi sınırlı, hipoeoik görülen paratiroid adenomları, **a,c)** transvers kesit, **b,d)** longitudinal kesit

- Ön-arka, transvers ve longitudinal çap (Resim 4'de ölçüm yapılan bir paratiroid adenom görülmektedir).
- Hacim
- Şekil (oval, yuvarlak, fasulye şeklinde, vb)
- Ekojenite: Ekojenite çoğunlukla tiroid bezine göre karşılaştırılır (hipoeoik/izoeoik/hiperkoik)
- Kistik komponent varlığı
- Kalsifikasyon varlığı
- Kanlanma paterni

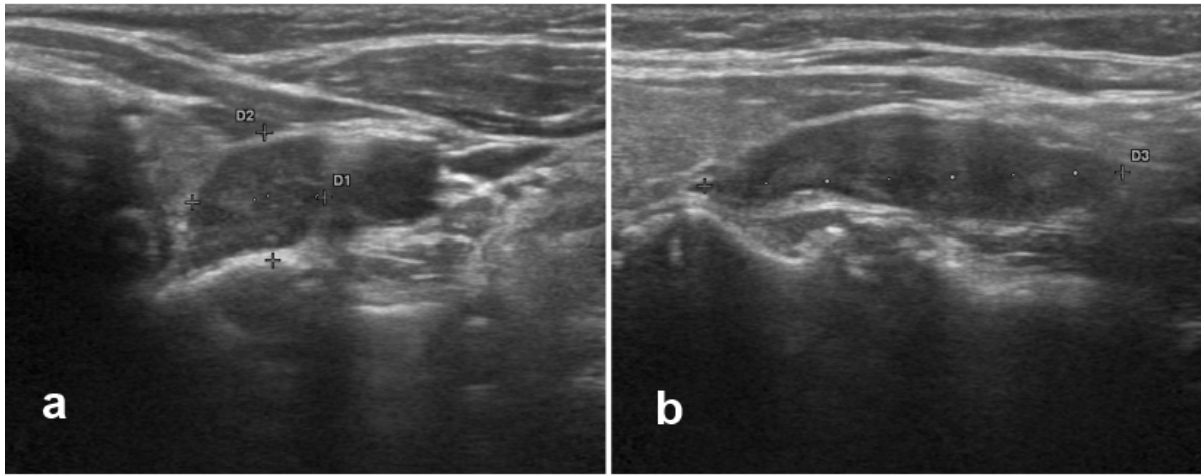
Paratiroid Adenomü

Ultrasonografik değerlendirme sırasında öncelikle transvers aksda tiroid inferioru ve superioru gözden geçirilmeli, daha sonra prob longitudinal aksa çevrilerek lateralden mediale tarama yapılmalıdır. Paratiroid adenomların çoğu tiroid bezinin arka kapsülünün dışında, kapsülle yakın

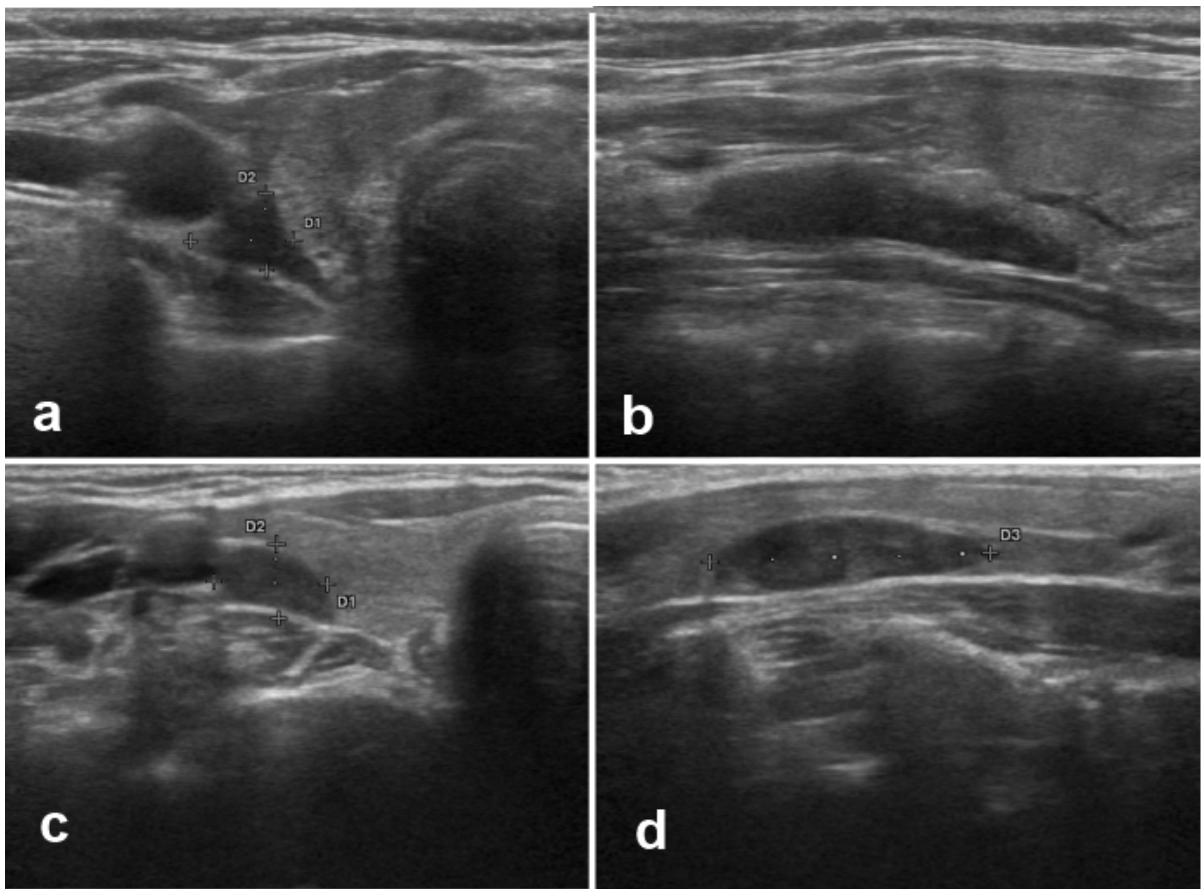
komşulukta yer alır. Resim 4-12'de paratiroid adenomların sıklıkla buldukları yerler görülmektedir.

Genel kabul edilen görüş adenomların US ile görüntülenebilmesi için 10 mm'den büyük olmaları gerektiği yönünde olsa da deneyimli klinisyenler tarafından gelişen teknolojinin de yardımıyla daha küçük adenomlar da saptanabilir. (Resim 13).

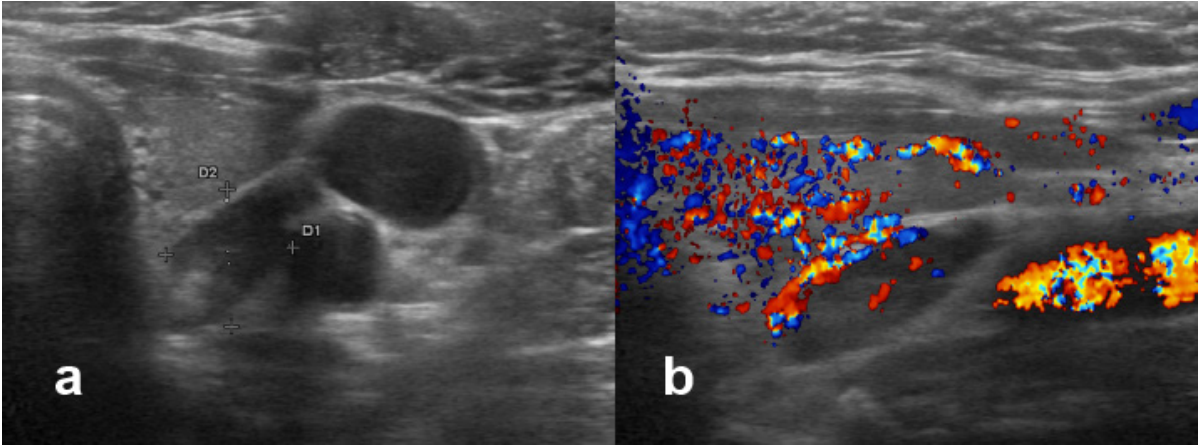
Adenomların %10'dan daha azı timus bezi ile yakın komşulukta veya içerisinde gömülü saptanabilir (23) (Resim 14) US ile görüntülenmesi en zor adenomlar posterior yerleşimli üst adenomlardır. Adenomlar kısmen veya tamamen retrofaringeal, retrotrakeal veya trakeözefagiel olukta bulunabilir. Nadiren karotid ayırmda veya karotis kılıfında saptanabilir (Resim 15).



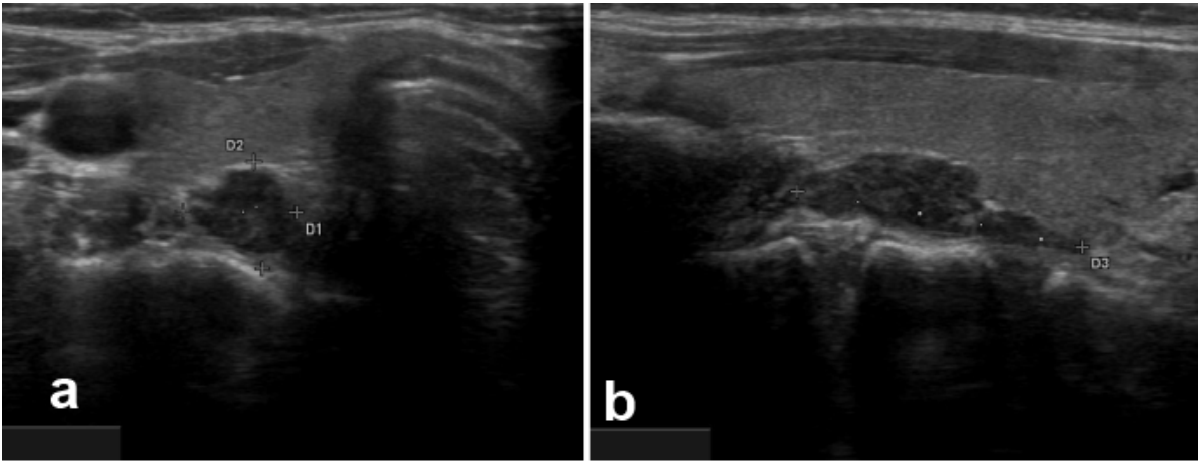
Resim 4: Sol superiorda paratiroid adenom, **a)** transvers kesit – anteroposterior ve transvers ölçüm, **b)** longitudinal kesit – longitudinal ölçüm



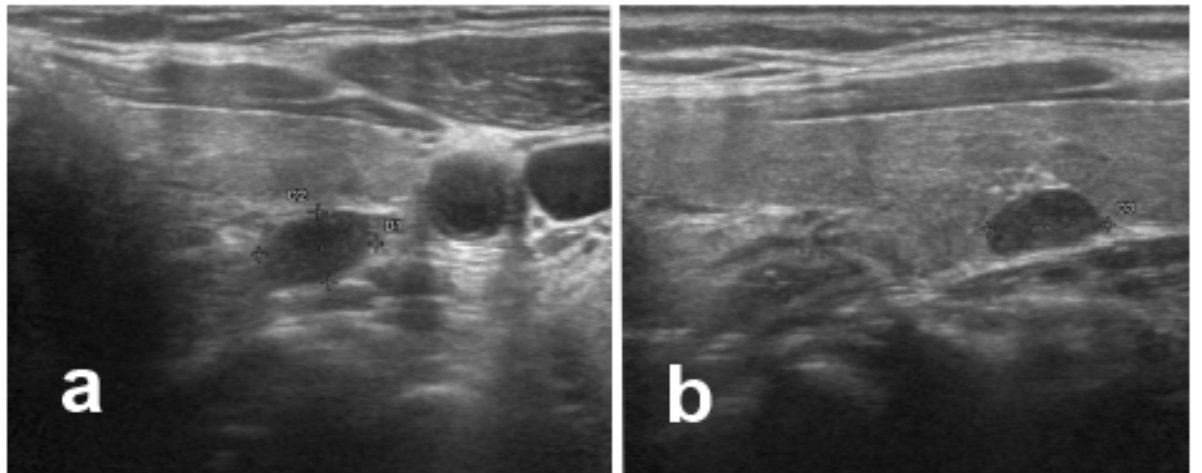
Resim 5: Sağ superior posteriorda paratiroid adenom **a,c)** transvers kesit, **b,d)** longitudinal kesit



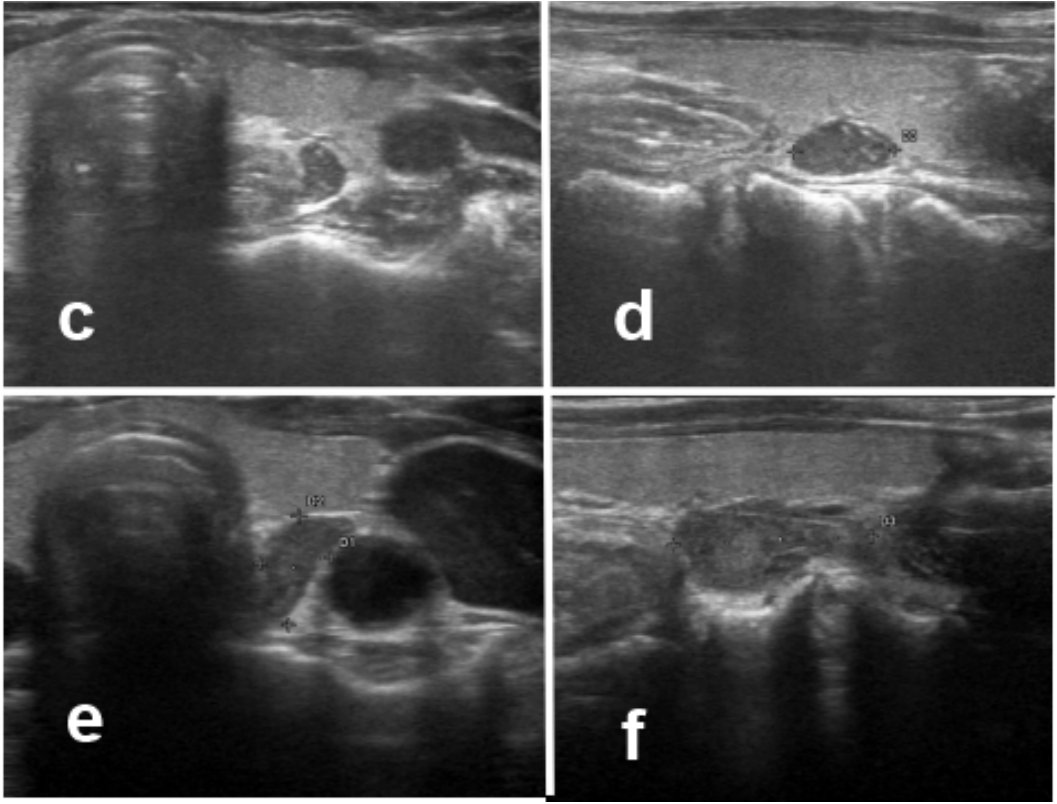
Resim 6: Sol superior posteriorda paratiroid adenom **a)** transvers kesit, **b)** longitudinal kesit-doppler görünüm)



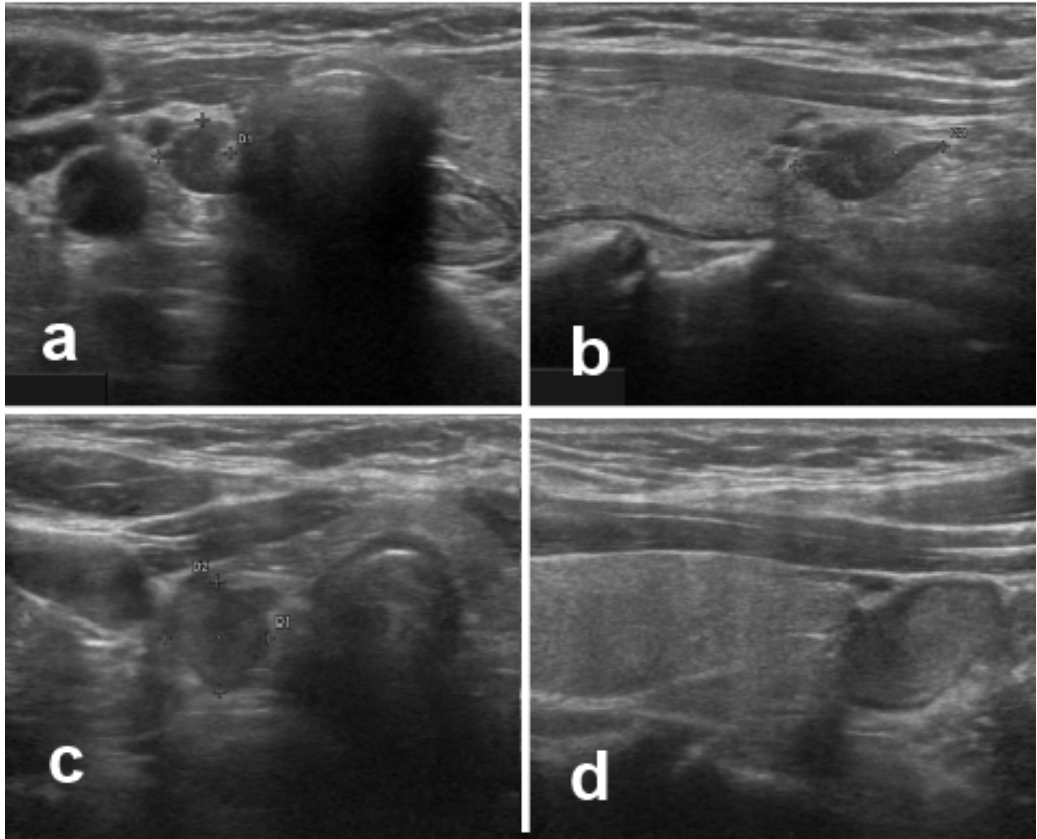
Resim 7: Sağ orta posteriorda paratiroid adenom **a)** transvers kesit, **b)** longitudinal kesit



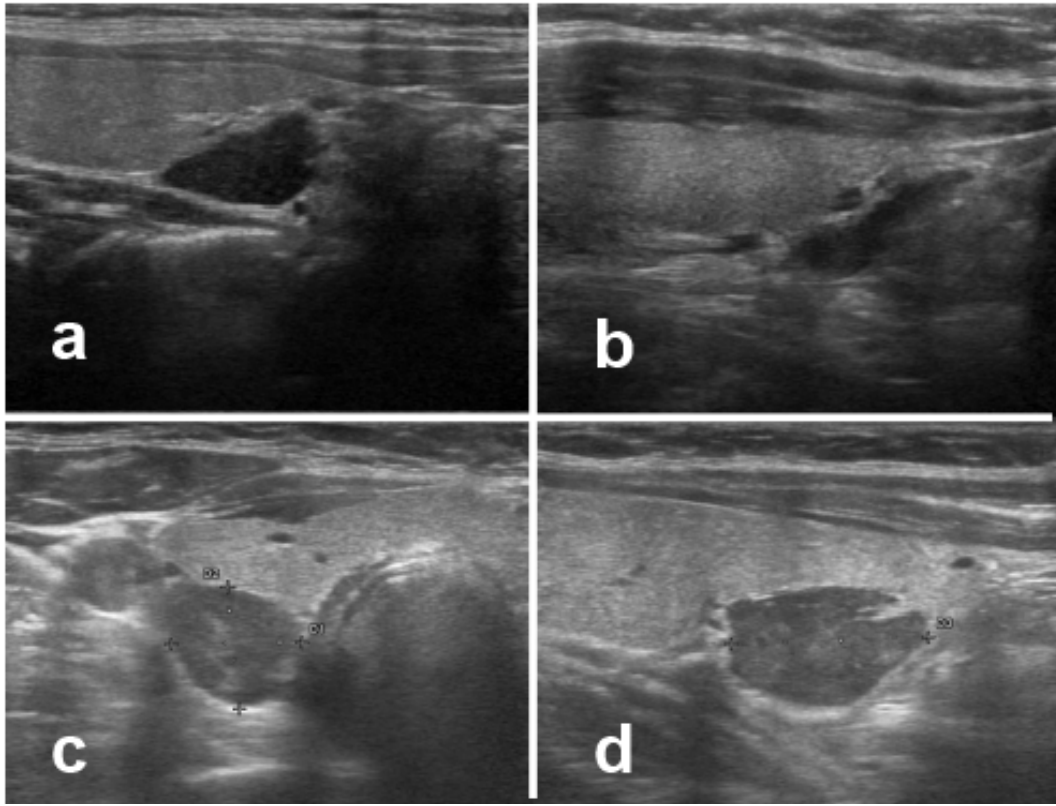
Resim 8: Sol orta posteriorda paratiroid adenom **a,c,e)** transvers kesit, **b,d,f)** longitudinal kesit



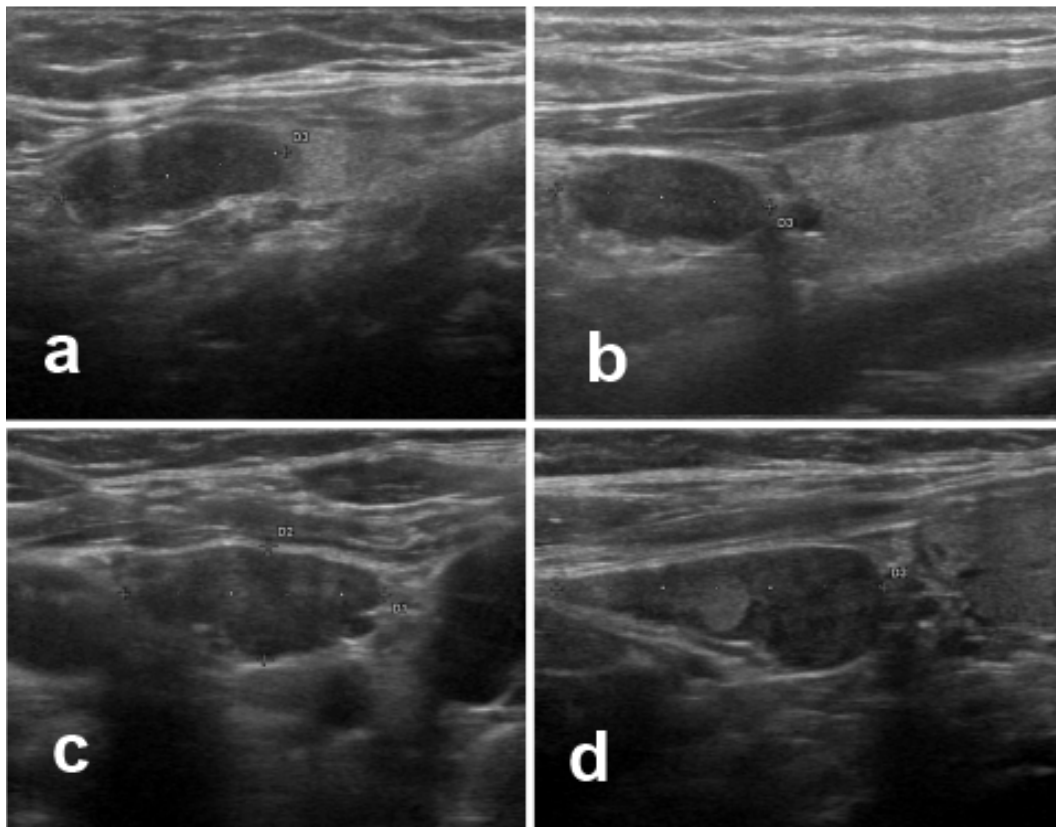
Resim 8: Sol orta posteriorda paratiroid adenom **a,c,e**) transvers kesit, **b,d,f**) longitudinal kesit (devamı)



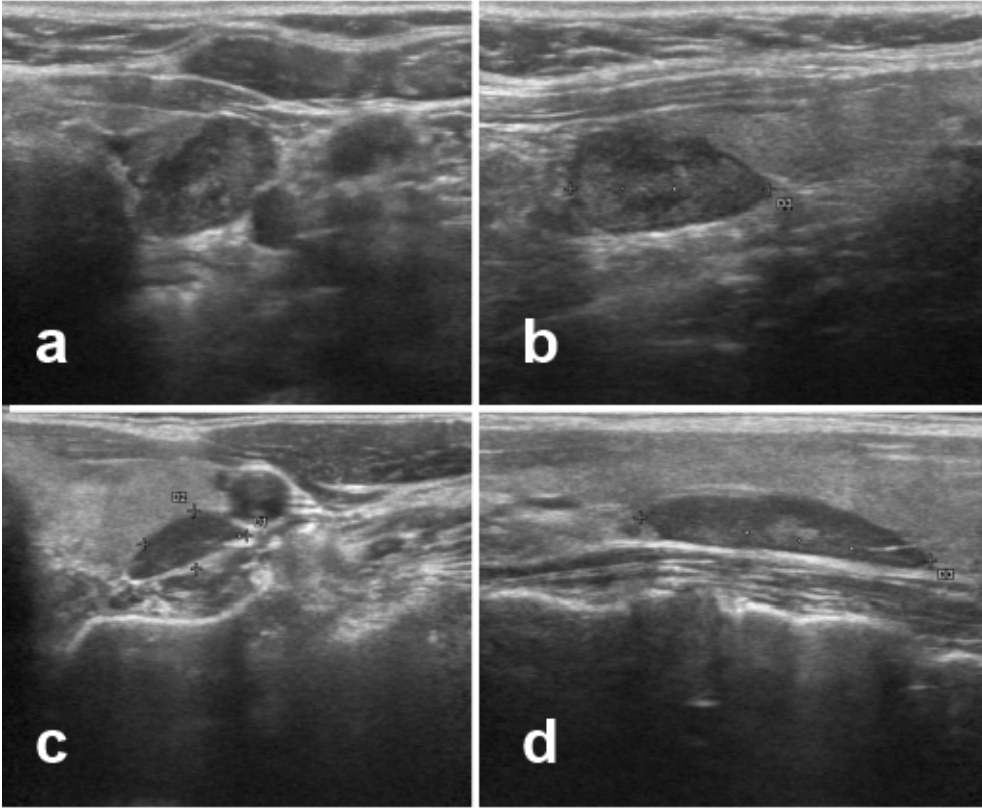
Resim 9: Sağ inferiorda paratiroid adenom **a,c**) transvers kesit, **b,d**) longitudinal kesit



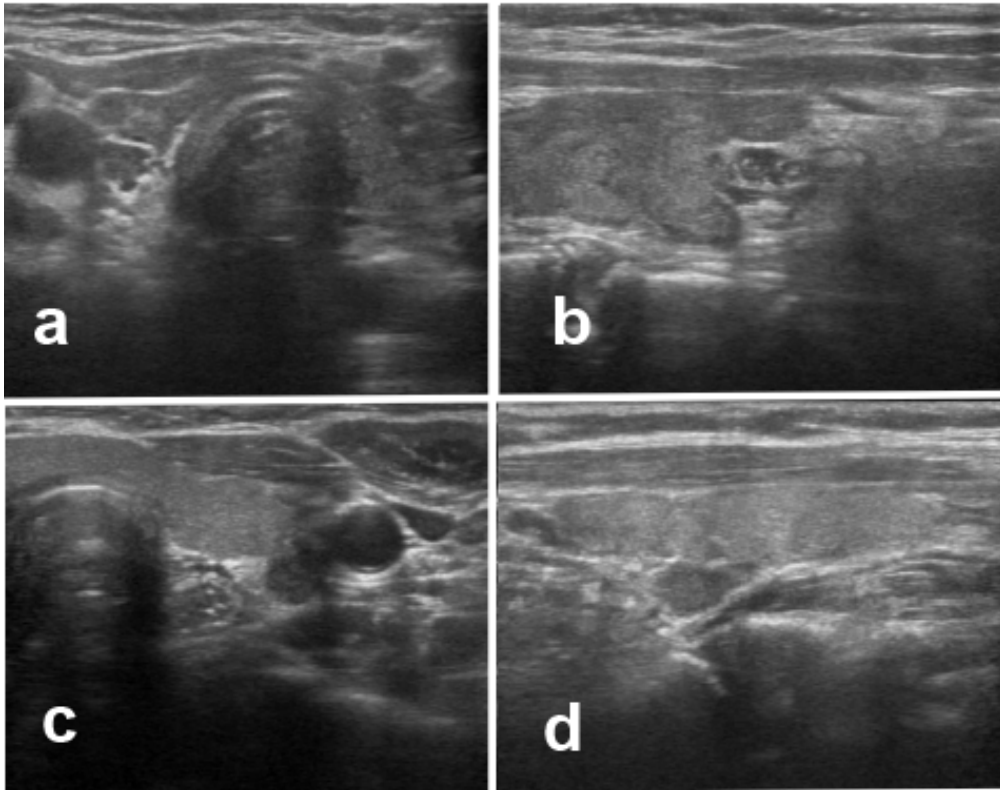
Resim 10: Sağ inferior posteriorda paratiroid adenom a,c) transvers kesit, b,d) longitudinal kesit)



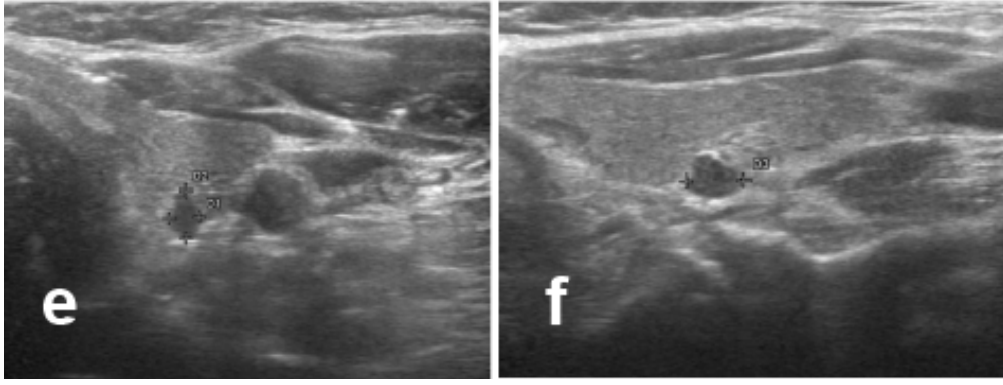
Resim 11: Sol inferiorda paratiroid adenom a,c) transvers kesit, b,d) longitudinal kesit)



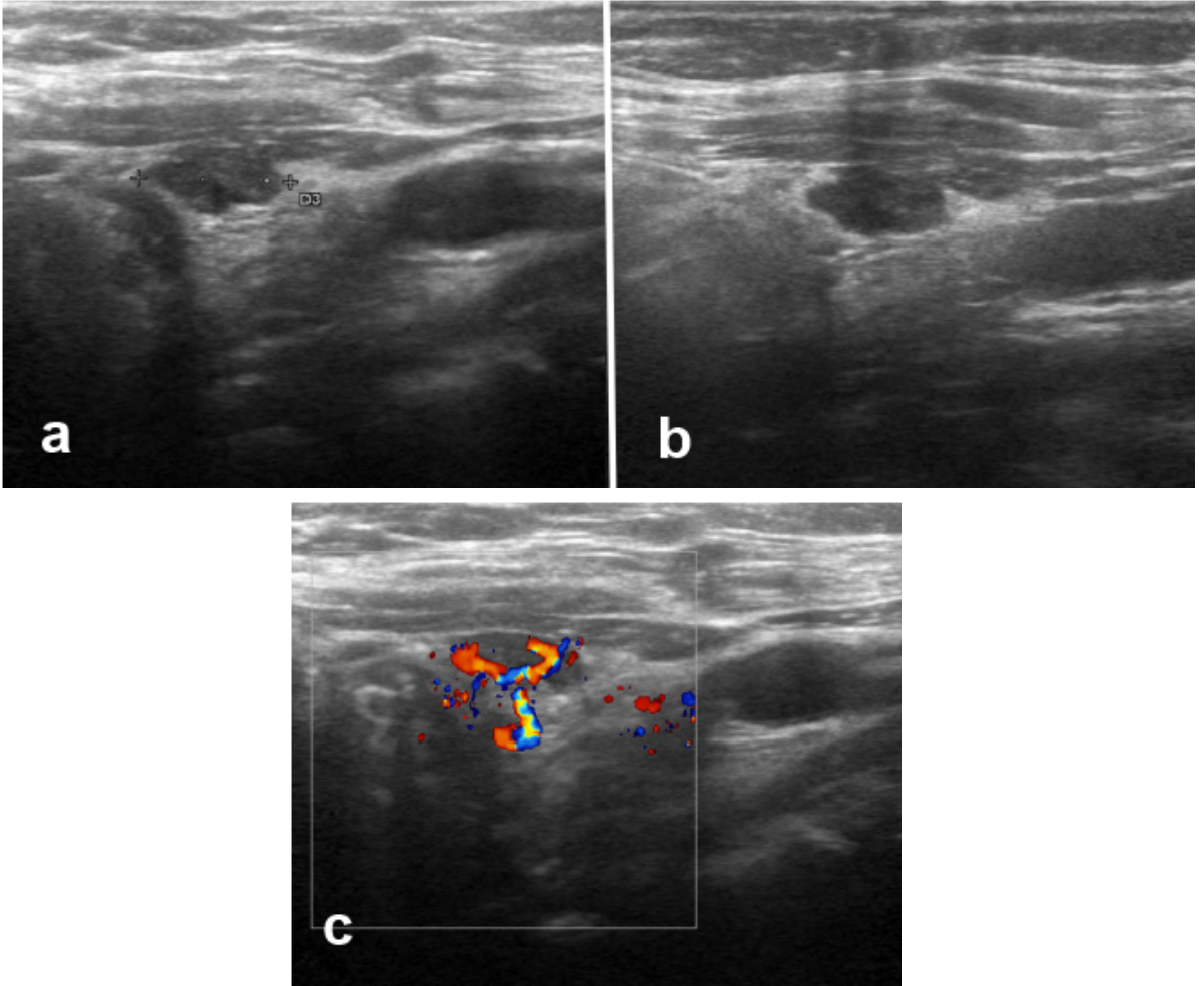
Resim 12: Sol inferior posteriorda paratiroid adenom **a,c)** transvers kesit, **b,d)** longitudinal kesit)



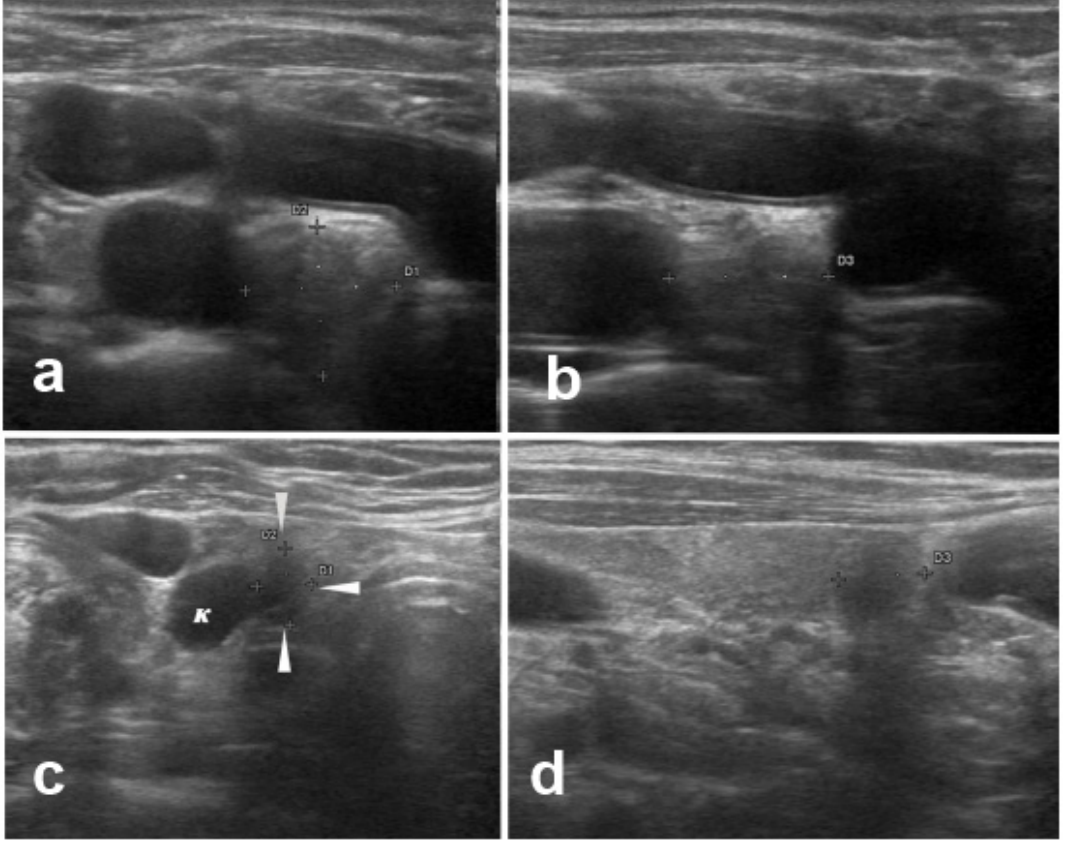
Resim 13: **a,b)** sağ inferior posteriorda 6 mm paratiroid adenom (transvers ve longitudinal kesit), **c,d)** Sol inferior posteriorda 7 mm paratiroid adenom (transvers ve longitudinal kesit), **e,f)** Sol orta posteriorda 5 mm paratiroid adenom (transvers ve longitudinal kesit)



Resim 13: a,b) sağ inferior posteriorda 6 mm paratiroid adenom (transvers ve longitudinal kesit), c,d) Sol inferior posteriorda 7 mm paratiroid adenom (transvers ve longitudinal kesit), e,f) Sol orta posteriorda 5 mm paratiroid adenom -transvers ve longitudinal kesit) (devamı)

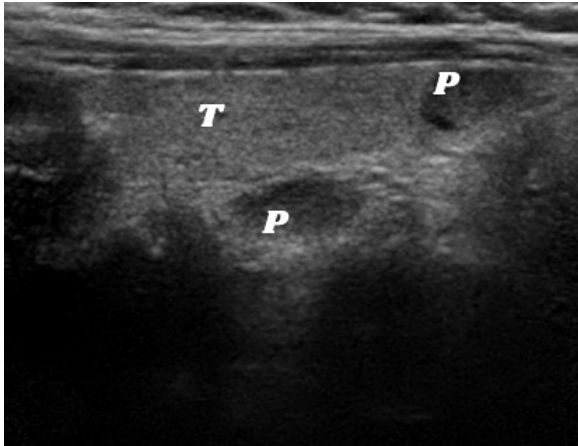


Resim 14: a,b,c) Timus içinde paratiroid adenom (transvers ve longitudinal kesit ve doppler görünüm)



Resim 15: a,b) Trakea arkasında izoeoik paratiroid adenom (ölçülen alan) (transvers ve longitudinal kesit), **c,d)** Karotis arter kılıfı içinde paratiroid adenom (oklarla işaretli alan) (transvers ve longitudinal kesit)

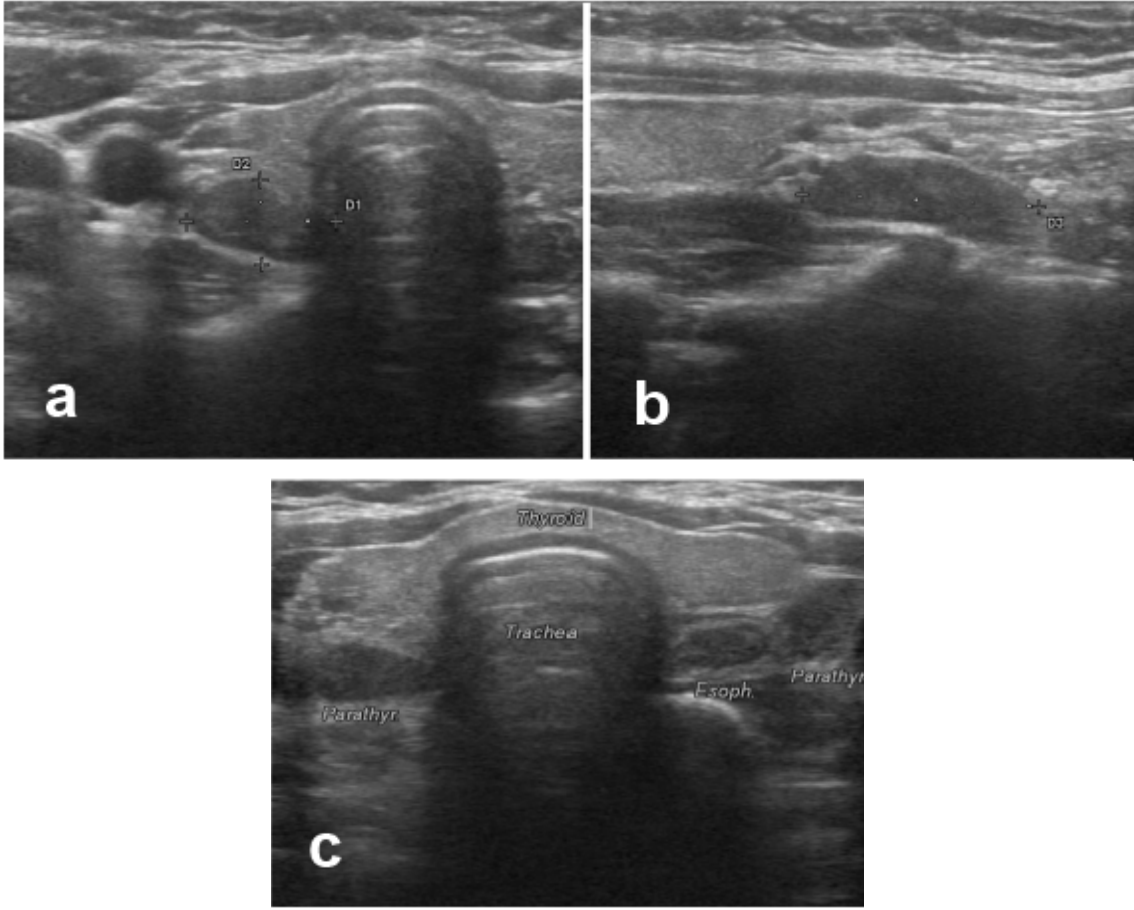
PHPT'li hastaların %5'inde multiple adenom bulunabilir (24) (Resim 16). Bu hastalarda cerrahi şekli minimal invazif yöntemden bilateral boyun diseksiyonuna geçebileceğinden lezyonların



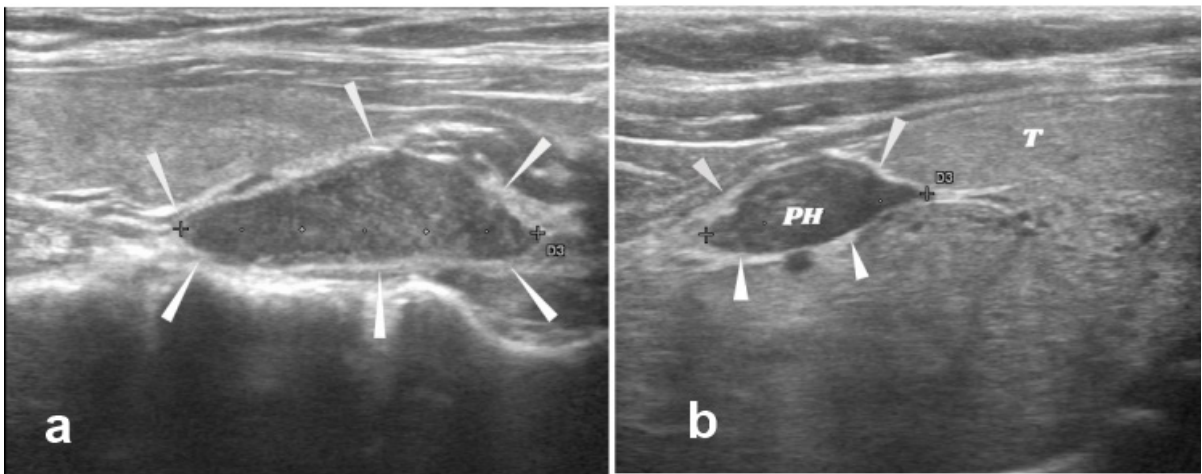
Resim 16: Sağ inferior ve sağ orta posteriorda 2 adet paratiroid adenom (longitudinal kesit)

preoperatif saptanması önemlidir. Bu nedenle US ile tek bir patolojik paratiroid bezi saptanmış olsa da tüm paratiroid bez lokalizasyonlar ve ektopik alanlar değerlendirilmeden US sonlandırılmamalıdır. Çift adenom varlığında özellikle MEN-1 düşünülmalıdır (Resim 17).

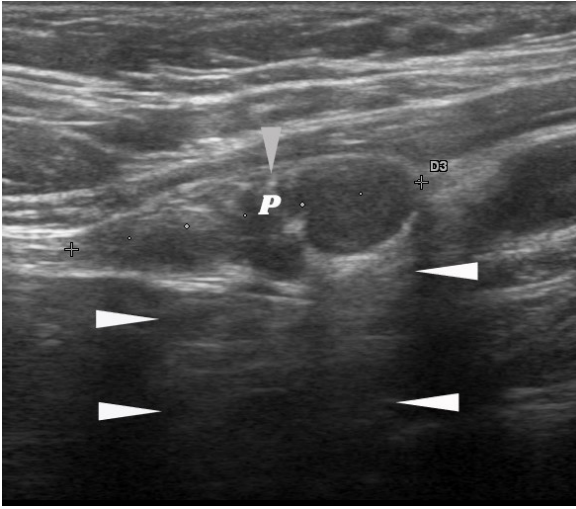
Tiroid bezinin arka kapsülünde paratiroid adenomunun yaptığı bir girinti görmek oldukça yaygındır. Buna “çentik işareti” denir. Ek olarak tiroidi paratiroidden ayıran tiroid kapsülünün oluşturduğu hiperekojenik bir çizgilenme/cidar görülebilir (Resim 18). Bu görünüm tiroide ait bir tiroid nodülünün adenomdan ayırt edilmesini sağlar. Yağlı fibröz kapsülü temsil eden bu bulgu bazı araştırmacılar tarafından “residual paratiroid bulgusu” olarak adlandırılmıştır ve intratiroidal adenomlarda saptanmaz (25,26). Adenom çevresindeki bu çizgilenme bazı lezyonlarda posteriora uzanan akustik gölgelenmeye neden olabilir (Resim 19).



Resim 17: a) MEN Tip 1 tanılı hastada transvers kesitte sağ ve sol inferiorda paratiroid adenomlar, b) aynı hastada longitudinal kesitte sol inferiordaki adenom, c) MEN Tip 1 tanılı hastada transvers kesitte sağ ve sol inferiorda paratiroid adenomlar



Resim 18: a) Paratiroid adenomu ve etrafındaki hiperekojenik çizgilenme, b) Paratiroid hiperplazisi ve etrafındaki hiperekojenik çizgilenme



Resim 19: Paratiroid adenom çevresindeki hiperekojen çizgilenmenin posteriorda oluşturduğu akustik gölgeleme

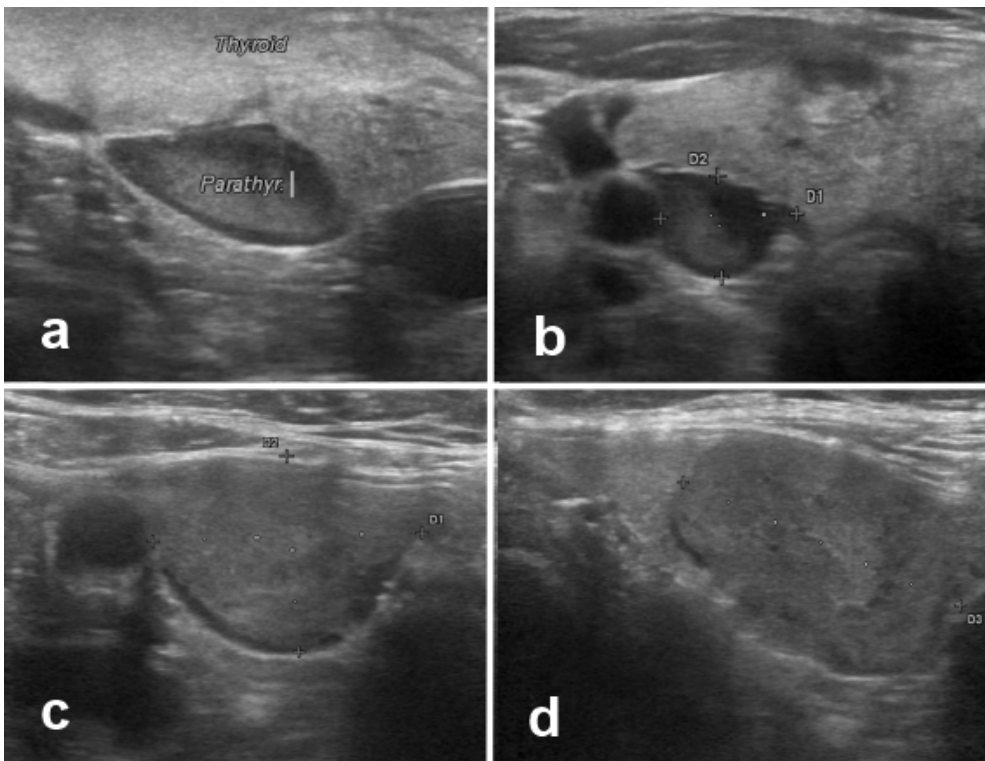
Paratiroid adenomlar tipik olarak solid, iyi sınırlanmış, homojen, hipoekoik oval lezyonlardır. Çoğunlukla tiroid bezine göre daha hipoekoik olmalarının nedeninin belirgin bir hücre yoğunluğu ve düşük yağlı içeriğe bağlı olduğu düşünül-

mektedir. Daha az sıklıkla tiroid ile izoekoik veya hiperekoik alanlar içeren adenomlar görülebilir (Resim 20,21,22).

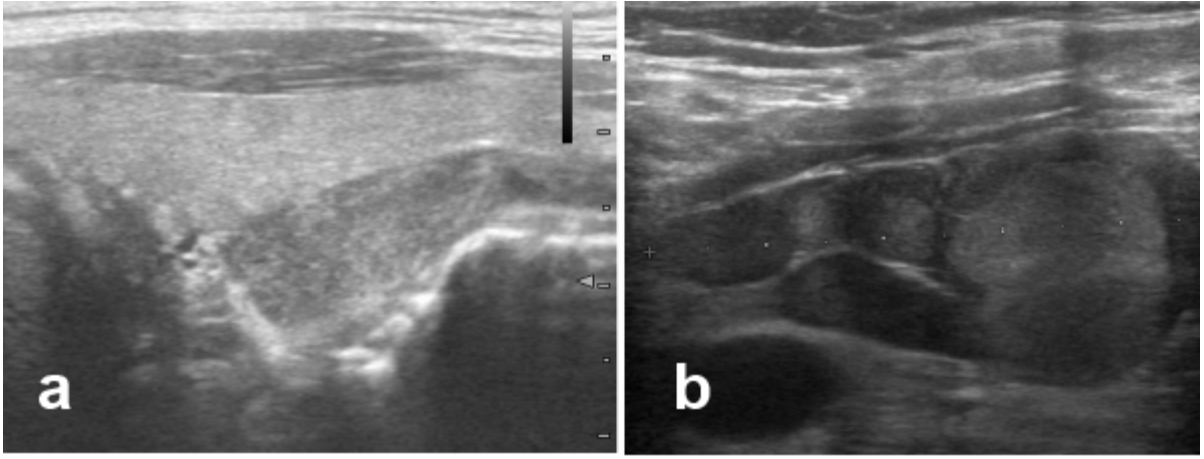
Hiperekojenite paratiroid adenomların nadir bir varyantı olan ve matür yağ doku içeren paratiroid lipoadenom düşündürür (Resim 23).

Genel olarak oval ve iyi sınırlanmış olsa da fasulye şeklinde, küresel, bilobüle veya multilobüle olabilirler (Resim 24,25). Anatomik olarak buldukları alana uygun şekil alarak farklı görünümelerde karşımıza çıkabilirler.

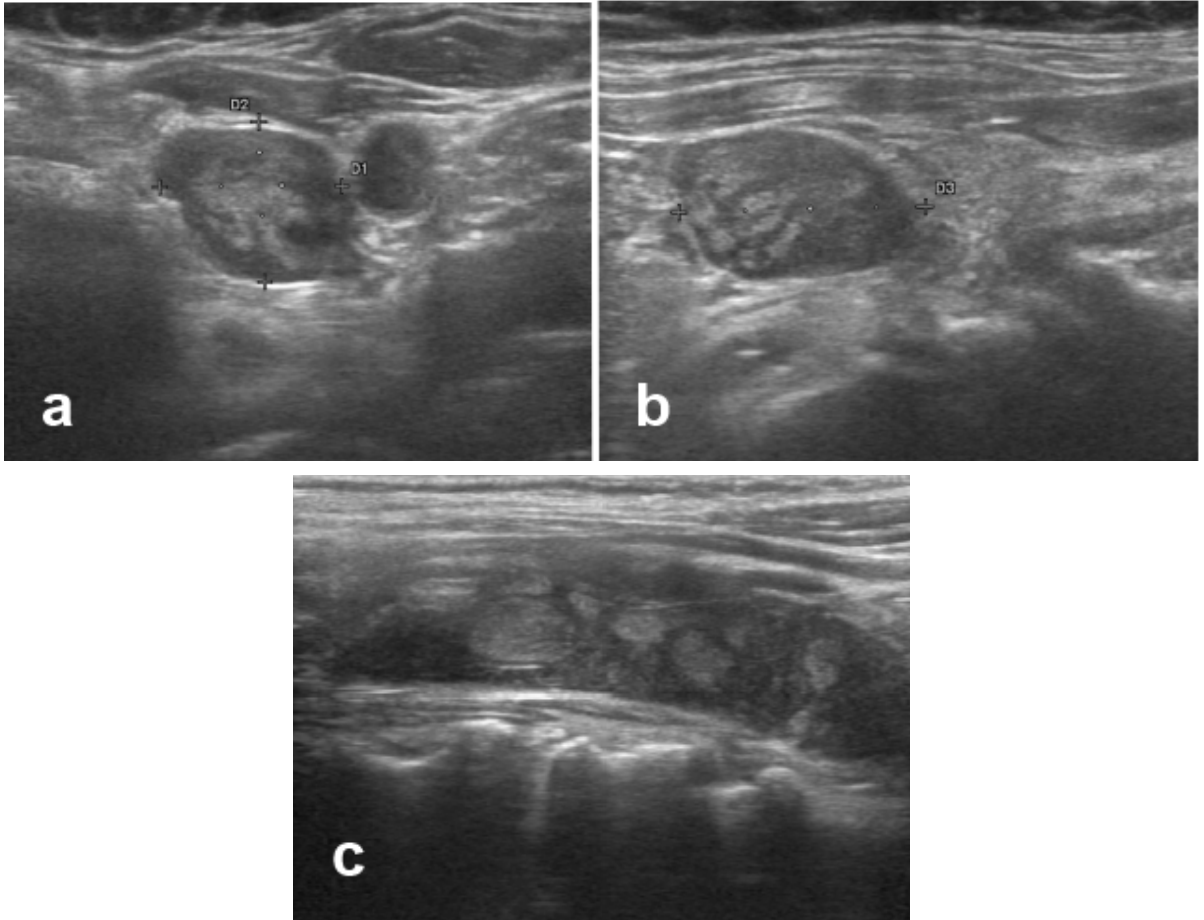
Paratiroid adenomlar çoğunlukla solid olsalar da %1-2 oranında kistik değişiklikler izlenebilir (24,27). Bu tür lezyonlar genellikle alt paratiroid bezlerde görülür. Kistik görünümün adenom dejenerasyonu, hiperplastik bir bezde internal nekroz veya lezyon içi kanamaya bağlı olduğu düşünülmektedir (27,28). Periferik solid komponentle birlikte kompleks kistik morfolojide olabileceği gibi tamamen kistik görünümde de olabilir (Resim 26,27,28). Tipik olarak adenom olan büyük lezyonlarda küçük kistik alanlar görülebilir.



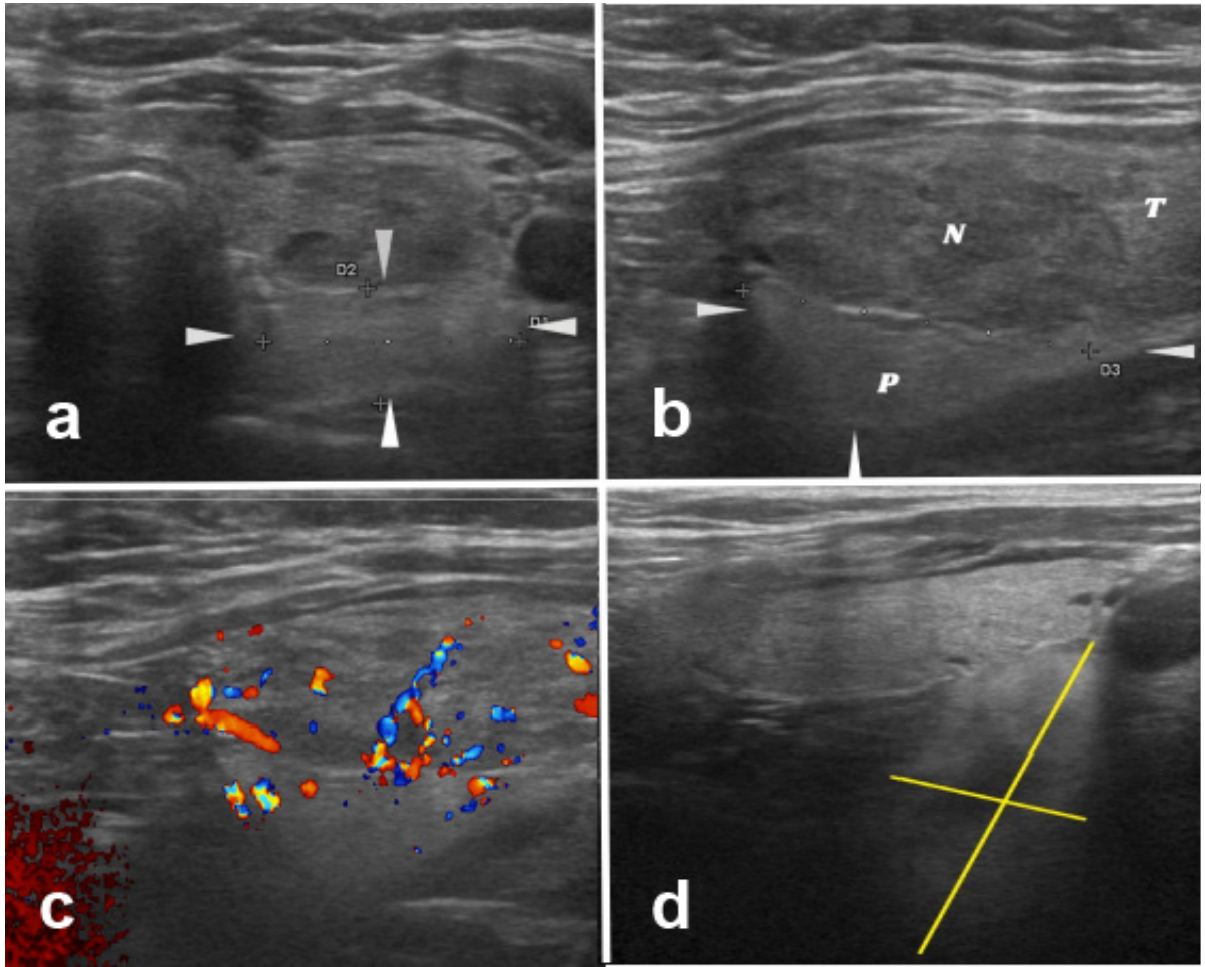
Resim 20: a,b) Sağ orta posteriorda hipoekoik halolu kendisi izoekoik paratiroid adenom (transvers ve longitudinal kesit), **c)** Sağda izoekoik paratiroid adenom (transvers kesit), **d)** Sağ inferiorde izoekoik paratiroid adenom (longitudinal kesit)



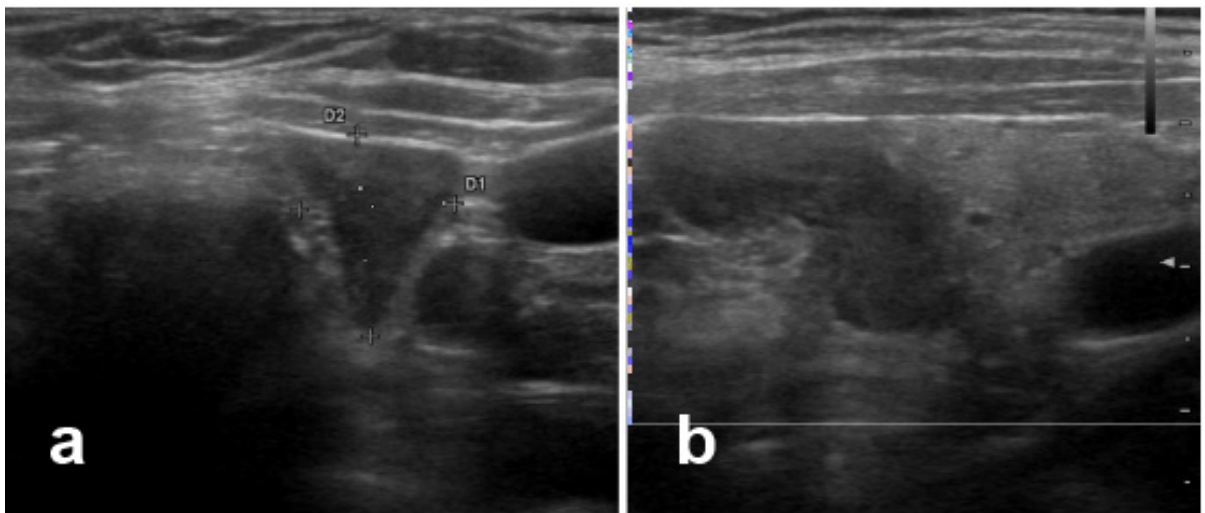
Resim 21: a) Sol superior posteriorda izohipoekoik paratiroid adenom, **b)** Solda kistik alanlar ve fibrotik bantlar içeren izoekoik paratiroid adenom



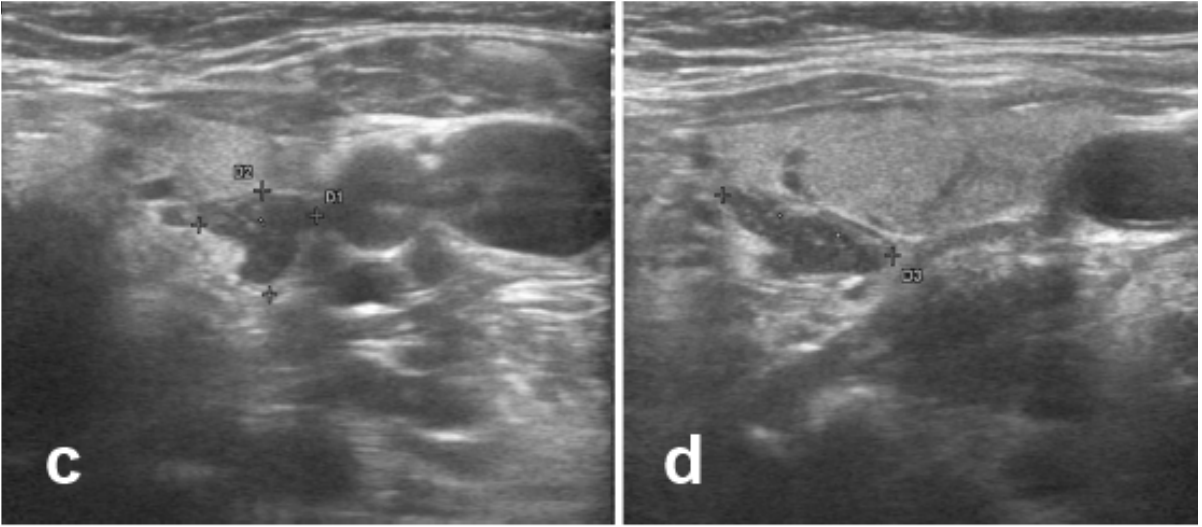
Resim 22: a,b) Sol inferiorda %25'den az kistik alanlar içeren hiperekojen paratiroid adenom (transverse ve longitudinal kesit) **c)** Sağ inferiorda içerisinde hiperekojen alanlar içeren superiorunda hipoeikoik alan içeren dev paratiroid adenom



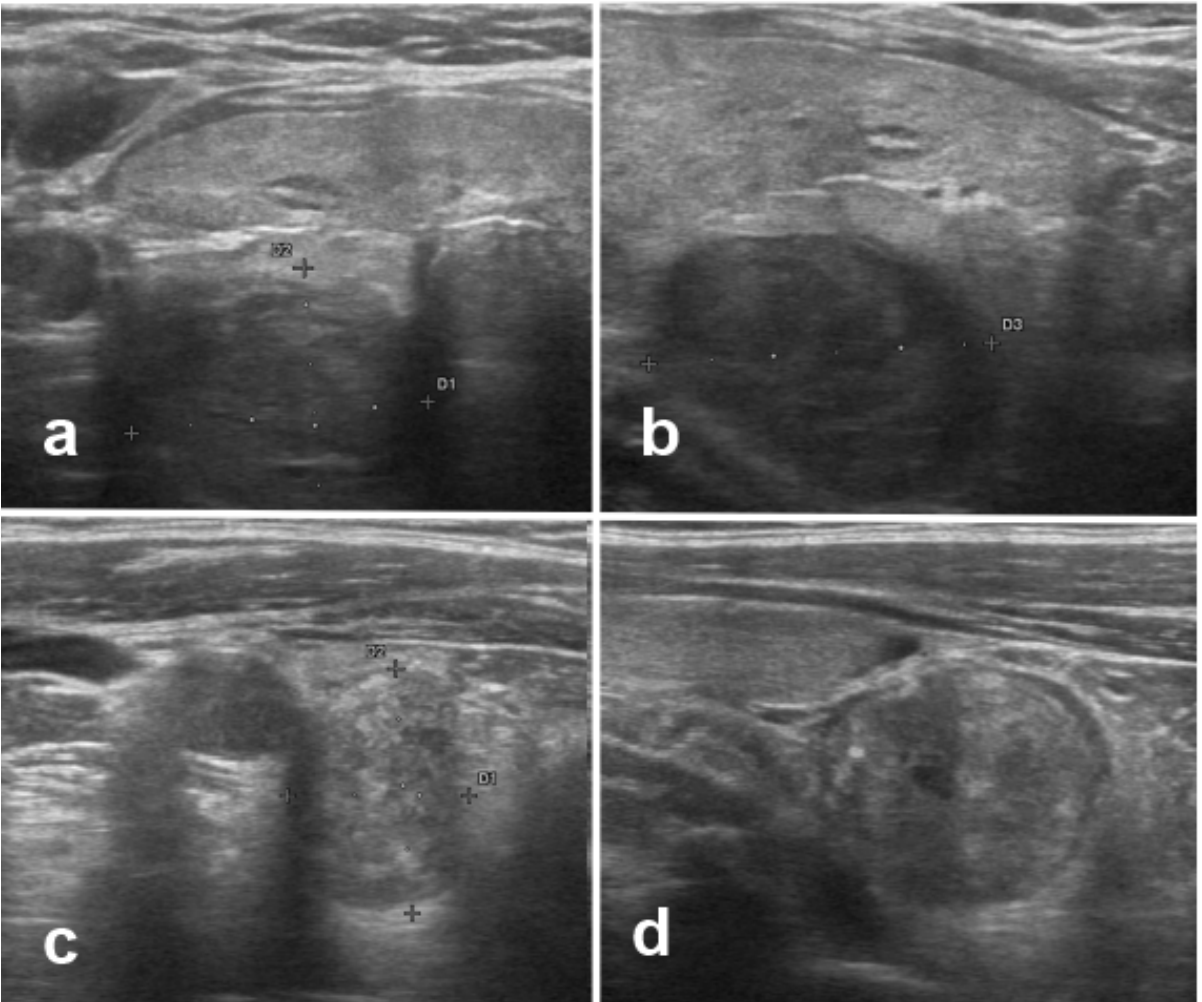
Resim 23: a,b) Sol inferior posteriorda izo-hiperekoik paratiroid lipoadenom (oklarla gösterilen alan) (transvers ve longitudinal kesit) **c)** Aynı lezyonun doppler ultrasonografi ile polar kanlanma paterni, **d)** Sağda posterioara uzanan, sağ tiroid lobundan daha büyük, 5.5 cm, ortasında kistik alan içeren izo-hiperekoik lipoadenomatöz atipik paratiroid adenomu (uzun ve kısa aks sarı çizgilerle işaretlenmiş) (longitudinal kesit)



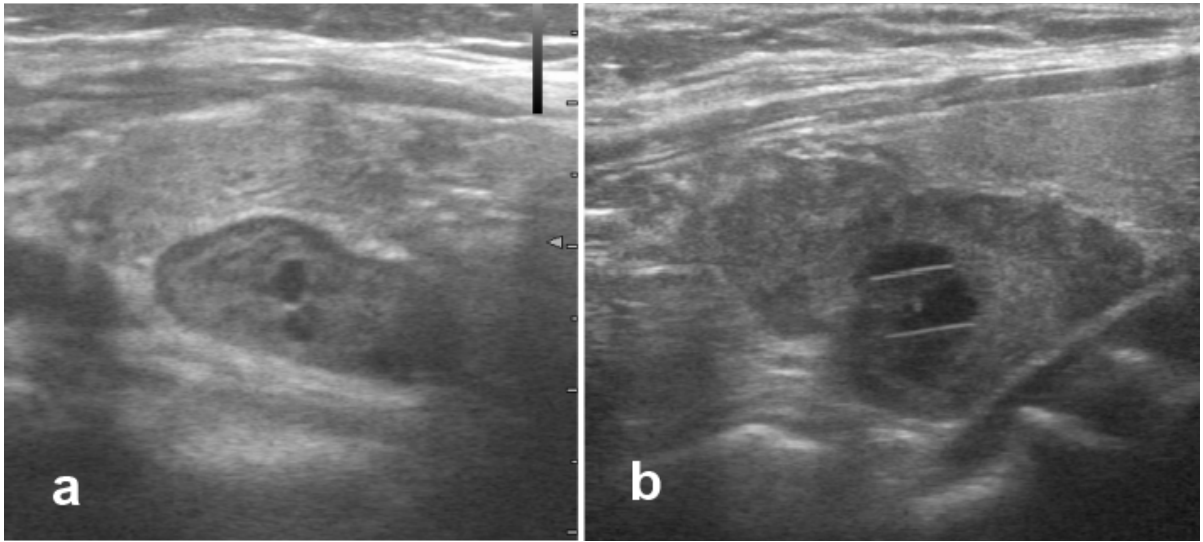
Resim 24: a,b) Sol inferiorda fasulye görümlü paratiroid adenom (transvers ve longitudinal kesit), **c,d)** Sol inferior posteriorda fasulye görümlü paratiroid adenom (transvers ve longitudinal kesit)



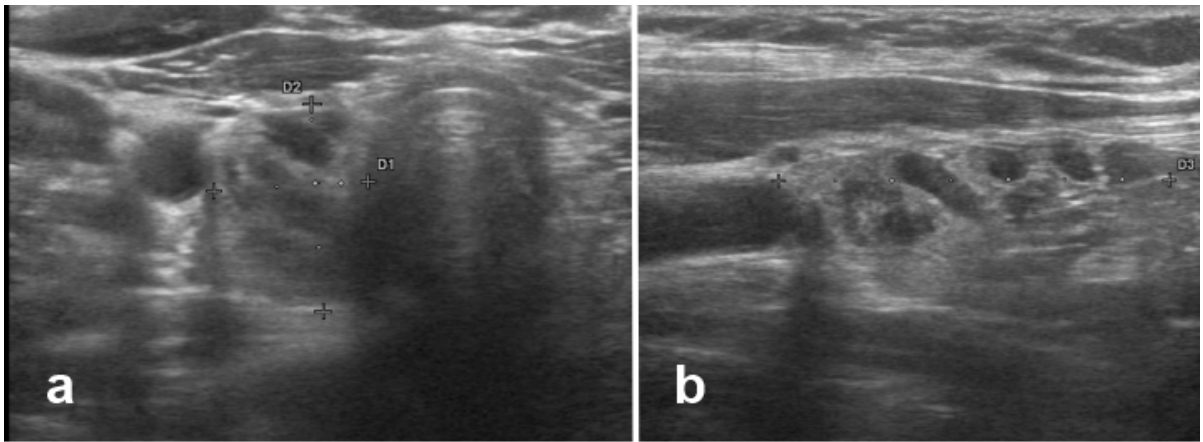
Resim 24: a,b) Sol inferior paratiroid adenom (transvers ve longitudinal kesit), **c,d)** Sol inferior posterior paratiroid adenom (transvers ve longitudinal kesit) (*devamı*)



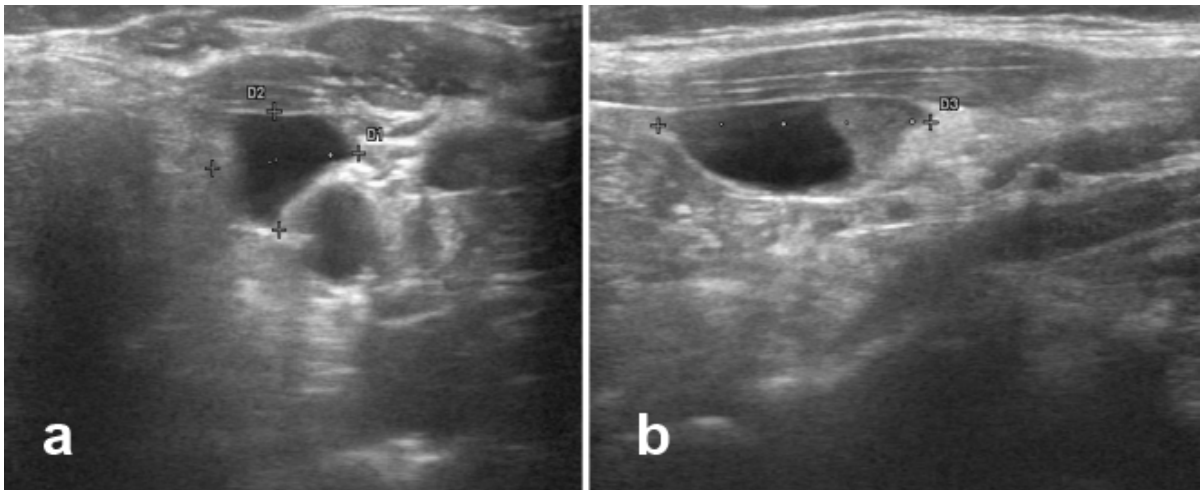
Resim 25: a,b) Sağ inferior posterior paratiroid adenom (sınırları ölçümlerle belirtilmiştir) (transvers ve longitudinal kesit), **c,d)** Sağ inferior paratiroid adenom (sınırları ölçümlerle belirtilmiştir) (transvers ve longitudinal kesit)



Resim 26: a) Sağ superior posterioriorda %25'den az kistik alan içeren solid paratiroid adenom, **b)** Sol inferior posterioriorda ortası kistik ve kist içinde paralel fibröz bantlar mevcut olan izohipoekoik paratiroid adenom



Resim 27: a,b) Sağ inferiorda %50 oranında kistik komponent içeren izoekoik paratiroid adenom (transvers ve longitudinal kesit)



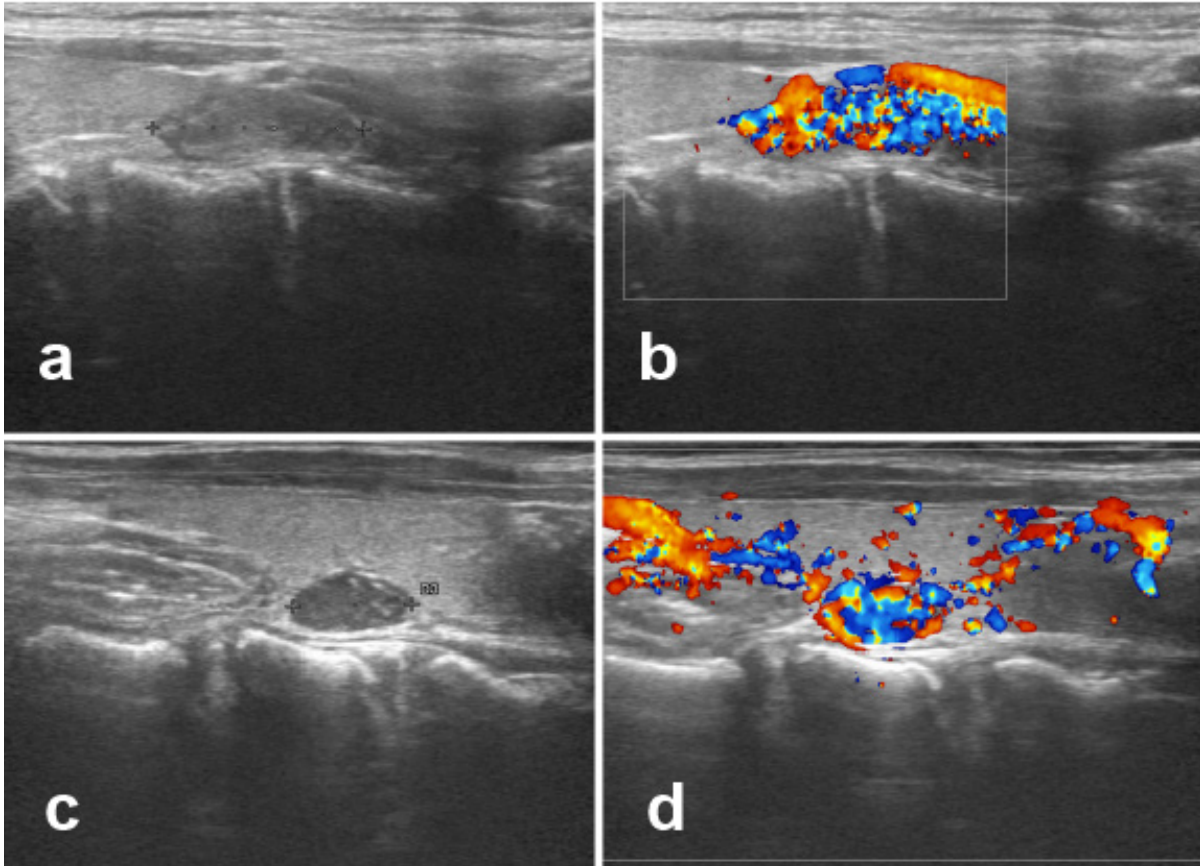
Resim 28: a,b) Sol inferiorda %50'den fazla kistik komponent içeren paratiroid adenom (transvers ve longitudinal kesit)

Gri skala US ile saptanan lezyonları besleyen vasküler yapıların saptanması ve kanlanma paternlerinin belirlenmesi için renkli doppler görüntüleme yapılmalıdır. Paratiroid lezyonlar genellikle yoğun kanlanırlar (Resim 29,30).

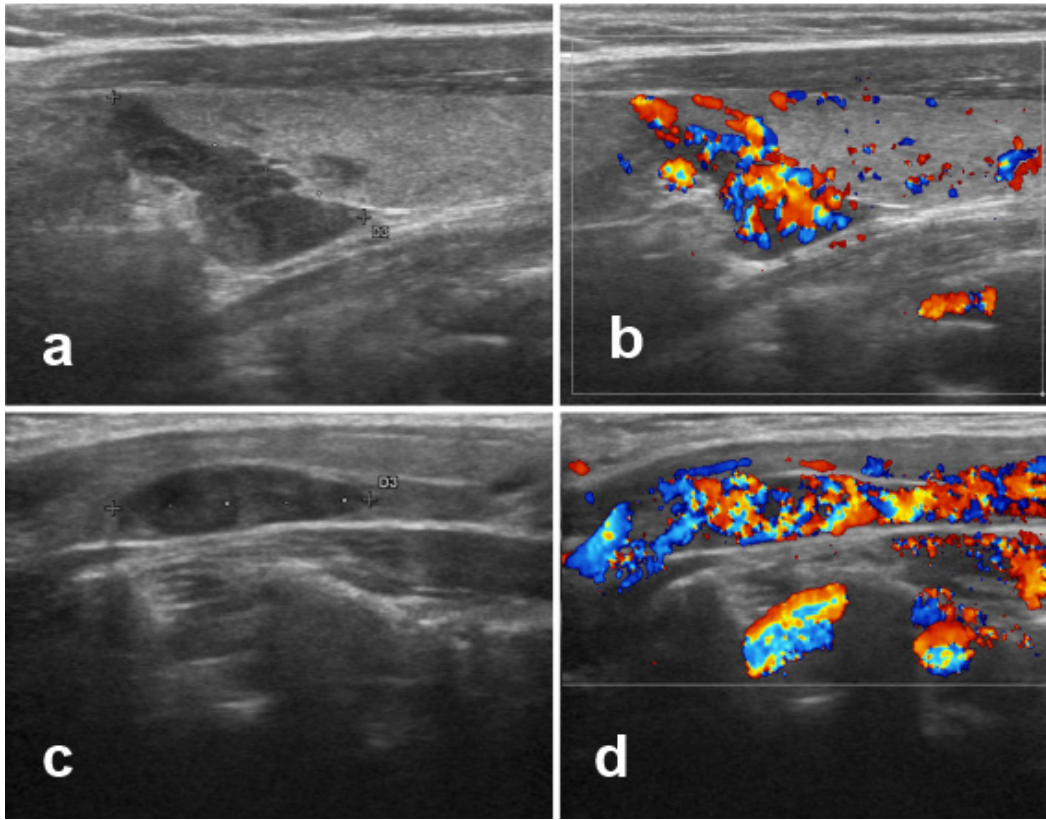
Doppler US ile paratiroid beze giren karakteristik bir ekstratiroidal besleme damarı görülebilir. Bazı yazarlar tarafından “polar arter” olarak isimlendirilen bu arter çoğunlukla inferior tiroidal arterin bir dalıdır ve penetrasyondan önce bezin çevresinde dallanma eğilimindedir (29). Bu nedenle kanlanma çoğunlukla periferal görülür (Resim 31,32). “Vasküler kemer” olarak da adlandırılan bu patern adenomların, santral kanlanma gösteren lenf bezi ve tümöral lezyonlardan ayrılmasını sağlar (Resim 33).

Daha büyük lezyonlarda internal kanlanma görülebilse de yine periferde dallanma eğilimindedir. Doppler ile polar besleme damarı adenom tanısını kolaylaştırır. Rickes ve ark tarafından ya-

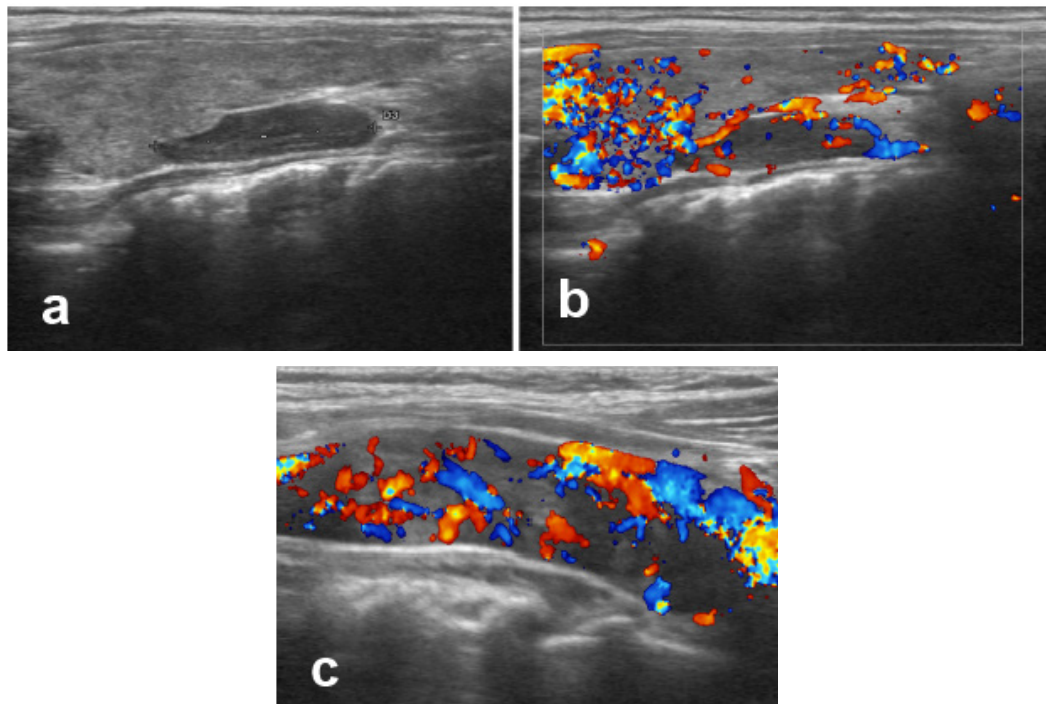
pılan ve 98 PHPT’li hastanın alındığı prospektif bir çalışmada doppler ile polar besleme damarının görülmesinin paratiroid adenomların saptanmasında spesifiteyi belirgin arttırdığı bildirilmiştir (30). Buna göre damar görülen lezyonlarda anormal bez %93 oranında doğru bir şekilde belirlenmiştir. Benzer şekilde bir başka çalışmada da belirgin bir besleme damarının saptanmasının lokalizasyon doğruluğunu %73’den %88’e çıkardığı gösterilmiştir (31). Lu ve ark. tarafından yapılan ve 107 PHPT’li hastanın alındığı bir çalışmada US ile residual paratiroid bulgusunun ve polar vasküler bulgunun saptanmasının adenomlar için karakteristik olduğu ve adenom boyutu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (25). Besleme damarı yanında komşu tiroid bezinde altta yatan bir adenomun yerini belirlemeye yardımcı olabilecek bir asimetrik hipervaskülarite alanı görülebilir (32,33). Nadiren paratiroid adenomların doppler ile kanlanmadığı görülebilir (Resim 34).



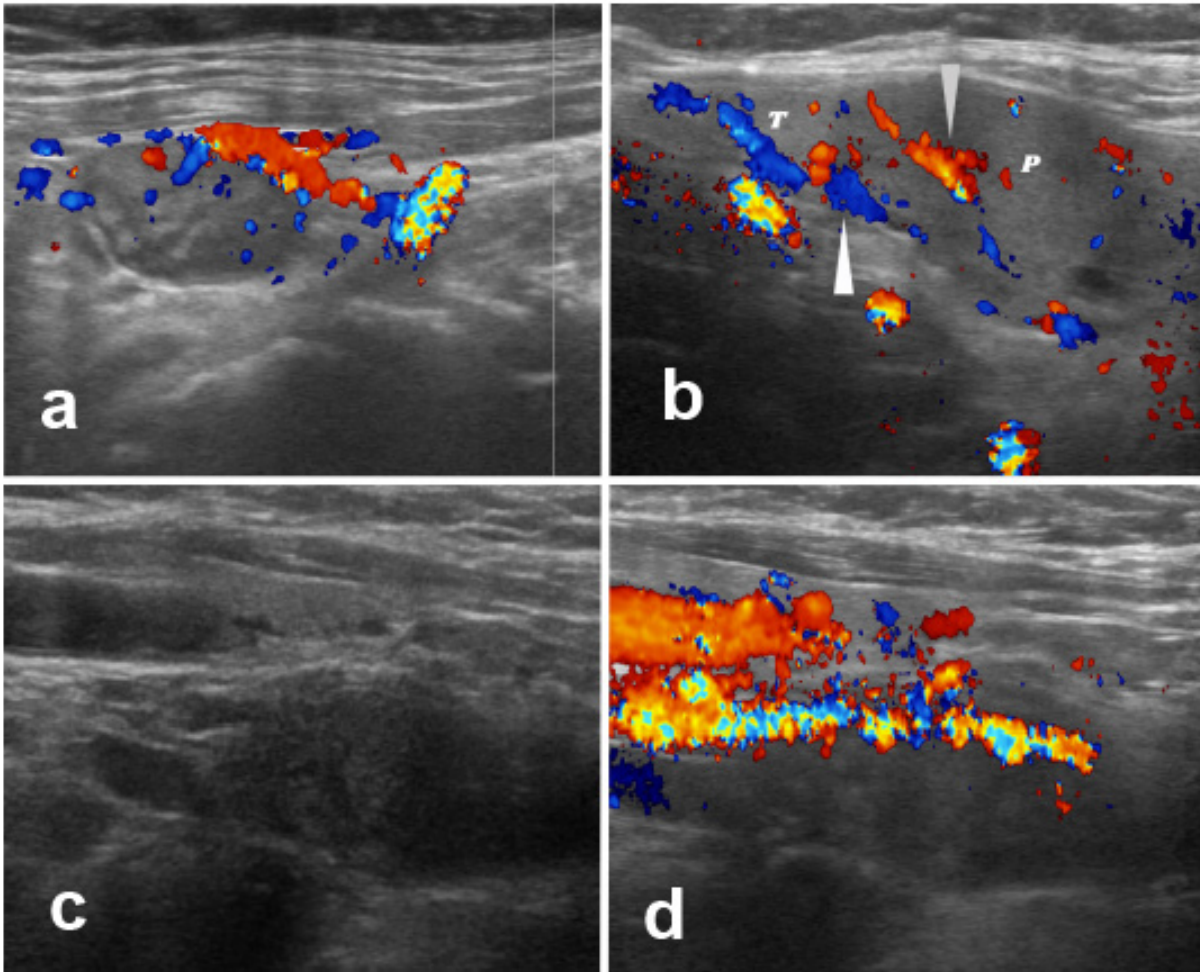
Resim 29: a,b) Sağ inferiorda diffüz kanlanan paratiroid adenom (longitudinal kesit ve doppler görünüm), **c,d)** Sol inferiorda diffüz kanlanan paratiroid adenom (longitudinal kesit ve doppler görünüm)



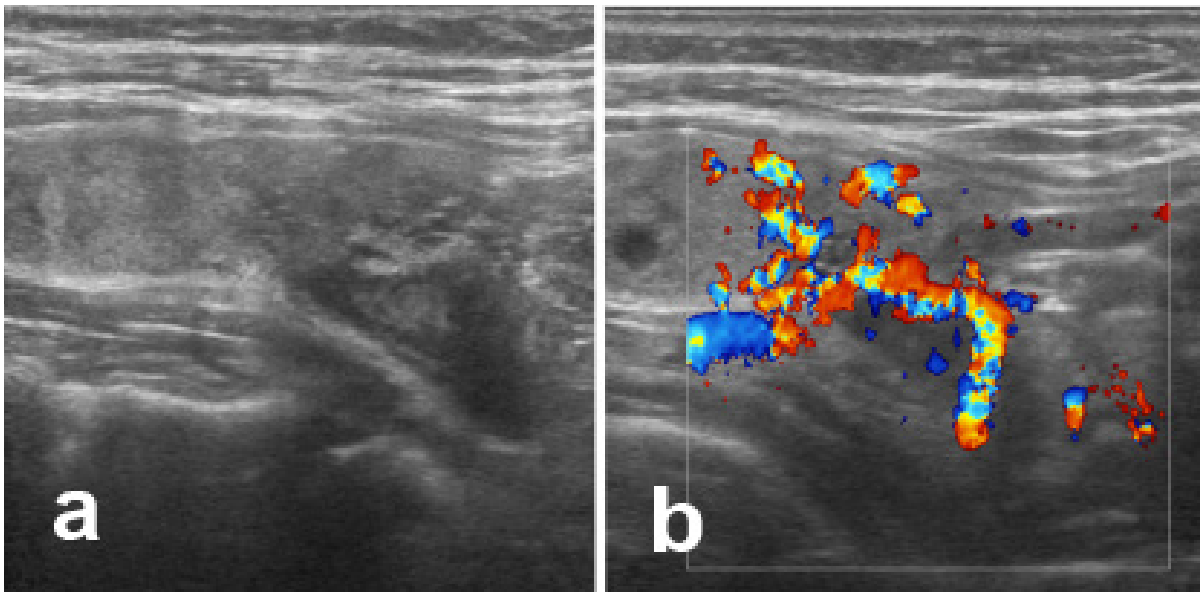
Resim 30: a,b) Sol inferior posteriorda diffüz kanlanan paratiroid adenom (longitudinal kesit ve doppler görünüm), **c,d)** Sağ orta posteriorda hipoeoik ve izoeoik alanlar içeren diffüz kanlanan paratiroid adenom (longitudinal kesit ve doppler görünüm)

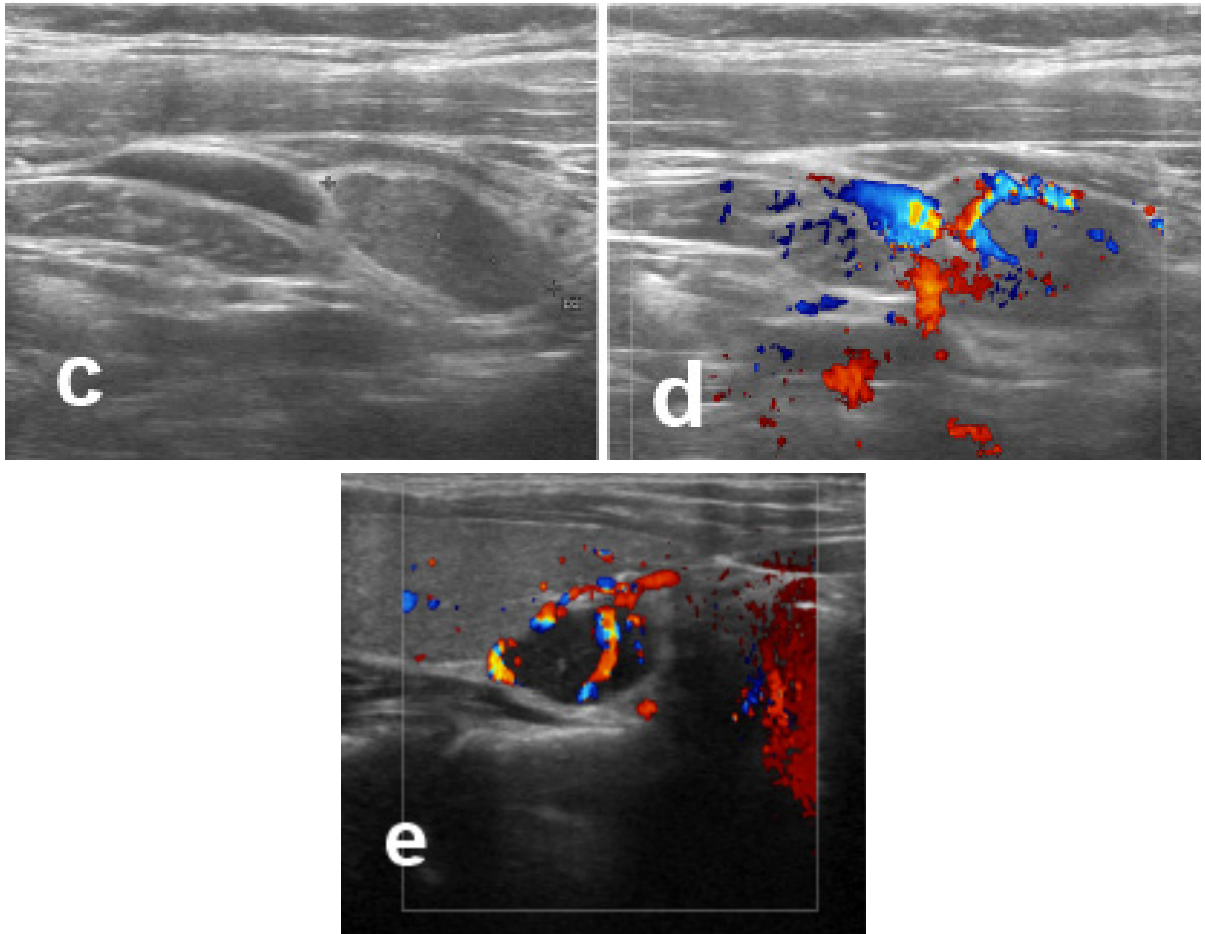


Resim 31: a,b) Sağ inferior posteriorda dual polar kanlanma gösteren paratiroid adenom (longitudinal kesit ve doppler görünüm), **c)** Sağ inferiorda dual polar ve intranodal kanlanma gösteren paratiroid adenom (doppler görünüm)

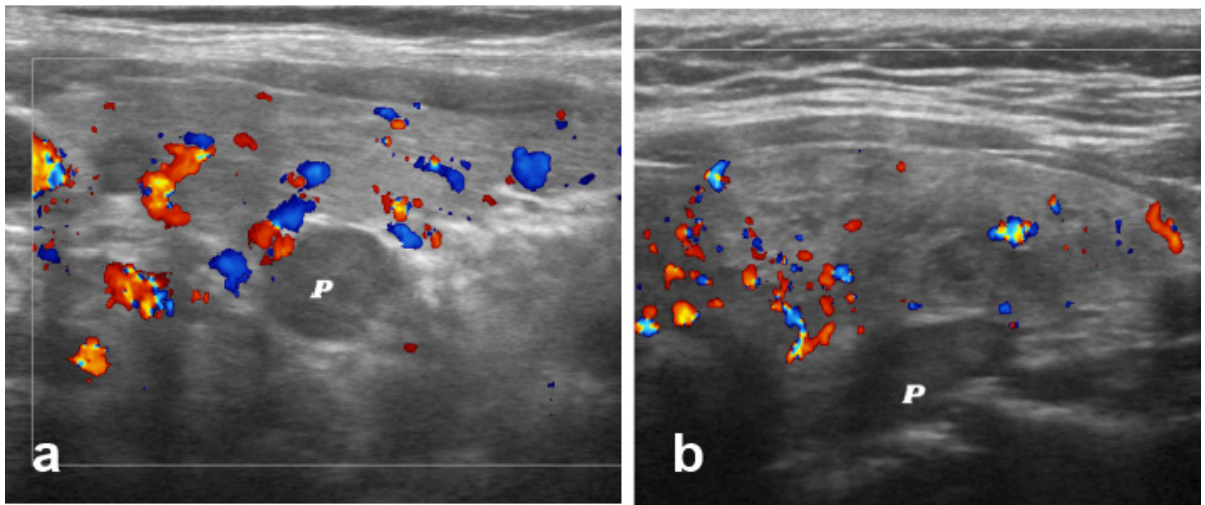


Resim 32: a) Sol inferiorıda hiperekojen ve %25'den az kistik alan içeren paratiroid adenomda polar arter, b) Sağ inferiorıda 3 cm izohipoekoik paratiroid adenomda polar ve nodal kanlanma (alt ok polar, üst ok nodal kanlanmayı göstermekte), c,d) Sağ inferiorıda paratiroid adenomda polar kanlanma (longitudinal kesit ve doppler görünüm)





Resim 33: a,b) Sağ inferior posteriorda vasküler kemer şeklinde kanlanma görülen paratiroid adenom (longitudinal kesit ve doppler görünüm) c,d) Sağ superiorda vasküler kemer şeklinde kanlanma görülen paratiroid adenom (longitudinal kesit ve doppler görünüm) e) Sağ inferior posteriorda vasküler kemer şeklinde kanlanma görülen paratiroid adenom

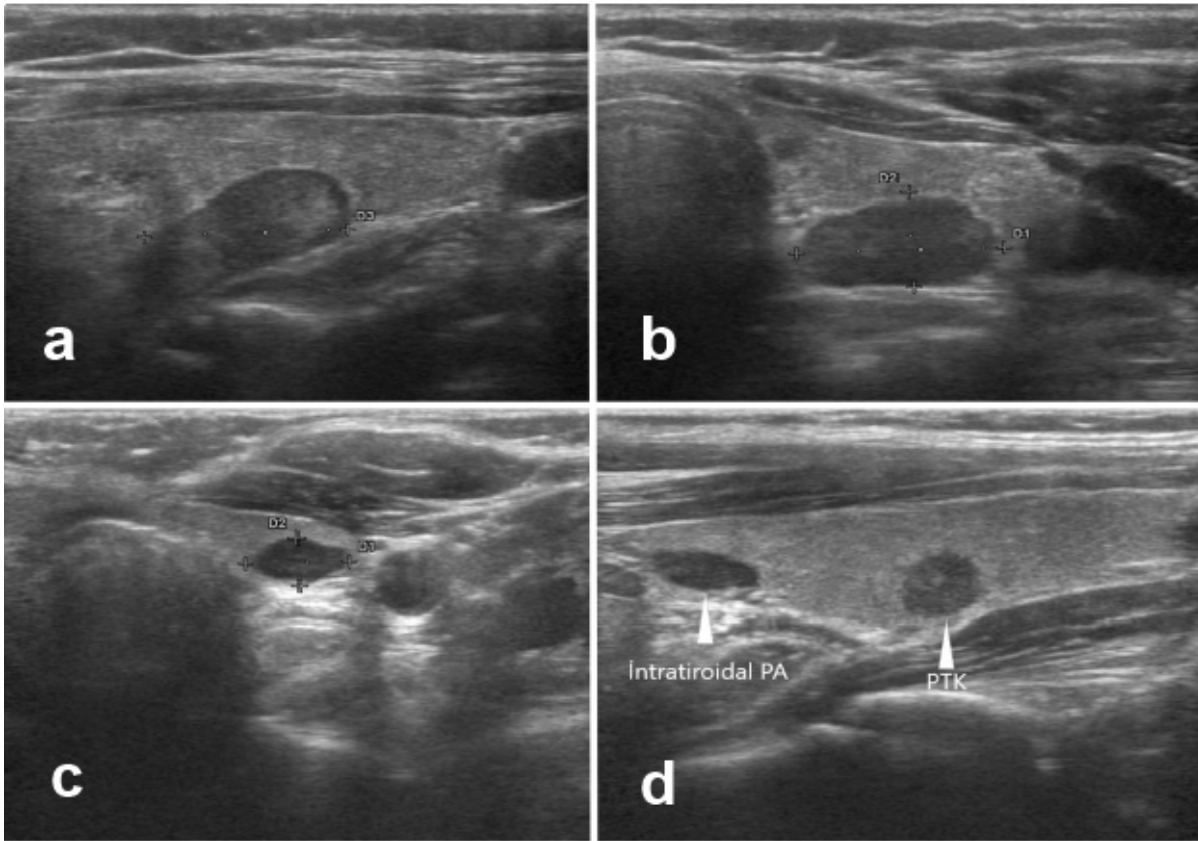


Resim 34: a, b) Doppler ile kanlanma saptanmayan paratiroid adenomlar

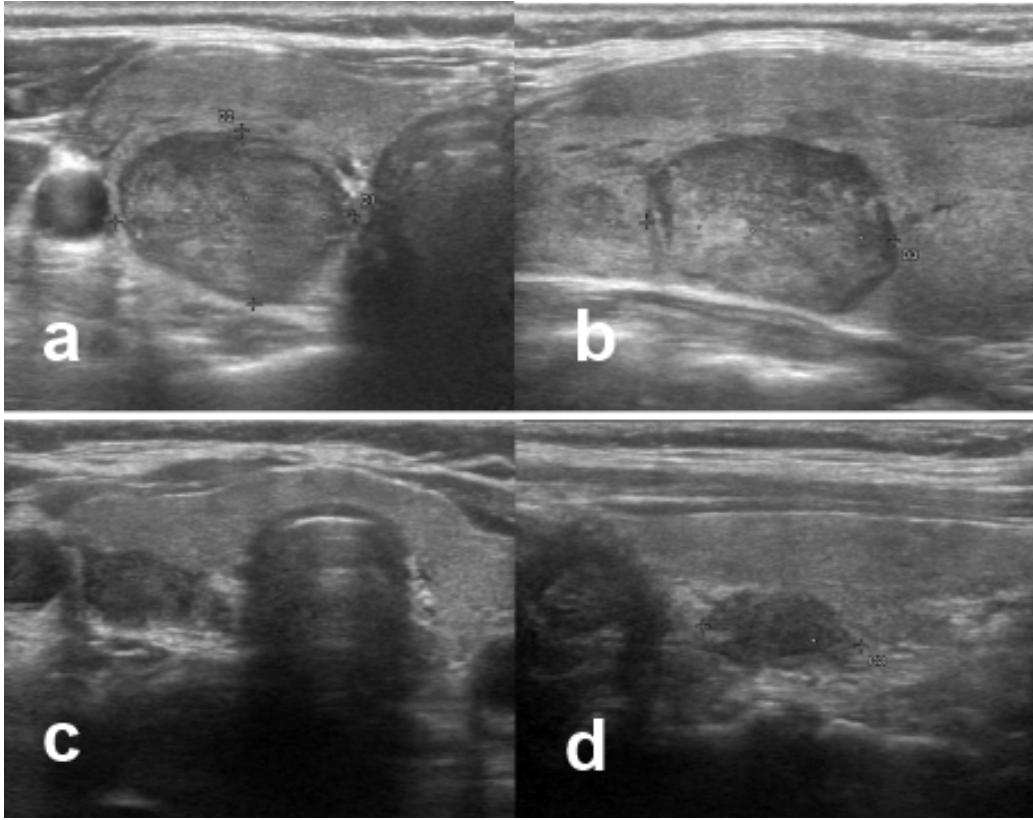
Vakaların %2-5'inde paratiroid adenom tiroid bezi içerisinde gömülü olabilir ve intratiroidal paratiroid adenomu adını alır (34) (Resim 35,36).

İntratiroidal paratiroid adenomlarının belirlenmesi zor olabilir. Karakteristik olarak tiroid dokusu tarafından tamamen veya kısmi olarak çevrelenmiş solid ve belirgin hipoekoik lezyonlardır. Diğer adenomlarda olduğu gibi lezyon içerisinde polar bir besleme damarı tanıya yardımcı olur. Onbeş adet intratiroidal paratiroid adenomun alındığı bir çalışmada lezyonların %80'i tiroid bezinin orta veya alt kesiminde saptanmıştır (35). Ayrıca bu çalışmada lezyonların hipoekoik olması ve belirgin kanlanma paternine ek olarak yüzeylerinde hiperekoik bir çizgilenme bulunmasının da ayırım yapmada kullanılabileceği belirtil-

miştir. Bazı araştırmacılar tarafından bir lezyonun intratiroidal paratiroid adenom olarak nitelendirilmesi için tamamiyle tiroid bezi tarafından sarılı olması gerektiği, tiroid bezini çevreleyen bir psö-dokapsül veya örtü altında kalan ya da tiroidin yaptığı bir girintide yer alan adenomların gerçek intratiroidal adenom olmadığı öne sürülmektedir (36). Ancak bu lezyonların da cerrahi sırasında görüntülenmesi zordur ve tiroidin parsiyel rezeksiyonunu gerektirir. Bu nedenle bazı araştırmacılar %100'ü tiroid tarafından çevrelenmiş lezyonları komplet intratiroidal paratiroid adenomu, %50'den fazlası tiroid bezi tarafından sarılı olan lezyonları inkomplet intratiroidal paratiroid adenomu olarak adlandırmıştır (35).



Resim 35: a,b) Sol tiroid lobu orta posteriorda içinde hipo ve hiperekojen alanlar içeren intratiroidal paratiroid adenom (transvers ve longitudinal kesit), **c,d)** Sol tiroid lobu inferiorda intratiroidal paratiroid adenom ve sol orta posteriorda papiller tiroid kanser birlikteliği

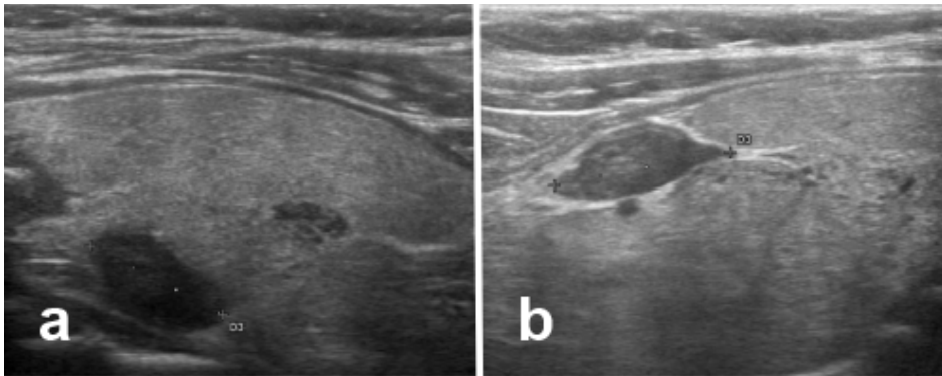


Resim 36: a,b) Sağ tiroid lobu orta posteriorde intratiroidal paratiroid adenomu (transvers ve longitudinal kesit), **c,d)** Sağ tiroid lobu orta posteriorde intratiroidal paratiroid adenom (transvers ve longitudinal kesit)

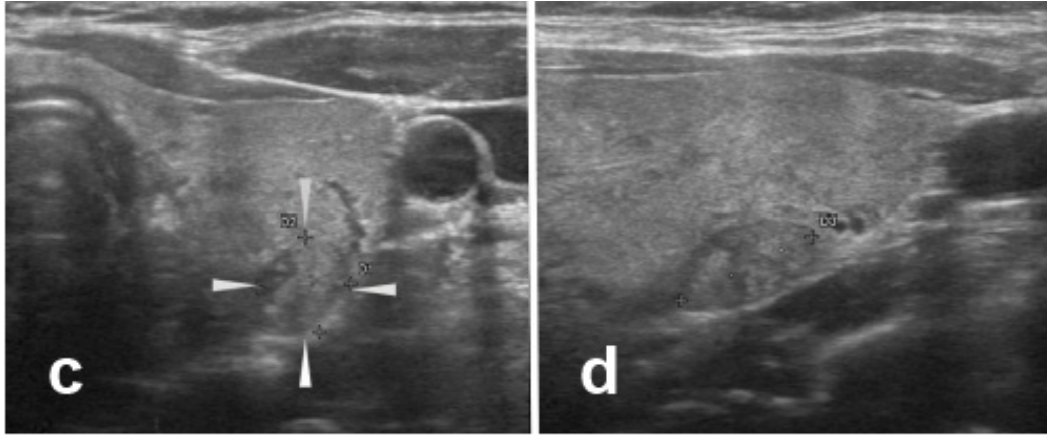
Paratiroid Hiperplazisi

Hiperplazik paratiroid bezler adenomlara göre daha küçük olduklarından veya yapıları normal beze daha yakın olduğundan daha zor görüntülenebilirler (8). Bununla birlikte US özellikleri adenomlarla benzerdir (Resim 37,38,39).

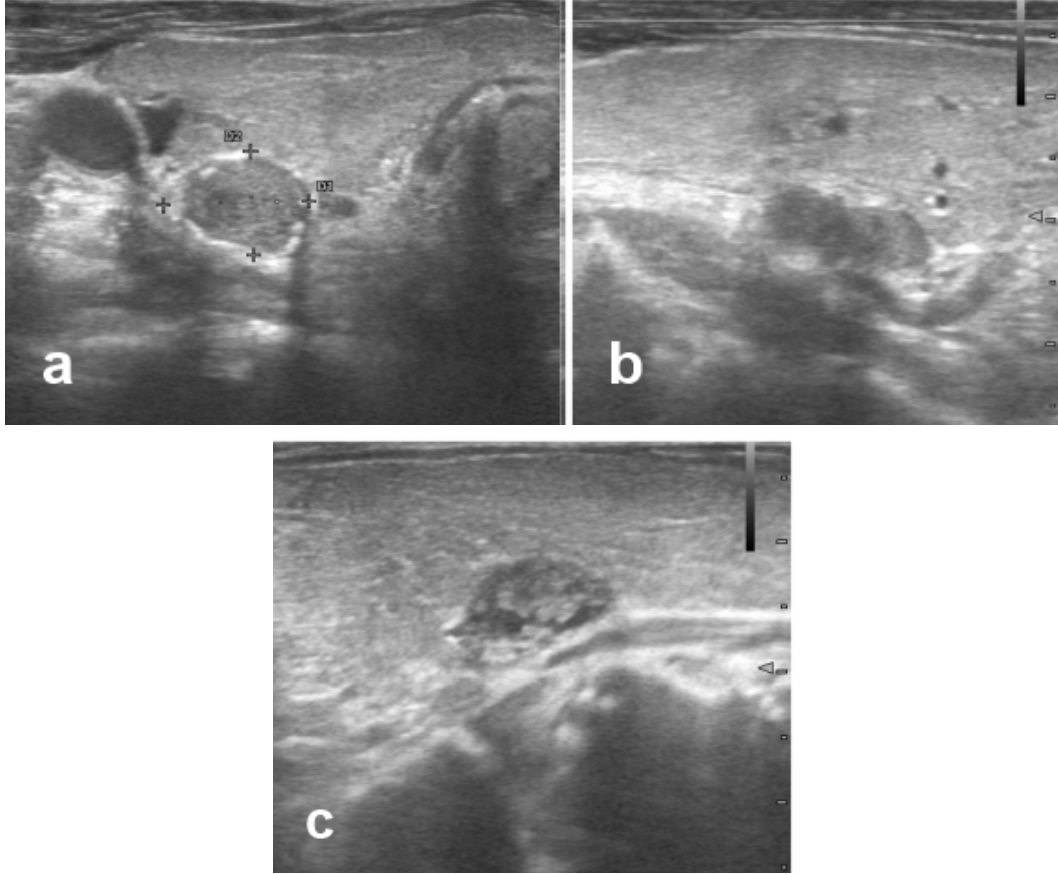
Kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında tüm bezler belli bir dereceye kadar etkilenebilir. Bu nedenle lokalizasyonun değeri sınırlıdır ve cerrahi olarak tüm paratiroid bezlerin eksplorasyonu gerekir (13). Komorbiditeler nedeniyle cerrahi uygulanamayan KBY hastalarında paratiroid US etanol ve radyofrekans ablasyonu sırasında yol gösterici olması nedeniyle önemlidir.



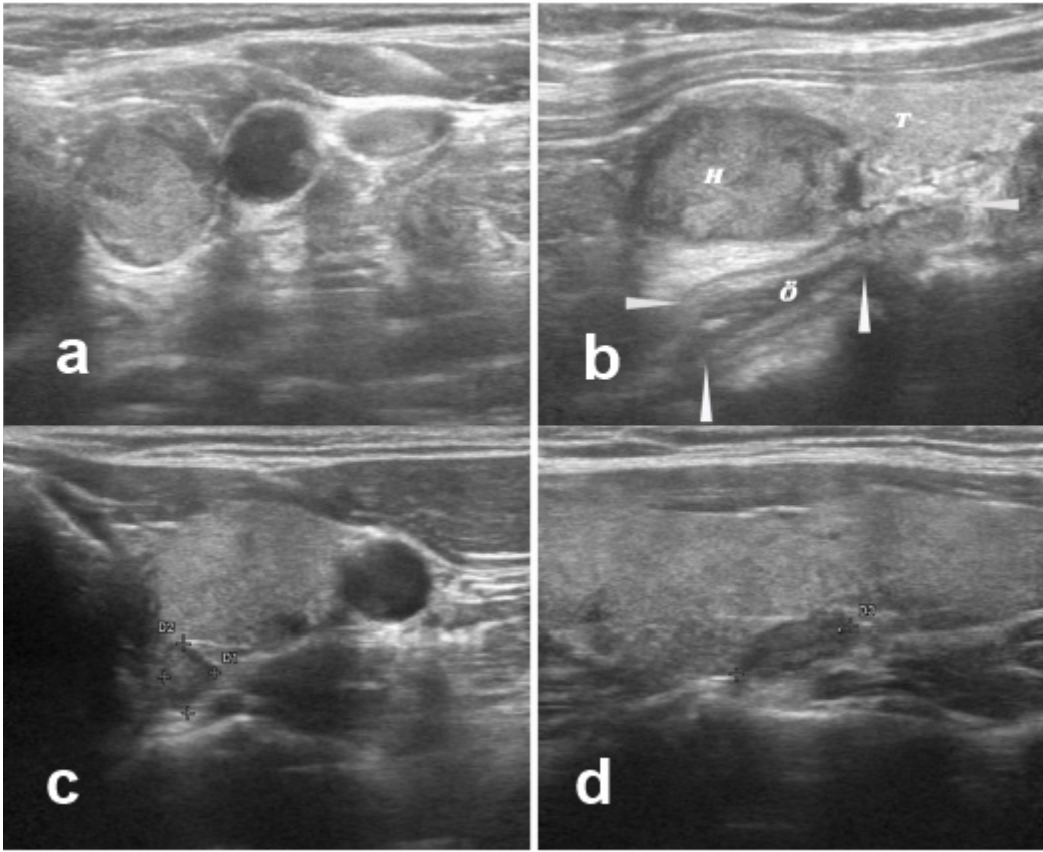
Resim 37: Paratiroid hiperplazili hastada **a)** Sağ superior posteriorde belirgin hipoekoik (transvers kesit), **b)** sol inferior anteriorda izo-hipoekoik paratiroid lezyonlar (longitudinal kesit), Paratiroid hiperplazili hastada **c,d)** Sol ortada izoekoik paratiroid lezyon (transvers ve longitudinal kesit)



Resim 37: Paratiroid hiperplazili hastada **a)** Sağ superior posteriorda belirgin hipoekoik (transvers kesit), **b)** sol inferior anteriorda izo-hipoekoik paratiroid lezyonlar (longitudinal kesit), Paratiroid hiperplazili hastada **c,d)** Sol ortada izoekoik paratiroid lezyon (transvers ve longitudinal kesit) (devami)



Resim 38: Tersiyer hiperparatiroidili hastada; **a,b)** sağ orta superiorında hipoekoik (transvers ve longitudinal kesit) hiperplazi, **c)** sol orta posteriorda hiperekojen alanlar içeren hipoekoik hiperplazi (longitudinal kesit)



Resim 39: Paratiroid hiperplazili hastada a) Sol superiorda izoeoik (transvers kesit), b) sol inferiorda izo-hipoeoik hiperplazi (transvers kesit) Paratiroid hiperplazili hastada c,d) Sol orta posteriorda etrafı hipoeoik halolu kendisi izoeoik hiperplazi (halo transvers kesitte daha belirgin görülmektedir) (transvers ve longitudinal kesit)

Paratiroid Karsinomu

Paratiroid karsinomlar adenomlara oranla daha büyük olma eğilimindedir (7). Maligniteyi düşündüren en güvenilir özellik çevre yapılarla invazyondur. 3 cm'den büyük, lobule veya düzensiz kenara sahip, ileri derecede heterojen, fibröz bant veya kalsifikasyon içeren lezyonlarda karsinom akla gelmelidir (13,37-39) (Resim 40,41,42).

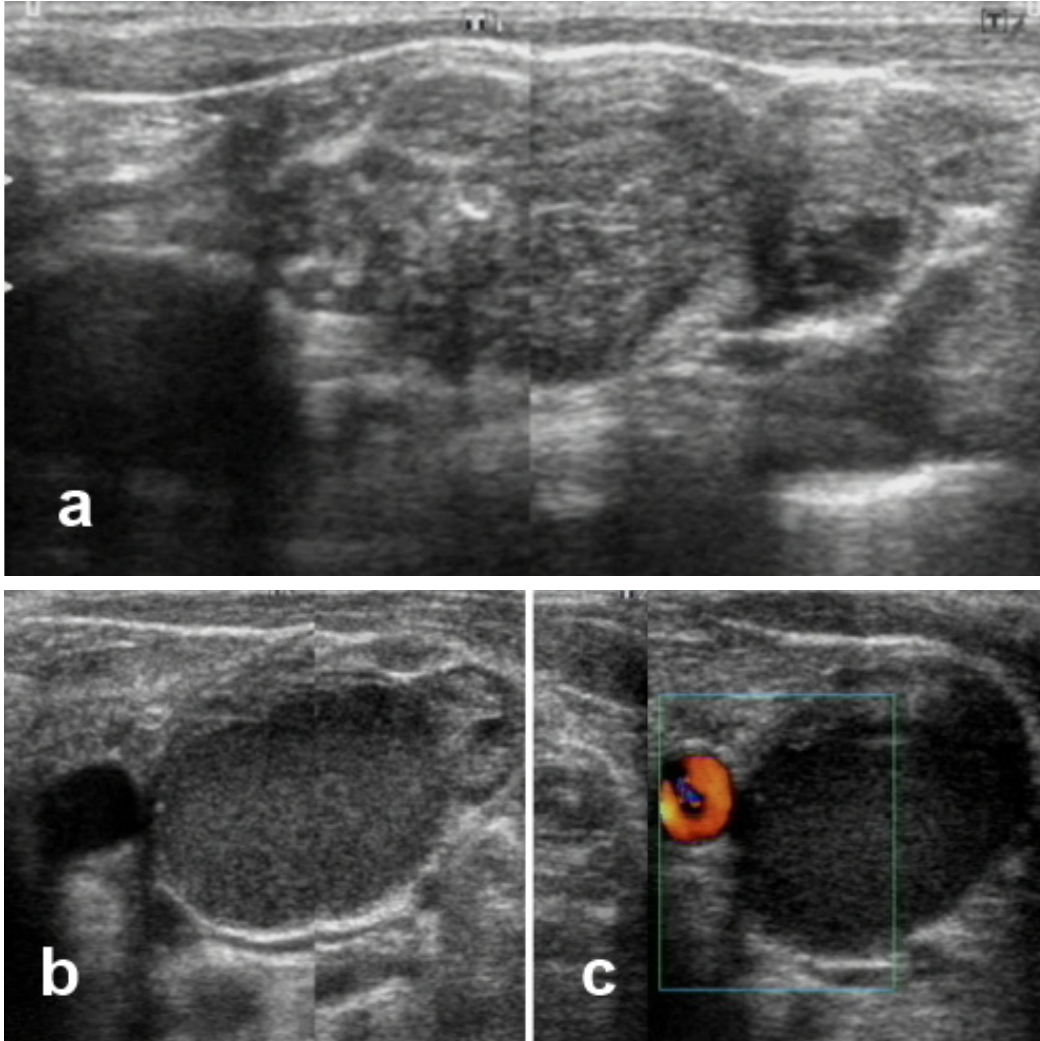
137 benign paratiroid lezyon ile 10 paratiroid karsinomun US özelliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada karsinomların anlamlı şekilde daha büyük olduğu bildirilmiştir. Kanserlerde heterojen ekojenite %60, kapsüler kalınlaşma %20 ve infiltratif kenar varlığı %50 oranında saptanmış ve benign lezyonlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kanlanma paternleri ve kistik alan varlığı ise benign ve malign paratiroid lezyonlarında benzer bulunmuştur (40). İstatistiksel an-

lamlı olmasa da benign lezyonların %1.5'inde kalsifikasyon saptanmışken, malign lezyonlarda bu oran %10 saptanmıştır. Yakın zamanda yayımlanan bir başka çalışmada ise 21 paratiroid kanser, 64 benign paratiroid lezyonun US özellikleri karşılaştırılmış ve kanserlerin boyutlarının belirgin büyük olduğu ve önarka/transvers çap oranının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (41). Ek olarak bu çalışmada heterojen ekojenite, düzensiz şekil, kenar düzensizliği, intranodüler kalsifikasyon, kistik değişiklik, belirsiz sınır ve şüpheli lenf nodu varlığı oranlarının kanserlerde benign lezyonlara göre anlamlı yüksek olduğu bildirilmiştir.

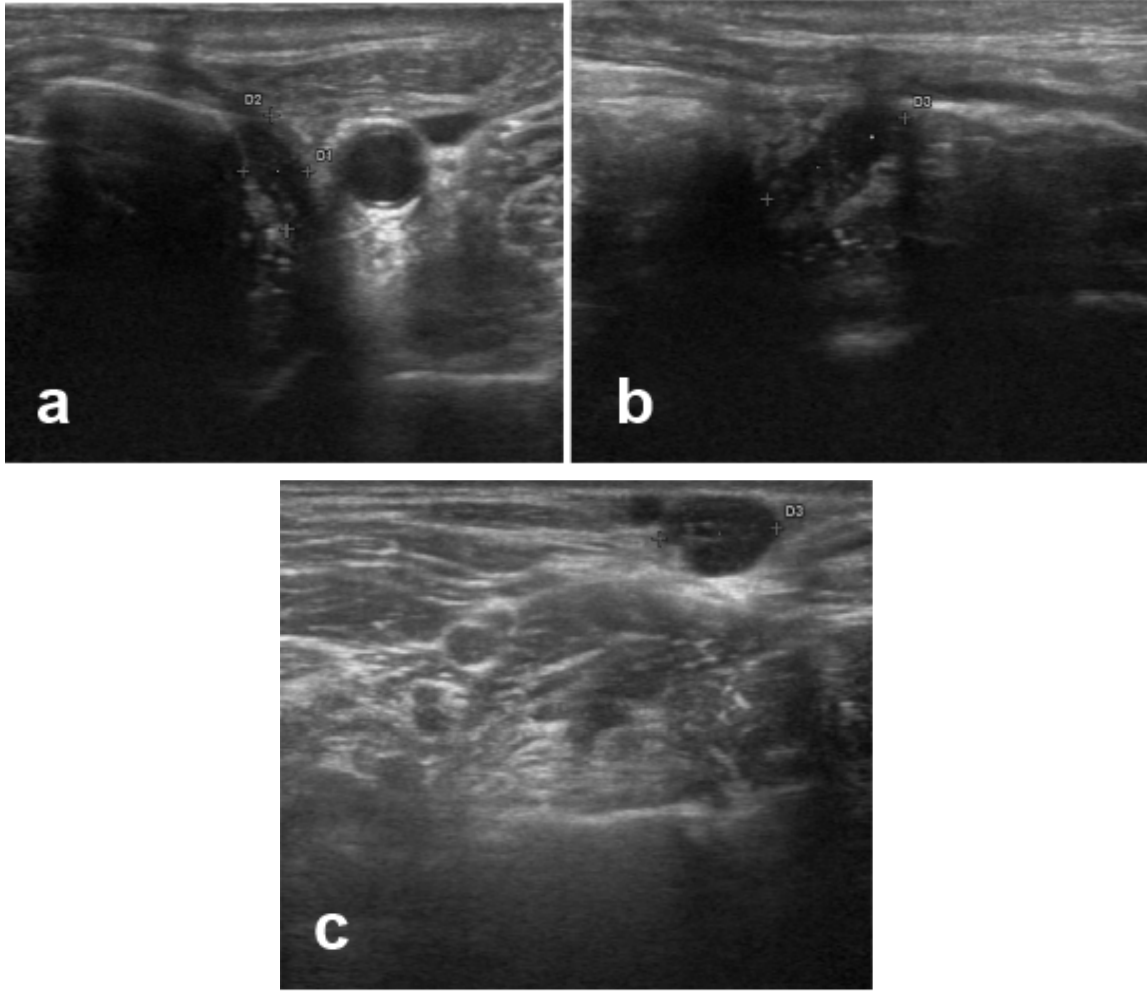
Atipik paratiroid adenomlar (APA) malignite potansiyeli belirsiz paratiroid neoplazmları olarak ifade edilebilir. Klinik özelliklerinin benign adenomlar ile malign paratiroid kanserleri arasında olduğu düşünülmektedir. Çalışmalarda APA'ların

solid büyüme paterni, fibröz bant oluşumu, mitotik aktivite, çevre yumuşak dokuya veya tiroid dokusuna yapışıklık ve hücresel atipi gibi paratiroid karsinomlar ile karışan bir takım atipik histolojik özellikler taşımaları nedeniyle karsinom gelişimine zemin oluşturduğu öne sürülmüştür (42-44). Buna karşın lokal invazyon ve/veya metastaz bulgusu yoktur. Sporadik veya bazı herediter sendromların bir parçası olarak görülebilirler (45). APA ve paratiroid kanserlerin klasik adenomlardan ayrımında kullanılacak tek bir biyokimyasal veya görüntüleme özelliği yoktur. Ancak APA'larda Ca ve PTH seviyelerinin paratiroid hiperplazi ve adenomlardan daha yüksek

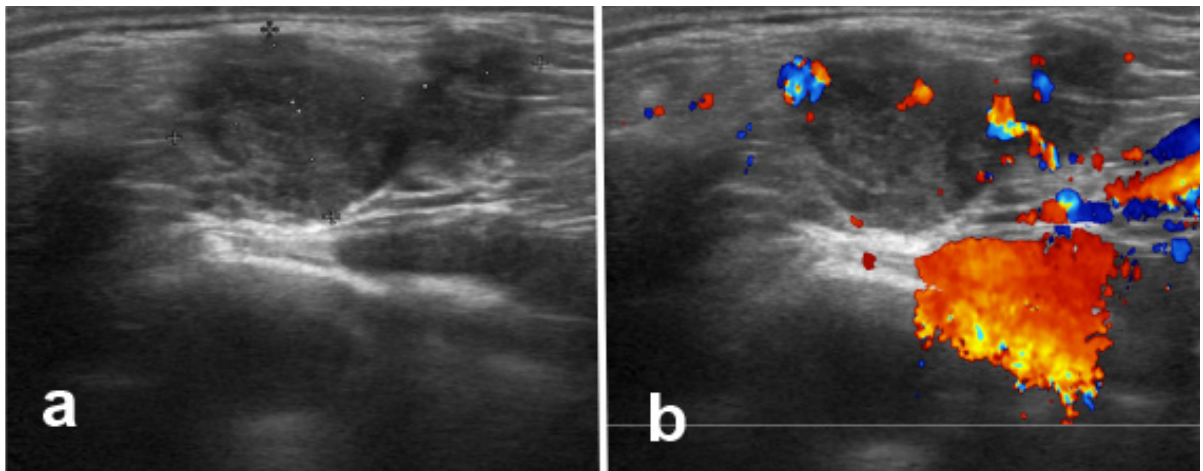
olduğuna ve APA'lardaki Ca değerinin adenom ile karsinomlar arasında bir seviyede olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (43,44,46). Literatürde APA'ların US özelliklerinin incelendiği çok az sayıda çalışma vardır. Bunlardan kliniğimizde yapılan ve 202 adenom, 26 APA ve 17 paratiroid hiperplazi lezyonunun karşılaştırıldığı çalışmada APA'ların ön arka ve transvers çaplarının adenom ve hiperplaziden, longitudinal çaplarının adenomlardan daha büyük olduğu, ve kistik komponent içerme oranının adenomlardan daha fazla olduğu bildirilmiştir (46). Resim 43,44,45,46'da histopatoloji APA saptanan paratiroid lezyonlarının US görünümüleri görülmektedir.



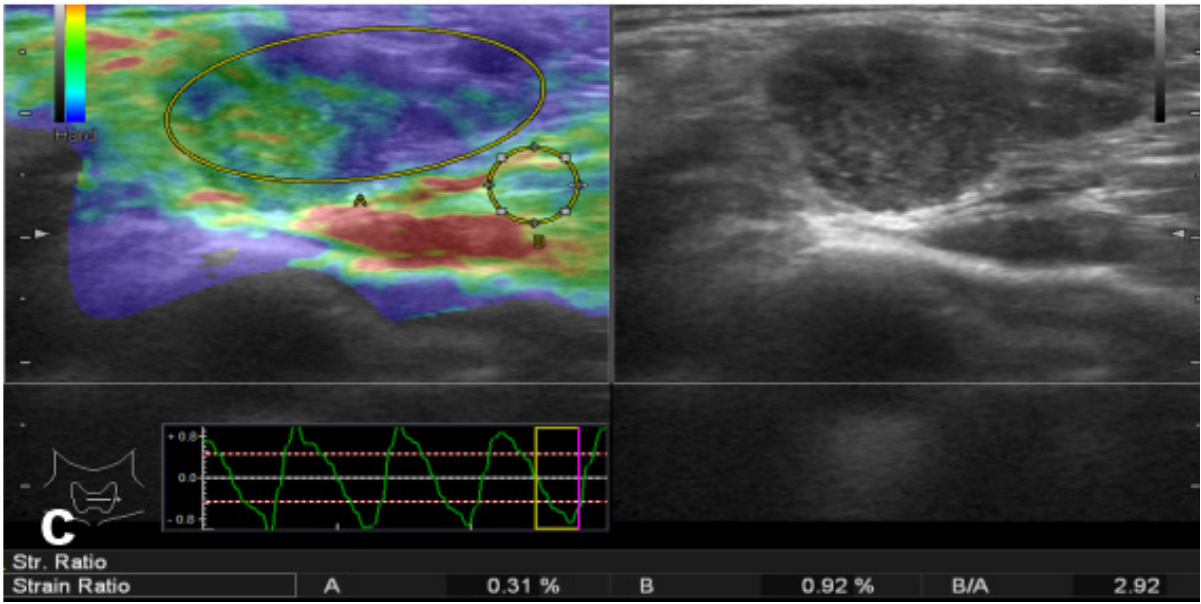
Resim 40: a) Solda sınırları düzensiz içinde makrokalifik alanlar ve fibröz bantlar içeren çevre dokuya infiltrasyonlu yaklaşık 7 cm hiper ve hipoekojen paratiroid karsinom (transvers kesit), b,c) aynı vakada postoperatif nüks görünümü - lezyon pür kistik görünümde ve çevre dokuya infiltrasyonlu (transvers kesit)



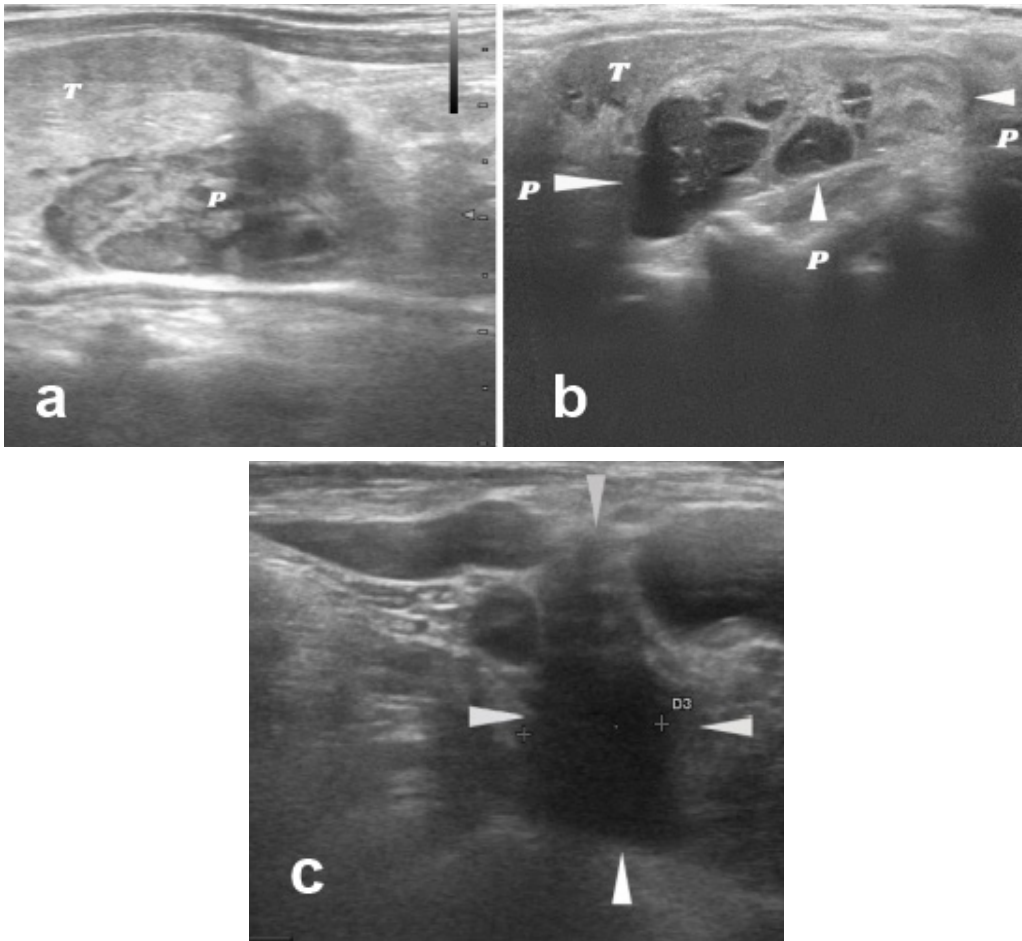
Resim 41: a,b) Total tiroidektomi yapılmış hastada trakeanın hemen yanında makrokalsifik alanlar içeren, çevre dokuya invaze ve belirgin hipoeoik alan olarak görülen paratiroid karsinomu (transvers ve longitudinal kesit), **c)** sol level IV'de paratiroid karsinomu lenf nodu metastazı (longitudinal kesit)



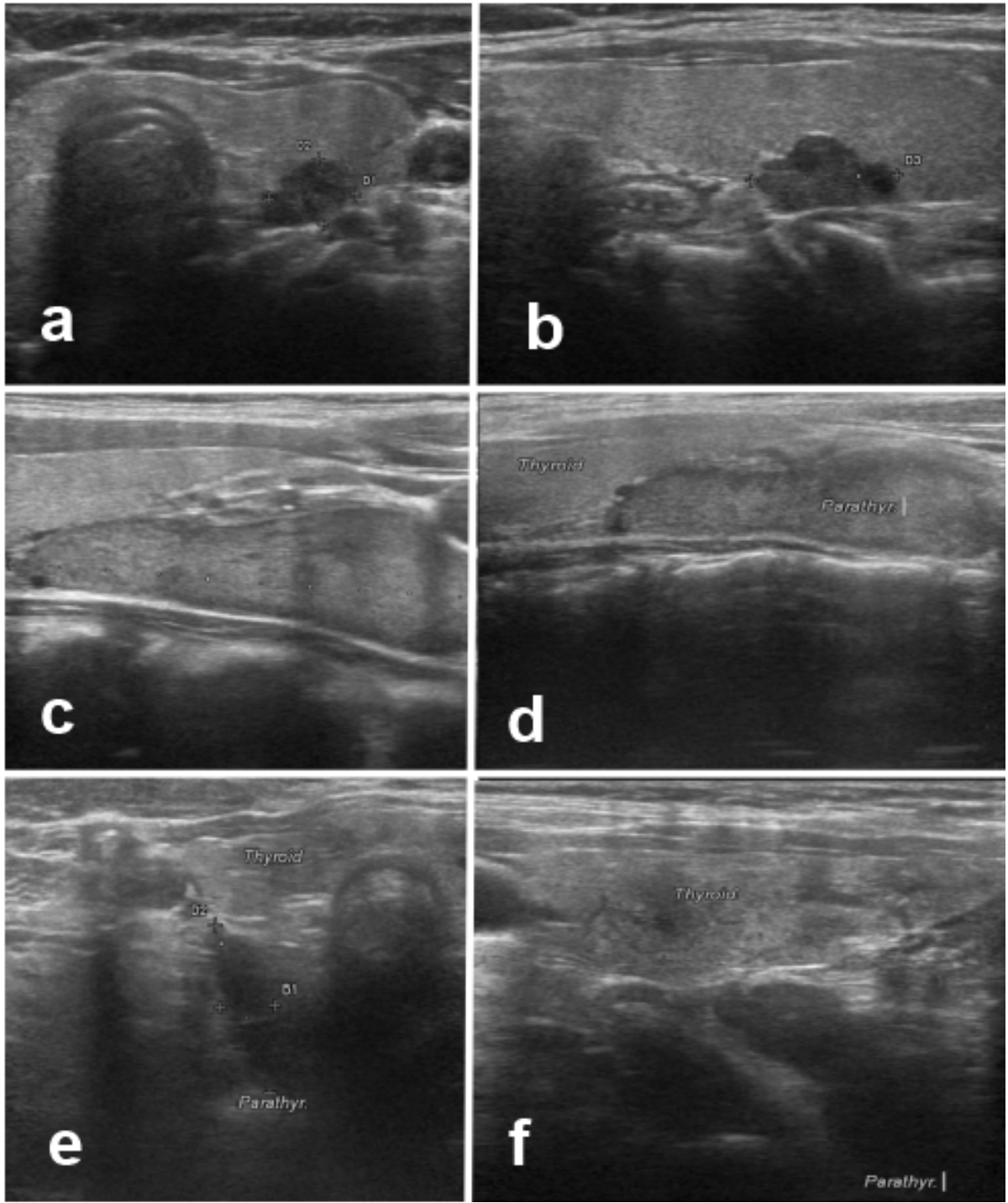
Resim 42: Paratiroid kanserli hastada solda subkutan dokuda metastaz, lezyon belirgin hipoeoik, sınırları düzensiz, çevre dokuya invaze, içinde makro ve mikrokalsifik alanlar mevcut, **a)** longitudinal kesit, **b)** doppler ile kanlanma paterni, **c)** elastosonografi



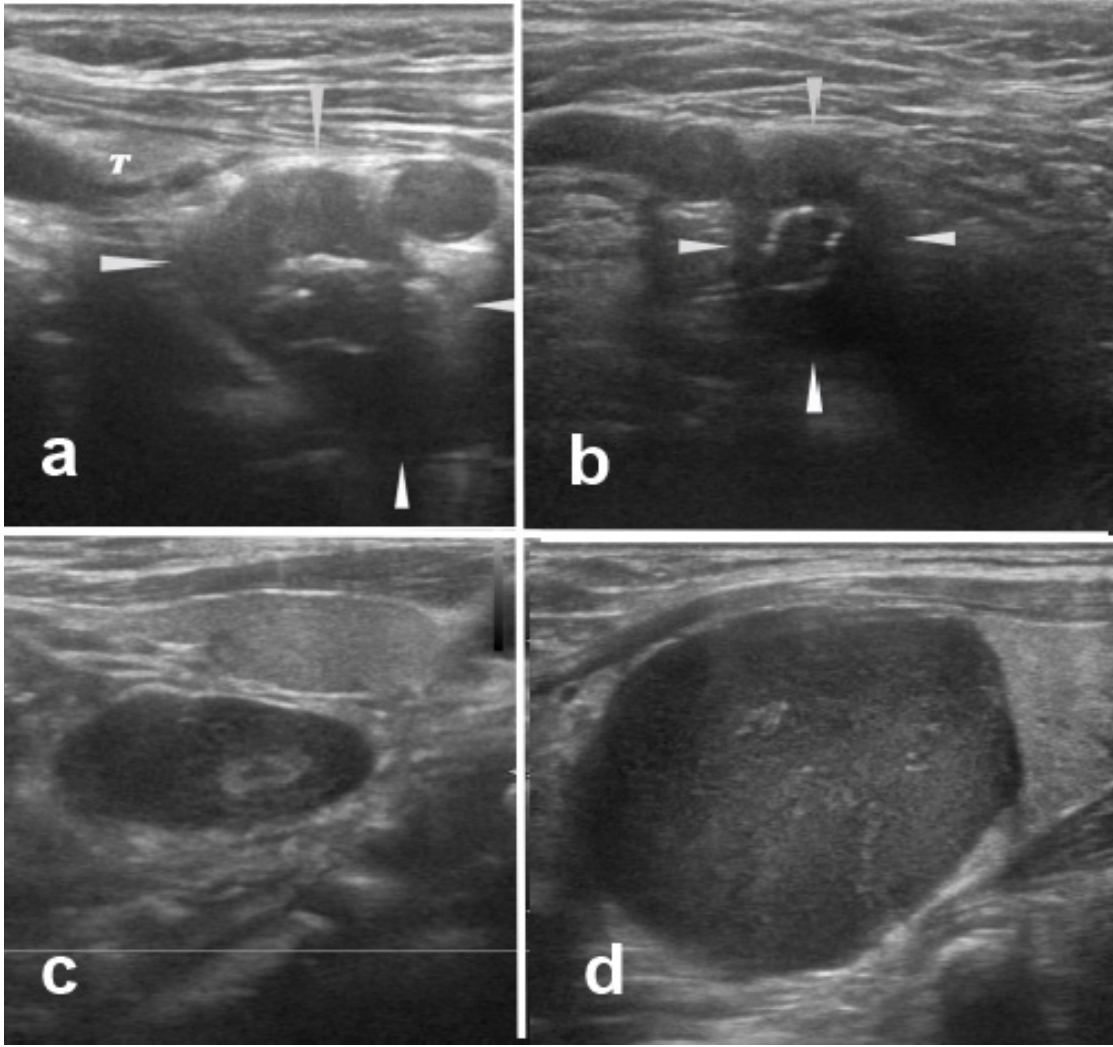
Resim 42: Paratiroid kanserli hastada solda subkutan dokuda metastaz, lezyon belirgin hipoekoik, sınırları düzensiz, çevre dokuya invaze, içinde makro ve mikrokalsifik alanlar mevcut, **a)** longitudinal kesit, **b)** doppler ile kanlanma paterni, **c)** elastosonografi (devamı)



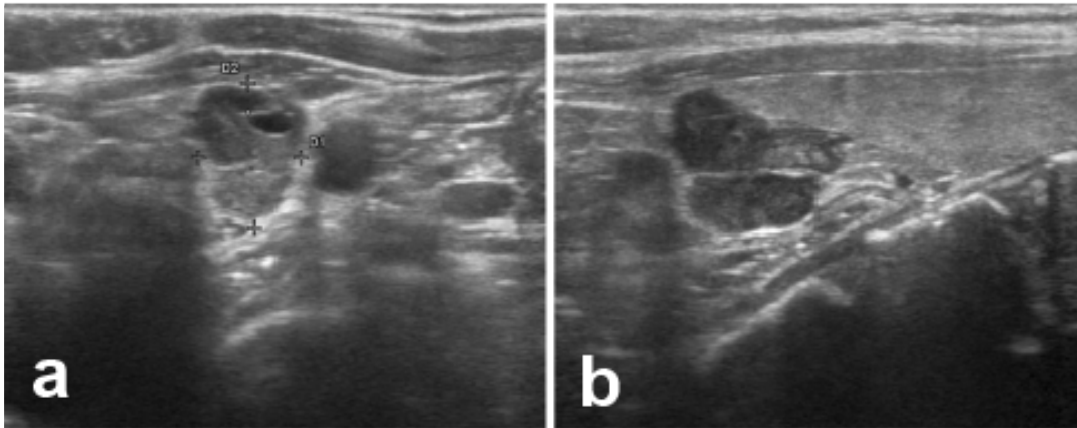
Resim 43: **a)** Sağ inferior posteriorda atipik paratiroid adenom, **b)** Sol posteriorda superiora uzanan fibrotik bantlar ve kistik alanlar içeren izoekoik 5.5 cm atipik paratiroid adenom (oklarla işaretli alan), **c)** Sağ inferiorda vertebraya doğru uzanan, düzensiz sınırlı, ileri derecede hipoekoik, 5 cm atipik paratiroid adenom (longitudinal aks) (oklarla işaretli alan)



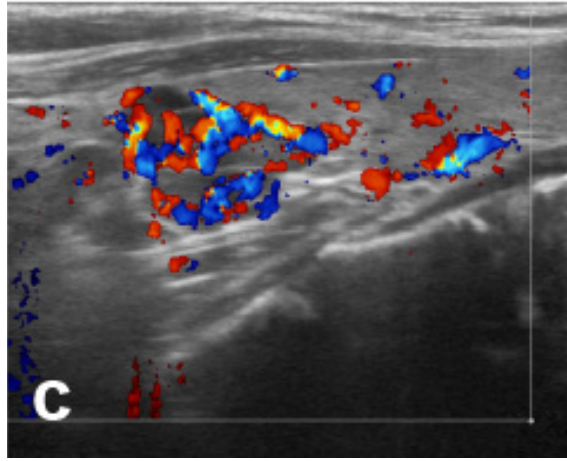
Resim 44: a,b) Sol arka posteriorda %25'den az kistik alan içeren atipik paratiroid adenom (transvers ve longitudinal kesit), **c,d)** Sol inferior-inferior posteriorda küçük kistik alanlar ve ince fibröz bantlar içeren etrafı hipokoik halolu kendisi izohipoekoik 5 cm atipik paratiroid adenom (transvers ve longitudinal kesit), **e,f)** sağ orta posteriordan vertebraya doğru ilerleyen atipik paratiroid adenom (transvers ve longitudinal kesit)



Resim 45: a,b) sağ inferiorda içinde yumurta kabuğu şeklinde makrokalsifikasyon içeren atipik paratiroid adenom, c) sol inferior posteriorda içinde hiperekojen ve kistik alan içeren 4 cm atipik paratiroid adenom, d) sol inferiorda hiperekojen alanlar ve ince fibröz bantlar içeren 4 cm küresel atipik paratiroid adenom



Resim 46: Sol inferiorda kistik alanlar ve fibröz bant içeren izohipoekoik atipik paratiroid adenom a) transvers kesit, b) longitudinal kesit, c) kaotik kanlanma



Resim 46: Sol inferiorda kistik alanlar ve fibröz bant içeren izohipoekoik atipik paratiroid adenom **a)** transvers kesit, **b)** longitudinal kesit, **c)** kaotik kanlanma (devamı)

Ultrasonografinin Paratiroid Lezyonlarının Tanısında Yeri

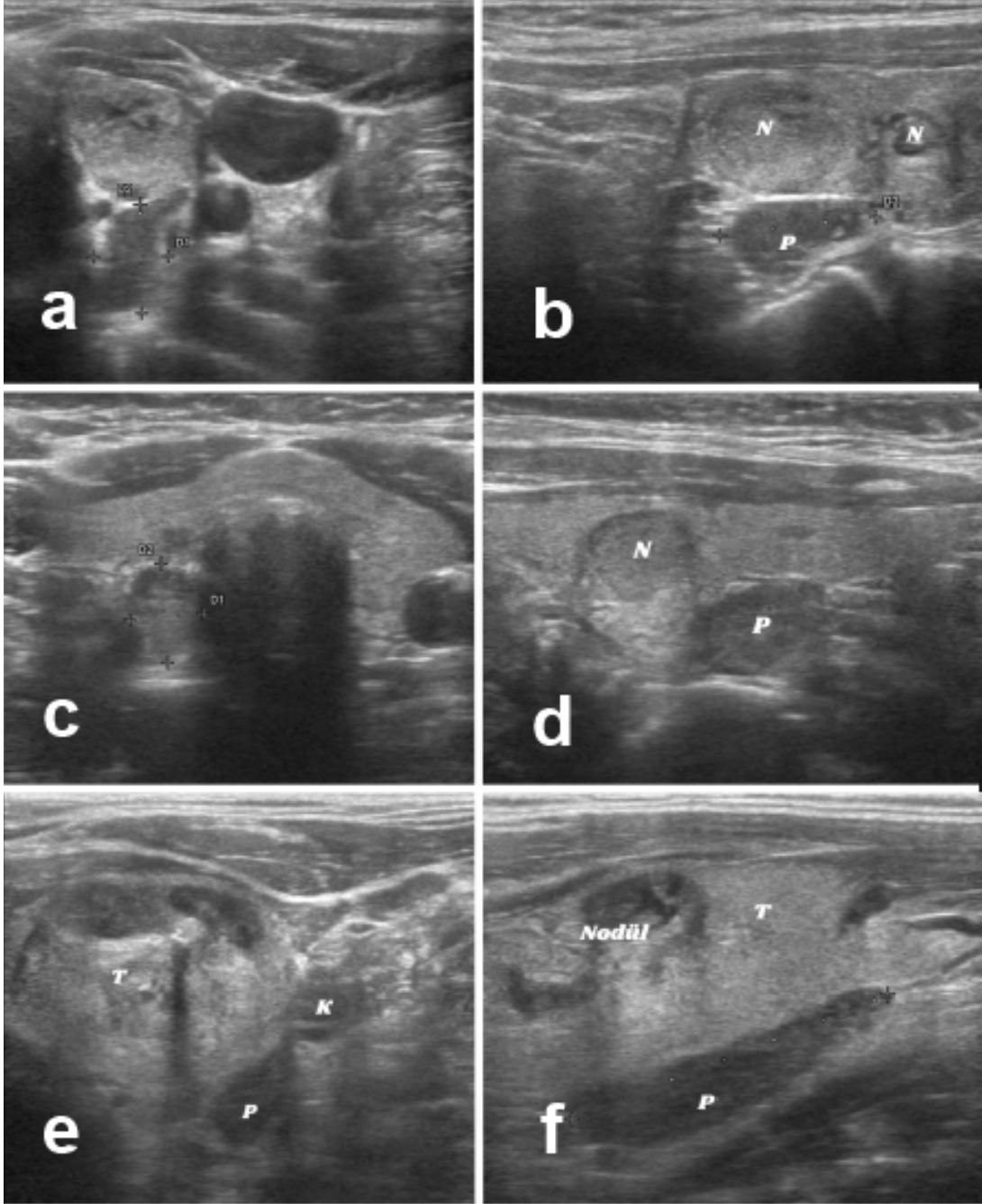
Çalışmalarda US'nin paratiroid adenomları saptamadaki sensitivitesi %65-97 ve spesifitesi %88-97 arasında bildirilmiştir (11,25,37). Paratiroid lezyonlarının görüntülenmesinde sıklıkla kullanılan bir diğer yöntem olan 99m Tc sestamibi sintigrafinin ise sensitivitesi %68-95 arasındadır (47). 2017'de yayımlanan ve 12 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde US sensitivitesi %80, spesifitesi %77, 99m Tc sestamibi sintigrafinin sensitivitesi %84, spesifitesi %87 olarak bildirilmiştir (48). Bu iki yöntemin birlikte kullanılması ile lezyon veya lezyonların lokalizasyonu daha yüksek doğrulukla yapılabilir (49-52). Ektopik yerleşimli lezyonların, özellikle arkada, retrofaringeal bölgede, intratorasik alanda yerleşen adenomlar ve hiperplazilerin saptanması güç olabilir. Yapılan bir çalışmada US ile saptanmayan ve Tc 99m sestamibi ile lokalize edilen paratiroid adenomlarının %58'inin arka yerleşimli olduğu bildirilmiştir (53). Hiperparatiroidili hastaların %10-15'inde çoklu bez hastalığı görülür ve cerrahi yaklaşımı değiştirdiği için bu lezyonların preoperatif saptanması önemlidir (54). Adenomlarda görece yüksek olan US sensitivitesi paratiroid hiperplazilerde ve çift adenom varlığında belirgin olarak azalmaktadır. Hacıyanlı ve ark yaptığı çalışmada çift adenom olan 21 hastada preoperatif US sensitivitesi %40, Tc 99m

sestamibi sensitivitesi %30, her iki yöntem birlikte kullanıldığında sensitivite %60 olarak bildirilmiştir (55). 20.000'den fazla hastanın alındığı bir metaanalizde ise US sensitivitesi tek adenomlarda %78.5 iken çift adenomlarda %16.2 ve çoklu bez hastalığında %34.9 olarak bildirilmiştir (56). Literatürde US'nin çoklu bez hastalığında sensitivitesi %15-35 arasında değişmektedir (54).

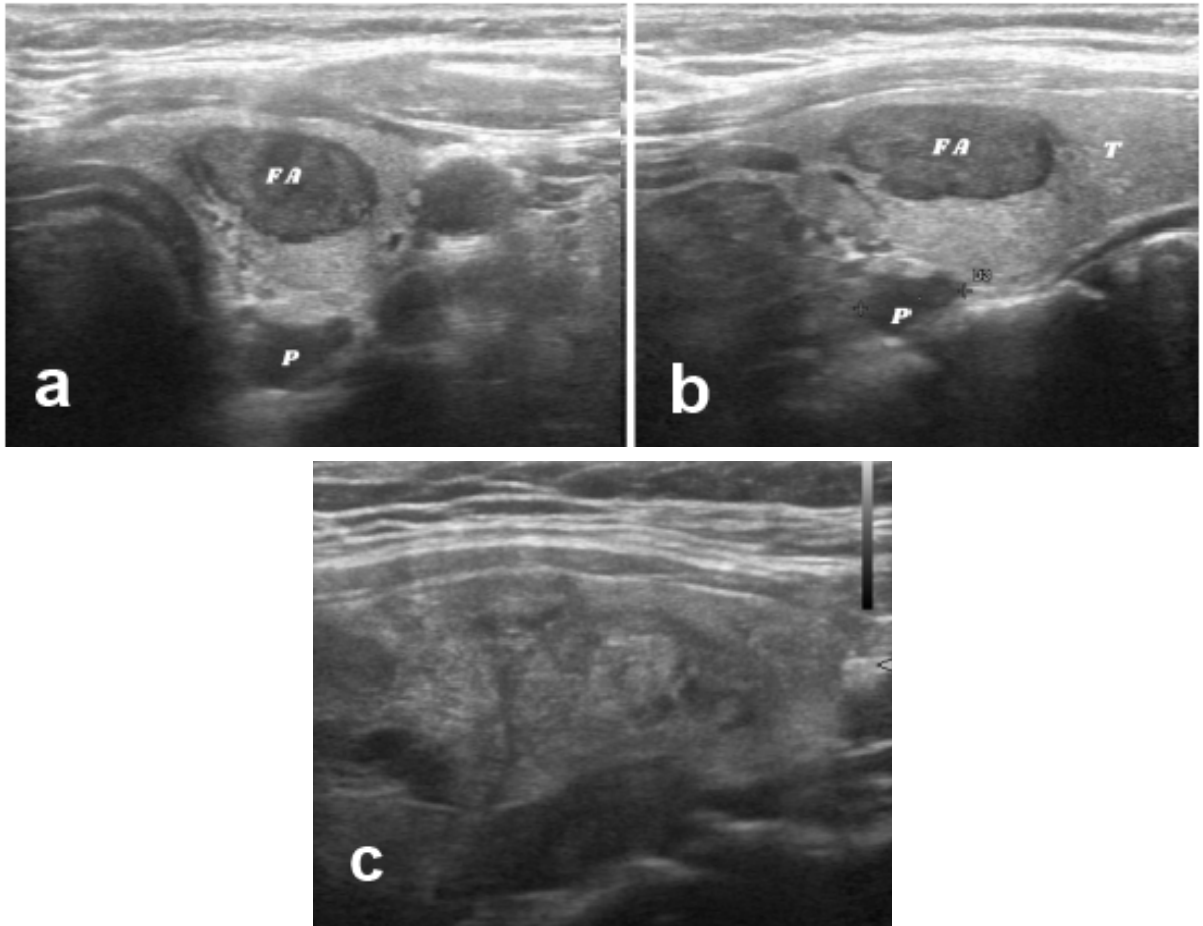
Lenf nodu, egzofitik tiroid nodülü, lipom, vasküler yapılar, metastatik tiroid kanseri gibi birçok servikal veya mediastinal yapı paratiroid adenom ile karışabilir (37). Paratiroid lezyonlarla en çok karışan yapılardan biri servikal lenf nodlarıdır. Özellikle hastada eşlik eden lenfositik tiroidit varsa servikal bölgede lenf nodları belirgin olabilir ve paratiroid lezyonlarla karıştırılabilir (6). Benign lenf nodlarını paratiroid lezyonlardan ayırmak için bazı özellikler yardımcı olabilir. Ekojenik yağlı bir hilus benign lenf nodu düşündürmelidir. Doppler görüntüleme lenf nodları küçük hiler damarlarla kanlanırken, paratiroid adenomlarda daha çok polar ve periferik kanlanma paterni görülür (32,57). Bununla birlikte yağlı hilusu veya periferik vaskülaritesi kaybolmuş morfolojik olarak anormal lenf nodlarını ayırtmak zor olabilir. Eğer lezyon common karotid arter lateralindeyse paratiroid adenom olma ihtimali çok düşüktür.

Paratiroid patolojilerinin US görüntülenmesini etkileyen diğer bir önemli durum eşlik eden tiroid patolojileridir. Yapılan çalışmalarda tiroid hastalığı varlığında US sensitivitesinin %100'den %84-93'e, pozitif prediktif değerinin de %100'den %84'e düştüğü gösterilmiştir (58). Tiroid nodül

varlığı, özellikle büyük ve multiple nodüller varsa, anatomi değişeceğinden ve posteriordaki nodüller paratiroid lezyonlar ile karıştırılabileceğinden ultrasonografik değerlendirme zorlaşır (Resim 47,48).



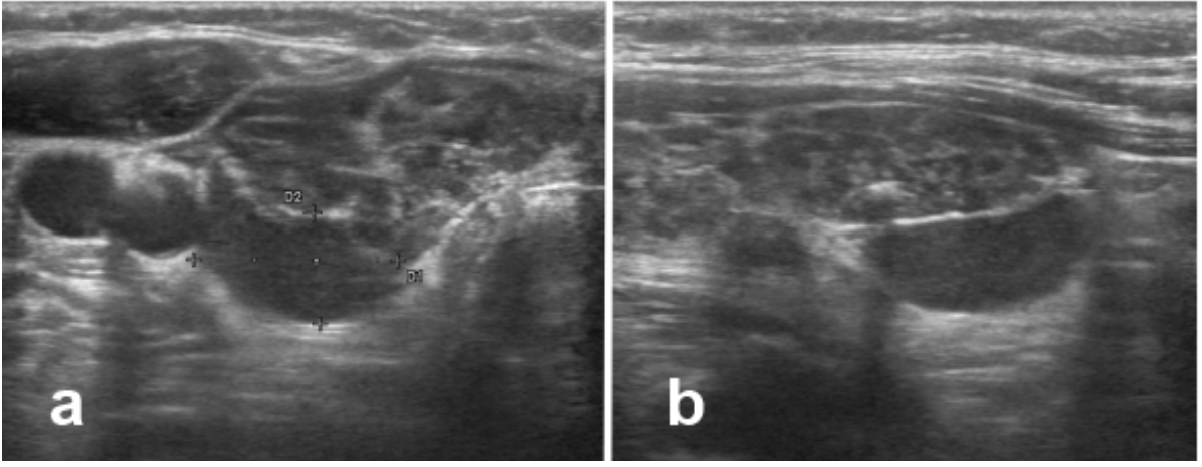
Resim 47: a,b) Sol tiroid lobunda nodüller ve sol inferior posteriorda paratiroid adenom (transvers ve longitudinal kesit), **c,d)** Sağ tiroid lobu orta medialde nodül ve sağ orta posteriorda paratiroid adenom (transvers ve longitudinal kesit), **e,f)** Sol tiroid lobunda solid-kistik karmaşık nodül ve sol inferior posteriorda paratiroid adenom (transvers ve longitudinal kesit), **N:** nodül, **P:** paratiroid, **T:** tiroid bezi



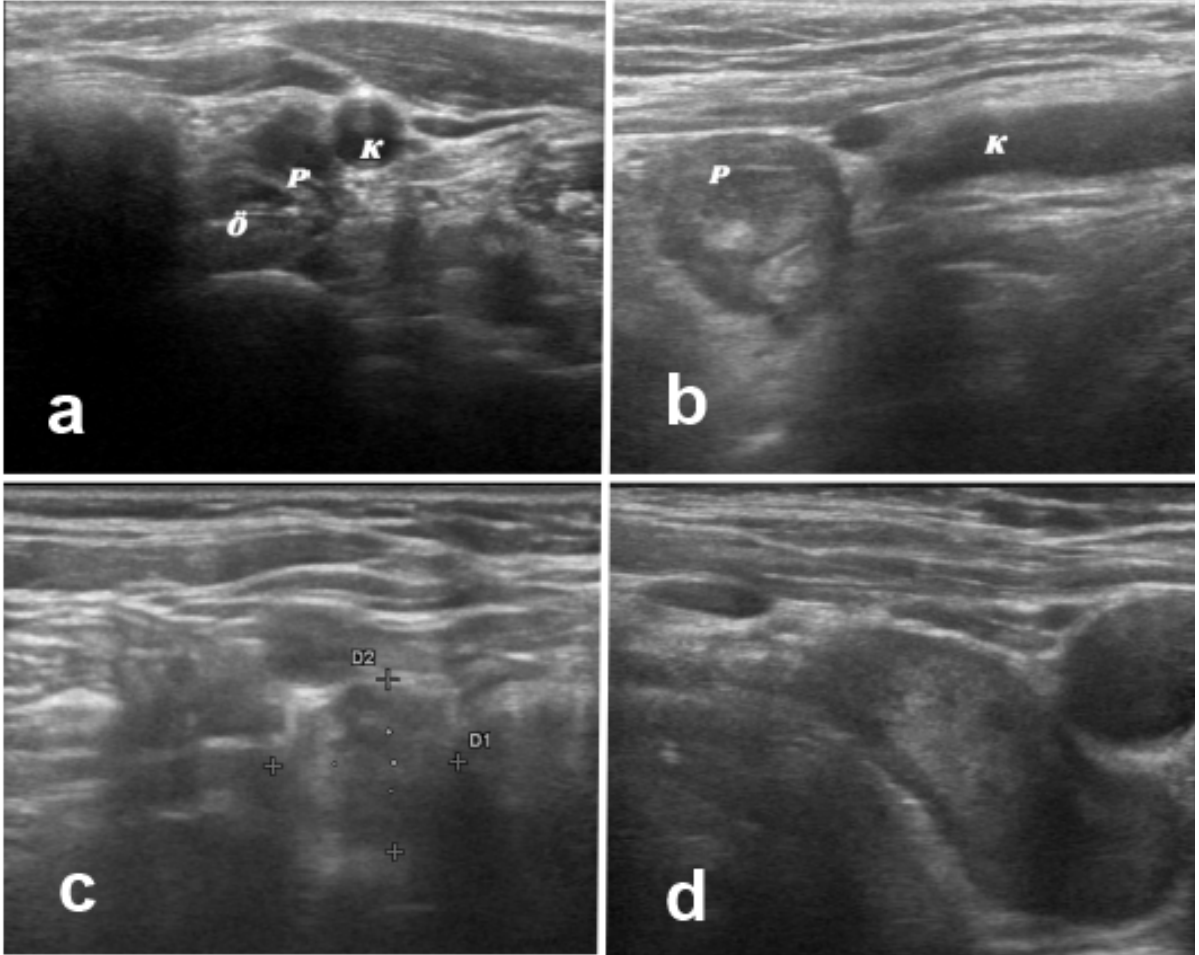
Resim 48: a,b) Sol tiroid lobunda tiroid nodülü (patoloji folliküler adenom) ve sol orta posteriorde paratiroid adenom (transvers ve longitudinal kesit), **c)** Sağ tiroid lobunda tiroid nodülleri ve sağ orta posteriorde paratiroid adenom (longitudinal kesit)

Tiroid bezinin arka kısmında yer alan nodüller yanlışlıkla intrakapsüler paratiroid adenomu olarak yorumlanabilir. Bu durumda yine paratiroid adenomların tipik kanlanma paterni yardımcı olabilir. Yakın zamanda Lu ve ark tarafında yapılan çalışmada US ile paratiroid olduğu düşünülen 108 lezyonun 6'sında yanlış pozitiflik bildirilmiştir (25). Patolojik olarak bu lezyonların 2'sinin foliküler adenom, birinin PTK, birinin nodüler guatr, birinin normal paratiroid dokusu ve birinin servikal lenf nodu olduğu saptanmıştır. Foliküler tümör ve benign nodülün yanlışlıkla paratiroid olarak değerlendirilmesinin nedeni olarak da lezyonların tiroid bezinin arka tarafında yer alması ve dışarıya doğru büyümüş olmaları gösterilmiştir.

tir. PHPT olan 212 hastanın alındığı bir çalışmada eşlik eden tiroid hastalığı varlığında normal tiroid varlığına kıyaslandığında US'nin sensitivitesinin %75'den %46.7'ye düştüğü bildirilmiştir (59). İntratiroidal paratiroid adenomlarının tiroid nodüllerinden her zaman ayrılması mümkün değildir. Bu durumda ince iğne aspirasyon (İİA) yıkama ile lezyonun Tg ve PTH değerlerinin incelenmesi ve sitolojik değerlendirme ayırıcı tanıda yardımcı olabilir (13). Ayrıca, tiroidektomi ya da kronik tiroidit gibi boyun anatomisinin değiştiği ve tiroid bezinin yapı ve ekojenitesinin bozulduğu durumlarda paratiroid bezlerin değerlendirilmesi zorlaşabilir (Resim 49,50) .



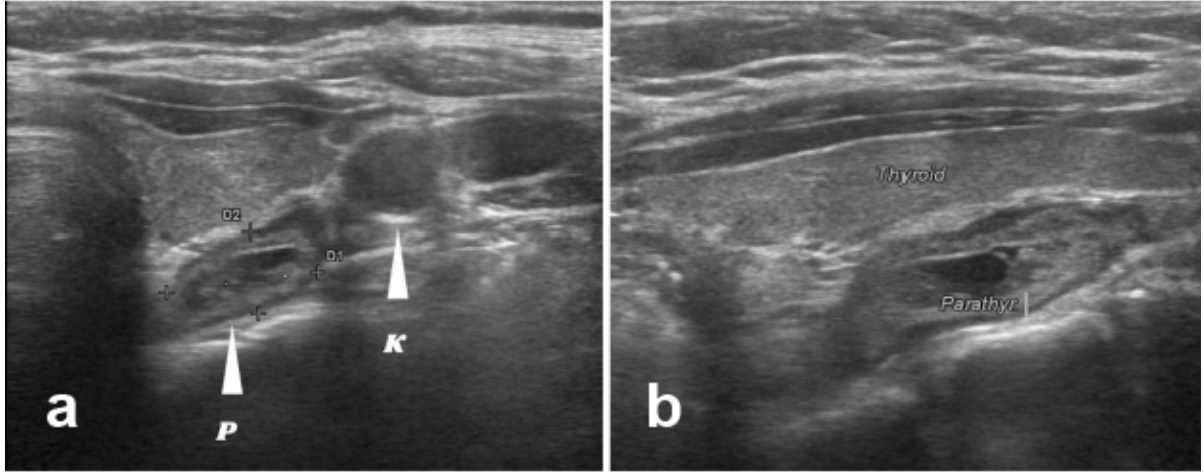
Resim 49: a,b) Hashimoto tiroiditi ile birlikte sağ inferior posteriorda paratiroid adenom (transvers ve longitudinal aks)



Resim 50: a) Total tiroidektomize hastada solda paratiroid adenom, özefagus ve karotis görünümü (transvers kesit) **b)** Total tiroidektomize hastada sol inferiorda paratiroid adenom, **c,d)** Total tiroidektomize hastada sağda hipoekoik halolu hiperekojen 4 cm paratiroid adenom (transvers ve longitudinal kesit)

Üst tiroid loblarına bitişik paratiroid bezler tiroid bezi ile benzer ekojenitede olabilir ve bu nedenle gözden kaçabilir. Sadece transvers aksda inceleme yapıldığında prevertebral kaslar, venler veya özefagus, paratiroid adenom ile karışabilir. Longitudinal bir inceleme ile ayırt etmek müm-

kündür. Başın bir taraftan bir tarafa çevrilmesi ve yutkunma ile özefagusun hareket etmesi ayırt etmeye yardımcı olur. Resim 51'de özefagus görünümünü taklit eden kistik komponentli bir paratiroid adenom görülmektedir.



Resim 51: a,b) Sol orta posteriorda özefagus görünümünü taklit eden içinde %25'den az kistik alan içeren izoekoik adenom (transvers ve longitudinal kesit)

Paratiroid Elastosonografisi

Dokuların sertliğinin değerlendirilmesi prensibine dayanan elastosonografi (ESG) paratiroid lezyonlarda kullanımı nispeten daha yeni bir tekniktir. Elastisite; bir dokunun, uygulanan dış bir güç ile deforme olabilme ve dış güç ortadan kaldırıldığında orijinal şekil ve boyutuna gelebilme yeteneğidir. Doku deformasyonu, dokunun sertliği ile ters orantılıdır. Genel olarak, yağ dokusu kolay deforme olurken fibröz veya kanser dokuları yağ ve kasa göre ilk durumlarına daha geç dönerler.

Baskıdan etkilenme derecesi iki metotla değerlendirilebilir; bunlardan birinde bası manuel olarak dıştan uygulanır, diğesinde US transducer ile cihazın kendisi bası uygular. Manuel bası uygulanan gerçek zamanlı elastografide sert objeler uygulanan basınca karşı komprese olmadan yer değiştirirken, yumuşak dokular kompresyon sırasında deforme olur. Manuel bası uygulama sırasında prob, incelenecek bölge üzerine konularak ritmik baskı yapılır. Uygulanan baskı cihaz

üzerinde 1 ile 5 arasında değişen bir skalada gösterilir. ESG değerlendirme için uygun olan baskı düzeyi 3-4 olmalıdır. ESG ile elde edilen görüntüler bir renk skalasına göre sınıflandırılır ve ilgi alanındaki bölgenin ESG skoru belirlenir. Bu renk skalası için genellikle Itoh ve ark tarafından geliştirilmiş olan skala kullanılmaktadır. Bu skalada lezyon, renklenmesine göre 1 ile 5 arasında değişen gruplardan birine dahil edilir. ESG skoru olarak adlandırılan bu gruplandırma 1'den 5'e doğru gittikçe lezyonun sertliğinin arttığı anlamını taşır (60). Renklendirme ile elde edilen bilgiler kalitettir. Doku sertliğinin aynı bölgede başka bir sağlıklı doku ile kıyaslanarak değerlendirildiği strain elastografi ile yarı-kantitatif veri elde edilebilir.

Son yıllarda kullanıma giren shear-wave elastografi (SWE) ile dış kompresyon yerine US probu ile dokuya kısa süreli (0,03-0,4 ms), yüksek güçlü (frekans 2,67 MHz) akustik itici radyasyon kuvveti (ARFİ) uygulanmaktadır. Bu nedenle daha az kullanıcı bağımlı olduğu söylenebilir.

(61). Kuvvetin dokuda oluşturduğu yer değiştirmelere “shear wave” adı verilir. “Shear wave” hızı, dokunun sertliği ile doğru orantılıdır ve SWE ile oluşturulan dalgaların dokuda ilerleme hızı ölçülmektedir. Bu yöntemle elde edilen sonuçlar renk haritası, oran veya değer (m/s veya kilopaskal) şeklinde belirtilebilir. Probdan gönderilen ARFI yayılma hızı sert dokularda daha fazla iken yumuşak dokularda daha yavaştır. 2D-Shear Wave Elastography (2D-SWE) ise tek bir fokal bölge yerine multiple fokal bölgelerde daha hızlı bir şekilde mekanik vibrasyon oluşmasını sağlar. Bu şekilde silindiriğe yakın bir dalga konisi elde edilir. ESG kalitatif bir metodken ARFI görüntüleme ve 2D-SWE kantitatif değerlendirme sağlar.

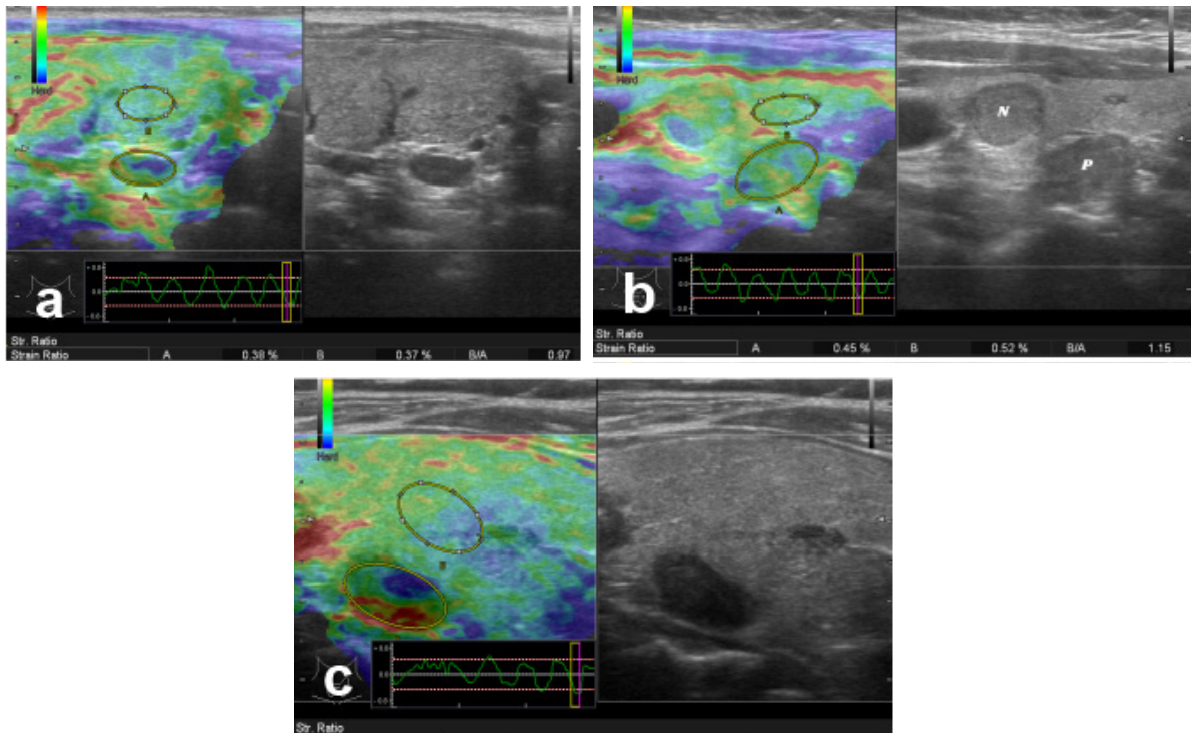
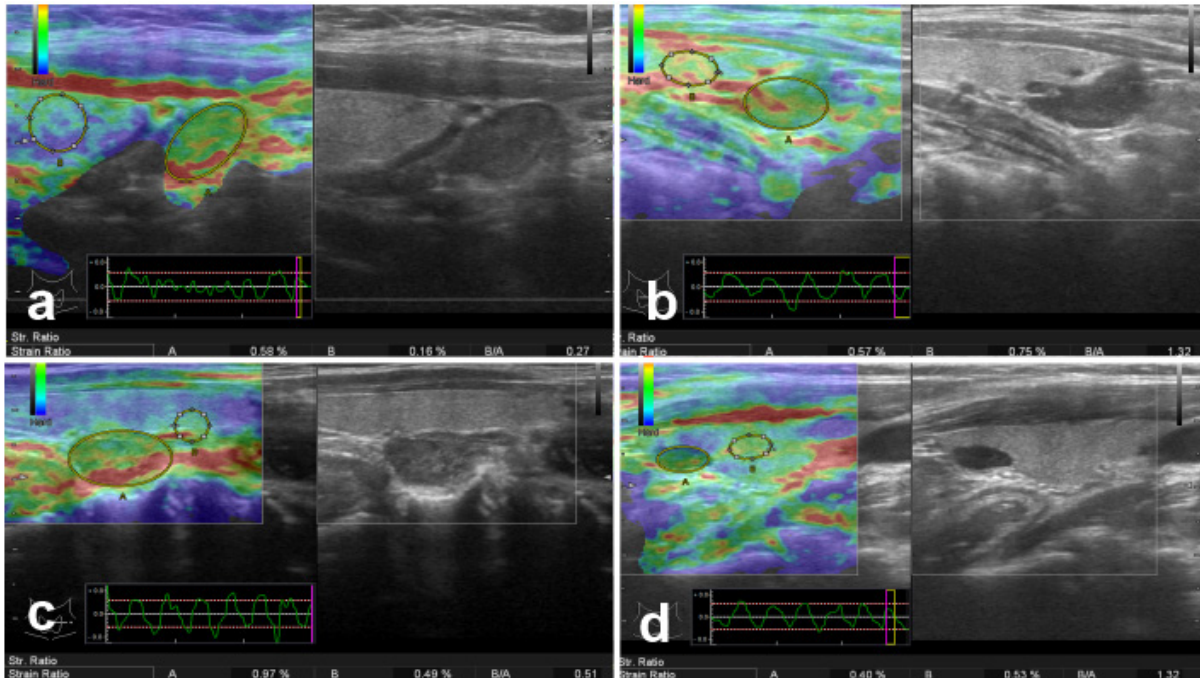
Elastosonografinin paratiroid adenomların tiroid nodülünden veya paratiroid hiperplaziden ayırımında kullanılabileceğine dair veriler giderek artmaktadır (62-64). Adenomlar içerdikleri yağ dokunun daha düşük olması nedeniyle paratiroid hiperplazilere göre daha sert olma eğilimindedir. Ayrıca fibröz bir kapsül varlığı da sertliğini arttırabilir. Elastografinin paratiroid patolojilerinde kullanıldığı ilk çalışma olan ve 2012’de yayımlanan Ünlütürk ve ark.nın yaptığı çalışmada 72 hasta alınmış, paratiroid adenomlarının sert lezyonlar olduğu ve hiperplazilerin sertliklerinin daha düşük, elastisiteilerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (65). Bu konuda en geniş serilerden biri olan ve merkezimizde yapılan çalışmada 230 hastada 245 paratiroid lezyonu değerlendirilmiştir (46). Histopatolojik olarak kanıtlanmış 202 paratiroid adenom, 26 atipik paratiroid adenom ve 12 hiperplazinin ESG skorlarının ve strain indekslerinin karşılaştırıldığı bu çalışmada hiperp-

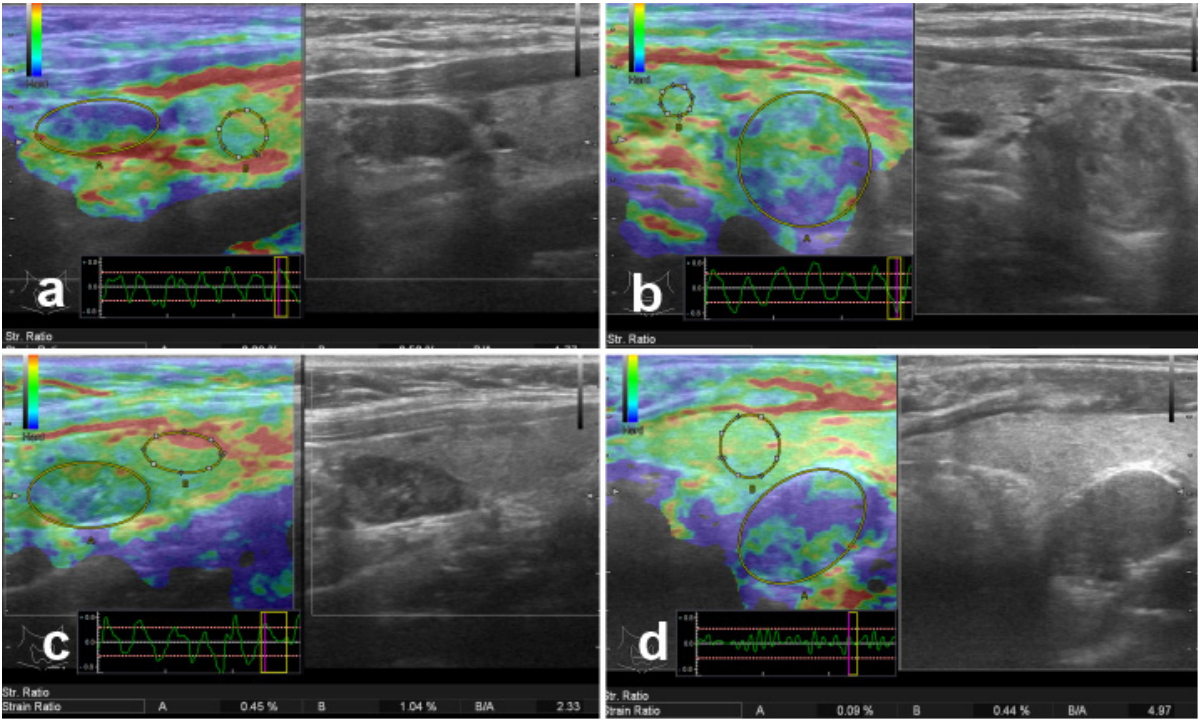
lazilerin %52.9’unun, adenomların %41.5’inin ve atipik adenomların %26.9’unun skor 1 olduğu görülmüştür. Patolojik tanılarına göre strain indeks değerlerinde anlamlı fark görülmüş ve hiperplazilerin en düşük, atipik adenomların en yüksek strain indekse sahip olduğu saptanmıştır.

Genel kanı yağ dokuda azalma nedeniyle paratiroid adenomların tiroid parankim veya nodüllerine göre daha sert olduğu yönünde olsa da adenomlarla tiroid dokusunun ESG sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda adenomların tiroid parankimine veya tiroid nodüllerine göre daha yumuşak olduğu bildirilmiştir (66-68). Buna karşın adenomların tiroid parankimi ve benign tiroid nodüllerine göre daha sert, ancak malign nodüllere göre daha yumuşak olduğunu bildiren çalışmalar da vardır (54, 64,65,69). Yakın zamanda yapılan ve 20 paratiroid adenomunun değerlendirildiği bir çalışmada adenomların elastisitesinin hem tiroid hem de çevre kas dokudan daha düşük olduğu ve SWE’nin tanısal değerinin strain elastografiye göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (64).

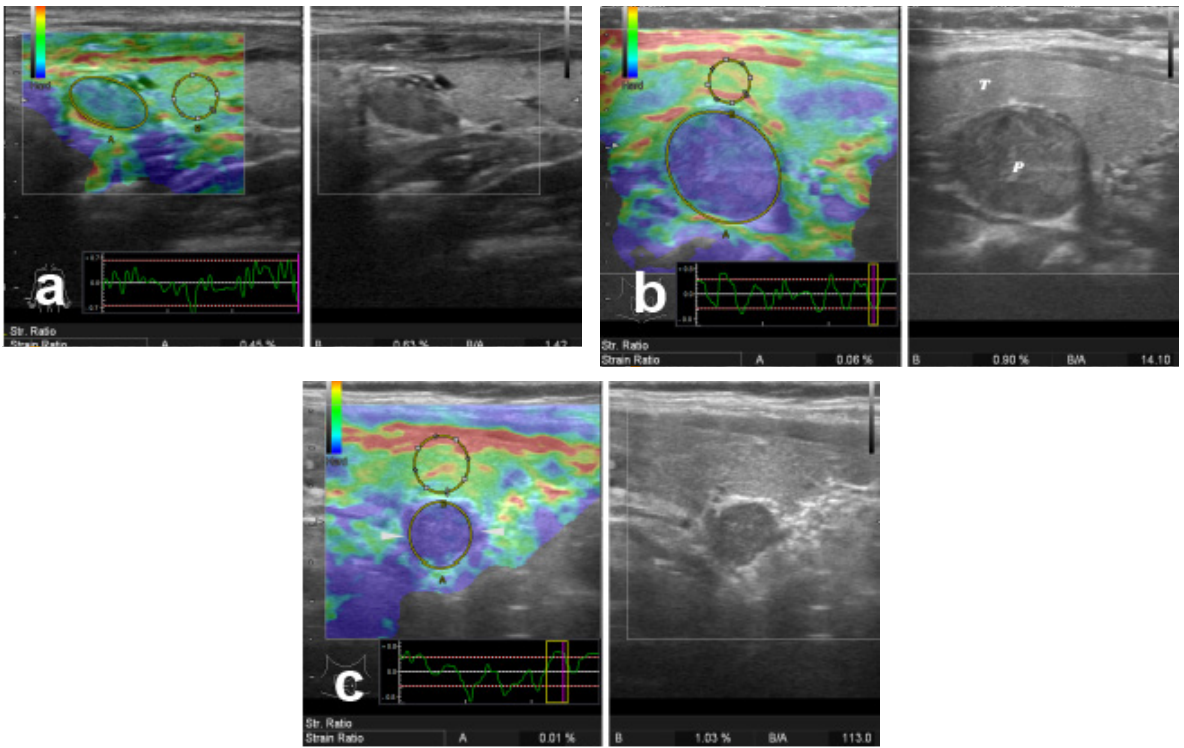
Paratiroid adenomlar ile lenf nodlarının karşılaştırıldığı çalışmalar adenomların benign lenf nodlarına göre daha sert olduğu yönündedir (70,71). 54 paratiroid adenoma, 33 paratiroid hiperplazinin ve 31 servikal lenf nodunun alındığı bir çalışmada adenomların hiperplazilerden ve lenf nodlarından daha sert yapıda olduğu bulunmuştur (72).

Resim 52,53,54,55,56,57’de paratiroid lezyonlarında farklı elastosonografi skorları gösterilmiştir.

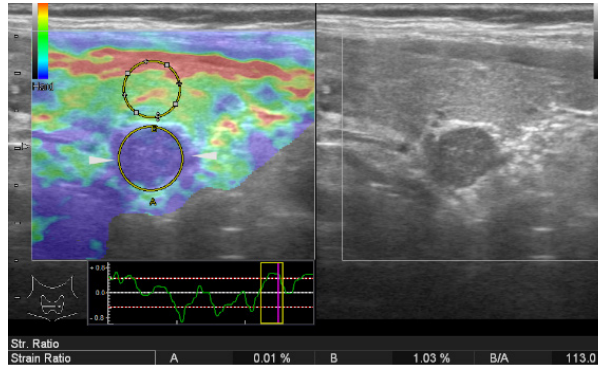




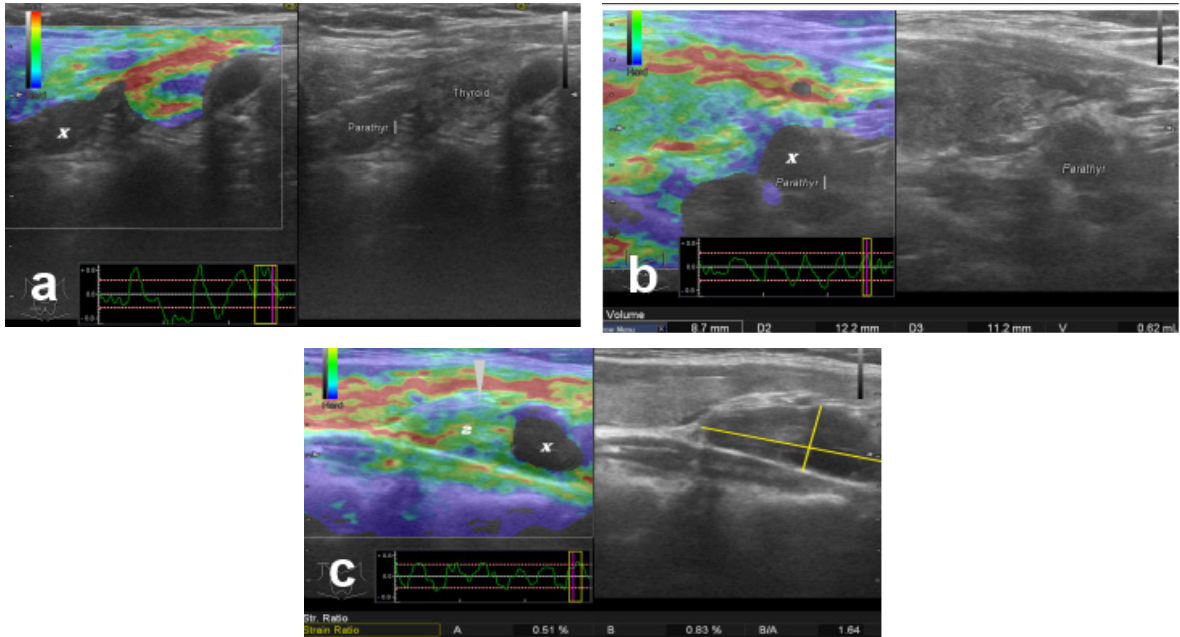
Resim 54: a) Sağ superior elastasonografi skoru 3 olan paratiroid adenomu, b) Sağ inferior elastasonografi skoru 3 olan paratiroid adenomu, c) Sağ superior posterior elastasonografi skoru 3 olan paratiroid adenomu, d) Sağ orta posterior elastasonografi skoru 3 olan paratiroid adenomu



Resim 55: a) Sol inferior elastasonografi skoru 4 olan paratiroid adenomu, b) Sağ orta posterior elastasonografi skoru 4 olan paratiroid adenomu, c) Sol orta posterior elastasonografi skoru 4 olan paratiroid adenomu



Resim 56: Sol orta posteriorda elastasonografi skoru 5 olan paratiroid adenomu (skor 4 olan ve tamamen sert olarak elastasonografik görünüm içeren lezyonun çevre dokusunun da aynı sertlikte devam etmesi skor 5 olarak ifade edilmektedir).



Resim 57: a) Sol inferiorda elastasonografik olarak renklenmeyen paratiroid adenomu – skor X, **b)** Sağ inferiorda elastasonografik olarak renklenmeyen paratiroid adenomu – skor X, **c)** Sol superiorda elastasonografik olarak skor 2 ve skor x (renklenmeyen) alanlar içeren paratiroid adenomu

Paratiroid Lezyonlarında İnce İğne Aspirasyonu

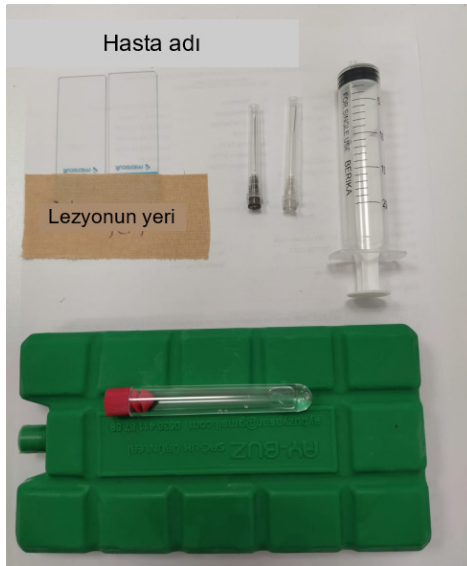
Preoperatif olarak daha kesin bir lokalizasyon gerekiyor veya US ile lezyonun paratiroid kökenli olup olmadığı şüpheli ise US eşliğinde İİA yapılarak alınan örnekten PTH yıkama ve sitolojik değerlendirme yapılabilir. 1.5 cm'den büyük US özellikleri adenom ile uyumlu soliter lezyonlarda biyopsi gerekli değildir. Bilateral veya multiple lezyonu olan, daha önce başarısız cerrahi öykü-

sü olan, Tc 99m sintigrafi ile lezyon saptanamayan, atipik lokalizasyonda görülen, intratiroidal yerleşim düşünülen, eşlik eden MNG olan hastalarda kullanılabilir. Özellikle daha önce tiroid veya paratiroid cerrahisi geçirmiş hastalarda ve ektopik yerleşim düşünülüyorsa bu işlem faydalı olacaktır. Bu yöntemin güvenilir ve lezyonu spesifik etmede etkin olduğu gösterilmiştir (73). İlk defa 1980'lerde uygulanan PTH yıkama işleminin daha sonraki çalışmalarda sensitivitesi %70-100,

spesifitesi %28.6-100 arasında değişmektedir (8,22,74,75)

İİA-PTH işleminin hem preanalitik hem postanalitik süreci standardize edilmiş değildir ve normal değerler ve eşik değerler netleştirilmemiştir. Yıkamada PTH değerlerinde yükseklik saptanması lezyonun paratiroid orijinli olduğunu düşündürür. Tipik olarak paratiroid lezyonlarda PTH yıkama değerleri 1000'li rakamlar gibi (pg/mL) oldukça yüksektir. Bildirilen en düşük değer bir çalışmada saptanan 40 pg/mL'dir (76). Paratiroid sitolojinin tanıda değeri daha düşüktür ve tiroid foliküler neoplazm ile karışabilir.

İşlem prosedürü tiroid İİA ile benzerdir. 25-27 gauge iğne kullanılması önerilir (13). Daha büyük iğneler bezde fibrozise neden olabileceğinden tercih edilmez. İşlem sırasında gerekli malzemeler Resim 58'de görülmektedir.



Resim 58: Paratiroid lezyon ince iğne aspirasyon ve yıkama işlemi için gerekli malzemeler

İğnenin lezyon içerisinde hızlı bir şekilde hareket ettirilmesi özellikle küçük lezyonlarda kapsüller yırtılma riski nedeniyle önerilmez (23). Birçok vakada rotasyon tekniği ile aspirasyon yeterlidir. Aspirasyon ile kanlı bir aspirat gelmesi beklenir, kansız bir materyal lenf nodu gibi paratiroid dışı lezyonları düşündürür. İİA ile alınan örnek ile bir veya iki slide hazırlandıktan sonra iğnede kalan doku 2 ml normal salin ile yıkanır, sıvı hızlı bir

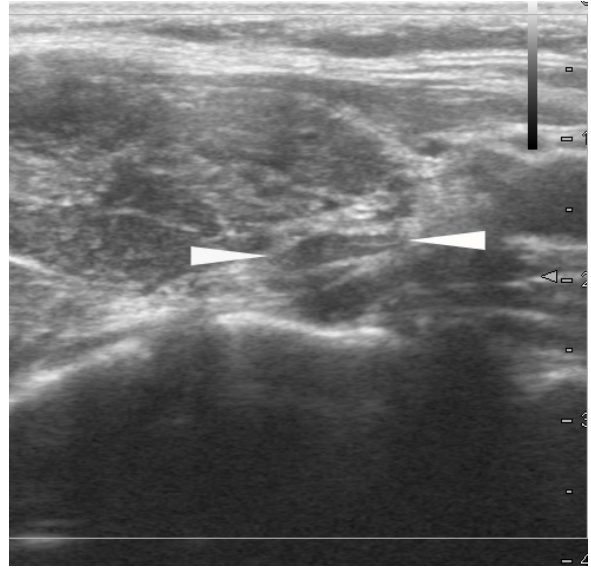
şekilde santrifüj edilir ve üstte kalan kısım hücresel artıktan ayrılarak laboratuara gönderilmeden önce dondurulur. Hemen santrifüj imkanı yoksa laboratuvara soğuk zincire uyacak şekilde en kısa sürede gönderilmelidir. Hücre artıklarının bulunduğu pelletin dondurulmadan buzdolabında saklanması, kaybolma ya da uygunsuz taşınma gibi sorunlar ortaya çıkarsa işlemin tekrar edilme gerekliliğini ortadan kaldırır. Hazırlanan slidelerin öncelikle sitolojik inceleme için gönderilmemesi, PTH yıkama sonucu çıkana kadar bekletilmesi önerilmektedir (23). PTH yıkama paratiroid lezyon ile uyumlu gelirse sitolojik incelemeye gerek kalmaz, ancak düşük gelirse metastatik lenf nodu başta olmak üzere paratiroid dışı lezyonların tanısına yardımcı olacağından sitolojik değerlendirme yapılır.

İİA ile teorik olarak anormal paratiroid dokunun biyopsi yolu boyunca ekilme ihtimali bu işlemden çekinmeye neden olabilir. Bu durum çok nadir vaka raporu olarak bildirilmiştir (77,78.) Buna karşın Kendrick ve ark tarafından yapılan bir çalışmada hiperparatiroidisi olan 81 hastaya US eşliğinde İİA yapılmış, 41 hastada paratiroid dokusu kanıtlanmış ve ortalama 5.8 yıl takip süresince hiç bir hastada paratiroid doku ekimi olmadığı bildirilmiştir (79). Bu nedenle İİA'nın hiperparatiroidili seçilmiş hastalarda paratiroid dokunun varlığını kanıtlamak için kullanılabileceği, diğer görüntüleme yöntemlerine olan ihtiyacı azaltabileceği ve gereksiz operasyon tekrarlarını önleyebileceği sonucuna varmışlardır. İİA'nın bir diğer olumsuz yönü histolojik değişikliklere neden olabilmesidir. Cerrahi öncesi yapılan işleme bağlı gelişebilecek kapsül infiltrasyonu, hücresel pleomorfizm, fibröz bant ve artmış proliferasyon indeksinin cerrahi sonrası patologları yanlış yönlendirebileceği ve yanlışlıkla atipik adenom veya karsinom tanısına neden olabileceği ileri sürülmüştür (80). Bir diğer çekince de İİA'ya bağlı paratiroid bezlerde gelişen fibrozisin daha sonra gereken cerrahiye zorlaştırma ihtimalidir (81). Bu nedenlerle İİA'nın seçilmiş hastalarda, atipik US bulguları, US ve sintigrafi tutarsızlığı gibi durumlarda yapılması önerilmektedir (82).

Paratiroid İnsidentaloma

Paratiroid insidentaloma terimi daha önceleri cerrahi sırasında beklenmedik şekilde saptanan paratiroid adenomları için kullanılsa da yüksek çözünürlüklü US cihazlarının kullanımı ile boyun US sırasında tesadüfen saptanan paratiroid patolojileri için de kullanılmaya başlanmıştır. İntraoperatif insidentaloma saptanma oranı %0.2-7.6 arasında bildirilmişken, US ile insidansı %1'in altındadır (6,83). Paratiroid insidentalomalar diğer paratiroid lezyonlara göre genellikle daha genç hastalarda saptandıklarından ve biyokimyasal olarak daha az hiperfonksiyone olduklarından paratiroid hastalıklarının erken bulgusu olduğu düşünülmektedir (5). Tiroid kapsülüne yakın, homojen, hipoekoik, iyi sınırlı ve oval bir lezyon saptandığında büyümüş paratiroid bezi akla gelmelidir. Paratiroid lezyon ile karışan en sık durumlar multinodüler guatr ve özellikle kronik lenfositik tiroiditli hastalarda sıklıkla rastlanabilen peritiroidal lenf nodlarıdır (6) (Resim 59).

Sonuç olarak US, biyokimyasal olarak HPT olan hastalarda paratiroid patolojilerinin değerlendirilmesinde oldukça güvenli ve güvenilir bir yöntemdir. Dikkatli bir inceleme ve uygun ma-



Resim 59: Kronik tiroiditli vakada sol superior posterior da hilusu izlenen lenfadenopati

nevralarla sensitivitesi arttırılabilir. İnceleme sırasında hem tipik yerleşim yerleri hem de potansiyel ektopik alanlar değerlendirilmelidir. Gri skala US ile birlikte renkli doppler US ve gerekli durumlarda ESG yapılması lezyonun saptanması ve paratiroid dışı patolojilerden ayırt edilmesi için faydalıdır.

Kaynaklar

- Itani M, Middleton WD. Parathyroid Imaging. *Radiol Clin North Am.* 2020;58(6):1071-1083.
- Burkey SH, Snyder WH 3rd, Nwariaku F, Watumull L, Mathews D. Directed parathyroidectomy: feasibility and performance in 100 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 2003;138:604-608
- Kunstman JW, Kirsch JD, Mahajan A, et al. Clinical review: Parathyroid localization and implications for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):902-12
- Botushanova AD, Botushanova NP, Yaneva MP. Nuclear medicine methods for evaluation of abnormal parathyroid glands in patients with primary and secondary hyperparathyroidism. *Folia Med (Plovdiv.)* 2017;59(4):396-404
- Sung JY. Parathyroid ultrasonography: the evolving role of the radiologist. *Ultrasonography.* 2015;34(4):268-274.
- Ozdemir D, Arpacı D, Ucler R, et al. Parathyroid incidentalomas detected during thyroid ultrasonography and effect of chronic thyroiditis on false positive parathyroid lesions. *Endocrine.* 2012;42(3):616-21.
- Stewart AK, Bland KI, McGinnis LS, Jr, et al. Clinical highlights from the National Cancer Data Base, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50:171-183
- Johnson NA, Carty SE, Tublin ME. Parathyroid imaging. *Radiol Clin North Am.* 2011;49(3):489-509, vi.
- Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 1984;95:14-21
- Wang CA. The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg* 1976;183:271-275
- Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(6):1706-15.
- Andrioli M, Valcavi R. Sonography of Normal and Abnormal Thyroid and Parathyroid Glands. *Front Horm Res.* 2016;45:1-15.
- Duick DS, Levine RA, Lupo MA. Thyroid and parathyroid ultrasound and ultrasound-guided FNA. Abraham D. Chapter 9 Ultrasonography of the parathyroid glands 263-292 4th edition, Springer, 2018
- Milas M, Mandel SJ, Langer JE. Advanced thyroid and parathyroid ultrasound. Kiernan CM, Solórzano CC. Ultrasound as a Localization Technique in Hyperparathyroidism. Springer 2017

- Switzerland
15. Andrade JS, Mangussi-Gomes JP, Rocha LA, et al. Localization of ectopic and supernumerary parathyroid glands in patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism: surgical description and correlation with preoperative ultrasonography and Tc99m-Sestamibi scintigraphy. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014;80(1):29-34.
 16. Arciero CA, Shiue ZS, Gates JD, et al. Preoperative thyroid ultrasound is indicated in patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *J Cancer.* 2012;3:1-6
 17. Cuhaci N, Ozdemir D, Polat B, et al. Concomitant thyroid lesions in patients with primary hyperparathyroidism. *Asian J Surg.* 2017;40(5):338-344.
 18. Gates JD, Benavides LC, Shriver CD, et al. Preoperative thyroid ultrasound in all patients undergoing parathyroidectomy? *J Surg Res.* 2009;155(2):254-60.
 19. Morita SY, Somervell H, Umbrecht CB, et al. Evaluation for concomitant thyroid nodules and primary hyperparathyroidism in patients undergoing parathyroidectomy or thyroidectomy. *Surgery.* 2008;144(6):862-6
 20. Lehwald N, Cupisti K, Krausch M, et al. Coincidence of primary hyperparathyroidism and nonmedullary thyroid carcinoma. *Horm Metab Res.* 2013;45(9):660-3.
 21. Beus KS, Stack BC Jr. Synchronous thyroid pathology in patients presenting with primary hyperparathyroidism. *Am J Otolaryngol.* 2004;25(5):308-12.
 22. Milas M, Mensah A, Alghoul M, et al. The impact of office neck ultrasonography on reducing unnecessary thyroid surgery in patients undergoing parathyroidectomy. *Thyroid* 2005;15(9):1055-9.
 23. Milas M, Mandel SJ, Langer JE. Advanced thyroid and parathyroid ultrasound. Abraham D, Ultrasound and FNA in Parathyroid Disease: Fundamentals of Appearance and Evaluation of Abnormal Parathyroid Glands. Springer 2017 Switzerland
 24. Milas M, Mandel SJ, Langer JE. Advanced thyroid and parathyroid ultrasound. Dighe MK, Steward D. Parathyroid Ultrasound Imaging: Pearls, Pitfalls, and Tips. Springer 2017 Switzerland
 25. Lu R, Zhao W, Yin L, et al. Efficacy of ultrasonography and Tc-99m MIBI SPECT/CT in preoperative localization of parathyroid adenomas causing primary hyperparathyroidism. *BMC Med Imaging.* 2021;21(1):87.
 26. Xia C, Zhu Q, Li Z, et al. Study of the Ultrasound Appearance of the Normal Parathyroid Using an Intraoperative Procedure. *J Ultrasound Med.* 2019;38(2):321-327.
 27. Ippolito G, Palazzo FF, Sebag F, et al. A single institution 25-year review of true parathyroid cysts. *Langenbecks Arch Surg.* 2006;391(1):13-8.
 28. Ardito G, Fadda G, Danese D, et al. Coexistence of a parathyroid adenoma and parathyroid cyst causing primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(7):679-82.
 29. Phillips CD, Shatzkes DR. Imaging of the parathyroid glands. *Semin Ultrasound CT MR.* 2012;33(2):123-9.
 30. Rickes S, Sitzy J, Neye H, et al. High-resolution ultrasound in combination with colour-Doppler sonography for preoperative localization of parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism. *Ultraschall Med.* 2003;24(2):85-9.
 31. Lane MJ, Desser TS, Weigel RJ, et al. Use of color and power Doppler sonography to identify feeding arteries associated with parathyroid adenomas. *AJR* 1998; 171:819-823
 32. Lane MJ, Desser TS, Weigel RJ, Jeffrey RB Jr. Use of color and power Doppler sonography to identify feeding arteries associated with parathyroid adenomas. *AJR* 1998; 171:819-823
 33. Reeder SB, Desser TS, Weigel RJ, et al. Sonography in primary hyperparathyroidism: review with emphasis on scanning technique. *J Ultrasound Med* 2002; 21:539-552
 34. Andre V, Andre M, Le Dreff P, et al. Intrathyroid parathyroid adenoma. *J Radiol.* 1999;80(6):591-2.
 35. Ye T, Huang X, et al. Usefulness of preoperative ultrasonographic localization for diagnosis of a rare disease: Intrathyroid parathyroid lesions. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(23):e10999.
 36. Rumack CM, Wilson SR. Diagnostic Ultrasound. 4th ed. America: Elsevier; 2011.
 37. Itani M, Middleton WD. Parathyroid Imaging. *Radiol Clin North Am.* 2020;58(6):1071-1083.
 38. Nam M, Jeong HS, Shin JH. Differentiation of parathyroid carcinoma and adenoma by preoperative ultrasonography. *Acta Radiol.* 2017;58(6):670-675.
 39. Hara H, Igarashi A, Yano Y, et al. Ultrasonographic features of parathyroid carcinoma. *Endocr J.* 2001;48(2):213-7.
 40. Fang C, Konstantatou E, Mulholland NJ, et al. A retrospective review of the role of B-mode and color Doppler ultrasonography in the investigation of primary hyperparathyroidism: Features that differentiate benign from malignant lesions. *Ultrasound.* 2018;26(2):110-117.
 41. Liu J, Zhan WW, Zhou JQ, et al. Role of ultrasound in the differentiation of parathyroid carcinoma and benign parathyroid lesions. *Clin Radiol.* 2020;75(3):179-184.
 42. Cakir B, Polat SB, Kilic M, et al. Evaluation of preoperative ultrasonographic and biochemical features of patients with aggressive parathyroid disease: is there a reliable predictive marker? *Archives of Endocrinology and Metabolism* 2016;60:537-544
 43. Guiter GE, DeLellis RA. Risk of recurrence or metastasis in atypical parathyroid adenomas. *Modern Pathology* 2002;15:115A.
 44. Fernandez-Ranvier GG, Khanafhar E, Jensen K, et al. Parathyroid carcinoma, atypical parathyroid adenoma, or parathyromatosis? *Cancer* 2007;110:255-264.
 45. Cetani F, Marcocci C, Torregrossa L, et al. Atypical parathyroid adenomas: challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2019(7):R441-R464.
 46. Cakir B, Cuhaci Seyrek FN, Topaloglu O, et al. Ultrasound elastography score and strain index in different parathyroid lesions. *Endocr Connect.* 2019;8(12):1579-1590.
 47. Lee JH, Anzai Y. Imaging of thyroid and parathyroid glands. *Semin Roentgenol.* 2013;48(1):87-104.

48. Nafisi Moghadam R, Amllehahbaz AP, Namiranian N, et al. Comparative Diagnostic Performance of Ultrasonography and ^{99m}Tc-Sestamibi Scintigraphy for Parathyroid Adenoma in Primary Hyperparathyroidism; Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(12):3195-3200.
49. Kebapci M, Entok E, Kebapci N, et al. Preoperative evaluation of parathyroid lesions in patients with concomitant thyroid disease: role of high resolution ultrasonography and dual phase technetium ^{99m} sestamibi scintigraphy. *J Endocrinol Invest* 2004; 27:24-30
50. De Feo ML, Colagrande S, Biagini C, et al. Parathyroid glands: combination of (^{99m}) Tc MIBI scintigraphy and US for demonstration of parathyroid glands and nodules. *Radiology* 2000;214:393-402
51. Scheiner JD, Dupuy DE, Monochik JM, et al. Pre-operative localization of parathyroid adenomas: a comparison of power and colour Doppler ultrasonography with nuclear medicine scintigraphy. *Clin Radiol* 2001; 56:984-988
52. Siperstein A, Berber E, Mackey R, et al. Prospective evaluation of sestamibi scan, ultrasonography, and rapid PTH to predict the success of limited exploration for sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2004;136:872-880
53. Harari A, Mitmaker E, Grogan RH, et al. Primary hyperparathyroidism patients with positive preoperative sestamibi scan and negative ultrasound are more likely to have posteriorly located upper gland adenomas (PLUGs). *Ann Surg Oncol*. 2011;18(6):1717-22.
54. Kuzminski SJ, Sosa JA, Hoang JK. Update in Parathyroid Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2018;26(1):151-166.
55. Hacıyanlı M, Lal G, Morita E, et al. Accuracy of preoperative localization studies and intraoperative parathyroid hormone assay in patients with primary hyperparathyroidism and double adenoma. *J Am Coll Surg*. 2003;197(5):739-46.
56. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132(3):359-72.
57. Ahuja A, Ying M, King A, et al. Lymph node hilus: gray scale and power Doppler sonography of cervical nodes. *J Ultrasound Med* 2001; 20:987-992
58. Lee L, Steward DL. Techniques for parathyroid localization with ultrasound. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(6):1229-39
59. Medas F, Erdas E, Longheu A, et al. Retrospective evaluation of the pre- and postoperative factors influencing the sensitivity of localization studies in primary hyperparathyroidism. *Int J Surg*. 2016;25:82-7.
60. Itoh A, Ueno E, Tohno E, et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006; 239: 341-350
61. Hu X, Liu Y, Qian L. Diagnostic potential of real-time elastography (RTE) and shear wave elastography (SWE) to differentiate benign and malignant thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(43):e8282
62. Hattapoğlu S, Göya C, Hamidi C, et al. Evaluation of parathyroid lesions with point shear wave elastography. *J. Ultrasound Med*. 2016, 35, 2179-2182.
63. Azizi G, Piper K, Keller JM, et al. Shear wave elastography and parathyroid adenoma: A new tool for diagnosing parathyroid adenomas. *Eur. J. Radiol*. 2016, 85, 1586-1593
64. Cotoi L, Amzar D, Sporea I, et al. Shear wave elastography versus strain elastography in diagnosing parathyroid adenomas. *Int J Endocrinol*. 2020;2020:3801902.
65. Ünlütürk U, Erdoğan MF, Demir O, et al. The role of ultrasound elastography in preoperative localization of parathyroid lesions: a new assisting method to preoperative parathyroid ultrasonography. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(4):492-8.
66. Golu I, Sporea I, Moleriu L, et al. 2D-shear wave elastography in the evaluation of parathyroid lesions in patients with hyperparathyroidism. *International Journal of Endocrinology* 2017; 2017: 9092120. .
67. Chandramohan A, Therese M, Abraham D, et al. Can ARFI elastography be used to differentiate parathyroid from thyroid lesions? *Journal of Endocrinological Investigation* 2018; 41: 111-119.
68. Stangierski A, Wolinski K, Ruchala M. Shear wave elastography in the diagnostics of parathyroid adenomas-new application of the method. *Endocrine*. 2018;60(2):240-245.
69. Batur A, Atmaca M, Yavuz A, et al. Ultrasound Elastography for Distinction Between Parathyroid Adenomas and Thyroid Nodules. *J Ultrasound Med*. 2016;35(6):1277-82.
70. Isidori AM, Cantisani V, Giannetta E, et al. Multiparametric ultrasonography and ultrasound elastography in the differentiation of parathyroid lesions from ectopic thyroid lesions or lymphadenopathies. *Endocrine* 2017;57: 335-343.
71. Altınbaş NK, Yagci C. Sonoelastographic evaluation for benign neck lymph nodes and parathyroid lesions. *J Ultrason*. 2018;18(75):284-289. 72. Polat AV, Ozturk M, Akyuz B, et al. The diagnostic value of shear wave elastography for parathyroid lesions and comparison with cervical lymph nodes. *Med Ultrason*. 2017;19(4):386-391.
73. Stephen AE, Milas M, Garner CN, et al. Use of surgeon-performed office ultrasound and parathyroid fine-needle aspiration for complex parathyroid localization. *Surgery* 2005;138:1143-1150
74. Kuzu F, Arpacı D, Cakmak GK, et al. Focused parathyroidectomy without intra-operative parathormone monitoring: the value of PTH assay in preoperative ultrasound guided fine needle aspiration washout. *Ann Med Surg (Lond)*. 2016;6:64-7.
75. Aydın C, Polat SB, Dellal FD, et al. The diagnostic value of parathyroid hormone washout in primary hyperparathyroidism patients with negative or equivocal ^{99m} Tc-MIBI results. *Diagn Cytopathol*. 2019;47(2):94-99. .
76. Abraham D, Sharma PK, Bentz J, et al. The utility of ultrasound guided FNA of parathyroid adenomas for preoperative localization

- tion prior to minimally invasive parathyroidectomy. *Endocr Pract.* 2007;13(4):333-7
77. Agarwal G, Dhingra S, Mishra SK, et al. Implantation of parathyroid carcinoma along fine needle aspiration track. *Langenbecks Arch Surg.* 2006;391(6):623-6.
 78. Spinelli C, Bonadio AG, Berti P, et al. Cutaneous spreading of parathyroid carcinoma after fine needle aspiration cytology. *J Endocrinol Invest.* 2000;23(4):255-7.
 79. Kendrick ML, Charboneau JW, Curlee KJ, et al. Risk of parathyromatosis after fine-needle aspiration. *Am Surg.* 2001;67(3):290-3; discussion 293-4.
 80. Norman J, Politz D, Browarsky I. Diagnostic aspiration of parathyroid adenomas causes severe fibrosis complicating surgery and final histologic diagnosis. *Thyroid.* 2007;17(12):1251-5.
 81. Norman J, Politz D, Browarsky I. Diagnostic aspiration of parathyroid adenomas causes severe fibrosis complicating surgery and final histologic diagnosis. *Thyroid.* 2007;17(12):1251-5.
 82. Petranović O, Ovčariček P, Giovannella L, et al. The EANM practice guidelines for parathyroid imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(9):2801-2822.
 83. Kwak JY, Kim EK, Moon HJ, et al. Parathyroid incidentalomas detected on routine ultrasound directed fine-needle aspiration biopsy in patients referred for thyroid nodules and the role of parathyroid hormone analysis in the samples. *Thyroid* 2009;19:743-748.

BÖLÜM 7

PARATİROİD HASTALIKLARININ PREOPERATİF DEĞERLENDİRMESİNDE ENDOSKOPIK ULTRASONOGRAFİ

Osman ERSOY¹

Giriş

Paratiroid hastalıklarında görüntülemenin amacı, ameliyat öncesinde paratiroid hormon salgılayan odak ya da odakların belirlenmesidir. Bu amaçla yıllar içinde çeşitli görüntüleme yöntemleri araştırılmış, denenmiş ve kullanılmıştır. Ultrasonografi organın ya da lezyonun yapısal özelliklerini tanımlayan ve radyasyon içermeyen bir tetkiktir, ancak yüzeysel bir değerlendirme sunar. Dört Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi (4DCT) ve 4 Boyutlu Manyetik Rezonans Görüntüleme (4DMRI), yapısal özelliklere ek olarak organın ya da lezyonun kanlanma paterni ve komşu organ ve dokularla ilişkisi konusunda da bilgi verir. Paratiroid patolojilerini görüntülemeye nükleer tıp yöntemlerinden de sıklıkla faydalanılır. Temel olarak ^{99m}Tc-MIBI veya ^{99m}Tc-Perteknetat ile sintigrafi SPECT veya SPECT olmadan paratiroid patolojilerini saptamada kullanılmaktadır. CT veya MRI gibi yapısal görüntülemeyi radyonüklid görüntüleme ile hibrit bir yaklaşımda birleştirmek, tek bir incelemede sağlam yapısal ve işlevsel bilgiler elde etme becerisine de olanak tanır. Hibrit PET/CT de paratiroid patolojilerini belirlemede yaygın

olarak kullanılmakta ve sadece SPECT veya SPECT/CT' ye göre gelişmiş görüntüleme ve değerlendirme yapmaktadır. ¹⁸F-Florokolin kullanılan ve gelişmekte olan PET görüntüleme teknikleri, paratiroid görüntüleme için heyecan verici bir potansiyele sahiptir. Düşük radyasyon özelliği, dinamik kontrastlı görüntüleme imkanı ile ¹⁸F-Florokolin PET/MR paratiroid görüntülemeye özellikle uygun olabilir (1).

Ultrasonografi tasarımıdaki teknolojik gelişmeler 1 ila 2 mm doku çözünürlüğüne izin vermektedir. Ancak retrotrakeal, retroözofageal ve mediastinal alanlar, taranacak akustik bir pencerenin olmaması nedeniyle ultrasonografi ile yeterince değerlendirilemez. Ayrıca multinodüler guatr gibi altta yatan tiroid anormallikleri olan hastalarda veya daha önce geçirilmiş operasyonlara bağlı normal anatomide bozulma olan hastalarda ultrasonografi yapmak ve yorumlamak daha zordur (2).

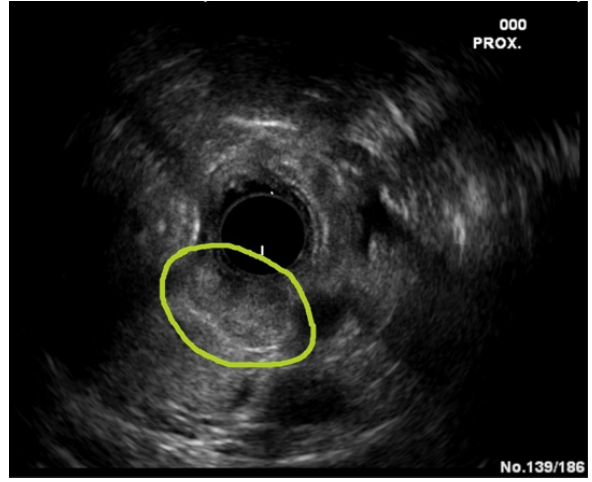
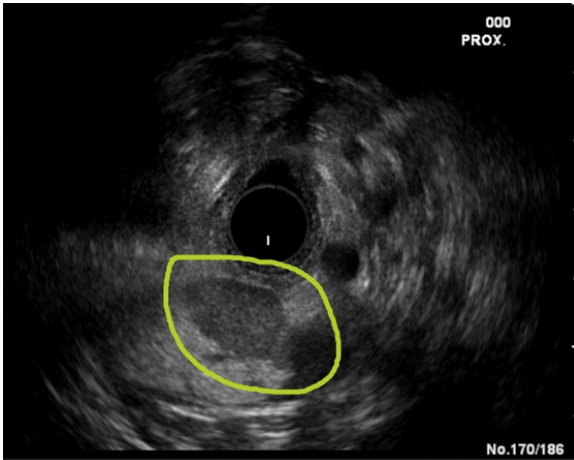
Endoskopik ultrasonografi (EUS), gastrointestinal (GI) kanalın duvarının ve yakındaki organ ve damarların görüntülenmesini sağlamak için endoskopik görüntüleme yöntemini yüksek fre-

¹ Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Gastroenteroloji BD., oersoy@yahoo.com.tr

kanslı ultrasonografi ile birleştiren bir görüntüleme yöntemidir. Histolojik tanımlamaya karşılık gelen GI kanalın beş duvar katmanının her birini tanımlama ve ayrıca lokalize lenf düğümlerini tespit etme yeteneği, çoğu EUS prosedürünün temelini oluşturur. Her biri farklı özelliklere sahip yaygın olarak kullanılan iki tip ekoendoskop vardır. Radyal EUS, ilk geliştirilen ve BT görüntüsüne benzer şekilde, skopa göre dik bir düzlemde 360 derecelik bir görünüm sağlar. Lineer EUS ise skopa paralel lokalize eğik bir görüntü sağlar ve ultrasonografi altında terapötik müdahaleye de olanak tanır. Darlıkların standart bir EUS kapsamı kullanılarak geçilemediği durumlarda bir endoskopun standart biyopsi kanalından geçirilebilen yüksek frekanslı EUS mini problemleri de mevcuttur (3). EUS, 1980'lerde öncelikle bir tanı aracı olarak kullanılırken bugün geleneksel cerrahi tedavilere ek veya alternatif bir yöntem olarak artan bir rol oynamaktadır (4). Bu bölümde EUS'un Paratiroid hastalıklarının değerlendirilmesindeki yeri gözden geçirilecektir.

Paratiroid Hastalıklarında Endoskopik Ultrasonografi

Ultrasonografi ile değerlendirildiğinde paratiroid adenomu, morfolojik olarak dikdörtgen veya oval şekilli, homojen ekojenitede, ekojenik bir kapsül ile çevrili hipoeoik bir yapı olarak tanımlanır. EUS çalışmalarında da paratiroid adenomları da aynı ultrasonografideki gibi genellikle oval, homojen ve hipoeoik şekilde görülmektedir (Şekil 1, 2).



Şekil 1, 2: Radyal EUS ile paratiroid adenom görüntüleri. Oval yapıda, homojen ve hipoeoik görünümde.

Paratiroid adenomu konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile tespit edilemeyen seçilmiş bazı hastalarda EUS ile görüntüleme sağlanabilir ve literatürde bu konu ile yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (5-8). EUS ile sadece görüntüleme değil PTH seviyesi ve/veya histopatolojik değerlendirme için ince iğne aspirasyon yöntemiyle doku örnekleme yapılan vaka örnekleri de literatürde bulunmaktadır (9-11). Bu yayınlara göz atacak olursak; primer hiperparatiroidizmi olan 23 hastaya preoperatif olarak EUS yapılmış ve bu hastaların 12'sinde adenom tespit edilmiştir (5). Bu çalışmada paratiroid adenomlarının lokalizasyonunun EUS ile saptanabilmesinin mümkün olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre lezyonlar özofagusu yakın ve posterior yerleşimli ise daha kolay saptanabilir. Ancak bu çalışmada EUS, primer veya sekonder hiperparatiroidizmde lezyonun lokalizasyonunu belirlemek amacı ile öncelikle önerilen bir tanı yöntemi değildir.

Primer hiperparatiroidizmi olan 14 hastanın EUS, ultrasonografi, CT/MRI ve sestamibi ile değerlendirildiği bir çalışmada (6); EUS, sestamibi ve BT veya MRI, 14 vakada 10 paratiroid adenomunu doğru bir şekilde tanımlarken (%71), ultrasonografi sadece 5 adenomu doğru bir şekilde lokalize etmiştir. EUS'un paratiroid adenomlarını saptama duyarlılığı ultrasonografiden daha üstün olarak raporlanmıştır. Bu çalışma sonucunda EUS'un paratiroid lezyonlarını lokalize etmede

yararlı bir araç olabileceği ve kalıcı veya tekrarlayan primer hiperparatiroidizmli hastalarda invaziv ve invaziv olmayan preoperatif lokalizasyon prosedürleri arasında olabileceği önerilmiştir.

Bir başka çalışmada primer hiperparatiroidizm nedeniyle ameliyat planlanan 352 hastadan sadece 5 hastada (%1.4) lezyon lokalizasyonu yapılamamış ve bu 5 hastaya EUS uygulandığında hastaların 4'ünde net bir adenom görüntüsü elde edilmiştir. Tüm hastalara preoperatif paratiroid 99Tc-sestamibi gammagrafisi ve intraoperatif paratiroid hormon (PTH) tayininin yapıldığı bu çalışma da, EUS' un, konvansiyonel yöntemlerle paratiroid patolojilerinin saptanamadığı durumlarda yararlı bir yöntem olabileceği görüşünü desteklemektedir(7).

Merkezimizde yapılan ve primer hiperparatiroidizmli 46 hastanın EUS, ultrasonografi ve 99mTc-MIBI sintigrafisi ile değerlendirildiği bir çalışmada (8); paratiroid adenomlarının lokalizasyonu ultrasonografi ile 39 hastada (%84.7), 99mTc-MIBI sintigrafisi ile 35 hastada (%76.0) ve EUS ile 44 hastada (%95.6) doğru olarak saptanmıştır. EUS, daha önce ultrasonografi ve 99mTc-MIBI sintigrafisi ile lokalizasyonu belirlenen 31 adenomun tamamını tespit etmiştir. EUS ayrıca, ultrasonografi ve 99mTc-MIBI sintigrafisi ile tanımlanamayan üç adenomu da görüntülemiştir. Bu çalışmada EUS, ultrasonografi ve 99mTc-MIBI'nin duyarlılığı, pozitif prediktif değeri ve tanısal doğruluğu %97.7, 97.7 ve 95,6; %88.6, 97.5 ve 86.9; ve sırasıyla %77.7, 97.2, 76.0 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmamız sonucunda ultrasonografi ve 99mTc-MIBI sintigrafisi ile lokalize edilemeyen paratiroid adenomlarının saptanmasında ikinci basamak görüntüleme aracı olarak EUS' nin tercih edilebileceğini önerdik.

Literatürde EUS' un paratiroid patolojilerini belirlemede girişimsel amaçlı kullanılabileceğini gösteren olgu sunumları da mevcuttur. Primer hiperparatiroidizmli 2 hastada EUS eşliğinde alınan aspirat örneğinde PTH ölçümü ve ince iğne aspirasyon sitolojisi ile mediastinal yerleşimli paratiroid adenomları teşhis edilmiştir (9). Bir başka olguda hiperkalsemi ve pankreatite neden olan bir

paratiroid adenomundan EUS eşliğinde ince iğne aspirasyonu yapılarak tanı doğrulanmıştır⁽¹⁰⁾. EUS eşliğinde ince iğne aspirasyonu Paratiroid bezlerin posterior yerleşimleri nedeniyle histolojik materyal elde etmek için etkili bir alternatiftir. Literatürde de immünohistokimyasal ve histolojik çalışmalar dahil olmak üzere toplanan materyalin teknik fizibilitesini ve uygunluğunu gösteren bir olgu sunumu da bulunmaktadır (11).

Sonuç

Konvansiyonel görüntüleme tetkikleri (US, CT/MRI ve 99mTc-MIBI sintigrafisi) ile karşılaştırıldığında primer hiperparatiroidizmli hastalarda paratiroid adenomlarını saptamada EUS' un duyarlılığı bu tetkiklerle benzerdir. EUS ve EUS eşliğinde ince iğne aspirasyonu güvenli bir muayene yöntemidir. Fakat ilk test olarak kullanılmamalıdır. EUS, daha önce boyun veya tiroid cerrahisi geçirmiş hastalarda, birlikte var olan nodüler tiroid hastaları da dahil olmak üzere belirli koşullar altında konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile gösterilemeyen paratiroid lezyonlarını saptamada yardımcı olabilir. EUS' un arka mediastende bir miktar başarısı var gibi görünmektedir.

Kaynaklar

1. Morris MA, Saboury B, Ahlman M, et al. Parathyroid Imaging: Past, Present, and Future. *Front Endocrinol. (Lausanne)* 2022 Feb 25;12:760419. doi: 10.3389/fendo.2021.760419.
2. Karstrup S, Hegedus L.I Concomitant thyroid disease in hyperparathyroidism. Reasons for unsatisfactory ultrasonographical localization of parathyroid glands. *Eur J Radiol.* 1986;6:149-152.
3. Reddy Y, Willert RP. Endoscopic ultrasound: what is it and when should it be used? *Clin Med (Lond)*. 2009 Dec;9 (6):539-43. doi: 10.7861/clinmedicine.9-6-539.
4. Sooklal S, Chahal P. Endoscopic Ultrasound. *Surg Clin North Am.* 2020 Dec;100(6):1133-1150. doi: 10.1016/j.suc.2020.07.003.
5. Henry JF, Audiffret J, Denizot A, et al. Endosonography in the localization of parathyroid tumors:a preliminary study. *Surgery.* 1990 Dec;108(6):1021-5.
6. Catargi B, Raymond JM, Lafarge-Gense V. et al. Localization of parathyroid tumors using endoscopic ultrasonography in primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 1999 Oct;22(9):688-92. doi: 10.1007/BF03343630.
7. de la Quintana Basarrate A, Díaz Aguirregoitia FJ, Gil

- Sánchez J, et al. Oesophageal endoscopic ultrasound in the accurate location of primary hyperparathyroidism (HPT). *Cir. Esp.* 2009;85: 360–364. doi: 10.1016/j.ciresp.2008.12.010.
8. Ersoy R, Ersoy O, Evranos Oğmen B, et al. Diagnostic value of endoscopic ultrasonography for preoperative localization of parathyroid adenomas. *Endocrine.* 2014 Sep;47(1):221-6. doi: 10.1007/s12020-013-0152-3.
 9. D.H. Vu, R.A. Erickson. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration with aspirate assay to diagnose suspected mediastinal parathyroid adenomas. *Endocr. Pract.* 2010;16:437–440. doi: 10.4158/EP09220.CR
 10. Balekuduru AB, Venkatesh Rao PS, Subbaraj SB, et al. Endoscopic ultrasound-guided transesophageal biopsy of parathyroid adenoma. *J Dig Endosc* 2017;8:187-9. doi: 10.4103/jde.JDE_2_17
 11. Solonitsyn EG, Danilov IN, Poddymova AV, et al. EUS-FNA biopsy of parathyroid gland. *Endosc Ultrasound.* 2021 Jul-Aug;10(4):315-316. doi: 10.4103/EUS-D-20-00215

PARATİROİD HASTALIKLARINDA RADYONÜKLİD GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Elif ÖZDEMİR¹

Giriş

Hiperparatiroidizm (HPT), paratiroid hormonun (PTH) paratiroid bezlerinden artmış sekresyonuna bağlı gelişen klinik durumdur ve multiple organ sistemini etkileyerek çeşitli semptom, bulgu ve komplikasyonlara neden olmaktadır. Hiperparatiroidizm primer, sekonder ve tersiyer olarak sınıflandırılır. Primer hiperparatiroidi (PHPT) hiperfonksiyone paratiroid bezlerinden kaynaklanmakta olup, olguların yaklaşık %80'inde paratiroid adenomu kaynaklıdır. %15-20 hastada paratiroid hiperplazisi izlenirken, olguların%1'inden azını paratiroid karsinomu oluşturur (1). Hiperparatiroidinin kesin tedavisi hiperfonksiyone bez veya bezlerin eksizyonudur. Paratiroidektomide klasik cerrahi yaklaşım bilateral boyun eksplozasyonudur, ancak son 20 yılda minimal invaziv paratiroidektomi daha az komplikasyon ve daha kısa hastane yatış süreleri ile tercih edilen cerrahi yöntem olmuştur.

Başarılı cerrahi için ameliyat öncesinde paratiroid adenom/adenomlarının doğru lokalizasyonu kritik önem taşımaktadır. Bu amaçla kullanılan

tanısal görüntüleme yöntemleri ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme ve radyonüklid görüntüleme yöntemleridir. Paratiroid patolojilerinin değerlendirilmesinde kullanılan radyonüklid yöntemler temel olarak sintigrafik yöntemler ve pozitron emisyon tomografisi (PET) ile görüntüleme olarak iki başlıkta değerlendirilebilir. Bu tanısal yöntemlerde kullanılan radyofarmasötikler ve özellikleri tablo-1'de yer almaktadır (2).

Paratiroid Sintigrafisi

Paratiroid sintigrafisinde ilk kullanılan ajanlar ⁵⁷Co-siyanokobalamin ve ⁷⁵Se-selenometyonindir. 1960'ların başlarında kullanılan bu iki radyofarmasötiğin tutulum düzeyleri düşük, görüntü kalitesi suboptimal olup, hastanın radyasyona maruz kalma yüksektir (3-5).

Fukuda ve ark'nın 1979'da ²⁰¹Talyum'un patolojik paratiroid bezlerinde tutulumunu göstermesini takiben 1980'lerin başında Ferlin ve ark. paratiroid sintigrafisinde *dual tracer* ile çıkartma sintigrafisini tanımlamışlardır (6,7). ²⁰¹Talyum

¹ Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp AD., ecingi@yahoo.com

Tablo 1: Paratiroid Görüntülemeye Kullanılan Radyofarmasötikler

Radyofarmasötik	Uygulama yolu	Yetişkin Dozu (MBq)	Fiziksel yarı ömür	Efektif Doz(mSv)	Görüntüleme Yöntemi
Teknesyum 99m Perteknetat	i.v.	74-150	140	6,04 saat	Sintigrafi-SPECT
Tc99m MIBI	i.v.	400-900	140	6,04 saat	Sintigrafi-SPECT
Tc99m Tetrafosmin	i.v.	400-900	140	6,04 saat	Sintigrafi-SPECT
I-1223 sodyumiyodür	i.v.		159	13,2 saat	Sintigrafi-SPECT
F-18 Kolin	i.v.		511	110 dakika	PET
C11- Metyonin	i.v.		511	20,3 dakika	PET
C11- Kolin	i.v.		511	20,3 dakika	PET

hem paratiroid hem de tiroid bezinde tutulum gösterir. ^{99m}Tc perteknetat ve radyoaktif iyot bileşikleri (^{123}I , ^{131}I) ise tiroid parankiminde konsantre edilen radyofarmasötiklerdir. Ardışık yapılan görüntüleme sonrasında tiroid ajanları ile elde edilen görüntülerin $^{201}\text{Talyum}$ sintigrafisinden çıkartılması paratiroid adenomunun lokalizasyonunu sağlamaktadır.

$^{201}\text{Talyum}$ - ^{99m}Tc perteknetat çıkarma sintigrafisinde hastaya önce ^{99m}Tc perteknetat enjekte edilir ve 15-20 dakika sonra 140keV enerji penceresinde görüntüleme yapılır. Daha sonra $^{201}\text{Talyum}$ enjekte edilerek 10 dakika sonra görüntüleme yapılır. Dinamik ve statik görüntüleme yapılan farklı protokoller tanımlanmıştır. Görüntüler normalize edildikten sonra ^{99m}Tc perteknetat görüntüsü $^{201}\text{Talyum}$ görüntüsünden çıkartılır. Elde edilen görüntü paratiroidi yansıtır. $^{201}\text{Talyum}$ 'un fiziksel özelliklerinden kaynaklanan optimal olmayan görüntü kalitesi, teknik güçlük ve iki görüntü arasında hasta pozisyonu ve hareketinden kaynaklı değişiklikler nedeniyle bu teknik uzun yıllar kullanılmış olsa da paratiroidin radyonüklid görüntülemesinde ideal görüntüleme yöntemi olamamıştır.

Coakley ve ark. 1989 yılında myokard perfüzyon görüntülemeye kullanılan aynı zamanda spesifik olmayan bir tümör görüntüleme ajanı olan ^{99m}Tc -sestamibi hiperaktif paratiroid lezyonlarında konsantrasyonunu göstererek paratiroid

görüntülemeye kullanmışlardır (8). Lipofilik bir katyonik ajan olan ^{99m}Tc -sestamibi hem tiroid, hem de paratiroid bezinde tutulum gösterir. Tiroid dokusundan daha hızlı klire olurken anormal paratiroid dokusundan klirensi daha geçtir. Anormal paratiroid bezlerinde retansiyon göstermesi erken ve geç faz görüntüleme yapılarak dual faz görüntüleme protokolü ile paratiroid adenomlarının tespitini sağlamaktadır.

Dual Faz Paratiroid Sintigrafisi Görüntüleme Protokolü

Radyofarmasötiğin intravenöz yolla uygulanmasından 10-15 dk sonra ve 90-150 dk sonra görüntüleme gerçekleştirilir (2). Uygulanan doz 400-900 MBq arasında değişmekte olup, hastanın vücut kitlesi ve SPECT görüntüleme yapılarak yapılmayacağına göre uygun doz belirlenmektedir. Erken ve geç fazlarda boyun ve torakal bölgeyi içine alan planar görüntüleme yapılmalıdır. Kesitsel görüntüleme için SPECT veya hibrid cihaza sahip merkezlerde SPECT/BT görüntülemenin eklenmesi önerilir. SPECT/BT görüntüleme adenomun doğru lokalizasyonuna, aktif fonksiyone tiroid nodüllerinden ayırımında ve ektopik adenomların tespitinde de planar görüntülemeye katkı sağlar(2). SPECT ve SPECT/BT görüntüleme zamanı ile ilgili farklı öneriler mevcut olup; erken fazda, geç fazda veya her iki fazda yapılmasını öneren çalışmalar mevcuttur (9-13).

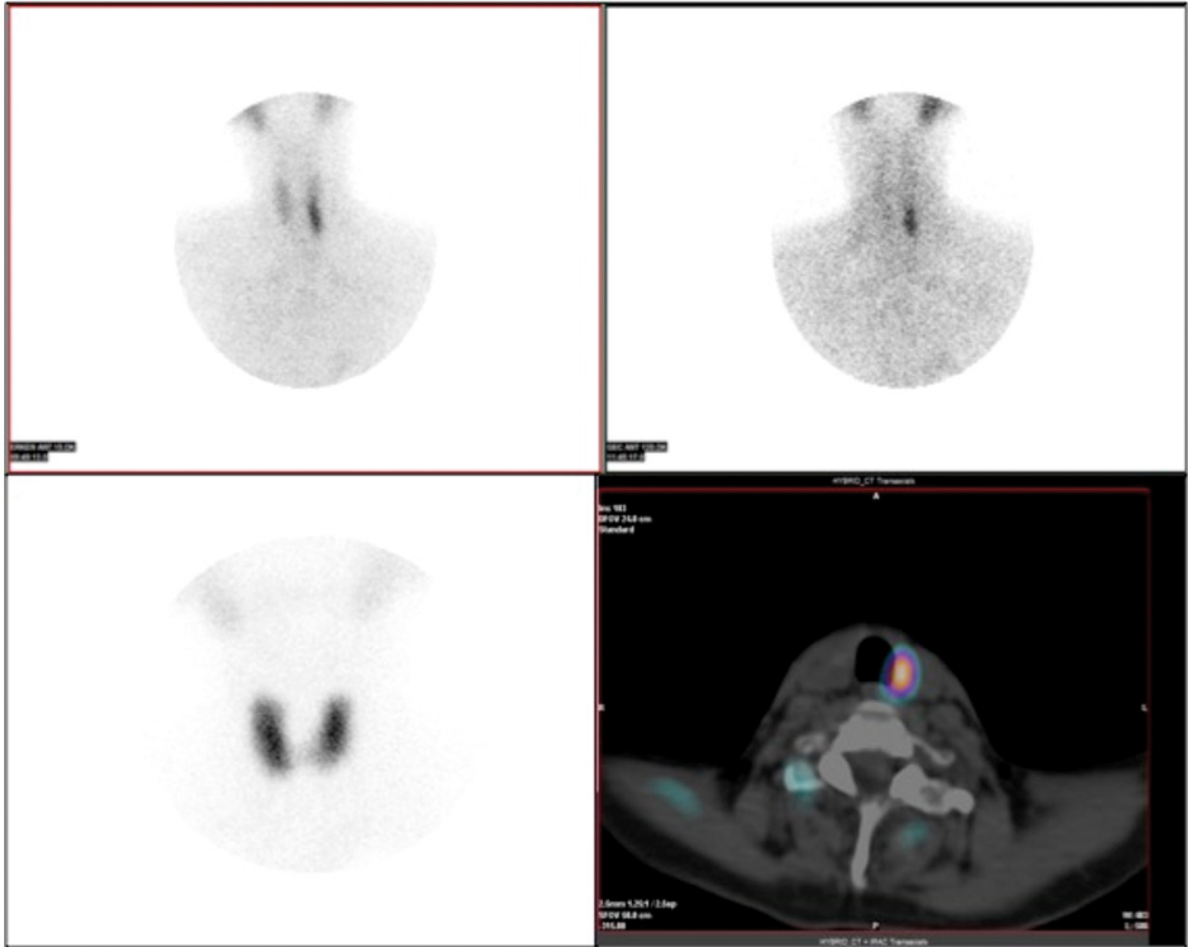
Dual Tracer Paratiroid Sintigrafisi

Günümüzde paratiroid sintigrafisinde standart görüntüleme protokolü dual faz sintigrafi olmakla birlikte bu yöntemin tiroid patolojisi olan hastalarda tiroid patolojilerinde izlenebilen ^{99m}Tc -sestamibi retansiyonu bu protokolde yanlış pozitifliklere neden olabilmektedir. Geçmişte yapılan $^{201}\text{Talyum}$ - ^{99m}Tc perteknetat çıkarma sintigrafisine benzer şekilde ^{99m}Tc -sestamibi sintigrafisi ile tiroid ajanları olan ^{99m}Tc perteknetat veya İyot-123 (^{123}I) kullanılarak dual tracer çıkarma sintigrafisi yapılarak tiroid bezinin aktivitesinin, morfolojisinin ve nodüllerinin değerlendirilmesi ile ^{99m}Tc -sestamibi tutulumu gösteren tiroid patolojilerine bağlı yanlış pozitifliklerin önüne geçilebilmektedir (1). Dual tracer sintigrafisi için kılavuzlarda farklı pro-

tokoller önerilmektedir (2,14). Görüntülemeler aynı gün yapılabileceği gibi tiroid sintigrafisi, paratiroid sintigrafisinden 2-3 gün sonra çekilerek görsel karşılaştırma ve görüntüler normalize edilerek çıkarma işlemi gerçekleştirilerek değerlendirme yapılır.

Dual Faz Paratiroid Sintigrafisi Değerlendirme

Erken fazda izlenen ve geç fazda sebat eden fokal aktivite tutulumu hiperfonksiyone paratiroid adenomunun tipik sintigrafik bulgusudur (Resim-1). Bazı adenomlarda MIBI'nin erken washout göstermesi nedeniyle geç görüntüde tutulum izlenmeyebilir. Hızlı klirens hiperplastik bezlerde daha sık izlenen bir bulgudur. Planar görüntülemeye ek olarak SPECT ve mevcut ise SPECT/BT görüntü-



Resim 1. Ultrasonografide sol lob alt pol posteriorunda tiroid bezi dışında paratiroid adenomu düşündürülen lezyon olan hastanın dual faz MIBI paratiroid sintigrafisinde planar ve SPECT görüntülerde aynı lokalizasyonda geç fazda sebat eden tutulum paratiroid adenomunu desteklemektedir. Tiroid sintigrafisinde patolojik bulgu izlenmemektedir.

leri normal lokalizasyonlu ve ektopik yerleşimli adenomlar açısından dikkatle değerlendirilmelidir. SPECT görüntülemesinde planar görüntülerde izlenmeyen adenomlar tespit edilebilir ek olarak SPECT/BT superior anatomik yerleşimli lezyonların ve mediastinal bölge gibi ektopik yerleşimli lezyonların değerlendirilmesinde üstündür (Resim-2). Tiroid bezinden MIBI'nin geç klirensi değerlendirilmede güçlüğü neden olan bir diğer durumdur. Özellikle tiroidit ve multinodüler guatr olan hasta grubunda yanlış pozitiflik veya negatifliğe neden olabilmektedir. Dual tracer protokolünde aynı veya farklı günde tiroid sintigrafisinin eklenmesi tiroid patolojilerinden kaynaklanan yanlış değerlendirmeleri azaltmakta, tetkikin duyarlılığını arttırmaktadır.

Tetkikin duyarlılığını ve özgüllüğünü etkileyen çeşitli teknik ve biyolojik faktörlerin yanlış pozitiflik ve negatifliğe neden olabileceği bilinmektedir (5). Dual faz paratiroid sintigrafisinde görülebilecek yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik nedenleri Tablo-2'de yer almaktadır. Oksifil hücre içeriği paratiroid adenomunun sestamibi tutulumunu belirleyen bir faktördür. MIBI tutulumu gösteren adenomların oksifil hücre içeriği fazla olup; lezyonun mitokondriden zengin olması MIBI tutulumunu artırır. (5, 15-17)

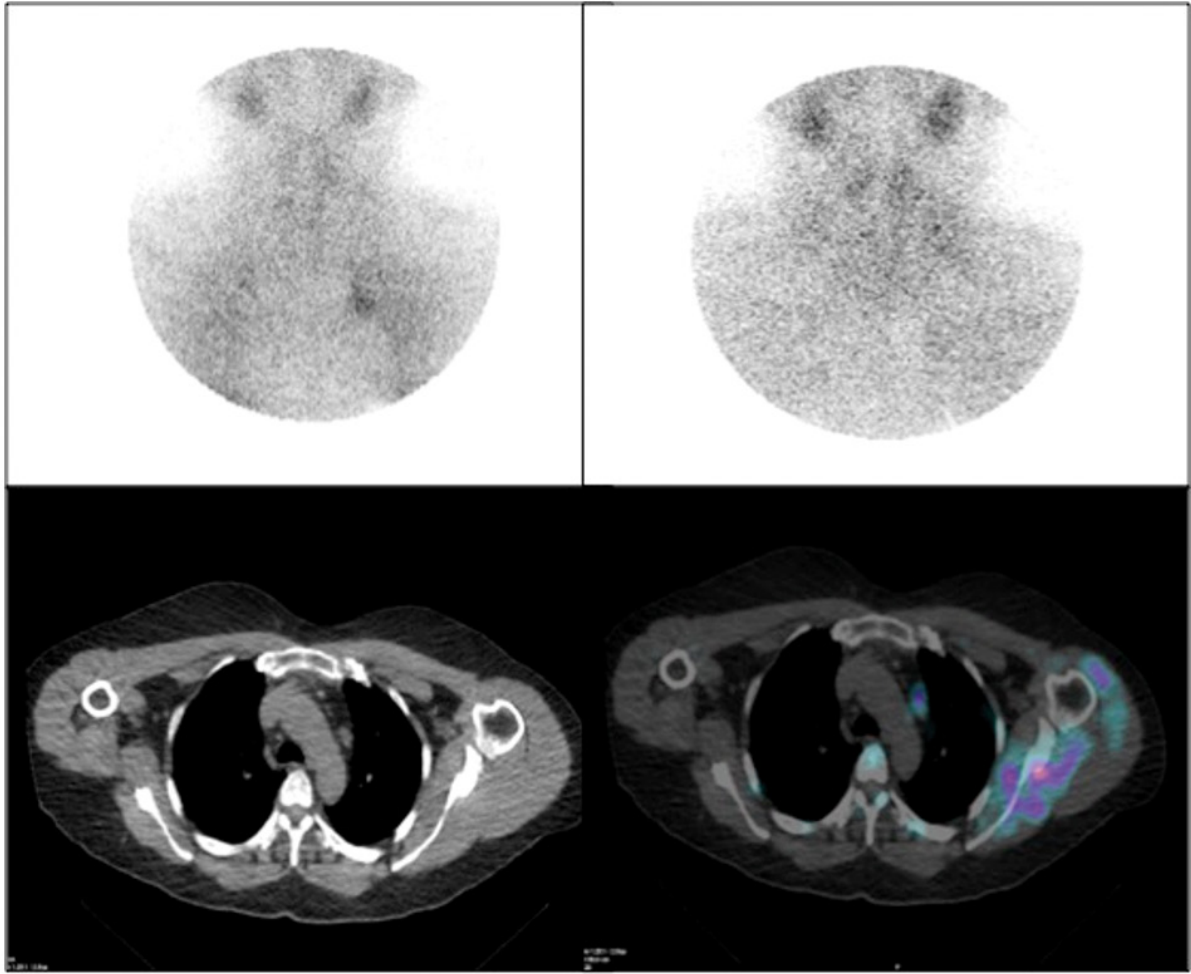
MIBI ile dual faz paratiroid sintigrafisinin paratiroid adenomu tespitindeki rolünü değerlendiren bir metaanalizde duyarlılık %84 (güven aralığı: %80-87), özgüllük %87 (güven aralığı: %83-91) olarak bildirilmiştir. Aynı metaanalizde ultrasonografinin duyarlılığı %80 (%77-83), özgüllüğü ise %77 (%71-82) olarak hesaplanmıştır (18).

Treglia ve arkadaşlarının yayınladığı 23 çalışmayı kapsayan bir diğer metaanalizde Tc99m MIBI SPECT/(BT) görüntülemenin hasta ve lezyon bazlı havuzlanmış deteksiyon oranı %88 olarak hesaplanmıştır (19).

US paratiroid bezi patolojilerinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan tanısal görüntüleme yöntemidir. Normal boyutlu paratiroid bezleri ultrason ile görüntülenemez. US'nin temel avantajları radyasyona maruz kalma olmaması, hızlı, kolay ulaşılabilir ve düşük maliyetli olmasıdır. Eşzamanlı tiroid bezi patolojilerinin de değerlendirilmesinin yanısıra karotid bifurkasyon superiorundan, sternal çentiğe uzanan alanların, karotid arter ve internal juguler venin lateralinin taranması ile ektopik adenomların tespit edilebilmesi de mümkündür. Sintigrafi ve US bulgularının korele edilmesi PA tanısında tanısal doğruluğu arttırmaktadır. PA tanısında planar görüntüleme, SPECT/CT, US'nin tanısal değeri karşılaştıran bir

Tablo 2. Dual Faz Paratiroid Sintigrafisi-Yanlış Pozitiflik ve Negatiflik Nedenleri

Yanlış Pozitiflik Nedenleri	Yanlış Negatiflik Nedenleri
Tiroid karsinomu	Küçük boyutlu adenomlar
Tiroid adenomları	Lezyon lokalizasyonu
Metastatik tiroid karsinomu	Hücre sel fonksiyonel durum
İnflamatuar tiroid hastalıkları	Diffüz hiperplazi
Hipofonksiyone tiroid nodülleri	Yüksek p-glikoprotein düzeyi
Hiperfonksiyone tiroid nodülleri	Kanama
Kolloidal tiroid nodülleri	Multidrug rezistans protein ekspresyonu
Kahverengi yağ dokusu	Nekroz
Sarkoidoz	Kistik lezyonlar
Servikal lenf nodları (malign veya inflammatuar)	Tiroid hiperplazisi
	Multiglandüler hastalık



Resim 2. Bilateral total tiroidektomi öyküsü olan hastada hiperkalsemi ve PTH yüksekliği nedeniyle yapılan ultrasonografide paratiroid adenomu ile uyumlu bulgu izlenmemiş olup; dual faz MIBI paratiroid sintigrafisinde mediastende prevasküler alanda paratiroid adenomu ile uyumlu nodüler lezyon izlenmektedir.

çalışmada duyarlılık, özgüllük, pozitif belirleyici değer ve tanısal doğruluk planar sintigrafi için %80,4, %42,8, %91,1 ve %75,8, SPECT/BT için %80,4, %57,7, 91,1% ve %77,5, US için %88,2, %85,7, %97,8 ve 87,9 olarak bildirilmiştir. US ve SPECT/BT bulguları korele değerler %94,1, %71,4, %96 ve %91,3 olup; tetkilerin kombinasyonunun duyarlılık ve tanısal doğruluğu arttırdığı görülmüştür (9).

PET Görüntüleme

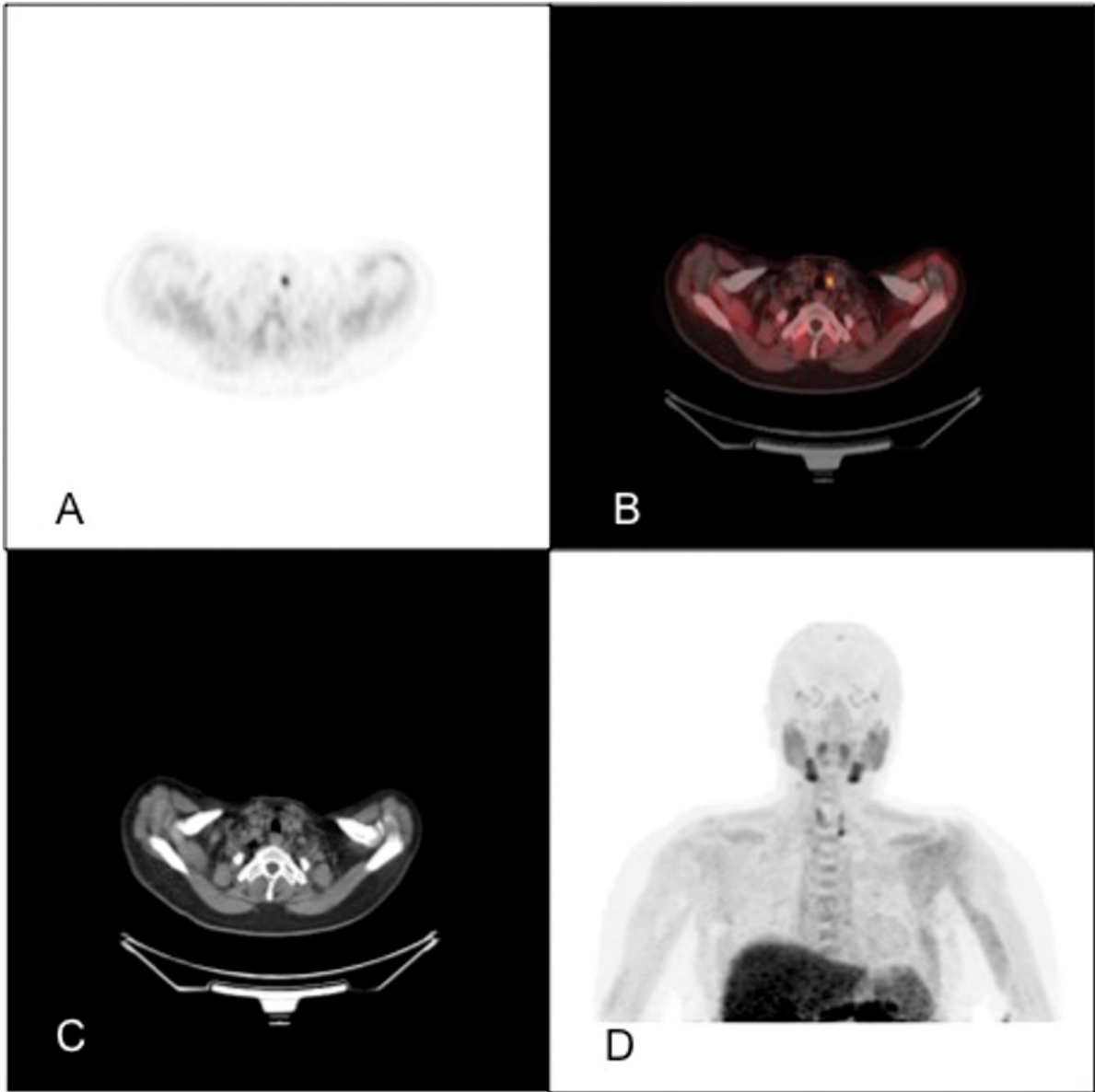
Pozitron Emisyon Tomografisi sintigrafik görüntülemeye daha yüksek rezolüsyona sahip bir görüntüleme yöntemi olup, sintigrafide tespit edilemeyen küçük paratiroid adenomlarını da

saptayabilir. Paratiroid görüntüleme için kullanılan PET radyofarmasötikleri 18F-florodeoksiglukoz (FDG), 11C-metyenin, 11C-kolin ve daha az sıklıkla 18F-DOPA'dır (5).

En sık kullanılan PET ajanı olan kolin bir proliferasyon belirteçidir, F18 veya C11 ile işaretlenebilir. Hücre membranındaki fosfotidilkolinin prekürsörü olup; hiperfonksiyone paratiroid adenomlarında artmış tutulum gösterir (20,21) (Resim 3).

Kolin PET görüntülemenin tanısal performansı sintigrafiden yüksek olup, çeşitli çalışmalarda %94-100 arasında değişen duyarlılık düzeyi bildirilmiştir (22,27).

FDG onkolojik görüntüleme için en sık kullanılan PET ajanıdır. Paratiroid adenomlarında tutu-



Resim 3. 63 yaşında osteopeni ve 3 yıldır hiperkalsemi olan kadın hasta, F-18 kolin PET görüntülemesinde sol lob alt pol komşuluğunda paratrakeal yerleşimli nodüler lezyonda fokal patolojik aktivite birikimi (SUVmaks:8,5) paratiroid adenomu ile uyumludur (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Kliniği arşivinden)

lum gösterebilir ancak paratiroid görüntülemeye rutin kullanımı önerilmez (5).

C11 metyonin bir aminoasit analogudur. PA tanısında konvansiyonel görüntülemeye üstün olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (28-35). C11 metyonin PET görüntüleme çalışmalarını değerlendiren bir metaanalizde havuzlanmış sensitivite değeri %77, pozitif belirleyici değer ise %98 olarak bildirilmiştir (36).

Metyonin veya kolin ile PET görüntüleme diğer tanısal yöntemlere göre yüksek maliyetli olup;

az sayıda merkezde yapılabilmektedir. Tanısal algoritmadaki yeri konvansiyonel görüntülemenin negatif olduğu olgularla sınırlıdır.

Sonuç

Paratiroid patolojilerinin değerlendirilmesinde radyonüklid görüntüleme yöntemleri cerrahi öncesi doğru lokalizasyonun tespiti ve ektopik yerleşimli adenomların lokalize edilmesinde kullanılan invazif olmayan tanısal yöntemler olup;

diğer görüntüleme yöntemleri ile korele edilmesi tetkiklerin tanısal doğruluğunu arttırmaktadır. Daha düşük maliyeti ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle öncelikle sintigrafik görüntüleme ter-

cih edilmeli, sintigrafik görüntülemenin negatif olduğu olgularda lokal bulunabilirliğe göre uygun PET görüntüleme ajanı ile görüntüleme yapılmalıdır.

Kaynaklar

- Alenezi SA, Asa'ad SA, Elgazzar AH. Scintigraphic parathyroid imaging: concepts and new developments. *Research and Reports in Nuclear Medicine*. 2015;5:9-18
- Petranović Ovčariček P, Giovannella L, Carrió Gasset I, Hindié E, Huellner MW, Luster M, Piccardo A, Weber T, Talbot JN, Verburg FA. The EANM practice guidelines for parathyroid imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Aug;48(9):2801-2822. doi: 10.1007/s00259-021-05334-y.
- Sisson JC, Beierwalters WH. Radiocyanocobalamine (Co57B12) concentration in the parathyroid glands. *J Nucl Med*. 1962;3:160-6.
- Potchen EJ, Adelstein SJ, Delay JB. Radioisotopic localization of the overactive human parathyroid. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1965;93:955-61.
- Radionuclide Parathyroid Imaging: Book and Atlas. Siraj OJ. Springer Cham-2019. ISBN: 978-3-030-17350-0. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-17351-7>
- Fukunaga M, Fujita T, Yonekura Y, Dokoh S, Yamamoto I, Morita R, Torizuka K. Visualization of parathyroid tumor with 201Tl-chloride. *Kaku Igaku*. 1979;16(3):327-31.
- Ferlin G, Borsato N, Camerani M, Conte N, Zotti D. New perspectives in localizing enlarged parathyroids by technetium-thallium subtraction scan. *J Nucl Med*. 1983;24:438-41.
- Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collins REC. 99mTc-Sestamibi - a new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun*. 1989;10(11):791-4.
- Özdemir E, Genç M, Aydos U, Polat ŞB, Kandemir Z, Tam AA, Yildirim N, Türkölmez Ş. Comparison of ^{99m}Tc-MIBI planar scintigraphy, SPET/CT and ultrasonography in detection of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Hell J Nucl Med*. 2020 Jan-Apr;23(1):21-26. doi: 10.1967/s002449912002.
- Lavelly WC, Goetze S, Friedman KP et al. Comparison of SPECT/CT, 99m SPECT, and planar imaging with single- and dual phase Tc-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med*2007; 48(7): 1084-9.
- Wong KK, Fig LM, Gross MD, Dwamena BA. Parathyroid adenoma 99m localization with Tc-sestamibi SPECT/CT: a meta-analysis. *Nucl Med Commun*2015; 36(4): 363-75.
- Okudan B, Seven B, Coskun N, Albayrak A. Comparison between singlephoton emission computed tomography/computed tomography and ultrasound in preoperative detection of parathyroid adenoma: retrospective review of an institutional experience. *Nucl Med Commun* 2019; 40(12): 1211-5.
- Raruenrom Y, Theerakulpisut D, Wongsurawat N, Somboonporn C. Diagnostic accuracy of planar, SPECT, and SPECT/CT parathyroid scintigraphy protocols in patients with hyperparathyroidism. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2018; 21(1): 20-5.
- Greenspan BS, Dillehay G, Intenzo C, Lavelly WC, O'Doherty M, Palestro CJ, Scheve W, Stabin MG, Sylvestros D, Tulchinsky M. SNM practice guideline for parathyroid scintigraphy 4.0. *J Nucl Med Technol*. 2012 Jun;40(2):111-8. doi: 10.2967/jnmt.112.105122.
- Sandrock D, Merino M, Norton J, Neumann R. Ultrastructural histology correlates with results of thallium-201/technetium-99m parathyroid subtraction scintigraphy. *J Nucl Med*. 1993;34:24-9.
- Melloul M, Paz A, Koren R, Cytron S, Feinmesser R, Gal R. 99mTc-MIBI scintigraphy of parathyroid adenomas and its relation to tumour size and oxyphil cell abundance. *Eur J Nucl Med*. 2001;28:209-13.
- Carpentier A, Jeanotte S, Verreault J, et al. Preoperative localization of parathyroid lesions in hyperparathyroidism: relationship between technetium-99-MIBI uptake and oxyphil cell content. *J Nucl Med*. 1998;39:1441-4.
- Nafisi Moghadam R, Amlsehahbaz AP, Namiranian N, Sobhan-Ardekani M, Emami-Meybodi M, Dehghan A, Rahmanian M, Razavi-Ratki SK. Comparative Diagnostic Performance of Ultrasonography and 99mTc-Sestamibi Scintigraphy for Parathyroid Adenoma in Primary Hyperparathyroidism; Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017 Dec 28;18(12):3195-3200. Doi: 10.22034/APJCP.2017.18.12.3195. PMID: 29281866; PMCID: PMC5980870.
- Treglia G, Sadeghi R, Schallin-Jäntti C, Caldarella C, Ceriani L, Giovannella L, Eisele DW. Detection rate of (99m) Tc-MIBI single photon emission computed tomography (SPECT)/CT in preoperative planning for patients with primary hyperparathyroidism: A meta-analysis. *Head Neck*. 2016 Apr;38 Suppl 1:E2159-72. doi: 10.1002/hed.24027. Epub 2015 Jul 6. PMID: 25757222.
- Parvinian A, Martin-Macintosh EL, Goenka AH, Durski JM, Mullan BP, Kemp BJ, et al. 11 C-Choline PET/CT for detection and localization of parathyroid adenomas. *AmJ Roentgenol*. 2018 Feb 15;210(2):418-22.
- Treglia G, Giovannini E, Di Franco D, Calcagni ML, Rufini V, Picchio M, et al. The role of positron emission tomography using carbon-11 and fluorine-18 choline in tumors other than prostate cancer: a systematic review. *Ann Nucl*

- Med. 2012 Jul 8;26(6):451–61.
22. Lezaic L, Rep S, Sever MJ, et al. 18F-Fluorocholine PET/CT for localization of hyperfunctioning parathyroid tissue in primary hyperparathyroidism: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:2083–9.
 23. Orevi M, Freedman N, Mishani E, Bocher M, Jacobson O, Krausz Y. Localization of parathyroid adenoma by 11C-choline PET/CT: preliminary results. *Clin Nucl Med*. 2014;39(12):1033–8.
 24. Michaud L, Balogova S, Burgess A, Ohnona J, Huchet V, Kerrou K, Lefevre M, Tassart M, Montrovers F, Pri. S, Talbot JN. A Pilot Comparison of 18F-fluorocholine PET/CT, ultrasonography and 123I/99mTc-sestaMIBI dual-phase dual-isotope scintigraphy in the preoperative localization of hyperfunctioning parathyroid glands in primary or secondary hyperparathyroidism: influence of thyroid anomalies. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(41):e1701.
 25. Kluijfhout WP, Vorselaars WM, van den Berk SA, Vriens MR, Borel Rinkes IH, Valk GD, van Dalen T, de Klerk JM, de Keizer B. Fluorine-18 fluorocholine PET-CT localizes hyperparathyroidism in patients with inconclusive conventional imaging: a multicenter study from the Netherlands. *Nucl Med Commun*. 2016;37(12):1246–52.
 26. Thanseer N, Bhadada SK, Sood A, Mittal BR, Behera A, Gorla AKR, Kalathoorakathu RR, Singh P, Dahiya D, Saikia UN, Rao SD. Comparative effectiveness of ultrasonography, 99mTc-sestamibi, and 18F-fluorocholine PET/CT in detecting parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med*. 2017;42(12):e491–7.
 27. Quak E, Blanchard D, Houdu B, Le Roux Y, Ciappuccini R, Lireux B, de Raucourt D, Grellard, JM, Licaj I, Bardet S, Reznik Y, Clarisse B, Aide N. F18-choline PET/CT guided surgery in primary hyperparathyroidism when ultrasound and MIBI SPECT/CT are negative or inconclusive: the APACH1 study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(4):658–66.
 28. Hayakawa N, Nakamoto Y, Kurihara K, Yasoda A, Kanamoto N, Miura M, Inagaki N, Togashi K. A comparison between 11C-methionine PET/CT and MIBI SPECT/CT for localization of parathyroid adenomas/hyperplasia. *Nucl Med Commun*. 2015;36(1):53–9.
 29. Chicklore S, Schulte KM, Talat N, Hubbard JG, O'Doherty M, Cook GJ. 18F-FDG PET rarely provides additional information to 11C-methionine PET imaging in hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med*. 2014;39(3):237–42.
 30. Mart.nez-Rodr.guez I, Mart.nez-Amador N, de Arcocha-Torres M, Quirce R, Ortega-Nava F, Ib.ez-Bravo S, Lavado-Prez C, Bravo-Ferrer Z, Carril JM. Comparison of 99mTc-sestamibi and 11C-methionine PET/CT in the localization of parathyroid adenomas in primary hyperparathyroidism. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2014;33(2):93–8.
 31. Chun IK, Cheon GJ, Paeng JC, Kang KW, Chung JK, Lee DS. Detection and characterization of parathyroid adenoma/hyperplasia for preoperative localization: comparison between (11)C-methionine PET/CT and (99m)Tc-sestamibi scintigraphy. *Nucl Med Mol Imaging*. 2013;47(3):166–72.
 32. Schalin-J.ntti C, Ryh.nen E, Heiskanen I, Sepp.nen M, Arola J, Schildt J, V.is.nen M, Nelimarkka L, Lisinen I, Aalto V, Nuutila P, V.lim.ki MJ. Planar scintigraphy with 123I/99mTc-sestamibi, 99mTc-sestamibi SPECT/CT, 11C-methionine PET/CT, or selective venous sampling before reoperation of primary hyperparathyroidism? *J Nucl Med*. 2013;54(5):739–47.
 33. Herrmann K, Takei T, Kanegae K, Shiga T, Buck AK, Altomonte J, Schwaiger M, Schuster T, Nishijima K, Kuge Y, Tamaki N. Clinical value and limitations of [11C]-methionine PET for detection and localization of suspected parathyroid adenomas. *Mol Imaging Biol*. 2009;11(5):356–63.
 34. Tang BN, Moreno-Reyes R, Blocklet D, Corvilain B, Cappello M, Delpierre I, Devuyst F, Van Simaey G, Goldman S. Accurate pre-operative localization of pathological parathyroid glands using 11C-methionine PET/CT. *Contrast Media Mol Imaging*. 2008;3(4):157–63.
 35. Otto D, Boerner AR, Hofmann M, Brunkhorst T, Meyer GJ, Petrich T, Scheumann GF, Knapp WH. Pre-operative localisation of hyperfunctional parathyroid tissue with 11C-methionine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(10):1405–12.
 36. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Drake FT, Beninato T, Gosnell JE, Shen WT, Duh QY, Allen IE, Vriens MR, de Keizer B, Pampaloni MH, Suh I. Use of PET tracers for parathyroid localization: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2016;401(7):925–35.

PARATİROİD HASTALIKLARINDA KESİTSEL GÖRÜNTÜLEME

- Ayşegül GÜRSOY ÇORUH¹
- Elif PEKER²

GİRİŞ

Paratiroid adenomu ve/veya hiperplazilerinin tanı ve tespitinde ultrasonografi (US) ve teknesyum-99m sestamibi (^{99m}Tc-sestamibi) sintigrafisi başat görüntüleme yöntemleridir (1). Sestamibi sintigrafisinde SPECT'in (Single Photon Emission Computed Tomography-Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi) uygulamaya girmesi, SPECT görüntüleriyle bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinin birleştirilmesi yöntemin duyarlılığı daha da arttırmış olup özellikle de ektopik yerleşimli bezler daha uygun lokalize edilmektedir. (2-4). US ve ^{99m}Tc-sestamibi sintigrafisi tanıda yüksek özgülüğe sahip olmakla beraber, özellikle US uygulayıcı bağımlı olduğu için paratiroid adenomlarını saptamada duyarlılığı değişkenlik göstermektedir. Geniş serilere sahip çalışmalarda US'nin soliter paratiroid adenomunu saptamadaki duyarlılığı %72 ile %89 arasında değişmektedir (5-7). Ancak ektopik yerleşimliler için ise US'nin duyarlılık oranı %11 ile % 59 oranlarına düşmektedir (8,9). Ayrıca multiglandüler hastalık tanısın-

da da duyarlılığı düşüktür. Mediasten, retroözafageal bölge, trakeoözafageal oluk, retrosternal alan, timus gibi bir çok ektopik odak sonografik olarak erişilemeyen bölgeler olup bu ektopik odaklarda yer alan paratiroid adenomlarını saptamada kesitsel görüntülemeye ihtiyaç duyulmaktadır (10,11).

4D-Bilgisayarlı Tomografi

4D-BT, paratiroid patolojilerini görüntüleme tekniği olarak literatüre 2006 yılında giriş yaptı (12). Bu inceleme ile iki veya daha fazla kontrastlı serilerden oluşan BT görüntüler ile paratiroid lezyonları daha net verifiye edilmektedir. 3 boyutlu BT görüntüleri ile lezyonun zaman içindeki boyanma dinamiğinin entegrasyonu sonucunda 4D-BT ifadesi oluşmuştur. Multifazik görüntüleme ile paratiroid adenom-hiperplazisi taklitçilerinin (lenf nodu, tiroid nodülü...) ayrımı yapılırken aynı zamanda multiplanar reformat görüntüler cerrah için operasyonu planlamada yol gösterici olur (13,14).

¹ Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD., draysegulursoy@gmail.com

² Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD., elifozyurek0@yahoo.com

4D-BT önceleri görüntüleme negatif veya sintigrafi-US uyumsuz olan olgularda problem çözmek amacıyla kullanılmaya başlanmasıyla birlikte günümüzde bazı merkezlerde ilk görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. US ve sintigrafi ile saptanamayan veya 2 görüntülemenin uyumsuz olduğu olgularda adenom saptamada 4D-BT'nin duyarlılığı %67-89, pozitif tahmini değeri %65-97 oranlarında bildirilmektedir (2-4)

4D-BT incelemesi mandibuladan karınaya kadar olan bölgeyi içermelidir. İnceleme supin pozisyonda kollar nötral pozisyonda vücudun yanında yerleştirilerek gerçekleştirilir. Temel olarak, kontrastsız, arteriyel ve venöz olmak üzere üç seriden oluşan multifazik incelemedir. 1-1,5 ml/kg olacak şekilde 20 gauge branül ile antekubital venden kontrast madde (suda çözünen iyotlu bileşikler) 4 ml/sn hızla enjekte edilir. Farklı protokol uygulamaları olmakla beraber intravenöz (İV) kontrast madde enjeksiyonu başlangıcından 25-30 saniye (sn) sonrası arteriyel faz, 60-80. sn sonrasında venöz faz görüntüleri elde edilir (13-15). İV kontrast madde enjeksiyonu takiben 25-40 ml salin enjeksiyonu uygulanır.

Paratiroid adenomları kontrastsız serilerde tiroid parankimine (iyot içeriğe bağlı daha tiroid parankiminde yüksek atenüasyon seçilir) göre daha düşük dansitede seçilir. Kronik tiroidite sahip olgularda ise tiroid bez iyot içeriğinin azalmasına bağlı tiroid parankimi normalden daha hipodens seçilir ve bu olgularda paratiroid adenomları kontrastsız serilerde tiroid bez parankimi ile benzer dansitede izlenebilir. Klasik olarak adenomlar arteriyel faz görüntülerde tiroid bez

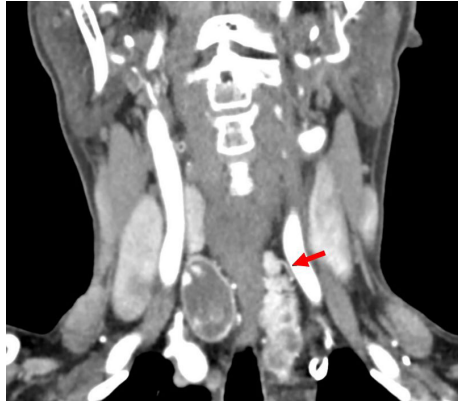
parankimine göre daha hiperdens ve geç faz görüntülerde 'wash out' (kontrast maddeden yıkanma) göstererek tiroid parankimine göre hipodens izlenirler. Ancak bu klasik boyanma adenomların %20'sinde bulunmaktadır (Tip A boyanma deseni). Adenomların yarısı ise arteriyel fazda bez parankiminden yüksek olmayan-bez parankimi ile benzer dansitede, geç fazda ise tiroid bez parankiminden daha düşük dansitede (resim 1) seçilir (Tip B boyanma deseni). Adenomların % 22'si ise arteriyel fazda bez parankiminden daha yüksek ve geç fazda ise daha düşük seçilmezler (Tip C boyanma deseni). Tanımlanan değişik boyanma desenlerine ek olarak paratiroid adenomları kalsifikasyon, kistik dejenerasyon alanları veya yağ içerebilirler (14,16,17). Ayrıca ilk US incelemede tanımlanan 'polar damar' (resim 2-3) bulgusu paratiroid adenomların yaklaşık %70'inde saptanmakta olup 4D-BT incelemelerde adenomların taklitçileri olan lenf nodu veya tiroid nodülünden ayırmada önemli bir bulgudur. Bu bulgu paratiroid adenomunda sonlanan besleyici arter veya drenaj venini temsil eden kontralateral boyun damarlarından daha ektazik olan damarı ifade etmektedir. Bazı olgularda tortioze seyir gösterebilir (18). Bu damar besleyici arter ise genelde inferior tiroid arterin dalıdır (13). Literatürde kalsiyum seviyesi ile arteriyel ve venöz fazda adenom dansiteleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Ancak PTH seviyeleri arteriyel ve venöz fazdaki dansite ölçümleri ile negatif ilişki saptanmıştır. Yüksek PTH seviyeleri olan hastaların arteriyel ve venöz fazlarda daha az boyandıkları literatürde bildirilmiştir (19).



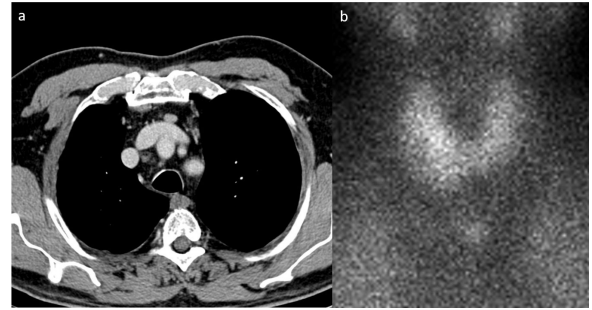
Resim 1. Aksiyel multifazik BT kesitlerinde her iki tiroid bezi posteriorunda Tip B boyanma deseni gösteren paratiroid adenomları (kırmızı oklar) seçilmektedir.



Resim 2. Arteriyel faz koronal kesit BT görüntüsünde belirgin kontrastlanan sağ paratiroid adenomu ve adenomda sonlanan 'polar damar' bulgusu (kırmızı ok) izlenmektedir.



Resim 3. Arteriyel faz koronal kesit BT görüntüsünde sol üst paratiroid adenomu ve 'polar damar' (kırmızı ok) bulgusu seçilmektedir. Hastada ayrıca multinodüler guatr mevcuttur.



Resim 4. 65 yaş primer hiperparatiroidizmi olan erkek hastada aksiyal venöz faz görüntülerinde sol brakiosefalik ven anteriorunda anterior mediastende fusiform şekilli ekatopik paratiroid adenomu ile uyumlu hipodens lezyon seçilmektedir (a). Preoperatif erken faz paratiroid sintigrafisinde lezyona ait aktivite tutulumu izlenmektedir (b).



Resim 5. Aksiyel multifazik BT görüntülerinde tiroid bezi sol lobta intratiroidal paratiroid adenomu (kırmızı oklar) izlenmektedir. Kontrastsız ve venöz faz görüntülerde parankime göre daha hipodens, arteriyel fazda ise bez parankimi ile benzer dansitede olduğuna dikkat ediniz. Tiroid bez yerleşimli ekatopik paratiroid adenom tanısı histopatolojik olarak doğrulanmıştır.

Primer hiperparatiroidi olguların % 20-25'i ektoptik yerleşimlidir. (16). Embriyolojik dönemde superior paratiroid bezleri 4. faringeal cepten, alt paratiroid bezleri ise timus ile birlikte 3. faringeal cepten gelişir. Superior paratiroid bezleri genelde (%80) tiroid bezi üst polü posteriorunda yerleşiktir. İnfierior paratiroid bezine göre ektoptik yerleşimi daha nadir olmak beraber retrofaringeal veya retroözefageal alan en sık ektoptik yerleşim yeridir. İnfierior paratiroid bezlerinin nihai anatomik pozisyonlarına ulaşmak için nispeten daha uzun göç yoluna sahip olmaları, mandibula açısından perikardiyuma kadar uzanan değişken pozisyon yerleşimini açıklamakla birlikte, alt paratiroid bezleri en sık tiroid bezi alt kutbu komşuluğunda (%50) bulunur. Ektoptik inferior paratiroid bezleri ise en sık tirotimik ligaman, mediasten (superior mediasten anteriorunda, resim 4), karotid kılıf ve tiroid parankimi (resim 5) içinde bulunurlar (14,17).

Paratiroid karsinomu oldukça nadirdir. Vakaların çoğu sporadiktir ve sadece birkaçı bilinen bir genetik hastalık bağlamında gelişir (MEN 1-2A, hiperparatiroidizm/çene tümör sendromu). Paratiroid karsinomlarının çoğu hiperfonksiyoneldir, %10 civarı parathormon salgılayabilir. 4D-BT'de tanımlanan tipik boyanma deseni olmakla birlikte normal adenomlara göre daha büyük (>3cm), daha heterojen görünümde ve lobule morfolojiye sahiptirler. Kistik-nekrotik alanlar seçilebilir. Tanı anında olguların %15-30'da metastatik lenfadenopati saptanır (20,21). Paratiroid bezinin metastatik hastalığı yeterince belgelenmemiş, olup oldukça nadirdir. Tipik bir görüntüleme bulgusu yoktur. Malign melanom, meme, akciğer ve prostat kanserinin paratiroid bezine metastazı otopsi serilerinde bildirilmiştir. Metastatik paratiroid hastalarının bir kısmında hiperkalsemi izlenebilir. Hiperkalseminin mekanizması belirsizdir, ancak agresif büyüyen bir karsinom tarafından paratiroid bezinin hızlı yıkımı, depolanmış PTH'nin dolaşıma salınmasına ve bunun sonucunda serum kalsiyumunun yükselmesine neden olabilir (22).

Paratiroid kistleri nadiren görülen boyun kitleleridir. En sık 4. ve 6. dekatlar arasında görülürler. Boyunda yerleşen paratiroid kistleri en sık kadınlarda görülür (K/E=2.5/1). Fonksiyonel veya nonfonksiyonel olabilirler. Fonksiyonel paratiroid kistleri erkeklerde 1,6 kat daha sık görülmektedir. Bazı paratiroid kistlerinin tanımlanabilir bir duvarı yoktur ve bunları psödokist olarak adlandırmak daha uygun olur. Basit kistler kontrastsız kesitlerde hipodens seçilir ve kontrastlı serilerde boyanma göstermezler. Kompleks kistler ise yoğun proteinöz veya hemorajik içeriği bağlı nonkontrast serilerde izo veya hiperdens seçilirler (23).

Sonuç olarak; 4D BT paratiroidektomi öncesinde US ve sintigrafiye alternatif güvenilir bir yöntemdir. Özellikle tek bez ve ektopik hastalıklarında yüksek duyarlılık, yüksek pozitif tahmini değer ve multigland hastalıklarda yüksek özgüllük değerleri ile preoperatif dönemde sıklıkla başvuru görüntüleme yöntemidir. Ektopik paratiroid lezyonları, küçük paratiroid lezyonları ve

multigland hastalığında da ultrason ve ^{99m}Tc-ses-tamibi SPECT gibi geleneksel yöntemlerden daha iyi performans sergiler. Yüksek uzaysal çözünürlüğe sahip olan bu yöntem preoperatif dönemde önemli anatomik noktaların gösterilmesinde ve adenomun çevresindeki yapılar ile ilişkisini ortaya koymasında önemli yere sahiptir. Multipları rekonstrükte görüntülerin anatomiyi detaylı şekilde ortaya koyması dışında diğer avantajı ise oldukça hızlı bir görüntüleme yöntemi olup kullanıcı bağı değildir. İyotlu kontrast madde kullanımı ve iyonizan radyasyon bu tekniğin potansiyel dezavantajlarıdır.

Manyetik Rezonans

Günümüze dek manyetik rezonans (MR) incelemesi paratiroid bezlerin anatomik görüntülenmesinde diğer non-invaziv görüntüleme metodlarına göre, teknik kısıtlamalar, bulunabilirliğinin daha az olması ve yüksek maliyeti sebebiyle daha az kullanılmış olsa da MR incelemesi iyonizan radyasyon içermemesi sebebiyle 4D-BT ve sintigrafiye iyi bir alternatiftir (24, 25). Literatürde 4D-BT'nin etkinliği MR'a göre daha yüksek olarak bildirilmektedir, ancak BT ile optimal sonuçlar için kontrastsız görüntülerin yanı sıra, her biri tekrar tekrar radyasyon maruziyeti yaratan birkaç faz post-kontrast görüntüler alınması gerekmektedir (25). 4D-BT incelemesinde alınan bu post-kontrast görüntüler hastayı yüksek iyonizan radyasyona maruz bırakmamak için anlık görüntüler şeklinde alınırken, MR incelemesinde kontrast öncesi dönemden başlayarak, kontrast madde verilmesini takip eden süreçte devamlı görüntüler alınabilir. Bu da kontrast-zaman eğrisinin çok daha fazla örneklem ile oluşturulmasına olanak sağlar (26). Amerikan Baş ve Boyun Derneği Endokrin Cerrahi Bölümünün 2019 yılında primer hiperparatiroidisi olan cerrahi aday hastalarda paratiroid görüntülemeye yönelik yaptıkları güncellemede, diğer görüntüleme modalitelerinin başarısız olduğu durumlarda ya da bezin lokalizasyonunun saptanmasının kritik olduğu, tekrar cerrahi yapılacak hastalarda cerrahi öncesinde yapılacak olan MR incelemesinin ek bilgiler sağlayabileceğini, iyot alerjisi veya tirotoksikoz

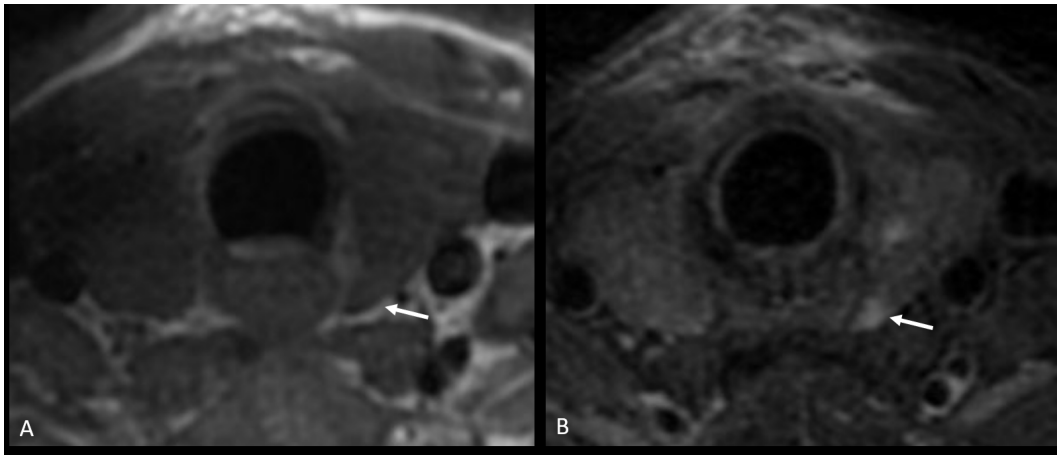
gibi durumlarda iyot içeren kontrast maddeler kullanılmıyorsa MR görüntülemenin tercih edilebileceğini bildirilmiştir (24). Bunların yanısıra ⁹⁹Tc-Sestamibi sintigrafisi ya BT incelemesi yapılamayan primer hiperparatiroidili gebe olgularda da kontrast madde kullanımına gerek olmadan boyun bölgesinin ayrıntılı görüntülenmesine olanak sağlayan, iyonizan radyasyon içermeyen MR görüntüleme kullanılabilir (27).

Seçilen MR sekansı veya cihazın Tesla gücü bezin görüntülenmesini etkilemekle birlikte; çoğu klinik seride MR incelemesinin paratiroid adenomlarını saptamada sensitivitesi %80, spesifitesi %88'in üstünde bulunmuştur (24,28-33). 3-Tesla MR ile sinyal-gürültü oranı ve kontrast-gürültü oranı 1.5 Teslaya göre daha yüksek olduğu için küçük ve hipervasküler dokuların görünürlüğünün artmasının, yüksek Tesla sistemlerde paratiroid adenomu saptanabilirliğini arttırabileceği bildirilmiştir (34). Modern MR görüntüleme teknolojisindeki gelişmeler ile birlikte, paratiroid adenomlarını saptamada var olan bazı teknik kısıtlamalar giderilmiştir (25). Bunlardan en önemlisi adenomu görüntülemeye gerekli olan geniş görüntüleme penceresi ile birlikte yeterli uzaysal ve temporal çözünürlüğün aynı anda elde edilememesidir (25). Bir diğeri ise, özellikle kontrast sonrası görüntülerde adenomun yağ dokudan ayrımını sağlayan yağ baskılamanın konvansiyon-

nel sekanslar ile yeterli düzeyde olmaması, görüntülerde inhomojenite meydana gelmesidir (25). Son yıllarda geliştirilen TWIST veya CAIPIRINHA gibi hızlı görüntüleme yöntemleri ve homojen yağ baskılamaya olanak sağlayan DIXON sekansı ile bu sorunlar çözümlenmiştir (25, 34).

Gadodiamid ve gadoversetamid içeren gadolinyum bazlı kontrast maddelerin serum kalsiyum değerlerinin saptanması için kullanılan analizleri etkileyerek, psödohipokalsemiye yol açabildiği, böbrek yetmezliği olan kişilerde ya da yüksek doz kontrast madde kullanılan hastalarda görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir (35, 36). Ancak gadodiamid ve gadoversetamid içeren kontrast maddelerin nefrojenik sistemik fibrozise yol açması sebebiyle 'European Medicines Agency' (EMA) 2017 yılında gadodiamid ve gadoversetamid içeren ilaçların ruhsatını askıya almıştır (37,38,39). MR incelemesi sırasında günümüzde kullanılan gadoteridol ve gadopentate dimeglumine bazlı kontrast maddelerin serum kalsiyum değerleri ile etkileştiği gösterilmemiştir (35).

Genel olarak paratiroid adenomları T1 ağırlıklı görüntülerde (AG) hipointens, T2AGde hiperintens görülür ve kontrast madde enjeksiyonu sonrası ise yoğun kontrastlanır (resim 6-7) (40, 41). Ancak bu bulgular paratiroid adenomu için spesifik değildir ve aynı lokalizasyonda yerleşebilen lenf bezlerinde ve ekzofitik uzanımı olan



Resim 6. 58 yaşında primer hiperparatiroidizmi olan (PTH: 153 pg/ml), Ca⁺⁺: 11 mg/dl) erkek hastada aksiyel planda T1 (A) ve T2 (B) ağırlıklı görüntüleri görüyoruz. Lezyon T1 ağırlıklı görüntülerde tiroid bezi ile izointens olarak izlenmekte olup, bez parankiminden ayrı seçilememektedir (ok). Yağ baskılı T2 ağırlıklı görüntülerde ise lezyon beze göre hiperintensir ve oluşan kontrast farkı sebebiyle bezden ayrı seçilebilir (ok).



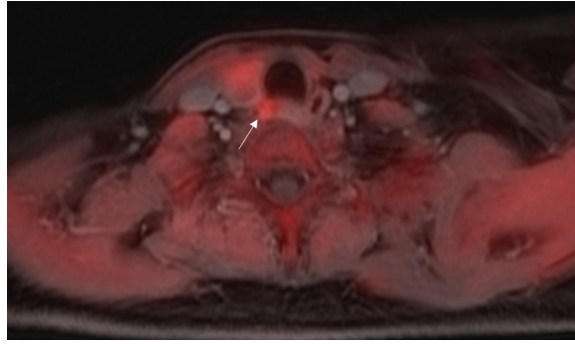
Resim 7. 55 yaşında PTH seviyesi 135 pg/ml, serum Ca⁺⁺ seviyesi 12 mg/dl olan primer hiperparatiroidili erkek hastanın aksiyel yağ baskılı T2 ağırlıklı MR görüntüsünde sağ tiroid lobu inferiorunda, elonge şekilli, hiperintens sinyal özelliğinde lezyon izlenmektedir.

tiroid nodüllerinde de görülebilir (42, 43). Bu sebeple diğer morfolojik bulguların da değerlendirilmesine sıklıkla ihtiyaç duyulmaktadır. Paratiroid adenomların neredeyse tamamının yağ baskılı T2 AGde tiroid bezine göre hiperintens olarak izlendiği bildirilmiş olup, bu intensite artışının yağ içermeyen komponentlerine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (44-46). Bir buçuk santimetreden büyük adenomlarda hemorajik odaklar, kolesterol yarıkları ve fibrozis sebebiyle oluşan yamasal hiperintensitenin sebep olduğu heterojen görünüm “mermersi” şeklinde tanımlanmıştır (44, 47). Bu “mermersi” görünüm paratiroid adenomlarının lenf nodlarından ayırımında kullanılabilir, ancak ekzofitik tiroid nodüllerinden ayırıda ayırdettirici değildir (44). Adenomlar sıklıkla (%83) uzun aksları kısa akslarının 2 katı veya daha fazlası olacak şekilde elonge görünümündedir, ancak bu bulguya lenf bezlerinde de rastlanması sebebiyle spesifik değildir (44). Tiroid bezi ile adenom arasında ince bir yağ doku varlığında, DIXON sekansında “çini mürekkebi” artefaktı görünümü izlenebilir ve bu bulgu ekzofitik tiroid nodülleri ile ayırıda kullanılabilir (44). Sacconi ve ark. 46 paratiroid adenomu üzerinde yaptıkları çalışmalarında pre-contrast MR görüntülerinin olguların %95.6’sında tanı için yeterli olduğunu bildirmiştir (44). Yine de PTA’nın hipervasküler iç yapısı ve post-contrast serilerde arteriyel yoğun ve hızlı kontrastlanması onun tiroid bezi ve servikal lenf nodlarından ayırımında önemlidir. Uzun süredir 4D-BT’de

faydalanılan bu özellik artık MR incelemesi ile de gösterilebilmektedir. Günümüzde MR incelemesi ile kontrastlı görüntülerde adenomun kontrastlanması ayrıntılı şekilde değerlendirilebilmekte ve tüm bu çalışmaların esas hedefi olan paratiroid adenomun hipervasküler yapısının ortaya konması mümkün olabilmektedir (26). Yapılan perfüzyon MR incelemesi ile lezyonun kontrastlanması kantitatif olarak ortaya konmakta, paratiroid adenom, tiroid bezi ve servikal lenf nodlarından ayırdettirecek perfüzyon MR parametreleri ortaya konmaktadır (25). Perfüzyon MR incelemesi ile lezyonun zamana bağlı kontrastlanma grafiği elde edilebilir, bu grafik ile kontrastlanmanın pik zamanı ve pik zamanındaki kontrastlanma değeri, kontrastlanma ve yıkanma yüzdesi hesaplanabilir (25). Nael ve ark. yaptıkları çalışmada adenomun pik zamanındaki kontrastlanma değeri ve yıkanma yüzdesinin adenom ve tiroid dokusu arasında farklı olduklarını ($p<0.001$), arteriyel kontrastlanmanın 2 karakteristik özelliği olan, pik zamanı ve kontrastlanma yüzdesinin ise adenom, tiroid dokusu ve lenf bezi arasında farklılık gösterdiğini bildirmiştir ($p<0.001$). Bu çalışmada adenomlar tiroid dokusuna göre ortalama 13 saniye, lenf noduna göre ise ortalama 29 saniye daha erken pik kontrastlanma göstermiştir (25). Paratiroid adenomların pik kontrastlanma değeri lenf noduna göre anlamlı fark göstermezken, tiroid bezine göre 1.5 kat fazladır (25). Adenomlar tiroid bezine göre yaklaşık 2 kat, lenf noduna göre yaklaşık 1.7 kat fazla kontrastlanma yüzdesine sahiptir (25).

MR teknolojisindeki gelişmeler, yeni sekansların kullanıma girmesiyle sınırlı kalmamaktadır. Son yıllarda PET-MR hibrit sistemleri kullanılmaya başlamıştır (resim 8). Araz ve ark. 2021 yılında yaptıkları bir çalışma ile 18F-kolin metaboliti kullanılarak PET-MR görüntüleri elde etmiş ve %100’e ulaşan etkinlik ile paratiroid adenomlarının lokalize edilebildiğini göstermiştir (48).

Sonuç olarak 4D kontrastlı MR, yüksek uzaysal ve temporal çözünürlüğü ve iyonizan radyasyon içermemesi sebebiyle Teknezyum Sestamibi sintigrafisi ve 4D-BT’ye alternatif olacak gibi görünmektedir.



Resim 8. Primer hiperparatiroidili hastanın aksiyel plandaki kolin PET-MR görüntüsünde sağ tiroid lobu inferioroposteriorunda kolin metabolitinin lezyonu (ok) tarafından tutulumu görülüyor.

KAYNAKLAR

- Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 188:1706-15
- Lubitz CC, Hunter GJ, Hamberg LM et al. Accuracy of 4-dimensional computed tomography in poorly localized patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2010;148:1129-37.
- Day KM, Elsayed M, Beland MD, et al. The utility of 4-dimensional computed tomography for preoperative localization of primary hyperparathyroidism in patients not localized by sestamibi or ultrasonography. *Surgery* 2015;157:534-9.
- Tian Y, Tanny ST, Einsiedel P et al. Four-Dimensional Computed Tomography: Clinical Impact for Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* 2018;25:117-21
- Rickes S, Sitzy J, Neye H et al. High-resolution ultrasound in combination with colour-Doppler sonography for preoperative localization of parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism. *Ultraschall Med* 2003;24:85-89
- Haber RS, Kim CK, Inabnet WB. Ultrasonography for preoperative localization of enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with (99m) technetium sestamibi scintigraphy. *Clin Endocrinol* 2002; 57:241-249
- Siperstein A, Berber E, Mackey R et al. Prospective evaluation of sestamibi scan, ultrasonography, and rapid PTH to predict the success of limited exploration for sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2004; 136:872-880
- Roy M, Mazeh H, Chen H et al. Incidence and localization of ectopic parathyroid adenomas in previously unexplored patients. *World J Surg.* 2013;37:102-6
- Zerizer I, Parsai A, Win Z et al. Anatomical and functional localization of ectopic parathyroid adenomas: 6-year institutional experience. *Nucl Med Commun.* 2011;32:496-502.
- Chazen JL, Gupta A, Dunning A, et al. Diagnostic accuracy of 4D-CT for parathyroid adenomas and hyperplasia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012; 33:429-433.
- Morón E, Parikh A., Suliburk J. Imaging ectopic parathyroid adenomas. A literature review *Rev. Colomb. Radiol.* 2019; 30(1): 5069-5080
- Rodgers SE, Hunter GJ, Hamberg LM et al. Improved preoperative planning for directed parathyroidectomy with 4-dimensional computed tomography. *Surgery* 2006; 140: 932-940
- Hoang JK, Sung WK, Bahl M et al. How to perform parathyroid 4D CT: tips and traps for technique and interpretation. *Radiology.* 2014; 270:15-24.
- Bunch PM, Randolph GW, Brooks JA et al. Parathyroid 4D CT: What the Surgeon Wants to Know. *Radiographics.* 2020; 40:1383-1394
- Raeymaeckers S, De Brucker Y, Vanderhasselt T et al. Detection of parathyroid adenomas with multiphase 4DCT: towards a true four-dimensional technique. *BMC Med Imaging.* 2021; 21:64
- Malinzak MD, Sosa JA, Hoang J. 4D-CT for Detection of Parathyroid Adenomas and Hyperplasia: State of the Art Imaging. *Curr Radiol Rep.* 2017; 5:8
- Bahl M, Sepahdari AR, Sosa JA et al. Parathyroid Adenomas and Hyperplasia on Four-dimensional CT Scans: Three Patterns of Enhancement Relative to the Thyroid Gland Justify a Three-Phase Protocol. *Radiology.* 2015;277:454-62
- Bahl M, Muzaffar M, Vij G et al. Prevalence of the polar vessel sign in parathyroid adenomas on the arterial phase of 4D CT. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014; 35:578-581
- Gumeler E, Kurtulan O, Arslan S et al. Assessment of 4DCT imaging findings of parathyroid adenomas in correlation with biochemical and histopathological findings. *Jpn J Radiol.* 2022;40:484-491
- Ferraro V, Sgaramella L, Di Meo G et al. Current Concepts in Parathyroid Carcinoma: A Single Centre Experience. *BMC Endocr Disord.* 2019;19:1-9.
- Digonnet A, Carlier A, Willemse E et al. Parathyroid Carcinoma: A Review with Three Illustrative Cases. *J Cancer* 2011; 2:532-537.

22. Shifrin A, LiVolsi V, Shifrin-Douglas S et al. Primary and metastatic parathyroid malignancies: a rare or underdiagnosed condition? *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:478-81.
23. Kaplanoglu V, Kaplanoglu H, Ciliz DS et al. A rare cystic lesion of the neck: parathyroid cyst. *BMJ Case Rep.* 2013 Oct 11;2013:bcr2013200813. doi: 10.1136/bcr-2013-200813
24. Zafereo M, Yu J, Angelos P et al. American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section update on parathyroid imaging for surgical candidates with primary hyperparathyroidism. *Head Neck.* 2019 Jul;41(7):2398-2409. doi: 10.1002/hed.25781.
25. Nael K, Hur J, Bauer A et al. Dynamic 4D MRI for Characterization of Parathyroid Adenomas: Multiparametric Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015 Nov;36(11):2147-52. doi: 10.3174/ajnr.A4425.
26. Nael K. MRI for parathyroid imaging. *Magnetom FLASH.* 2015; 63: 31-34.
27. Kawai Y, Iima M, Yamamoto H et al. The added value of non-contrast 3-Tesla MRI for the pre-operative localization of hyperparathyroidism. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2021 Oct 17;S1808-8694(21)00160-9.
28. Kluijfhout WP, Venkatesh S, Beninato T, et al. Performance of magnetic resonance imaging in the evaluation of first-time and reoperative primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2016;160(3):747-754.
29. Michel L, Dupont M, Rosière A et al. The rationale for performing MR imaging before surgery for primary hyperparathyroidism. *Acta Chir Belg.* 2013;113(2):112-122.
30. Lopez Hänninen E, Vogl TJ, Steinhilber T et al. Preoperative contrast-enhanced MRI of the parathyroid glands in hyperparathyroidism. *Invest Radiol.* 2000;35(7):426-430.
31. Hiromatsu Y, Ishibashi M, Nishida H et al. Technetium-99m tetrofosmin parathyroid imaging in patients with primary hyperparathyroidism. *Intern Med.* 2000;39(2):101-106.
32. Ishibashi M, Nishida H, Hiromatsu Y et al. Localization of ectopic parathyroid glands using technetium-99m sestamibi imaging: comparison with magnetic resonance and computed tomographic imaging. *Eur J Nucl Med.* 1997;24(2):197-201.
33. Aschenbach R, Tuda S, Lamster E et al. Dynamic magnetic resonance angiography for localization of hyperfunctioning parathyroid glands in the reoperative neck. *Eur J Radiol.* 2012;81(11):3371-3377.
34. Stanisz GJ, Odobina EE, Pun J et al. T1, T2 relaxation and magnetization transfer in tissue at 3T. *Magn Reson Med* 2005; 54:507-512.
35. Moore CD, Newman RC, Caridi JG. Spurious hypocalcemia after gadodiamide-enhanced magnetic resonance imaging: a case report and review of the literature. *Rev Urol.* 2006 Summer;8(3):165-8.
36. Kefalas CH, Murray NG, Aguanon JJ et al. Pseudohypocalcemia after magnetic resonance imaging with gadolinium in patients with cirrhosis. *Liver Transpl.* 2004 Jan;10(1):136-40.
37. Schieda N, Blachman JI, Costa AF et al. Gadolinium-based contrast agents in kidney disease: Comprehensive review and clinical practice guideline issued by the Canadian association of radiologists. *Can Assoc Radiol J* 2018; 69: 136-50.
38. Beckett KR, Moriarity AK, Langer JM. Safe use of contrast media: What the radiologist needs to know. *Radiographics* 2015; 35: 1738-50.
39. European Medicines Agency. EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans. November 11, 2017. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/gadolinium_contrast_agents_31/European_Commission_final_decision/WC500240575.pdf.
40. Ishibashi M, Nishida H, Hiromatsu Y et al. Comparison of technetium-99m-MIBI, technetium-99m-tetrofosmin, ultrasound and MRI for localization of abnormal parathyroid glands. *J Nucl Med* 1998;39(2):320-324.
41. Erdman WA, Breslau NA, Weinreb JC, et al. Noninvasive localization of parathyroid adenomas: a comparison of X-ray computerized tomography, ultrasound, scintigraphy and MRI. *Magn Reson Imaging* 1989;7(2):187-194.
42. Numerow LW, Morita ET, Clark OH et al. Hyperparathyroidism: a comparison of sestamibi scintigraphy, MRI, and ultrasonography. *J Magn Reson Imaging* 1995; 5:702-708.
43. McDermott VG, Fernandez RJ, Meakem TJ 3rd et al. Preoperative MR imaging in hyperparathyroidism: results and factors affecting parathyroid detection. *AJR* 1996; 166:705-710.
44. Sacconi B, Argirò R, Diacinti D, et al. MR appearance of parathyroid adenomas at 3 T in patients with primary hyperparathyroidism: what radiologists need to know for pre-operative localization. *Eur Radiol.* 2016 Mar;26(3):664-73.
45. Ghandur-Mnaymneh L, Kimura N. The parathyroid adenoma: a histopathologic definition with a study of 172 cases of primary hyperparathyroidism. *Am J Pathol* 1984; 115:70-83.
46. Genc H, Morita E, Perrier ND et al. Differing histologic findings after bilateral and focused parathyroidectomy. *J Am Coll Surg* 2003; 196:535-540.
47. Carlson D. Parathyroid pathology hyperparathyroidism and parathyroid tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134:1639-1644.
48. Araz M, Nak D, Soydal Ç, et al. Detectability of 18F-choline PET/MR in primary hyperparathyroidism. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021; 279: 2583-2589.

BÖLÜM 10

HİPERKALSEMİ AYIRICI TANISI

■ Murat Faik ERDOĞAN¹

Giriş

Hiperkalseminin en sık sebebi %80-90 hastada primer hiperparatiroidi (PHP) ve malignite ilişkili hiperkalsemidir (1). Genel durumu iyi, asemptomatik, ayaktan hastalarda en sık sebep PHP iken, genel durumu bozuk ve/veya semptomatik ciddi hiperkalsemi saptanan hastalarda ya da hospitalize hastalarda en sık sebep malignitedir.

Parathormon (PTH), albümin, fosfor (P), alkalen fosfataz (ALP), 25-hidroksi vitamin D düzeyi (25-OH Vit D), 1-25-hidroksi vitamin D [1,25(OH)₂-Vit D] düzeyleri ayırıcı tanıda yol gösterici parametrelerdir.

Hiperkalsemiyi PTH bağımlı ve PTH bağımsız olarak ayırmak tanı ve tedavi yaklaşımında önemli bir aşamadır (Tablo 1). Kalsiyum yüksekliğiyle birlikte yüksek veya yeterince baskılanmamış uygunsuz normal PTH düzeyi varlığı PTH bağımlı hiperkalsemiyi düşündürür.

Parathormon Bağımlı Hiperkalsemi Ayırıcı Tanısı

PTH bağımlı hiperkalseminin en sık sebebi PHP'dir. PHP'de, PTH'nın kalsiyum düzeyinden

bağımsız olarak paratiroid adenomu/hiperplazisine bağlı olarak otonom sekresyonu hiperkalsemiye sebep olur. %80 vakada tek bezdeki adenomdan kaynaklanır (2). Ailesel sendromlarla ilişkili PHP nadirdir (< %10) (2). 35 yaşın altındaki vakalarda, aile öyküsü olan hastalarda veya diğer endokrin neoplazilerle birlikte hiperkalsemi saptandığında otozomal dominant (OD) geçiş gösteren MEN 1 ve MEN 2A, MEN 4 ve hiperparatiroidizm-çene tümör (HPT-JT) sendromu akla gelmeli ve senkron veya asenkron olarak, birden fazla bezde hiperplazi/adenom ve otonom fonksiyon olacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

Normokalsemik PHP ise sekonder hiperparatiroidi sebepleri ekarte edildikten sonra normal albümine göre düzeltilmiş total ve iyonize kalsiyum düzeyleriyle birlikte yüksek PTH düzeyinin saptandığı tablodur (3).

OD geçiş gösteren ailesel hipokalsiürik hiperkalsemide (FHH), paratiroid bezlerde ve renal toplayıcı tübül epitelinde bulunan kalsiyum duyarlı reseptörün (CasR) farklı genetik mutasyonlar sonucu ekstraselüler sıvıdaki kalsiyum düzeyine duyarlılığının azalmasına bağlı olarak

¹ Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., murat.erdogan@temd.org.tr

yüksek kalsiyum seviyelerine rağmen PTH sekresyonunda supresyon sağlanamaz (4). Hiperkalsemiye rağmen renal CasR aracılı kalsiyum geri emilimi devam eder ve hipokalsiüri ile sonuçlanır. Genetik mutasyon tipine bağlı olarak üç farklı FHH tanımlanmıştır (5). PHP'den ayırımında en önemli basamak fraksiyone kalsiyum atılımıdır. FHH vakalarında fraksiyone kalsiyum klerensi (FKK) hastaların %65-80'inde %1'in altındadır (4). Ancak Vitamin D eksikliğinin eşlik ettiği PHP vakalarında da <%1 saptanabilir. Bu nedenle vitamin D replasmanı yapıldıktan sonra FKK hesaplanmalıdır (3). FHH'nin PHP'den ayrımı, FHH vakalarında cerrahi tedavinin kür sağlamaması ve endike olmaması nedeniyle önemlidir (3).

Sekonder hiperparatiroidi, değişik nedenlerle gelişen hipokalsemik durumun (vitamin D eksikliği, malabsorbsiyon vs) sonucu olarak saptansa da bazı hastalarda vitamin D tedavisi gibi hipokalsemik sebep düzeltildiğinde, altta yatan maskeli bir PHP saptanabilmektedir (3).

Tersiyer hiperparatiroidi ise son dönem böbrek yetersizliği hastalarında uzun süren ve yetersiz tedaviler sebebiyle gelişen kontrolsüz hiperfosfatemisi sonucu, tüm paratiroid bezlerde hiperplaziye bağlı otonom PTH sekresyonu ile sonuçlanan klinik tablodur. Hastalarda transplantasyon sonrasında devam edebilir. Tersiyer hiperparatiroidi, uzun süre tedavi edilmemiş sekonder hiperparatiroidi vakalarında ya da yetersiz tedavi edilen uzun süreli /tekrarlayan hipokalsemi gelişen hipofosfatemik rikets vakalarında da görülebilir.

Paratiroid karsinomu çok nadir (<%1) vakada karşımıza çıkabilmektedir (6).

Diğer önemli sebebi ise ilaçlardır. Hidroklorotiyazid ve lityum hiperkalseminin sebebi olabileceği gibi var olan ılımlı PHP'nin aşıkâr hale gelmesine de sebep olabilirler. Lityum PTH sekresyonunu ve renal kalsiyum geri emilimini artırarak hiperkalsemiye yol açar (7).

Tablo 2'de farklı hiperparatiroidi formlarının ayırıcı tanısında yol gösterecek biyokimyasal özellikleri verilmiştir (3).

Parathormon Bağımsız Hiperkalsemi Ayırıcı Tanısı

Malign Hiperkalsemi

Malignitelerde %20 -30 sıklıkla hiperkalsemi saptanabilir (8). Kemikte osteolizis, PTH ilişkili peptid (PTHrP), artmış 1 alfa hidroksilaz [1 α (OH)az] aktivitesi sonucu artmış 1,25(OH)₂-Vit D üretimi, TNF α , IL-1, IL-6 gibi sitokinler ve nadiren de ektopik PTH salınımı altta yatan sebeplerdir(9-13). Genellikle malignite ilişkili gelişen hiperkalsemi kötü prognoz göstergesidir. En sık görülen formu hümorale hiperkalsemidir. Burada solid tümör tarafından PTHrP salgılanır, kemik metastazı yok veya minimaldir. PTHrP, PTH/PTHrP reseptör 1 üzerinden PTH'ya göre daha az potent olmak üzere, PTH etkisini taklit ederek kalsiyumun renal geri emiliminde artış ve artmış kemik yıkımıyla hiperkalsemiye sebep olur. 1 α (OH)az aktivitesinde artışa sebep olmadığı için hümorale hiperkalsemide gastrointestinal sistemde kalsiyum absorpsiyonunda artış yoktur. PTHrP'nin renal tübüller üzerine etkisi nedeniyle hümorale hiperkalsemide antirezorbtif tedaviye direnç görülebilir(14). PTHrP salınımı baş boyun tümörleri, akciğer, özofagusun squamoz hücreli tümörleri, meme adenokarsinom, renal hücreli kanserde karşımıza çıktığı gibi karsinoid tümör, feokromasitoma ve diğer nöroendokrin tümörlerle de görülebilir (15, 16). Multiple myelomda ya da diğer malignitelerin litik kemik metastazlarında parakrin etkili sitokinler aracılı osteolizis, bir diğer malignite ilişkili hiperkalsemi nedenidir(16). Bu mekanizmayla hiperkalsemiye neden olan en sık solid tümörler meme kanseri ve akciğer kanseridir. Hodgkin ve nonhodgkin lenfomalarda ise artmış 1 α (OH)az aktivitesine bağlı artmış 1,25(OH)₂-Vit D üretimi ve dolayısıyla artan gastrointestinal absorpsiyona bağlı hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gelişir. Nadiren nazofarinks rabdomyosarkomu, gastrik karsinom, over karsinom, küçük hücreli akciğer kanseri gibi maligniteler ektopik PTH üretimine neden olarak malign hiperkalsemiye neden olabilirler.

Granulomatöz Hastalıklar

Granulomatöz hastalıklarda endojen $1\alpha(\text{OH})_2\text{D}_3$ aktivitesi olan makrofajların artmış aktivasyonu PTH kontrolünden bağımsız, substrat bağımlı artmış $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Vit D üretimine sebep olur (16). Tüberküloz (TBC), candidiyazis, leptospiroz gibi enfektif hastalıklarda; sarkoidoz, berilyoz, polyangeitis gibi granulomatöz hastalıklarda, silikon gibi yabancı maddelere karşı gelişen yabancı cisim reaksiyonunda hiperkalsemi gelişebilir (16). Düşük PTH ve PTHrP varlığında kalsitriol normal/yüksek bulunursa lenfoproliferatif ve granulomatöz hastalıklar düşünülmelidir.

25-OH Vit D intoksikasyonu artmış gastrointestinal kalsiyum absorpsiyonuna bağlı, vitamin A intoksikasyonu ise artmış kemik yıkımına bağlı hiperkalsemi sebepleri arasındadır.

Endokrin Sebepler

Hiperparatiroidi dışında diğer endokrin nedenlerle de hafif ve altta yatan hastalığın tedavisi ile düzelen geçici hiperkalsemi gelişebilir. Addison hastalığında dehidratasyon ve azalmış glomerular filtrasyona ya da altta yatan TBC'ye bağlı; tirotoksikozda artmış kemik döngüsüne bağlı, akromegalide artmış insulin-benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ve/veya büyüme hormonuna bağlı artmış $1\alpha(\text{OH})_2\text{D}_3$ aktivitesine bağlı hiperkalsemi görülebilir(9). Feokromasitomada eşlik eden PHP (MEN 2 Sendromları) varlığı, salgılanan katekolaminlere bağlı artmış kemik yıkımı ya da tümörden salgılanan PTH, PTHrP gibi maddelere bağlı hiperkalsemi gelişebilir (16).

Nadir Sebepler

Süt-alkali sendromu yüksek miktarda süt (kalsiyum) ve anti asit (kalsiyum karbonat) kullanımıyla artmış gastrointestinal absorpsiyon sonucu, hiperkalsemi, metabolik alkaloz ve akut böbrek yetersizliği tablosunun olduğu, kemik yıkımının olmadığı hiperkalsemi nedenidir. Günümüzde, değişen modern ülser tedavisi nedeniyle artık görülmemektedir.

Kemik döngüsünün arttığı Paget hastalığı ya da büyüyen iskelet yapısına sahip genç erişkin /

adolesanlarda, spinal kord hasarı gibi uzamış immobilizasyon ile mekanik uyarının azalması, devam eden kemik yıkımına rağmen kemik yapımının azalması nedeniyle hiperkalsemi, hiperfosfatemisi ve hiperkalsiüri birlikte görülür.

İlaçlar

Vitamin D intoksikasyonu çoğunlukla yüksek doz formülasyonların hatalı kullanımı sonucunda artmış gastrointestinal absorpsiyona bağlı hiperkalsemi nedenidir.

Vitamin A intoksikasyonunda osteoblast ve osteoklast hücrelerindeki retinoik asit reseptörlerinin varlığı nedeniyle artmış kemik döngüsüne bağlı olarak cilt, kemik, renal, karaciğer ve santral sinir sistemi bulgularıyla birlikte hiperkalsemi görülür.

Diğer önemli hiperkalsemi sebebi lityum PTH bağımlı hiperkalsemi nedenleri arasında bahsedilmiştir.

Hidroklorotiyazid ise artmış renal tübüler kalsiyum geri emilimine sebep olarak hiperkalsemiye sebep olur. Her ne kadar tiyazid ilişkili hiperkalsemide PTH sekresyonu artmasa da tiyazid kesildikten sonra bir aydan daha uzun süre devam eden hiperkalsemi de, eşlik eden hiperparatiroidinin varlığını düşündürmelidir (9, 16)

PTH bağımsız hiperkalsemi sebepleri tablo 1'de özetlenmiştir.

Hiperkalseminin Klinik Bulgularına Göre Ayırıcı Tanı

Altta yatan hastalığa, gelişim süresi ve şiddetine bağlı olarak hiperkalsemi, asemptomatik ve kan tetkiklerinde insidental saptanabileceği gibi daha ağır ve semptomatik klinik tabloda karşımıza gelebilir. Hiperkalsemi ile ilişkili olabilecek semptomlar tablo 3'de özetlenmiştir. Hafif hiperkalsemi(<12) genellikle asemptomatiktir (17). Ayrıca altta yatan hastalıkla ilgili diğer semptomlar görülebilir.

Anamnezde vitamin D, tiyazid diüretikler, lityum tedavisi, Vitamin A ve multivitamin dahil olmak üzere kullanılan ilaçların sorgulanması, immobilizasyon varlığı, tirotoksikoz gibi etiyolojide

rol alabilecek hastalıklara yönelik semptomlar, kronik böbrek yetersizliği varlığı ayırıcı tanıda yol göstericidir. FHH genellikle asemptomatik olup tesadüfen saptanmaktadır (2).

Malignite ilişkili hiperkalsemi çoğunlukla eşlik eden kilo kaybı, iştahsızlık ve primer malign hastalık ile ilişkili semptomlarla birlikte hızlı gelişen, ciddi hiperkalsemi (çoğunlukla >14 mg/dL) ve semptomatik hiperkalsemi varlığında akla gelmelidir (17). Genellikle malignite tanısından sonra hiperkalsemi gelişir. Yine de tanı konmuş malign hastalığı olmayan ve PTH bağımsız hiperkalsemi saptanan hastalarda, anamnezde ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, hemoptizi, hematemez, melena, hematokezya, konstipasyon, vajinal anormal kanama varlığı ve sigara öyküsü özellikle sorgulanmalıdır.

Kronik böbrek yetersizliği hastalarında, böbrek yetersizliğinin süresi, evresine uygun ve anti-fosfat ve aktif vitamin D tedavisinin kullanımı ve tedavi uyumu, tedaviye olan yanıtı değerlendirilmelidir. Ailede veya hastada ailesel hiperkalsemi ile ilişkili olabilecek diğer endokrin ve diğer hastalıkların varlığı sorgulanmalıdır.

Fizik muayenede özellikle akciğer, meme, gastrointestinal, rektal, jinekolojik muayene ve lenf nodu muayenesi dikkatle yapılmalıdır.

Hiperkalsemi ayırıcı tanısında serum üre, kreatinin, kalsiyum, albümin, P, magnezyum, ALP, PTH, 25-OH Vit D, TSH, hemogram, tam idrar analizi, idrar kalsiyum klirensi, sedimentasyon ilk basamakta istenecek tetkiklerdir. Hastanın eşlik eden bulgularına göre diğer biyokimyasal incelemeler (tümör belirteçleri, serum protein elektroforezi), periferik yayma, malignite açısından görüntülemeleri (boyun, toraks, meme, ab-

dominal ve pelvik görüntülemeler), endoskopiler, nefrolitiyazis için hasta asemptomatik de olsa renal ultrasonografi planlanmalıdır. Bu incelemeler sonunda çoğunlukla hiperkalsemi sebebi saptanabilse de nadiren ölçülebiliyorsa PTHrP ölçümüne ihtiyaç duyulabilir. Yüksek saptanması durumunda solid tümör varlığının göstergesidir.

Böbrek fonksiyon testleri normal olan hastada P düzeyinin yüksek olması vitamin D intoksikasyonu açısından uyarıcı olmalıdır.

Adrenal yetersizlik, tirotoksikoz, feokromasi-toma gibi PHP dışı endokrin hastalıkların klinik semptomlar ve biyokimyasal incelemelerle ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Sarkoidoz düşünülen hastalarda (solunum semptomları, eritema nodozum gibi cilt bulguları, akciğerde hiler lenfadenopati, nonkazeifiye granülom varlığı gibi bulguların varlığında) serum anjiyotensin dönüştürücü enzim düzeyi; ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, solunum semptomları, akciğer filminde kavite varlığı gibi bulguların olduğu hastalarda TBC için PPD testi ayırıcı tanıda yol gösterecek tetkiklerdir. Kalsiyum/kreatinin klirensi (idrar kalsiyum/ serum kreatinin X serum kreatinin /idrar kreatinin formülüyle hesaplanır) <1 ise, özellikle ailede hafif, asemptomatik hiperkalsemi öyküsü varsa, FHH düşünülmelidir. 24 saatlik idrar örneğinde >300 mg/gün kalsiyum atılımı hiperkalsiüriyi, günde <100 mg/gün hipokalsiüriyi düşündürmelidir. Hiperkalsiürik hastalarda dehidratasyona bağlı hiperkalsemi hızla derinleşebilir. Hipokalsiürik hiperkalsemi, tiyazid diüretik kullanımı ve ailesel hipokalsiürik hiperkalsemide ortaya çıkar. Şekil 1'de hiperkalsemiye yaklaşım algoritması özetlenmiştir.

Tablo 1: Hiperkalsemi nedenleri	
Parathormon bağımlı	Parathormon bağımsız
<p>Primer hiperparatiroidizm</p> <p>Sporadik Paratiroid adenomu/hiperplazisi/karsinomu</p> <p>Ailesel MEN1, MEN 2A, MEN 4, Paratiroid- çene tümörü sendromu,</p> <p>Sekonder hiperparatiroidizm</p> <p>Tersiyer hiperparatiroidizm Kronik böbrek Yetersizliği</p> <p>Familyal hipokalsiürik hiperkalsemi</p> <p>Paratiroid Karsinomu</p> <p>İlaçlar Lityum</p> <p>Malignite ilişkili ektopik PTH salınımı (çok nadir) Nazofarenks rabdomiosarkomu Gastrik karsinomu Ovaryan karsinom Küçük hücreli akciğer kanseri</p>	<p>Malignite Hümorale hiperkalsemi Lokal osteolitik hiperkalsemi Artmış 1α- hidroksilaz aktivitesi</p> <p>Vitamin D ilişkili Vitamin D intoksikasyonu Artmış 1α- hidroksilaz aktivitesi</p> <p>Granulomatöz Hastalıklar Tüberküloz Sarkoidoz, Berilyoz, Polyangeitis Yabancı cisim reaksiyonu</p> <p>Endokrin Hastalıklar Tirotoksikoz Addison hastalığı ve krizi Feokromasitoma VIPoma Akromegali</p> <p>İlaçlar Vitamin D Tiyazid diüretikler Vitamin A Total parenteral beslenme Paratiroid hormon tedavisi</p> <p>Diğer İmmobilizasyon Paget hastalığı Süt alkali sendromu</p>

MEN: multiple endokrin neoplazi, PTH: paratiroid hormon

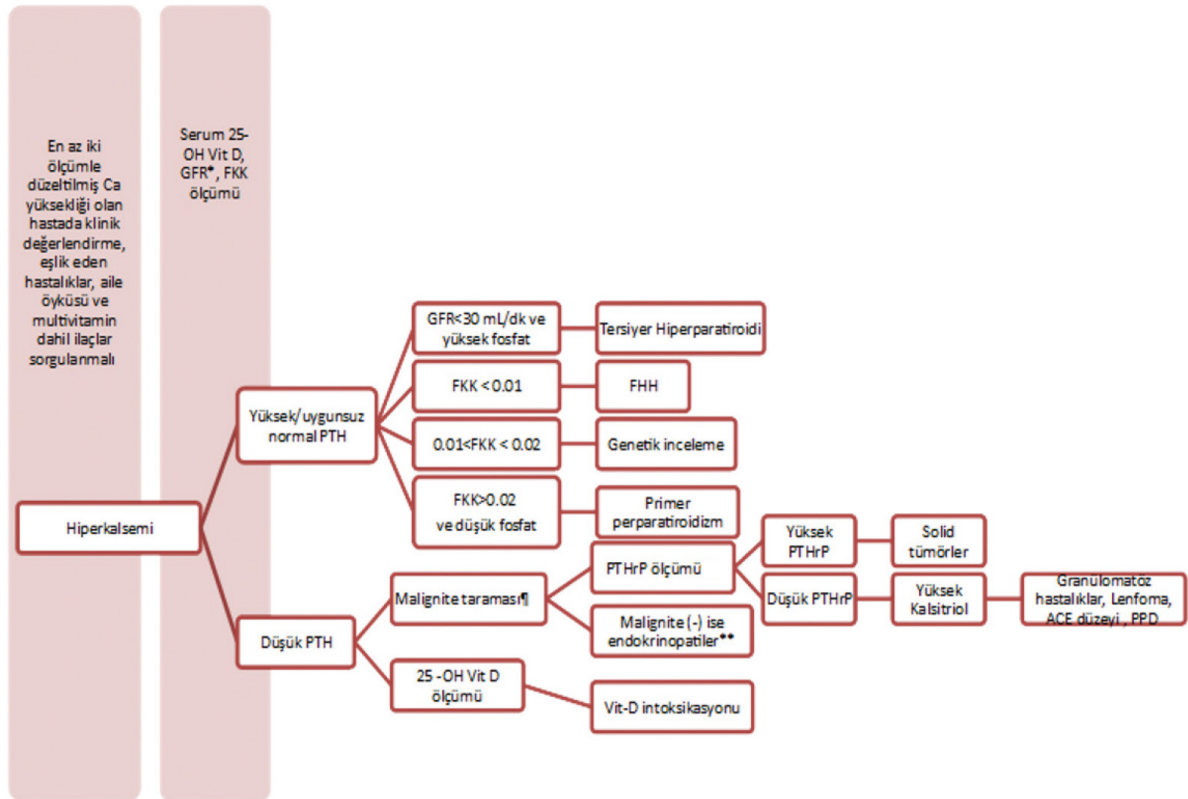
Tablo 2: Hiperparatiroidizmin farklı nedenlerinde biyokimyasal bulgular						
	Serum kalsiyum	Serum parathormon	Serum fosfor		25- OH Vitamin D	24 saatlik idrar kalsiyum
Primer hiperparatiroidi	Yüksek	Yüksek/ uygunsuz normal	Düşük/normal		Normal	Normal/ yüksek (FKK>%1-2)
Sekonder hiperparatiroidi	Normal/ düşük	Yüksek	Vitamin D eksikliği Malabsorbsiyon	Düşük/ düşük normal	Düşük	Düşük
			Kronik böbrek yetersizliği	Yüksek/ yüksek normal	Düşük	Genellikle düşük
Tersiyer hiperparatiroidi	Yüksek	Yüksek	Genellikle yüksek		Normal*	Düşük
Normokalsemik primer hiperparatiroidi	Normal	Yüksek	Normal		Normal	Normal/ yüksek
FHH	Yüksek	Uygunsuz normal/ yüksek	Normal		Normal	Düşük (FKK<%1)

FKK: Fraksiyone kalsiyum klirensi, FHH: Familial hipokalsiürik hiperkalsemi

*Renal yetmezliğe bağlı tersiyer hiperparatiroidide 25-OH vit D normal iken 1,25(OH)2-Vit D düşüktür.

Tablo 3: Hiperkalsemi ile ilişkili semptom ve bulgular	
İlişkili Sistem	Semptom/Bulgular
Genel	Halsizlik/Yorgunluk Dehidratasyon Ektopik kalsifikasyon
Santral sinir sistemi	Zihinsel fonksiyonlarda azalma Depresyon Psikoz Apati Anksiyete Bilinç bozukluğu(konfüzyon, koma)
Gastrointestinal sistem	İştahsızlık, kilo kaybı Bulantı Kusma Kabızlık Gastroduodenal ülser Pankreatit Karında şişlik
Üriner sistem	Poliüri Polidipsi Azalmış glomeruler filtrasyon hızı Hiperkalsiüri Nefrolitiazis/nefrokalsinozis

Kardiyovasküler sistem	Hipertansiyon Kardiyomyopati Aritmi
Kas iskelet	Proksimal miyopati Osteopeni, osteoporoz Kırık Kemik ağrısı Eklem ağrısı Hipotoni Kondrokalsinozis
Oküler	Band keratopati Konjunktivit Konjuntival kalsifikasyon



Şekil 1. Hiperkalsemiye yaklaşım algoritması *GFR < 60 mL/dk olmasının düşük idrar kalsiyum atılımına sebep olabileceğini göz önünde bulundurun.

** Klinik bulgularına göre tirotoksikoz, adrenal yetersizlik, akromegali araştırın.

***Diğer yöntemlerle tanı konulamadığı halde solid tümörden şüphelenilen hastalarda.

† Görüntüleme, serum ve idrar protein elektroforezi

GFR: glomerüler filtrasyon hızı, 25-OH Vit D: 25-hidroksi Vitamin D, PTH: Parathormon, PTHrP: Parathormon ilişkili peptit, FHH:ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi, ACE: anjiyotensin dönüştürücü enzim, FKK: Fraksiyone kalsiyum klerensi

Kaynaklar

1. Simonsen JK, Rejnmark L. Endocrine Disorders with Parathyroid Hormone-Independent Hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021;50(4):711-720.
2. Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism.* 2018;32(5):593-607.
3. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nature reviews Endocrinology.* 2018;14(2):115-125.
4. Lee JY, Shoback DM. Familial hypocalciuric hypercalcemia and related disorders. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism.* 2018;32(5):609-619.
5. Newey PJ. Hereditary Primary Hyperparathyroidism. *Endocrinology and metabolism clinics of North America.* 2021;50(4):663-681.
6. Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Parathyroid Carcinoma and Ectopic Secretion of Parathyroid hormone. *Endocrinology and metabolism clinics of North America.* 2021;50(4):683-709.
7. Lecoq AL, Livrozet M, Blanchard A, et. al. Drug-Related Hypercalcemia. *Endocrinology and metabolism clinics of North America.* 2021;50(4):743-752.
8. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *The New England journal of medicine.* 2005;352(4):373-379.
9. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, et. al. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *Bmj.* 2015;350:h2723.
10. Wong K, Tsuda S, Mukai R, et.al. Parathyroid hormone expression in a patient with metastatic nasopharyngeal rhabdomyosarcoma and hypercalcemia. *Endocrine.* 2005;27(1):83-86.
11. Nakajima K, Tamai M, Okaniwa S, et al. Humoral hypercalcemia associated with gastric carcinoma secreting parathyroid hormone: a case report and review of the literature. *Endocrine journal.* 2013;60(5):557-562.
12. Nussbaum SR, Gaz RD, Arnold A. Hypercalcemia and ectopic secretion of parathyroid hormone by an ovarian carcinoma with rearrangement of the gene for parathyroid hormone. *The New England journal of medicine.* 1990;323(19):1324-1328.
13. Botea V, Edelson GW, Munasinghe RL. Hyperparathyroidism, hypercalcemia, and calcified brain metastatic lesions in a patient with small cell carcinoma demonstrating positive immunostain for parathyroid hormone. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists.* 2003;9(1):40-44.
14. Onuma E, Azuma Y, Saito H, et al. Increased renal calcium reabsorption by parathyroid hormone-related protein is a causative factor in the development of humoral hypercalcemia of malignancy refractory to osteoclastic bone resorption inhibitors. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2005;11(11):4198-4203.
15. Goltzman D. Nonparathyroid Hypercalcemia. *Frontiers of hormone research.* 2019;51:77-90.
16. Bollerslev J, Pretorius M, Heck A. Parathyroid hormone independent hypercalcemia in adults. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism.* 2018;32(5):621-638.
17. Auron A, Alon US. Hypercalcemia: a consultant's approach. *Pediatric nephrology.* 2018;33(9):1475-1488.

PRİMER HİPERPARATİROİDİ: PATOGENEZ

■ Muhammed KIZILGÜL¹
■ Erman ÇAKAL²

Giriş

Primer hiperparatiroidi (PHPT), hiperkalsemi ve artmış veya uygunsuz olarak normal parathormon (PTH) düzeyleri ile karakterize olan ve sık görülen bir endokrin bozukluktur. Bir veya birden çok paratiroid bezinde artmış PTH sekresyonu sonucu oluşur (1). Tanı biyokimyasal olarak konulur. Hiperkalsemili bir hastada uygun olmayan şekilde normal (>20 pg/ml) olan PTH seviyeleri PHPT tanısı ile uyumludur. Tekrarlanan laboratuvar testlerinde serum kalsiyum seviyeleri aralıklı olarak normal aralığa düşebilir; bu bulgu, hiperkalseminin 'tekrarlayan paterni' belirgin olduğu sürece PHPT tanısı ile uyumludur (1).

PHPT'li hastaların çoğunda tek adenomatöz (%80) veya çoklu hiperplastik (%15 ila %20) paratiroid dokusu vardır. Multiglandüler hastalık iki ve çok nadiren üç adenom olarak da kendini gösterebilir. Paratiroid karsinomu nadirdir ve tüm PHPT vakalarının <%1'ini oluşturur(2). Hi-

perkalseminin paratiroid dışı nedenleri (malignite veya granüloamatöz hastalık gibi) baskılanmış PTH seviyeleri ile ilişkilidir. Paratiroid olmayan bir tümörden ektopik PTH salgılanması, nadiren geç evre malignitelerde belgelenmesine rağmen oldukça nadirdir (1). Tipik olarak yaklaşık on yıl daha genç olan hastalar, çok daha yüksek serum kalsiyum ve PTH seviyeleri ile başvurduğunda paratiroid kanseri şüphesi artmalıdır. Bu hastalarda, böbrek ve iskelet tutulumu sıklıkla bulunur(3).

Bu bölümde PHPT'nin gelişiminden sorumlu olan patogenetik mekanizmalar gözden geçirilecektir.

Primer Hiperparatiroidide Patogenez

Paratiroid adenomlarına paratiroid hücrelerinin DNA'sındaki mutasyonlar neden olur. Bu mutasyonlar, etkilenen hücrelere, normal hücrelere göre çoğalma veya hayatta kalma avantajı sağlar. Bu avantajın bir sonucu olarak, belirli bir paratiroid hücresinin soyundan gelenler, bir hücre klonu, bir

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, muhammedkzgl@gmail.com

² Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, ermancakal@hotmail.com

adenom üretmek için klonal genişlemeye uğrarlar(4,5). Paratiroid adenomalı bireylerin paratiroid hücrelerinde çok sayıda kromozomal bölge eksiktir. Bu genetik delesyonlar muhtemelen tümör baskılayıcı genlerin delesyonunu yansıtır(6). Paratiroid adenomunda, paratiroid hücreleri bireysel olarak anormal paratiroid aktivitesi gösterirler. Serum kalsiyum konsantrasyonuna karşı büyük oranda duyarlılıklarını kaybetmeleri, kronik sekonder stimülasyon ya da serum kalsiyum konsantrasyonuna duyarlılığın kaybolmasına sebep olan germ hattı/somatik mutasyonlar nedeniyle paratiroid hormonunu aşırı üretirler. Paratiroid bezi hiperplazisinde daha fazla sayıda paratiroid hücresi mevcuttur(7). Adenoma veya hiperplazi olsun her iki durum da PHPT'ye yol açar ve hiperkalsemiye neden olabilir.

PHPT'de çoğu durumda tek bir adenom bulunmasına rağmen, vakaların %2-4'ünde multiglandüler paratiroid adenomları bildirilmiştir. Bunlar ailesel veya sporadik olabilir. Multiglandüler tutulum asenkron bir şekilde ortaya çıkabilir ve bu nedenle ilk cerrahi sırasında sadece bir anormal bez bulunduğu tek bez adenomu ile karıştırılabilir(8). Zamanla, başka bir paratiroid adenomu klinik olarak belirgin hale gelebilir. Tam tersine, aynı anda ortaya çıkan çoklu adenomlar da görülebilir(9).

Klonal proliferasyon kaynaklı adenom ile poliklonal büyüme kaynaklı hiperplazi arasındaki teorik ayrım nettir. Bununla birlikte, bazı durumlarda, önceden var olan ve klonal olmayan çoğalma zemininde klonal genişleme meydana gelebilir. Bu durumun en açık örneği, şiddetli böbrek yetmezliği ile ilişkili büyümüş paratiroid bezleridir. Hiperkalsemi veya ciddi paratiroid bağımlı kemik hastalığı nedeniyle cerrahi olarak çıkarılan bu tür birçok bezde, klonal proliferasyonun sekonder hiperplaziyi komplike hale getirdiğine dair kanıtlar bulunmuştur. İlginç bir şekilde, bu klonal tümörlerdeki kromozomal anormalliklerin paterni, böbrek yetmezliği yokluğunda paratiroid adenomlarında bulunandan farklıdır(6,10). Ayrıca klonal tümörler sekonder paratiroid hiperplazisi ortamında ortaya çıkabileceği gibi, sporadik

primer paratiroid hiperplazisi ve MEN1'de de ortaya çıkabilirler(11,12).

Adenom ve hiperplazi arasındaki ayrım klinik olarak önemlidir. Çünkü anormal olan bezin çıkarılmasının paratiroid adenomunu tedavi etmesi beklenebilirken, paratiroid hiperplazisini başarılı bir şekilde tedavi etmek için birden fazla bezin çıkarılması gerekir. Ne yazık ki, patolojik incelemede adenomu hiperplaziden ve normal paratiroid dokusundan ayırt etmek kolay değildir. Patologlar normal paratiroid bezini anormal paratiroid bezlerinden büyüklük artışı ve anormal bezlerdeki yağ azlığı ile ayırt ederler. Morfolojik özellikler temelinde bir adenomu tek bir hiperplastik bezden ayırmak için önerilerde bulunulmuştur, ancak hiçbir kriterin tam olarak güvenilir olduğu kanıtlanmamıştır(6,13). Orijinal hiperplastik tümörlerde klonal neoplazmaların oluşumu, patolojik tanıdaki bazı zorlukları açıklayabilir.

Paratiroid adenomları birçok beklenmedik anatomik lokasyonlarda keşfedilebilir. Paratiroid dokusunun embriyonal göç paterni, ektopik paratiroid adenomları için çok sayıda olası bölgeden sorumludur. En sık görülen ektopik bölgeler tiroid bezi, superior mediasten ve timus içindedir. Nadiren, adenom retroözofageal boşlukta, farinkste, lateral boyunda ve hatta özofagusun submukozasında tanımlanabilir. PHPT'li hastaların yaklaşık %15'inde dört paratiroid bezinin tamamı tutulur. Hiçbir klinik özellik, tekli ve çoklu glandüler hastalığı ayırt etmez. Dört bezli paratiroid hiperplazisinin etiyojisi multifaktöriyeldir. MEN tip 1 ve 2a gibi ailesel kalıtsal bir sendromla ilişkili olabilir. Sporadik vakaların patofizyolojisi bilinmemekle birlikte, kalsiyum ayar noktasının değişmediği görülmektedir. Bunun yerine hiperplastik bezlerde artan paratiroid hücrelerinin sayısının PTH'nin aşırı salgılanmasına neden olduğu görülmektedir. Paratiroid hiperplazilerinde adenomlarda olduğu gibi, altta yatan moleküler mekanizmalar heterojendir(14).

PHPT'deki tek anormallik hücre sayısındaki artış değildir. Normal paratiroid hücresinin hiperkalsemiye yanıt olarak PTH sekresyonunu

baskılama yeteneğinin, paratiroid hücrelerinin sayısı orta derecede artmış olsa bile, bireyi sürekli hiperkalsemiden koruması beklenebilir. Ne yazık ki, paratiroid adenomlarındaki paratiroid hücreleri genellikle ayar noktasında sağa kayma ile kalsiyuma tepkilerinde anormallikler gösterir. Bu ayar noktası kayması, PTH sekresyonunun baskılanamayan ögesi ile birleştiğinde, hem PTH seviyesinin hem de kan kalsiyum seviyesinin normalden daha yüksek olduğu yeni bir kararlı duruma yol açar(6).

Anormal paratiroid hücre tepkisinin moleküler temeli son yıllarda daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır. PHPT'nin tüm formlarında, artan paratiroid hücre kütlesi ve/veya paratiroid hücrelerindeki kalsiyum duyarlı reseptör (CASR) proteinlerinin sayısındaki azalma nedeniyle, PTH sentezi ve salgılanması üzerine serum kalsiyum düzeylerinin normal feedback baskılanmasında kayıp vardır(15). Sonuç olarak, PTH seviyelerini baskılamak için artan kalsiyum seviyelerine ihtiyaç vardır. PHPT'nin doğal seyri sadece birkaç çalışmada incelenmiştir. Normokalsemik hiperparatiroidizm durumunun hiperkalsemik hiperparatiroidizm gelişiminden önce olabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, PHPT'li hastalarda olduğu kadar genel popülasyonda da D vitamini eksikliğinin eşlik ettiği sekonder hiperparatiroidizm (SHPT)'nin yüksek sıklığı nedeniyle, PHPT'nin erken bir belirtisi olarak normokalsemik hiperparatiroidizmi vitamin D yetersizliği nedeniyle oluşan SHPT'den ayırt etmek zor olabilir(16,17).

Parathormon ilişkili peptid (PTHrP), iskelet dokuları, meme bezleri, plasenta, düz kas ve kardiyovasküler sistem, dişler ve pankreas adacıkları gibi birçok hücre tipinde ve organda bulunur. Kemik ve böbrek üzerindeki PTH reseptörlerine bağlanır ve PTH'nin hareketlerini taklit eder(8). Yüksek PTHrP düzeyleri çoğu kanser hastasında artmış kalsiyum düzeylerinin sebebi olabilir. Paratiroid adenomlarının da PTHrP ürettiğine dair kanıtlar vardır ve bu nedenle dolaşımdaki yüksek PTHrP seviyelerinin PTH 1 reseptör (PTH1R) aktivasyonuna katkıda bulunduğu düşünülebilir.

Bununla birlikte, PHPT olan hastalarda PTHrP seviyeleri araştırılmamıştır(18). PTH ve PTHrP ortak bir reseptör ile etkileşime girse de, mevcut tetkiklerinde çapraz reaktivite yoktur. Bu, hiperkalsemide PTH aracılı, PTHrP aracılı veya her ikisinin de etiyolojik faktör gibi görüldüğü çok nadir durumları açıkça ayırt etmeyi mümkün kılar(19). Literatürde hem PTH hem de PTHrP üreten tümörlere bağlı hiperkalsemi vaka raporları azdır. Bir vaka sunumunda persistan hiperkalsemi ve normal PTH düzeyi olan 30 yaşındaki erkek hastada substernal lokalizasyonda paratiroid adenomu saptanmış ve hastaya paratiroidektomi uygulanmıştır. Patoloji, PTH ve PTHrP pozitif boyanan oksifil adenom ile uyumlu bulunmuştur(20). Benzer şekilde, PHPT öyküsü olan 73 yaşında bir erkek hasta, paratiroid adenomunun çıkarılmasından 6 yıl sonra tekrarlayan hiperkalsemi ile başvurmuş ve hastada büyük retroperitoneal bir kitle tespit edilmiştir. Kitlenin sitolojik incelemesinde, PTH ve PTHrP için immüno pozitif metastatik, az diferansiye transizyonel hücreli karsinomu saptanmıştır(21). Pankreas nöroendokrin tümörü, metastatik mide kanseri ve nöroektodermal tümörlü bazı hastalarda da benzer bulgular bildirilmiştir(19).

Paratiroid Hormon Sentezi ve Sekresyonunun Kontrolü

PTH'nin salgılanması ve sentezi, ortamda bulunan iyonize kalsiyum konsantrasyonu tarafından kontrol edilir. Normal şartlar altında dolaşımdaki iyonize kalsiyum konsantrasyonunda biyokimyasal yöntemlerle tespit edilemeyen bir artış anında PTH salgısını baskılayacaktır. Benzer şekilde, serum kalsiyum konsantrasyonunda fark edilmeyen bir azalma, hemen PTH salgılanmasını uyacaktır. PTH ve serum kalsiyum konsantrasyonu arasındaki bu ters sigmoidal ilişki, paratiroid hücrelerin yüzeyinde bulunan CASR'ler tarafından düzenlenir(15).

CASR genindeki mutasyonların neden olduğu iki klinik hastalık, CASR'ün kalsiyum homeostazında oynadığı kilit rolün doğrulanmasını sağlamıştır. İlk hastalık, hafif bir hiperkalsemi ve hipokalsiüri ile sonuçlanan CASR'ün inaktive edici bir

mutasyonunun neden olduğu heterozigot bir hastalık olan iyi huylu ailesel hipokalsiürik hiperkalsemidir (AHH). Patofizyolojisi, CASR'ün yeniden kalibre edilmesi ve PTH sekresyonunun serum kalsiyum konsantrasyonları tarafından inhibisyonu için gerekli olan daha yüksek bir ayar noktasına ve ayrıca bozulmuş üriner kalsiyum sekresyonuna yol açmasıdır. Paratiroidektomi sonrası da renal anormallik devam eder. Bu durumda serum PTH konsantrasyonu normal olma eğilimindedir veya sadece hafifçe yükselir(22). İkinci hastalık durumu, CASR'ün otozomal dominant aktive edici mutasyonudur. CASR, serum kalsiyum konsantrasyonlarına alışılmadık şekilde duyarlıdır ve hipokalsemik seviyelerde PTH salgılanmasının baskılanmasına yol açar. Bu, göreceli hiperkalsiüri ile birlikte olan bir hipoparatiroidizm şeklidir (22–24).

D vitamininin aktif formu, 1,25 dihidroksi kolekalsiferol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$), PTH transkripsiyonunu ve paratiroid hücre proliferasyonunu baskılar(25). Kalsiyum veya $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ kadar önemli olmadığı düşünülse de; serum fosfat seviyelerindeki artış da dolaylı olarak PTH sentezini ve salgılanmasını uyararak ve kalsiyuma bağlanarak (böylece serum kalsiyum konsantrasyonunu düşürür) paratiroid hücre proliferasyonunu uyarır ve böylece serum kalsiyum konsantrasyonunu düşürür(26). Bazı çalışmalar, serum fosfatının, PTH mRNA stabilitesini artırarak paratiroid hücre fonksiyonunu doğrudan etkileyebileceğini öne sürmüştür(27). Ayrıca, fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23)'ün paratiroid hormon salgılanması üzerindeki potansiyel baskılayıcı etkisi tanımlanmıştır. Osteositlerden salınan FGF23, PTH sentezini ve salgılanmasını, belki de paratiroid hücre proliferasyonunu, aynı kökenli FGF reseptörü 1'e (FGFR1) ve paratiroid hücrelerinin zarında bulunan koreseptör Klotho'ya bağlanarak inhibe eder(28). Bu gözlemin insanlarda PHPT patogenezi ile ilgisi belirsizliğini korumaktadır. Aslında, PHPT'li hastalarda yüksek serum PTH seviyeleri ile bağlantılı olarak artan FGF23 seviyeleri vardır, bu da artan FGF23 seviyelerinin, yüksek PTH seviyelerinin bir sonucu olarak artan $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ seviyelerine karşı koymak için adaptif bir yanıt olabileceğini düşündürür(29).

Hedef Organlarda PTH'nin Etkileri

Semptomatik PHPT'de artan serum kalsiyum seviyeleri, çok çeşitli organ işlev bozukluklarına neden olabilir. Belirtiler duygusal değişkenlik, yorgunluk, sinirlilik, depresyon, kas ağrısı, eklem ağrısı, kemik ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma, kabızlık, polidipsi, poliüri, noktüri, uyusukluk, baş ağrıları, uykusuzluk, hafıza kaybı, konsantrasyon azalması ve aşırı hiperkalsemiye bağlı koma ve ölümdür(30).

PTH'nin ana hedef organları kemik ve böbrektir. PTH, kemiği oluşturan osteoblastlar, osteositler ve kemik emen osteoklastlar üzerindeki etkisiyle kemik homeostazının merkezi bir düzenleyicisidir(31). PTH'nin kemik kütlesi üzerindeki nihai etkisi, PTH sinyallemesinin dozuna ve periyodikliğine bağlı olarak ya anabolik ya da kataboliktir. Sağlıklı bireylerde, PTH hem sirkadiyen dinamiklerle hem de pulsatil bir şekilde salınır, öyle ki ikili anabolik ve katabolik etkileri iyi dengelenir. Tersine, PHPT'li hastalarda, kronik olarak artan PTH seviyeleri, nükleer faktör κB liganının (RANKL, ayrıca TNFSF11 olarak da bilinir) reseptör aktivatörünün aracılık ettiği kemik kaybına, özellikle kortikal kemik açısından daha zengin bölgelerde osteoporoz ve fragilite kırıklarına yol açar. PHPT'de bu salgı dinamiklerindeki değişikliklerin kemik kaybı ve fragilite kırıkları ile ne ölçüde ilişkili olduğu açık değildir(31–33). Dolaşımdaki PTH'nin şiddetli yükselmeleri, osteoklastik kemik rezorpsiyonunu dramatik bir şekilde artırır ve günümüzde nadiren görülen, hastalığın klasik sunumu olan "osteitis fibroza sistika" ile sonuçlanır(30).

Böbrekte, PTH'nin etkileri, kalsiyum koruyucu bir özellik olan tübüler kalsiyum geri emilimini arttırmayı ve fosfaturik bir özellik olan fosfat atılımını arttırmayı hedefler. PTH aynı zamanda böbrekte $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ oluşumunu sağlayan 1α hidroksilazın aktivitesini uyarır. Bu fizyolojinin mantığı, PHPT'si olan hastalarda hiperkalsiürinin olmaması gerektiğini düşündürebilir. Buna rağmen hiperkalsiüri, PHPT'de yaygındır. Bunun nedeni filtrelenmiş kalsiyum yükünün oldukça fazla olması ve artmış PTH'nin etkisi altında bile olsa

böbreğin kalsiyumu verimli bir şekilde reabsorbe etme kapasitesinin bu artan yükü taşıyamamasıdır(34).

PHPT'de artan idrar kalsiyum atılımı nefrolitiazise yol açabilir. PHPT'li bazı hastalarda neden hiperkalsiüri ve nefrolitiazis gelişirken eşdeğer hiperkalsemisi olan diğer hastalarda neden gelişmediği tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı otörler, nefrolitiazisli hastaların daha yüksek serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_e$ sahip bir alt grubu temsil ettiğini ve bunun bağırsak kalsiyum emilimini artırma-ya neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Silverberg ve arkadaşları, nefrolitiazisi olan ve olmayan hastalarda kortikal kemik demineralizasyonuna dair kanıtlar göstermiştir(35). Ayrıca serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ düzeyi nefrolitiazisli alt grupta anlamlı ölçüde yüksek değildir. Nefrokalsinoz veya diğer bölgelerdeki ektopik kalsifikasyon, komplike olmayan PHPT'de yaygın değildir ve bazı çalışmalarda hafif hiperkalsemiye bağlı böbrek fonksiyonunda ilerleyici azalma belgelenmiştir(30).

Asemptomatik PHPT, referans aralığının üst sınırının sadece 1 mg/dL üzerine kadar olan serum kalsiyum konsantrasyonları ile kendini gösterir. Asemptomatik PHPT ortamında, PTH seviyesi tipik olarak referans aralığının üst sınırının 1.5-2 katıdır. Hipofosfate mi ve hiperkloremi tipik olarak yalnızca yüksek derecede semptomatik hastalarda ve ileri düzeyde hiperparatiroidizmi olan hastalarda görülür. PHPT hastalarının yaklaşık %30'unda günde 300 mg'dan fazla idrarla kalsiyum atılımı ile seyreden hiperkalsiüri gözlenir. Semptomatik PHPT'nin en sık görülen komplikasyonu hastaların yaklaşık %20'sinde görülen nefrolitiazistir(36). PHPT ayrıca glomerüler filtrasyon oranlarını düşürebilir ve kronik böbrek hastalığına neden olabilir.

Potansiyel Etiyolojik Faktörler

PHPT'nin etiyojisi, hastaların çoğunda belirsizliğini korumaktadır. Sporadik PHPT'nin altında yatan neden çoğu durumda bilinmemektedir. Çocukluk çağında boyuna radyoterapi öyküsü birkaç vakada mevcuttur(37). Uzun süreli lityum kullanımını paratiroid bezlerinin kalsiyuma duyarlılığı-

nı azaltır ve PHPT gelişimi ile de ilişkilidir(38). PHPT ile ilişkilendirilen çevresel ve değiştirilebilir risk faktörleri arasında kronik olarak düşük kalsiyum alımı, azalmış fiziksel aktivite, artmış vücut ağırlığı ve hipertansiyon yer alır(39-42). Tiyazid diüretikleri ile yakın zamanda yapılmış bir çalışma, hiperkalseminin büyük olasılıkla PHPT'nin altta yatan durumunu ortaya çıkardığı ve diüretik kesildiğinde geri döndürülmesinin muhtemel olmadığını ileri sürmüştür(43).

Tümörögenез

Çoğu paratiroid tümörünün klonalitesi, paratiroid hücre büyümesini ve/veya PTH sentezini veya salgılanmasını kontrol eden genlerin sorumlu olduğunu düşündürür. İki geniş gen kategorisi söz konusu olabilir: protoonkogenler ve tümör baskılayıcı genler. Dikkat çekici bir şekilde, tümörögenез genellikle hücrelerin birden fazla gende bir dizi mutasyon veya delesyon edindiği ve bazı durumlarda bir arada var olabilen çok aşamalı bir süreçtir. Ayrıca epigenetik değişiklikler, belirli spesifik yollarla tümör gelişimine katkıda bulunabilir. Çoğu zaman PHPT, aile öyküsü olmayan ve diğer endokrin bez tutulumu için kanıt bulunmayan sporadik bir hastalıktır. Sendromik formlar PHPT'nin < %10'unu oluşturmalarına rağmen, kalıtsal formların patogenezinde yer alan genlerin tanımlanması ve paratiroid tümörögenезinin anlaşılmasına katkıda bulunmuştur(2). PHPT 4 bezde de hiperplazi ile kendini gösterdiğinde, ayrııcı tanıda nedensel olarak ailesel-genetik sendromlar düşünülmelidir. PHPT'nin kalıtsal veya ailesel formlarında, birkaç nedensel gende germ hattı mutasyonları tanımlanmıştır(44).

PHPT'nin genetik patogenezini çoğu hastada belirsizdir fakat son yıllarda yapılan çalışmalar PHPT'nin çeşitli biçimlerinin moleküler temeli ile ilgilenenler için heyecan vericidir. Sporadik paratiroid adenomlarının klonal doğası göz önüne alındığında, hücre döngüsünü düzenleyen genlerin önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmaların en çarpıcı bulgusu, bu tümörlerde tümör başına ortalama olarak kabaca 5 ekzom mutasyonu (genetik instabiliteyi arttırdığı bili-

nen telomer 1 geninin [POT1] korunmasındaki bir mutasyonla ilişkili 110 mutasyonlu bir tümör hariç) olmasıdır(6). PHPT'nin gelişimine katkıda bulunduğu belgelenen bu tür iki gen, CCND1 (Siklin D1)' ve MEN1 (Menin) genleridir. Paratiroid adenomlarının patogenezinde yer almasıyla keşfedilen Siklin D1/PRAD1 onkogeni, onkoloji ve hücre döngüsü biyolojisinde geniş bir etkiye sahiptir. MEN1 geni, sporadik olduğu kadar ailesel hiperparatiroidizmde de önemli bir rol oynar ve bu genin protein ürününün işlevi aktif bir şekilde izlenmektedir(8). MEN1'deki somatik mutasyonlar sporadik adenomların %12-35'inde meydana gelirken, CCND1'in yeniden düzenlenmesi veya aşırı ekspresyonu %20-40'ında meydana gelebilir(45,46). Transgenik farelerin paratiroidlerinde Siklin D1'in aşırı ekspresyonu, aylar boyunca paratiroid adenomlarının ve hiperkalseminin oluşumuna yol açar(47). 24 paratiroid kanserli vakada yakın zamanda yapılan bir tam ekzom dizileme çalışması, bu tümörlerin paratiroid adenomlarından çok daha yüksek oranda mutasyon barındırdığını göstermiştir ki şimdiye kadar paratiroid kanserinde mutasyona uğramış genler, paratiroid adenomlarında mutasyona uğramış genlerden farklı görünmektedir(48).

PHPT'nin ailesel formlarının klinik özellikleri, gen ürünleri ve kalıtım paterni Tablo 1'de gösterilmiştir. Aşağıdaki genler kalıtsal PHPT ile ilişkilendirilmiştir: MEN tip 1 sendromunda tümör baskılayıcı MEN1 geni; MEN 2A sendromunda proto-onkogen RET; MEN 4 sendromunda CDKN1B; ailesel izole primer hiperparatiroidi (AIPHPT)'de MEN1 geni, CASR genindeki inaktif edici mutasyonlar ve GCM2, hiperparatiroidizm-çene tümörü sendromunda paratiroid karsinomu riskinin artmasıyla ilişkili olan CDC73 geni(1). Ek olarak Protein prune homolog 2'yi kodlayan PRUNE2 genindeki mutasyonlar da paratiroid kanserinin gelişimi ile ilişkilendirilmiştir(49). Diğer çalışmalar, microRNA 296'nın paratiroid karsinomunda yeni bir tümör baskılayıcı gen olabileceğini göstermektedir(50). Son zamanlarda yapılan araştırmalar, küçük bir adenom yüzdesinde CTNNB1 ve aril hidrokarbon reseptör-

rünün (AIP)'in hastalıkla ilişkili olduğunu göstermiştir(8,51). 185 paratiroid adenomu ile yapılan bir çalışmada, 1 adenomda daha önce miyeloid ve lenfoid malignite oluşumu ile ilişkili olduğu gösterilen ve uygun histon metiltransferaz aktivitesi için kritik öneme sahip olan EZH2 geninde aktive edici bir mutasyon tespit edilmiştir(52).

Şaşırtıcı bir şekilde, paratiroid adenomlarında CASR'yi kodlayan gende hiçbir mutasyon bulunmamıştır. Siklin D1'in aşırı ekspresyonunun PHPT ile sonuçlandığı deneysel modelde, CASR'nin azalmış ekspresyonu ancak hücre proliferasyonu bir süre arttırıldıktan sonra meydana gelir(47). Bu nedenle, paratiroid adenomlarında CASR'nin azalmış ekspresyonunun, tümör oluşumu sırasında meydana gelen ikincil bir yanıt olması muhtemeldir. Paratiroid hücrelerinde CASR geninin ekspresyonunun kanıtlanmış bir düzenleyicisi, gelişim düzenleyicisi olan GCM2'dir(53).

D vitamini fizyolojisi anormalliklerinin PHPT'ye yatkınlık oluşturabileceğine dair ilgi çekici bir ipucu, paratiroid adenomlu hastaların VDR geninin belirli bir alelini kalıtım yoluyla kazanma olasılığının diğerlerinden daha yüksek olduğu gözleminden gelmektedir(54). Bu hastalarda, VDR'yi kodlayan özellikle düşük mRNA seviyelerine sahip tümörler vardır. Yine de paratiroid adenomlarında VDR'yi kodlayan genin kodlama bölgelerinde herhangi bir mutasyon bulunmamıştır(55).

Birinde nefropati, sağırılık ve hiperparatiroidizm, diğerinde ise hipofosfatemik raşitizm ve hiperparatiroidizm olan iki izole akraba aile bildirilmiştir. Ancak ailelerin hiçbirinde mutasyon tanımlanmamıştır. PTH reseptörü PTH1R'deki mutasyonlar, Murk Jansen metafizyel kondrodizplazi, Blomstrand kondrodizplazi, Eiken iskelet displazileri ve diş çıkmasının primer yetmezliği gibi iskelet displazilerinde görülebilir, ancak şimdiye kadar PTH1R mutasyonlarının paratiroid adenomları veya karsinomlarıyla bağlantısı gösterilememiştir(14).

Paratiroid adenomlarının patogenezinde yer aldığı keşfedilen siklin D1/PRAD1 onkogeni, onkoloji ve hücre döngüsü biyolojisinde geniş bir

Tablo 1: PHPT'nin kalıtsal formları			
Ailesel sendrom	Klinik manifestasyonlar	Gen (protein)	Kalıtım paterni
MEN 1	PHPT (%95), ön hipofiz adenomları (%30), pankreas nöroendokrin tümörleri (%40); diğer özellikler arasında adrenal adenomlar, karsinoid, lipomlar, anjiyofibromlar ve kollajenomlar yer alabilir	MEN1 (menin)	Otozomal dominant
MEN 2A	Medüller tiroid kanseri (%90), feokromositoma (%50), PHPT (%20)	RET (proto-oncogene c-Ret)	Otozomal dominant
MEN 4	PHPT (~80%), ön hipofiz tümörleri (~%40), pankreas nöroendokrin tümörleri; diğer özellikler karsinoid, adrenokortikoid tümörler, tiroid tümörleri, üreme organı tümörleri ve renal anjiyomiyolipomları içerebilir.	CDKN1B (p27)	Otozomal dominant
AIPHPT	İzole PHPT	MEN1 (menin) CASR (CASR) GCM2 (GCM motif protein 2, hGCMb olarak da)	Otozomal dominant
Hiperparatiroid-çene tümörü sendromu	PHPT (%80), sıklıkla paratiroid karsinomu (>%15), çene tümörleri (>%30); diğer özellikler arasında böbrek anormallikleri, rahim tümörleri, pankreas adenokarsinomu, testiküler mikst germ hücreleri ve Hürthle hücreli tiroid adenomları sayılabilir.	CDC73 (HRPT2 olarak da bilinir; parafibromin)	Otozomal dominant

AIPHPT, ailesel izole primer hiperparatiroidi; MEN, multipl endokrin neoplazi; PHPT, primer hiperparatiroidi.

etkiye sahiptir. MEN1 geni, sporadik vakalarda olduğu kadar AIPHPT'de önemli bir rol oynar ve bu genin protein ürününün işlevi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. CDKI genindeki mutasyonlar sporadik paratiroid adenomlarının gelişimine katılabilir. Tüm bu yeni keşifler, var oldukları neredeyse kesin olan paratiroid tümörünü tetikleyen diğer genlerin tanımlanmasını kolaylaştıracak gibi

görülmektedir. Anormal paratiroid hücre proliferasyonu ile anormal hormonal düzenleyici fonksiyon arasındaki ilişkinin moleküler temelini ve ayrıca paratiroid hastalığına özgü diğer problemlerin yakında açıklanabileceği ile ilgili umutlanmak için önemli göstergeler bulunmaktadır(8).

Kaynaklar

1. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018;14(2):115–125.
2. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu J-M, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2016;2:16033.
3. Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA, Evasovich M, Tuttle TM. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer* 2007;109(9):1736–1741.
4. Arnold A, Staunton CE, Kim HG, Gaz RD, Kronenberg HM. Monoclonality and Abnormal Parathyroid Hormone Genes in Parathyroid Adenomas. *N. Engl. J. Med.* 1988;318(11):658–662.
5. Arnold A, Shattuck TM, Mallya SM, Krebs LJ, Costa J, Gallagher J, Wild Y, Saucier K. Molecular pathogenesis of primary hyperparathyroidism. *J. Bone Miner. Res.* 2002;17 Suppl 2:N30-6.
6. Bringhurst FR, Demay MB KH.

- Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. In: Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ RC (eds), ed. *Williams Textbook of Endocrinology*, 14th editio. Elsevier; 2020:1220–1238.
7. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2018;391(10116):168–178.
 8. Arnold A. LA. Molecular Basis of Primary Hyperparathyroidism. In: Bilezikian JP et al, ed. *The Parathyroids. Basic and Clinical Concepts*. 3rd editio. Academic Press; 2015:279–296.
 9. Attie JN, Bock G, Auguste LJ. Multiple parathyroid adenomas: report of thirty-three cases. *Surgery* 1990;108(6):1014–9; discussion 1019–20.
 10. Imanishi Y, Tahara H, Palanisamy N, Spitalny S, Salusky IB, Goodman W, Brandi ML, Drüeke TB, Sarfati E, Ureña P, Chaganti RSK, Arnold A. Clonal Chromosomal Defects in the Molecular Pathogenesis of Refractory Hyperparathyroidism of Uremia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002;13(6):1490–1498.
 11. Arnold A, Brown ME, Ureña P, Gaz RD, Sarfati E, Drüeke TB. Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. *J. Clin. Invest.* 1995;95(5):2047–2053.
 12. Friedman E, Sakaguchi K, Bale AE, Falchetti A, Streeten E, Zimering MB, Weinstein LS, McBride WO, Nakamura Y, Brandi M-L, Norton JA, Aurbach GD, Spiegel AM, Marx SJ. Clonality of Parathyroid Tumors in Familial Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *N. Engl. J. Med.* 1989;321(4):213–218.
 13. Bilezikian L V. Parathyroids: morphology and pathology. In: JP, Marcus R LM, ed. *The Parathyroids: Basic and Clinical*. Academic Press; 2011:1–16.
 14. Shonni J. Silverberg and John P. Bilezikian. Primary Hyperparathyroidism: Pathophysiology, Surgical Indications, and Preoperative Workup. In: Randolph G, ed. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021:486–493.
 15. Brown EM. Role of the calcium-sensing receptor in extracellular calcium homeostasis. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;27(3):333–343.
 16. Shlapack MA, Rizvi AA, Lopez FA. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism—Characteristics and Clinical Significance of an Emerging Entity. *Am. J. Med. Sci.* 2012;343(2):163–166.
 17. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: Further Characterization of a New Clinical Phenotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(8):3001–3005.
 18. Christopher S. Kovacs. The Parathyroids. In: Antonino Belfiore DL, ed. *Principles of Endocrinology and Hormone Action*. Springer Science+Business Media Dordrecht; 2018:367–387.
 19. Motlaghzadeh Y, Bilezikian JP, Sellmeyer DE. Rare Causes of Hypercalcemia: 2021 Update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021;106(11):3113–3128.
 20. Gurrado A, Marzullo A, Lissidini G, Lippolis A, Rubini D, Lastilla G, Testini M. Substernal oxyphil parathyroid adenoma producing PTHrP with hypercalcemia and normal PTH level. *World J. Surg. Oncol.* 2008;6(1):24.
 21. Eid W, Wheeler TM, Sharma MD. Recurrent Hypercalcemia Due To Ectopic Production of Parathyroid Hormone-Related Protein and Intact Parathyroid Hormone in A Single Patient With Multiple Malignancies. *Endocr. Pract.* 2004;10(2):125–128.
 22. Attie ME, Gill JR, Stock JL, Spiegel AM, Downs RW, Levine MA, Marx SJ. Urinary calcium excretion in familial hypocalciuric hypercalcemia. Persistence of relative hypocalciuria after induction of hypoparathyroidism. *J. Clin. Invest.* 1983;72(2):667–676.
 23. Baron J. Mutations in the Ca(2+)-sensing receptor gene cause autosomal dominant and sporadic hypoparathyroidism. *Hum. Mol. Genet.* 1996;5(5):601–606.
 24. Varghese J, Rich T, Jimenez C. Benign Familial Hypocalciuric Hypercalcemia. *Endocr. Pract.* 2011;17:13–17.
 25. Segersten U, Correa P, Hewison M, Hellman P, Dralle H, Carling T, Åkerström G, Westin G. 25-Hydroxyvitamin D 3 -1 α -Hydroxylase Expression in Normal and Pathological Parathyroid Glands. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87(6):2967–2972.
 26. Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *J. Clin. Invest.* 1995;96(4):1786–1793.
 27. Moallem E, Kilav R, Silver J, Naveh-Many T. RNA-Protein Binding and Post-transcriptional Regulation of Parathyroid Hormone Gene Expression by Calcium and Phosphate. *J. Biol. Chem.* 1998;273(9):5253–5259.
 28. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, Sirkis R, Naveh-Many T, Silver J. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J. Clin. Invest.* 2007. doi:10.1172/JCI32409.
 29. Witteveen JE, van Lierop AH, Pappoulos SE, Hamdy NAT. Increased circulating levels of FGF23: an adaptive response in primary hyperparathyroidism? *Eur. J. Endocrinol.* 2012;166(1):55–60.
 30. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Muñoz Juárez M, Moreno E, Luque E. Parathyroid Embryology, Anatomy, and Pathophysiology of Primary Hyperparathyroidism. *Int. J. Otolaryngol. Head & Neck Surg.* 2017;06(04):39–58.
 31. Silva BC KS. Cellular Actions of PTH. In: Bilezikian JP, ed. *The Parathyroids. Basic and Clinical Concepts*; 2015:127–137.
 32. Goltzman D. PTH Action on the Skeleton. In: Bilezikian JP, ed. *The Parathyroids. Basic and Clinical Concepts*. Academic Press; 2015:139–152.
 33. Silva BC, Bilezikian JP. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2015;22:41–50.
 34. Silverberg, S. J. & Bilezikian JP. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. In: Bilezikian JP, ed. *The Parathyroids. Basic and Clinical Concepts*. Academic Press; 2015:317–327.
 35. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris ES, Gartenberg F, Seldin D, Clemens TL, Bilezikian JP. Neph-

- rolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. *Am. J. Med.* 1990;89(3):327–334.
36. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol. Neck Surg.* 2005;132(3):359–372.
 37. Cohen J, Gierlowski TC, Schneider AB. A prospective study of hyperparathyroidism in individuals exposed to radiation in childhood. *JAMA* 1990;264(5):581–4.
 38. BENDZ H, SJODIN I, TOSS G, BERGLUND K. Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy - a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal. *J. Intern. Med.* 1996;240(6):357–365.
 39. Vaidya A, Curhan GC, Paik JM, Wang M, Taylor EN. Physical Activity and the Risk of Primary Hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(4):1590–1597.
 40. Vaidya A, Curhan GC, Paik JM, Wang M, Taylor EN. Body Size and the Risk of Primary Hyperparathyroidism in Women: A Cohort Study. *J. Bone Miner. Res.* 2017;32(9):1900–1906.
 41. Paik JM, Curhan GC, Taylor EN. Calcium intake and risk of primary hyperparathyroidism in women: prospective cohort study. *BMJ* 2012;345(oct17 4):e6390–e6390.
 42. Vaidya A, Curhan GC, Paik JM, Kronenberg H, Taylor EN. Hypertension, Antihypertensive Medications, and Risk of Incident Primary Hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(6):2396–2404.
 43. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Thapa P, Hathcock MA, Melton LJ, Wermers RA. Thiazide-Associated Hypercalcemia: Incidence and Association With Primary Hyperparathyroidism Over Two Decades. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101(3):1166–1173.
 44. Thakker R V. Genetics of parathyroid tumours. *J. Intern. Med.* 2016;280(6):574–583.
 45. Newey PJ, Nesbit MA, Rimmer AJ, Attar M, Head RT, Christie PT, Gorvin CM, Stechman M, Gregory L, Mihai R, Sadler G, McVean G, Buck D, Thakker R V. Whole-Exome Sequencing Studies of Nonhereditary (Sporadic) Parathyroid Adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(10):E1995–E2005.
 46. Costa-Guda J, Arnold A. Genetic and epigenetic changes in sporadic endocrine tumors: Parathyroid tumors. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2014;386(1–2):46–54.
 47. Mallya SM, Gallagher JJ, Wild YK, Kifor O, Costa-Guda J, Saucier K, Brown EM, Arnold A. Abnormal Parathyroid Cell Proliferation Precedes Biochemical Abnormalities in a Mouse Model of Primary Hyperparathyroidism. *Mol. Endocrinol.* 2005;19(10):2603–2609.
 48. Pandya C, Uzilov A V, Bellizzi J, Lau CY, Moe AS, Strahl M, Hammou W, Newman LC, Fink MY, Antipin Y, Yu W, Stevenson M, Cavaco BM, Teh BT, Thakker R V, Morreau H, Schadt EE, Sebra R, Li SD, Arnold A, Chen R. Genomic profiling reveals mutational landscape in parathyroid carcinomas. *JCI Insight* 2017;2(6). doi:10.1172/jci.insight.92061.
 49. Yu W, McPherson JR, Stevenson M, van Eijk R, Heng HL, Newey P, Gan A, Ruano D, Huang D, Poon SL, Ong CK, van Wezel T, Cavaco B, Rozen SG, Tan P, Teh BT, Thakker R V, Morreau H. Whole-Exome Sequencing Studies of Parathyroid Carcinomas Reveal Novel PRUNE2 Mutations, Distinctive Mutational Spectra Related to APOBEC-Catalyzed DNA Mutagenesis and Mutational Enrichment in Kinases Associated With Cell Migration and Invasion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(2):E360–E364.
 50. Corbetta S, Vaira V, Guarnieri V, Scillitani A, Eller-Vainicher C, Ferrero S, Vicentini L, Chiodini I, Bisceglia M, Beck-Peccoz P, Bosari S, Spada A. Differential expression of microRNAs in human parathyroid carcinomas compared with normal parathyroid tissue. *Endocr. Relat. Cancer* 2010;17(1):135–146.
 51. Pardi E, Marcocci C, Borsari S, Saponaro F, Torregrossa L, Tancredi M, Raspini B, Basolo F, Cetani F. Aryl Hydrocarbon Receptor Interacting Protein (AIP) Mutations Occur Rarely in Sporadic Parathyroid Adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98(7):2800–2810.
 52. Cromer MK, Starker LF, Choi M, Udelsman R, Nelson-Williams C, Lifton RP, Carling T. Identification of Somatic Mutations in Parathyroid Tumors Using Whole-Exome Sequencing. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97(9):E1774–E1781.
 53. Mizobuchi M, Ritter CS, Krits I, Slatopolsky E, Sicard G, Brown AJ. Calcium-Sensing Receptor Expression Is Regulated by Glial Cells Missing-2 in Human Parathyroid Cells. *J. Bone Miner. Res.* 2009;24(7):1173–1179.
 54. Carling T. Molecular pathology of parathyroid tumors. *Trends Endocrinol. Metab.* 2001;12(2):53–58.
 55. Samander EH, Arnold A. Mutational Analysis of the Vitamin D Receptor Does Not Support Its Candidacy as a Tumor Suppressor Gene in Parathyroid Adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(12):5019–5021.

BÖLÜM 12

PRİMER HİPERPARATİROİDİ: EPİDEMİYOLOJİ, KLİNİK VE TANIYA GİDİŞ

■ Hüsniye BAŞER¹
■ Reyhan ERSOY²

Epidemiyoloji

Primer hiperparatiroidi (PHPT), hiperkalsemi ve yüksek veya uygunsuz normal parathormon (PTH) seviyeleri ile karakterize yaygın bir endokrin bozukluktur. PHPT, bir veya daha fazla paratiroid bezinden aşırı PTH salgılanmasından kaynaklanır. PHPT’de neden, vakaların %80’inde soliter paratiroid adenomu, %10-15’inde dört paratiroid bezinde hiperplazi, %5’inde multipl adenomlar ve <%1’inde paratiroid kanseridir. PHPT insidansı son yarım yüzyılda önemli ölçüde değişmiştir ve 100.000’de ~0,4 ila 82 vaka arasında olduğu belirtilmektedir(1,2). 1970’lerde serum kalsiyum (Ca) düzeylerinin rutin ölçümünden önce PHPT nadir görülen ve semptomatik bir hastalık iken serum Ca düzeylerinin rutin olarak değerlendirilmesinin yaygınlaşmasıyla daha önce tanınmayan, asemptomatik PHPT vakaları tanımaya başlamış ve bu durum hastalığın insidansında yaklaşık 5 kat artışa yol açmıştır(3). Daha

sonra Amerika Birleşik Devleti’nde PHPT’nin insidansı 1998’e kadar azalmış bundan sonra da osteoporoz tarama kılavuzlarının gündeme gelmesi ve osteoporozlarda hedeflenen testlerin yapılmasına başlanması ile ikinci bir zirve daha ortaya çıkmıştır. Osteoporozlu postmenopozal kadınlarda PTH’nin katabolik potansiyelinin daha fazla değerlendirilmeye başlanması, hiperkalsemi olmayan kişilerde bile PTH’nin ölçülmesine yol açmış ve bu eğilim, normokalsemik PHPT adlı yeni bir durumun ortaya çıkmasına neden olmuştur(4). Normokalsemik PHPT insidansı bilinmemekle birlikte, son çalışmalarda %0.2-3.1 arasında değişen bir prevalans belirtilmektedir(5).

PHPT insidansı kadınlarda ve Afrikalı-Amerikalılarda, erkeklere ve diğer ırk gruplarına göre daha yüksektir. PHPT, her yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen, hastaların yarısı postmenopozal kadınlardır ve kadın/erkek oranı 3 ile 4/1’dir(1). PHPT sıklıkla menopozdan sonraki ilk 10 yılda teşhis edilir, bu da östrojenin kemik-

¹ Doç. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., drhusniyebaser@yahoo.com.tr

² Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., reyhanersoy@yahoo.com.tr

teki aşırı PTH'nın hiperkalsemik etkilerine karşı koyan bilinen iskeletsel etkileriyle uyumludur.



Şekil 1. PHPT'li bir hastada sağ humerus başında kemik kistleri (Ankara Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği arşivinden)



Şekil 2. PHPT'li bir hastanın pelvis grafisinde sağ iliak karnatta litik lezyon (Ankara Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği arşivinden)

Klinik

PHPT'nin klinik görünümü farklı şekillerde olabilir. Klasik semptomatik form gelişmiş ülkelerde yaygın değildir(6). Biyokimyasal taramalar sayesinde asemptomatik PHPT yaygın klinik görünüm olmaya başlamıştır. Son yıllarda PHPT, normokalsemik PHPT olarak da ortaya çıkabilir. Hangi klinik formun baskın olduğu, nüfusa ve biyokimyasal taramaların uygulamalarına bağlı



Şekil 2. PHPT'li bir hastanın tüm vücut kemik sintigrafisinde kafatasında, torakal vertebrada, bilateral humerus başında, kostalarda, pelviste, sol femur boynunda, sol tibia proksimali ve sağ tibia distalinde belirgin olmak üzere multipl litik lezyonlarda tutulum (Ankara Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği arşivinden)

olarak değişir. Ayrıca D vitamini eksikliğinin klinik görünümü etkileyebileceği varsayılmaktadır. Biyokimyasal taramanın rutin olmadığı ve D vitamini eksikliğinin endemik olduğu bölgelerde, semptomatik PHPT en yaygın formdur ve PHPT sadece semptomatik olduğunda tanındığı için nadir görülür. Taramanın rutin olduğu popülasyonlarda asemptomatik PHPT daha baskındır ve PHPT insidansı daha yüksektir(7).

PHPT'nin klasik semptom ve belirtileri artmış PTH sekresyonu ve hiperkalseminin etkilerine bağlıdır. Hiperparatiroidizm ile ilişkili anormallikler nefrolitiazis ve kemik hastalığıdır. Hiperkalsemiye bağlı semptomlar arasında ano-

reksi, bulantı, kabızlık, polidipsi ve poliüri bulunur. PHPT'deki semptomlar mutlaka serum Ca seviyeleri ile ilişkili değildir, ancak hiperkalseminin hızlı geliştiği hastalarda daha yaygın görülmektedir(8).

Klinik paratiroid kemik hastalığı olarak da tanımlanan osteitis fibrosa sistica, bugün Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaların %5'inden daha azında görülmektedir ve nefrolitiazis insidansı son birkaç dekatta azalmıştır(8). Bununla birlikte, bazı ülkelerde PHPT'nin klasik belirtileri hala yaygındır(6,9). Hindistan'da dört farklı coğrafi bölgeden 464 hastayı içeren bir çalışmada, PHPT'li hastaların %95'inin semptomatik olduğu ve en sık görülen semptomların kemik ağrısı (%56), böbrek taşı (%31) ve halsizlik/yorgunluk (%59) olduğu belirtilmiştir(9). PHPT'nin klinik belirtilerindeki coğrafi farklılıklar kısmen bazı ülkelerdeki D vitamini eksikliğinin daha yaygın olmasıyla açıklanabilir. D vitamini eksikliğinin yaygın olduğu ülkelerde PHPT, aşikar, şiddetli kemik ve taş hastalığı ile karakterizedir(10). D vitamini eksikliği ve hiperparatiroidizmi olan bireylerde, daha büyük adenomlar, daha yüksek PTH konsantrasyonları, artmış kemik döngüsü ve daha sık kırıklar dahil olmak üzere klinik olarak daha ciddi bir hastalık tablosu vardır(11).

Fizik muayenede genellikle özellik yoktur. Klasik PHPT'nin bir özelliği olan bant keratopatisi, korneada kalsiyum fosfat kristallerinin birikmesi nedeniyle oluşur ancak neredeyse hiçbir zaman görülmez. Yarıq lamba muayenesinde bile bu bulgu nadirdir. Boyunda kitle görülmez. Nöromuskuler sistem normaldir.

İskelet

Osteitis Fibrosa Sistika

PHPT'ye bağlı kemik hastalığının klasik görünümüdür. Kemik ağrısı ve radyografik olarak orta falankların radial kısmında subperiosteal kemik rezorpsiyonu, klavikuların distal kısımlarının gittikçe incilmesi, kafatasında tuz ve karabiber görünümü, kemik kistleri ve uzun kemiklerde kahverengi tümörler (Brown tümör) ile karakterizedir. Kahverengi tümörler aşırı osteoklast ak-

tivitesinden kaynaklanır. Fibröz doku, zayıf mineralize kemik ve osteoklast birikiminden oluşur. Kahverengi renklenme hemosiderin birikiminden kaynaklanmaktadır. Osteitis fibrosa sistika şiddetli hastalığı olan hastalarda, özellikle paratiroid karsinomu olanlarda daha tipik olarak ortaya çıkar(12).

Kemik Formasyon ve Rezorpsiyon Belirteçleri

Kemiğe spesifik alkalen fosfataz (ALP) aktivitesi, osteokalsin ve tip I kollajenin serum amino-terminal propeptidi (P1NP) gibi osteoblast ürünleri kemik formasyonunu yansıtır. PHPT'de ALP seviyeleri hafif yükselebilir, ancak birçok hastada toplam ALP değerleri normal sınırlar içindedir. PHPT'li hastalarda osteokalsin de genellikle yükselir(13). Sklerostin, kemik formasyonunun önemli bir düzenleyicisidir. PHPT'li hastalarda düşük sklerostin seviyeleri vardır ve bu da PTH'nin sklerostini baskıladığını düşündürür(14). PHPT'de P1NP, sklerostin ile negatif ilişkilidir(15). Yirmi yedi hastadan oluşan küçük bir seride, paratiroidektomiden kısa bir süre sonra sklerostin seviyelerinin arttığı, ancak 10 gün içinde yaş ile uyumlu referans aralığına geri döndüğü belirtilmiştir(16).

Kemik rezorpsiyonunun belirteçleri arasında osteoklast ürünü olan tartarat rezistan asit fosfataz (TRAP) ve kollajen yıkım ürünleri olan hidroksiprolin, kollajenin hidroksipiridinyum çapraz bağları [piridinolin (PYD) ve deoksipiridinolin (DPD)] ve tip 1 kollajenin N ve C telopeptidleri (NTX ve CTX) bulunur. Üriner hidroksiprolinin yeterli duyarlılık veya özgüllüğü olmadığı için günlük kullanımda fayda sağlamaz. Osteitis fibrosa sistikalı hastalarda idrar hidroksiprolin düzeyi belirgin yüksek olmasına rağmen, hafif asemptomatik PHPT'de genellikle normaldir. PYD ve DPD, PHPT'de sıklıkla yükselir, PTH konsantrasyonları ile pozitif korelasyon gösterir ve paratiroidektomi sonrası normale dönerler(17). PHPT'li hastalarda kemik döngüsü belirteçleri üzerine yapılan çalışmalar, paratiroidektomiyi takiben bu belirteçlerde bir azalma olduğunu göstermektedir(17).

Kemik Mineral Dansitometresi

PTH'nin kortikal kemik bölgelerinde katabolik olma eğilimi nedeniyle PHPT'de dansitometrik değerlendirme yaparken kortikal bölgenin de değerlendirilmesi gerekir ve bu amaçla distal 1/3 radius kullanılır. PHPT'deki dansitometrik çalışmalar kemiğin süngerimsi bölgelerinde koruma sağladığını göstermiştir. Lomber omurga, sadece ağırlıklı olarak süngerimsi kemik olduğu için değil, aynı zamanda menopoz sonrası kadınlarda süngerimsi kemik kaybı riski taşıdığı için de PHPT'de ölçülmesi gereken önemli bir bölgedir. PHPT'de radiusun distal 1/3'lük kısmındaki kemik yoğunluğu azalırken lomber omurgada sadece minimal düzeyde azalma izlenir. Nispeten eşit miktarlarda kortikal ve süngerimsi elementler içeren kalça bölgesi, kortikal ve süngerimsi bölgeler arasında kemik yoğunluğu gösterir. Çalışmalar PTH'nin kortikal kemik için katabolik olduğu, süngerimsi kemikteki kemik kaybına karşı genel olarak koruyucu olduğu görüşünü desteklemektedir(18).

Omurlardaki iskelet kütesinin göreceli olarak korunduğu ve distal radiusta azalmanın olduğu kemik yoğunluğu profili PHPT'de her zaman görülmez. Bu patern hastaların büyük çoğunluğunda belirgin olmasına rağmen, hastaların az bir kısmında başvuru anında vertebral osteopeni görülür. PHPT ilerlediğinde, lomber kemiğin tutulumuyla birlikte daha genel tutulum görülür. PHPT şiddetli veya daha fazla semptomatik olduğunda, tüm kemikler geniş ölçüde tutulabilir.

Hafif asemptomatik PHPT'de D vitamini eksikliği kemik mineral dansitometresi (KMD) üzerinde minimum etkiye sahiptir ve sadece D vitamini düşük olanlarda 1/3 radius KMD'si hafifçe azalmış ile gibi görünmektedir(19).

Kemik Histomorfometrisi

PHPT'li hastaların klasik histomorfometrik profili, korunmuş trabeküler kemikli ince kortekslerdir(20). Bu profil, eşlik eden D vitamini eksikliği olan hastalarda daha belirgindir. PHPT'li hastalardan alınan perkütan kemik biyopsilerinin

analizleri, kortikal incelleme, süngerimsi kemik hacminin korunması, yüksek devir ve hızlandırılmış kemik yeniden şekillenmesi ile ilişkili çok dinamik bir süreci işaret eder. Bulgular, PTH'nin kemiğin endokortikal yüzeylerindeki katabolik etkisi ile uyumludur. PHPT'de görülen süngerimsi kemik hacminin korunması PHPT'li postmenopozal kadınlarda da görülür. PHPT ve postmenopozal osteoporozlu yaş ve cinsiyet açısından uyumlu denekler arasında süngerimsi kemik hacmi karşılaştırıldığında, osteoporozlu postmenopozal kadınlarda süngerimsi kemik hacmi azalırken, PHPT'li kadınlarda süngerimsi kemik hacmi daha yüksektir(21).

PHPT'de yaşa bağlı kemik kaybının azaldığı görülmektedir. PHPT'li 27 hastada (10 erkek ve 17 kadın) yapılan bir çalışmada, kontrol deneklerine göre hastalarda kemik döngüsünün statik parametreleri (osteoid yüzey, osteoid hacim ve aşınmış yüzey) artmıştır. Bununla birlikte, kontrollerde, trabeküler sayı yaşla ters orantılı olarak değişirken, ilerleyen yaşla birlikte trabeküler seperasyon artmış ve bu durumun yaşlanmanın beklenen bir sonucu olduğu belirtilmiştir. Buna karşın PHPT'li hastalarda trabeküler sayı veya seperasyon ile yaş arasında hiçbir ilişki izlenmemiş ve PHPT'nin trabeküler kayıpla ilişkili normal yaşa bağlı süreçleri geciktirdiği belirtilmiştir(22). PHPT'de, trabeküler bağlantı indeksleri beklenenden daha büyükken, bağlantısızlık indeksleri azalmıştır. Postmenopozal kadınlardan oluşan 3 grup değerlendirildiğinde (normal, postmenopozal osteoporozu olan ve PHPT'li gruplar), PHPT'li kadınların, artan kemik turnover seviyelerine rağmen, normale kıyasla daha az bağlantı kopukluğu olan trabeküllere sahip oldukları gösterilmiştir(22,23). Böylece, iyi bağlanmış trabeküler plakalar yoluyla süngerimsi kemik PHPT'de korunur. PHPT'li hastalarda kemik remodeling değişkenlerinin değerlendirilmesi, aktif kemik oluşum döneminde artışlar gösterir. Artan kemik oluşum hızı ve toplam oluşum süresi, bu hastalıkta görülen süngerimsi kemiğin korunmasını açıklayabilir(21).

Kırıklar

Kırıklar klasik semptomatik PHPT'de yaygın olarak görülür. Günümüzde ise dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) ile gözlemlenen KMD paternlerine dayanarak, periferik kırık riskinde artış, ancak vertebral kırıklarda azalma beklenebilir. Buna karşın çalışmaların çoğu PHPT'li hastalarda vertebral kırık riskinin arttığını ve birçok vertebral kırığının klinik olarak sessiz olduğunu göstermektedir(24,25). On iki çalışmanın meta-analizinde, vertebral (odds ratio [OR] 3.00, 95% CI 1.41-6.37), önkol (OR 2.36, 95% CI 1.64-3.38) ve kalça (OR 1.27, 95% CI 0.97-1.66) kırık riskinde artış izlenmiştir(26).

PHPT'de korunmuş lomber omurga KMD'sine rağmen artan vertebral kırık riskinin paradoksu, önceden bilinen kortikal iskelet bozulmasına ek olarak trabeküler defisitleri açıkça belgeleyen trabeküler kemik skoru (TBS) ve yüksek çözünürlüklü periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi (HRpQCT)'nin ortaya çıkışına kadar belirsizliğini korumuştur. KMD'nin aksine, TBS ve HRpQCT, hem kortikal hem de trabeküler kemik düzeyinde kemik kalitesi indekslerinde bozulmayı ortaya koymakta ve böylece omurga ve periferik bölgelerde gözlenen kırıkların patofizyolojisi hakkında fikir vermektedir(27).



Resim 4. PHPT'li bir hastada torakal vertebrada gelişmiş kompresyon fraktürü (Ankara Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği arşivinden)

Bildirilen bir çalışma PHPT'li hastalarda vertebral kırıkların PHPT'si olmayan hastalara göre daha yüksek bir KMD'de meydana geldiğini gös-

termiş ve yine PHPT'de kemik kalitesinin diğer unsurlarının önemine işaret etmiştir(28). Yakın tarihli bir çalışmada, asemptomatik PHPT hastaları arasında, kontrollere kıyasla daha yüksek vertebral kırığı insidansı gösterilmiştir(29). PHPT'de kalça kırığı riskindeki artış kesin değildir. İsveç'te popülasyon bazlı bir çalışma, PHPT'li kadınların kalça kırığı açısından yüksek risk altında olmadığını göstermiştir(30). PHPT ve kırık riski ile ilgili Mayo klinikden bildirilen bir çalışmada da omurga, distal önkol, kaburgalar ve pelvis gibi birçok bölgede genel kırık riskinin önemli ölçüde arttığı, kalça kırıklarında artış olmadığı belirtilmiştir(24).

PHPT'nin kırık insidansı üzerindeki etkisi karmaşık görünmektedir ve bölgeye özgü olabilir. Bu ilişki muhtemelen bölgesel kemik yoğunluğu, kemik boyutu ve mikro yapıdaki değişikliklerden etkilenir. PHPT'de aşırı PTH, endosteal kemik rezorpsiyonuna bağlı olarak kortikal incelmeye neden olur, ancak aynı zamanda periost apozisyonunu artırarak kemik çapını artırır. Azalan kemik yoğunluğu kırık riskini artırırken, artan kemik çapı ve korunmuş trabeküler mikromimari kırıklara karşı koruma sağlar(8).

Nefrolitiazis

PHPT'nin klasik renal belirtisidir. PHPT'li hastaların yaklaşık %15-20'sinde görülür(12). Asemptomatik nefrolitiazis taraması, prevalansın aslında çok daha yüksek olduğunu gösterir ve asemptomatik PHPT'nin tedavisine ilişkin en son kılavuzlarda nefrolitiazis taraması tavsiye edilmektedir(31).

PHPT'deki nefrolitiazisin nedeni muhtemelen çok faktörlüdür. Hiperkalsemiden kaynaklanan glomerülde filtrelenen Ca miktarındaki artış, PTH'nin Ca geri emilimini kolaylaştıran fizyolojik etkilerine rağmen hiperkalsiüriye yol açabilir. PTH'nin 1,25-dihidroksivitamin D (1,25(OH)₂D)'nin sentezini arttırması nedeniyle bağırsak Ca emilimi artar. Glomerüler filtrattaki artan Ca seviyeleri için bir başka olası kaynak iskelettir. Artan kemik rezorpsiyonu hiperkalsiüriye ve nefrolitiazise katkıda bulunabilir. İnhibitör aktivitesinde azalma veya

taş oluşumunu teşvik eden faktörlerde artış gibi lokal üriner faktörlerdeki değişiklik, PHPT'li bazı hastaları nefrolitiazise yatkın hale getirebilir(32).

PHPT'li hastalarda hafif alkali bir idrar, kalsiyum fosfat taşlarının çökmesini kolaylaştırmasına rağmen taşların çoğu kalsiyum oksalat taşıdır(33). PHPT'de kalsiyum oksalat taşı oluşumuna katkıda bulunan faktörler arasında hiperkalsiüri, hiperoksalüri, hipositratüri, düşük kalsiyum alımı, yüksek oksalat alımı, yüksek hayvansal protein alımı, yüksek sodyum alımı, düşük sıvı alımı gibi diyet ile ilgili faktörler ve yüksek serum kalsitriol konsantrasyonu yer alır(34).

Çalışmalar nefrolitiazis için risk faktörlerinin genç yaş ve erkek cinsiyeti içerdiğini gösterirken, hiperkalsemi ve hiperkalsiüri derecesi, PTH seviyeleri ve diğer idrar faktörleri daha az tutarlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir(35,36). Hipomagnezüri de yakın zamanda PHPT'de sessiz böbrek taşları ile ilişkilendirilmiştir(37).

PHPT'nin diğer böbrek bulguları, hastaların yaklaşık %40'ında görülen hiperkalsiüri ve nefrokalsinozisi içerir. Nefrokalsinozis sıklığı bilinmemekle birlikte günümüzde nispeten nadir görülmektedir. Hafif PHPT'li hastalarda böbrek işlev bozukluğu prevalansı düşüktür ve hastaların %20'si kadarında tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) 60 mL/dak/1,73 m²'nin altındadır(38). PHPT'de böbrek yetmezliğinin gelişimi, hiperkalseminin derecesi ve süresi ile ilgilidir. Hafif hiperkalsemi nadiren böbrek yetmezliği ile ilişkilidir. Randomize çalışmalarda PHPT'ye bağlı hafif kronik hiperkalsemili hastalarda böbrek fonksiyonunun bozulduğuna dair çok az kanıt vardır. 2014 yılında bildirilen bir çalışmada ne PHPT şiddetinin ne de böbrek taşı öyküsünün eGFR'nin azalması için risk faktörü olmadığı; bunun yerine, yaş, hipertansiyon, antihipertansif ilaç kullanımı ve açlık glukoz seviyeleri gibi risk faktörlerinin daha kötü böbrek fonksiyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir(39).

Nörolojik ve Nöropsikiyatrik Bulgular

PHPT'nin biyokimyasal özellikleri olan artan serum Ca ve PTH konsantrasyonları, nöropsi-

kolojik işlevi etkileyebilir. Ca, sinapslarda nörotansmitterlerin salınımını düzenlemede kilit role sahiptir ve hiperkalsemi bu sürece müdahale edebilir. PTH'nin uzun süredir bilinen vasküler etkileri, serebrovasküler fonksiyonu değiştirerek biliş ve ruh halini etkileyebilir(40).

PHPT'li hastalarda nöropsikiyatrik semptomlar genel popülasyona göre daha yaygın görülmektedir(41). En sık görülen şikayetler güçsüzlük ve kolay yorulmadır(42). Klasik PHPT'de tip II kas liflerinin atrofisi ile karakterize bir nöromusküler sendrom görülür. Bu sendrom kolay yorulma, simetrik proksimal kas güçsüzlüğü ve kas atrofisinden oluşur. Klinik ve elektromiyografik özellikleri paratiroid cerrahisinden sonra geri döner(43). Hastalığın günümüzde yaygın olan daha hafif, daha az semptomatik formunda bu bozukluk nadiren görülür(44).

PHPT'li hastalar genellikle bir dereceye kadar davranışsal ve psikiyatrik semptomatoloji bildirirler. Hafif PHPT'nin (serum kalsiyumu <12 mg/dl) bile depresyon, anksiyete, yorgunluk, düşük yaşam kalitesi, uyku bozukluğu ve bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu, bazı gözlemsel çalışmalarda bu özelliklerin paratiroidektomiden sonra düzeldiğini gösterilmiştir(45). Daha az çalışılmış olsa da bazı çalışmalarda, hafızanın azaldığı veya diğer bilişsel alanlarda bozulma olduğu göstermiştir(46).

Çoğu uzman bilişsel veya psikiyatrik semptomları paratiroidektomi için tek endikasyon olarak kabul etmemektedir. Bunun nedenleri arasında randomize kontrollü çalışmalarda tersine çevrilebilirliğin açıkça gösterilememesi, hangi hastaların iyileşebileceğinin tahmin edilememesi ve net bir mekanizmanın olmaması sayılabilir(47).

Kardiyovasküler Sistem

PHPT, hipertansiyon, aritmi, ventriküler hipertrofi, vasküler ve valvüler kalsifikasyon dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olabilir(48).

PHPT'nin kardiyovasküler belirtilerine ilişkin literatürde tutarsız sonuçlar bulunmaktadır. Bu durum hastalığın klinik profilinin değişmesine,

incelenen kohortlarda altta yatan hastalıkların şiddeti açısından özellikle de serum Ca ve PTH konsantrasyonları açısından farklılıklar bulunmasına bağlı olabilir. PHPT'de hafif hiperkalsemik bireylerde genel ve kardiyovasküler mortalite azalırken, serum Ca'yu en yüksek çeyrekte olanlarda kardiyovasküler mortalitenin arttığı belirtilmektedir(49). Asemptomatik PHPT'de çalışmalar sınırlı olmakla birlikte mortalitede herhangi bir artış gösterilmemiştir(49).

PHPT'li hastalarda, hatta hafif hastalığı olanlarda bile hipertansiyon yaygındır.(50) Hipertansiyon PHPT tedavisi ile düzelmediğinden, multipl endokrin neoplazisi (MEN) olmayanlarda bu ilişkinin nedeni belirsizdir. Hem Ca hem de PTH'nin bağımsız olarak koroner kalp hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(51). PHPT'de koroner arter hastalığı mevcut olduğunda, büyük olasılıkla hastalığın kendisinden ziyade geleneksel risk faktörlerine bağlıdır(52). Şiddetli PHPT'de mevcut olan kapak kalsifikasyonunun hafif PHPT'lilerde mevcut olduğunda, kontrollere kıyasla daha geniş kapak alanını tuttuğu, artmış PTH seviyeleri ile ilişkili olduğu, ancak paratiroidektomi ile geri dönüşümlü olmadığı bildirilmiştir(53).

Gözlemsel çalışmalarda PHPT ile sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyon arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir(54,55). Bir meta-analizde, paratiroidektominin sol ventrikül kütlelerinde bir azalma ile ilişkili olduğu ve ameliyat öncesi daha yüksek PTH seviyelerinin daha büyük bir kardiyovasküler fayda öngördüğü gösterilmiştir(56).

PHPT'de intima medya kalınlığının artıp artmadığına dair çelişkili veriler mevcuttur. Çok sayıda çalışma, hafif PHPT'de bazen PTH seviyeleri ile ilişkili artmış vasküler sertlik bildirmiştir, ancak bunun paratiroidektomi ile geri dönebilirliği belirsizdir(57,58).

Çelişkili veriler göz önüne alındığında, çoğu uzman kardiyovasküler hastalığı paratiroidektomi için bir endikasyon olarak görmemektedir. PHPT tanısı konan hastalarda rutin kardiyovasküler değerlendirmeyi destekleyecek veri yoktur.

Gastrointestinal Sistem

PHPT'nin artan peptik ülser hastalığı insidansı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Son çalışmalarda, PHPT'deki peptik ülser hastalığı insidansının, genel popülasyona benzer olduğu belirtilmektedir. MEN1'den kaynaklanan PHPT hastalarında peptik ülser hastalığı insidansında artış görülür. Bu hastaların yaklaşık %40'ında klinik olarak belirgin gastrinoma (Zollinger-Ellison sendromu) bulunur ve PHPT, klinik olarak gastrinoma şiddetinin artışı ile ilişkilidir. PHPT tedavisinin Zollinger-Ellison sendromlu hastalara fayda sağladığı bildirilmiştir(59). Buna rağmen, mevcut öneriler Zollinger-Ellison sendromunun bir arada bulunmasının paratiroidektomi için yeterli endikasyon oluşturmadığını, çünkü medikal tedavinin çok başarılı olduğunu belirtmektedir(59).

Hiperkalsemi pankreatite neden olabilmesine rağmen, serum Ca seviyeleri 12 mg/dL'nin altında olan PHPT'li hastalarda pankreatit insidansında artış bildirmemiştir(60).

Vücut Ağırlığı ve Glukoz Metabolizma Anormallikleri

PHPT çalışmalarının bir kısmında bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet sıklığı normalden daha yüksek bildirilmiştir(61,62). Çalışmalarda PHPT'li hastalar, aynı yaştaki kontrollerden daha kilolu görünmektedir. Bir meta-analizde, PHPT'li hastaların kontrollerden ortalama 3,3 kg daha ağır ve vücut kitle indekslerinin kontrollerden 1,1 kg/m² daha yüksek olduğu bildirilmiştir(63). Artan vücut ağırlığı, PHPT'nin kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve glukoz intoleransı ile ilişkisine katkıda bulunabilir. Bir çalışmada, vücut kitle indeksinin paratiroidektomiden sonra değişmediği izlenmiştir(64).

Romatolojik Bulgular

Klasik semptomatik PHPT'li hastalarda birçok romatolojik anormallik tanımlanmıştır, ancak bunların hiçbirisi günümüzde yaygın olarak görülmemektedir. Hiperürisemi, gut, pirofosfat kristallerinin eklem aralığında birikmesiyle psödogut görülebilir. Bilekleri ve dizleri etkileyen eklem kı-

kırdağının kalsifikasyonu (kondrokalsinoz), guttan daha yaygın olarak bildirilmektedir(65).

Tanısal Değerlendirme

PHPT tanısı biyokimyasal olarak konulur. Tekrarlanan laboratuvar testlerinde, serum Ca seviyeleri aralıklı olarak normal aralığa düşebilir. Bu bulgu, hiperkalseminin tekrarlayan paterni belirgin olduğu sürece PHPT tanısı ile uyumludur.

PHPT tanısında paratiroid görüntülemenin yeri yoktur. Görüntüleme çalışmaları paratiroid cerrahına paratiroidektomi planlarken anormal bez ya da bezlerin anatomik pozisyonunu belirlemede yardımcı olur. Multiglandüler PHPT'de sık görülen negatif görüntüleme PHPT tanısı ile çelişkili değildir ve cerrahi tedaviye engel oluşturmaz(66). Ayrıca, tanıyı doğrulamak için pozitif görüntüleme gerekli değildir ve eşzamanlı nodüller tiroid hastalığı olanlarda sıklıkla yanlış pozitif testler ortaya çıkar.

Serum Kalsiyum Düzeyi

Hiperkalseminin varlığını doğrulamak için tek bir yüksek serum Ca değeri varsa ölçüm tekrarlanmalıdır. Önceki serum Ca değerleri gözden geçirilmelidir. Uzun süredir devam eden asemptomatik hiperkalseminin varlığı PHPT'yi daha çok düşündürür ve ayrıca genç bireylerde ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH) olasılığını da yükseltir.

Total serum Ca konsantrasyonunun, başlıca Ca bağlayıcı protein olan albümindeki herhangi bir anormalliği yansıtacak şekilde ayarlanması gerekir. Bu nedenle, düzeltilmiş serum Ca konsantrasyonunun kullanılması önerilir. Bunun için aşağıdaki formül kullanılır.

Düzeltilmiş serum Ca (mg/dL) = Ölçülen total serum Ca + 0.8 x (4.0 - g/dL olarak hastanın serum albümin konsantrasyonu)

Güvenilir bir şekilde ölçtüğü bilinen bir laboratuvar mevcutsa, bazı otoriteler iyonize Ca ölçmeyi tercih ederler. Ancak bu genellikle serum albümin konsantrasyonları normal olan ve asit-baz dengesinde anormallikleri olmayan hastalarda asemptomatik PHPT teşhisine çok az katkıda bulunur. İyonize Ca ölçümlerinin tanı için yardımcı

olduğu bir durum, normokalsemik PHPT olduğu varsayılan hastalardır. Bu tanıyı koyabilmek için iyonize Ca düzeylerinin normal olduğunu göstermek gerekir(67).

Serum PTH

PHPT'nin tüm formlarında, artan paratiroid hücre kütesine ve/veya paratiroid hücrelerinde kalsiyum algılama reseptöründeki (CaSR) proteinlerinin sayısındaki azalmaya bağlı olarak, PTH sentezi ve salgılanması üzerine serum Ca düzeylerinin normal feedback baskılanmasında kayıp vardır ve bu nedenle PTH seviyelerini baskılamak için artan Ca seviyeleri gerekir(68).

PHPT tanısında PTH için intakt PTH (ikinci kuşak) ya da PTH 1-84 testleri (üçüncü kuşak) eşit derecede faydalıdır(69). İkinci nesil testler, PTH(1-84), PTH(7-84) ve inaktif fragmanlar olan ve/veya intakt PTH'nin aktivitesine karşı olduğu düşünülen diğer uzun C-terminal fragmanlarını tespit eder. Böbrek yetmezliği olmadığı sürece, fragmanların ölçülen PTH değerine katkısı ihmal edilebilir düzeydedir. İntakt testler, PTH ilişkili peptit ile çapraz reaksiyona girmez ve birinci nesil analizlerin aksine PHPT'yi malignite hiperkalsemisinden güvenilir bir şekilde ayırt edebilir. Üçüncü nesil PTH testleri, bütün PTH(1-84)'ün dolaşımdaki ana formunu ve ikinci nesil testler tarafından tespit edilmeyen ikinci bir PTH(1-84) molekülünü tespit eder ve bunun bir posttranslasyon modifikasyona sahip olduğu düşünülür(70). Böbrek yetmezliği dışında, bu testler ikinci nesil testlere göre tanısal duyarlılığı artırır(71).

PTH aracılı ve PTH aracılı olmayan hiperkalsemi nedenlerini ayırt etmek için, PTH'nin intakt immüno radyometrik (IRMA) veya immüno kemiluminometrik (ICMA) yöntem ile ölçülmesi gerekir. Bu yöntemler, PHPT ile maligniteye bağlı hiperkalsemiyi kolayca ayırt etmeyi sağlar.

PHPT'li hastaların yaklaşık %80-90'ı, normal aralığın üzerinde serum PTH konsantrasyonlarına sahiptir(72). Böbrek yetmezliği ile ilişkili sekonder HPT ve paratiroid kanserinin aksine, PHPT'deki yükselme, genellikle normalin üst sınırının 2 katı aralığında olma eğilimindedir.

Hastaların %10-20'sinde serum PTH değerleri yalnızca minimum düzeyde yükselmiş veya normaldir(73). Hiperkalsemi varlığında bu "normal" değerler uygunsuz şekilde yüksektir. İntravenöz Ca verilen normal bireylerde serum PTH konsantrasyonları 10 pg/mL'nin altına baskılanmıştır ve paratiroid dışı hiperkalsemisi olan hastalarda değerler hemen hemen her zaman 20-25 pg/mL'nin altındadır(74). PTH minimal olarak yükseldiğinde veya hastanın hiperkalsemisi göz önüne alındığında uygun olmayan şekilde normal aralıkta olduğunda, 24 saatlik idrar kalsiyum atılımının ölçümü PHPT'yi FHH'den ayırt etmeye yardımcı olabilir.

PTH normal aralığın altında veya alt sınırında olduğunda, PTH aracılı olmayan hiperkalsemi nedenleri araştırılmalıdır. Nadiren, kanıtlanmış PHPT'si olan bir hasta, normal aralığın alt yarısında ve çok nadiren saptanamayan serum iPTH konsantrasyonuna sahip olabilir. Bu hastalar intakt PTH cihazı ile saptanamayan biyolojik olarak aktif PTH fragmanına sahiptir(75).

PHPT olan ve olmayanlarda yaş, D vitamini seviyeleri ve böbrek fonksiyonu dahil olmak üzere çeşitli faktörler PTH seviyesini etkiler. PTH seviyeleri normalde yaşla birlikte yükseldiğinden, geniş normal aralık (tipik olarak 10-65 pg/mL) tüm popülasyon için değeri yansıtır. Daha genç bireyde (< 45 yaş), daha dar ve daha düşük bir normal aralık (10-45 pg/mL) beklenir.

Renal disfonksiyon, PTH'nin azaltılmış klirensi ve degradasyonu aracılığıyla PTH seviyelerini yükseltme eğilimindedir. PHPT ve şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu (glomerüler filtrasyon hızı < 30 ml/dk) olan hastalarda, böbrek fonksiyonu daha iyi olanlara kıyasla daha yüksek PTH seviyeleri olabilir.(76) Ayrıca, özellikle böbrek yetmezliğinde PTH için intakt IRMA, biyolojik olarak aktif PTH konsantrasyonunu olduğundan fazla ölçer. 1998'de, Lepage ve arkadaşları, büyük bir amino terminali kesilmiş fragman [PTH(7-84)] tespit etmiş ve bunun mevcut IRMA'larda önemli çapraz reaktivite gösterdiği belirlenmiştir. (77) Kronik böbrek yetmezliği olan bireylerde bu büyük, inaktif kısım, IRMA'da PTH için

immünreaktivitenin %50 kadarını oluşturur. Bu molekülün tanınması, yeni bir tetkikin geliştirilmesine yol açmıştır. Bu "tam PTH" veya üçüncü nesil tahlil, yalnızca tam uzunluktaki PTH molekülünü, PTH'yi (1-84) saptar. Bu testin üremik hastalarda faydası vardır, ancak PHPT'de her iki test de eşit derecede faydalıdır.(77)

24 Saatlik İdrar Kalsiyum Atılımı

PHPT tanısı için 24 saatlik idrar Ca atılımının ölçülmesi her zaman gerekli değildir, ancak asemptomatik PHPT'li hastalarda renal komplikasyon riskini değerlendirmek ve böylece sonraki yönetimi belirlemek için rutin olarak ölçülür.

Hiperkalsemisi ve PTH'sı minimal yüksek ya da hiperkalsemisi göz önüne alındığında uygun olmayan şekilde normal olan hastalar için, 24 saatlik idrar Ca'u PHPT'yi FHH'den ayırmaya yardımcı olur. PHPT'li hastaların yaklaşık % 40'ı hiperkalsiüriktir.(78) Yüksek idrar Ca konsantrasyonu (>200- 300 mg/gün) FHH'yi dışlar. Ca atılımı <200 mg/gün ise, D vitamini eksikliğinin eşlik ettiği PHPT veya FHH olasıdır. Diyetle Ca alımı aşırı düşük olan PHPT hastalarında düşük idrar Ca değerleri görülebilir. FHH'li kişilerin yaklaşık %75'inde idrarda Ca atılımı <100 mg/gün dür.(79) Fraksiyonel kalsiyumun atılımına eşdeğer olan kalsiyum/kreatinin (Ca/Cr) klirens oranı da ayırıcı tanıya yardımcı olabilir. Ca / Cr klirens oranı = [24 saatlik idrar Ca x serum Cr] ÷ [serum Ca x 24 saatlik idrar Cr]

FHH'yi PHPT'den ayırmada Ca/Cr klirens oranının değerini belirleyen veriler, esas olarak 24 saatlik idrar toplamalarına dayanmaktadır. Spot idrarlardan hesaplanan Ca/Cr oranlarının 24 saatlik idrarlardan belirlenenlere eşdeğer olduğunu kanıtlamak için yeterli veri bulunmamakla birlikte, prensipte ikisinde renal Ca profilini benzer şekilde yansıtmaktadır. D vitamini yeterli bir bireyde 0,01'in altındaki bir değer FHH'yi düşündürür. PHPT'de oran genellikle >0,02'dir. PHPT'li ve FHH'li birçok birey, 0,01 ile 0,02 arasında Ca/Cr klirens oranlarına sahiptir.(79) D vitamini yeterli kişilerde Ca/Cr klirens oranı 0,01 ile 0,02 arasında olduğunda FHH'yi PHPT'den ayırmanın zorluğu

nedeniyle, bu bireylerde FHH için genetik test yapılması önerilmektedir.(79)

Serum 25-Hidroksivitamin D

D vitamini ölçümü, PHPT'yi diğer durumlardan ayırt etmek için yararlı olabilir. Serum PTH ve Ca'u yüksek, ancak 24 saatlik idrarda Ca atılımı normal veya düşük olan kişilerde D vitamini eksikliğinin eşlik ettiği hafif PHPT'nin FHH'den ayırt edilmesi için 25-hidroksivitamin D'yi [25(OH)D] ölçülmelidir. Bu kişilerde D vitamini replasmanı ile idrarla Ca atılımı artar ve böylece FHH'den ayırt edilmiş olur.

D vitamini eksikliğine bağlı sekonder HPT'yi, yüksek PTH ve normal serum Ca konsantrasyonuna sahip normokalsemik PHPT'den ayırt etmek için 25(OH)D'yi ölçmek gerekir. 25(OH)D, sekonder HPT'de düşük, normokalsemik PHPT'de normaldir. Bazen de sekonder HPT olduğu düşünülen hastalarda aslında D vitamini eksikliğinin eşlik ettiği PHPT vardır. Bu hastalarda, hafif PHPT, diyetle D vitamininin yetersiz alımı veya yetersiz güneş ışığına maruz kalma nedeniyle gizlenir ve D vitamini replasmanı yapıp hiperkalsemi ve/veya hiperkalsiüri gelişene kadar tanınmayabilir. D vitamini eksikliğine rağmen serum Ca konsantrasyonları normal aralığın üst yarısında ve idrar Ca konsantrasyonu normal olduğunda D vitamini eksikliğinin eşlik ettiği PHPT'den şüphelenilebilir.

Normokalsemik PHPT ve düşük 25(OH)D konsantrasyonları olan kişilerde D vitamini replasmanı yapılabilir. Bununla birlikte, özellikle idrar Ca'u yüksek normal aralıktaki hastalarda, hiperkalsemi ve hiperkalsiüride artış gelişebileceğinden, eşzamanlı PHPT şüphesi olanlarda D vitamini replasmanı dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Buna karşılık, D vitamini eksikliğine bağlı sekonder HPT'yi olan bireylerde, serum ve idrar Ca'u normal kalır ve PTH, D vitamini replasmanı sonrasında normalleşir.

PHPT'li hastalar, normal bireylerden daha fazla 25(OH)D'yi 1,25(OH)₂D'ye (kalsitriol) dönüştürür. 1,25(OH)₂D'nin serum konsantrasyon-

ları bu nedenle normalin üst sınırlarında veya yükselmiş olabilir.(80) Yüksek bir değer tanı için spesifik değildir ve genellikle tanıyı doğrulamak için 1,25(OH)₂D ölçümü gerekli değildir.

Hipofosfatemi

Hafif PHPT'li hastaların çoğunda fosfat seviyeleri genellikle normal aralığın alt yarısındadır. Şiddetli hastalığı olan bazı hastalarda serum fosfat konsantrasyonları düşüktür. PTH, fosfatın proximal tübüler geri emilimini engelleyerek fosfat atılımının artmasına neden olur. Reabsorbsiyondaki azalma, lümen membranındaki sodyum-fosfat kotransporter'inin aktivitesinin azalmasından kaynaklanır, böylece filtrelenmiş fosfatın tübüler hücrelere girişi ve dolayısıyla sistemik dolaşıma dönüşü azalır.

Magnezyum

Magnezyum (Mg)'un renal tübüler reabsorbsiyonu PTH tarafından uyarılır, ancak hiperkalsemi tarafından inhibe edilir. Hiperkalseminin magnezyum atılımı üzerindeki etkilerine henle'nin kalın çıkan kulpundaki CaSR'ler aracılık edilebilir. Genel olarak, Mg atılımı hafifçe artma eğilimindedir ve birkaç hastada hafif hipomagnezemi vardır.

Genetik Test

PHPT'li hastaların çoğuna genetik test gerekmez. Ca/Cr klirens oranı 0,01 ile 0,02 arasında olduğunda FHH'yi D vitamini eksikliği olmayan PHPT'den ayırmak zor olduğu için, bazı uzmanlar bu kişilerde CaSR mutasyon analizi önerir.

Genetik testler, genç hastalar ve ailesinde PHPT öyküsü olanlar, multigland tutulumu olanlar veya MEN1 için şüpheli klinik bulguları olan hastalar dahil olmak üzere, ailesel bir PHPT formundan şüphelenilen seçilmiş hastalarda yapılabilir.(69)

Sporadik veya ailesel olarak ortaya çıkabilen paratiroid tümörlerinin gelişiminin altında, büyümeyi kontrol eden anahtar genler, protoonkogenler veya tümör baskılayıcı genlerdeki anormallikler yatmaktadır. Altta yatan genetik anormallikler,

sporadik tümörler için siklin D1/PRAD1 ve ailesel tümörler için RET gibi genlerdeki işlev kazandıran mutasyonları veya sporadik ve ailesel tümörler için MEN1 veya HRPT2 gibi genlerdeki işlev kaybı mutasyonlarını içerir. PHPT'li hastaların %10'unun PHPT'nin sendromik ve sendromik olmayan formlarıyla ilişkili 11 genden birinde mutasyon barındırdığı tahmin edilmektedir.(69)

Diğer Laboratuvar Bulguları

Yüksek PTH konsantrasyonları proksimal tübüler bikarbonat geri emilimini inhibe eder ve hafif bir metabolik asidoza neden olma eğiliminde olur. Bununla birlikte, bu etki genellikle, hiperkalseminin neden olduğu bikarbonatın tübüler reabsorpsiyonundaki artış ve kemik rezorpsiyonundaki artış sonucu ortaya çıkan alkali tarafından dengelenir.(81) Bu nedenle, serum PTH konsantrasyonları çok yüksek olmadıkça veya hastada eşlik eden böbrek yetmezliği olmadıkça, PHPT'de metabolik asidoz pek beklenmez.

Şiddetli PHPT'li hastalarda paratiroidektomiye yanıt veren normokromik, normositik anemi olabilir. Mekanizma belirsizdir, ancak kemik iliği fibrozisi neden olabilir.(82) Hafif hastalığı olan hastalarda anemi, eşlik eden PHPT'ye bağlanmalıdır.

Veriler çelişkili olsa da PHPT ile monoklonal gammopati arasında bir ilişki olabilir. Genel yetişkin popülasyonunda monoklonal gamopati prevalansı yaklaşık % 1 iken PHPT'li hastalardaki tahminler % 1-10 arasında değişmektedir.(83) Bu, ciddi hastalığı olanlarla sınırlı olabilir. Örneğin, şiddetli PHPT'li (medyan Ca 12 mg/dL ve PTH seviyeleri 200 pg/mL) 100 vakanın prospektif bir çalışmasında en yüksek prevalans (% 10) rapor edilmiştir, bu oran yaş ve cinsiyet uyumlu iki kontrolde % 2-3'tür.(83) Monoklonal gamopatisi olan 10 hastadan ikisinde multipl miyelom olduğu saptanmıştır. PHPT ve multipl miyelomun birlikte görüldüğü birkaç vaka raporu vardır. Gerçekten bu komorbiditenin artıp artmadığı bilinmemektedir.(83)

Ayırıcı Tanı

Malignite

PHPT'nin hem klinik hem de biyokimyasal profili maligniteye bağlı hiperkalsemiden ayırt edilmesine yardımcı olur. Malignite genellikle hiperkalsemiye neden olduğu dönem klinik olarak belirgindir. Maligniteye bağlı hiperkalsemide Ca konsantrasyonları PHPT'li hastalardan daha yüksektir ve hiperkalsemi daha semptomatiktir. Maligniteye bağlı hiperkalsemi, baskılanmış bir PTH seviyesi ile PHPT'den kolaylıkla ayırt edilir. Nadiren, malignitesi olan hastada tümörden PTH'nin ektopik salgılanmasına bağlı yüksek PTH seviyeleri görülebilir.(84) Daha yaygın olarak, malignitede paratiroid hormonu ile ilişkili proteinin (PTHrP) salgılanması olabilir. Nadiren, PHPT ile ilişkili bir malignitenin mevcut olması da mümkündür.

Ailesel Hipokalsiürik Hiperkalsemi

FHH, uzun süredir devam eden hafif hiperkalsemi, normal veya hafif yükselmiş PTH seviyeleri ve düşük idrar Ca atılımı ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. FHH, aile öyküsü, çoğunlukla düşük idrar Ca atılımı ve CaSR, GNA11 ve AP2S1 genlerindeki mutasyonlar ile PHPT'den ayrılır.(85) Tam genetik penetrans tipik olarak 30 yaşından önce klinik görünümüne yol açar. FHH'nin 50 yaşından sonra ortaya çıkması son derece nadirdir. FHH'li hastaların %15-20'sinde hafif derecede yüksek PTH konsantrasyonu olabilir. Bu bireylerde asemptomatik PHPT'yi FHH'den ayırt etmek zor olabilir. Ancak bu ayrımı yapmak önemlidir, çünkü FHH tipik olarak paratiroidektomi gerektirmeyen ve benign kalıtsal bir durumdur.

PHPT'yi FHH'den ayırt etmek için fraksiyonel Ca atılımının hesaplanması kullanılır. %1'in altındaki değerler FHH ile uyumludur ancak FHH ve PHPT'de fraksiyonel Ca atılımının değerleri çakışabilir. D vitamini eksikliği olan PHPT hastalarında da fraksiyonel Ca atılımı değerleri düşük olabileceğinden, D vitamini depoları dolana kadar FHH tanısı konmamalıdır. Fraksiyonel Ca atılımı böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda

yanıltıcı olabilir. Bu hastalarda geçmiş serum Ca düzeylerinin sürekli olarak yüksek olduğunun görülmesi ve ailede hiperkalsemi öyküsünün olması tanıya yardımcı olur. FHH şüphesi yüksekse, FHH1 için CaSR mutasyon analizinin yanı sıra sırasıyla FHH2 ve FHH3 tanısı için GNA11 ve AP2S1 mutasyon analizi yapılabilir.(86)

CaSR bir katyon reseptörü olduğundan, idrar Mg atılımı Ca atılımına paraleldir ve bu nedenle PHPT'nin aksine FHH'de düşüktür. Ancak, PHPT veya FHH değerlendirmesinde üriner Mg ölçümü önerilmez.

İlaçlar

PHPT açısından değerlendirirken tiyazid diüretikleri ve lityum kullanımına özellikle dikkat edilmesi gerekir. Klortalidon dahil olmak üzere tiyazid diüretikleri idrarla Ca atılımını azaltır ve bu nedenle hafif hiperkalsemiye (11,5 mg/dL'ye kadar) neden olabilirler. PHPT'si olan bazı hastalar tiyazid kullanırlar ise serum Ca'ü daha da yükseltebilir. İlacın kesilmesinin ardından, bu kişiler daha az düzeyde de olsa hiperkalsemik kalırlar ve cerrahi olarak kanıtlanmış PHPT'lerinin olduğu bulunur. Bu nedenle, tiyazid alan bir hastada hiperkalsemi gözlenirse, mümkünse ilaç kesilmeli ve üç ay sonra Ca ve PTH değerlendirilmelidir. İlaç kesildikten sonra yüksek veya yüksek normal PTH ile birlikte persistan hiperkalsemi, PHPT'yi düşündürür.

Lityum, paratiroid bezinin Ca'ya duyarlılığını azaltarak Ca-PTH eğrisini sağa kaydırır. Lityum ayrıca idrarla Ca atılımını azaltabilir. Lityumun, CaSR aracılığıyla Ca-PTH dinamiklerini etkilediği düşünülmektedir. Lityum alan bazı hastalarda hiperkalsemi ve hipokalsüri gelişir ve bu kişilerin bir kısmı yüksek serum PTH konsantrasyonlarına sahiptir. Lityum, psikiyatrik durumu ağırlaştırmadan kesilebilirse hiperkalsemi düzelebilir. Lit-

yum kullanım süresi birkaç yıldan azsa ilacın kesilmesini takiben serum Ca konsantrasyonunun normalleşmesi daha olasıdır, ancak daha uzun olmuşa daha az olasıdır.

Sekonder HPT

PHPT, farklı biyokimyasal profili ile sekonder HPT ve tersiyer HPT'den ayırt edilebilir. Sekonder HPT, hipokalsemiye yanıt olarak PTH'de yükselme ve düşük/ normal serum Ca seviyesi ile ilişkilidir. Sekonder HPT, böbrek yetmezliği, bozulmuş kalsitriol üretimi, yetersiz Ca alımı veya emilimi olan kişilerde, D vitamini eksikliği veya malabsorpsiyona neden olan gastrointestinal hastalıklarda ortaya çıkabilir. Nadiren, sekonder HPT'li hastalar hiperkalsemik hale gelebilir ve alta yatan durum düzeltildiğinde hastanın PHPT olduğu tespit edilir.(87) Bu vakalarda PHPT'ye bağlı hiperkalsemi birlikte var olan durum tarafından maskelenmiştir.

Tersiyer HPT, bir veya daha fazla hiperplastik paratiroid bezinde otonom fonksiyon gelişmesi nedeniyle, uzun süreli, şiddetli sekonder HPT'nin hiperkalsemik bir duruma dönüştüğü bir durumdur. Bu, diyalize giren veya böbrek nakli olan hastalarda gözlenebilir.

Normokalsemik PHPT

Normokalsemik PHPT, serum albümine göre düzeltilmiş Ca düzeyleri ve iyonize Ca değerlerinin normal olduğu, PTH düzeyi yüksek ve sekonder HPT'nin bilinen tüm nedenlerinin dışlandığı hastalar için kullanılan bir terimdir. Normokalsemik PHPT'nin PHPT'nin erken bir formu olduğu düşünülmür. Hastalığın doğal seyrine ilişkin veriler sınırlı olsa da 2007'de yapılan bir çalışmada, takip-ten sonraki 3 yıl içinde ~%19'unun hiperkalsemik hale geldiğini bildirmiştir.(88)

Kaynaklar

1. Yeh MW. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013; 98, 1122–1129.
2. Press DM. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: a population-based analysis from the electronic medical record. *Surgery*, 2013; 154, 1232–1237.
3. Heath H 3rd, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N. Engl. J. Med.*, 1980; 302, 189–193.
4. Lowe H, McMahan DJ, Rubin MR, et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2007; 92, 3001–3005.
5. Cusano NE, Maalouf NM, Wang PY, et al. Normocalcemic hyperparathyroidism and hypoparathyroidism in two community-based nonreferral populations. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2013; 98, 2734–2741.
6. Sun B, Guo B, Wu B, et al. Characteristics, management, and outcome of primary hyperparathyroidism at a single clinical center from 2005 to 2016. *Osteoporos Int*, 2018; 29, 635.
7. Liu JM, Cusano NE, Silva BC, et al. Primary Hyperparathyroidism: A Tale of Two Cities Revisited - New York and Shanghai. *Bone Research*, 2013; 1, 162–169.
8. Bilezikian JP, Brandi ML, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med*, 2005; 257, 6.
9. Bhadada SK, Arya AK, Mukhopadhyay S, et al. Primary hyperparathyroidism: insight from the Indian PHPT registry. *J Bone Miner Metab*, 2018; 36(2), 238–245.
10. Bilezikian JP, Meng X, Shi Y, et al. Primary hyperparathyroidism in women: a tale of two cities-New York and Beijing. *Int J Fertil Womens Med*, 2000; 45, 158.
11. Rao DS, Honasoge M, Divine GW, et al. Effect of vitamin D nutrition on parathyroid adenoma weight: pathogenetic and clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000; 85, 1054.
12. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81, 2036.
13. Price PA, Parthemore JG, Deftos LJ. New biochemical marker for bone metabolism. Measurement by radioimmunoassay of bone GLA protein in the plasma of normal subjects and patients with bone disease. *J Clin Invest*, 1980; 66, 878–883.
14. van Lierop AH, Witteveen JE, Hamdy NA, et al. Patients with primary hyperparathyroidism have lower circulating sclerostin levels than euparathyroid controls. *Eur J Endocrinol*, 2010; 163, 833–837.
15. Costa AG, Cremers S, Rubin MR, et al. Circulating sclerostin in disorders of parathyroid gland function. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011; 96, 3804–3810.
16. Ardawi MS, Al-Sibiany AM, Bakhsh TM, et al. Decreased serum sclerostin levels in patients with primary hyperparathyroidism: a cross-sectional and a longitudinal study. *Osteoporos Int*, 2012; 23(6), 1789–97.
17. Seibel MJ, Gartenberg F, Silverberg SJ, et al. Urinary hydroxyproline cross-links of collagen in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992; 74, 481–486.
18. Dempster DW, Cosman F, Parisien M, et al. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev*, 1993; 14, 690–709.
19. Walker MD, Saeed I, Lee JA, et al. Effect of concomitant vitamin D deficiency or insufficiency on lumbar spine volumetric bone mineral density and trabecular bone score in primary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int.*, 2016; 27, 3063–3071.
20. Parisien M, Mellish RW, Silverberg SJ, et al. Maintenance of cancellous bone connectivity in primary hyperparathyroidism: trabecular strut analysis. *J Bone Miner Res*, 1992; 7, 913.
21. Dempster DW, Parisien M, Silverberg SJ, et al. On the mechanism of cancellous bone preservation in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999; 84, 1562–1566.
22. Parisien M, Mellish RW, Silverberg SJ, et al. Maintenance of cancellous bone connectivity in primary hyperparathyroidism: trabecular strut analysis. *J Bone Miner Res*, 1992; 7, 913–919.
23. Parisien M, Cosman F, Mellish RW, et al. Bone structure in postmenopausal hyperparathyroid, osteoporotic, and normal women. *J Bone Miner Res*, 1995; 10, 1393–1399.
24. Khosla S, Melton LJ 3rd, Wermers RA, et al. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res*, 1999; 14, 1700–1707.
25. Liu M, Williams J, Kuo J, Lee JA, et al. Risk factors for vertebral fracture in primary hyperparathyroidism. *Endocrine*, 2019; 66, 682–690.
26. Ejlsmark-Svensson H, Rolighed L, Harslof T, et al. Risk of fractures in primary hyperparathyroidism: a systemic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*, 2021; 32, 1053.
27. Hansen S, Beck Jensen JE, Rasmussen L, et al. Effects on bone geometry, density, and microarchitecture in the distal radius but not the tibia in women with primary hyperparathyroidism: A case-control study using HR-pQCT. *J Bone Miner Res*, 2010; 25, 1941.
28. Ejlsmark-Svensson H, Bislev LS, Lajlev S, et al. Prevalence and risk of vertebral fractures in primary hyperparathyroidism: A Nested Case-Control Study. *J Bone Miner Res*, 2018; 33, 1657–1664.
29. Vignali E, Viceda G, Diacinti D, et al. Morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009; 94, 2306–2312.
30. Larsson K, Ljunghall S, Krusemo UB, et al. The risk of hip fractures in patients with primary hyperparathyroidism: a population-based cohort study with a follow-up of 19 years. *J Intern Med*, 1993; 234, 585–593.
31. Cipriani C, Biamonte F, Costa AG, et al. Prevalence of kidney stones

- and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015; 100, 1309–1315.
32. Pak CY, Nicar MJ, Peterson R, et al. A lack of unique pathophysiologic background for nephrolithiasis of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.*, 1981; 53, 536–542.
 33. Parks J, Coe F, Favus M. Hyperparathyroidism in nephrolithiasis. *Arc Intern Med*, 1980; 140, 1479.
 34. Gesek FA, Friedman PA. On the mechanism of parathyroid hormone stimulation of calcium uptake by mouse distal convoluted tubule cells. *J Clin Invest*, 1992; 90, 749.
 35. Berger AD, Wu W, Eisner BH, et al. Patients with primary hyperparathyroidism--why do some form stones? *J Urol*, 2009; 181, 2141–2145.
 36. Saponaro F, Cetani F, Mazoni L, et al. Hypercalciuria: its value as a predictive risk factor for nephrolithiasis in asymptomatic primary hyperparathyroidism? *J Endocrinol Invest*, 2020; 43, 677–682.
 37. Saponaro F, Marcocci C, Apicella M, et al. Hypomagnesuria is associated with nephrolithiasis in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2020; 105(8), dgaa233.
 38. Tassone F, Gianotti L, Emmolo I, et al. Glomerular filtration rate and parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009; 94, 4458.
 39. Walker MD, Nickolas T, Kepley A, et al. Predictors of renal function in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99, 1885–1892.
 40. Ogino K, Burkhoff D, Bilezikian JP. The hemodynamic basis for the cardiac effects of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein. *Endocrinology*, 1995; 136, 3024–3030.
 41. McAllion SJ, Paterson CR. Psychiatric morbidity in primary hyperparathyroidism. *Postgrad Med J*, 1989; 65, 628.
 42. Chiodini I, Cairolì E, Palmieri S, et al. Non classical complication of primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin endocrinol Metab*, 2018; 32: 805.
 43. Vicale CT. Diagnostic features of muscular syndrome resulting from hyperparathyroidism, osteomalacia owing to renal tubular acidosis and perhaps related disorders of calcium metabolism. *Trans Am Neurol Assoc.* 1949; 74, 143–147.
 44. Turken SA, Cafferty M, Silverberg SJ, et al. Neuromuscular involvement in mild, asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Am J Med*, 1989; 87, 553–557.
 45. Walker MD, Silverberg SJ. Parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism: improves “bones” but not “psychic moans”. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92, 1613–1615.
 46. Perrier ND, Balachandran D, Wefel JS, et al. Prospective, randomized, controlled trial of parathyroidectomy versus observation in patients with “asymptomatic” primary hyperparathyroidism. *Surgery*, 2009; 146, 1116–1122.
 47. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014; 99, 3561–3569.
 48. Iwata S, Walker MD, Di Tuillio MR, et al. Aortic valve calcification in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012; 97, 132.
 49. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: a population-based study. *Am J Med*, 1998; 104, 115–122.
 50. Lind L, Hvarfner A, Palmer M, et al. Hypertension in primary hyperparathyroidism in relation to histopathology. *Eur J Surg*, 1991; 157, 457.
 51. Lind L, Skarfors E, Berglund L, et al. Serum calcium: a new, independent, prospective risk factor for myocardial infarction in middle-aged men followed for 18 years. *J Clin Epidemiol*, 1997; 50, 967–973.
 52. Vestergaard P, Møllerup CL, Frøkjær VG, et al. Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg*, 2003; 27, 216–222.
 53. Iwata S, Walker MD, Di Tuillio MR, et al. Aortic valve calcification in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012; 97, 132–137.
 54. Stefanelli T, Abela C, Frank H, et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: Implication for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997; 82, 106.
 55. Piovesan A, Molineri N, Casasso F, et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1999; 50, 321.
 56. McMahon DJ, Carrelli A, Palmeri N, et al. Effect of parathyroidectomy upon left ventricular mass in primary hyperparathyroidism: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015; 100, 4399–4407.
 57. Walker MD, Fleischer J, Rundek T, et al. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009; 94, 3849–3856.
 58. Rubin MR, Maurer MS, McMahon DJ, et al. Arterial stiffness in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90, 3326–3330.
 59. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86, 5658–5671.
 60. Khoo TK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS, et al. Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009; 94, 2115–2118.
 61. Lind L, Jacobsson S, Palmer M, et al. Cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism: a 15 year follow-up operated and unoperated cases. *J Intern Med*, 1991; 230, 29.
 62. Smith JC, Page MD, John R, et al. Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000; 85, 3515.
 63. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, et al. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90,

- 1525.
64. Bollerslev J, Rosen T, Mollerup CL, et al. Effects of surgery on cardiovascular risk factors in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009; 94, 2255.
 65. Alexander GM, Dieppe PA, Doherty M, et al. Pyrophosphate arthropathy: a study of metabolic association and laboratory data. *Ann Rheum Dis*, 1982; 41, 377.
 66. Wilhelm SM. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg*, 2016; 151, 959–968.
 67. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol*, 2018; 14, 115.
 68. Brown EM. Role of the calcium-sensing receptor in extracellular calcium homeostasis. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013; 27, 333–343.
 69. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99, 3570.
 70. D'Amour P. Amino-terminal form of parathyroid hormone (PTH) with immunologic similarities to hPTH(1–84) is overproduced in primary and secondary hyperparathyroidism. *Clin. Chem*, 2003; 49, 2037–2044.
 71. Eastell R. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014; 99, 3570–3579.
 72. Endres DB, Villanueva R, Sharp CF Jr, et al. Immunochemiluminometric and immunoradiometric determinations of intact and total immunoreactive parathyrin: performance in the differential diagnosis of hypercalcemia and hypoparathyroidism. *Clin Chem*, 1991; 37, 162.
 73. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, et al. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94, 351.
 74. Fuleihan GE, Gundberg CM, Gleason R, et al. Racial differences in parathyroid hormone dynamics. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994; 79, 1642.
 75. Hollenberg AN, Arnord A. Hypercalcemia with low-normal serum intact PTH: a novel presentation of primary hyperparathyroidism. *Am J Med*, 1991; 91, 547.
 76. Tassone F, Gianotti L, Emmolo I, et al. Glomerular filtration rate and parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009; 94, 4458–4461.
 77. Lepage R, Roy L, Brossard JH, et al. A non-(1-84) circulating parathyroid hormone (PTH) fragment interferes significantly with intact PTH commercial assay measurements in uremic samples. *Clin Chem*, 1998; 44, 805–809.
 78. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, et al. Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. *Am J Med*, 1990; 89, 327.
 79. El-Hajj Fuleihan G, Brown EM. Familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. In: *The Parathyroids*, 3rd ed, Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA, et al (Eds), Elsevier, London 2014. p.365
 80. Broadus AE, Horst RL, Lang R, et al. The importance of circulating 1,25-dihydroxyvitamin D in the pathogenesis of hypercalcemia and renal-stone formation in primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med*, 1980; 302, 421.
 81. Hulter HN, Peterson JC. Acid-base homeostasis during chronic PTH excess in humans. *Kidney Int*, 1985; 28, 187.
 82. Boxer M, Ellman L, Geller R, Wang CA. Anemia in primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med* 1977; 137, 588.
 83. Arnulf B, Bengoufa D, Sarfati E, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy in patients with primary hyperparathyroidism: a prospective study. *Arch Intern Med*, 2002; 162, 464.
 84. Jacobs TP, Bilezikian JP. Clinical review: Rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90, 6316–6322.
 85. Eastell R, Arnold A, Brandi ML, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009; 94, 340–350.
 86. Eastell R. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009; 94, 340–350.
 87. Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, et al. The effects of vitamin D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Med*, 1999; 107, 561–567.
 88. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92, 3001–3005.

BÖLÜM 13

PRİMER HİPERPARATİROİDİ TEDAVİSİNDE GÜNCEL DURUM VE GELECEK TEDAVİLER

■ Mustafa CESUR¹
■ Seyfettin ILGAN²

GİRİŞ

Primer hiperparatiroidi (PHPT) için tedavi yaklaşımlarında yıllar içinde değişiklikler olsa da değişmeyen hedef normokalseminin sağlanması ve olası komplikasyonların önlenmesidir. Bu hedefe ulaşmada temel yaklaşım cerrahidir, ancak hastanın semptom ve bulguları, yaşı, komorbidite varlığı gibi durumlar göz önüne alınarak medikal tedavi de uygulanabilir. Özellikle son dekattan itibaren medikal tedavi konusunda gelişmeler artarak devam etmektedir.

Cerrahi Tedavi

Semptomatik hiperkalsemili PHPT olgularında cerrahi halen kesin tedavi olanağı sağlayan ilk seçenek olmaya devam etmektedir(1,2). Cerrahi endikasyonları, cerrahi öncesi değerlendirme ve cerrahi şekli son birkaç dekatta değişiklikler kaydetmiştir. Asemptomatik hiperkalsemisi bulunan hastalarda da cerrahi için kriterler geliştirilmiştir(3). Asemptomatik PHPT'li hastalarda, subklinik son organ (iskelet veya böbrek) etkilerinin oluşması veya hastalığın ilerlemesi riskinin kanıt-

ları varsa cerrahi uygun seçenektir(4). Aşağıdaki kriterlerden herhangi birisi mevcut asemptomatik PHPT'li hastalara cerrahi önerilmelidir;

1. Serum kalsiyumunun sürekli olarak normalin üst sınırının ≥ 1 mg/dl olması.
2. Görüntülemelerde osteoporozu (herhangi bölgede T-skoru ≤ -2.5) veya vertebra kırığı olanlar. Herhangi bir bölgenin içeriği; lomber vertebra, kalça ve radiusun distal 1/3 uç kısmıdır.
3. Kemik kırığı; herhangi bir vücut bölgesinde minimal travmayla kemik kırığı olması.
4. Böbrek taşları; eGFR < 60 ml/dk, şiddetli hiperkalsiüri (> 400 mg/gün), taş risk profilinde; taş riskinde artış veya görüntülemelerde gizli nefrolitiazis veya nefrokalsinozis kanıtı olması.
5. Hasta yaşının < 50 olması.

Bu endikasyonlardan herhangi birisine sahip olmayanlarda da tıbbi kontrendikasyon olmadığı sürece endokrinolog, cerrah ve hasta arasında görüş birliği var ise cerrahi uygulanabilir(3). Bu kriterler bulunmadığı için izlemde olan asemptomatik PHPT'li hastalarda zamanla bu kriterlerden birisi gelişirse yine cerrahi tedavi planlanmalıdır.

¹ Prof. Dr., Ankara Güven Hastanesi, Endokrinoloji Metabolizma Hastalıkları Kliniği, drcesur@yahoo.com

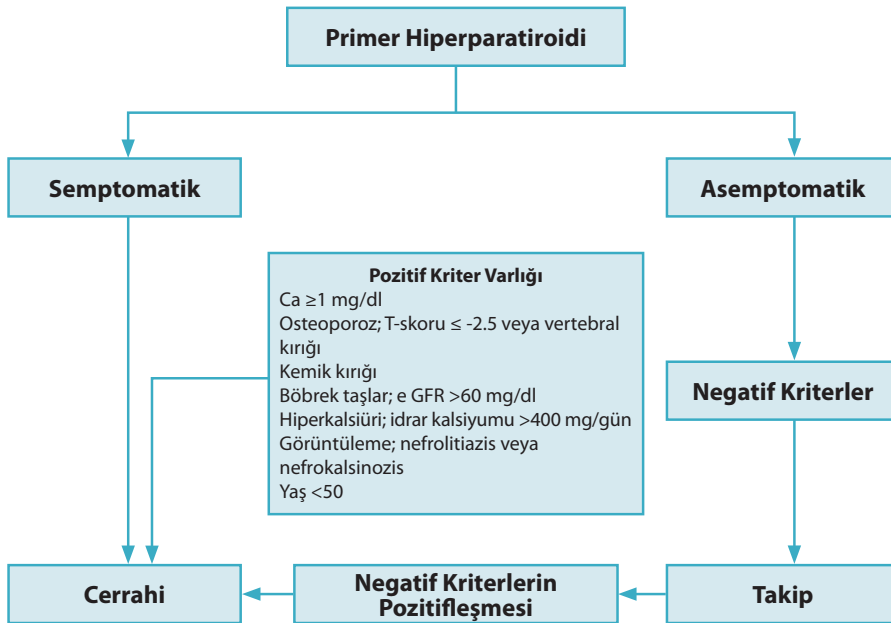
² Prof. Dr., Ankara Güven Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, ilgan@hotmail.com

Normokalsemik PHPT'de kanıta dayalı öneriler bulunmamakla birlikte, hastalar hiperkalsemik hale gelirse ve paratiroidektomi için başka endikasyonları varsa cerrahi önerilir. Ayrıca hiperkalsemiden bağımsız olarak hastalık progresyonu olanlarda (kemik mineral yoğunluğunun kötüleşmesi, kırık veya böbrek taşı oluşması) yine cerrahi seçenek göz önünde bulundurulmalıdır. PHPT pek çok semptom ve metabolik bozukluğu içeren durumla ilişkili olabilir. Bu sorunlar ve kişinin yaşam kalitesi paratiroidektomiden sonra genellikle düzelir. Aslında yapılan çalışmalarda asemptomatik diye adlandırılan olgularda bile semptom ve metabolik bozukluklar bulunmaktadır. Pür asemptomatik olarak nitelenebilecek olguların ancak %2-5 civarında olduğu tespit edilmiştir(5). Şekil 1'de PHPT'li hastaya genel yaklaşım görülmektedir.

Yıllarca cerrahi için altın standart, bilateral boyun eksplorasyonu ve dört paratiroid bezinin tamamının tanımlanması ve anormal bez(ler)in rezeksiyonu olarak kabul edilmiştir. Bu prosedürün kür şansı yüksektir ve başarı oranı yaklaşık %97 olarak bildirilmektedir. Deneyimli endokrin

cerrahi tarafından uygulandığında %1-2 komplikasyon oranıyla PHPT için ideal cerrahi prosedür gibi görünmektedir(4). Paratiroid anatomisine hakim deneyimli cerrahlar bezlerin normal yerini ve olası ektopik yerleşimleri bilir ve cerrahi sırasında buna göre karar verebilirler(6). Özellikle multiple gland hastalığı için bu yaklaşım önemlidir ve çift adenomlar operasyon sırasında tespit edilebilir. Bununla birlikte, hastaların %80-85'inde neden soliter adenom olduğundan bilateral boyun eksplorasyonu bu hastaları gereksiz yere kapsamlı cerrahiye maruz bırakır ve beraberinde rekürren laringeal sinir hasarı ve postoperatif hipokalsemi risklerini de getirir(4).

Primer hiperparatiroidinin cerrahi tedavisi son 2 dekatta kapsamlı bir değişim geçirmiştir(6). Teknolojik gelişmeler sayesinde PHPT'ye neden olan patolojinin doğru şekilde tanımlanması ve daha sınırlı cerrahi yapılması mümkün olmuştur. Adenom odaklı cerrahi, minimal invaziv cerrahi, video yardımcı cerrahi, robotik cerrahi, transoral cerrahi bu yöntemlerin başında gelmektedir. Ayrıca intraoperatif hızlı PTH ölçümü de cerrahi başarıyı artıran önemli bir faktördür(7). Lokalizasyon



Şekil 1. Primer hiperparatiroidili hastaya genel yaklaşım (2 No'lu kaynaktan uyarlanmıştır).

tekniklerindeki gelişmeler, açık minimal insizyon, endoskopik ve video yardımcı paratiroidektomi dahil olmak üzere çok sayıda minimal invaziv paratiroidektomi yaklaşımının geliştirilmesini sağlamıştır(8). Minimal invaziv paratiroidektomi, soliter paratiroid adenomunun neden olduğu PHPT'nin cerrahi tedavisi için standart yaklaşım haline gelmeye başlamıştır(9). Planlı bilateral eksplorasyon, preoperatif görüntüleme sonuçlarının uyumsuz olduğu durumlarda, çoklu bez hastalık şüphesi yüksek olduğunda, intraoperatif PTH ölçümünün mümkün olmadığı durumlarda veya cerrahın tercihinine bağlı olarak tercih edilebilir(6). MEN-2 sendromu olması, izole familial PHPT varlığı, lityum tedavisine bağlı hiperparatiroidi, baş boyun bölgesine radyasyon öyküsü olması bilateral eksplorasyon için rölatif endikasyonlar olarak sayılabilir. Ancak, bu durumlarda da preoperatif görüntüleme yöntemleri destekli minimal invaziv paratiroidektomi ve intraoperatif PTH ölçümü uygulanabilir(2). Adenom odaklı cerrahi planlanabilmesi için lokalizasyon çalışmalarının başarılı olması gereklidir. Özellikle intraoperatif PTH ölçümü ile birlikte yapılırsa yöntemin başarıları oldukça artar. İntraoperatif hızlı PTH ölçümü paratiroid fonksiyonunun gerçek zamanlı değerlendirmesini sağlar ve özellikle odaklanmış cerrahiler için önemlidir. Cerrah, görüntüleme ile tanımlanan anormal bezi çıkardığında cerrahinin küratif olduğunu intraoperatif olarak doğrulamış olur ve ek diseksiyon yapmadan cerrahi güvenli sonlandırabilir. İntraoperatif hızlı PTH ölçümü ile birlikte gerçekleştirilen odaklanmış cerrahilerin başarı oranı %97-99 gibi çok yüksek değerlere ulaşmaktadır. Hızlı PTH ölçümü yapılmadan gerçekleştirilen adenom odaklı cerrahilerde çift adenomların gözden kaçma olasılığı artmaktadır(6).

Odaklanmış minimal invaziv cerrahi özellikle ultrasonografi (USG) ve ^{99m}Tc-Sestamibi (MIBI) paratiroid sintigrafisi sonuçları uyumlu olduğunda uygulanabilir. Minimal invaziv cerrahi lokal veya genel anestezi altında yapılabilir; kalıtsal olmayan, sporadik, tek adenomlarda genel kabul gören cerrahi yöntemdir(10).

Tüm minimal invaziv paratiroidektomi teknikleri, diseksiyonu sınırlamak, iyileşmeyi hızlandırmak, postoperatif konforu arttırmak ve insizyon skarını küçültmek için tasarlanmıştır. Bu tekniğin başarısı için ameliyat öncesi görüntüleme teknikleri ile adenomun yerinin net olarak belirlenmesini gereklidir. Minimal invaziv paratiroidektomi seçilmiş hastaların %97 ila %99'unda kür sağlanabilir. Rezeksiyonun yeterliliğini doğrulamak için mümkün olan durumlarda intraoperatif hızlı PTH ölçümü yapılmalı ve PTH salgısının devam ettiği anlaşılırsa bilateral eksplorasyona dönülmelidir. Bu şekilde yapılan uygulama planlanan bilateral eksplorasyona eşdeğer kür oranına sahiptir(6). Özellikle preoperatif lokalizasyon çalışmalarında USG ile MIBI sintigrafisi arasında uyumsuzluk varsa ve minimal invaziv cerrahi planlansa bile multiglandüler hastalığı dışlamak üzere intraoperatif PTH izlemi yapılması önerilir(11).

Minimal invaziv yaklaşım hedefine, minimal invaziv video yardımcı paratiroidektomi ile de ulaşılabilir. Bu yöntem daha da küçük kesilerle paratiroidektomi yapılmasına ve geleneksel prosedüre benzer, geniş dört bez eksplorasyonuna olanak sağlar(10).

Son yıllarda endokrin cerrahisinde robotik sistemlerin ve yaklaşımların kullanımı da artmıştır. Olgu serilerinde robotik yardımcı minimal invaziv paratiroidektomi prosedürünün güvenliliği ve etkinliği tanımlanmıştır. Rekürren laringeal sinirin geçici veya kalıcı yaralanması, postoperatif hipoparatiroidi ve kanama gibi komplikasyonlar açısından farklılık gözlenmezken, kozmetik açıdan geleneksel açık paratiroidektomiye kıyasla daha üstündür. Ancak bu prosedürü PHPT tedavisi için "bir altın standart tedavi stratejisi" olarak ortaya koyan randomize klinik çalışma henüz yoktur(12).

Transoral endoskopik paratiroidektomi, paratiroid cerrahisi için yeni geliştirilen ve uygulanmaya konulan bir cerrahi yaklaşımdır. Dikkatli seçilmiş bir hasta popülasyonunda makul bir başarı ve düşük komplikasyon oranı ile güvenli ve uygulanabilir bir yöntem gibi görünmektedir. Ancak kesin değerlendirme için daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır(13).

Ameliyat Öncesi Görüntüleme

PHPT'de ameliyat öncesi görüntülemenin temel amacı, aşırı çalışan bez veya bezlerin yerini tespit etmek ve hastalığın uç organlar üzerindeki etkisini değerlendirmektir. Bu tür çalışmalar cerrahın hangi hasta için hangi cerrahi yaklaşımın en iyi olduğuna karar vermesine yardımcı olur. Ancak ameliyat öncesi görüntüleme yöntemlerinin negatif olmasının tanıyı dışlamadığını belirtmek önemlidir(14).

Paratiroid lokalizasyonu için görüntüleme ancak PHPT tanısı laboratuvar yöntemleri ile doğrulandıktan sonra yapılmalıdır. Lokalizasyon, tanı için veya bir hastanın cerrahi ile tedavi edilip edilmeyeceğine karar vermek için kullanılmamalıdır. Ayrıca, eski atasözü hala geçerlidir “en iyi lokalizasyon deneyimli bir paratiroid cerrahının bulunmasıdır”. Bununla birlikte, preoperatif görüntülemenin birincil rolü, bir hastanın odaklanmış, minimal invaziv paratiroidektomi için aday olup olmadığına karar vermektir(7). Biyokimyasal tanı konulduktan ve cerrahi kararı verildikten sonraki adım, cerrahın ameliyatı planlamasına yardımcı olacak görüntülemedir.

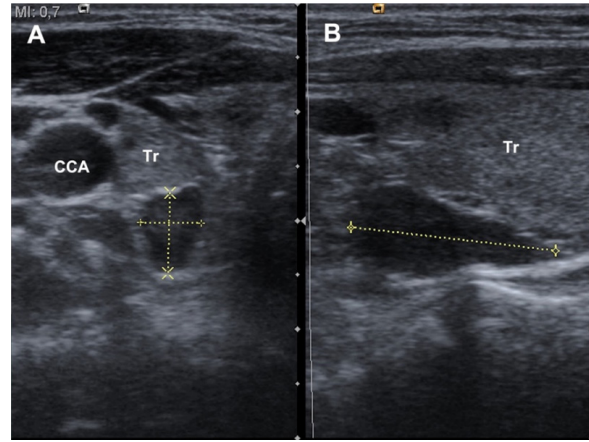
Bu preoperatif lokalizasyon çalışmaları invaziv veya non-invaziv olabilir. İnvaziv olmayan yöntemler arasında boyun USG'si, dual faz MIBI sintigrafisi (tercihan tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi, SPECT ile), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), 4 boyutlu bilgisayarlı tomografi (4-D BT) ve bilgisayarlı tomografi (BT) taraması ile birleştirilmiş pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) yer alır(15).

İnvaziv yöntemler içinde en çok kullanılan ve duyarlı olan yöntem ince iğne aspirasyon materyalinde PTH ölçümüdür (PTH yıkama -washout-)14. Özellikle reoperatif durumlar için seçici arteriyografi (%60 duyarlılık) ve seçici venöz örnekleme (%80 duyarlılık) yapılabilir(14).

Ultrasonografi

İnvaziv olmayan yöntemler içinde USG uygun maliyeti, yüksek duyarlılığı ve yaygınlığı ile ilk

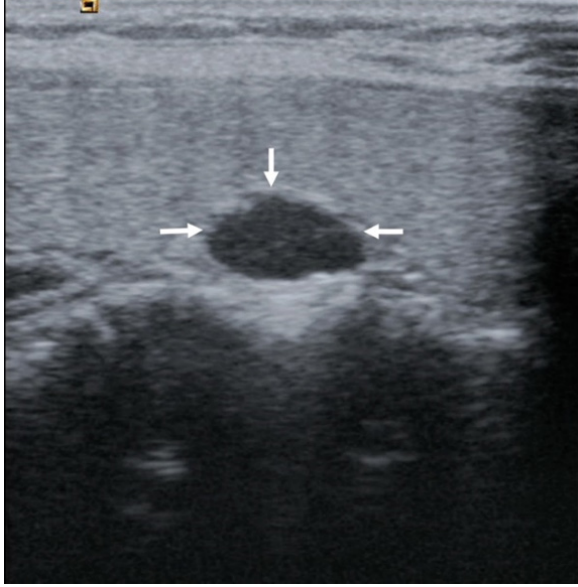
görüntüleme tercihidir(1,7). Boyutu artmış bir paratiroid bezini %70-80 doğrulukla gösterebilir. Deneyimli sonografistlerin ellerinde bu oranlar daha yüksek olacaktır(16). Tipik bir paratiroid adenomu; tiroid kapsülü dışında, füziform şekilli, ince reflektif kapsülü olan, belirgin hipoekoik, kanlanması artmış, polar arteri seçilebilen solid lezyonlar şeklinde izlenir (Şekil 2). USG'nin bir diğer avantajı da cerrahi öncesi tiroid bezindeki yüksek riskli nodüllerin tespit edilebilmesi ve gerekirse tiroid cerrahisinin de birlikte planlanmasına olanak sağlamasıdır.



Şekil 2. Paratiroid adenomu USG görüntüsü
Sağ tiroid lobu alt polü posteriorunda, tiroid kapsülü dışında, füziform, hipoekoik solid görünümde tipik paratiroid adenomu
A: Aksiyel kesit, B: Longitudinal kesit, CC: Ana karotid arter, Tr: Tiroid bezi

Paratiroid adenomunun tespitinde duyarlılığı %89, özgüllüğü %87-94 arasındadır. Hastayı iyonize radyasyona maruz bırakmaması ve intraoperatif olarak uygulanabilmesi diğer avantajlarıdır(17). Ancak USG paratiroid lokalizasyonu için boyuna sınırlı bir uygulamadır ve mediastendeki ektopik bezleri değerlendiremez(16). Suprasteral, retrosternal, retrotrakeal ve retroözefajial paratiroid bezlerini tanımlamada duyarlılığı zayıftır(14). Obez hastalarda ve büyük multinodüller guatr varlığında başarı şansı daha düşüktür. İntratiroidal paratiroid adenomlarının tanınması da zordur(17) (Şekil 3). USG'nin operatöre bağlı bir işlem olması en önemli zayıflığıdır. Deneyim arttıkça yöntemin başarı oranı artar(18). Multig-

land paratiroid patolojilerinde de duyarlılığı daha düşüktür(1). Sonuç olarak ektopik paratiroid bezi varlığında, küçük lezyonlarda, multigland hastalığın tespitinde USG yetersiz kalmaktadır(19). USG taramaları ile lokalizasyon yapılamamışsa veya USG bulguları şüpheli ise, daha ileri görüntüleme çalışması yapılmalıdır.



Şekil 3. İntratiroidal paratiroid adenomu USG görüntüsü (beyaz oklarla işaretli)

Sintigrafi

Sintigrafi özellikle ektopik adenomları lokalize etmede diğer yöntemlere üstün kabul edilir(20). USG ile tespit edilemeyen retrofaringeal, retroözofageal adenomları tespit edebilir(1). MIBI lipofilik katyonik bir ajan olup paratiroidde özgün bir görüntüleme ajanı değildir. MIBI dual faz sintigrafisi özellikle SPECT veya SPECT-BT ile gerçekleştirilir ise en yüksek pozitif belirleyici değere sahiptir. Onkositik tümörler veya otonom tiroid adenomları gibi mitokondriden zengin epitelyal hücreler, artmış MIBI tutulumu göstererek yalancı pozitif sonuçlara neden olabilir. Diğer nadir yalancı pozitiflik nedenleri arasında damarlar, ösofagus, longus kolli kası, kahverengi yağ dokusu, büyümüş lenf nodları, lenfoma ve bazı maligniteler yer almaktadır. Dolayısı ile patolojik MIBI re-

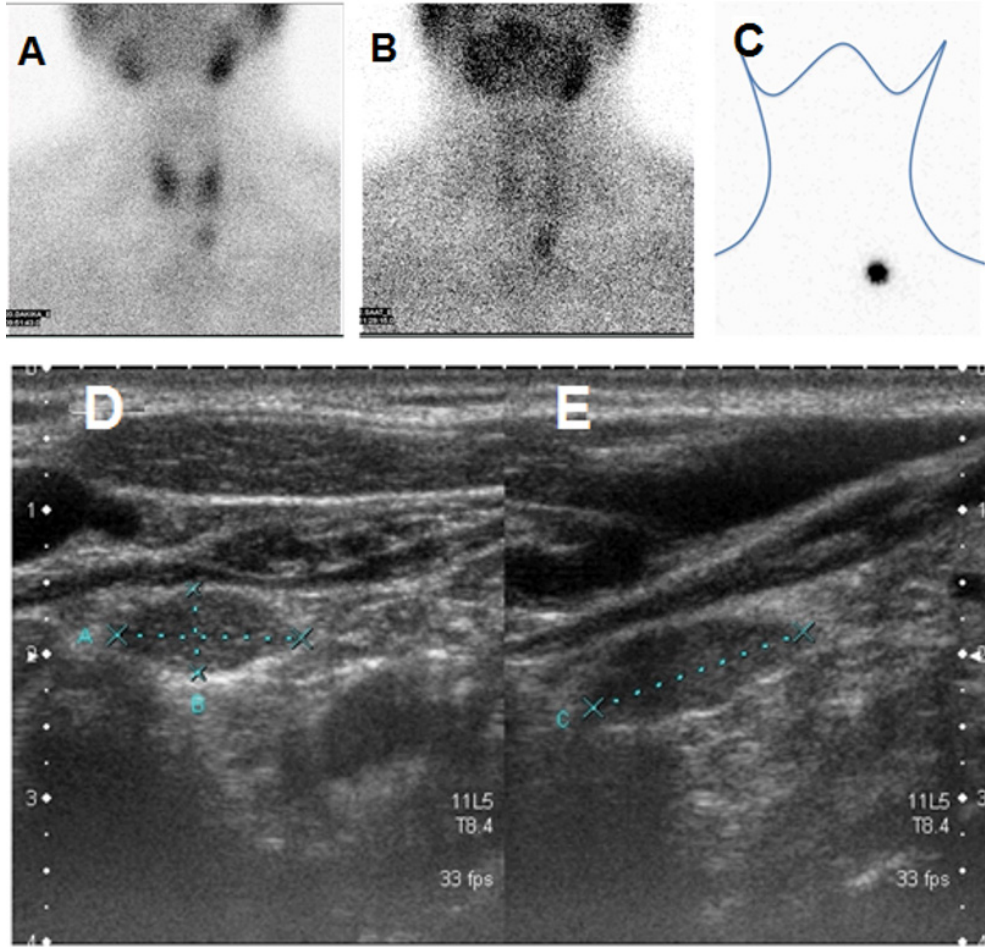
tansiyonu paratiroid adenomunu düşündürse de yalancı pozitiflik nedenleri dışlanmalı, bu bulgu anatomik olarak doğrulanmalıdır.

MIBI tutulumu, paratiroid lezyonlarının boyutuna ve ağırlığına yakından bağlıdır(17). Küçük paratiroid adenomları yanlış negatif sintigrafinin en sık nedenidir(21). Diğer yalancı negatiflik nedenleri arasında paratiroid bezinde artmış oksifilik hücre içeriği ve bezin nekrozu sayılabilir.

Çoklu bez hastalığını tespit etmede de sintigrafinin duyarlılığı düşüktür. MIBI görüntülemenin USG ile kombinasyonu lokalizasyon doğruluğunu ve duyarlılığı artırır(4). Tanısal duyarlılık adenomun vaskülaritesine, perfüzyonuna ve hücresel yoğunluğuna da bağlıdır.

MIBI protokolleri değişiklik gösterir (çift faz, Tc-99m perteknetat veya I-123 çıkarma, SPECT veya SPECT-BT)(4,22). 99mTc-sestamibi ve I-123 görüntülerinin aynı anda alınmasından sonra yapılan çıkarma sintigrafisinin, çift fazlı 99mTc-sestamibiden daha iyi duyarlılık sağladığına ilişkin çalışmalar vardır(22). SPECT eklenmesi, planar görüntülerde gizlenebilecek posterior retroözofageal veya retrofaringeal boşluklarda yer alan paratiroid bezlerinin saptanmasına olanak tanır. SPECT, anatomik korelasyon için BT taraması ile kombine edilirse, fonksiyonel ve anatomik görüntüler birlikte yöntemin başarısını yükseltir(1). SPECT ve SPECT-BT, özellikle küçük adenomlarda tanı şansını artırır(1,16,17). SPECT yaygın kullanılan bir tekniktir. SPECT-BT de yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır.

Genellikle yüksek rezolüsyonlu USG ile dual faz paratiroid sintigrafisi kombinasyonu, yüksek duyarlılıkla (>%85) hiperfonksiyone paratiroid bezlerini lokalize edebilen ilk seçenek görüntüleme modaliteleridir (Şekil 4). USG ve sintigrafiyi karşılaştıran çalışmaların sonuçları genel olarak soliter adenomlar için benzer duyarlılık ve özgüllük oranları bildirmektedir. Bu iki modalite birbirini bütünleyen incelemeler olarak kabul edilir ve her iki incelemenin sonuçları uyumlu ise tek adenomları %95 oranında doğru olarak lokalize eder.



Şekil 4. Atipik yerleşimli paratiroid adenomuna ait sintigrafi ve USG görüntüsü

Sol santral kompartmanda tiroid kapsülü ile ilişkisi olmayan paratiroid adenomuna ait A: Erken, B: Geç Tc-99m MIBI dual faz görüntüleri. Erken fazda izlenen fizyolojik tiroid tutulumu geç fazda temizlenmiş ve sol alt paratiroid adenomunda aktivite retansiyonu sebat etmiştir.

C: ROLL enjeksiyonu sonrası alınan sintigrafik görüntüde lezyon içi enjeksiyona ait aktivite izlenmektedir. Aynı paratiroid adenomuna ait USG görüntüleri, D: Aksiyel kesit, E: Longitudinal kesit

MR ve 4D-BT

Dinamik kontrastlı MR, paratiroid adenomlarını lokalize etmek amacıyla, paratiroid adenomlarının lenf düğümleri ve tiroid dokusuna kıyasla hipervasküler yapısından ve farklı kontrast tutmasından yararlanılarak kullanılabilir(18). 4D-BT ise bir dinamik fazlı bilgisayarlı tomografi görüntüleme yöntemidir(2). Başlangıçta kontrastsız bir çalışma, ardından boyun ile mediastende arteriyel ve venöz kontrastlanma sırasında kontrast madde tutulumunun gösterilmesi ile tanıya gidilir(18).

Hem boyun USG, hem de MIBI negatifse, pek çok cerrah dört bezi de tanımlamak için açık pa-

ratiroidektomiye tercih edebilir. Bu aşamada MR veya 4D-BT taraması ile ek bilgi sağlanabilir. Bununla beraber, US ve sintigrafi negatif olgular nihai olarak dört bez eksplorasyonuna aday olduğundan yapılan ek görüntülemeler cerrahi seçimini değiştirmeyebilir(14). MR'ın etkinliği USG ve sintigrafik yöntemlerle benzerdir ve tercih edilme sıklığı düşüktür(1,2). Her iki teknik de birçok merkezde problemlerle primer olgularda ikincil veya doğrulayıcı çalışma amacıyla veya reoperatif olgulardaki görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır(2). 4D-BT gibi paratiroid perfüzyon özelliklerinin değerlendirilmesi temeline dayanan dinamik multifaz 4D-MR da paratiroid lezyonla-

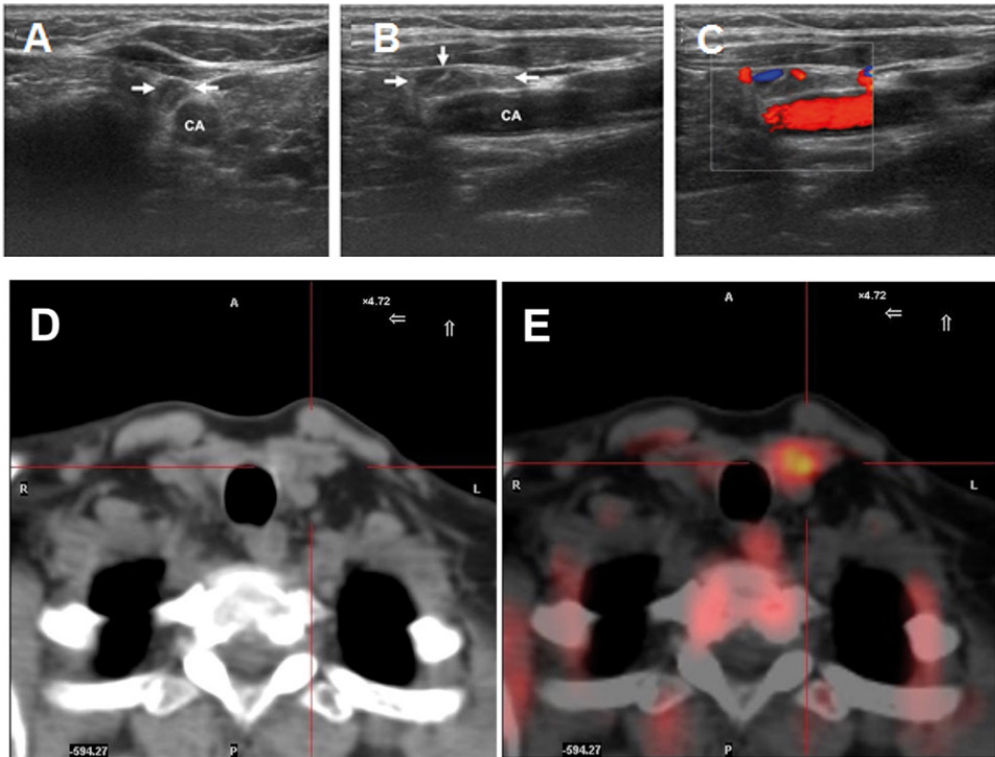
rını değerlendirmede kullanılmaya başlanmıştır. Bu teknik özellikle zor olgularda, iyonize radyasyondan kaçınılmak istenen durumlarda 4D-BT yerine düşünülebilir(2).

Yapılan maliyet analizlerinde; adenom lokalize edilemeyen PHPT'li olgularda ileri görüntüleme tekniklerini uygulamanın, rutin bilateral boyun eksplorasyonuna kıyasla maliyet açısından üstünlük sağladığı gösterilmiştir(23). Son dönemde yeni görüntüleme yöntemleri de geliştirilmeye başlanmıştır. Bilhassa yeni PET-BT ajanları ile yapılan görüntülemeler umut vermektedir(2).

PET-BT

Özellikle zor olgularda patolojik bezin görüntülenmesi için, F-18 florokolin, C-11 kolin ve C-11

metionin ile yapılan PET-BT çalışmaları olumlu sonuç vermektedir(2,7). Görüntüleme negatif, reoperasyon planlanan persistan veya rekürren hastalarda, F-18 Florokolin PET-BT invaziv girişimlerden önce düşünülebilir(2). 6 mm veya 50 mg kadar küçük anormal bezler de dahil olmak üzere, anormal tekli paratiroid bezlerinin tespiti için yüksek duyarlılığının olduğu gösterilmiştir(4,7). Yüksek rezolüsyonuna karşın PET incelemesinde kullanılan radyofarmasötikler de paratiroide özgün değildir. Görüntüleme süresi daha kısa olmakla birlikte yüksek maliyeti ve sınırlı merkezde kullanılabilir olması kısıtlayıcıdır(7). Şekil 5'de F-18 florokolin PET-BT ile görüntülenen atipik adenom örneği yer almaktadır.



Şekil 5. F-18 florokolin ile yapılan PET-BT görüntüsü

Kronik tiroiditli bir olguda lenf nodunu taklit eden sol tiroid lobu alt polü komşuluğunda izlenen atipik paratiroid adenomu (beyaz oklarla işaretli)

A: Aksiyel kesit, B: Longitudinal kesit, C: Doppler USG görüntüleri

D-E: F-18 Florokolin PET görüntüleme, D: Aksiyel BT kesiti, E: Füzyon PET-BT görüntülerinde aynı lokalizasyonda patolojik tutulum

Olgu ROLL eşliğinde opere edilerek paratiroid adenomu histopatolojik olarak teyit edilmiştir. (PET görüntüleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD öğretim üyesi Prof. Dr. Murat Tuncer'in izni ile kullanılmıştır)

İnce İğne Aspirasyonu ile Parathormon Ölçümü

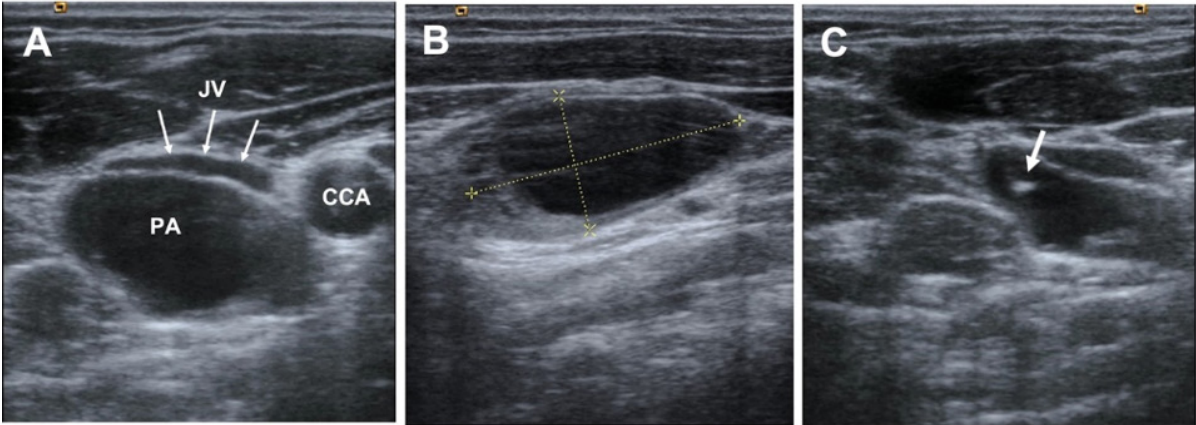
Özellikle paratiroid lezyonları tiroid lezyonlarından veya bölgesel lenf nodlarından kolayca ayırt edilemediğinde, ince iğne aspirasyonu ile elde edilen yıkama örneklerinde ameliyat öncesi bulunmamış PTH ölçümü oldukça faydalı bir yöntemdir(24). Bu teknik özellikle USG ve sintigrafi sonuçları uyumsuz ise önemli katkı sağlayacaktır. Örneğin USG ile bir lezyon tespit edilip negatif veya uyumlu olmayan sintigrafi bulguları elde edildiğinde, ameliyat öncesi paratiroid lezyonlarını doğrulamak için kullanılabilir(15). Şekil 6'da tekniğin uygulanmasına ait görüntü yer almaktadır.

Paratiroid bezinde ince iğne aspirasyonunun teorik potansiyel riski, paratiroid kapsülünün zedelenmesi ve paratiroid dokusunun iğne yolu ekilmesi (paratiromatozis). Bu ototransplantasyonlardaki yüksek başarı oranını da açıklamaktadır. Bununla birlikte PTH yıkama tekniği güvenli bir yöntemdir(25). Paratiroid karsinomlarının düşünüldüğü çok yüksek serum kalsiyum ve PTH düzeyleri olan olgularda veya sonografik

olarak invaziv konturlu lezyonlarda PTH iğne aspirasyon yıkaması ve minimal invaziv cerrahi önerilmemektedir(26).

Radyoaktif Okült Lezyon Lokalizasyonu (ROLL)

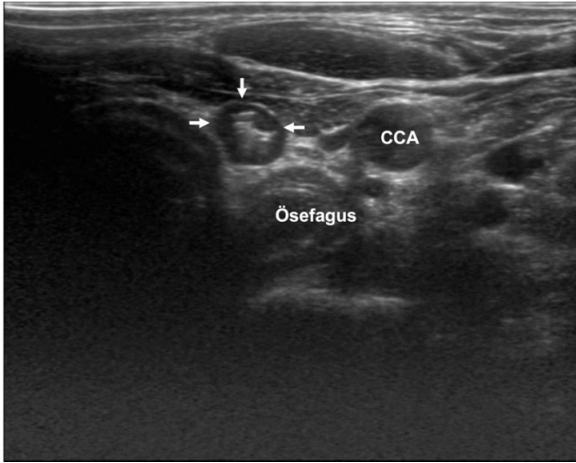
Radyoaktif okült lezyon lokalizasyonu (radio-guided occult lesion localization, ROLL) cerrahi başarısını arttıran, cerrahi süresini kısaltan bir lokalizasyon tekniğidir. Özellikle minimal invaziv paratiroidektomi aday olgularda katkı sağlamaktadır. Yöntem USG eşliğinde daha önce tespit edilen paratiroid adenomu içerisine çok düşük miktarda radyoaktif madde (Tc-99m MAA) enjekte edilerek cerrahi sırasında intraoperatif gama probe kullanımı ile adenoma ulaşma esasına dayanmaktadır. Özellikle atipik yerleşimli veya küçük adenomlu hastalarda değerli bir yöntem olarak görünmektedir(27). Şekil 7'de radyoaktif madde enjeksiyonu sonrası USG görüntüsü, Şekil 4'de de bir başka nodülün ROLL sonrası sintigrafik görüntüsü, Şekil 8'de ROLL uygulamasının görüntüsü yer almaktadır.



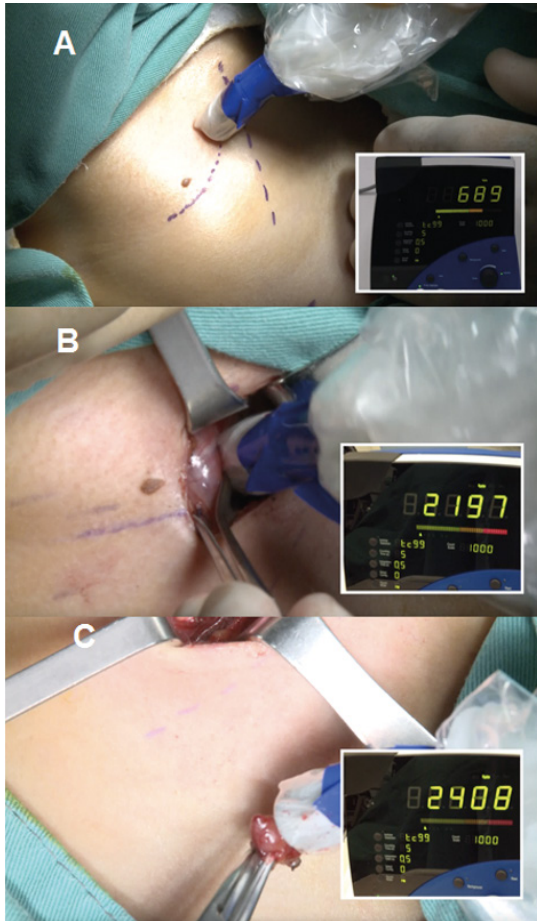
Şekil 6. İnce iğne aspirasyonu ile PTH yıkama görüntüsü

Sağda karotis kılıfı içerisinde büyük kistik komponenti nedeniyle atipik görümlü, juguler ven posteriorunda (beyaz ince oklar ile işaretli) kistik paratiroid adenomu USG görüntüsü

A: Aksiyel kesit, B: Longitudinal kesit, C: PTH yıkama sırasında iğne ucu (beyaz kalın okla işaretli), CCA: Ana karotid arter, JV: Juguler ven



Şekil 7. ROLL için radyoaktif madde enjeksiyonu sonrası sol alt paratiroid adenomu USG görüntüsü. Adenomun santralinde enjeksiyon ile oluşturulan minimal havaya ait internal ekojeniteler görünmektedir (beyaz oklarla işaretli), CCA: Ana karotid arter



Şekil 8. ROLL ile yapılan minimal invaziv paratiroidektomi

- Intraoperatif gama probe kullanımı
- Gama probe eşliğinde paratiroid adenomuna ulaşma
- Paratiroid adenomunun başarıyla çıkarılması ve 24 dakikada operasyonun tamamlanması

Görüntüleme ile Tespit Edilemeyen Primer Hiperparatiroidi

PHPT tanısı biyokimyasal ve hormonal olarak konulur ve tanı konulduktan sonra lokalizasyon çalışmaları yapılır. Lokalizasyonun tespit edilememesi PHPT tanısını dışlamaz. Tanıda esas olan biyokimyasal ve hormonal değerlendirmedir. Görüntüleme ile tespit edilemeyen PHPT varlığında çeşitli yönetim şekilleri uygulanabilir. Medikal tedavi burada uygun bir seçenek olabilir. Bunun yanı sıra farklı bazı durumlarda da medikal tedavi seçenek olarak uygulanabilir (Tablo 1).

Tablo 1. Kimlerde Tıbbi Tedavi Tercih Edilir?

Başarısız cerrahi müdahale geçirenler
Tekrarlayan hastalığı olanlar
Önemli komorbiditesi olanlar
Cerrahide komplikasyon riski yüksek olan olgular
Ameliyat olmak istemeyenler
Asemptomatik hastalığı olan ve cerrahi kriterlerini karşılamayanlar
Asemptomatik hastalığı olan ve tıbbi gözlemi tercih edenler

Her ne kadar 50 yaş altında olmak bir cerrahi endikasyon sebebi olsa da paratiroidektomi çok yaşlılarda bile faydalı olabilir. Gerçek bir kırılmalık yaşın kendisi değil, eşlik eden hastalıklar veya kırılmalık skorunun yüksek olmasıdır. Bu, cerrahi için ana kontrendikasyon gibi görünmektedir. Cerrahi kabul etmeyen, tıbbi olarak cerrahiye uygun olmayan veya cerrahiye rağmen tedavi edilemeyen hastalarda medikal tedavi uygulanabilir. Özellikle medikal tedavide kullanılan ve kalsiyum algılayıcı reseptör inhibitörü olan sinakalset, uzun süreli normokalsemi sağlayabilir. Kemik kaybını önlemek için bir bisfosfonat da tedaviye eklenebilir(7). Ayrıca hem östrojen, hem de seçici östrojen reseptör modülatörleri kemikten kalsiyum emilimini azaltır ve medikal tedavide kullanılabilir(28).

Bazı veriler, kılavuzlara göre cerrahi kriterlerini karşılamayan hastalarda bile, cerrahinin medikal tedaviden veya PHPT'nin izlenerek takip edilmesinden daha uygun maliyetli olduğunu

düşündürmektedir. Ancak bazı hastalar, ameliyat kriterlerini karşıladıklarında bile izlem ve/veya medikal tedaviyi, paratiroidektomiye tercih ederler.

Konservatif izlem

Operasyon kriterlerini karşılamayan asemptomatik PHPT hastalarında veya opere olmak istemeyen hastalarda konservatif izlem bir alternatiftir. Kılavuzlar, konservatif olarak takip edilen PHPT'li hastalar için yıllık iyonize kalsiyum (iCa²⁺) ve PTH kontrolü ve periyodik DEXA ölçümü ile aktif izlem önermektedir(29).

İzlenen tüm hastalara, yeterince sıvı almaları ve diyetle kalsiyum alımını kısıtlamamaları tavsiye edilmelidir. Kalsiyum alımı genel popülasyon için önerilen tavsiyelere uygun olmalıdır. Diyetle bol miktarda kalsiyum alımı hiperkalsemiyi kötüleştirmez. Tersine, kısıtlama hiperparatiroidizmi alevlendirebilir(4,29).

PHPT'li hastaların, orta düzeyde (800-1000 mg) günlük elemental kalsiyum almaları önerilir. İyi hidrasyonu sürdürmek, düzenli fizik aktivite yapmak ve immobilizasyondan kaçınmak, tiyazid diüretikler ve lityum gibi bazı ilaçları kullanmamak gerekir. Ayrıca yaşa ve cinsiyete uygun D vitamini tedavisinin planlanması da önemlidir(30).

D Vitamini

Medikal tedavide yeterli D vitamini desteğinin sağlanması gerekir. Çünkü D vitamini eksikliği kemik hastalığını daha önemli hale getirebilir. Ayrıca D vitamini eksikliği paratiroidektomiye takiben artan aç kemik sendromu riski ile de ilişkilidir. D vitamini takviyesi serum kalsiyum düzeylerini artırmadan, PTH düzeylerini dörtte bir oranında düşürmede güvenli ve etkilidir. D vitamini düzeylerinin optimize edilmesi ve 30 ng/ml'nin üzerinde tutulması uygundur(31). Bununla birlikte 25-OH D konsantrasyonunun optimal seviyesi hala tartışma konusudur ve 20-30 ng/ml arasında tutulmasını önerenler vardır(29). Ancak düşük vitamin D düzeyleri hiperparatiroidiyi tetikleyeceği için bu seviyelerin altına düşmemelidir.

Kılavuzlar başlangıç günlük dozu olarak 600-1000 IU kolekalsiferol ile dikkatli bir takviye önermektedir. 30 ng/ml'nin üzerindeki D vitamini seviyeleri, PTH'yi düşürmede ve kemik mineral yoğunluğunu iyileştirmede faydalı olabilir, ancak hiperkalsemiyi alevlendirmekten ve üriner kalsiyum atılımını artırmaktan kaçınmak için kan ve idrardaki kalsiyum seviyelerinin dikkatli bir şekilde izlenmesi önerilir(29).

Primer Hiperparatiroidinin Medikal Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

PHPT'nin medikal tedavisinde kullanılacak ideal ajan; serum kalsiyum ve PTH düzeylerinin yanı sıra idrarla kalsiyum atılımını normalleştirmeli, kemik mineral yoğunluğunu artırmalı, kırık riskini ve böbrek taşı riskini azaltmalıdır. Ne yazık ki, günümüzde mevcut tek bir ilaçla tüm bu kriterleri karşılamak mümkün değildir. Medikal tedavide kullanılan ilaçlar bu hedeflerin bazılarını ulaşabilir. Medikal tedavi; serum/idrar kalsiyum düzeylerini düşürmenin, kemik mineral yoğunluğunu artırmanın istendiği, cerrahi planlanmayan hastalarda düşünülebilir(4).

PHPT için medikal tedavide kullanılan ilaçları iki gruba ayırmak mümkündür. İlk grupta artmış kemik döngüsünü inhibe eden antirezorptif ilaçlar bulunmaktadır. Bunların içinde bisfosfonatlar, kalsitonin ve östrojen ile ilişkili ilaçlar vardır. Östrojen ile ilişkili ilaçlar östrojeni, oral kontraseptifleri ve seçilmiş östrojen reseptör inhibitörlerini içerir. Diğer grupta ise PTH sekresyonunu engelleyen kalsimimetik ilaç sinakalset bulunur(17). Bu ilaçlar dışında denosumab ile ilişkili çalışmalar da artarak devam etmektedir.

Hormon Replasman Tedavisi

Yüksek dozda kullanılan östrojenler serum kalsiyum düzeyini düşürür, ancak PTH düzeyini düşürmez. Östrojen ile ilişkili ilaçlar PTH salgılanmasından ziyade kemik kaybı üzerine baskın etki gösterir. Bu grup ilaçlar PHPT'li hastalarda medikal tedavide öncelikli kullanılacak ilaçlar değildir(17).

Menopoz sonrası kadınlarda östrojen tedavisi ile PTH'da bir değişiklik olmaksızın serum kalsiyumunda küçük bir azalma olduğu (0.5-1 mg/dL) gösterilmiştir. Östrojen ayrıca lomber vertebra ve femur boynu kemik mineral yoğunluğunda olumlu etki sağlar. Raloksifen gibi seçici östrojen reseptör modülatörleri de östrojen ile gözlenen aynı büyüklükte serum kalsiyumu azalmasına neden olurlar. Bununla birlikte, bütün bu ilaçlar östrojen replasmanı ile ilişkili riskler nedeniyle, yalnızca PHPT'yi tedavi etmek amacıyla kullanılmamalıdır(30).

Bisfosfanatlar

PHPT varlığında düşük kemik yoğunluğunu düzeltmek için bisfosfanatlar kullanılabilir. Bu grup içinde en fazla deneyim alendronat ile vardır ve diğer bisfosfanatların PHPT'de kullanımı için çok az veri mevcuttur. Alendronat serum kalsiyum, PTH ve 24 saatlik idrar kalsiyum düzeylerinde herhangi bir değişiklik yapmaksızın lomber vertebra ve kalça kemik yoğunluğunda iyileşme sağlar, ancak bu iyileşmeye rağmen hastalarda kırık riskinde azalma ile ilişki kurulamamıştır(3,30).

Ameliyat edilemeyen veya ameliyat olmayacak olan, düşük kemik yoğunluğu bulunan hem kadın, hem de erkek PHPT'li hastalarda alendronat tedavisi uygulanabilir(17,30). Pamidronat ve risedronat ile yapılan küçük çaplı çalışmalarda bir miktar kalsiyum düşüşü görülse de bu düşüş kayda değer değildir. İbandronat ile herhangi bir deneyim bildirilmemiştir. Zolendronik asitin sinakalset ile birlikte kullanıldığı bir olgu sunumunda da kalsiyumda düşüş görülmüştür ancak geniş çaplı bir araştırma henüz mevcut değildir(28).

Denosumab

PHPT'li hastalarda denosumab kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır. RANKL/RANK sinyal yolu PHPT patogeneğinde anahtar role sahiptir. Çünkü bu hastalıkta artmış RANKL'in kemikte doğrudan resorptif etkisi vardır. Denosumab, RANKL'ı yüksek afinite ve özgüllükle bağlayarak osteoklast membranında RANK ile etkileşimini önler.

RANKL'ı bloke ederek, osteoklast farklılaşmasını, aktivasyonunu ve hayatta kalmasını engeller. Bu kemik rezorpsiyonu önler ve böylece kan kalsiyum düzeyini düşürür(32).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, PHPT'si bulunan, yaşlı postmenopozal kadınlarda denosumab tedavisi denenmiştir. Vertebra, toplam kalça ve femur boynu kemik mineral yoğunluğunda belirgin düzelme görülmüştür(3). Bir başka çalışmada da denosumabın PHPT'li hastalarda kemik mineral yoğunluğunu iyileştirmede ve kemik yıkımını azaltmada etkili olduğunu gösterilmiştir(33). Bunların yanı sıra denosumab hiperkalsemik kriz olgularında da kullanılmış ve üçüncü günden itibaren kalsiyum değerlerinde düşme ve glomerül filtrasyon hızında artma tespit edilmiştir(32). Bu çalışmaların yansımaları cerrahi istenmeyen olgularda denosumabın geçerli bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir.

Sinakalset

Kalsimimetikler, kalsiyumun dokular üzerindeki etkisini taklit eden ve daha az PTH üretmeyi amaçlayan ilaçlardır(34). Kalsimimetik bir ajan olan sinakalset, kalsiyum algılayıcı reseptör olan CaSR'nin hücre dışı kalsiyuma duyarlılığını artırarak serum kalsiyum ve PTH düzeylerini etkiler. PTH sekresyonu ve kalsiyumun renal tübüler geri emilimi azalır, böylece serum PTH ve kalsiyum düzeyleri düşer. Sinakalset ile PHPT'li hastaların %70-80'inde serum kalsiyumu normalleşir(2).

Sinakalset serum kalsiyum seviyesi yüksek olduğu zaman kalsiyum seviyesini düşürür. Bu, hastaneye yatışla sonuçlanabilecek semptomları azaltır ve yaşam kalitesini iyileştirir. Ancak PHPT'ye bağlı kemik kaybını veya böbrek problemlerini doğrudan durdurmaz. Kalsiyum düzeyleri 11.4-12 mg/dl arasında olan asemptomatik hiperkalsemili PHPT'li hastalar ile kalsiyum düzeyi 12 mg/dl üzerinde olan ciddi hiperkalsemili hastalarda kullanılır. Kalsiyum düzeyi 11.4 mg/dl'in altında ise önerilmez(35). Serum kalsiyum düzeyinin üst sınırın 1 mg/dl ve daha üzerinde olmasını sinakalset kullanım endikasyonu olarak kabul eden yayınlar da vardır(3).

Sinakalset 2008'de, serum kalsiyum seviyesine göre paratiroidektomi endikasyonu olan, ancak cerrahinin kontrendike olduğu veya klinik olarak uygun olmadığı PHPT'li hastalar için Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından onaylanmıştır(35). Daha sonra 2011'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından da aynı endikasyonla kabul edilmiştir4. İlacın paratiroid karsinomu ve kronik böbrek hastalığına sekonder hiperparatiroidi için de kullanım onayı vardır(35).

Sinakalset birçok olguda serum kalsiyum düzeyini normale düşürür, fosfor düzeyini de yükseltir. Ancak serum PTH seviyeleri üzerinde sadece orta derecede bir etkiye sahiptir. Bununla beraber kemik mineral yoğunluğunu değiştirmez. Kemik mineral yoğunluğunu iyileştirmek için bisfosfonat tedavisi önerilir ve birlikte kombine kullanılabilir(28,35). Sinakalset kullanımında her ne kadar sabah erken ilk idrar kalsiyum düzeyinde azalma sağlansa da, ilaç 24 saatlik idrar kalsiyum atılımını düzeltmez ve böbrek taşı riskinde azalmayla ilişkili bulunmamıştır(35,36). En önemli yan etkileri; sıklıkla görülebilen baş ağrısı, bulantı ve kusma olarak bildirilmiştir(4).

Primer Hiperparatiroidide Yeni Tedavi Yöntemleri

PHPT'de başta cerrahi olmak üzere klasik tedavi yöntemleri geçerliliğini korurken, yeni tedavi yöntemleri için de araştırmalar sürmektedir. USG eşliğinde termal ablasyon bunların içinde en dikkat çekenidir ve giderek kabul görmektedir. USG eşliğinde perkütan alkol enjeksiyonu ve yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason da PHPT'li hastalarda önerilen diğer alternatif tedavi yöntemleridir. Bu tekniklerle ilgili çalışmalar devam etse de henüz rutin kullanımda yerlerini almamışlardır(30).

Ultrason Eşliğinde Termal Ablasyon

Termal ablasyon minimal invaziv bir tekniktir ve giderek çeşitli alanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Paratiroid bezi için ilk olarak Bennedbaek ve ark. tarafından uygulanmış, paratiroid dokusunu yok etmede ve serum PTH ile kalsiyum düzeyini

normalleştirmede etkili olduğu gösterilmiştir(37). Şimdiye kadar hiperparatiroidide farklı termal ablasyon seçeneklerinin başarıyla uygulandığı görülmüştür. Bunlar mikrodalga ablasyonu -MWA-38, radyofrekans ablasyonu -RFA-39, lazer ablasyonu -LA-40 olarak bildirilmiştir.

Yapılan karşılaştırmalı küçük çaplı çalışmalarda termal ablasyon ve cerrahi rezeksiyonun PHPT'de benzer kür oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir. Daha kapsamlı çalışmalarda ise literatürde bildirilen %95 kür oranına sahip cerrahi rezeksiyonların aksine, termal ablasyonun kür oranı biraz daha düşük bulunmuştur. Bu da esas olarak yanlış ponksiyon veya eksik ablasyona bağlanmıştır(41). Sonuçta termal ablasyon PHPT tedavisi için etkili ve güvenli bir yöntemdir. Özellikle termal ablasyondan 3 ila 6 ay sonra serum PTH ve kalsiyum seviyeleri önemli ölçüde azalmaktadır. Kendi kendini sınırlayan geçici disfoni en sık görülen komplikasyondur. Majör komplikasyon veya ölüm günümüze kadar bildirilmemiştir(42).

Ultrason Eşliğinde Perkütan Alkol Enjeksiyonu

Teknikte büyümüş paratiroid bezine perkutan alkol (etanol) enjekte edilir. Sonrasında bozulmamış PTH değeri normalleşene veya USG'de bezde rezidü kanlanma kalmayana kadar 2 hafta aryla tekrarlanan alkol enjeksiyonları yapılır. Biyokimyasal parametreler de işlem süresince izlenir. Yaygın kullanımı olmasa da, cerrahi müdahaleye uygun olmayan PHPT'li hastalar için güvenli ve etkili bir cerrahi dışı tedavi yöntemidir(43).

Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrason

Yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU), hedef dokuya odaklanan ekstrakorporeal ultrason dalgalarının üretilmesine dayanan, invaziv olmayan bir ablatif yöntemdir. 128 jul ile başlayan, tekrarlayan uygulamalarda en yüksek 300 jul olan enerji, sıcaklığın arttığı odak noktasına kadar cilde zarar vermeden yayılır. Akustik alan odaklama, ısıtılmış hacmi yalnızca birkaç milimetre

küp ile sınırlar ve komşu dokuları etkilemeden pıhtılaşma nekrozuna neden olur(44). Yöntem etkilidir ve çoğu hastada iyi hastalık kontrolü sağlar. HIFU, cerrahi kriterleri karşılamayan hastalar için iyi bir alternatif olarak görülmektedir. Tedavi sadece geçici yan etkilerle iyi tolere edilir(45).

DeneySEL Tedavi Yöntemi Olarak Semaphorin3d

Semaphorin3d (Sema3d) salgılanan bir glikoproteindir ve farelerde paratiroid bezinde eksprese edildiği gösterilmiştir. Genetik delesyonu

PHPT'ye neden olan paratiroid hiperplazisine yol açar. Sema3d epidermal büyüme faktörü reseptörü/ErB-B2 reseptörü tirozin kinaz sinyal yolunu azaltarak paratiroid hücre proliferasyonunu inhibe eder ve paratiroid büyümesinin negatif düzenleyicisi olarak tanımlanır. Sema3d salgılanan bir protein olduğu için, hiperplazi ve hiperparatiroidiye neden olan paratiroid hücre proliferasyonunu inhibe etmek için rekombinant Sema3d veya türetilmiş peptitlerin kullanılmasının mümkün olabileceği öngörülmektedir(46). İlerleyen yıllar için potansiyel bir medikal tedavi ajanı olarak karışımıza çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

- Islam AK. Advances in the diagnosis and the management of primary hyperparathyroidism. *Ther Adv Chronic Dis*, 2021; 12, 20406223211015965. Doi: 10.1177/20406223211015965.
- Aygun N, Uludag M. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism: which therapy to whom? *Med Bull Sisli Etfal Hosp*, 2019; 53(3), 201-214
- Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018; 103(11), 3993-4004. Doi: 10.1210/jc.2018-01225.
- Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol*, 2018; 14(2), 115-125. Doi: 10.1038/nrendo.2017.104.
- Elaraj DM, Clark OH. Current status and treatment of primary hyperparathyroidism. *Perm J*, 2008; 12(1), 32-7. Doi: 10.7812/tpp/07-091.
- Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg*, 2016; 151(10), 959-968. Doi: 10.1001/jamasurg.2016.2310.
- Goldfarb M, Singer FR. Recent advances in the understanding and management of primary hyperparathyroidism. *F1000Res*, 2020; 9, F1000 Faculty Rev-143. Doi:10.12688/f1000research.21569.1.
- Gracie D, Hussain SS. Use of minimally invasive parathyroidectomy techniques in sporadic primary hyperparathyroidism: systematic review. *J Laryngol Otol*, 2012; 126(3), 221-217. Doi: 10.1017/S0022215111002908.
- Lang BH. Minimally invasive thyroid and parathyroid operations: surgical techniques and pearls. *Adv Surg*, 2010; 44, 185-198. Doi: 10.1016/j.yasu.2010.05.012.
- Melfa GI, Raspanti C, Attard M. Comparison of minimally invasive parathyroidectomy under local anaesthesia and minimally invasive video-assisted parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: a cost analysis. *G Chir*, 2016; 37(2), 61-67. Doi: 10.11138/gchir/2016.37.2.061.
- Barczyński M, Gólkowski F, Nawrot I. The current status of intraoperative iPTH assay in surgery for primary hyperparathyroidism. *Gland Surg*, 2015; 4(1), 36-43. Doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2015.01.01.
- Paspala A, Spartalis E, Nastos C. Robotic-assisted parathyroidectomy and short-term outcomes: a systematic review of the literature. *J Robot Surg*, 2020; 14(6), 821-827. Doi: 10.1007/s11701-020-01119-x.
- Entezami P, Boven L, Ware E. Transoral endoscopic parathyroidectomy vestibular approach: a systematic review. *Am J Otolaryngol*, 2021; 42(1), 102810. Doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102810.
- Madkhali T, Alhefdhi A, Chen H. Primary hyperparathyroidism. *Ulus Cerrahi Derg*, 2016; 32(1), 58-66. Doi: 10.5152/UCD.2015.3032.
- Aydın C, Polat SB, Dellal FD. The diagnostic value of parathyroid hormone washout in primary hyperparathyroidism patients with negative or equivocal 99 m Tc-MIBI results. *Diagn Cytopathol*, 2019; 47(2), 94-99. Doi: 10.1002/dc.24065.
- Lew JL. Current understanding and treatment of primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab*, 2011; 26(2), 109-117, DOI: 10.3803/EnM.2011.26.2.109.
- Percivale A, Gnerre P, Damonte G. Primary hyperparathyroidism: epidemiology, clinical features, diagnostic tools and current management. *It J Med*, 2015; 9(547), 330-345.
- Stack BC Jr, Tolley NS, Bartel TB. AHNS Series: Do you know your guidelines? optimizing outcomes in reoperative parathyroid surgery: definitive multidisciplinary joint consensus guidelines of the American Head and Neck Society and the British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons. *Head Neck*, 2018; 40(8), 1617-1629. Doi: 10.1002/hed.25023.
- Binnetoglu A, Demir B, Mammadli J. Challenges in the management of ectopic parathyroid pathologies: a case series of five patients. *Turk Arch Otorhinolaryngol*, 2020; 58(2), 133-136.
- Bollerslev J, Schalin-Jäntti C, Rejnmark L. Unmet therapeutic, educational and scientific needs in parathyroid disorders. *Eur J Endocrinol*, 2019; 181(3), P1-P19. Doi: 10.1530/EJE-19-0316.
- Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R. Primary hyperparathyroidism:

- review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int*, 2017; 28(1), 1-19. Doi: 10.1007/s00198-016-3716-2.
22. Hindié E, Zanotti-Fregonara P, Tabarin. The role of radionuclide imaging in the surgical management of primary hyperparathyroidism. *J Nucl Med*, 2015; 56(5), 737-744. Doi: 10.2967/jnumed.115.156018.
 23. Frank E, Watson W, Fujimoto S. Surgery versus imaging in non-localizing primary hyperparathyroidism: a cost-effectiveness model. *Laryngoscope*, 2020; 130(12), E963-E969. Doi: 10.1002/lary.28566.
 24. Gökçay CA, Şahin M, Ediboğlu. Diagnostic accuracy of parathyroid hormone levels in washout samples of suspicious parathyroid adenomas: a single-centre retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018; 89(4), 489-495. Doi: 10.1111/cen.13812.
 25. Obołończyk L, Karwacka I, Wiśniewski P. the current role of parathyroid fine-needle biopsy (P-FNAB) with iPTH-washout concentration (iPTH-WC) in primary hyperparathyroidism: a single center experience and literature review. *Biomedicines*, 2022; 10(1), 123. Doi:10.3390/biomedicines10010123.
 26. Pekkolay Z, Altun TŞ. Importance of parathyroid hormone needle aspiration washout in adenoma localization in primary hyperparathyroidism. *Med Sci Monit*, 2019; 25, 1694-1698. Doi: 10.12659/MSM.915192.
 27. Soylu L, Aydın OU, Ilgan S. Radioguided occult lesion localization for minimally-invasive parathyroidectomy without quick PTH monitoring and frozen section: impact of the learning curve. *Turk J Surg*, 2020; 36(3), 297-302. Doi: 10.47717/turkjsurg.2020.4470.
 28. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth international workshop on the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014; 99(10), 3607-3618. Doi: 10.1210/jc.2014-1417.
 29. Nilsson IL. Primary hyperparathyroidism: should surgery be performed on all patients? current evidence and residual uncertainties. *J Intern Med*, 2019; 285(2), 149-164. Doi: 10.1111/joim.12840.
 30. Kim LT, Krause MW. Medscape (2020). *Hyperparathyroidism*. (06.03.2022 tarihinde <https://emedicine.medscape.com/article/127351-overview> adresinden ulaşılmıştır).
 31. Syed H, Khan A. Primary hyperparathyroidism: diagnosis and management in 2017. *Pol Arch Intern Med*. 2017; 127(6), 438-441. Doi: 10.20452/pamw.4029
 32. Eremkina A, Krupinova J, Dobрева E. Denosumab for management of severe hypercalcemia in primary hyperparathyroidism. *Endocr Connect*, 2020; 9(10), 1019-1027. Doi: 10.1530/EC-20-0380.
 33. Leere JS, Karmisholt J, Robaczyk M. Denosumab and cinacalcet for primary hyperparathyroidism (DENOCINA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020; 8(5), 407-417. Doi: 10.1016/S2213-8587(20)30063-2.
 34. Walker MC. NORD-National Organization for Rare Disorders (2018). *Primary hyperparathyroidism*. (06.03.2022 tarihinde <https://rarediseases.org/rare-diseases/primary-hyperparathyroidism/> adresinden ulaşılmıştır).
 35. NHS England (2016). *Clinical commissioning policy: cinacalcet for complex primary hyperparathyroidism in adults*. (27.02.2022 tarihinde <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2017/06/ccp-cinacalcet-complex-primary-hyperparathyroidism-adults.pdf> adresinden ulaşılmıştır).
 36. Brardi S, Duranti E. Nephrolithiasis associated with normocalcemic or hypercalcemic primary hyperparathyroidism: an update on medical management. *Arch Renal Dis Manag*, 2016; 2(1),13-18. Doi: 10.17352/2455-5495.000010
 37. Bennedbaek FN, Karstrup S, Hegedüs L. Ultrasound guided laser ablation of a parathyroid adenoma. *Br J Radiol*, 2001; 74(886), 905-907. Doi: 10.1259/bjr.74.886.740905.
 38. Erturk MS, Cekic B, Sarı IK. Microwave ablation as an efficient therapy for primary hyperparathyroidism: efficacy and predictors of treatment success. *Int J Clin Pract*, 2021; 75(10), e14580. Doi: 10.1111/ijcp.14580.
 39. Hussain I, Ahmad S, Aljammal J. Radiofrequency ablation of parathyroid adenoma: a novel treatment option for primary hyperparathyroidism. *AACE Clin Case Rep*, 2021; 7(3): 195-199. Doi: 10.1016/j.aace.2021.01.002.
 40. Appelbaum L, Goldberg SN, Ierace T. US-guided laser treatment of parathyroid adenomas. *Int J Hyperthermia*, 2020; 37(1), 366-372. Doi: 10.1080/02656736.2020.1750712.
 41. Wei Y, Peng CZ, Wang. Effectiveness and safety of thermal ablation in the treatment of primary hyperparathyroidism: a multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021; 106(9), 2707-2717. Doi: 10.1210/clinem/dgab240.
 42. Ye J, Huang W, Huang G. Efficacy and safety of US-guided thermal ablation for primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia*, 2020; 37(1): 245-253. Doi: 10.1080/02656736.2020.1734673.
 43. Stratigis S, Stylianou K, Mamlaki E. Percutaneous ethanol injection therapy: a surgery-sparing treatment for primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008; 69(4), 542-548. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03238.x.
 44. Kovatcheva RD, Vlahov JD, Shinkov AD. High-intensity focused ultrasound to treat primary hyperparathyroidism: a feasibility study in four patients. *AJR Am J Roentgenol*, 2010; 195(4), 830-835. doi: 10.2214/AJR.09.3932.
 45. Kovatcheva R, Vlahov J, Stoinov J. US-guided high-intensity focused ultrasound as a promising non-invasive method for treatment of primary hyperparathyroidism. *Eur Radiol*, 2014; 24(9): 2052-2058. Doi: 10.1007/s00330-014-3252-4.
 46. Singh A, Mia MM, Cibi DM. Deficiency in the secreted protein Semaphorin3d causes abnormal parathyroid development in mice. *J Biol Chem*, 2019; 294(21), 8336-8347. Doi: 10.1074/jbc.RA118.007063

ASEMPTOMATİK PRİMER HİPERPARATİROİDİ

■ Didem ÖZDEMİR¹

Giriş

Primer hiperparatiroidi (PHPT) klinik olarak üç farklı fenotipte karşımıza çıkabilir. Bunlar hedef organ tutulumlarının, yani esas olarak renal ve iskelet tutulumlarının olduğu klasik PHPT, hafif asemptomatik PHPT ve serum kalsiyum değerlerinin normal paratiroid hormon (PTH) seviyelerinin yüksek olduğu normokalsemik PHPT'dir (1). Asemptomatik PHPT, biyokimyasal olarak PHPT varlığına karşın hiperkalsemi veya PTH yüksekliği ile ilişkili belirti ve bulguları olmayan hastaları tanımlamak için kullanılmaktadır (1). Literatürde ve kılavuzlarda semptomatik/aseptomatik PHPT tanımı net olarak yapılmamış olsa da kemik kırığı, nefrolitiazis hikayesi veya varlığı, osteoporoz, ciddi kemik ve eklem ağrıları, belirgin nöropsikiyatrik bozukluk veya hiperkalsemi bulguları ile başvuran hastalar semptomatik kabul edilir (2). Bazı asemptomatik PHPT'li hastalarda da hiperkalsiüri, nefrolitiazis veya osteoporoz gibi bulgular saptanabilir ancak hastalar semptomatik değildir.

Asemptomatik PHPT, klasik PHPT'nin daha hafif bir formu olarak görülebilir. Bu nedenle “ha-

fif” ve “aseptomatik” PHPT terimleri sıklıkla birbirlerinin yerine kullanılmaktadır (3). Bununla birlikte ilk defa 2015 yılında İtalyan Endokrinoloji Derneği tarafından yayımlanan uzlaşma kararlarında bu iki durum birbirinden net olarak ayrılmış, asemptomatik PHPT “hiperkalsemi ya da PTH fazlalığıyla ilişkili klinik semptom ve bulguların olmaması”, hafif PHPT ise “uluslararası kılavuzlar tarafından belirlenen cerrahi kriterleri taşımayan asemptomatik hastaların hastalığı” olarak tanımlanmıştır (4). Ancak bu ayırım henüz tüm dünyada yaygın kabul görmemiştir ve sık kullanılmamaktadır. Asemptomatik PHPT'li birçok hastada cerrahi tedavi yapılmasını gerektiren kriterler olmadığından cerrahi yapılmadan takip edilirler (5). Bununla birlikte bu hastaların bazılarının zamanla semptomatik hale geldiği ve cerrahi gerekebileceği bilinmelidir. Her ne kadar asemptomatik olarak adlandırılrsa da daha ayrıntılı bir araştırma ile bu hastaların da önemli bir kısmında hem azalmış kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve nefrolitiazis gibi tipik, hem de gastrointestinal, kardiyovasküler bulgular, halsizlik, güçsüzlük, iştahsızlık, hafif kognitif ve nöromusküler fonksiyon kaybı, yaşam

¹ Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., sendidem2002 yahoo.com

kalitesinde azalma gibi nonspesifik bazı belirtiler saptanabilir (2,6).

Epidemiyoloji

Günümüzde hastaneye farklı nedenlerle başvuran hastalarda rutin serum kalsiyum ölçümü yapılmasının yaygınlaşması ile hem PHPT sıklığı hem de asemptomatik PHPT tanısı alanların oranı artmaktadır. PHPT, kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 4 kat daha sık görülür ve erken postmenapozal dönemde pik yapar (7). Yeh ve ark. tarafından yapılan ve 1995-2010 arasında en az bir ölçümde serum kalsiyum değeri >10.5 mg/dL olan hastaların incelendiği bir çalışmada 13.000'den fazla hastada PHPT saptanmış ve insidansın hem kadınlarda hem de erkeklerde çalışma süresinde yaklaşık 3 kat arttığı bildirilmiştir (8). Ek olarak yaş arttıkça insidansın arttığı ve cinsiyet farkının daha belirginleştiği görülmüştür.

PHPT'nin klinik olarak hangi formunun daha sık görüldüğü ülkelerdeki biyokimyasal taramanın nasıl yapıldığına, vitamin D eksikliğine, KMY düşüklüğü ile gelen hastalarda rutin PTH bakılıp bakılmadığına göre değişmektedir (7). Avrupa ve Amerika'da PHPT'li hastaların çoğu asemptomatik PHPT olarak tanı almaktadır (9,10). Latin Amerika ülkelerinde de asemptomatik hastalık oranı %47-82 arasında değişmektedir (10). Brezilya'da yapılan bir çalışmada 4207 PHPT'li hastanın %81.8'inin tanı anında asemptomatik olduğu saptanmıştır (11). Asya ülkelerinde asemptomatik PHPT oranı Avrupa ve Amerika ülkelerine göre genel olarak daha düşük bildirilse de son yıllarda bu ülkelerde de asemptomatik PHPT oranında artış dikkati çekmektedir. Çin'de yapılan ve 2005-2016 yıllarını kapsayan bir çalışmada PHPT tanısı alan 260 hastanın %73.1'i semptomatik, %27.9'u asemptomatik olarak değerlendirilmiştir⁽¹²⁾. Yıllar içinde değişime bakıldığında ise her iki durumun da zamanla arttığı görülürken asemptomatik hastalardaki artışın 1.5-3 kat, semptomatik hastalardaki artışın 1-2.5 kat olduğu görülmüştür. Yine Çin'de yapılan tek merkezli bir çalışmada 2000-2010 arasında 249 PHPT'li hastaya bakıldığın-

da %38.6'sının asemptomatik PHPT olduğu ve 2000-2006 arasında asemptomatik PHPT'li hasta oranı %21'in altında iken, 2007-2010 arasında bu oranın %42.4-%52.5 aralığına çıktığı bildirilmiştir (13). Benzer şekilde Hong Kong'da yapılan bir başka çalışmada 1973-1982 arasında %5 olan asemptomatik PHPT oranı 1993-2002 arasında %59'a çıkmıştır (14). Hindistan'da yakın zamanda yapılan bir çalışmada son 25 yıllık veriler incelendiğinde toplamda 554 PHPT'li hastanın 55'inde (%10) asemptomatik PHPT olduğu, 2000-2009 ile 2010-2019 arası karşılaştırıldığında ise asemptomatik hasta oranınının %3'den %13'e çıktığı gözlenmiştir (15). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da 20 yıllık süre içerisinde tanı alan 190 PHPT'li hastanın 137'sinin (%72) asemptomatik PHPT olduğu bildirilmiştir (16).

Klinik Bulgular

PHPT'de en çok etkilenen sistemlerden birisi kemiklerdir. Radyolojik olarak klasik kemik bulguları, kafada tuz-biber görünümü, kemik demineralizasyonu, klavikula distalinde sivrileşme, subperiosteal kemik rezorpsiyonu, kistler ve Brown tümörlerdir. Genel olarak osteitis fibrosa sistika olarak adlandırılan bu düzeyde tutulum günümüzde PHPT'li hastaların %5'inden azında tanıda saptanmaktadır (17). Daha sıklıkla görülen bulgu düşük KMY ve kırıktır. Tipik olarak PHPT kortikal kemiği daha belirgin etkilediğinden, neredeyse tamamen kortikal kemikten oluşan ön kolda kemik kaybı, trabeküler kemiğin daha yoğun olduğu vertebral bölgedeki kemik kaybından daha belirgindir. Kortikal ve trabeküler kemikten oluşan kalçadaki azalma ise ön kola göre daha az, vertebraya göre daha fazladır. Assadipour ve ark tarafından yapılan ve 2019'da yayımlanan 10.000'e yakın PHPT'li hastanın değerlendirildiği bir çalışmada tanıda osteoporoz oranı %24 olarak bildirilmiştir (18). PHPT'li hastalarda klasik olarak ölçülen femur ve vertebral KMY yanında 1/3 distal radius KMY de değerlendirildiğinde osteoporoz saptanma oranı artar. Asemptomatik PHPT'li 116 hastanın alındığı bir çalışmada hastaların 47'sinde

(%41) ön kolda osteoporoz saptanmış, 13 (%11.2) hastada ise lumbal ve kalça KMY osteoporoz ile uyumlu değilken sadece ön kol KMY'nin osteoporoz ile uyumlu olduğu görülmüştür (19). Bununla birlikte trabeküler kemik skoru (trabecular bone score - TBS) ve yüksek çözünürlüklü periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi (BT) gibi yeni yöntemlerle trabeküler kompartmanda da mikromimaride bozulma olduğu gösterilmiştir (20). PHPT'de TBS, KMY'den bağımsız olarak kırık riskini öngörebilir (21).

Hafif PHPT'de azalan KMY'nin kırık riskini artırıp artırmadığı net değildir. PHPT'de kırık sıklığını araştıran çalışmaların çoğu hafif/aseptomatik hastalarla daha ciddi hastalığı olanları birlikte ele almıştır. Genel olarak çalışmalarda PHPT'nin kırık riskini arttırdığı ve tedavi ile riskin azaldığı gösterilmiştir (22-25). Yakın zamanda yayımlanan ve 12 çalışmanın (5233 PHPT'li hasta 13,154 kontrol) alındığı bir metaanalizde PHPT'li hastalarda herhangi bir bölgede kırık riskinin 2.01 kat, ön kol kırık riskinin 2.36 kat, vertebral kırık riskinin ise 3.0 kat arttığı bildirilmiştir (26). Bu analizde kalça kırık riski için odds oranı 1.27 olsa da istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. Sadece hafif PHPT'li hastalar değerlendirildiğinde ise yine vertebral kırık riskinin belirgin yüksek olduğu görülmüştür (odds oranı 4.22). Bu bulgulara dayanarak hafif hastalığı olanlara da tanı konmasının ve uygun tedavi verilmesinin önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Vignali ve ark tarafından yapılan bir çalışmada cerahi endikasyonu olan PHPT'li hastaların %28'inde, endikasyon olmayan hastaların %11'inde, kontrol grubunun ise %4'ünde vertebral kırık olduğu gösterilmiştir (25). Benzer şekilde bir başka çalışmada asemptomatik PHPT'li 76 hastanın %65.8'unda DEXA ile osteoporoz, %34.7'sinde direk grafi ile vertebral kırık tespit edilmiştir (27). Hem osteoporoz hem de kırık sıklığının da semptomatik ve asemptomatik PHPT'li hastalarda benzer olduğu bildirilmiştir.

Nefrokalsinozis, nefrolitazis veya böbrek yetmezliği PHPT'li hastaların %20'sinde saptanabilir (27). Kalsiyum taş hastalıkları farklı serilerde

%7-40 arasında bildirilmiştir ve PHPT'nin halen en sık klinik bulgusudur (16,29,30,93). 9485 PHPT'li hastanın alındığı bir kohortta hastaların %10'unda tanıda nefrolitiazis saptanmış, %3.3'ünde ise takipte 5 yılda nefrolitiazis geliştiği görülmüştür (18). Hafif PHPT olan 1424 hastanın 7000'den fazla kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada renal yetmezlik riski 13.83, renal taş riski ise 5.15 kat yüksek bulunmuştur (28). Genç yaş ve erkek cinsiyet genel olarak PHPT'li hastalarda renal taş gelişimi için risk faktörleridir. Nefrokalsinozis ise radyolojik olarak saptanan renal dokunun mineralizasyonudur ve genellikle daha ciddi PHPT durumlarında görülür.

Renal taşların etiyolojisi multifaktöryel olmakla birlikte primer risk faktörü olarak hiperkalsiüri söylenebilir (29,30). Taş gelişen hastalarda 24 saatlik idrar kalsiyumun gelişmeyenlere göre daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalara karşın benzer olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (10). Saponaro ve ark. tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışmada asemptomatik PHPT'li 176 hastanın 39'unda nefrolitiazis saptanmış ve nefrolitiazis olanlarda olmayanlara göre 24 saatlik idrar kalsiyum ve serum PTH değerlerinin daha yüksek, serum 25-OH vitamin D'nin ise daha düşük olduğu görülmüştür (31). Yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi (BKİ), serum kalsiyum ve fosforun ise taş ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Kalsiyum ve fosforun aşırı emilimi, biyoyararlanımda artış nedeniyle oksalatın yüksek emilimi ve artmış idrar pH'ı, taş gelişimini uyardığı düşünülen diğer faktörlerdir (32). Genetik polimorfizmlerin de renal taş gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir.

PHPT'nin kardiyovasküler sistem üzerinde de etkileri olduğu bilinmektedir. Hipertansiyon, aritmiler, kalp yetmezliği ve damar ve kapakların kalifik hastalıkları ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. PHPT'li hastaların %65'inde kardiyovasküler mortalitenin önemli bir göstergesi olan sol ventrikül (LV) hipertrofisi saptanabilir (33). Semptomatik PHPT'li hastalarda miyokard enfarktüsü, inme ve diğer kardiyovasküler olaylar ve tüm nedenlerden ölüm artmıştır (34,35). Daha hafif veya asemptomatik PHPT'de de benzer so-

nuçlar bildirilmiştir. Yu ve ark tarafından yapılan ve 1997-2006 arasında hafif PHPT olan 1683 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada tüm nedenlere bağlı mortalitenin 2.62, kardiyovasküler mortalitenin 2.68 kat yüksek olduğu saptanmıştır (36). PHPT'nin kalp üzerindeki olumsuz etkilerinin hangi mekanizmalarla geliştiği net olarak bilinmese de kardiyovasküler hastalık riski iki temel mekanizma ile açıklanmaktadır. Kalsiyum hemostazındaki değişiklikler ve artmış serum kalsiyum kardiyak hipertrofiye neden olur. Ek olarak PTH'nin kardiyomiyositler ve vasküler düz kas üzerinde direk etkisi gösterilmiştir (37). Yapılan çalışmalarda yüksek plazma PTH'nin artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür (38,39). PHPT'nin daha erken ve asemptomatik dönemde saptanması ve tedavisi kardiyovasküler olumsuz etkilerin azalmasını sağlar (40). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada herhangi bir kardiyak bulgusu veya bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan PHPT'li hastalarda subklinik düzeyde sistolik ve diyastolik myokardiyal disfonksiyon olduğu gösterilmiştir (41).

Bilinen klasik bulgular dışında ayrıntılı bir sorgulama ile PHPT'de nöropsikiyatrik ve/veya nörokognitif bulgular saptanabilir. Asemptomatik PHPT'li birçok hasta halsizlik, yorgunluk, depresyon, anksiyete, konsantrasyon bozukluğu, hafızada azalma, uyku bozuklukları gibi nonspesifik belirtilerden şikayet etmektedir. Eufrazino ve ark tarafından yapılan bir çalışmada 4207 PHPT'li hastanın %6.1'inde osteitis fibroza sistika, %18.2'sinde nefrolitiazis görülürken, %51.5'inde yorgunluk, %39.3'ünde kas güçsüzlüğü ve %3'ünde akut nöropsikiyatrik sendrom bildirilmiştir (11). Yorgunluk, kemik/eklem ağrısı, kas ağrıları, konsantrasyon ve hafıza problemleri, anksiyete, uyku bozukluğu, polidipsi, dispepsi, kabızlık, karın ağrısı, idrar inkontinansı, bulantı/kusma gibi birçok semptomun preoperatif ve paratiroidektomi sonrası belirli aralıklarla anket yoluyla sorgulandığı bir çalışmada 132 PHPT'li hastanın %98'inin preoperatif dönemde yorgunluk, %89'unun kas ağrısı, %87'sinin eklem ve kemik ağrıları olduğu, 18 semptomdan 17'sinin sık-

lığının %50'den daha fazla olduğu gösterilmiştir (42). Paratiroidektomi sonrası 1. hafta sonunda yorgunluk, kemik ve eklem ağrıları iyileşirken, 6. haftada %50'den fazla hastada birçok belirtide düzelme bildirilmiştir. Konsantrasyon bozukluğu, irritabilite, hafıza problemleri, anksiyete ve depresyonu içeren nörokognitif belirtiler iyileşmenin en az olduğu belirtiler olarak saptanmıştır. Bir başka çalışmada 229 hasta paratiroidektomi öncesi değerlendirilmiş ve %50'sinden fazlasında yorgunluk, kemik ve eklem ağrıları, %40'ında ise hafıza ve konsantrasyon problemleri olduğu saptanmıştır (43). Bu çalışmada ayrıca PTH ve D vitamini düzeyi ile semptomatoloji arasında bir ilişki saptanmamış, ilginç bir şekilde depresyon, kemik ve eklem ağrıları ve konstipasyon sıklığının kalsiyum 11.2 mg/dL olanlarda 11.3 mg/dL olanlara göre anlamlı bir şekilde daha sık olduğu bildirilmiştir. Paratiroidektomi yapılan 178 PHPT'li hastanın alındığı bir çalışmada preoperatif nonspesifik somatik ve nöropsikiyatrik şikayetlerin sıklığı cerrahi kriterleri karşılayan 103, karşılamayan 75 hastada benzer bulunmuştur(44). Paratiroidektomi sonrası da semptomatik iyileşme açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. PHPT'li hastalarda yaşam kalitesinde bozulma olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (45-47). Bu hastalarda kullanılabilecek iki spesifik anket geliştirilmiştir Bunlar "parathyroid assessment of symptoms score" (PAS) ve "primary hyperparathyroidism quality of life" (PHPQoL)'dir (48,49).

Tanı

Renal fonksiyon bozukluğu veya vitamin D eksikliği olmadan, hiperkalsemi ile birlikte PTH seviyesinin yüksek veya uygunsuz olarak normal saptanması yüksek ihtimalle PHPT düşündürür. Asemptomatik PHPT'li hastalarda laboratuvar bulguları semptomatik PHPT ile benzer ancak daha hafif düzeydedir. Serum total ve iyonize kalsiyum hafif artmış veya yüksek normal olabilir. Tipik olarak serum kalsiyum üst sınırı 1.0 mg/dL'den daha fazla geçmemiştir (1). Serum kalsiyum yüksekliği tanısı koymadan önce iki durum göz önünde bulundurulmalıdır. Öncelikle testin

tekrar edilerek en az iki farklı zamanda yüksek olduğunun gösterilmesi gerekir. İkinci olarak da serum kalsiyum %40-45 oranında proteine bağlı olarak dolaştığı için serum albumin değerine göre düzeltilmelidir. Bunun için aşağıdaki formül kullanılır;

Düzeltilmiş serum kalsiyum = Ölçülen total kalsiyum (mg/dL) + 0.8 x [4.0-serum albumin (gr/dL)]

Serum fosfat ise normal sınırlarda veya hafif azalmıştır. Benzer şekilde PTH yüksekliği de klasik PHPT'li hastalara göre daha az belirgindir, hafif artmış hatta yüksek-normal sınırlarda olabilir (50). Genelde üst sınırın 1.5-2 katını geçmez (1). 24 saatlik idrarda kalsiyum asemptomatik PHPT'li hastaların yaklaşık üçte birinde belirgin artmıştır (1).

PHPT'li tüm hastalarda serum 25-OH vitamin D ölçülmelidir (51). Serum 1-25 dihidroksi-vitamin D seviyeleri normal veya hafif artmışken 25-OH vitamin D genelde düşük normal bulunur. Bunun nedeninin artmış metabolik temizlenme olduğu düşünülmektedir. Vitamin D eksikliği hastalığın aktivitesini arttırabilir ve vitamin D replasmanı ile PTH seviyelerinde azalma sağlanabilir. Düşük 25-OH vitamin D düzeylerinin daha yüksek PTH, daha düşük fosfor, daha büyük adenom boyutu ve daha düşük total kalça ve önkol KMY ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (52,53). Vitamin D eksikliği olan hastalarda paratiroidektomi sonrası aç kemik sendromu görülme ihtimali de artar. Bu nedenle cerrahi öncesi hastalarda 25-OH vitamin D düzeylerinin 20 ng/mL üzerine çıkarılması önerilmektedir. Vitamin D yerine koyma tedavisinin serum kalsiyum üzerine etkisi hafiftir. Bazı çalışmalarda 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyini arttırdığı bazılarında ise değiştirmedığı bildirilmiştir (51). 46 PHPT'li hastanın alındığı ve cerrahi öncesi ve sonrası 26 hafta 2800 U kolekalsiferol verilen bir çalışmada tedavi grubunda PTH değerinin belirgin şekilde düştüğü, lumbal KMY arttığı görülmüş (54), kreatinin ve kalsiyum değerlerinde farklılık saptanmamıştır. Yazarlar günlük D vitamini supplementasyonunun vitamin D durumunu güvenli bir şekilde iyileştirdiği ve PTH'yı düşürdüğü sonucuna varmıştır.

Biyokimyasal olarak PHPT tanısı konduktan sonra görüntüleme ile lokalizasyon yapılabilir. Paratiroid ultrasonografi (US) ve paratiroid sestamibi sintigrafi en çok kullanılan yöntemler olmakla birlikte bu yöntemlerle lezyon veya lezyonlar saptanamadığında ya da uyumsuz sonuçlar alındığında BT, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi ek yöntemler kullanılabilir.

Asemptomatik/hafif PHPT ayırıcı tanısında ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH) akla gelmeli ve hidroklorotiazid ve lityum kullanımı sorgulanmalıdır. FHH otozomal dominant geçiş gösterir ve kalsiyum sensing reseptörde inaktive edici mutasyon sonucu gelişir. Bu hastalarda hafif bir hiperkalsemi ve normal-hafif artmış PTH seviyeleri vardır. İdrar kalsiyum atılımının düşük olması (<100 mg/gün) ve kalsiyum/kreatinin klirens oranının 0.01 altında olması FHH tanısını destekler. Genetik olarak mutasyon saptanması ile tanı kesinleştirilebilir.

Tedavi

Cerrahi PHPT'li hastalarda tek küratif tedavi yöntemidir. Tüm semptomatik hastaların ve renal veya kemik bulguları olan hastaların cerrahi tedavi endikasyonu vardır (6,10). Buna karşın asemptomatik PHPT'li hastaların bazılarında cerrahi gerekemeyebilir. Bu hastalarda cerrahi kararı vermede yol gösterecek tanı anında yapılması önerilen laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri tablo 1'de sunulmuştur.

Asemptomatik PHPT'li hastaların hangilerinde cerrahi tedavinin uygun olduğu yıllar içinde kılavuzlarda güncellenerek belirlenmiştir. İlk defa 1991 yılında NIH (National Institutes of Health) tarafından düzenlenen bir uzlaşma toplantısı sonrası yayımlanan kılavuz 2002'de ve daha sonra 2008'de uluslararası çalıştaylar ile güncellenmiştir (55-57). Bu konudaki son kılavuz 2014 yılında yayımlanmıştır (58). Kılavuzlarda yer alan ve zamanla değişiklikler yapılan öneriler tablo 2'de görülmektedir. Birçok asemptomatik PHPT'li hastada kriterler karşılanmadığı için cerrahi kararı alınmaz. Bununla birlikte bu hastaların bazıları

Tablo 1: Asemptomatik primer hiperparatiroidili hastalarda ilk değerlendirme ve cerrahi olmayan hastalarda takip

	İlk değerlendirme	Takip
Laboratuvar	Serum kalsiyum, fosfor, PTH, kreatinin, ALP, albumin, 25-OH vitamin D, eGFR	Yılda bir serum kalsiyum
Kemik tutulumu	DEXA	1-2 yılda bir DEXA
	Direk grafi, BT, MRG veya VFA ile vertebral kırık değerlendirme	Klinik gereklilik halinde radyografi, BT, MRG veya VFA ile vertebral değerlendirme
Renal tutulum	24 saatlik idrarda kalsiyum 24 saatlik idrarda kreatinin 24 saatlik idrarda taş risk analizi	Yılda bir eGFR ve serum kreatinin ölçümü
	Direk grafi, US veya BT ile renal görüntüleme	Nefrolitiazis şüphesi olursa 24 saatlik idrarda biyokimyasal taş profili ve direk grafi, US veya BT ile renal görüntüleme

PTH: paratiroid hormon, ALP: alkalen fosfataz, eGFR: tahmini glomerüler filtrasyon hızı, DEXA: Dual-energy x-ray absorptiometri, BT: Bilgisayarlı tomografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, VFA: Vertebral kırık değerlendirmesi (vertebral fracture assessment), US: Ultrasonografi

Tablo 2: Asemptomatik primer hiperparatiroidili hastalarda uzlaşma raporlarına göre cerrahi kriterler

	1991 (55. kaynak)	2002 (56. kaynak)	2009 (57. kaynak)	2014 (58. kaynak)
Yaş	<50	<50	<50	<50
Serum kalsiyum	Üst limitin 1-1.6 mg/dL üzerinde	Üst limitin 1 mg/dL üzerinde	Üst limitin 1 mg/dL üzerinde	Üst limitin 1 mg/dL üzerinde
Kemik tutulumu	DEXA ile z skoru < -2	Herhangi bir bölgede DEXA ile t skoru < -2.5*	Herhangi bir bölgede DEXA ile t skoru < -2.5*	Vertebra, total kalça, femur boynu veya distal 1/3 radiusda DEXA ile t skoru < -2.5*
				Direk grafi, BT, MRG veya VFA ile vertebral kırık
Renal tutulum	Beklenenden >%30 düşük eGFR	Beklenenden >%30 düşük eGFR	eGFR < 60 mL/dk	Kreatinin klirensi < 60 mL/dk
	24 saatlik idrar kalsiyum > 400 mg/gün	24 saatlik idrar kalsiyum > 400 mg/gün		24 saatlik idrar kalsiyum > 400 mg/gün ve biyokimyasal taş risk analizi ile artmış taş riski
				Direk grafi, US veya BT ile nefrolitiazis veya nefrokalsinozis

DEXA: Dual-energy x-ray absorptiometri, BT: Bilgisayarlı tomografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, VFA: Vertebral kırık değerlendirmesi (vertebral fracture assessment), eGFR: tahmin glomerüler filtrasyon hızı, US: Ultrasonografi

*Premenapozal kadınlarda ve 50 yaş altı erkeklerde t skoru yerine z skoru değerlendirilmelidir.

takipte semptomatik hale gelir ve cerrahi endikasyon ortaya çıkabilir.

Son kılavuza iskelet ve renal sistemin daha ayrıntılı değerlendirilmesine dayanan cerrahi kriterler eklenmiştir. Ek olarak bu kılavuzda cerrahi kriterleri karşılamayan hastaların takibi daha açıklayıcı anlatılmıştır. Asemptomatik PHPT’de kabul edilmiş ve üzerinde tartışılan cerrahi tedavi kriterleri, dayandıkları temeller ile aşağıda incelenmiştir.

Yaş

50 yaş altı, tüm kılavuzlarda cerrahi endikasyon olarak benimsenmiştir. Bunun nedeni hastalık ciddiyetinden bağımsız olarak genç hastaların cerrahiden faydalanacak kadar uzun yaşam beklentisi olmasıdır. Cerrahi kriterleri karşılamayan 50 yaş altı hastaların %27-62’sinin 9-10 yılda cerrahi kritere sahip olduğu gösterilmiştir (59,60).

Serum Kalsiyum Düzeyi

Cerrahi endikasyon olarak serum kalsiyum için eşik değer ilk kılavuzda üst sınırın 1-1.6 mg/dL fazlası, sonraki kılavuzlarda ise üst sınırın 1.0 mg/dl fazlası olarak ifade edilmiştir. Bu önerinin dayandığı temel, bu seviyenin üzerindeki hiperkalsemik değerlerin hastalığın semptomatik hale gelmesi ile ilişkili olmasıdır (50). İyonize kalsiyuma dayalı bir öneri verilmemesinin nedeni testin yeterince yaygın kullanılmaması olarak ifade edilmiştir.

Kemik Tutulumu

PHPT’li hastalarda başarılı paratiroid cerrahisi KMY’de artış ile ilişkilidir (60-64). Aynı zamanda yüksek olan kemik döngü belirteçlerinde paratiroidektomi sonrası azalma sağlandığı gösterilmiştir (6). Postoperatif dönemdeki bu azalmanın KMY’deki artış ile korele olduğu saptanmıştır (65). İlginç bir şekilde lumbal KMY’deki iyileşmenin en belirgin olduğu hastaların t skoru en düşük olan hastalar olduğu görülmüştür (66). Lundstam ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada hafif PHPT olan ve cerrahi ve takip gruplarına ayrılan 191 hastadan 145’i 5. yılda değerlendirilmiştir (67). Takip edilen grupta femur boynu, radius, distal

radius ve total vücut KMY’de belirgin azalma, cerrahi yapılanlarda ise lumbal KMY’de belirgin artış, diğer bölgelerde stabil KMY saptanmıştır.

Çalışmalarda paratiroidektomi ile kırık riskinin azaldığı bildirilmiştir (68-70). 2021 yılında yayımlanan bir metaanalizde paratiroidektominin kırık riski üzerine etkisinin incelendiği 3 çalışmaya bakıldığında cerrahi yapılmayanlarla karşılaştırıldığında cerrahi yapılanlarda herhangi bir kırık için relatif risk 0.34, vertebral kırık için relatif risk 0.15 bulunmuştur (63). Kırık görülen hastalarda yaş, KMY ve laboratuvar bulguları kırık gelişmeyen hastalarla benzer olması nedeniyle bazal KMY’nin kırık riskini öngörmeye yararlı olmadığı söylenebilir. Bu konuda yapılan ve en geniş hasta sayısına sahip çalışmalardan biri yakın zamanda yayımlanmıştır. Cerrahi yapılan 63136 ve takip edilen 147070 PHPT’li hastanın alındığı bu çalışmada 50 hafta üzeri takip sonunda cerrahi yapılan hastalarda kırık oranı %10.2, yapılmayanlarda %13.7 saptanmıştır (71). Paratiroidektominin herhangi bir kırık riskini %22, kalça kırık riski %24 oranında azalttığı görülmüştür. Yaş ortalaması 75 olan bu çalışmada yazarlar yaşlı hastalarda paratiroidektominin kırık riskini azaltarak belirgin fayda sağlayabileceği sonucuna varmıştır.

Daha önceki kılavuzlarda DEXA ile değerlendirilen t skorunun herhangi bir bölgede -2.5 altında olması kriterinde yer alan “herhangi bir bölge” ifadesi son rehberde bel, total kalça, femoral boyun veya distal 1/3 radius olarak açıklanmıştır (58). Premenapozal kadınlarda ve 50 yaş altındaki erkeklerde z skoru değerlendirilmeli ve eşik değer olarak da yine -2.5 alınmalıdır. Yine son kılavuzda asemptomatik PHPT’li hastaların X-ray, BT, MRG veya vertebral kırık değerlendirmesi (vertebral fracture assessment- VFA) ile vertebral kırık yönünden değerlendirilmesi önerilmiştir. Bu yöntemlerle vertebral kırık varlığı saptanması iskelet tutulumu ile ilgili cerrahi kriterler arasına eklenmiştir. Bunun en önemli nedeni DEXA ile yapılan değerlendirmenin trabeküler kemik kalitesini ve gücünü tam olarak yansıtmamasıdır. DEXA ile VFA ve TBS, yüksek çözünürlüklü periferik kantitatif BT trabeküler tutulumu değerlendirmede faydalı olabilir. PHPT’de TBS ve KMY’nin kombi-

ne kullanımı tek başına DEXA ile KMY ölçümüne göre kemik kuvvetinin daha doğru değerlendirilmesini sağlar. Bu yöntemlerle trabeküler hastalık saptanması cerrahi karar vermede yardımcı olabilir ancak çok yaygın kullanılmadığı için rutin olarak önerilmemektedir.

Renal Tutulum

Paratiroidektominin nefrolitiazis üzerine etkisini inceleyen çalışmalar kemik üzerine etkisini inceleyen çalışmalara göre daha azdır. Genel olarak riski azalttığı yönünde bulgular elde edilmişse de tamamen ortadan kaldırmadığı görülmüştür. PHPT'li hastaların yaklaşık %10'unda tekrarlayan kalsiyum taşı görülebilir. 674 PHPT'li hastanın kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada PHPT'li hastalarda nefrolitiazis için relatif risk cerrahi öncesi 40 iken, cerrahi sonrası 16 olarak bulunmuştur (72). Cerrahi öncesi taş varlığı, postoperatif taş gelişimini belirleyen en önemli faktör olarak görülmüştür. Aynı grup tarafından yapılan bir başka çalışmada ise preoperatif renal taşları olan PHPT'li hastalar 5 yıl takip edilmiş, %32'sinde yeni taş geliştiği bildirilmiştir (73). Islam ve ark tarafından yapılan bir çalışmada renal taşı olan PHPT'li 69 hastada başarılı paratiroidektomi sonrası kalsiyum seviyeleri normale dönmesine karşın 37 (%54) hastada hiperkalsiürinin sebat ettiği ve 16 (%23) hastada 2.0±1.6 yıl sonra tekrar taş geliştiği bildirilmiştir (74). Bu çalışmada yeniden taş oluşumu için en önemli belirleyici faktörün genç yaş olduğu ve bu hastaların paratiroidektomi sonrası taş gelişimi açısından daha yakın takip edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada PHPT ve en az 1 kez nefrolitiazis öyküsü olan 1252 hasta alınmış, bu hastaların 334'üne paratiroidektomi yapılırken 918'ü takip edilmiştir (75). Tüm hastalara bakıldığında rekürens oranı %31.3 saptanmış, paratiroidektominin 5-10 ve 15 yıllık nefrolitiazis riskini belirgin şekilde azalttığı, ilk rekürens görülme süresini uzattığı görülmüştür. Ancak hastalara cerrahi öncesinde, ameliyatın nefrolitiazis riskini azaltması da riskin devam edebileceği bilgisinin verilmesi önerilmiştir.

Başarılı bir paratiroidektomi GFR<60 mL/dk olan hastalarda renal fonksiyonların daha da kötüleşmesini azaltabilir. 109 PHPT'li hastanın alındığı bir çalışmada başlangıç GFR>60 mL/dk olanlarda paratiroidektomi sonrası GFR'de belirgin azalma olurken GFR<60 mL/dk olanlarda değişiklik olmamıştır (76). Buna dayanarak yazarlar başlangıçta renal yetmezliği olan PHPT'li hastalarda cerrahi tedavinin renal fonksiyonlardaki kötüleşmeyi durdurduğu sonucuna varmışlardır.

Kreatinin klirensinin 60 mL/dk altında olması cerrahi kriterlerden birisidir. 24 saatlik idrar kalsiyum atılımının >400 mg/gün olması ilk 2 kılavuzda cerrahi endikasyon olarak yer alırken, 2008'de yayımlanan kılavuzda idrar kalsiyum atılımı ile taş oluşumunun korele olmadığı, tekrarlayan ölçümlerin farklı olabileceği ve hastalık progresyon oranını olduğundan fazla gösterdiği gerekçesiyle kaldırılmıştır. Son kılavuzda ise tekrar eklenmiş ancak birlikte biyokimyasal taş risk analizi ile artmış taş riskinin gösterilmesi durumunda cerrahi kriter olarak belirtilmiştir (58). Bunun nedeni idrar kalsiyum atılımının renal kalsifikasyon/taş varlığını/riskini ortaya koymasında yeterli görülmemesi ve yanlış yüksek veya düşük değerlerin sık rastlanmasıdır. Hiperkalsiüri nefrolitiazis için bir risk faktörü olsa da prediktif değeri düşüktür. Son kılavuzda sublinik taş hastalığı veya nefrokalsinozis saptanması için PHPT olan tüm hastalarda renal görüntüleme önerilmiş ve X-ray, US veya BT ile nefrolitiazis veya nefrokalsinozis saptanması cerrahi kriter olarak belirlenmiştir (6). Nefrolitiazis öyküsü olmayan 141 PHPT'li hastanın alındığı bir çalışmada %11 hastada US ile sessiz nefrolitiazis saptanmıştır (77). Bir başka çalışmada da semptomatik PHPT'li hastaların %78.1'inde, asemptomatik hastaların ise %35.5'inde renal US ile taş olduğu görülmüştür (27). Sadece taş varlığı değil, taş oluşumu için risk faktörlerinin de belirlenmesi önerilmektedir. Bu amaçla idrarda kalsiyum-fosfat, kalsiyum oksalat ürünlerinin ve taş oluşumunu inhibe eden maddelerin konsantrasyonunun analizi yapılmalıdır. İdrar biyokimyasal renal taş risk paneli 24 saatlik idrarda kalsiyum, kreatinin, ürik asit, sitrik asit

ve oksalat seviyelerinin belirlenmesini içerir (50). Aile hikayesi ve mümkünse risk oluşturan genetik polimorfizmlerin incelenmesi riskli hastaların belirlenmesinde faydalı olabilir (6).

Kardiyovasküler Tutulum

Mevcut kılavuzlarda kardiyovasküler bulgular paratiroidektomi endikasyonları arasında yer almamaktadır (6,10,50). Bunun esas nedeni cerrahi sonrası kardiyovasküler anormalliklerin düzeldiğine dair kanıtların yetersiz ya da çelişkili olmasıdır. LV hipertrofisi olan PHPT'li hastalarda paratiroidektomi sonrası hipertrofiye azalma sağlanabilir (33,78). Ek olarak asemptomatik PHPT'li hastalarda kardiyovasküler sonuçlarının değerlendirildiği prospektif veri yeterli değildir. Bu nedenle son kılavuzda PHPT'li hastalarda kardiyovasküler değerlendirmenin rutin olarak yapılması önerilmemiştir (6,10). Buna karşın 2016 yılında yayımlanan Amerika Endokrin Cerrahisi Derneği kılavuzunda hipertansiyon dışındaki potansiyel kardiyovasküler sekellerin hafifletilmesinden fayda görebilecek kardiyovasküler hastalığı olanlarda paratiroidektomi önerilebileceği ifade edilmektedir (79).

Nöropsikiyatrik – Nörokognitif Tutulum

Son asemptomatik PHPT kılavuzunda PHPT'nin depresyon, yaşam kalitesinde azalma, kognitif bozukluklar gibi nöropsikolojik disfonksiyon ile ilişkili olduğuna dair bir takım kanıtlar olduğu kabul edilmiş, ancak paratiroidektomi sonrası bu bulgularda iyileşme olup olmadığı hakkında elde edilen verilerin çelişkili olması nedeniyle nöropsikiyatrik ve kognitif bozukluklar cerrahi endikasyon olarak yer almamıştır (6). Ek olarak bu hastalarda rutin nöropsikiyatrik ve nörokognitif değerlendirme önerilmemiştir. Ancak 2014 yılında bu kılavuz yayımlandıktan sonra bu konuda yapılan çalışma sayısı artmış ve birçok çalışmada cerrahinin olumlu etkisi gösterilmiştir. Bu nedenle yeni verilerin göz önünde bulundurularak kılavuzun güncellenmesi gerektiği söylenebilir. Nitekim Amerika Endokrin Cerrahisi Derneği kılavuzunda PHPT'ye atfedilebilecek nörokognitif veya nöropsikiyatrik bulgular cerrahi endikasyon olarak belirtilmiştir (79).

2015 yılında yayımlanan ve 6 çalışmanın alındığı bir metaanalizde SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin kullanıldığı 238, PAS skorunun kullanıldığı 203 hastada her iki yöntemle de ameliyattan sonra 6 ay-1 yıl içerisinde hastalık ilişkili yaşam kalitesinde belirgin iyileşme olduğu gösterilmiştir (80). PHPT'li 78 hastanın alındığı bir çalışmada ise sağlık durumu anketi ve vizüel analog skalaması değerlendirilmiş ve paratiroidektomi ile hem semptomatik hem asemptomatik hastalarda sağlık ilişkili yaşam kalitesi ve VAS skorunun belirgin arttığı görülmüştür (81). Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada 104 PHPT'li hasta PAS ve PHPQoL anketleri ile değerlendirilmiş, preoperatif PHPQoL skorunun iyonize kalsiyum ve PTH ile ters orantılı olduğu saptanmıştır (82). Ek olarak PHPQoL skorunun hem hafif hem de orta-ciddi hiperkalsemili hastalarda cerrahi sonrası iyileştiği bildirilmiştir. Yine yakın zamanda ülkemizde yapılan bir çalışmada PHPT nedeniyle cerrahi geçiren 41 hastada cerrahi sonrası 1. yılda yaşam kalitesi parametrelerinde (fiziksel fonksiyon ve rol, genel sağlık, enerji, mental sağlık skalaları) belirgin düzelme olduğu bildirilmiştir (83).

Paratiroidektomi sonrası görülen nöropsikiyatrik ve nörokognitif iyileşmenin cerrahinin plasebo etkisine bağlı olup olmadığı belirlenmesi için bazı çalışmalarda paratiroidektomi yapılan PHPT'li hastalar ile tiroid cerrahisi geçiren hastalar karşılaştırılmıştır. Espiritu ve ark tarafından yapılan bir çalışmada PHPT'li hastalarda depresyon sıklığının nontoksik tiroid hastalığı olanlara oranla 2 kat yüksek olduğu ve paratiroidektomi sonrası belirgin azaldığı bildirilmiştir (84). Ancak bu çalışmada ameliyat olan hastaların serum kalsiyum ve PTH değerlerinin ameliyat olmayanlardan daha yüksek olması, semptomatik hastalık oranının yüksek olması ve bazalde depresif semptomlarının daha fazla olması eleştiri konusu olmuştur. PHPT nedeniyle cerrahi yapılan 88 hastanın tiroid cerrahisi yapılan 85 hasta ile karşılaştırıldığı bir çalışmada her iki grupta depresyon sıklığının benzer olduğu (%34.1 ve %35.5), cerrahi sonrası iki grupta da depresyon skorlarının iyileştiği bildirilmiştir (85). Bu çalışmada depresyo-

nun ciddiyetinin tedaviye verilen cevap ile ilişkili olduğu da saptanmıştır. Buna karşın Eigelberger ve ark. tarafından yapılan çalışmada hem cerrahi kriter karşılayan hem de karşılamayan PHPT'li hastalarda somatik ve nöropsikiyatrik şikayetlerin tiroid cerrahisi planlanan hastalara göre daha sık olduğu ve postoperatif dönemde tiroid cerrahisi geçirenlerde düzelme olmazken paratiroidektomi geçirenlerde bu şikayetlerin düzeldiği bildirilmiştir (44).

Cerrahi Yapılmayan Hastalarda Takip

Cerrahi kriterleri karşılamayan, cerrahiye uygun olmayan veya istemeyen asemptomatik PHPT'li hastaların takibinde cerrahi kriterler ortaya çıkabileceği bilinmelidir. Ancak bu hastalarda 8-10 yıla kadar takip güvenli bir seçenek gibi görünmektedir. Rubin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 49 asemptomatik PHPT'li hastanın 18'inde (%37) 15 yıllık takip sürecinde cerrahi endikasyon geliştiği gösterilmiştir (61). Popülasyon bazlı retrospektif bir çalışmada 1997-2006 arasında tanı konulan ve cerrahi yapılmayan 904 hafif PHPT'li hasta ortalama 4.7 yıl takip edilmiş ve 121'inde (%13.4) serum kalsiyum konsantrasyonunda yükselme saptanmıştır (86). Hastaların sadece 26'sına (%2.9) takipte paratiroidektomi yapılmıştır. Tanıdaki yaş ve PTH değeri hastalık progresyonu için anlamlı risk faktörleri olarak görülmüştür.

Asemptomatik olması ve cerrahi kriterleri karşılamaması nedeniyle cerrahi yapılmayan hastaların takibinin nasıl yapılması gerektiği ile ilgili öneriler tablo 1'de görülmektedir. Bu hastalarda yılda bir kalsiyum ölçümü yapılmalıdır (6,50). Tekrarlayan serum kalsiyum değerleri üst sınırı 1 mg/dl üzerinde seyrederse cerrahi önerilebilir.

Benzer şekilde başlangıçta DEXA ile ölçülen t skoru -2.5 üstünde olan hastalarda 1-2 yılda bir üç bölgeyi içeren DEXA önerilir (58). İlk birkaç yıl KMY stabil gitse de özellikle 5 yıldan sonra kortikal kemiğin yoğun olduğu ön kol ve kalçada azalmaya başlar. Takipte herhangi bir bölgede

t skoru -2.5 altına inerse cerrahi önerilmelidir. Bu durumda sadece t skoru değil iki ölçüm arasındaki KMY'de değişimin (least significant change) (LSC) de anlamlı olup olmadığı değerlendirilmelidir. Kılavuzlarda kesin olarak önerilmese de t skoru -2.0 ve -2.5 arasında ve LSC'yi aşan bir şekilde hızlı KMY düşüklüğü varsa cerrahi düşünülebileceği belirtilmektedir (6).

Cerrahi yapılmayan hastalarda takipte bel/sırt ağrısı veya boyda kısalma gelişirse BT, MRG, radyografi veya VFA ile vertebral değerlendirme yapılmalıdır. Bu yöntemlerle kırık saptanması veya hastada frajilite kırığı gelişmesi cerrahi gerektiğini gösterir.

Cerrahi tedavi edilmeyen PHPT'li hastaların yeterli hidrasyonu sağlanmalı ve kalsiyumu yükseltebilecek ilaçlardan uzak durmaları konusunda uyarılmaları gerekir. Bu hastalarda yıllık GFR ve serum kreatin ölçümü ve nefrolitiazis şüphesi olursa 24 saatlik idrarda biyokimyasal taş profili ve renal görüntüleme önerilmektedir (50). GFR 60 mL/dk altına inerse veya nefrolitiazis saptanırsa cerrahi düşünülmelidir.

Medikal Tedavi

Eşlik eden hastalıklar nedeniyle cerrahi yapılmayan, önceki başarısız boyun eksplorasyonu nedeniyle paratiroidektomi önerilmeyen veya cerrahi tedavi istemeyen PHPT'li hastalarda medikal tedavi düşünülebilir (87). Ancak cerrahi dışı tedavi seçenekleri sınırlıdır. Bu hastalarda yeterli hidrasyon sağlanmalı, tiazid ve lityum kullanımından uzak durulmalıdır. Diyetle günlük 600 mg/gün altında kalsiyum alımı fizyolojik olarak hiperparatiroidiyi arttırabileceğinden kalsiyum kısıtlamasından kaçınılması ve günlük 800-1000 mg kalsiyum alımı önerilir. Takip edilen hastalarda vitamin D eksikliği araştırılmalı ve varsa 25-OH vitamin D seviyesini 20 ng/dL üzerinde tutacak şekilde replasman yapılmalıdır (58).

Oral veya intravenöz bifosfonatlar kalsiyum seviyelerinin düşürülmesine yardımcı olabilir. Ayrıca paratiroidektomi kadar olmasa da KMY'de artış sağlarlar (67). Alendronat bu grup ilaçlar

arasında en çok çalışılmış olanıdır (1,88). Cerrahi istemeyen ya da yapılamayan PHPT'li hastalarda t skoru -2.5 veya altında veya frajilite kırığı varsa antirezorbtiif tedavi verilmelidir (10).

Postmenopozal kadınlarda östrojen replasmanı serum kalsiyumun normal seyretmesini sağlayabilir ve kemik kaybını azaltabilir (89). Ek olarak hem östrojen replasman tedavinin hem de bir selektif östrojen reseptör modülatörü olan raloksifenin kemik döngü belirteçlerini azalttığı gösterilmiştir (90,91).

Bir kalsiyum duyarlı reseptör agonisti olan sinakalset, kalsimimetik etki gösterir ve özellikle cerrahi ile tedavi edilemeyen PHPT'li ve parati-

roid kanserli hastalarda kalsiyum düzeylerini düşürmekte yardımcı olabilir. PHPT'li 78 hastanın alındığı ve sinakalset ile plasebonun karşılaştırıldığı bir çalışmada sinakalset grubunun %73'ünde, plasebo grubunun ise sadece %5'inde normokalsemi sağlanmıştı (92). Sinakalsetin 5 yıla kadar verildiği uzun dönemli çalışmalarda da ciddi hastalığı olanlarda dahi kalsiyum seviyelerini kontrol edebildiği görülmüştür (7). Sinakalset PTH seviyelerinde bir miktar düşüklük sağlayabilir ancak KMY üzerine etkisi yoktur (10,92). Günümüzde sinakalset, cerrahi ile kontrol altına alınamayan veya cerrahinin kontrendike olduğu hastalarda ve rezeke edilemeyen paratiroid kanserli hastalarda etkin bir yöntem gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

- Silverberg SJ, Walker MD, Bilezikian JP. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 16(1), 14-21.
- McDow AD, Sippel RS. Should Symptoms Be Considered an Indication for Parathyroidectomy in Primary Hyperparathyroidism? *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2018; 11, 1179551418785135.
- Niederle B, Wémeau JL. Is surgery necessary for 'mild' or 'asymptomatic' hyperparathyroidism? *Eur J Endocrinol*. 2015; 173(3): D13-20.
- Marcocci C, Brandi ML, Scillitani A, et al. Italian Society of Endocrinology Consensus Statement: definition, evaluation and management of patients with mild primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2015; 38, 577-93.
- Clarke BL. (2019) Asymptomatic primary hyperparathyroidism. In Brandi ML (Eds.), *Parathyroid Disorders. Focusing on Unmet Needs*. pp 13-22 Front Horm Res. Basel, Karger, vol 51.
- Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(10), 3580-94.
- Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018; 101247.
- Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98, 1122-9.
- Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009; 374, 145-158.
- Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporosis International* 2017; 28, 1-19.
- Eufrazino C, Veras A, Bandeira F. Epidemiology of Primary Hyperparathyroidism and its Non-classical Manifestations in the City of Recife, Brazil. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2013; 6, 69-74.
- Sun B, Guo B, Wu B, et al. Characteristics, management, and outcome of primary hyperparathyroidism at a single clinical center from 2005 to 2016. *Osteoporosis Int* 2018; 29, 635-642.
- Zhao L, Liu JM, He XY, et al. The changing clinical patterns of primary hyperparathyroidism in Chinese patients: data from 2000 to 2010 in a single clinical center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(2), 721-8.
- Lo CY, Chan WF, Kung AW, et al. Surgical treatment for primary hyperparathyroidism in Hong Kong: changes in clinical patterns over 3 decades. *Arch Surg*. 2004; 139, 77-82
- Arya AK, Kumari P, Bhadada SK, et al. Progressive rise in the prevalence of asymptomatic primary hyperparathyroidism in India: Data from PHPT registry. *J Bone Miner Metab*. 2021; 39(2), 253-259.
- Usta A, Alhan E, Cinel A, et al. A 20-year study on 190 patients with primary hyperparathyroidism in a developing country: Turkey experience. *Int Surg*. 2015; 100(4), 648-55.
- Zanocco KA, Yeh MW: Primary hyperparathyroidism: effects on bone health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46, 87-104.
- Assadipour Y, Zhou H, Kuo EJ, et al. End-organ effects of primary hyperparathyroidism: A population-based study. *Surgery*. 2019; 165(1), 99-104
- Castellano E, Attanasio R, Giannotti L, et al. Increases the Rate of Patients With Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism Meeting Surgical Criteria. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(7), 2728-32.
- Anastasilakis DA, Makras P, Polyzos SA, et al; Part of the COMBO ENDO TEAM: 2017. Asympto-

- matic and normocalcemic hyperparathyroidism, the silent attack: a combo-endocrinology overview. *Hormones (Athens)*. 2019; 18(1): 65-70.
21. Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, et al. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res* 2011; 26, 2762–69
 22. Khosla S, Melton LJ 3rd, Wermers RA, et al. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res*. 1999; 14(10): 1700-7.
 23. VanderWalde LH, Liu IL, O'Connell TX, et al. The effect of parathyroidectomy on bone fracture risk in patients with primary hyperparathyroidism. *Arch Surg*. 2006;141(9):885-9; discussion 889-91
 24. Vestergaard P, Mosekilde L. Parathyroid surgery is associated with a decreased risk of hip and upper arm fractures in primary hyperparathyroidism: a controlled cohort study. *J Intern Med*. 2004; 255, 108–114.
 25. Vignali E, Viccica G, Diacinti D, et al. Morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94, 2306–2312.
 26. Ejlsmark-Svensson H, Rolighed L, Harsløf T, et al. Risk of fractures in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2021; 32(6), 1053-1060.
 27. Cipriani C, Biamonte F, Costa AG, et al. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100, 1309–1315.
 28. Yu N, Donnan PT, Leese GP. A record linkage study of outcomes in patients with mild primary hyperparathyroidism: the Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011; 75(2), 169-76
 29. Park S, Pearle MS. Pathophysiology and management of calcium stones. *Urologic Clinics of North America*. 2007; 34, 323–334
 30. Starup-Linde J, Waldhauer E, Rolighed L, et al. Renal stones and calcifications in patients with primary hyperparathyroidism: associations with biochemical variables. *Eur J Endocrinol*. 2012; 166(6), 1093-100.
 31. Saponaro F, Cetani F, Mazoni L, et al. Hypercalciuria: its value as a predictive risk factor for nephrolithiasis in asymptomatic primary hyperparathyroidism? *J Endocrinol Invest*. 2020; 43(5), 677-682.
 32. Peacock M. Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum. *J Bone Miner Res*. 2002; 17(suppl 2), N87–N94.
 33. Piovesan A, Molineri N, Casasso F, et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol*. 1999; 50, 321–328
 34. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease--a review. *Eur Heart J*. 2004; 20, 1776– 87
 35. Nilsson IL, Yin L, Lundgren E, et al. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in Europe--nationwide cohort analysis on mortality from non-malignant causes. *J Bone Miner Res*. 2002; 17 Suppl 2, N68-74.
 36. Yu N, Donnan PT, Flynn RW, et al. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 73, 30–34
 37. Brown SJ, Ruppe MD, Tabatabai LS. The Parathyroid Gland and Heart Disease. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2017; 13(2), 49-54. doi:10.14797/mdcj-13-2-49
 38. Hagström E, Hellman P, Larsson TE, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation*. 2009; 119(21), 2765-71.
 39. Buizert PJ, van Schoor NM, Simsek S, et al. PTH: a new target in arteriosclerosis? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(10), E1583-90.
 40. Farahnak P, Ring M, Caidahl K, et al. Cardiac function in mild primary hyperparathyroidism and the outcome after parathyroidectomy. *Eur J Endocrinol*. 2010; 163, 461–467.
 41. Ozdemir D, Kalkan GY, Bayram NA, et al. Evaluation of left ventricle functions by tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocrine*. 2014; 47(2), 609-17.
 42. Murray SE, Pathak PR, Pontes DS, et al. Timing of symptom improvement after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2013; 154, 1463–1469.
 43. Bargren AE, Repplinger D, Chen H, et al. Can biochemical abnormalities predict symptomatology in patients with primary hyperparathyroidism? *J Am Coll Surg*. 2011; 213, 410–414.
 44. Eigelberger MS, Cheah WK, Ituarte PH, et al. The NIH criteria for parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism: are they too limited? *Ann Surg*. 2004; 239, 528–535.
 45. Mihai R, Sadler GP. Pasiëka's parathyroid symptoms scores correlate with SF-36 scores in patients undergoing surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2008; 32, 807–814.
 46. Amstrup AK, Rejnmark L, Mosekilde L. Patients with surgically cured primary hyperparathyroidism have a reduced quality of life compared with population-based healthy sex-, age-, and season-matched controls. *Eur J Endocrinol*. 2011; 165, 753–760. [
 47. Leong KJ, Sam RC, Garnham AW. Health-related quality of life improvement following surgical treatment of primary hyperparathyroidism in a United Kingdom population. *Surgeon*. 2010; 8(1), 5–8
 48. Pasiëka JL, Parsons LL, Demeure MJ, et al. Patient-based surgical outcome tool demonstrating alleviation of symptoms following parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2002; 26, 942–949
 49. Webb SM, Puig-Domingo M, Villabona C, et al. PHPQoL validation group. Validation of PHPQoL, a Disease-Specific Quality-of-Life Questionnaire for Patients With Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(4), 1571-8

50. Wu JX, Yeh MW. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Diagnostic Pitfalls and Surgical Intervention. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016; 25(1), 77-90.
51. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(10), 3570-9.
52. Kandil E, Tufaro AP, Carson KA, et al. Correlation of plasma 25-hydroxyvitamin D levels with severity of primary hyperparathyroidism and likelihood of parathyroid adenoma localization on sestamibi scan. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 134, 1071-1075.
53. Shah VN, Shah CS, Bhadada SK, et al. Effect of 25 (OH) D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH) D, calcium and PTH levels: a meta-analysis and review of literature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80, 797-803
54. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99, 1072-80
55. Consensus Development Conference Panel: Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus Development Conference Statement. *Ann Intern Med* 1991; 114, 593-597.
56. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan Gel-H, et al: Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87, 5353-5361.
57. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr; Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94, 335-339.
58. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99, 3561-3569.
59. Silverberg SJ, Brown I, Bilezikian JP. Age as a criterion for surgery in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 2002; 113, 681-4.
60. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, et al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med*. 1999; 341, 1249-1255.
61. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93, 3462-3470.
62. Dy BM, Grant CS, Wermers RA, et al. Changes in bone mineral density after surgical intervention for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2012; 152, 1051-8.
63. Anagnostis P, Vaitis K, Veneti S, et al. Efficacy of parathyroidectomy compared with active surveillance in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled studies. *J Endocrinol Invest*. 2021; 44(6), 1127-1137.
64. Rao DS, Phillips ER, Divine GW, et al. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(11), 5415-22.
65. Christiansen P, Steiniche T, Brixen K, et al. Primary hyperparathyroidism: short-term changes in boneremodeling and bone mineral density following parathyroidectomy. *Bone*. 1999; 25, 237-244.
66. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92, 3114-3121.
67. Lundstam K, Heck A, Godang K, et al. Effect of surgery versus observation: skeletal 5-year outcomes in a randomized trial of patients with primary HPT (the SIPH study). *J Bone Miner Res*. 2017; 32, 1907-1914.
68. Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjær VG, et al. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2000; 321, 598-602.
69. Khosla S, Melton LJ, Wermers RA, et al. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res* 1999; 14, 1700-7.
70. Lundstam K, Heck A, Mollerup C, et al. SIPH Study Group. Effects of parathyroidectomy versus observation on the development of vertebral fractures in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(4), 1359-67.
71. Seib CD, Meng T, Suh I, et al. Risk of Fracture Among Older Adults With Primary Hyperparathyroidism Receiving Parathyroidectomy vs Nonoperative Management. *JAMA Intern Med*. 2022; 182(1), 10-18
72. Mollerup CL, Vestergaard P, Frøkjær VG, et al. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. *BMJ*. 2002; 325(7368), 807
73. Mollerup CL, Lindewald H. Renal stones and primary hyperparathyroidism: natural history of renal stone disease after successful parathyroidectomy. *World J Surg*. 1999; 23(2), 173-5; discussion 176
74. Islam AK, Holt S, Reisch J, et al. What Predicts Recurrent Kidney Stone after Parathyroidectomy in Patients with Primary Hyperparathyroidism? *J Am Coll Surg*. 2020; 231(1), 74-82.
75. Huang SY, Burchette R, Chung J, et al. Parathyroidectomy for nephrolithiasis in primary hyperparathyroidism: Beneficial but not a panacea. *Surgery*. 2022; 171(1), 29-34.
76. Tassone F, Guarnieri A, Castellano E, et al. Parathyroidectomy halts the deterioration of renal function in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100, 3069-73
77. Cassibba S, Pellegrino M, Giannotti L, et al. Silent renal stones

- in primary hyperparathyroidism: prevalence and clinical features. *Endocr Pract* 2014; 20, 1137–42.
78. Stefanelli T, Abela C, Frank H, et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: Implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82, 106– 12.
 79. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2016; 151(10), 959-968.
 80. Brito K, Edirimanne S, Eslick GD. The extent of improvement of health-related quality of life as assessed by the SF36 and PASEIKA scales after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism--a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2015; 13, 245-249.
 81. Vadhwana B, Currow C, Bowers D, et al. Impact on Quality of Life After Parathyroidectomy for Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Surg Res*. 2021; 261, 139-145.
 82. Ejlsmark-Svensson H, Sikjaer T, et al. Health-related quality of life improves 1 year after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: A prospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019; 90(1), 184-191.
 83. Somuncu E, Kara Y. The effect of parathyroidectomy on quality of life in primary hyperparathyroidism: evaluation with using sf-36 and phpqol questionnaire. *Endocr J*. 2021; 68(1), 87-93
 84. Espiritu RP, Kearns AE, Vickers KS, et al. Depression in primary hyperparathyroidism: prevalence and benefit of surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96, E1737–E1745.
 85. Kearns AE, Espiritu RP, Vickers Douglass K, et al. Clinical characteristics and depression score response after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019; 91(3), 464-470
 86. Yu N, Leese GP, Smith D, Donnan PT. The natural history of treated and untreated primary hyperparathyroidism: the parathyroid epidemiology and audit research study. *QJM*. 2011; 104(6), 513-21.
 87. Uludağ M, Aygün N. Primer Hiparparatiroidi: Klinik ve biyokimyasal bulguların güncel durumu. *Med Bull Sisli Etfal Hosp*. 2016; 50(3),171-180
 88. Khan AA, Bilezikian JP, Kung A, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(7), 3319–3325.
 89. Marcus R, Madvig P, Crim M, et al. Conjugated estrogens in the treatment of postmenopausal women with hyperparathyroidism. *Ann Intern Med*. 1984; 100, 633–640.
 90. Rubin MR, Lee KH, McMahon DJ, et al. Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88, 1174–1178.
 91. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, et al. Effect of hormone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996; 125, 360–368.
 92. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(1), 135-41.

BÖLÜM 15

HEREDİTER PRİMER HİPERPARATİROİDİ

Sibel GÜLDİKEN¹

Giriş

Primer hiperparatiroidi (PHPT) 6. dekada pik yapan, %90 sporadik olarak tespit edilen ve sık rastlanan endokrin hastalıklardandır. Vakaların yaklaşık %80'inde neden, soliter benign paratiroid adenomudur. PHPT'li vakaların %10'ununda ise, genetik ve herediter özellikler saptanır. Bu vakalarda sıklıkla paratiroid bezlerin tümünün etkilenmesi söz konusudur. Daha genç yaşta olan bu vakaların genelinde aile hikayesi mevcuttur. Ancak aile hikayesinin varlığı için detaylı bir sorgulama ve araştırma yapılmış olması gerekmektedir (1).

Sık görülen herediter formlarda [Multipl endokrin neoplazi (MEN) Tip 1, MEN 2A, MEN 4, hiperparatiroidizm - çene tümörü sendromu (HPT-ÇT)] PHPT' nin yanı sıra diğer endokrin ve endokrin dışı neoplaziler de görülebilmektedir. Daha nadir olarak herhangi bir sendromla ilişkili olmadan da [ailesel izole hiperparatiroidizm (AİHPT), ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (AHH), neonatal ciddi hiperpara-

tiroidizm (NCHPT) ve otozomal dominant ılımlı hiperparatiroidizm (ODIHPT)] görülebilir (2).

Son yıllarda, çok sayıda spesifik gen mutasyonlarının çeşitli kalıtsal PHPT tiplerinden sorumlu olduğu tespit edilmiştir (Tablo-1). Bugüne kadar, kalıtsal PHPT'ye yol açan 11 farklı patojenik gen tanımlanmıştır. Hastalık genellikle otozomal dominant geçişe bağlı olarak meydana gelir. Ancak tanımlanmamış genetik nedenler ve tanımlanmış genlerin penetransının ve ekspresyonunun çeşitliliği hakkındaki bilgilerin tam olmamasından dolayı bu hastalığın gerçek sıklığı bilinmemektedir (1,2).

Tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu (MEN 1, MEN 4, AİHPT, HPT-ÇT) ya da hücre çoğalmasını sağlayan onkogenlerin aktivasyonu (MEN 2A) veya parathormonun (PTH) sekresyonunu kontrol eden mekanizmadaki eşik değerlerin bozulması (AHH, ODIHPT, NCHPT) sonucunda gelişen PHPT'nin herediter formları aşırı ve uygun olmayan PTH sekresyonuna neden olur. Herediter primer hiperparatiroidinin (HPHPT) teşhisi uygun genetik testlerin uygulanması ile

¹ Prof. Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Endokrinoloji ve Metabolizma BD., sibel71@hotmail.com

mümkündür. Erken dönemde HPHPT' nin tanımlanması doğru klinik ve cerrahi yaklaşımın belirlenmesinde önem taşır (Tablo-2). Ayırıcı tanısı uygun şekilde yapılmayan ve doğrudan sporadik olarak kabul edilen vakalarda, hiperparatiroidinin (HPT) devam ettiği dirençli durumlar ya da nükslerle karşılaşmak mümkün olacaktır. Ayrıca herediter hastalığın varlığının tespit edilmesi yakın akrabalarının değerlendirilmesi açısından da önemlidir (3).

Günümüzde artan epidemiyolojik bilgilere, moleküler patojenezdeki ilerlemelere, paratiroid bezlerindeki tutulum özelliklerinin tespit edilebilmesine, cerrahi zamanlama ve seçeneklerindeki tecrübe artışına rağmen HPHPT varyantlarının tanınması halen tam yapılamamaktadır.

Multipl Endokrin Neoplazi 1

MEN 1, HPHPT'nin sendromik bir varyantıdır. Paratiroid bez, pankreas adacık ve anterior hipo-

fiz tümörleri ile karakterizedir. Ayrıca adrenokortikal tümörler, timus, akciğer ve midenin nöroendokrin tümörleri de saptanabilir. Endokrin hastalıklar dışında ise; anjiyofibroma, kollajenoma, lipoma, leiomyoma, menenjioma ve meme kanseri görülebilir. MEN 1 prevalansı 2-3/100.00 olup, cinsiyet farklılığı yoktur. Yaş, tümör tipi ve aile hikayesine göre sporadik endokrin tümürlü hastalarda MEN 1 riski önceden tahmin edilebilir. MEN 1 de saptanan PHPT daima benignedir. Ancak erken yaşta görülmesi nedeniyle morbiditede artışa neden olur (4).

Genetik Özellikler

MEN 1 otozomal dominant bir sendrom olup, 11. kromozomda (11q13) yer alan MEN 1 geninin germline mutasyonu sonucu gelişir. MEN 1 geni tümör supresör gen menin genini kodlamaktadır. Menin ağırlıklı olarak nuklear bir protein olup, birçok hücrel sinyal yolağının (Wnt/ β -katenin, hedgehog gibi) düzenlenmesinde rol oynar. Gü-

Tablo 1: Herediter hiperparatiroidide genetik sorunlar

	Gen/Protein	Kromozom	Germline mutasyon tipi
Sendromik formlar			
MEN 1	MEN1/Menin	11q13.1	İnaktive edici
MEN 2A	RET/c-RET	10q11.21	Aktive edici
MEN 4	CDKN1B, P27, KIP1	12p13.1	İnaktive edici
Hiperparatiroidizm-Çene tümörü sendromu	CDC73/parafibromin	1q31.2	İnaktive edici
Sendromik olmayan formlar			
Ailesel izole hiperparatiroidizm	MEN 1, CDC73, CASR, GCM2, CDKN1A, CDKN2B, CDKN2C	11q13.1, 1q31.2, 3q21.1, 6p24.2, 3q13.33-q21.1	İnaktive edici
Ailesel hipokalsürik hiperkalsemi Tip 1-3	CASR, GNA11, AP2S1/kalsiyum duyarlı reseptör	3q21.1, 19p13.3, 19q13.2-q13.3	İnaktive edici
Neonatal ciddi hiperparatiroidizm	CASR/ kalsiyum duyarlı reseptör	3q21.1	İnaktive edici
Otozomal dominant ılımlı hiperparatiroidizm	CASR/ kalsiyum duyarlı reseptör	3q13.3-q21.1	Atipik inaktive edici

Tablo 2: Hereditör hiperparatiroidilerin klinik bulguları					
	Başlangıç yaşı	Paratiroid tutulumu	Paratiroid patolojisi	İlave hastalıklar	Cerrahi yaklaşım
MEN 1	20-25	Çoklu bez hastalığı	Hiperplazi/ çoklu adenom	Hipofiz, gastroenteropankreatik, timüs, adrenal, meme tümörleri	Subtotal /total paratiroidektomi + otolog implant+ti-mektomi
MEN 2A	>30	Tek/çoklu bez hastalığı	Hiperplazi/ tek veya çoklu adenom	Meduller tiroid kanseri, feokromositoma	Tiroidektomi +selektif rezeksiyon
MEN 4	>35	Çoklu bez hastalığı	Hiperplazi/ tek veya çoklu adenom	Hipofiz, gastroenteropankreatik, timüs, adrenal tümörler	Subtotal /total paratiroidektomi + otolog implant+ti-mektomi
Hiperparatiroidizm-Çene tümörü sendromu	>30	Tek/çoklu bez hastalığı	Tek veya çoklu adenom (kistik)/ kanser	Çene tümörü, uterus ve renal tutulumlar	Subtotal /total paratiroidektomi, kanserde en block geniş rezeksiyon
Ailesel izole hiperparatiroidizm	-	Tek/çoklu bez hastalığı	Hiperplazi/ tek veya çoklu adenom	-	intraoperatif bulgulara göre
Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi	Doğumda	Çoklu bez hastalığı	Hiperplazi	-	Cerrahi yapılmaz
Neonatal ciddi hiperparatiroidizm	Doğumda	Çoklu bez hastalığı	Ciddi hiperplazi	-	Total paratiroidektomi
Otozomal dominant ilımlı hiperparatiroidizm	45	Tek/çoklu bez hastalığı	Hiperplazi/ tek veya çoklu adenom	-	intraoperatif bulgulara göre

nümüzde 1200'den fazla germline MEN 1 mutasyonu bildirilmiştir. Vakaların %10'unda de novo MEN 1 mutasyonu saptanmaktadır. Sporadik paratiroid adenomların da yaklaşık %35'inde MEN 1 geninin somatik inaktivasyonu tespit edilmiştir. Dolayısıyla bu durum MEN 1 geninin paratiroid tümörlerinin oluşumunda önemli bir rolü olduğunu göstermektedir (5).

Klinik bulgular

MEN 1 hastalarının %75-95'inde PHPT meydana gelmektedir. Genellikle MEN 1 sendromunun

ilk bulgusu olarak saptanır. Cinsiyet farkı yoktur. Genellikle 20-25 yaşlarında, paratiroid hiperplazisi veya birden fazla adenomun varlığı ile ortaya çıkar. 10 yaşından önce çok nadir görülür. Sıklıkla HPT'ye bağlı biyokimyasal tablo ilımlı düzeydedir ve vakalar genelde asemptomatiktir (6).

Hipofizer tümörlerin ise %15-55'ini prolaktinoma oluşturur. Sekresyon yapan ve yapmayan, çok odaklı gastroenteropankreatik tümörler (gastrinoma, insulinoma) vakaların %50'inde görülebilmektedir. Klinik tablonun yaşa bağlı penetransı 20'li yaşlarda %50, 40'lı yaşlarda %95'dir (7).

Teşhis

MEN 1 şüphesi taşıyan vakalara genetik test yapılması önerilmelidir. Eğer genetik mutasyon çocuk vakada tespit edilmişse, diğer aile üyelerinde de gerekli risk analizleri ve bilgilendirmeler yapıldıktan sonra genetik analizler yapılır. Vakanın birinci derece yakınlarında genin yarısı bulunduğu için, MEN 1 geninin de %50'ini taşıma riski vardır. İkinci ve üçüncü derece akrabalar ile 1/4 ve 1/8 oranında gen paylaşımı olduğu için, risk %25 ve %12,5 olarak saptanır.

Pratikte tanı, MEN 1 ile ilişkili endokrinopatilerden (paratiroid adenoma, gastroenteropankreatik endokrin tümörler, hipofizer adenom) en az ikisinin varlığı ile konulmaktadır. MEN 1 şüpheli hasta ise, MEN 1 ilişkili organların birinde çoklu tutulum olması ve/veya 30 yaşından daha gençlerde MEN 1 ile ilişkili hastalıklardan bir tanesinin olması olarak tanımlanmaktadır (8).

MEN 1 gen mutasyon analizinin;

1. Klinik olarak MEN 1 vakalarının teşhisini doğrulamak için,
2. MEN 1 şüpheli vakalarda,
3. MEN 1 gen mutasyonu varlığı ile doğrulanmış MEN 1 vakasının akrabalarında risk analizi ve genetik bilgilendirme yapıldıktan sonra,
4. MEN 1 gen mutasyonu saptanamayan veya uygulanamayan, klinik olarak yüksek şüpheli MEN 1 hastalarının akrabalarına risk analizi ve genetik bilgilendirme yapıldıktan sonra,

40 yaşından önce paratiroid adenomu tespit edilen, çoklu paratiroid bez tutulumu olan, dirençli veya tekrarlayıcı PHPT saptanan hastalarda, yapılması önerilir.

Cerrahi Tedavi

MEN 1 ile ilişkili PHPT'nin tedavisi halen net değildir. Semptomatik vakalarda, ciddi hiperkalsemi olanlarda ve/veya hedef organ hasarı gelişenlerde cerrahi önerilir. Genel olarak, MEN 1 vakalarında saptanan PHPT için cerrahi yaklaşım önerisi subtotal paratiroidektomi için bilateral boyun eksplorasyonudur. Bu yaklaşımda 3,5 paratiroid bezi çıkartılır ve normale yakın olan bezin yarısı işaretlenerek geride bırakılır. Sadece

3 bezin çıkarıldığı durumlarda kalıcı veya nüks oranı %15-70 olarak bildirilmiştir. Ayrıca cerrahi tedaviye %15 ektopik paratiroid olasılığı ve timik karsinoid tümör olasılığı nedeniyle, özellikle erkeklerde, timektominin de ilave edilmesi önerilmektedir. İntraoperatif PTH ölçümü tekrarlayan cerrahilerde cerrahi işlemi doğrulamak için kullanılabilir (9,10).

Total paratiroidektomi kalıcı ve tekrarlayan PHPT riskini azaltırken kalıcı hipoparatiroidiye neden olacaktır. Total paratiroidektomi ile önkolda brakiosefalik kasa ototransplantasyon yapılması kalıcı hipoparatiroidi için yüksek riskli, hipotetik olarak tekrarlayan PHPT için agresif bir seçenektir. Bu seçenek daha kolay operasyon imkanı sağlarken otograftın boyun bölgesine göre daha fazla doku reddi riskine yol açar. Bazı merkezlerin bu uygulamaya devam etmesine rağmen genel olarak MEN 1 hastalarında uygun bir yaklaşım olmadığı kabul edilmektedir (11).

Cerrahi strateji planlanırken uygulanan birçok görüntüleme yöntemi MEN 1 vakalarına ilk cerrahi yaklaşımda yeterli olamamaktadır. Kalıcı veya tekrarlayan PHPT vakalarında ilave görüntüleme tetkikleri gerekmektedir (12).

Bir diğer seçenek de, tek tarafın baskın olduğunu gösteren bulgular mevcut olduğunda unilateral boyun operasyonudur. Bu operasyonda ipsilateral olarak paratiroid bezleri alınırken, timusun bir bölümü de çıkartılır. Eğer ikinci bir operasyon gerekirse karşı taraf opere edilir. Bu cerrahi uygulama operasyon süresini kısaltmakta ancak intraoperatif PTH ölçümü yapılmazsa kalıcı veya tekrarlayan HPT'ye yol açabilmektedir.

Son seçenek, minimal invaziv cerrahi yöntemi ile görüntüleme teknikleri ile saptanan en büyük bezin çıkarılmasıdır. Genel olarak hastalığın doğasına ters olmasına rağmen, bu yöntem ile MEN 1 vakalarının büyük bölümünde rekürrens görülmemiştir. Bu yöntem tercih edildiğinde hastanın kalıcı veya tekrarlayan hastalık hakkında bilgilendirilmesi ve takiplerinde genişletilmiş ikinci bir operasyona ihtiyaç olabileceği hakkında bilgi verilmesi gerekmektedir (13). Dutch MEN 1 çalışmasında; subtotal paratiroidektomili vakala-

rın takibinde ekzon 2, 9 ve 10 da anlamsız veya çerçeve kayması mutasyonu olanlarda kalıcı veya tekrarlayıcı PHPT riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Gelecekte genotip alanındaki çalışmaların paratiroidektomi operasyonu seçenekleri hakkında belirleyici olması beklenmektedir (14).

Cerrahinin uygulanamadığı vakalarda serum kalsiyum düzeyinin kontrolü için kalsimimetikler kullanılabilir.

Multipl Endokrin Neoplazi 2

MEN 2A nadir genetik hastalıklardan olup, populasyondaki sıklığı 2,5/100.000'den daha azdır. Vakaların tümünde medüller tiroid kanseri, yaklaşık %50'inde feokromositoma ve %20-40'ında paratiroid bez tümörleri saptanmaktadır. MEN 2B'de ise, PHPT görülmemektedir. MEN 2 ilişkili hiperparatiroidinin, HPHPT sendromik varyantlarının sık görülmeyen tiplerinden olduğu kabul edilmektedir (15).

Genetik Özellikler

MEN 2A, RET proto-onkogenin germline aktive edici mutasyonuna bağlı olarak gelişen otozomal dominant bir sendromdur. Gen haritalamasında 21. ekzonda, 10q11.21 kromozomunda aktive edici mutasyon saptanmaktadır. Bu bölge hücre büyümesi ve farklılaşmasını sağlayan tirozin kinaz reseptörlerini (Ras/MAPK, PI3K/Akt, JNK, β -katenin/Wnt gibi) kodlamaktadır.

MEN 2'de genotip-fenotip ilişkisi mevcuttur. PHPT kodon 634 RET mutasyonunun varlığında görülmektedir. Hastaların daha az kısmında 609, 611, 618, 620, 790, 791 ve 804 kodonlarında da mutasyon saptanmıştır. Nadiren 630, 649, 768, 790, 804 kodonlarında da mutasyon olabilir. 883, 913 ve 922 kodonlarında (MEN 2B) ise, mutasyon saptanmaz. Genetik anormallikler ve PHPT ciddiyeti arasında genotip-fenotip ilişkisi bulunmamaktadır (5,16).

Klinik Bulgular

Sporadik vakalara göre PHPT vakaları MEN 2 grubunda daha genç yaşta (35-41 yaş) saptanır. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere göre artmıştır.

PHPT sıklıkla ılımlı bir klinik seyir gösterir. Vakaların %42-84'ü asemptomatiktir (16).

PHPT, MEN 2A vakalarının %75-85'inde karakteristik olarak, medüller tiroid kanseri ve/veya feokromositoma ile eş zamanda saptanır. Vakaların %4-8'inde ise MEN 2'nin ilk bulgusu olarak tespit edilir (15,16).

MEN 1'de olduğu gibi MEN 2'de de PHPT'ye ait anatomik-patolojik tanı koydurucu özellikler bulunmamaktadır. Paratiroid çoklu bez tutulumunun daha az sıklıkla görüldüğü ve etkilenen bezlerin daha küçük olduğu bildirilmektedir. Vakaların %27-54'ünde tek adenom, %1-17'inde çift adenom bulunmaktadır. Vakaların yarısında dört paratiroid bezinde de diffüz hiperplazi saptanmaktadır. Yine vakaların %15.7'inde ektopik ve %8,6'ında fazla sayıda paratiroid bez görülebilir (16,17).

Teşhis

Medüller tiroid kanseri ve/veya feokromositoma ile takipli hastalarda klinik olarak MEN 2'den şüphelenmeli, PHPT açısından tetkik edilmelidir. Teşhis RET mutasyon analizi ile doğrulanmalıdır.

RET genetik taraması, bireysel veya ailesel olarak medüller tiroid kanseri hikayesi olanlarda, feokromositoma veya sporadik olmayan (genç yaş, çoklu paratiroid bez tutulumu, ailesel PHPT) PHPT durumunda önerilmelidir. RET mutasyonu 634 olanlar 11 yaşında, diğer RET mutasyonu (kodon 609-620) olanlar 16 yaşında PHPT açısından değerlendirilmelidir (15,16).

Cerrahi Tedavi

MEN 2 ilişkili PHPT için tedavi cerrahidir. Cerrahi tedavi uygulamayan, kalıcı veya tekrarlayan PHPT vakalarında medikal tedavi düşünülebilir. Asemptomatik vakalarda, medüller tiroid kanseri için tiroidektomi uygulanırken, tekrarlayan operasyonlardan ampirik olarak kaçınmak için büyümüş paratiroid bezleri de çıkartılabilir. Tiroidektomi öncesi paratiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve intraoperatif paratiroid bezlerinin incelenmesi cerrahi yöntemin belirlenmesinde önemli olacaktır. Vakaların %42-60'unda selektif rezeksiyon, %22-39'unda subtotal parati-

roidektomi, %11-17'inde total paratiroidektomi uygulanmaktadır (18).

Çoğu otör konservatif yaklaşımdan yana olup, total paratiroidektomi tercih etmemektedir. Sadece büyük olan paratiroid bezinin selektif olarak çıkarılması ve tiroidektomi esnasında devaskülarize normal görünümlü bezlerin otograftı da uygulanmaktadır. Medüller tiroid kanseri nedeniyle tiroidektomi olacak vakalarda, eğer dört bezde de büyüme varsa total veya subtotal paratiroidektomi ve ototransplantasyon seçeneği uygulanabilir (15-18).

Tiroidektomi esnasında PHPT'si olmayan vakalarda profilaktik paratiroidektomi yapılmamalıdır. Aile hikayesi veya mutasyon sonuçları bilinen vakalarda komplikasyon olarak normal paratiroid bezi devaskülarize olursa önkola veya sternokleidomastoid kasına otograflama yapılabilir. Çocuklarda da endikasyon erişkinlerde olduğu gibidir (18).

Sonuçta karar verirken, asemptomatik ılımlı bir rekürren PHPT'nin yönetiminin kalıcı hipoparatiroidiye göre daha kolay olduğu akılda tutulmalıdır.

Bir diğer konuda timektomidir. Bu konu ile ilgili çalışmalarda MEN 2A vakalarında timektomi önerisi bulunmamaktadır. Sadece çoklu paratiroid bezi tutulumu olan hastalarda potansiyel ektopik veya sayıca fazla paratiroid bezlerinin hedeflendiği durumlarda timektomi önerilmektedir (19).

Rutin olmamakla birlikte bir başka tedavi seçeneği kriyoterapidir. Birkaç merkezde uygulanan bu yöntem tekrarlayan cerrahi işlemler yerine tercih edilebilir.

İntraoperatif hızlı PTH ölçümü de tüm bezlerin çıkarıldığı cerrahilerde kullanılabilir. Ayrıca tekrarlayan operasyonlarda da hızlı PTH ölçümünün kullanılması uygun olacaktır (12).

Preoperatif lokalizasyon çalışmaları MEN 2A'nın başlangıç cerrahisinin belirlenmesinde sınırlı role sahiptir. MIBI sintigrafi ektopik paratiroid bezlerinin saptanmasında yeterince yardımcı olmayabilir.

MEN 2A ilişkili PHPT için literatürde kür oranı yüksek olarak (%77-100) belirtilmesine rağmen %20 kalıcı hipoparatiroidi, %3-11 kalıcı PHPT görüldüğü bildirilmiştir. Özellikle medüller tiroid kanseri için düzey VI lenf bezi diseksiyonu yapılanlarda hipoparatiroidi oranı artar (18,19). Medüller tiroid kanseri için tiroidektomi öncesi feokromositoma varlığı da araştırılmalıdır.

Multipl Endokrin Neoplazi 4

MEN 4, HPHPT'nin sendromik bir varyantıdır. 2002 yılında Fritz tarafından MEN X olarak tanımlanmıştır. Feokromositoma (%100), çoklu paraganglionoma, bilateral tiroid C hücre neoplazisi, çoklu paratiroid bezi hiperplazisi (>%90), hipofizer adenom (%100) ve bilateral katarakt ile karakterizedir. Lezyonlar MEN 1 ve MEN 2 üzerine ilave olmuş olabilir ancak etkilenen vakalarda hem RET hem de MEN 1 geni saptanmamaktadır. 2006 yılında CDKN1B geni mutasyonu tanımlanmıştır. Oldukça nadir bir hastalıktır, literatürde 15 vaka yayınlanmıştır. MEN 1 mutasyonu olmayanların %1.5-3.7'inde MEN 4 saptanabilir (20,21).

Genetik özellikler

MEN 4, kromozom 12p13 de yer alan CDKN1B geninin otozomal dominant mutasyonu sonucunda gelişir. Bu gen 198 aminoasitli p27 (Kip 1) proteinini kodlamaktadır. Bu protein siklin/siklin-bağımlı kinaz inhibitörlerinin KIP/CIP ailesinden olup, hücre siklusunun G1 fazından S fazına geçişini düzenler. Menin ve RET, doku-spesifik hücre proliferasyonunu düzenleyen p27-bağımlı yolağın komponentlerindedir. 2014 yılının sonunda 9 farklı germline mutasyon saptanmıştır. CDKN1B'nin inaktive edici mutasyonu sonucunda p27-bağımlı hücre siklusu inhibe olur. Siklin genlerindeki ilave mutasyonlar da araştırılmaktadır (22,23).

Klinik bulgular

Literatürde MEN 4 hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Bildirilen tüm vakalar kadın olup, sadece bir asemptomatik erkek vaka sunulmuştur. Klinik bulguların başlangıç yaşı 36-79 yaş arası

olup, MEN 1'e göre 20 yıl daha geçtir. Özellikle menopoz döneminde PHPT penetransı oldukça yüksek (%81) olarak saptanmıştır ve genellikle ilk endokrinopati olarak tespit edilmiştir. Çoğu vaka da çoklu paratiroid bez tutulumu vardır. Hipofizer adenoma ikinci sıklıkla (%46) rastlanmaktadır. Genellikle adenomlar nonfonksiyoneldir. Gastrik ve bronş karsinoidleri, duodeno-pankreas nöroendokrin tümörleri ve serviks, testiküler kanser, adrenal tümörler, renal anjiomiyolipomlar ratlanan diğer tümörlerdir. MEN X ratlarında tespit edilen MEN 2 ile ilişkili olmayan tümörler (feokromositoma, paraganglionoma, medüller tiroid neoplazisi) MEN 4 vakalarında tespit edilmiştir. Genotip-fenotip ilişkisi kurulamamıştır (23,24).

Teşhis

MEN 1 fenotipi olan ancak MEN 1 gen mutasyonu olmayan vakalarda MEN 4'ten şüphe edilmelidir. Bu vakalarda genetik inceleme yapılması uygun olacaktır.

Cerrahi Tedavi

Az miktarda vaka sayısı olmasından dolayı kabul edilmiş cerrahi yaklaşım seçeneği yoktur. Total paratiroidektomi, timektomi ve önkola subkutanöz paratiroid ototransplantasyonu tedavi için önerilir (23).

Hiperparatiroidizm-Çene Tümörü Sendromu

HPT-ÇT sendromu, nadir görülen otozomal dominant bir sendrom olup, tam olmayan geçiş özelliği ve değişken ekspresyon özelliği ile karakterizedir. Erken yaşlarda bir veya birden çok paratiroid bezinde tümör gelişmekte, çoğunluğu karsinom ve atipik adenom olarak saptanmaktadır. Mandibula veya maksillada ossifiye fibromalar, uterus tümörü ve daha az sıklıkla böbrek lezyonları eşlik eder. Günümüzde yaklaşık 100 aileden 300'e yakın vaka bildirilmiştir. Bu sendrom ilk defa 1990 yılında tanımlanmış, ancak genetik sonucu 2002 yılında saptanabilmiştir. Bu nedenle gerçek sıklık bilinmemektedir (25,26).

Genetik Özellikler

HPT-ÇT sendromu, CDC73 tümör supresör geninde germline inaktive edici mutasyon sonucunda gelişir. Bu gen antiproliferatif özellik gösteren parafibromini kodlamaktadır. Parafibromin ekspresyon kaybı HPT-ÇT sendromunda saptanan adenomlarda gösterilmiş olup, sporadik paratiroid kanserlerinde de somatik CDC73 mutasyonları saptanmıştır. Günümüzde CDC73 mutasyonları için genotip-fenotip ilişkisi kurulamamıştır. Ancak "yanlış anlamlı" mutasyonların tipik ailesel izole hiperparatiroidinin özelliklerini göstermeksizin bu hastalık ile ilgili olabileceği ileri sürülmektedir. Bu mutasyonlar parafibrominin ağır hasarına yol açarak HPT-ÇT sendromuna neden olabilir (27,28).

Klinik Bulgular

PHPT, HPT-ÇT sendromunun ana bulgusudur. Mutasyonu taşıyanların tümünde görülür. PHPT yaşla artış gösterir ve tipik olarak erken çocukluk döneminde görülür. Paratiroid kanserinin saptandığı en erken yaş ise 20 olarak bildirilmiştir. Nadiren 6. dekada kadar vakaların saptanması gecikebilir. PHPT genellikle ılımlı seyredir. Ancak paratiroid kanseri ağır hiperkalsemiye yol açabilir. Bu sendromda görülen PHPT genellikle tek, benign paratiroid adenomuna bağlı olarak gelişir. Sıklıkla kistik veya atipik histolojik bulgular görülür. Diğer ailesel formların aksine, paratiroid kanseri görülme sıklığı %21.6'dır. Başlangıçta çoklu paratiroid bez tutulumu vakaların %20'inde görülür. Genellikle tek bezde saptanır (%76). Çoklu bez tutulumunun düşük olması CDC73 germline mutasyonlarının neoplastik progresyona zemin hazırladığını göstermektedir (29).

Çene tümörü, vakaların az bir bölümünde (%30,5) görülür. Mandibulada ve maksillada ossifiye fibromalar, palpe edilebilir kitlelere neden olur. Benign olmasına rağmen, bu tümörler normal diş yapısını bozabilir ve kozmetik sorunlara neden olabilir. Tümörler genellikle bilateral ve multifokaldır. Radyolojik olarak saptanabilirler ve yaşamın 3. dekadından önce gelişirler. Mutlaka paratiroidektomiye yanıt veren Brown tümöründen ayırt edilmelidirler (30).

Çeşitli endokrin dışı tümörler de bu sendroma eşlik edebilir. Vakaların %57.3'ünde uterusun tutulumu söz konusudur. Uterusta leiomyomlar, endometrial hiperplazi ve adenomiyosis görülebilir. Ayrıca daha az sıklıkla adenosarkomlar, adenofibromalar, adenomiyomatoz polipler saptanabilir. İlginç olarak, bu tümörlerin çoğu mezodermal kökenli Müllerian kanaldan gelişmektedir. Uterus poliplerinde parafibromin ekspresyonunun olmaması CDCD73 mutasyonlarının HPT-ÇT sendromundaki patogenetik rolünü ortaya koymaktadır (30).

HPT-ÇT sendromlu vakaların %13,3'ünde böbrek tutulumu da olabilmektedir. Hamartomlar, polikistik hastalık, Wilms tümörü, adenokarsinomlar bildirilmiştir. Kistik yapıların solid tümörlerle ilişkili olduğu görülmüştür. Histolojik olarak karışık epiteliyal-stromal tümörler veya yetişkin mezoblastik nefroma veya hamartom benzeri tümörlerdir. Ayrıca pankreatik adenokarsinom, testiküler miks germ hücreli tümörler, tiroid ve kolon karsinomları bildirilmiştir (29,30).

Teşhis

HPT-ÇT sendromu tanısı için genetik testler yapılmalıdır. CDCD73 gen analizi kistik, atipik ve/veya malign paratiroid histolojisi olan PHPT'de, maksilla veya mandibulanın ossifiye fibroması olan çocuklarda, nükleer parafibromin boyamasının olmadığı paratiroid tümürlü PHPT vakalarında, 40 yaş öncesi başlayan PHPT'si olanlarda ve nüks vakalarda yapılması uygundur.

İlk teşhis sonrasında hastalığın yayılımı son organ hasarı ile değerlendirilmelidir. Çene tümörleri için panoramik radyolojik görüntülemeyle, böbrek ve uterus tutulumları ultrasonografi veya MRI ile incelenmelidir (31,32).

Cerrahi Tedavi

HPT-ÇT sendromunda PHPT için optimal cerrahi yaklaşım halen tartışmalıdır. Geniş paratiroid cerrahisi (boynun bilateral eksplorasyonu ve subtotal paratiroidektomi veya total paratiroidektomi ile ototransplantasyon) geçmişte çoklu bez tutulumu ve malignite riski açısından önerilmiştir. Ototransplantasyon paratiroid kanser hücrelerinin

ekilmesi ve yayılması açısından riskli bir işlemdir. Yakın zamanda kalıcı hipoparatiroidi riskini azaltmak amacıyla, sık tek bez tutulumu, düşük paratiroid kanser riski ve başlangıçta senkron çoklu bez tutulumu nedeniyle daha kısıtlı yaklaşımlar önerilmektedir. Preoperatif tetkiklerde tek bez tutulumu saptanmışsa, paratiroid kanseri dışlanıyorsa sporadik PHPT vakalarında olduğu gibi selektif paratiroidektomi önerilebilir. Bu yöntem hipoparatiroidi riskini azaltması ve minimal doku hasarı yapması nedeniyle nüks vakalarında önerilebilir. Her 6 ayda bir vaka klinik ve laboratuvar tetkikleriyle değerlendirilmelidir. Paratiroid kanseri şüphesi durumunda ipsilateral tiroid lobunun en-block rezeksiyonu, komşu yumuşak dokuların ve mümkünse omolateral paratiroid bezinin çıkarılması uygun olacaktır. Bu sayede yayılım önenebilir. Lenf bezi tutulumu şüphesinde santral bezler çıkarılmalıdır (33).

Ailesel İzole Hiperparatiroidizm

AİHPT, sendromik olmayan, HPHPT'nin sık olmayan formlarındandır. Erken dönemde gelişen ailesel PHPT ile karakterizedir. Ancak diğer endokrin bulgular eşlik etmez. Bu tablonun sıklığı bilinmemektedir (34).

Genetik Özellikler

AİHPT otozomal dominant geçişli herediter bir hastalıktır. Ancak spesifik gen tespit edilememiştir. Bu nedenle tanı için genetik testler ile diğer hastalıklar dışlanmalıdır. Bu nedenle MEN 1, CASR ve CDC73 mutasyonları incelenmeli, aile hikayesi sorgulanmalıdır (1).

Cerrahi Tedavi

Bu olgularda önerilen bir cerrahi tedavi seçeneği yoktur. İntraoperatif dört bezin gözlemine dayalı olarak cerrahi yaklaşımın belirlenmesi önerilmektedir (35).

Ailesel Hipokalsiürik Hiperkalsemi

AHH, otozomal dominant olarak geçiş gösteren, sendromik olmayan bir tablodur. Çoğu vakada kalsiyum duyarlı reseptörü (CASR) kodyalan

genin inaktive mutasyonu sonucu fosfor-kalsiyum metabolizmasının regülasyonunda bozulma meydana gelir. Bu durum yaşam boyu ılımlı hiperkalsemi, artmış PTH düzeyleri ve düşük idrar kalsiyum atılımıyla karakterizedir. Tipik olarak hastalarda D vitamini normal bulunur ve kemik mineral dansitesi etkilenmemiştir (36).

AHH'nin 3 genetik tipi vardır. Tip 1 vakaların %65'inde görülür. CASR geni ile ilişkili kromozom 3:3q21.1 de inaktive edici mutasyon mevcuttur. Bu reseptörün fonksiyon kaybı paratiroid ve böbrek hücrelerinin kalsiyuma karşı duyarlılığını azaltır ve hiperkalsemik durum normal olarak algılanır. Tip 1, neonatal dönemde ciddi HPT'ye neden olması ve yaşamı tehdit etmesinden dolayı klinik öneme sahiptir Geriye kalan %35 vakada kromozom 19 da, GNA11 (19p13.3) mutasyonu (Tip 2) ve daha nadiren AP2S1 (19q13.2-q13.3) mutasyonu (Tip 3) mevcuttur. Bu hastalığın seyri sırasında oldukça nadir olarak CASR'e karşı otoantikor gelişimi de gösterilmiştir. Tip 2 AHH'de hipokalsiüri tipiktir. Tip 3 de ise, orta düzeyde hipofosfatemi tabloya eşlik eder (36,37).

Genel olarak paratiroid cerrahları vakaların %2'sinden sorumlu olan AHH'ye dikkat etmelidir. Bu nedenle paratiroid cerrahisi uygulanmadan önce bu durum ekarte edilmelidir. Normal veya hafif artmış PTH, rölatif hipokalsiüri ve normal serum fosfat düzeylerinin yanı sıra ılımlı hiperkalsemi varlığı dikkat çekicidir (38). AHH ile PHPT ayrımı için aşağıdaki formül kullanılmalıdır (39).

$$\text{İdrar Kalsiyumu (mmol/l)} \times [\text{Serum Kreatinini (umol/l)} / 1000]$$

Serum kalsiyum (mmol) x İdrar kreatinini (mmol/l)

Kalsiyum-kreatinin klirensi değeri <0,01 AHH için tanısaldır. Ancak vakaların %65'ini kapsar. Bu formül PHPT vakalarının %4'ünün yanlışlıkla AHH tanısı almasına neden olur. Bu nedenle her hastada kliniğin dikkatli şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir (39).

Cerrahi sonrasında hiperkalsemi devam ederse veya çıkarılan paratiroid bezlerinin tümü nor-

mal veya hafif hiperplastik ise özellikle AHH düşünülmelidir.

AHH tanısı konduğunda, birinci derece akrabalarda da serum kalsiyum düzeyi araştırılmalıdır. Hiperkalsemi saptanırsa CASR gen mutasyonu analizi yapılmalıdır. Ancak mutasyonun yokluğu AHH tanısını dışlamaz. Vakaların %30'unda gen mutasyonu olmayabilir. AHH benign bir tablo olduğu için prenatal incelemeye gerek yoktur. De novo mutasyonlar da sık tanımlandığı için CASR geni aile öyküsü olmasa da tipik klinik bulguların olduğu durumlarda bakılması uygundur.

AHH genellikle asemptomatiktir. Bu nedenle tedavi gerektirmez. Genelde iyatrojenik sorunlar söz konusudur. Bu tabloda görülen hiperkalsemi, diüretik ve bifosfonatlara yanıt vermez, cerrahi faydasızdır. Çok yüksek serum kalsiyum düzeyi veya pankreatit atağı olanlarda total paratiroidektomi önerilebilir. Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi gebelerde fetüste ciddi hipokalsemi ve neonatal tetaniye yol açabileceği için araştırılması gerekir. Anne ve babanın her ikisinin de AHH olduğu yenidoğanlarda kalsiyum düzeyleri yaşamın ilk günlerinde dikkatli takip edilmelidir. Bu hastalık yaşam beklentisini kısaltmaz ve stabil seyre sahiptir (40).

Neonatal Ciddi Hiperparatiroidizm

NCHPT, AHH'nin nadir bir durumudur. Doğumun ilk günlerinde ortaya çıkar. Tanı konamazsa veya yeterli tedavi edilemezse yenidoğanların yarısında mortaliteye neden olur.

NCHPT, AHH gibi CASR genindeki fonksiyon kaybına yol açan mutasyon ile ilgilidir. Heterozigot inaktive CASR gen mutasyonu AHH ve ılımlı hiperkalsemiye yol açarken, NCHPT homozigot durumlarda ortaya çıkar. Bazı vakalarda tek bir anormal allel mevcut olup, ağır fenotipten sorumludur (41).

NCHPT, yaşamın ilk 6 ayında hipotoni, intestinal dismotilite, ağır hiperkalsemiye bağlı gelişme geriliği, iskelet demyelinizasyonu, kırıklar ve solunum güçlüğü ile karakterizedir. Biyokimyasal olarak fraksiyone üriner kalsiyumun düşük olması ve yüksek PTH düzeyleri ile ilişkilidir. Hastalık

yaşamı tehdit eden hiperkalsemiye yol açabileceğinden intavenöz izotonik ve bifosfonat ile tedavi edilmelidir. Ardından total paratiroidektomi acilen planlamalıdır. Tipik olarak patolojide ağır hiperplastik paratiroid bezleri saptanır. Yakın zamanda NCHPT vakalarının bazılarında kalsimimetik tedavi denenmektedir (42).

Otozomal Dominant İlimli Hiperparatiroidizm

ODIHPT, herediter PHPT'nin sendromik olmayan bir varyantıdır. AİHPT ile benzerlik gösterir. CASR'ün intrastoplasmik kısmında izole inaktivasyon mevcuttur. Ancak fenotipte rölatif hipokalsiüri, hipomagnezemi ve nefrolitiasis yoktur. Tedavisi paratiroidektomidir (43).

KAYNAKLAR

- Giusti F, Cavalli L, Cavalli T, et al. Hereditary Hyperparathyroidism Syndromes. *Journal of Clinical Densitometry Assessment of Skeletal Health*. 2013;16(1):69-74.
- Iacobone M, Carnaille B, Palazzo FF, et al. Hereditary hyperparathyroidism-a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2015;400:867-886.
- Tonelli F, Marcucci T, Giudici F, et al. Surgical approach in hereditary hyperparathyroidism. *Endocrine Journal*. 2009;56(7):827-841.
- Brandi ML, Agarwal SK, Perrier ND, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: Latest Insight. *Endocrine Reviews*. 2021;42:133-170.
- Newey PJ. Clinical genetic testing in endocrinology: Current concepts and contemporary challenges. *Clinical Endocrinology*. 2019;91:587-607.
- Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Endocrine Society. J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(9): 2990-3011.
- Al-Salameh A, Cadiot G, Calender A, et al. Clinical aspects of multiple endocrine neoplasia type 1. *Nature Reviews Endocrinology* 2021;17:207-224.
- Roijers JF, de Wit MJ, van der Luijt RB, et al. Criteria for mutation analysis in MEN 1-suspected patients: MEN 1 case-finding. *European Journal of Clinical Investigation* 2000;30:487-492.
- Hubbard JGH, Sebag F, Maweja S, et al. Subtotal parathyroidectomy as an adequate treatment for primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1. *Archives of Surgery*. 2006;141:235-239.
- Versnick M, Popadich A, Sidhu S, et al. Minimally invasive parathyroidectomy provides a conservative surgical option for multiple endocrine neoplasia type 1-primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2013;154(1):101-105.
- Schreinemakers JM, Pieterman CR, Scholten A, et al. The optimal surgical treatment for primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a systematic review. *World Journal of Surgery* 2011;35(9):1993-2005.
- Mihai R, Barczynski M, Iacobone M, et al. Surgical strategy for sporadic primary hyperparathyroidism an evidence-based approach to surgical strategy, patient selection, surgical access, and reoperations. *Langenbeck's Archive of Surgery* 2009;394(5):785-798.
- Versnick M, Popadich A, Sidhu S, et al. Minimally invasive parathyroidectomy provides a conservative surgical option for multiple endocrine neoplasia type 1-primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2013;154(1):101-105.
- Pieterman CR, van Hulsteijn LT, den Heijer M, et al. Primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a cohort study with longterm follow-up on preferred surgical procedure and the relation with genotype. *DutchMEN1 Study Group. Annals of Surgery* 2012;255(6):1171-1178.
- Raue F, Frank-Raue K. Update multiple endocrine neoplasia type 2. *Familial Cancer* 2010;9(3):449-457.
- Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. The American Thyroid Association Guidelines task force on medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25(6):567-610.
- Herfarth KK, Bartsch D, Doherty GM, et al. Surgical management of hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Surgery*. 1996;120(6):966-973.
- Kraimps JL, Denizot A, Carnaille B, et al. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type IIa: retrospective French multicentric study. Groupe d'Etude des Tumeurs à Calcitonine (GETC, French Calcitonin Tumors Study Group), French Association of Endocrine Surgeons. *World Journal of Surgery* 1996;20(7):808-812.
- O'Riordain DS, O'Brian T, Grant CS, et al. Surgical management of primary hyperthyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1 and type 2. *Surgery*. 1993;114:1031-1039.
- Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Molecular and Cellular Endocrinology* 2014;386(1-2):2-15.
- Molatore S, Marinoni I, Lee M, et al. A novel germline CDKN1B mutation causing multiple endocrine tumors: clinical, genetic and functional characterization. *Human Mutation* 2010;31(11): E1825-835.
- Marinoni I, Pellegata NS. p27kip1: a new multiple endocrine neoplasia gene? *Neuroendocrinology* 2011;93(1):19-28.
- Tonelli F, Giudici F, Giusti F, et al. A heterozygous frameshift muta-

- tion in exon 1 of CDKN1B gene in a patient affected by MEN4 syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 2014;171(2):K7–17.
24. Pellegata NS. MENX and MEN4. *Clinics* 2012;67(1):13–18.
 25. Jackson CE, Norum RA, Boyd SB, et al. Hereditary hyperparathyroidism and multiple ossifying jaw fibromas: a clinically and genetically distinct syndrome. *Surgery* 1990;108:1006–1012.
 26. Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nature Genetics* 2002;32:676–680.
 27. Masi G, Barzon L, Iacobone M, et al. Clinical, genetic, and histopathologic investigation of CDC73-related familial hyperparathyroidism. *Endocrine Related Cancer* 2008;15:1115–1126.
 28. Mizusawa N, Uchino S, Iwata T, et al. Genetic analyses in patients with familial isolated hyperparathyroidism and hyperparathyroidism-jaw tumour syndrome. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 2006;65:9–16.
 29. Frank-Raue L-BG, Lorenz A, Rondot S, et al. Hereditary variants of primary hyperparathyroidism. MEN1, MEN2, HPT-JT, FHH, FIHPT. *Dtsch Med Wochenschr*. 2011;136(38):1889–1894.
 30. Kutcher MR, Rigby MH, Bullock M, et al. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Head Neck* 2013;35(6):E175–177.
 31. Shattuck TM, Valimaki S, Obara T, et al. Somatic and germline mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2003;349:1722–1729.
 32. Howell VM, Haven CJ, Kahnoski K, et al. HRPT2 mutations are associated with malignancy in sporadic parathyroid tumours. *Journal of Medical Genetics* 2003;40:657–663.
 33. Iacobone M, Barzon L, Porzionato A, et al. The extent of parathyroidectomy for HRPT2-related hyperparathyroidism. *Surgery*. 2009;145:250–251.
 34. Simonds WF, James-Newton LA, Agarwal SK, et al. Familial isolated hyperparathyroidism: clinical and genetic characteristics of 36 kindreds. *Medicine (Baltimore)* 2002;81(1):1–26.
 35. Carling T, Udelsman R. Parathyroid surgery in familial hyperparathyroid disorders. *J Internal Medicine* 2005;257:27–37.
 36. Hannan FM, Thakker RV. Calcium-sensing receptor (CaSR) mutations and disorders of calcium, electrolyte and water metabolism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013;27(3):359–371.
 37. Varghese J, Rich T, Jimenez C. Benign familial hypocalciuric hypercalcaemia. *Endocrine Practice* 2011;17(1):13–17.
 38. Egbuna OI, Brown EM. Hypercalcaemic and hypocalcaemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2008;22:129–148.
 39. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, et al. Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 2008;69(5):713–720.
 40. Gunn IR, Gaffney D. Clinical and laboratory features of calcium-sensing receptor disorders: a systematic review. *Annals of Clinical Biochemistry* 2004;41:441–458.
 41. Lietman SA, Tenenbaum-Rakover Y, Jap TS, et al. A novel loss-of-function mutation, Glu459Arg, of the calcium-sensing receptor gene associated with apparent autosomal recessive inheritance of familial hypocalciuric hypercalcemia. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2009;94:4372–4379.
 42. Waller S, Kurzwinski T, Spitz L, et al. Neonatal severe hyperparathyroidism: genotype/phenotype correlation and the use of pamidronate as rescue therapy. *European Journal of Pediatrics* 2004;163:589–594.
 43. Carling T, Szabo E, Bai M, et al. Familial hypercalcemia and hypercalciuria caused by a novel mutation in the cytoplasmic tail of the calcium receptor. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(5):2042–2047.

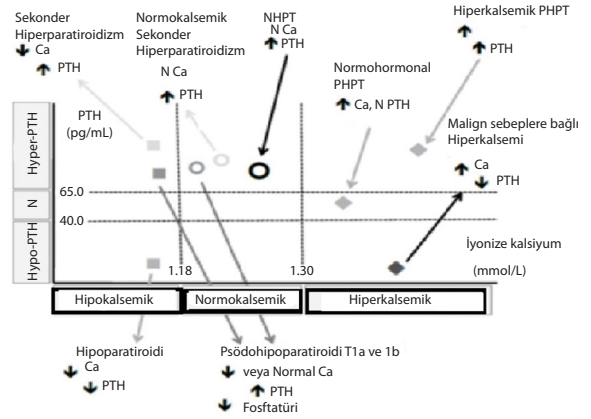
BÖLÜM 16

NORMOKALSEMİK PRİMER HİPERPARATIROIDİZM

■ Şefika Burçak POLAT¹
■ Ahmet DİRİKOÇ²

Giriş

Parathormon (PTH) kemik metabolizmasının majör regülatör hormonudur. Eskiden sadece hiperkalsemi ayırıcı tanısında kullanılan PTH ölçümü günümüzde osteoporoz ve metabolik kemik hastalıklarının ayırıcı tanısında “normokalsemik” durumlarda da ölçülmektedir. Primer hiperparatiroidizm (PHPT) bir veya daha fazla paratiroid bezinden otonom PTH salgılanması ile ilişkilidir ve klinik prezantasyon geniş bir spektruma dağılır(1). Bu spektrum içerisinde bulunan “normokalsemik hiperparatiroidizm” tanımlaması ilk defa 2009 yılında 3. Enternasyonal Asemptomatik Primer Hiperparatiroidizm Çalıştayında yapılmıştır(1). Paratiroid hastalıklarının spektrumu Şekil 1’de özetlenmiştir. Bu zamana kadar Normokalsemik Primer Hiperparatiroidi (NPHPT) prevalansı ve olası komplikasyonları ile ilgili birçok çalışma yayınlanmış olsa da takip ve tedavi ile ilgili bir rehber yayınlanmamıştır çünkü verilerinin geldiği kohortlar sıkı tanı kriterlerinin uygulanmadığı retrospektif çalışmalara aittir(2,3).



Şekil 1. Paratiroid hastalıklarının spektrumu şekilde özetlenmiştir. Normo, hipo ve hiperkalsemik bozukluklar

Tanım ve Ayırıcı Tanı

Tanım

2014’de yayınlanan 4. Enternasyonal asemptomatik PHPT Çalıştayına göre NPHPT 3- 6 ay ara ile en az üç kez ölçülmüş persistan normal iyonize veya total kalsiyum (Ca) ile birlikte yüksek PTH

¹ Doç. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma BD., burcakugurlu@gmail.com

² Prof. Dr. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma BD., avector21@yahoo.com

düzeyinin olması ve PTH yüksekliğini açıklayacak sekonder sebeplerin (diüretik, lityum, denosumab, bisfosfonat, antikonvülzan, D vitamini eksikliği, kronik böbrek hastalığı, hiperkalsiüri veya malabsorbsiyonla giden gastrointestinal sistem hastalıkları) dışlanması ile konulur(4). Bazı otörler kalsiyum düzeyinin açken bakılmasını önermektedir. Total kalsiyum bakılıyor ise mutlaka albümine göre düzeltilmiş kalsiyum hesaplanmalıdır(3,5). Serum PTH'nun normal düzeyi ile ilgili kesim noktaları hastanın yaşına, 25OH vitamin D düzeyine, glomerüler filtrasyon hızına ve hatta beden kitle (6) indeksine göre değişiklik gösterebilir. Üst sınırın hangi değer kabul edilmesi gerektiği ile ilgili literatürde farklı öneriler bulunmaktadır. Bir çalışmada statik bir üst sınır kullanmak yerine max PTH değerinin bireysel olarak hesaplanması gerektiği öne sürülmüş ve bu hesaplama için "maxPTH = 120 – (6 x kalsiyum) – [0.5 x 25(OH)D] + (0.25 x yaş)" formülü önerilmiştir(7).

Ayrıci Tanı

Hastalarda bakılan kalsiyum düzeyi diyetle alınan günlük kalsiyum ve intestinal absorpsiyon derecesi nedeniyle değişkenlik gösterebilir. Hastanın diyetle aldığı kalsiyum miktarı kabaca beslenme ve diyet uzmanının birkaç sorusu ile belirlenebilir. Kalsiyum emiliminin belirleyicisi olan 25 (OH)D vitamini düzeyidir ve PTH ile negatif korelasyon gösterir. D vitaminin normal düzeyi ile ilgili kabul gören farklı kesim noktaları mevcuttur(8-10). Birçok dernek ve ülke 20 ng/ml'i normal kabul ederken ABD'de 30 ng/ml ve üzeri normal alt sınır kabul edilmektedir(10). 4. Asemptomatik PHPT Çalıştayında NPHPT tanısında sekonder sebeplerden D vitamin eksikliği dışlanırken 30 ng/ml'nin baz alınması önerilmektedir(4). 25 OH vitamin D ölçümü ile ilgili birtakım teknik problemler de NPHPT tanısını zorlaştırır(11). Bunlardan ilki günlük pratikte ölçüm için kullanılan ölçüm kitlerinin varyasyon katsayılarının yüksek olması ve bu yüzden ölçümlerin güvenilirliğinin az olmasıdır(11). İyonize kalsiyum ölçümlerinde ise dikkat edilmesi gereken nokta kanın alındıktan çok kısa bir süre içinde çalışılmasıdır ki bu da klinik pratikte kullanımını neredeyse imkânsız kılmaktadır(12).

NPHPT tanısı konulurken dışlanması gereken bir başka durum malabsorbsiyondur. Eğer hastanın daha önce konulmuş böyle bir tanısı yoksa 72 saatlik gayta koleksiyonunda >7 g'in üzerinde yağ olması formal olarak tanıyı koymak için kullanılmaktadır(13). Hastada malabsorbsiyon varlığını göstermek için kullanılacak diğer parametreler; çölyak otoantikörleri, D vitamini, calprotectin, vitamin B12 düzeyi, ferritin, serum demir ve eser element düzeyleridir(14). Malabsorbsiyonu olan hastalarda her zaman açıklanamayan kilo kaybı, ishal veya gastrointestinal yakınmalar olmayabilir ve bu da tanıyı zorlaştırır.

Yukarıda belirtilen zorluklar nedeniyle endokrinoloğun NPHPT tanısından emin olması zordur ve dışlanması gereken faktör oldukça fazladır. Her zaman PHPT ve NPHPT arasında bir "belirsizlik zonu" vardır(6). Bu zonda genelde serum kalsiyumu normalin üst sınırında olan PTH düzeyi yüksek, serum 25 OH vitamin D ve 24 saatlik idrar kalsiyumu normal olan hastalar yer alır. Bu hastalar NPHPT ve PHPT tanıları arasında gider gelir ve genellikle asemptomatik veya hafif klinik seyir izlerler. Bazı otörler NPHPT tanısı için serum kalsiyum/fosfor oranının kullanılabileceğini savunsa da bu henüz prospektif çalışmalar ile valide edilmemiş bir yöntemdir(15,16).

NPHPT tanısı koyarken ve olası sekonder sebepler dışlanırken yapılması gereken testler ve dikkat edilmesi gereken önemli noktalar aşağıda ve tablo 1'de belirtilmiştir.

1-Serum Ca, P ve PTH'nun belirgin sirkadyan ritmi vardır(17,18). Bu yüzden kanlar mutlaka sabah saatlerinde alınmış olmalıdır. Bireylerin kanı sabah aç karnına vermesi gerekmektedir. Acil durumlarda hipokalsemi ve hiperkalsemi değerlendirilmesi saate bakılmaksızın yapılır. Ancak NPHPT bu acil durumlardan biri değildir. Kalsiyum içeriği fazla olan gıdaların tüketilmesi serum Ca'ü artırır ve PTH'ü baskılar, fazla tuzlu, proteinli veya glisin içeren gıdaların tüketilmesi ise idrar kalsiyumum atılımını artırır(19).

2-Hastalarda mümkünse iyonize kalsiyum ölçülmelidir. PHPT 'li hastaların total ve iyon-

ze kalsiyum değerleri karşılaştırıldığında iyonize kalsiyumun daha çok arttığı gösterilmiştir. İyonize kalsiyum serum pH'dan etkilenir ve pH arttıkça iyonize kalsiyum düşer(20). Bu yüzden metabolik alkaloz durumlarında iCa düşük, asidozda ise yüksek olacaktır. İyonize kalsiyum ölçümüyle ilgili preanalitik problemlerin varlığı göz önünde bulundurulmalıdır (venöz stazdan kaçınılması, turnike kullanılmaması, anaerobiozise dikkat edilmesi gibi)(21-23)

3-Hipofosfatemide en iyi TmP/GFR ile hesaplanan fosfatüri olup olmadığının gösterilmesi gerekmektedir(24). Bu sayede hipofosfateminin renal sızışa (tübüler asidozis, FGF23 fazlalığı gibi) bağlı olup olmadığı belirlenebilir. Hipofosfatemide varlığında yüksek TmP/GFR'nin varlığı renal kayıplara işaret eder.

4-24 saatlik idrarda Ca atılımının belirlenmesi (ideal olarak mg/hastanın vücut ağırlığı/24 saat şeklinde belirtilmelidir) intestinal kalsiyum absorpsiyonunun bir göstergesiyken, 1 gece açlıktan sonra ölçülen ilk idrar kalsiyumunun kreatinine oranı (Ca/Cr) kemik rezorpsiyonunun bir göstergesidir(25).

5-NPHPT tanısı gebelikte koyulmamalıdır. Gebelikte hipoalbuminemi, artmış GFR, kalsiyumun transplental geçişi ve artmış östrojenin etkisi ile serum kalsiyum değeri olduğundan düşük görünerek hiperkalsemik PHPT'i maskeleyebilir(26).

6-Vitamin D düzeyi düşük PTH düzeyi yüksek hastaların 3 kategoride olma olasılığı vardır(27). Bunlar a-) Hasta aslında hiperkalsemik PHPT'dir ancak vitamin D eksikliği nedeni ile serum Ca değeri yükselmemiştir ve replasmandan sonra yükselecektir b) hastada vitamin D eksikliğine bağlı sekonder hiperparatiroidizm vardır ve D vitamini normale dönünce PTH düzeyi normalize olur c) Hastada NPHPT vardır ve D vitamini düzeyi normale dönse de PTH normalize olmaz ancak serum Ca normal sınırlarda kalır.

7-Tiyazid Yükleme Testi: Serum PTH yüksek, serum kalsiyumu düşük ancak hiperkalsiüri olan bir hastada NPHPT'yi renal kayıplara bağlı sekonder hiperparatiroidizmden ayırt etmek için "tiyazid yükleme" testinden faydalanılabilir(28). 2 hafta boyunca 50 mg/gün dozunda verilen tiyazid tedavisi sonrası serum biyokimya tekrarlanır. Eğer PTH yüksekliği renal Ca kaynağına bağlı ise tiyazid sonrası Ca düzeyi artmadan PTH düzeyi düşecek ve hatta normalize olacaktır. NPHPT'li bir hastada ise tiyazid sonrası PTH düzeyinde hafif bir düşme gözlenirse de normalizasyon olmayacaktır. Bu hasta grubunda maskelenmiş hiperkalsemi tiyazid sonrası açığa çıkabilir(28). Bu testi yaparken efektif olması açısından hastanın tiyazid aldığı süre boyunca tuz alımının kısıtlanması gerekmektedir.

8-Kalsiyum Yükleme testi: Bu test otonom PTH salınımının varlığını göstermek için literatürde yapılması önerilen testlerden biridir(29). Kalsiyum yüklemesi ile serum Ca düzeyi normalin üzerine çıkarılsa bile PTH yeterince baskılanmaz. Test sırasında Ca ve PTH değeri 1 gram kalsiyum glukonat yüklemesinden hemen önce ve yüklemeden sonra 60,120 ve 180. dakikalarda ölçülür. PTH'nin nadir değeri (pg/ml) x pik Ca değeri (mg/dl) (normal threshold 260) ve PTH değişimi/Ca değişimi (normal threshold 17) kombine edildiğinde NPHPT tanısında duyarlılık ve özgüllük oranları sırasıyla %100 ve 87 bulunmuştur.

9-Böbrek Fonksiyonları; RECORD-IT çalışmasının kohortunda diyalize girmeyen ancak kronik böbrek hastalığı olan ve "Kidney Disease Improving Global Outcome" KDIGO'ya göre evre 3b-5 arasında olan hastaların %31'inde PTH değeri hastalık evresine göre verilen aralığın üzerinde idi ve bu hastalar herhangi bir PTH düşürücü farmakolojik tedavi almamaktaydı(30). Bu yüzden PTH yüksekliği saptanan her hastada böbrek fonksiyon testleri (kreatin, GFR) ilk bakılacak testler olmalıdır. Tablo 1'de sekonder PTH yüksekliği yapabilecek tüm hastalıklar, tanı ve tedavi yöntemleri özetlenmiştir.

Tablo 1: Sekonder PTH yüksekliği yapan sebepler, ayırıcı tanıda kullanılacak parametreler ve tedavi

Sekonder PTH yüksekliği yapan sebepler	Biyokimyasal Parametreler	Normal Değer	Tedavi
D vitamini Eksikliği	25(OH)D	>30 ng/mL	Kolekalsiferol/ kalsifediol suplementasyonu
Düşük Ca alımı	Diyette Ca hesaplanması veya 24 saat idrar Ca atılımına bakılması	>1,000 mg/day >100 mg/day	Diyet modifikasyonu ve kalsiyum tuzu desteği
Malabsorpsiyon	Calprotectin, 72 saatlik gayta kolleksiyonunda yağ ölçümü, çölyak otoab	-	Altta yatan hastalığın tedavisi
Bozulmuş renal fonksiyon	GFR, Cr, Üre	>60 mL/min/1.73 m ²	Altta yatan hastalığın tedavisi
Hiperkalsüri Loop diüretikler Aşırı tuz alımı Aşırı çay veya kahve tüketimi Genetik defektler (paracellin 1, CLCN5, TRPV5, OCRL1, SLC34A3/NPT2c, SCL34A1/NPT2a, SLC9A3R1/NHERF1, NKCC2, ROMK1)	24 saatlik idrar kalsiyumu	<4.0 mg/kg/24 h	Tiyazid
Hipomagnezemi	Serum Mg	>1.0 mg/dL	Altta yatan sebebin düzeltilmesi ve Mg suplementasyonu
Psödohipoparatiroidi	GNAS mutasyon GNAS metilasyon		Kalsitriol
Aç kemik Sendromu	ALP	<120 U/L	Ca ve D vitamininin yüksek dozları
Paget hastalığı	ALP	<120 U/L	Bisfosfonat
İlaçlar (lithium, bisphosphonates, denosumab)	CTX	<0.100	İlacın kesilmesi/ değiştirilmesi
Ciddi Hipotiroidi	TSH	<4.0 mU/L	Levotiroksin

NPHPT Tanısında Serum Kalsiyumu için En Düşük Anlamli Değişiklik

2020 yılında Schini ve arkadaşlarının çalışmasının yayınlanması ile NPHPT tanısında yeni bir tartışma başlamıştır(2,31). Bu çalışmaya göre serum kalsiyumu zamanla osilasyon göstermekte

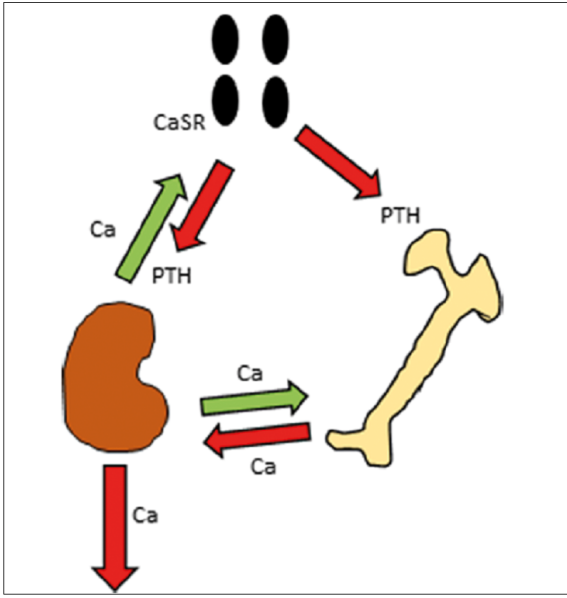
ve sporadik olarak normalin üst sınırını geçmekte ve bu yüzden PHPT olasılığını arttırmaktadır. O yüzden bu otörler NPHPT tanısı koymak için yeni bir tanımlama sistemi öne sürmüşlerdir. Bu yeni yaklaşıma göre tanımı yaparken albümine göre düzeltilmiş Ca için en düşük anlamli deği-

şiklik anlamına gelen “least significant change (LSC)” ifadesi kullanılmalıdır. LSC tüm endokrinologların aşına olduğu üzere kemik mineral dansitometrede kemik yoğunluğundaki değişimin anlamlı olup olmadığını değerlendirmede kullanılan bir parametredir. Aynı zamanda kemik döngüsü parametreleri ve diğer biyolojik parametreler için de kullanılabilir(32). Eğer bir parametre kantitatif olarak ölçülebiliyorsa bu parametrenin aynı bireyde zaman içindeki değişimin anlamlı olup olmadığını belirlemek için LSC hesaplanabilir. Serum Ca için LSC albümine göre düzeltilmiş kalsiyumun aynı bireydeki standart deviasyonu $x2,77$ formülü ile hesaplanabilir(32). Schini ve arkadaşlarının çalışmasında Birleşik Krallık biyobankası verileri kullanılarak kalsiyum için LSC 0,25 mmol/L veya 1 mg/dl olarak hesaplanmıştır(31). Yazarlara göre bu parametrenin kullanımının iki önemli avantajı vardır. Birincisi LSC kullanımı aralıklı hiperkalsemi gelişen hastalarda zaman içerisindeki değişim anlamlı değilse NPHPT tanımını geçerli kılar, ikincisi ise bu parametrenin kullanımı paratiroidektomi sonrası erken dönemde hastalık persistansını dışlamak için yeni bir yöntem olarak kullanılabilir(31). Postoperatif erken dönemde PTH yüksek olsa bile serum Ca düzeyinde LSC’in üzerinde bir düşüş cerrahi olarak kürün bir göstergesi kabul edilir. Bu yöntemin valide edilmesi için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Patogenez Hipotezi

NPHPT gelişimine sebep olan mekanizmalar henüz net değildir. Birçok hipotez öne sürülmektedir. Bu hipotezlerin hepsi birbirinden bağlantısız olduğundan bunları tek bir paragrafta anlatmak, birleştirmek veya sonuca bağlamak mümkün değildir. Şekil 1 de normal kalsiyum fizyolojisi gösterilmiştir. Paratiroid bezleri ile kemikler ve böbrekler arasında bir dinamik iletişim mevcuttur. Gösterildiği üzere Ca absorpsiyonu renal tübülerden gerçekleşir ve PTH sekresyonunu inhibe eder. Böylece kemik rezorpsiyonu engellenir, kemik yoğunluğu korunur ve hiperkalsemi engellenerek böbrek taşı oluşumu inhibe olur. En çok kabul edilen görüşe göre NPHPT, klasik PHPT’nin daha hafif

veya erken formudur(33-35). Bu hipoteze göre NPHPT’li hastalarda zamanla klasik PHPT’e progresyon olur ve serum ve idrar kalsiyum düzeyi artar(36). PHPT’li hastalarda zaman içerisinde Ca değişiminin en fazla 2 mg/dl olduğu düşünülse de bu bulgu normal popülasyonda gösterilememiştir ve geçerli değildir. Ancak NPHPT’li hastalarda zaman içerisinde kalsiyumun normalin üst sınırını geçmesi ve hiperkalsemik fenotipe geçilmesi beklenen bir durumdur. İkinci bir görüşe göre ise ilerleyen yaş ve postmenopozal durum zamanla serum PTH düzeyinin yükselmesine sebep olan fizyolojik etkenlerdir(37). 1994 yılında Ledger ve arkadaşları, yaşlanmanın getirdiği sekonder hiperparatiroidizm kavramını ortaya atmıştır(38). Bu araştırmacılar yaşlanmakla birlikte PTH sekresyon dinamiklerinin nasıl değiştiğini küçük bir grup ileri yaşta postmenopozal hastada incelemiştir (yaş ortalaması 73). Bu grubu yaş ortalaması 30 olan genç bireylerle karşılaştırmışlardır. Her iki grupta da hormon tedavisi, kalsiyum metabolizmasını etkileyecek herhangi bir hastalık veya ilaç kullanımı öyküsü bulunmamaktadır. Bu iki grubun serum Cr, GFR ve 25 OH Vitamin D düzeyleri benzerdir. Yaşı ileri olan grupta PTH daha yüksek olmakla birlikte EDTA ile indüklenen hipokalsemiye PTH cevabı da gençlerle kıyaslandığında daha abartılıdır(38). Yaşlı kadınlarda bu anormallikler 1 haftalık kalsitriol tedavisinden sonra tamamen restore olmuştur. Aktif D vitamin tedavisiyle birlikte bağırsaklarda ki kalsiyum absorpsiyonu artmış ve bu da PTH transkripsiyonunu azaltmıştır. Bu bulgular yaşlı postmenopozal kadınlarda hiperparatiroidizmin sebebinin bu inhibisyonadaki defektten kaynaklandığını ve bu kişilerde zamanla hafif bir paratiroid hiperplazisi geliştiğini düşündürmektedir. Yaşlı bireylerde diyetle birlikte alınan kalsiyumun azalması, aktif D vitamininin azalmış renal fonksiyonlar nedeni ile düşmesi ve bu faktörlerin kronik PTH salınımına sebep olması ile hiperparatiroidizm gelişebilir. Bu çalışma ayrıca yaşlandıkça barsak epitel hücrelerinin D vitaminine cevabının azaldığını ve bunun da aktif vitamin D kullanarak aşılabileceğini öne sürmüşlerdir(38-40).



Şekil 2. Normal fizyolojik şartlarda paratiroid bezlerinden salgılanan PTH kemik döngüsünü artırır ve renal tübülerden Ca geri emilimini artırır. Serum Ca düştüğünde paratiroid bezindeki Ca'a duyarlı reseptörler olan CaSR uyarılır ve PTH salınımı olur bu şekilde kemikten ve böbreklerden gelen Ca artar. Bağırsaklardan absorbe edilen Ca miktarının değişmediği ve stabil olduğu göz önünde tutulduğunda serum Ca dengeleyen, kemik yoğunluğunu koruyan ve PTH sekresyonunu belirleyen majör organ böbreklerdir.

Epidemiyoloji

Farklı popülasyonları baz alan epidemiyolojik çalışmalarda NPHPT'nin aslında nadir görülen bir hastalık olduğu öne sürülmüştür. Prevalansla ilgili raporlar çok değişkendir ve bunun sebebinin hastalığın tanımlama kriterinin çalışmadan çalışmaya değişmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir(41,42). Bu zamana kadar yayımlanan çalışmalarda hastalığın sıklığının %0,1-6 arasında olduğu öngörülmektedir(43). Bazı çalışmalar prevalansın zamanla değiştiğini iddia etse de bu durum vakalara yanlış tanı koyulmuş olmasına veya NPHPT'nin belki de reversible yani zamanla kendiliğinden iyileşme gösterebilen bir durum olmasına da bağlanabilir(44). Sekiz yıllık bir takip çalışmasında başlangıçta hastaların %3,1'de NPHPT saptanırken takip süresinin sonuna gelindiğinde başlangıçta NPHPT olarak tanımlanmış hastaların %75'de ya PTH normale dönmüştür ya da vakanın sekonder hiperparatiroidizm olduğu an-

laşılmıştır(45). Prevalans çalışmalarının çoğu küçük hasta kohortlarından gelmekte olup insidans olduğundan daha yüksek bildirilmektedir(46). Ayrıca bu çalışmalarda NPHPT tanısı konulurken bu bölümün başında önerilmiş olan sekonder hiperparatiroidizm dışlama testlerinin hepsi yapılmamıştır. Ayrıca taranan popülasyonun yaşı, ırkı, D vitamini düzeyi ve cinsiyet dağılımı da doğal olarak prevalansı değiştirmektedir.

Osteoporoz ve ultrason çalışmasında (OPUS) beklenmeyen bulgular elde edilmiştir(47). Bu çalışmaya dahil edilen 2419 kadın hastanın sadece birinde NPHPT teşhisi koyulmuştur. Bu kişinin testleri belirli bir süre sonra tekrarlanmış ve PTH normalize olmuştur. Bu geniş hasta grubunun tarandığı çalışmada NPHPT prevalansının sıfır çıkması düşündürücüdür.

Klasik Komplikasyonlar

Osteoporoz

Bu zamana kadar NPHPT hastalarında osteoporoz insidansı ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Referans merkezlerden seçilen retrospektif NPHPT kohortlarında hastalar kemik mineral dansitometre (KMD) verilerine göre "osteopenik" veya "osteoporotik" olarak sınıflandırılmıştır. Bu kohortlar zaten KMD çekilen hastalardan toplandığı için hastaların hemen hepsinin osteopeni veya osteoporozu mevcuttur (Tablo 2). Bu veriler göz önünde tutulduğunda serum kalsiyumundan bağımsız olarak tek başına PTH yüksekliğinin kemik kaybına sebep olduğu söylenilebilir(48, 49). Bu retrospektif kohortların hastaları takip edilecek olursa zaman içerisindeki kemik kitlesi değişimi objektif biçimde değerlendirilebilir. Asemptomatik 52 PHPT hastası opere edilmeyerek takip edilmiştir(49). Bu 52 hastanın 11'inde on yıl içerisinde bir veya daha fazla bölgede kemik kaybının %10'nun üzerinde olduğu saptanmıştır. Kemik kaybı deneyimleyenler, kemik kaybı olmayanlarla karşılaştırıldığında başlangıçta Ca değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (10.7 ± 0.5 vs 10.3 ± 0.4 mg/dL)(49). Serum kalsiyumu hafif yüksek olanların kemik mineral yoğunluğunun zaman içinde stabil kalması NPHPT hastalarında

da değişimin dramatik olmayacağını bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

NPHPT'li hastalarda bu zamana kadar yapılmış en kapsamlı çalışma Palermo ve arkadaşlarının çalışmasıdır(50). Bu çalışmaya üç grup hasta dahil edilmiştir; 41 PHPT, 47 NPHPT ve 39 yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubu. Bu çalışmada NPHPT tanısı "4. Enternasyonal Aseptomatik PHPT çalıştayında "belirlenen kriterlere göre konulmuştur. Çalışmaya katılan NPHPT'li hastaların kemik mineral yoğunluğu kontrol grubu ve klasik PHPT'li hastaların arasında bulunmuştur. Ancak kontrol grubu ile arasındaki fark lomber vertebra, total kalça, femur boynu ve distal radyusta istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır(50). Distal radyustaki fark PHPT'li hastalardan anlamlı derecede düşüktür. Aseptomatik vertebral fraktür oranı PHPT'li hastalarda NPHPT ve kontrol grubundakilere göre anlamlı olarak yüksektir (sırasıyla; %60 vs %28 vs %23). Aynı çalışmada kemik döngü belirteçleri olan serum tip1 kolajen karboksiterminal [CTx]-telo peptide ve prokolojen tip 1 N-terminal propeptide [P1NP], PHPT hastalarında da NPHPT grubundan belirgin olarak yüksektir. Bu çalışmanın ışığında yazarlar biyokimyasal parametreler açısından NPHPT'nin PHPT ve kontrol grubu arasında bir fenotipe sahip olduğunu ancak komplikasyonlar göz önünde tutulduğunda kemik kaybı, osteoporoz, kırık, artmış kemik döngüsü açısından aynı şeyin iddia edilemeyeceğini öne sürmüştür. Bu yüzden NPHPT'li hastalarda osteoporoz tedavisi rutin osteoporoz tedavisinden farklı olmamalıdır(51). Ancak bu hasta grubunda PTH yüksekliği olması nedeni ile teriparatid veya abolarapatid gibi tedavi seçeneklerinden uzak durulmalıdır. Antiresorbtif tedavi seçeneklerinden bifosfonatlar ve denosumab tıpkı post menopozal osteoporoz veya yaşlı erkek grubunda olduğu gibi NPHPT'li hastalarda da efektif olacaktır(52). Bu zamana kadar NPHPT'li grupta bifosfonatın etkinliğinin değerlendirildiği tek bir çalışma mevcuttur(53). Bu çalışmadaki hastalar kolekalsiferol ile kolekalsiferol ve alendronat kollarına randomize edilmiş ve lomber vertebra ve total kalçada kemik

mineral yoğunluğu her iki kolda sırası ile %4,7 ve %4 oranında artmıştır. Bu nedenle bifosfonat kullanımı bu grup için rasyonel görünmektedir. Klasik komplikasyonlarla ilgili yapılmış çalışmalar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Nefrolitiazis

PHPT'li hastalarda böbrek taşlarının patofizyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte kalsiyumun glomerüllerden yüksek miktarlarda filtre edilmesinin ve artmış idrar kalsiyumunun kristallerin presipitasyonunu arttırdığı düşünülmektedir(54). Ancak serum kalsiyumu normalden idrar kalsiyumu da normaldir ve böbrek taşı oluşması beklenen bir durum değildir. Klinik pratikte idrar kalsiyum atılımının artmış olduğu (400 mg/dl'i geçtiği) gözlemlenmekle birlikte NPHPT'li hastaların nefrolitiazis açısından aseptomatik PHPT'li hastalarla aynı kriterlere göre mi takip edilmesi gerektiğine dair herhangi bir öneri yoktur. Daha önce referans edilen Palermo ve arkadaşlarının çalışmasında medikal kayıtlardan taranan aseptomatik böbrek taşı sıklığı NPHPT'li hastalarda %13, PHPT'li hastalarda %10 saptanmıştır ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur(50). Kontrol grubunda %3 olan taş sıklığının bu hasta grubunun sistematik olarak taranmamış olmasından kaynaklı bir bias olduğu düşünülmektedir. Bu bulguların ışığında NPHPT'li hastalarda da görülen artmış taş prevalansının sebebi bilinmemektedir. Brezilya'da yapılan bir çalışmada NPHPT'li hastaların %20'de taş saptanmıştır(55). Bu rakam Amerika'dan bildirilen %10.6'lık genel popülasyonun renal taş insidansından belirgin olarak yüksek olmakla birlikte bu farkın yine NPHPT'li hastaların daha detaylı incelenmesinden kaynaklanan seçim biası olup olmadığı tartışılmaktadır(56). NPHPT'de nefrolitiazis ile ilgili verinin az olmasının yanısıra hiperkalsiüri sıklığı ile ilgili de bir yayın bulunmamaktadır. Bu hasta grubunda nefrolitiazisin nasıl tedavi edilmesi gerektiği işe ilgili bir veriye rastlanılmamakla beraber, on hastanın baz alındığı bir çalışmada kalsimimetik ajan olan sinakalsetin oluşabilecek taşların büyüklüğünü ve sayısını azaltabileceği öne sürülmüştür(57). Klasik komplikasyonlarla ilgili yapılmış çalışmalar Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: Normokalsemik PHPT tanısını koyarken farklı Ca ölçümlerinin yapılmış olduğu NPHPT kohortlarında klasik komplikasyonların görülme sıklığını araştıran çalışmaların özeti

	Total Ca	Düzeltilmiş Ca	İyonize Ca	Total + iyonize
Osteoporoz, kırık veya kemik kaybı	Amaral ve ark. (58)(%15) Cakir ve ark. (59) (%47) Siprova ve ark. (59) (%42) Marques ve ark. (60). (%36)	Tordjmanetal. (61)(%38) Lowe ve ark. (62) (%57) Koumakis ve ark. (63) (%92)	Palermo ve ark. (50)(%28) Silverberg ve ark. (64)(%45)	Maruani ve ark. (22) (%18) Wade ve ark. (65). (%25)
Nefrolitiazis	Amaral ve ark. (58) (%18) Siprova ve ark. (59)(%4) Marques ve ark. (60)(%29)	Tordjman ve ark. (61) (%9) Lowe ve ark. (62) (%14) Koumakis ve ark. (63)(%18) Lemos ve ark. (55) (%20)	Palermo ve ark. (%13) Silverberg ve ark. (64) (%14)	Maruani ve ark. (%35) Wade ve ark. (65) (%25)

Tablo 3. NPHPT'de görülebilecek non -klasik komplikasyonların özeti

Hipertansiyon	Vasküler yapılar üzerinde bulunan PTHIR vasküler direnci artırır
Aldosteron fazlalığı	Adrenal bezler üzerinde PTH reseptörü bulunur ve aldosteron salınımını düzenler
CVS morbidite	PHPT'li hastalarda CVS morbiditenin arttığına dair bulgular mevcuttur ancak paratiroidektominin morbiditeyi azalttığı gösterilmemiştir
Hiperglisemi	PTH yüksekliği insülin direnci ve DM gelişimi ile ilişkilidir ancak kanıt düzeyi düşüktür
Hayat Kalitesinde azalma	Hiperparatiroidide hayat kalitesi azalır ancak bu azalma ve cerrahi sonrası düzelmeye serum PTH'dan çok kalsiyum düzeyi ile ilişkilidir
Kas Fonksiyonları	Kas gücü ve fonksiyonları NPHPT'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre azalmıştır
İmmün fonksiyonlar ve barsak florası	NPHPT'li hastalarda kemik komplikasyonların ciddiyetinin belirleyicilerinden birinin barsak florası olduğu düşünülmektedir

Klasik Olmayan Komplikasyonlar

NPHPT'de komplikasyonların tek sebebinin PTH yüksekliği olduğu düşünüldüğünde bu hormonun aşırı aktivitesinin kalsiyum yüksekliği olmaksızın kardiyo metabolik etkileri olduğu ileri sürülebilir. Bu zamana kadar birçok gözlemsel çalışma hiper-

paratiroidizmin hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, aldosteron artışı, glisemik bozukluk hayat kalitesi ve bağışıklık sistemi fonksiyonları ile ilişkisi olduğunu öne sürmüştür. Klasik olmayan komplikasyonlar ve altta yatan olası mekanizmalar Tablo 3'de özetlenmiştir.

Hipertansiyon

Hipertansiyonun patofizyolojisinde rol oynayan faktörler ya dolaşımdaki volümün artması ya da vasküler direncin artması ile ilişkilidir. Parathormon bu iki mekanizmayı da etkilemektedir(66). Bir hipoteze göre parathormon adrenal bezden aldosteron salınımını artırır(67). İnsan adrenal bezinde PTH1 reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Bir hipoteze göre PTH adrenal korteksten aldosteron salınımını arttırarak kan hacminde ekspansiyona sebep olur(68). Ayrıca adrenal bez ve paratiroid bezi arasında çapraz bir bağlantı olabileceği ve paratiroid hücreleri üzerinde de minerolokortikoid reseptörlerin bulunduğu gösterilmiştir(69). Bu iki bezin birbirini hangi feedback ile kontrol ettiği net değildir. Bu konuda paratiroid bozukluklarında aldosteronun değişimi ile ilgili prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Yeni bir çalışmaya göre daha önceden kalp rahatsızlığı olmayan ve antihipertansif kullanmayan sağlıklı bireylerde PTH ile santral venöz basınç, dalga refleksiyonu ve vasküler rezistans arasında direk bir ilişki mevcuttur(2). Başka bir çalışmada 135 primer hiper aldosteronizmi hastanın %37'sinde PTH düzeyi yüksek ancak kalsiyum düzeyi normal bulunmuştur(70). Bu çalışmada serum PTH ve aldosteron düzeyleri pozitif korelasyon göstermektedir. Bu hastalara mineralokortikoid başlanması veya sürrenalektomi yapılmasından sonra hastaların PTH düzeyinde belirgin düşüş görülmüştür(70). Bahsi geçen çalışmanın bulguları ışığında yazarlar PTH'nun primer hiperaldosteronizm tedavisinde bir takip parametresi olarak kullanılabileceğini savunmaktadır. Ancak bu çalışmanın bazı limitasyonları mevcuttur. Bu sınırlılıklar arasında çalışmanın retrospektif olması ve serum 25(OH)D vitamini düzeylerinin ölçülmemiş olması yer alır. Bu nedenle aldosteron ve PTH arasındaki bağlantıyı gösterecek başka çalışmalara ihtiyaç vardır. Çin'de yapılmış bir çalışmada NPHPT'li hastalarda kan basıncının sağlıklı kontrollerden yüksek olduğu rapor edilmiştir(54). Bu çalışmada PTH düzeyi ile kan basıncı ile arasında doğrudan bir ilişki bulunmuştur ve yazarlar bu bulguların ışığında hiperkalsemi olmasa bile PTH normalizasyonunun kan basıncını düşüreceğini iddia etmiştir.

NHPT ve Kardiyovasküler Risk

2014'de yapılan 4. Uluslararası Asemptomatik PHPT Çalıştayında PHPT ve NPHPT'li hastalarda paratiroid cerrahisinin kardiyovasküler sistemi olumlu etkilediğine dair bir bulgu veya öneri sunulmamıştır çünkü bu konuyla ilgili literatür az ve çelişkilidir(71). Bir çalışmada kan basıncı, serum kolesterol ve HOMA IR paratiroidektomi sonrası iyileşmiştir(59). Bunun aksine başka bir çalışmada NPHPT'li hastaların total kalsiyum skorları kontrol grubuna benzerdir(72). Güncel bir çalışmada 17 NPHPT'li post menopozal kadın 20 PHPT ve 20 sağlıklı kontrolle karşılaştırılmış ve bu hastalar arasında ekokardiografik parametreler arasında bir fark saptanmamıştır(73). Çalışmada obezitesi, diyabeti veya daha önce bilinen kalp hastalığı olan bireyler dışlanmıştır. Sonuç olarak NPHPT'li hastaların serum fosfor düzeyleri PHPTli hastalardan yüksek PTH düzeyleriye daha düşük bulunmuştur. Şu anda var olan bilgilerin ışığında NPHPT'nin KVS morbiditesini arttırdığı söylenebilir ancak bu artmış riskin paratiroid cerrahisi endikasyonu doğuracak kadar güçlü olup olmadığı tartışılmaya devam etmektedir(74).

Glisemik Kontrol

Birkaç çalışmada PTH ve glisemik kontrol arasında bir ilişki olabileceği varsayılmıştır. Ancak NPHPT hastaları ve kontrol grubunu karşılaştıran bir çalışmada OGTT sonuçları iki grupta benzer saptanmıştır(75). Başka bir çalışmada ise NPHPT'li hastalarda PTH düzeyi ve açlık plazma glukozu arasında korelasyon saptanmış ve NPHPT'li hastalarda da glukoz homeostazında bozukluk olabileceği yorumu yapılmıştır. Aynı yazarlar cerrahi planlanan veya konservatif tedavi kararı alınan NPHPT'li hastalardan prediyabeti olanları 8 ay boyunca takip etmişler ve cerrahi grubunda açlık plazma glukozu ve OGTT'de 2. Saat glukoz düzeyinin takip edilen gruba kıyasla cerrahi grubunda daha iyi olduğunu göstermişlerdir(76). Ancak her iki grupta da HbA1c düzeyi veya HOMA indeksinde belirgin bir değişim olmamıştır bu da paratiroid cerrahisinin metabolik etkilerinin sınırlı olduğunu göstermektedir.

Bağışıklık Sistemi

Son zamanlarda PTH, bağışıklık sistemi hücreleri ve mikrobiota arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar yapılmıştır. Aynı zamanda insan mikrobiomunun PTH'a iskelet cevabını modüle ettiğine dair de çalışmalar mevcuttur(77). Fare modellerinde PHPT'li ratlarda sürekli PTH uyarısına bağlı kemik kaybı olur. Bu kaybın sebebi T lenfositlerin uyarılması ve bu hücrelerden interlökin-17 salınmasıdır(77). Bu sitokinler osteoklast aktivitesini artırır. Bu sitokin düzeyi ve osteoklast aktivitesindeki artış barsak florası ile değişir. Bu hipotezlerin doğrulanabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Şu ana kadar yapılan çalışmaların bulguları değerlendirildiğinde söylenebilir ki klasik PHPT'li hastalarda kalsiyumu yüksek olan hastaların bir kısmında osteoporoz ve kemik kaybı gelişirken bir kısmında gelişmemesi mikrobiotanın PTH etkilerini modifiye etmesi ile ilişkili olabilir. Bugüne kadar NPHPT'li hastalarda yapılmış prospektif bir çalışma bulunmamaktadır.

NPHPT'li hastalarda Hayat Kalitesi

NPHPT'li hastalarda paratiroidektominin hayat kalitesine etkisi olup olmadığı netlik kazanmamıştır. Sadece bir çalışma bu spesifik sonlanım noktasını hedef alarak yapılmıştır. Bahsi geçen çalışmaya kalsiyum değeri normalden PTH yüksek olan NPHPT'li hastalar dahil edilmiştir(78). Serum kalsiyum değerinin normal olduğu en az 3 haftalık ara ile yapılmış 2 ölçümle onaylanmıştır. Bu hastalarda hayat kalitesi (QoL) hastaların kendi doldurdukları kısa bir anket formu olan "Short Form-36v.2" ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmada cerrahi geçirmemiş olan bir sağlıklı kontrol grubu yoktur ve NPHPT'li hastalar sadece klasik PHPT'si olanlar ile karşılaştırılmıştır. NPHPT'li hastaların hayat kalitesi cerrahi sonrası artmıştır. Hastalar cerrahiden sonra çok su içme, mod dalgalanması ve anksiyete semptomlarında post op 3. ayda belirgin azalma olduğunu belirtmişlerdir. Altıncı ayda ve birinci yılda bakılan skorlarda en belirgin farkın su içme ihtiyacı ve halsizlik şikayetlerinde olduğu görülmüştür. Bu çalışmada kontrol grubu olmamasına rağmen semptomların

serum kalsiyumu ile değil PTH ile doğru orantılı olduğunu gösterilmiştir(78). Aynı çalışmada NPHPT'li hastalara hayat kalitesini arttırmak için cerrahi endikasyonu koyulmasını önerecek güçlü bir kanıt sunulmamıştır. Brezilya'da yapılan başka bir çalışmada NPHPT'li post menopozal hastalarda fiziksel fonksiyonlar ve hayat kalitesi PHPT'li hastalar ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmıştır(79). Bu çalışmada NPHPT tanısı tek seferde bakılan albümine göre düzeltilmiş kalsiyumun normal olması ile konulmuştur. Çalışmaya toplamda 13 NPHPT'li hasta dahil edilmiştir. Fiziksel fonksiyonlar; el kısılacı, sandalyeden ayağa kalkabilme, postür değiştirme hızı gibi parametreler ile değerlendirilmiştir. Hastalar aynı zamanda kısa sağlık formu anketlerini de doldurmuşlardır (Short Form Health Survey). Çalışmanın sonucunda bir ilk olarak NPHPT'li hastalarda kas gücü ve fiziksel performansta kontrol grubuna göre belirgin objektif bir azalma olduğu gösterilmiştir. NPHPT'li hastalar klasik PHPT ile karşılaştırıldıklarında yürüme hızları daha yüksek bulunmuştur. Hayat kalitesi bazında değerlendirildiğinde NPHPT'li hastaların hayat kalitesi kontrol grubuna göre hiperkalsemiden bağımsız olarak belirgin azdır. Kas dokusunda PTH 1 reseptörü'nün (PTH1R) varlığı, PTH'nun kas dokusu üzerinde direkt etkileri olabileceğini düşündürmektedir(80). Yakın zamanda yapılmış bir on yıllık gözlem çalışmasında hayat kalitesi açısından bakıldığında konservatif yaklaşımın paratiroid cerrahisi kadar etkili olabileceği savunulmuştur. NPHPT'li hastalarda hayat kalitesini iyileştirmek için seçilecek tedavi modalitesi ile ilgili yeterli kanıt yoktur. Bu hastaların semptomlarının uzun süre takip edildiği prospektif gözlemsel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Cerrahi

NPHPT'de paratiroid cerrahisinin sonuçları ve sonlanım noktalarına olan etkisi ile ilgili çok az data vardır. NPHPT'li hastalarda birtakım sebeplerden dolayı cerrahinin daha zor olabileceği düşünülmüştür(2). NPHPT'li hastalarda multigland hastalığın yani birden fazla bezin tutulumunun

daha sık olması bu sebeplerden biridir(81). Ayrıca NPHPT’de paratiroid adenomları klasik PHPT’li hastalarınkinden daha küçük olduğundan birden fazla görüntüleme tekniğinin kullanımını gerektirebilir. Adenom saptanamayan ya da birden fazla olan vakalarda cerrahi sonrası persistan hastalık görülme olasılığı yüksektir bu nedenle hedefe yönelik cerrahi ya da minimal invaziv cerrahinin başarısı düşük olabilir(81). Bu durumda hastaların büyük bir çoğunluğunda tercih edilecek yöntem bilateral boyun diseksiyonudur. Operasyon sırasında tüm paratiroid bezleri palpe edilir ve görüntülemelerde gözden kaçabilen anormal boyuttaki bez veya bezler çıkarılır(82). Ancak bilateral boyun eksplorasyonu da yüzde yüz güvenli bir cerrahi yöntem değildir. Operasyon sırasında intraoperatif PTH ölçümü cerrahinin başarısını arttırabilir ancak bu hastalarda PTH düşüşü klasik PHPT’li hastalarda olduğu kadar hızlı olmaz. Bu nedenle NPHPT’li hastalarda intraoperatif

ölçüm yaparken cerrahinin süresi gereksiz yere uzayabilir(82)Bu bulgular NPHPT’li hastalarda cerrahinin komplikasyonları düzelttiği anlamına gelmemektedir ve bu şekilde algılanmamalıdır.

NPHPT’li hastalarda remisyonu tanımlamak da oldukça güçtür. Post operatif dönemde rekürren PTH yüksekliği daha çok azalmış kalsiyum ve D vitamini alımına veya aşıkara ya da subklinik aç kemik sendromuna bağlıdır(83). Ancak multigland hastalığın NHPT de hiç de nadir olmadığı göz önünde tutulduğunda post operatif dönemde sebat eden PTH yüksekliğinin ayırıcı tanısını yapmak güç olacaktır. Cerrahinin kemik mineral yoğunluğu, nefrolithiasis, kemik kırık riski gibi komplikasyonlar üzerindeki etkinliğinin araştırıldığı çalışma yoktur(83). Hastaya cerrahi endikasyonlarını açık şekilde anlatmak ve hem hasta hem de cerrahın operasyonun en iyi seçenek olduğunu düşündüğü zamanda yapmak önemlidir.

Kaynaklar

1. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Moskile L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):351-65.
2. Zavatta G, Clarke BL. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: Need for a Standardized Clinical Approach. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021;36(3):525-35.
3. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013;16(1):33-9.
4. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3561-9.
5. Zavatta G, Clarke BL. Normocalcemic Hyperparathyroidism: A Heterogeneous Disorder Often Misdiagnosed? *JBM Plus.* 2020;4(8):e10391.
6. Fuleihan Gel H, Bouillon R, Clarke B, Chakhtoura M, Cooper C, McClung M, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels: Variability, Knowledge Gaps, and the Concept of a Desirable Range. *J Bone Miner Res.* 2015;30(7):1119-33.
7. Harvey A, Hu M, Gupta M, Butler R, Mitchell J, Berber E, et al. A new, vitamin D-based, multidimensional nomogram for the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract.* 2012;18(2):124-31.
8. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1109-51.
9. Holick ME, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
10. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis-2020 Update. *Endocr Pract.* 2020;26(Suppl 1):1-46.
11. Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bollerslev J, Bouillon R, Dawson-Hughes B, et al. Consensus statement from 2(nd) International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020;21(1):89-116.
12. Applewhite MK, White MG, Tseng J, Mohammed MK, Mercier F, Kaplan EL, et al. Normohormonal primary hyperparathyroidism is a distinct form of primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2017;161(1):62-9.
13. Stallings VA, Mondick JT, Schall JL, Barrett JS, Wilson M, Mascarenhas MR. Diagnosing malabsorption with systemic lipid profiling: pharmacokinetics of pentadecanoic acid and triheptadecanoic acid following oral administration in healthy subjects and subjects with cystic fibrosis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013;51(4):263-73.
14. Khaki-Khatibi F, Quej D, Kashi-

- fard M, Moein S, Maniati M, Vaghari-Tabari M. Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta*. 2020;510:556-65.
15. Madeo B, Kara E, Cioni K, Vezzani S, Trenti T, Santi D, et al. Serum Calcium to Phosphorous (Ca/P) Ratio Is a Simple, Inexpensive, and Accurate Tool in the Diagnosis of Primary Hyperparathyroidism. *JBMR Plus*. 2018;2(2):109-17.
 16. Madeo B, De Vincentis S, Repaci A, Altieri P, Vicennati V, Kara E, et al. The calcium-to-phosphorous (Ca/P) ratio in the diagnosis of primary hyperparathyroidism and hypoparathyroidism: a multicentric study. *Endocrine*. 2020;68(3):679-87.
 17. Schou A, Jorgensen NR, Maro VP, Kilonzo K, Ramaiya K, Sironga J, et al. The circadian rhythm of calcium and bone homeostasis in Maasai. *Am J Hum Biol*. 2022;34(8):e23756.
 18. Fraser WD, Ahmad AM, Vora JP. The physiology of the circadian rhythm of parathyroid hormone and its potential as a treatment for osteoporosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004;13(4):437-44.
 19. Smith LM, Gallagher JC. Reference range for 24-h urine calcium, calcium/creatinine ratio, and correlations with calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal women. *Osteoporos Int*. 2021;32(3):539-47.
 20. Bowers GN, Jr., Brassard C, Sena SF. Measurement of ionized calcium in serum with ion-selective electrodes: a mature technology that can meet the daily service needs. *Clin Chem*. 1986;32(8):1437-47.
 21. Forster J, Monchik JM, Martin HF. A comparative study of serum ultrafiltrable, ionized, and total calcium in the diagnosis of primary hyperparathyroidism in patients with intermittent or no elevation in total calcium. *Surgery*. 1988;104(6):1137-42.
 22. Maruani G, Hertig A, Paillard M, Houillier P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(10):4641-8.
 23. Balenga N, Azimzadeh P, Hogue JA, Staats PN, Shi Y, Koh J, et al. Orphan Adhesion GPCR GPR64/ADGRG2 Is Overexpressed in Parathyroid Tumors and Attenuates Calcium-Sensing Receptor-Mediated Signaling. *J Bone Miner Res*. 2017;32(3):654-66.
 24. McKenna MJ, Crowley RK, Twomey PJ, Kilbane MT. Renal Phosphate Handling: Independent Effects of Circulating FGF23, PTH, and Calcium. *JBMR Plus*. 2021;5(2):e10437.
 25. Coe FL, Canterbury JM, Firpo JJ, Reiss E. Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Invest*. 1973;52(1):134-42.
 26. Som M, Stroup JS. Primary hyperparathyroidism and pregnancy. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2011;24(3):220-3.
 27. Babic Leko M, Pleic N, Gunjaca I, Zemunik T. Environmental Factors That Affect Parathyroid Hormone and Calcitonin Levels. *Int J Mol Sci*. 2021;23(1).
 28. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Thapa P, Hathcock MA, Melton LJ, 3rd, et al. Thiazide-Associated Hypercalcemia: Incidence and Association With Primary Hyperparathyroidism Over Two Decades. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(3):1166-73.
 29. Hagag P, Revet-Zak I, Hod N, Horne T, Rapoport MJ, Weiss M. Diagnosis of normocalcemic hyperparathyroidism by oral calcium loading test. *J Endocrinol Invest*. 2003;26(4):327-32.
 30. Raikou VD. Serum phosphate and chronic kidney and cardiovascular disease: Phosphorus potential implications in general population. *World J Nephrol*. 2021;10(5):76-87.
 31. Schini M, Jacques RM, Oakes E, Peel NFA, Walsh JS, Eastell R. Normocalcemic Hyperparathyroidism: Study of its Prevalence and Natural History. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4).
 32. Bland JM, Altman DG. Measurement error. *BMJ*. 1996;313(7059):744.
 33. Garcia-Martin A, Reyes-Garcia R, Munoz-Torres M. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: one-year follow-up in one hundred postmenopausal women. *Endocrine*. 2012;42(3):764-6.
 34. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(2):106-9.
 35. Lundgren E, Hagstrom EG, Lundin J, Winnerback K, Roos J, Ljunghall S, et al. Primary hyperparathyroidism revisited in menopausal women with serum calcium in the upper normal range at population-based screening 8 years ago. *World J Surg*. 2002;26(8):931-6.
 36. Bordier P, Ryckewart A, Gueris J, Rasmussen H. On the pathogenesis of so-called idiopathic hypercalciuria. *Am J Med*. 1977;63(3):398-409.
 37. Palmieri S, Eller-Vainicher C, Cairoli E, Morelli V, Zhukouskaya VV, Verga U, et al. Hypercalciuria May Persist After Successful Parathyroid Surgery and It Is Associated With Parathyroid Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(7):2734-42.
 38. Ledger GA, Burritt MF, Kao PC, O'Fallon WM, Riggs BL, Khosla S. Abnormalities of parathyroid hormone secretion in elderly women that are reversible by short term therapy with 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(1):211-6.
 39. Cosman F, Nieves J, Horton J, Shen V, Lindsay R. Effects of estrogen on response to edetic acid infusion in postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(4):939-43.
 40. Vincent A, Riggs BL, Atkinson EJ, Oberg AL, Khosla S. Effect of estrogen replacement therapy on parathyroid hormone secretion in elderly postmenopausal women. *Menopause*. 2003;10(2):165-71.
 41. Lundgren E, Rastad J, Thurfjell E, Akerstrom G, Ljunghall S. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery*. 1997;121(3):287-94.
 42. Berger C, Almohareb O, Langsetmo L, Hanley DA, Kovacs CS, Josse RG, et al. Characteristics of hyperparathyroid states in the Canadian multicentre osteoporosis study (CaMos) and relationship to skeletal markers. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(3):359-68.

43. Kontogeorgos G, Trimpou P, Laine CM, Olerod G, Lindahl A, Landin-Wilhelmsen K. Normocalcaemic, vitamin D-sufficient hyperparathyroidism - high prevalence and low morbidity in the general population: A long-term follow-up study, the WHO MONICA project, Gothenburg, Sweden. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(2):277-84.
44. Rosario PW, Calsolari MR. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism in Adults Without a History of Nephrolithiasis or Fractures: A Prospective Study. *Horm Metab Res*. 2019;51(4):243-7.
45. Cusano NE, Maalouf NM, Wang PY, Zhang C, Cremers SC, Haney EM, et al. Normocalcemic hyperparathyroidism and hypoparathyroidism in two community-based nonreferral populations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(7):2734-41.
46. Vignali E, Cetani F, Chiavistelli S, Meola A, Saponaro F, Centoni R, et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: a survey in a small village of Southern Italy. *Endocr Connect*. 2015;4(3):172-8.
47. Palermo A, Jacques R, Gossiel F, Reid DM, Roux C, Felsenberg D, et al. Normocalcaemic hypoparathyroidism: prevalence and effect on bone status in older women. The OPUS study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(6):816-23.
48. Charopoulos I, Tournis S, Trovas G, Raptou P, Kaldrymides P, Skarandavos G, et al. Effect of primary hyperparathyroidism on volumetric bone mineral density and bone geometry assessed by peripheral quantitative computed tomography in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(5):1748-53.
49. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med*. 1999;341(17):1249-55.
50. Palermo A, Naciu AM, Tabacco G, Falcone S, Santonati A, Maggi D, et al. Clinical, Biochemical, and Radiological Profile of Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(7).
51. Siprova H, Frysak Z, Soucek M. Primary Hyperparathyroidism, with a Focus on Management of the Normocalcemic Form: To Treat or Not to Treat? *Endocr Pract*. 2016;22(3):294-301.
52. Diaz-Soto G, de Luis Roman D, Jauregui OI, Briongo L, Romero E, Perez-Castrillon JL. Trabecular Bone Score in Patients with Normocalcemic Hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2016;22(6):703-7.
53. Cesaro R, Di Stasio E, Vescini F, Campagna G, Cianni R, Pasqualini V, et al. Effects of alendronate and vitamin D in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Osteoporos Int*. 2015;26(4):1295-302.
54. Chen G, Xue Y, Zhang Q, Xue T, Yao J, Huang H, et al. Is Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism Harmful or Harmless? *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2420-4.
55. Lemos ALP, Andrade SRL, Pontes LLH, Teixeira PMC, Bandeira E, Bandeira LC, et al. High Rate of Occult Urolithiasis in Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism. *Kidney Blood Press Res*. 2019;44(5):1189-95.
56. Tang J, Mettler P, McFann K, Chonchol M. The association of prevalent kidney stone disease with mortality in US adults: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1994. *Am J Nephrol*. 2013;37(5):501-6.
57. Brardi S, Cevenini G, Verdacchi T, Romano G, Ponchiotti R. Use of cinacalcet in nephrolithiasis associated with normocalcemic or hypercalcemic primary hyperparathyroidism: results of a prospective randomized pilot study. *Arch Ital Urol Androl*. 2015;87(1):66-71.
58. Amaral LM, Queiroz DC, Marques TF, Mendes M, Bandeira F. Normocalcemic versus Hypercalcemic Primary Hyperparathyroidism: More Stone than Bone? *J Osteoporos*. 2012;2012:128352.
59. Cakir I, Unluhizarci K, Tanriverdi F, Elbuken G, Karaca Z, Kelestimur F. Investigation of insulin resistance in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Endocrine*. 2012;42(2):419-22.
60. 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? *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(5):314-7.
61. Tordjman KM, Greenman Y, Osher E, Shenkerman G, Stern N. Characterization of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Am J Med*. 2004;117(11):861-3.
62. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3001-5.
63. Koumakis E, Souberbielle JC, Sarfati E, Meunier M, Maury E, Gallimard E, et al. Bone mineral density evolution after successful parathyroidectomy in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3213-20.
64. Silverberg SJ, Bilezikian JP. "Incipient" primary hyperparathyroidism: a "forme fruste" of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(11):5348-52.
65. Wade TJ, Yen TW, Amin AL, Wang TS. Surgical management of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2012;36(4):761-6.
66. Saxena T, Ali AO, Saxena M. Pathophysiology of essential hypertension: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;16(12):879-87.
67. Tomaschitz A, Ritz E, Pieske B, Rus-Machan J, Kienreich K, Verheyen N, et al. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. *Metabolism*. 2014;63(1):20-31.
68. Aydin C, Polat SB, Dirikoc A, Ogmen B, Cuhaci N, Ersoy R, et al. Evaluation of postural parathyroid hormone change in patients with primary hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:628010.
69. Rossi GP, Lenzini L. Vitamin D supplementation: a novel therapy for aldosteronism? *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(6):303-4.
70. Kometani M, Yoneda T, Aono D, Gondoh-Noda Y, Matsuoka T, Hi-

- gashitani T, et al. Primary Aldosteronism with Parathyroid Hormone Elevation: A Single-center Retrospective Study. *Intern Med.* 2021;60(7):993-8.
71. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3570-9.
 72. Mesquita PN, Dornelas Leao Leite AP, Chagas Crisostomo SD, Veras Filho E, da Cunha Xavier L, Bandeira F. Evaluation of coronary calcium score in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Vasc Health Risk Manag.* 2017;13:225-9.
 73. Pepe J, Colangelo L, Sonato C, Occhiuto M, Ferrara C, Del Fattore A, et al. Echocardiographic Findings in Patients with Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism Compared with Findings in Hypercalcemic Primary Hyperparathyroid Patients and Control Subjects. *Endocr Pract.* 2021;27(1):21-6.
 74. Bollerslev J, Sjostedt E, Rejnmark L. Cardiovascular consequences of parathyroid disorders in adults. *Ann Endocrinol (Paris).* 2021;82(3-4):151-7.
 75. Karras SN, Koufakis T, Tsekmekidou X, Antonopoulou V, Zebekakis P, Kotsa K. Increased parathyroid hormone is associated with higher fasting glucose in individuals with normocalcemic primary hyperparathyroidism and prediabetes: A pilot study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;160:107985.
 76. Karras S, Annweiler C, Kiortsis D, Koutelidakis I, Kotsa K. Improving Glucose Homeostasis after Parathyroidectomy for Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism with Co-Existing Prediabetes. *Nutrients.* 2020;12(11).
 77. Pacifici R. Role of Gut Microbiota in the Skeletal Response to PTH. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3):636-45.
 78. Bannani S, Christou N, Guerin C, Hamy A, Sebag F, Mathonnet M, et al. Effect of parathyroidectomy on quality of life and non-specific symptoms in normocalcaemic primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 2018;105(3):223-9.
 79. Voss L, Nobrega M, Bandeira L, Griz L, Rocha-Filho PAS, Bandeira F. Impaired physical function and evaluation of quality of life in normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *Bone.* 2020;141:115583.
 80. Pretorius M, Lundstam K, Hellstrom M, Fagerland MW, Godang K, Mollerup C, et al. Effects of Parathyroidectomy on Quality of Life: 10 Years of Data From a Prospective Randomized Controlled Trial on Primary Hyperparathyroidism (the SIPH-Study). *J Bone Miner Res.* 2021;36(1):3-11.
 81. Trinh G, Rettig E, Noureldine SI, Russell JO, Agrawal N, Mathur A, et al. Surgical Management of Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism and the Impact of Intraoperative Parathyroid Hormone Testing on Outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;159(4):630-7.
 82. Graves CE, McManus CM, Chabot JA, Lee JA, Kuo JH. Biochemical Profile Affects IOPTH Kinetics and Cure Rate in Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2020;44(2):488-95.
 83. Sho S, Kuo EJ, Chen AC, Li N, Yeh MW, Livhits MJ. Biochemical and Skeletal Outcomes of Parathyroidectomy for Normocalcemic (Incipient) Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(2):539-46.

BÖLÜM 17

PRİMER HİPERPARATİROİDİ VE D VİTAMİNİ

■ İbrahim ŞAHİN¹

Giriş

Primer hiperparatiroidi (PHPT) en sık görülen endokrinolojik bozukluklardan biridir ve hiperkalsemilerin en sık nedenidir. PHPT'li hastalarda D vitamini yetersizliği (25(OH)D, 20–29 ng/mL) veya eksikliği (25(OH)D, <20 ng/mL) oldukça sık görülür(1). PHPT'li hastaların ortalama D vitamini düzeylerinin genel topluma göre daha düşük olduğu gösterilmiştir(2,3). PHPT'li hastalarda D vitamini eksikliği gelişmesinin nedenleri tam ortaya konulmamakla beraber öne sürülen bazı mekanizmalar bulunmaktadır(4-6). PHPT'li hastalarda D vitamini eksikliği tedavi edilmelidir.

D vitamini PTH ilişkisi

D vitamini ve PTH arasındaki etkileşim kalsiyum ve fosfor homeostaz sağlanmasında çok önemlidir (7). D vitaminin 25 OH derivativesi dolaşımdaki D vitamininin primer formudur ve D vitamini eksikliğinin en önemli göstergesidir. Serum 25 OH D vitamini düzeyi aynı zamanda ultraviyoleye bağlı endojen D vitamini üretiminin ve diyet yo-

luyla ekzojen alınan D vitaminin de göstergesidir (8-10).

Vitamin D3'ün normalde biyolojik etkisi yoktur. Önce karaciğerde 25(OH) formuna sonrasında da böbrekte 1,25(OH)₂D vitamin D [1,25(OH)₂D] aktif formuna dönüşür (2). 1,25(OH)₂D formu D vitamini reseptörüne (VDR) bağlanarak hücre içinde gen transkripsiyonunu ve etkilerini düzenler. PHPT'li hastalarda 25(OH)D vitamini düzeyi gerçek D vitamini durumunu göstermeyebilir. Çünkü 1,25(OH)₂D vitamini düzeyindeki değişim 25(OH)D vitamini düzeyinden farklı olabilir. Prohormon/hormon yani 1,25(OH)₂D/25(OH)D] oranı D vitamini durumunu daha iyi yansıtabilir (11,12). Genetik ve irksal faktörler de D vitamini düzeyini etkileyebilirler. İkiz ve aile çalışmaları genetik faktörlerin D vitamini düzeyindeki değişkenliğe etkisinin %53'e kadar çıkabileceğini göstermektedir (13).

PHPT hastalarında D vitamini düzeyi için spesifik bir eşik değer yoktur. Ancak pek çok kılavuzda PHPT hastalarında D vitamini düzeyinin 20 ng/ml'in üstünde tutulması önerilmektedir (14,15).

¹ Prof. Dr., Malatya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., ibrahim.sahin@inonu.edu.tr

Primer hiperparatiroidli hastalarda D vitamini düşüklüğü neden önemli?

Ciddi D vitamini eksikliğinin eşlik ettiği PHPT hastalarında, PTH ve kalsiyumun daha yüksek olduğu, kliniğin daha ağır seyrettiği, adenomun daha büyük olduğu, kemik mineral yoğunluğunun özellikle kortikal bölgelerde daha düşük olduğu, kemik yapım-yıkım sürecinin hızlandığı, kırık ve osteitis fibrosa sistika riskinin arttığı gösterilmiştir (16-23). D vitamini eksikliği olan PHPT'li hastalarda paratiroidektomi sonrası hipokalsemi ve aç kemik sendromu da daha fazla gelişmektedir (24).

PHPT'li hastalarda mortalitenin de arttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. İsviçre kohortunda tedavi edilmemiş PHPT hastalarda ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu artışın daha çok kardiyak nedenlerden olduğu ortaya konulmuştur (25). Ayrıca bu hastalarda paratiroidektomi sonrasında riskin azaldığı da gösterilmiştir. Ancak bu çalışmanın retrospektif olması ve kontrol grubunun olmaması gücünü azaltmaktadır. Almanya'da yapılan prospektif bir çalışmada da PHPT'li hastalarda mortalitenin arttığı gösterilmiştir (26). PHPT'li hastalarda bu mortalite artışının yüksek PTH'nun yanında düşük D vitamini düzeyiyle de ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Çünkü D vitamini düşüklüğünün metabolik (obezite, insülin direnci, dislipidemi) ve kardiyovasküler (arterial hipertansiyon, endotelial disfonksiyon, kardiyak olay vb.) hastalıklarla ilişkili olabileceğini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (27-32).

D vitamini eksikliği olan hastalarda PHPT'nin daha semptomatik seyrettiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. D vitamini eksikliğinin endemik olduğu bölgelerde PHPT'nin daha ağır seyretmesi bu çalışmaları desteklemektedir (33,34).

PHPT'li hastalarda D vitamini düşüklüğü neden daha sık görülmektedir?

PHPT'li hastalarda paratiroid hormon düzeyindeki artış 25(OH)D vitaminin 1,25(OH)₂D vitamini ne dönüşümünü artırmaktadır ve böylece 25(OH)

D vitamini düzeyi düşmektedir. 1,25(OH)₂D düzeyinin artması D vitaminin deri ve karaciğerdeki prekürsörlerinden üretimini azaltmaktadır. Aynı zamanda PHPT'li hastalarda 25(OH)D vitaminin ve D vitamini bağlayan proteinlerin (DBP) yarı ömrü de azalmaktadır. PHPT'li hastalarda adipozitenin artması ve D vitaminin adipoz dokuda birikmesi de D vitamini düşüklüğüne katkıda bulunmaktadır. Öte yandan kronik D vitamini eksikliği paratiroid bezinin hiperplazisini ve zaman içerisinde otonom değişim göstermesini artırmaktadır. Yine kronik D vitamini eksikliği bazı hastalarda 'calcium-sensing receptor' anormalliklerine neden olup PTH üretimini artırmaktadır (35,36).

Nasıl Tedavi Edelim?

PHPT'li hastalarda hiperkalsemi ve hiperkalsiüri olması nedeniyle ciddi D vitamini eksikliği olsa bile, D vitamini replasmanının akut hiperkalsemi ve böbrek komplikasyonlarını artırabileceği düşüncesi ile D vitamini replasmanı yerine cerrahi tedavi önerilebilmektedir(37,38). Ancak gerçekte yapılan tüm klinik çalışmalar, bu hastalarda D vitamini tedavisinin güvenli olduğunu, kanda ve idrarda kalsiyum düzeylerinde anlamlı bir artışa neden olmadığını göstermiştir. Tam tersi bu hastalarda D vitamini replasmanı sonrası PTH düzeyleri düşmekte ve kemik mineral yoğunlukları ise artmaktadır (39-41).

PHPT'li tüm hastalarda mutlaka D vitamininin kontrol edilmesi ve D vitamini düşük olanlarda öncelikle 25(OH)D vitamini düzeyinin replasman ile 20 ng/mL üzerine çıkarılması önerilmektedir. Bu hedefe ulaşmak için başlangıç dozu olarak günlük 800-1000 IU D3 vitamini verilmesi tavsiye edilmektedir. Daha sonra doz ayarlanarak maksimum 30ng/mL nin hedeflenmesi önerilmektedir (16,42,43).

Sonuç ve Öneriler

D vitamini eksikliği PHPT'li hastalarda oldukça sık görülür. Bu durum mortaliteyi ve morbiditeyi artırabilir. D vitamini replasmanı bu hastalarda oldukça güvenlidir, iyi tolere edilir ve riskleri azaltır.

Kaynaklar

- Bilezikian JP Primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018;103(11):3993–4004. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01225>
- Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, Melsen F, Christiansen P, Mosekilde L. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005;63:506–513. [PubMed: 16268801]
- Boudou P, Ibrahim F, Cormier C, Sarfati E, Souberbielle JC. A very high incidence of low 25 hydroxy-vitamin D serum concentration in a French population of patients with primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*, 2006;29:511–515. [PubMed: 16840828]
- Meng L, Su C, Shapses SA, Wang X. Total and free vitamin D metabolites in patients with primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*, 2022; Feb;45(2):301–307. doi: 10.1007/s40618-021-01633-1. Epub 2021 Jul 19. PMID: 34282553.
- Wang X, Sheng Z, Meng L, Su C, Trooskin S, Shapses SA. 25-hydroxyvitamin D and vitamin D binding protein levels in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Front Endocrinol* 2019; 10:171. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00171>
- Bikle DD, Schwartz J. Vitamin D binding protein, total and free vitamin D levels in different physiological and pathophysiological conditions. *Front Endocrinol*, 2019; 10:317. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00317>
- Cipriani C, Pepe J, Colangelo L, Minisola S. Vitamin D and Secondary Hyperparathyroid States. *Front Horm Res*, 2018;50:138–148. doi: 10.1159/000486077. Epub 2018 Mar 29. PMID: 29597237.
- A. Hossein-Nezhad, M.F. Holick, Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin. Proc*, 2013;88, 720–755.
- M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari, C.M. Gordon, D.A. Hanley, R.P. Heaney, M.H. Murad, C.M. Weaver, Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 2012; 97, 1153–1158.
- J. Ahn, K. Yu, R. Stolzenberg-Solomon, K.C. Simon, M.L. McCullough, L. Gallicchio, E.J. Jacobs, A. Ascherio, K. Helzlsouer, K.B. Jacobs, Q. Li, S.J. Weinstein, M. Purdue, J. Virtamo, R. Horst, W. Wheeler, S. Chanock, D.J. Hunter, R.B. Hayes, P. Kraft, D. Albanes, Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Hum Mol Genet*, 2010;19, 2739–2745.
- Thomas RL, Jiang L, Adams JS, Xu ZZ, Shen J, Janssen S et al. Vitamin D metabolites and the gut microbiome in older men. *Nat Commun*, 2020; 11(1):5997. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19793-8>
- Pasquali M, Tartaglione L, Riondi S, Muci ML, Mandanici G, Farcomeni A et al. Calcitriol/calcifediol ratio: an indicator of vitamin D hydroxylation efficiency? *BBA Clin*, 2015; 3:251–256. <https://doi.org/10.1016/j.bbaci.2015.03.004>
- Battista C, Guarnieri V, Carnevale V, Baorda F, Pileri M, Garrubba M, Salcuni AS, Chiodini I, Minisola S, Romagnoli E, Eller-Vainicher C, Santini SA, Parisi S, Frusciantè V, Fontana A, Copetti M, Hendy GN, Scillitani A, Cole DE. Vitamin D status in primary hyperparathyroidism: effect of genetic background. *Endocrine*, 2017; Jan;55(1):266–272. doi: 10.1007/s12020-016-0974-x. PMID: 27154872.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011; 96:53–8. [PubMed: 21118827]
- Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014; 99:3570–9. [PubMed: 25162666]
- Rao DS, Agarwal G, Talpos GB, et al. Role of vitamin D and calcium nutrition in disease expression and parathyroid tumor growth in primary hyperparathyroidism: a global perspective. *J Bone Miner Res*, 2002;17(suppl 2):N75–N80. [PubMed: 12412781]
- Rao DS, Honasoge M, Divine GW, et al. Effect of vitamin D nutrition on parathyroid adenoma weight: pathogenetic and clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000; 85:1054–1058. [PubMed: 10720039]
- Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, Melsen F, Christiansen P, Mosekilde L. Plasma 25-hydroxyvitamin D and not 1,25-dihydroxyvitamin D is associated with parathyroid adenoma secretion in primary hyperparathyroidism: a cross-sectional study. *Eur J Endocrinol*, 2006;155:237–244. [PubMed: 16868136]
- Ozbey N, Erbil Y, Ademoglu E, Ozarmagan S, Barbaros U, Bozborra A. Correlations between vitamin D status and biochemical/clinical and pathological parameters in primary hyperparathyroidism. *World J Surg*, 2006;30:321–326. [PubMed: 16467981]
- Moosgaard B, Christensen SE, Vestergaard P, Heickendorff L, Christiansen P, Mosekilde L. Vitamin D metabolites and skeletal consequences in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008;68:707–715. [PubMed: 17980013]
- Inoue Y, Kaji H, Hisa I, et al. Vitamin D status affects osteopenia in postmenopausal patients with primary hyperparathyroidism. *Endocr J*, 2008;55:57–65. [PubMed: 18187872]
- Nordenström E, Westerdahl J, Lindergård B, Lindblom P, Bergenfelz A. Multifactorial risk profile for bone fractures in primary hyperparathyroidism. *World J Surg*, 2002;26:1463–1467. [PubMed: 12297914]
- Rao SD, Miragaya J, Parikh N, Honasoge M, Springer K, Van Harn M, Divine GW. Effect of vitamin D nutrition on disease indices in patients with primary hyperparathyroidism. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2020; Jul;201:105695. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105695.

- Epub 2020 May 12. PMID: 32407867.
24. Rao, D.S., Agarwal, G., Talpos, G.B. et al. Role of vitamin D and calcium nutrition in disease expression and parathyroid tumor growth in primary hyperparathyroidism: a global perspective. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2002; 17(Suppl 2), N75–N80.
 25. Palmér M, Adami HO, Bergström R, Akerström G, Ljunghall S. Mortality after surgery for primary hyperparathyroidism: a follow-up of 441 patients operated on from 1956 to 1979. *Surgery*, 1987;102:1–7.
 26. Søreide JA, van Heerden JA, Grant CS, Yau Lo C, Schleck C, Ilstrup DM. Survival after surgical treatment for primary hyperparathyroidism. *Surgery*, 1997; 122:1117–23.
 27. Lundgren E, Ljunghall S, Akerström G, Hetta J, Mallmin H, Rastad J. Case-control study on symptoms and signs of “asymptomatic” primary hyperparathyroidism. *Surgery*, 1998; 124:980–5.
 28. Hagström E, Lundgren E, Lithell H, Berglund L, Ljunghall S, Hellman P, et al. Normalized dyslipidaemia after parathyroidectomy in mild primary hyperparathyroidism: population-based study over five years. *Clin Endocrinol*, 2002;56:253–60.
 29. Rubin MR, Maurer MS, McMahon DJ, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Arterial stiffness in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005;90:3326–30.
 30. Ahlstrom T, Hagström E, Larsson A, Rudberg C, Lind L, Hellman P. Correlation between plasma calcium, parathyroid hormone (PTH) and the metabolic syndrome (MetS) in a community-based cohort of men and women. *Clin Endocrinol*, 2009;71:673–8.
 31. Chiu KC, Chuang LM, Lee NP, Ryu JM, McGullam JL, Tsai GP, et al. Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level. *Metabolism*, 2000; 49:1501–5.
 32. Taylor WH, Khaleeli AA. Coincident diabetes mellitus and primary hyperparathyroidism. *Diabetes Metab Res Rev*, 2001;17:175–80.
 33. Bilezikian JP, Meng X, Shi Y, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism in women: a tale of two cities--New York and Beijing. *Int J Fertil Womens Med*, 2000; 45:158–65. [PubMed: 10831185]
 34. Liu JM, Cusano NE, Silva BC, et al. Primary Hyperparathyroidism: A Tale of Two Cities Revisited - New York and Shanghai. *Bone research*, 2013; 1:162–9. [PubMed: 26273500]
 35. Clements MR, Davies M, Hayes ME, et al. The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1992; 37:17–27. [PubMed: 1424188]
 36. Clements MR, Davies M, Fraser DR, Lumb GA, Mawer EB, Adams PH. Metabolic inactivation of vitamin D is enhanced in primary hyperparathyroidism. *Clin Sci (Lond)*, 1987; 73:659–64. [PubMed: 3690980]
 37. Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, Bilezikian JP. The effects of vitamin D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Med*, 1999;107:561–7.
 38. Lind L, Wengle B, Sørensen OH, Wide L, Akerström G, Ljunghall S. Treatment with active vitamin D (alphacalcidol) in patients with mild primary hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1989;120: 250–6.
 39. Shah VN, Shah CS, Bhadada SK, Rao DS. Effect of 25 (OH) D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH) D, calcium and PTH levels: a meta-analysis and review of literature. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014;80:797–803 [ID 709670].
 40. Kantorovich V, Gacad MA, Seeger LL, Adams JS. Bone mineral density increases with vitamin D replacement in patients with coexistent vitamin D insufficiency and primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000;85:3541–3.
 41. Shah VN, Shah CS, Bhadada SK, Rao DS. Effect of 25 (OH) D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH) D, calcium and PTH levels: a meta-analysis and review of literature. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2014 Jun;80(6):797–803. doi: 10.1111/cen.12398. Epub 2014 Jan 28. PMID: 24382124.
 42. Bergman C, Gray-Scott D, Chen JJ, Meacham S. What is next for the dietary reference intakes for bone metabolism related nutrients beyond calcium: phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride? *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2009;49:136–44.
 43. Eastell R, Arnold A, Brandi ML, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009;94:340–350. [PubMed: 19193909]

BÖLÜM 18

SEKONDER VE TERSİYER HİPERPARATİROİDİ

- Şefika Burçak POLAT¹
- Abbas Ali TAM²

Giriş

Paratiroid bezinden salgılanan parathormonun (PTH) kalsiyum homeostazında önemli bir rolü bulunmaktadır. Serum iyonize kalsiyum seviyelerinde 0.1 mmol/L gibi çok küçük değişiklikler bile PTH sekresyon ve sentezinde belirgin değişikliklere yol açabilir(1).

Sekonder hiperparatiroidi (SHPT); hipokalsemi, hiperfosfatemisi ve azalmış aktif D vitamini gibi nedenlere bağlı olarak artmış PTH sekresyonu ile seyreden bir durumdur. Artan PTH renal tübüllerden ve bağırsaktan kalsiyum emilimini, kemikten kalsiyum rezorpsiyonunu artırırken, en aktif vitamin D metaboliti olan kalsitriolün yapımını stimüle eder(2). Bu sürecin uzaması kemik yapım-yıkım döngüsü bozukluklarının yanı sıra kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyle sonuçlanabilen visseral ve vasküler kalsifikasyonlara da yol açabilir(3).

Etyoloji ve Patogenez

Sekonder hiperparatiroidinin en sık iki nedeni kronik böbrek hastalığı (KBH) ve vitamin D eksikliğidir. Dünya nüfusunun yaklaşık olarak %50'sinde vitamin D eksikliği görülmektedir(4). SHPT, Kronik Böbrek Hastalığı (KBH)'nın en sık görülen komplikasyonlarından biri olup böbrek yetmezliğinin erken evrelerinde başlayabilmektedir. SHPT, KBH ve vitamin D eksikliği dışında gastrointestinal sistem hastalıkları (Çölyak hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı), ilaçlar, pseudohipoparatiroidi, bifosfonat tedavisi ve metastatik prostat kanserine bağlı olarak da görülebilir(5).

Fosfor Retansiyonu

Azalmış renal ekskresyona bağlı olarak fosfor birikimi KBH'da SHPT gelişiminde en önemli nedensel faktörlerden biridir. Yüksek fosfor konsantrasyonu PTH sentez ve sekresyonunu stimüle etmektedir(6). Fosfor, proksimal renal tübüllerde

¹ Doç. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma BD., burcakugurlu@gmail.com

² Doç. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma BD., endoali@hotmail.com

kalsitrol sentezinde görevli enzim olan 25(OH) D-1 α -hidroksilazı inhibe edebilmektedir. Azalmış olan kalsitriol PTH sekresyonunu ve üretimini uyarmaktadır. Tam olarak mekanizmaları aydınlatılmamış olmamakla beraber fosfor; PTH ile birlikte, fosfatürük bir hormon olan fibroblast growth factor-23 (FGF-23) üretimini de stimüle etmektedir. Ayrıca deneysel çalışmalar fosforun direkt olarak PTH üretimini stimüle edebileceğini göstermektedir(1).

Kalsiyum

Sekonder hiperparatiroidide kalsiyum düşme eğilimindedir. Kalsitrol düzeyinin düşük olmasına bağlı intestinal kalsiyum emiliminin azalması, PTH'nun kalsiyumu yükseltici etkisine iskelette direnç olması ve yüksek serum fosfor seviyelerine bağlı CaHPO₄ komplekslerinin presipitasyonu kalsiyum seviyelerinin azalmasına katkıda bulunmaktadır. Hiperparatiroidi tablosu ortaya çıktığında paratiroid bezinde "calcium sensing receptor" (CaSR) ekspresyonu azalır ve kalsiyumun inhibe edici etkisine direnç gelişir. Bu durumda PTH salınımının baskılanması için daha yüksek kalsiyum konsantrasyonu gerekmektedir(6).

Vitamin D

Aktif D vitamini paratiroid fonksiyonun en önemli negatif düzenleyicilerinden biridir. Kalsitriolün paratiroid hücreleri üzerinde antiproliferatif etkisi bulunmaktadır. Bunu c-myc yolağını aktive ederek yapmaktadır. Dolayısıyla aktif D vitamini seviyelerindeki azalma paratiroid hücre proliferasyonuna neden olmaktadır. Vitamin D'nin SHP gelişim ve progresyonuna olan katkısı sadece aktif D vitamini seviyesi ile ilişkili olmayıp ayrıca vitamin D reseptör (VDR) ekspresyonu ve fonksiyonelliği ile de ilişkilidir. Düşük aktif vitamin D ve hipokalsemi paratiroid hücrelerinde VDR kaybına katkıda bulunmaktadır(1,6).

Sekonder hiperparatiroidi ciddi formlarında paratiroid hücrelerinde VDR ile diğer reseptörlerin (CaSR, FGFR1, α Klotho) ekspresyonunda azalma gözlemlenmiştir(1).

Kronik böbrek hastalığına bağlı ciddi SHPT olan hastalarda VDR gen polimorfizmi gösterilmiştir. Hem KBH olan hem de renal transplantasyon yapılmış hastalarda *bb* gen polimorfizmi bulunmaktayken düşük dereceli SHPT olanlarda ise *BB* ve *Bb* gen polimorfizmi tespit edilmiştir(7).

FGF-23-Klotho Sistemi

Fibroblast growth factor-23, osteoblast ve osteositlerden sentez edilip dolaşıma salınmakta ve vitamini D ile uyurulmaktadır. FGF-23'ün temel görevi fosfor seviyesinin kontrolü olup proksimal renal tübülden fosfor geri emilimini ve bağırsaklardan kalsiyum emilimini azaltır. FGF-23'ün bu etkileri için bir membran bağlı protein olan α Klotho gerekmektedir. α Klotho esas olarak böbrekte daha az oranda ise paratiroid bezlerinde ve koroid pleksusta eksprese edilmektedir(1). KBH'da renal fonksiyonun azalmasıyla birlikte fosfatürüğü artırmak ve fosforun azalan glomerüler filtrasyonunu kompanse etmek için FGF-23 progresif olarak artar(8). Diğer taraftan α Klotho'nun renal ekspresyonu azalır ve buna bağlı olarak FGF-23'ün fosfatürük etkisi azalır. Benzer end-organ direnci paratiroid bezlerinde de görülür. FGFR1 ve α Klotho down regülasyonu, FGF-23'ün PTH sentezi ve hücre büyümesi üstündeki inhibitör etkisinin bozulmasına neden olmaktadır. Bu değişiklikler de SHPT gelişimine katkıda bulunmaktadır(9).

Parathormona Kemik Direnci

Kronik böbrek hastalığı seyrinde progresif PTH artışı kemikte SHPT aktivitesinde dirence yol açabilir. Wnt/ β -catenin yolağı kemik mineralizasyonunu düzenlemektedir. FGF-23, Wnt/ β -catenin yolağının inhibitörleri olan Dickkopf 1 (Dkk1) ve Secreted frizzled related protein 1 (Sfrp1) ekspresyonunu stimüle ederek Wnt sinyalizasyonunu bozmaktadır. Bu proteinler KBH' da artmaktadır ve bu durum kemik hücrelerinin PTH'nın uyarıcı etkisine cevap vermesini bozmakta ve nihayetinde SHP gelişimine katkıda bulunmaktadır(1,6).

Klinik

Sekonder hiperparatiroidide öncelikle kemikler etkilenmekte olup yumuşak dokular ve cilt de etkilenmektedir. SHP'de kemik remodelling ve mineralizasyonu etkilenmektedir. Esas olarak kronik olarak yükselmiş olan PTH artmış kemik yapım-yıkım döngüsünden sorumludur. Osteoklastların aşırı aktivasyonu yeterli bir şekilde mineralize olmamış artmış kemik matriksi yapımına, kemik mineral içeriğinde azalmaya, kemik kalitesinde değişikliğe ve sonuçta da kemik kırılabilirliğinde artışa yol açmaktadır. Buna bağlı olarak pelvik kemiklerde ve alt ekstremitelerde kemiklerinde deformiteler görülebilir.

Kalsifikasyonlar arter duvarlarını, periartiküller dokuyu, kutanöz dokuyu ve gözü etkileyebilir, kas güçsüzlüğü ve kasıntıya da yol açabilir. Kalsifikasyonlar miyokarda, aort ve mitral kapaklarda da görülebilir ve iskemi, sol ventrikül disfonksiyonu, konjestif kalp yetmezliği, aritmi gibi kardiyovasküler olaylara neden olabilir(10). Dermis ve subkutan doku kan damarlarındaki oklüzyon sonucunda orataya çıkan ve kutanöz bir infarkt olan kalsiflaksi yüksek PTH, kalsiyum ve fosfor nedeniyle oluşmaktadır. Kalsiflakside küçük arteriol ve venüllerde ciddi hiperplazi ile birlikte kalsifikasyon bulunmaktadır ve bu durum tromboz ile komplike hale gelip ağırlı cilt nekrozlarına neden olabilir(11).

Tanı

Sekonder hiperparatiroidi değerlendirilmesinde renal fonksiyonlar ve PTH, kalsiyum, fosfor, vitamin D seviyelerinin ölçülmesi önemlidir. Primer ve sekonder hiperparatiroidinin ayırımı genellikle yüksek veya düşük kalsiyum seviyelerine dayanılarak yapılmaktadır.

Kronik böbrek hastalığı olan hastaların çoğunda düşük-normal kalsiyum seviyeleri bulunmaktadır. Normal renal fonksiyonları olan SHPT hastalarda PTH'nun Na-fosfat co-transporter üzerine olan inhibitör etkisi nedeniyle fosfor seviyeleri düşük olabilir ama bu durum KBH olan hastalar için geçerli değildir. KBH erken dönemlerinde de

yüksek fosfor seviyeleri görülebilir. Bu hastalarda kemik mineral bozukluklarının görülebilmesi ve kas-iskelet sisteminin etkilenebilmesi nedeniyle Kidney Disease for Improving Global Outcomes (KDIGO) 2017; patolojik kırıkların değerlendirilmesi için kemik mineral bozukluğu olan diyaliz hastalarında sistematik olarak kemik mineral ölçümünün yapılmasını önermektedir(12). Özellikle aksiyel iskelette olmak üzere osteosklerozda artmış kemik yoğunluğu vardır fakat yapısal olarak zayıf olduğu için stres kırıklarına yatkınlık oluşturmaktadır. SHPT'de osteosklerozun en karakteristik özelliği omurga da Rugger Jersey (vertebralarda ardışık sklerotik-lüsen-sklerotik görünüm) işaretidir(13). Artmış osteoklastik aktivite ve fibroblast proliferasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan ve bir litik kemik lezyonu olan Brown tümör SHPT'de radyo grafilere iyi sınırlı hipodens bir lezyon olarak özellikle eller, ayaklar, yüz kemikleri ve kafatasında görülebilir. Brown tümör varlığı SHPT'de kemik mineral bozukluğunun terminal evrede olduğunu yansıtmaktadır. Brown tümörleri maligniteyle de karıştırılabilir. Bir diğer kemik lezyonu olan "Osteitis fibrosa cystica" düz grafide özellikle distal falankslar, klavikula, distal ulna ve kafatasında subperiostal rezorbsiyon olarak görülmektedir. Ayrıca uzun kemiklerde kortikal incelme, kemik kisti ve tarbeküler kemikte yoğunlaşma da görülebilir(13).

Tersiyer Hiperparatiroidizm

Tersiyer hiperparatiroidizm (THPT) genellikle uzun süreli PTH hipersekresyonu sonrasında paratiroid bezlerinin büyümesi ve otonom sekresyon gelişmesi durumunda olur. Uzun süreli hemodiyaliz hastalarında veya renal transplantasyon sonrası gelişir(14). Bazı otörler bu terminolojiyi renal transplantasyon sonrası devam eden PTH yüksekliği için kullanmaktadır.

Hastalarda sürekli PTH sekresyonunun sebebi aynı SHPT'deki gibi hiperfosfatemi, hipokalsemi ve aktif vitamin D'nin azalmış olmasıdır. Paratiroid bezlerinde nodüler oluşum bu faktörler düzelse bile hatta hiperkalsemi gelişmesi durumunda

dahi geri dönüşümsüzdür ve otonomik PTH sekresyonu devam edecektir(15). THPT'de genellikle 4 bez aynı anda etkilenir ve aslında bu ayırt edici bir özelliktir. Vakaların sadece %20'den azında tek veya çift bezde adenom görülür(16,17). Adenomların monoklonal olması da bu sendrom için ayırt edici bir patogenetik özelliktir. Monoklonal proliferasyonu başlatan mekanizmalar net bilinmemektedir. Bu mekanizmalardan biri vitamin D reseptör yoğunluğundaki değişimdir(16). Nodular hiperplazinin bulunduğu alanlarda vitamin D reseptör sayısının belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir. Bu durum kalsitriolün PTH sekresyonu üzerindeki inhibitör etkisini ortadan kaldırır ve paratiroid hücrelerinin çoğalmasına sebep olur. THPT'li hastalarda asimetric hiperplazi de beklenebilir. Bu hastalarda yüksek fosfat düzeyi bezlerde kalsinosise (kalsiyum-fosfor depozitlerine) sebep olur(18,19). THPT etiopatogenezinde rol oynayan mekanizmalar SHPT ile benzerdir.

THPT'nin tek tedavisi cerrahidir. Cerrahiye uygun olmayan vakalarda ise radyofrekans ablasyon yöntemi denenebilir. Ciddi hiperkalsemi olan PTH yüksek vakalarda transplantasyonu bekleme döneminde cerrahi yapılması uygun olacaktır. Cerrahi sonrasında paratiroid kitlesi ve hücre sayısı azalır ve serum kalsiyum düzeyi normalize olur. Cerrahinin en iyi bilinen endikasyonu uzun süreli ve kalıcı hiperkalsemi gelişmesidir (Ca>11 mg/dl)(20). Bu hastalarda hiperkalseminin kalıcı olduğunu göstermek için tek ölçüm yetmez. Hastanın hiperkalseminin 2-9 kez gösterilmiş olması gerekir(21). Renal transplantasyon geçirmiş hastalarda hafif hiperkalsemi veya PTH yüksekliği transplantasyon sonrası 12 aya kadar devam ettiğinden, paratiroid cerrahisi kararı vermeden önce en az 1 yıl beklenmeli, serum Ca, P ve D vitaminin normalleşmesi için bir süre tanınmalıdır. Transplantasyon sonrası erken dönemde ciddi hipofosfatemiyi beklenen bir durumdur ve hiperkalsemi varlığında çok yavaş replase edilmeli ve sık monitörize edilmelidir.

THPT'li hastalarda cerrahi endikasyonu ile ilgili bir uzlaşma birliği yoktur ve bununla ilgili öneriler çok net bir şekilde belirtilmemiştir. Halihazırda yayınlanan rehber önerileri şu şekildedir(12).

1. Hastanın transplant sonrası 3. ayda serum kalsiyum değerinin 11.5 mg/dl, birinci yılda 10.2 mg/dl'nin üzerinde olması,
2. Ciddi osteopeni, osteoporoz veya patolojik kemik fraktürü olması,
3. Hastanın hiperparatiroidizm ve hiperkalsemi ilişkili semptomunun olması (yorgunluk, kaşıntı, peptik ülser, mental değişiklik, renal taş öyküsü, vb)

Cerrahide amaç normokalseminin sağlanmasıdır. Tek başına PTH yüksekliği tedavi başarısızlığı anlamına gelmemektedir. Operasyon sırasında bezler çıkarıldıktan sonra 10-15. dakikada PTH düzeyinin %50'den fazla düşmesi operasyonun başarılı olduğu anlamına gelmektedir. Makroskopik olarak anormal ve büyümüş görülen tüm paratiroid bezlerinin çıkarılması sekonder hedef olmalıdır.

Tedavi

Fosforun Kontrolü

Sekonder hiperparatiroidi yönetimi anormal fosfor-kalsiyum metabolizmasını hedeflemektedir. PTH ve vitamin D'nin kontrolüyle beraber kalsiyum ve fosforun normal aralıkta tutulması SHPT yönetiminde anahtar noktadır. Bununla birlikte bu hedeflere ulaşılması uzun dönemde zordur. Hiperfosfateminin yönetiminde fosfor alımının kısıtlanması hedefe yönelik stratejilerden biridir. Fosfor alımının kısıtlanması düşük uyum ve malnütrisyon gibi zorlukları da beraberinde getirmektedir. Dolayısıyla sadece diyetle fosforun kısıtlanmasıyla serum fosfor konsantrasyonlarının kontrol altına alınması güç olup diğer teröpatik önlemlerle de bunun desteklenmesi gerekir. Fosfor bağlayıcıları genellikle plazma fosfor seviyesi normal aralığın üzerine çıktığında başlanmaktadır. Bu moleküller gastrointestinal sistemde fosforu bağlayıp emilmesini engellemektedirler(6).

Fosfat bağlayıcıları hiperfosfateminin düzelmesiyle beraber normal kalsiyum ve PTH değerlerinin sağlanmasına da katkıda bulunmaktadırlar. Kalsiyum içeren (örn; kalsiyum karbonat)

ve kalsiyum içermeyen (örn; Sevelamer) fosfor bağlayıcıları vardır. Kalsiyum karbonat PTH sekresyonunu inhibe etmekte ve genellikle vitamin D analoglarıyla beraber kullanılmaktadır ve bu tedaviyle kolaylıkla hiperkalsemi gelişebilmektedir. SHPT’de daha çok sevelamer tercih edilmektedir. Sevelamer paratiroid hücre proliferasyonunu ve PTH seviyelerini azaltarak hızlı bir şekilde plazma fosfor seviyelerini düşürebilmektedir. Bununla birlikte kusma, karın ağrısı gibi ciddi gastrointestinal yan etkileri ilaç uyumunu azaltmaktadır. Bununla birlikte yeni bir kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcı olan PA21, anlamlı bir PTH düşmesiyle beraber fosfor seviyelerini dengeleyebilmektedir ve SHPT’de oldukça etkilidir(22).

Vitamin D

Sekonder hiperparatiroidide tedavinin köşe taşlarından biri de vitamin D eksikliğinin giderilmesidir. KBH olanlarda kalsitriol seviyesi FGF-23’ün 1 α -hidroksilaz aktivitesini de baskılamasına bağlı olarak azalmaktadır. Sıklıkla kullanılan ilaçlar kalsitriol, paricalcetriol ve al fakalsidoldür. Kalsitriol intestinal kalsiyum emilimini artırırken osteoklastları inhibe etmektedir. SHPT’de hem oral hem de parenteral formları kullanılabilir. Kalsitriol PTH seviyesini azaltmada al fakalsidole göre daha etkindir ama sıklıkla hiperkalsemi ve hiperfosfatemiye yol açabilmektedir.

Parikalsitriol selektif vitamin D reseptör aktivatörü olup serum kalsiyum ve fosfor seviyelerini etkilemeden PTH sekresyonunu azaltabilmektedir. Hiperkalsemi ve hiperfosfatemiye az da olsa yol açmakla beraber bu etkisi kalsitrole göre daha azdır(22).

Kalsimimetikler

Kalsimimetiklerin keşfi SHPT tedavisinde bir dönüm noktası olmuştur. Kalsimimetikler CaSR üstünde kalsiyum etkisini taklit ederek etki göstermektedir. Kalsimimetikler paratiroid glandının kalsiyuma olan duyarlılığını artırmaktadır ve PTH-Ca eğrisini sola kaydırmaktadırlar. Böylelikle PTH sekresyonunu baskılamak için gereken kalsiyum miktarı değişmektedir(23). Üstelik kalsimimetikler PTH’u düşürmeleriyle birlikte

kalsiyum, fosfor ve FGF-23 seviyelerini de azaltmaktadırlar(6).

Sinakalset son dönem böbrek yetmezliğinde onaylanmış ilk kalsimimetiktir. Hemodiyaliz ve periton diyalizi yapılan hastalarda efektif olarak PTH seviyelerini baskılayabilmektedir. Uzun süreli kullanımı paratiroid volümünü de azaltabilmektedir. Sinakalset kesildikten 1 yıl sonra PTH, kalsiyum ve alkalin fosfatase seviyeleri artabilmektedir bu nedenle bu ilacın devamlı kullanılması önerilmektedir(24). Bulantı ve kusma sık görülen yan etkilerini oluşturmaktadır. Bazı hastalarda genellikle kendiliğinden düzelen hafif veya asemptomatik hipokalsemi görülebilmektedir. Sinakalsetin vitamin D ile kombine kullanımı yan etkileri artırmadan serum kalsiyum ve fosfor düzeylerini azaltabilmektedir ve bu SHPT tedavisinde makul bir seçenek olarak görülmektedir(25).

Etelcalcetide, SHPT’de intravenöz olarak kullanılabilen sentetik bir peptittir. PTH, FGF-23, kalsiyum ve fosfor seviyelerini efektif bir şekilde düşürebilmektedir. İntravenöz olarak kullanılıyor olması hastayı gastrointestinal yan etkilerden korumaktadır. Güvenlik, etkinlik ve yan etkilerinin sinakalset ile benzer olması nedeniyle özellikle sinakalsete uyumu iyi olmayan hastalarda günlük sinakalset yerine haftada 3 kez intravenöz olarak kullanılabilir(22).

Cerrahi

Yukarda tartışılan tedaviler SHPT olan hastaların yönetiminde etkili olsa da medikal tedaviye cevap vermeyen hiperkalsemi ve/veya hiperfosfateminin devam ettiği, yüksek PTH değerleri ile yaygın kemik tutulumlarının olduğu THPT’li hastalar bulunmaktadır. Bu hastalarda cerrahi halen geçerli bir seçenek olsa da kimlerin cerrahiye verilmesi gerektiği tartışmalı bir konudur. KDIGO rehberi farmakolojik tedaviye cevap vermeyen ciddi hiperparatiroidisi olan hastalara paratiroidektomi önermektedir(12). KDIGO uzmanlarına göre paratiroidektomi medikal tedaviye cevap vermeyen persistan hiperparatiroidisi olan hastalara önerilmelidir(26).

Bu zamana kadar kabul görmüş dört farklı cerrahi yaklaşım bulunmaktadır(27). Bunlardan ilki

subtotal paratiroidektomi ve bilateral servikal timektomidir. Bu uygulamada üç buçuk paratiroid bezi çıkarılır ve yarım bez yerinde bırakılır. İkinci yaklaşım tüm paratiroid bezlerinin ve timusun çıkarılıp paratiroid bezini ototransplantasyonudur. Üçüncü yaklaşımda total paratiroidektomi yapılır ancak timektomi veya ototransplantasyon yapılmaz. Son yaklaşımda ise total paratiroidektomi ve timektomi yapılır ancak ototransplantasyon yapılmaz. İlk 3 yaklaşımda rezidü PTH fonksiyonu korunmaya çalışılırken son yaklaşımda PTH üretimi tamamen elimine olur. Subtotal paratiroidektomide geride bırakılan paratiroid dokusunun hacmi 40-80 mg olmalıdır. Servikal bilateral timektomide amaç olası fazladan ektopik paratiroid dokusunu ortadan kaldırmaktır(28-30). Genellikle ön kola ekim olası cerrahi re-eksplorasyon için avantajlıdır. Total paratiroidektomi ve ototransplantasyonu, subtotal paratiroidektomi ile karşılaştıran tek randomize prospektif çalışma vardır ve total yapılan grupta serum Ca ve P seviyeleri daha hızlı ve iyi bir şekilde normalize olmuştur(31). Ayrıca total paratiroidektomi yapılan grupta relaps oranı daha düşük bulunmuştur. 53 çalışmanın yer aldığı bir metaanalizde ise subtotal paratiroidektomi yapılan kolda reoperasyon ve nüks oranı %42 iken paratiroidektomi ve ototransplantasyon kolunda %34'tür(32).

Cerrahi sonrası; persisten hiperparatiroidi, geçici veya kalıcı rekürren sinir felci veya aç kemik sendromu gelişebilmektedir.

Sonuç

Sekonder hiperparatiroidi KBH'nın sık görülen komplikasyonlarından biridir. Ana karakteristiklerini PTH aşırı sentez ve sekresyonu, paratiroid hiperplazisinin gelişimi, fosfor ve kalsiyum metabolizmasını etkileyen FGF-23 ve vitamin D gibi faktörlerdeki bozulma oluşturmaktadır. Günümüzde SHPT kontrol altına almak için pek

çok ilaç bulunmakla beraber hastaların bir kısmı THPT'ye ilerlemektedir ve bu hastaların bir kısmına cerrahi müdahale gerekebilmektedir.

Kaynaklar

1. Piergiorgio M, Carlo MA.(2019). Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. Brandi ML (ed): Parathyroid Disorders. Focusing on Unmet Needs (2019, vol 51, pp 91-108). Front Horm Res. Karger, Basel.
2. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1886-1887.
3. Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, Yarlagadda S, Weiner DE, Gutiérrez OM, Bansal V, Rosas SE, Nigwekar S, Yee J, Kramer H. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis*, 2017;70(6):737-751.
4. Saliba W, El-Haddad B. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment. *J Am Board Fam Med* 2009;22(5):574-581.
5. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009;374:145-158.
6. Portillo MR, Rodríguez-Ortiz ME. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, diagnosis, preventive and therapeutic strategies. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017;18(1):79-95.
7. Messa P, Sindici C, Cannella G, Miotti V, Risaliti A, Groppuzzo M, Di Loreto PL, Bresadola F, Mioni G: Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int*, 1998;54:1704-1713.
8. Larsson T, et al. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int*, 2003;64:2272-9. sh11/48
9. Canalejo R, et al. FGF23 fails to inhibit uremic parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1125-1135.
10. Wilkieson TJ, Rahman MO, Gangji AS, Voss M, Ingram AJ, Ranganath N, Goldsmith CH, Kotsamanes CZ, Crowther MA, Rabbat CG, Clase CM. Coronary artery calcification, cardiovascular events, and death: a prospective cohort study of incident patients on hemodialysis. *Can J Kidney Health Dis* 2015;2:29. sh15/20
11. El-Kishawi AM, El-Nahas AM. Renal osteodystrophy: review of the disease and its treatment. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2006;17(3):373-82. Sh15/18
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney*

- Int Suppl (2011). 2017;7(1):1-59.
13. Lacativa PG, Franco FM, Pimentel JR, Patrício Filho PJ, Gonçalves MD, Farias ML. Prevalence of radiological findings among cases of severe secondary hyperparathyroidism. *Sao Paulo Med J* 2009;127(2):71-7.
 14. Hirai T, Nakashima A, Takasugi N, et al. Association of nodular hyperplasia with resistance to cinacalcet therapy for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2010; 14:577-582
 15. Okada M, Tominaga Y, Izumi K, et al. Tertiary hyperparathyroidism resistant to cinacalcet treatment. *Ther Apher Dial* 2011; 15:33-37 3.
 16. Kerby J, Rue L, Blair H, et al. Operative treatment of tertiary hyperparathyroidism: a single-center experience. *Ann Surg* 1998; 227:878 4.
 17. Kilgo M, Pirsch J, Warner T, et al. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: surgical strategy. *Surgery* 1998; 124:677 5.
 18. Lo Monte AI, Bellavia M, Damiano G, et al. A complex case of fatal calciphylaxis in a female patient with hyperparathyroidism secondary to end stage renal disease of graft and coexistence of haemolytic uremic syndrome. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomuc Czech Repub* 2012; 156:262-265
 19. Lo Monte AI, Bellavia M, Maione C, et al. Systemic calciphylaxis and thrombotic microangiopathy in a kidney transplant patient: two mixing fatal syndromes? *Med Hypotheses* 2012; 79:74-75
 20. Tang JA, Friedman J, Hwang MS, et al. Parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism: A systematic review. *Am J Otolaryngol* 2017; 38:630-635. 31.
 21. Inabnet WB, Lee JA, Palmer BJA. Parathyroid disease. In: Garden OJ, Paterson-Brown S, editors. *Endocrine surgery*. London, UK: Elsevier; 2014; 1-40
 22. Zhang L-X, Zhang B, Liu X-Y, Wang Z-M, Qi P, Zhang T-Y and Zhang Q (2022) Advances in the treatment of secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Front Endocrinol* 13:1059828.
 23. Valle C, et al. Cinacalcet reduces the set point of the PTH-calcium curve. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2430-6.
 24. Huimin C, Ying C, Changying X, Xiaoming Z, Yan Z, Qingting W, et al. Effects of parathyroidectomy on plasma iPTH and (1-84) PTH levels in patients with stage 5 chronic kidney disease. *Horm Metab Res* (2018) 50(10):761-7.
 25. Xu J, Yang Y, Ma L, Fu P, Peng H. Cinacalcet plus vitamin d versus vitamin d alone for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients undergoing dialysis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Urol Nephrol* (2019) 51(11):2027-2036.
 26. Uhling K, et al. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of CKD-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis* 2010;55:773-99.
 27. Madorin C, Owen RP, Fraser WD, et al. The surgical management of renal hyperparathyroidism. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269:1565-1576).
 28. Cocchiara G, Fazzotta S, Palumbo VD, et al. The medical and surgical treatment in secondary and tertiary hyperparathyroidism. Review. *Clin Ter* 2017; 168:e158-e167 36.
 29. Pulvirenti D, Campagna A, Ignaccolo L, et al. Medical-surgical integrated approach in the treatment of non-paraneoplastic hyperparathyroidism: our experience. *Clin Ter* 2009;160:21- 24 37.
 30. Pulvirenti D, Aikaterini T, Campagna A, et al. Medical-surgical integrated approach in the treatment of non-paraneoplastic hyperparathyroidism: our experience. *Clin Ter* 2008; 159:307-31
 31. Rothmund M, Wagner PK, Schark C. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *World J Surg* 1991; 15:745-750)
 32. Richards ML, Wormuth J, Bingener J, et al. Parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism: is there an optimal operative management? *Surgery* 2006; 139:174-180

BÖLÜM 19

PARATİROİD KARSİNOMU

- Abbas Ali TAM¹
- Mehmet Ali Nahit ŞENDUR²
- Bülent YALÇIN³

Giriş

Paratiroid kanserleri (PK) en az görülen kanserlerden olup, tüm kanserlerin %0.005'den azını oluşturmaktadır (1-4). Tüm Dünyada en az görülen endokrin malignitedir. Bazı coğrafik farklılıklar olmakla beraber (Amerika Birleşik Devletlerinde %1, Japonya'da %5) primer hiperparatioidili (PHPT) vakalarının%1'den azında görülmektedir (5,6). İlk kez İsveç'li bir cerrah olan Fritz De Quervain tarafından 1904 yılında tanımlanmıştır (7). PHPT'nin tıpkı diğer benign nedenlerinde olduğu gibi PK; hiperkalsemi semptomları, böbrek yetmezliği, nefrolitiazis, osteoporoz, kardiyak ve nörokognitif bozukluklar ile prezente olabilir (5). Serum kalsiyum düzeyi veya parathormon (PTH) seviyelerinde dramatik yükselmeler veya hiperkalsemi krizinin varlığı PK şüphesini artırır sa da sıklıkla tanı cerrahi esnasında yada cerrahi sonrasında histolojik değerlendirme sonucunda konmaktadır (5,6). PK'nin tek küratif tedavisi cerrahidir. Uzmanların çoğu en iyi sağ kalımı sağlamak için en bloc rezeksiyonu önerse de; pek

çok retrospektif çalışma, hastaların %50'sinden fazlasında tercih edilen cerrahi prosedürün basit lokal eksizyon olduğunu ortaya koymaktadır. Bu onkolojik olarak inkomplet teknik; rekürrens ve mortalite riskini sırasıyla %60 ve %35 oranında arttırmaktadır (6,8). Uzman önerileriyle klinik pratik arasındaki bu farklılık büyük ölçüde cerrahi öncesi PK şüphesini artıran risk faktörlerinin eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca PK'nın nadir görülüyor olması hastalığın yönetimi, evrelemesi ve takibine dair zorlukları da beraberinde getirmektedir. Dolayısıyla, PHPT'i olan hastalar arasında hangilerininin PK olduğunun tesbit edilmesi oldukça önemli bir konudur.

Epidemiyoloji

ABD'de SEER popülasyon veritabanı kullanılarak 1988-2003 yılları arasında; PK'da değişen insidans, tümör parametreleri ve tedavi seçeneklerini daha iyi belirleyebilmek için yapılan çalışma; 16 yıllık zaman diliminde PK görülme sıklığının %60 arttığını ortaya koymuştur (çalışmanın ilk

¹ Doç. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., endoali@hotmail.com

² Prof. Dr. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Medikal Onkoloji BD., mansendur@ybu.edu.tr

³ Prof. Dr. Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Medikal Onkoloji BD., bulyalcin@gmail.com

3 yılında her 10 milyon nüfusta 3.58, çalışmanın son 3 yılında her 10 milyon nüfusta 5.73) (9). Üstelik bu veri tabanı >4 cm tümör sayısındaki ve lenf nodu pozitif olan hasta sayısındaki azalma ile birliktedir. Bu veriler hastaların daha erken tanı aldıklarını göstermektedir. PHPT daha çok kadınlarda görülmesine karşılık (kadın:erkek; 3:1) PK görülen hastalarda belirgin bir cinsiyet farklılığı bulunmamaktadır. Tanı yaşı PHPT ye göre 10 yıl daha erkendir yaklaşık olarak 40'lı veya 50'li yaşların ortalarında görülmektedir (4).

Etyoloji ve Patogenez

PK'nin etyolojisinde hem genetik hem de çevresel faktörlerin etkileşimi bulunmaktadır. Çalışmalarda, çocukluk döneminde özellikle baş boyun bölgesine radyoterapi alan bireylerde tiroid hastalıklarıyla beraber benign paratiroid hastalıklarında da artış saptanmıştır, fakat bunun PK gelişimi açısından bir faktörü olup olmadığı tartışmalı bir konudur (10,11).

PK genellikle sporadik olarak görülmektedir bununla birlikte PK; familial hiperparatiroidizm, multipl endokrin neoplazi tip 1 (MEN1) ve 2A (MEN 2A) gibi genetik sendromların bir parçası olarak da görülebilmektedir (6). PK'nin genetiğinin anlaşılmasında otozomal dominant olarak kalıtılan bir ailesel bozukluk olan hiperparatiroidi-çene tümör sendromuna ait çalışmaların büyük payı vardır. Bu sendromun görüldüğü bireylerde PHPT, mandibular ve maksiller fibroosseöz lezyonlar ve renal ve/veya uterus tümörleri gelişmektedir (6). Bu hastalarda hayat boyu PK gelişim riski %15'e varmaktadır (12). Bu sendromdan sorumlu gen 1q13'de lokalize olan HRPT2/CDC-73geni olup bu transkripsiyonun bir regülatuarı olarak etki gösteren nükleer bir protein olan parafibromini kodlar (13). Parafibrominin aşırı ekspresyonu hücre proliferasyonunun inhibisyonuna ve hücre siklus duraklamasına neden olmaktadır (4).

Sporadik PK'nin etyolojisinde retinoblastom (Rb), p53, BRCA2 ve siklin D1/paratiroid adenomatozis gen 1(PRAD1) genlerindeki mutas-

yonların rol oynayabileceği raporlanmıştır (4). Pandya ve ark. 17 PK'lı hastayla yapmış oldukları çalışmada; PK'da yeni bir onkojenik yolağı düşündürecek şekilde vakaların %21'inde PI3K/AKT/mTOR yolağıyla ilgili ürünleri kodlayan genlerde değişiklikler tesbit etmişlerdir. Wnt yolağında da bir somatik mutasyon tesbit edilmiştir. Ayrıca AKAP9 (3/17,%18), ZEB1 (3/17,%18) ve FAT3'de de (2/17,%12) mutasyonlar tesbit edilmiştir (14). Her ne kadar altta yatan mekanizmalar bilinmese de PK'in de microRNA'da da değişiklikler saptanmıştır buda micro RNA'nın PK patogenezinde potansiyel bir rolünün olduğunu düşündürmektedir (15). PK ile ilişkili moleküler belirteçlerin belirlenmesi tanısız zorlukların üstesinden gelinmesinde ve hastalığın yönetiminde önemli terapötik hedeflerin belirlenmesine yardımcı olabilir.

Klinik

PK'nin önemli bir kısmının yavaş bir seyri vardır. PK'ların çoğunluğu fonksiyonel tümörlerdir, dolayısıyla klinik belirtilerinin önemli bir kısmı PTH ilişkili hiperkalsemiye bağlıdır. Güçsüzlük, yorgunluk, sinirlilik, depresyon, kilo kaybı, kemik hastalığı, karın ağrısı, nefrolitiazis, pankreatit ve peptik ülser gibi belirtiler görülebilir ve benign PTHP ile benzerdir (1,2).Bu belirtiler genellikle lokal veya rejyonel invazyon olmadan ortaya çıkmaktadır. Burda klinisyen için en önemli zorluk PK'ye göre daha sık görülen benign PHPT'den PK'nin ayırt edilebilmesidir. Böbrek ve iskelet tutulumu PK'nin belirgin özelliklerindedir (2). Kemik ağrısı, osteopeni, osteoporoz, osteofibrozis ve patolojik kırıklar gibi iskelet tutulum bulguları hastaların yaklaşık %90'ında, nefrolitiazis ve böbrek yetmezliği gibi böbrek tutulumları ise hastaların %80'ine varan oranda görülebilmektedir. İskelet tutulumu sıklıkla omurga ve uzun kemiklerde ve takiben ellerde ve kafatasında görülmektedir (2). Hastaların %40'ından fazlasında X ray'de subperiostal rezorbsiyon, osteitis fibrosa cystica ve kafatasında tuz biber görünümü saptanmaktadır (1). PK olan çoğu olguda benign PHPT'ye benzer şekilde serum kalsiyum ve PTH

seviyeleri yükselmiştir. Bununla birlikte PK'da paratiroid adenomuna göre ortalama kalsiyum seviyesinin daha yüksek olduğu raporlanmıştır. PK'da serum kalsiyum seviyeleri sıklıkla 14 mg/dl'nin üzerinde seyretmektedir ve serum PTH seviyeleri normal değerinin 10-15 katına kadar yükselebilmektedir (2). Serum alkalen fosfataz ve human koryonik gonadotropinin alfa ve beta subünitleri PK'da daha yüksek olarak tesbit edilebilir (2). Fizik muayene bulguları belirgin değildir. Boyunda palpe edilebilir kitle, disfoni ve laringeal sinir felci paratiroid karsinomunu düşündürür. Palpe edilebilir kitle hastalığın başlangıcında %70'e varan oranlarda, lenf nodu metastazı ise %15-30 hastada görülebilmektedir. Hastaların yaklaşık olarak üçte birinde akciğer, karaciğer ve kemik başta olmak üzere uzak metastaz bulunabilmektedir. Fonksiyonel olmayan karsinomlar oldukça nadirdir ve boyunda kitle, ses kısıklığı ve disfaji gibi lokal büyüme ve invazyon belirti ve bulguları ile seyreder ve bu tanıyı daha da karmaşık hale getirir (1,2).

Asenkron multigland paratiroid tutulumu CDC73 germ line mutasyonu taşıyan PK'li hastalarda görülebilir. Bu nedenle başlangıç cerrahi sonrasında görülen hiperkalsemi rekürrense ve/veya primer tümörün metastazına bağlı olabileceği gibi ek paratiroid glandına bağlı da olabilir (1). CDC73 germline mutasyonu taşıyan hastaların birinci derece yakınlarına genetik test yapılmalıdır ve taşıyıcılar PK ve diğer hiperparatiroidi çene tümör sendromu ilişkili belirtiler açısından değerlendirilmelidirler (16).

Ayrıca, eğer PK sendromik bir hastalığın bir parçası ise bazı diğer özelliklerde görülebilmektedir. Hiperparatiroidi çene tümör sendromunda mandibula ve maksillada fibroosseoz lezyonlar, MEN-2 sendromlu vakalarda medüller tiroid karsinomu, feokromasitoma, mukozal nöroganglioma, marfanoid görünüm, Hirschsprung hastalığı ve kutanöz liken amiloidoz ve MEN-1 sendromlu hastalarda ise hipofiz ve pankreas tümörleride görülebilmektedir (3).

Tanı

Güvenilir klinik tanısal kriterlerinin olmaması nedeniyle PK'nın tanısı zor olup hastaların önemli bir kısmında tanı postoperatif olarak histolojik incelemeyle konmaktadır (16). Bununla birlikte PK'nın kesin tedavisi geniş başlangıç cerrahisine bağlı olduğu için ameliyat öncesi dönemde PK olasılığının akılda tutulması oldukça önemlidir. Serum ve idrar human koryonik gonadotropin (hCG) ve bunun malign hiperglükolize izoformu PK'lı hastalarda yükselebilmektedir ve kalça kırığı ve ölümü de öngörebilmektedir (17). Buna karşılık HCG ölçümünün tanı ve takipteki önemi halen bilinmemektedir. Serum kalsiyum seviyelerinin 12 mg/dl'nin (>3 mmol/L) üzerinde olması ve paratiroid lezyonunun 3 cm'nin üzerinde olması Talat ve Schulte (18) tarafından 3+3 kuralı olarak önerilmiştir ve PK olasılığını artırmaktadır. Alkalen fosfataz seviyeleri 300 IU/L'ün üzerindedir (3).

Machado ve ark. (4) yapmış olduğu derlemede;

1. Semptomatik hiperkalsemi (Bu hastalar bulantı, kusma, karın ağrısı, kabızlık, yorgunluk, miyopati, disoryantasyon ve nörokognitif defisitlerle prezente olabilirler.),
2. Çok yüksek serum PTH konsantrasyonları (üst sınırın 5, 10 katı, PTH seviyeleri 500mg/dl üzeri),
3. Serum kalsiyum değerinin 14 mg/dl'nin üzerinde olması,
4. Paratiroid krizinin varlığı,
5. Palpe edilebilir boyunda kitlenin varlığının PK tanı olasılığını arttırdığını belirtmiştir.

Standart görüntüleme teknikleri; boyun ultrasonu ve MİBİ ve seçilmiş vakalarda bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme her ne kadar duyarlı olsa da spesifiteleri sınırlıdır ve ameliyat öncesinde eğer lokal invazyon bulguları belirgin değilse benign paratiroid tümöründen PK'yı ayırt edemezler (16).

Çalışmalar ultrasonda PK'nın adenoma göre daha büyük, inhomojen, hipokoik ve lobule kitle şeklinde görüldüğünü belirtmektedir (19). Ayrıca bu kitlelerde dejenerasyon ve kalsifikasyonda

gösterebilmektedir. Bir diğer önemli ölçümde derinlik / genişlik oranının ≥ 1 olmasıdır (20). MIBI görüntüleme ameliyat öncesinde paratiroid adenomlarının lokalizasyonlarının belirlenmesinde sıklıkla kullanılmakta ve paratiroid lezyonlarının saptanmasında rölâtif olarak yüksek sensitivitesi olmasına rağmen PK ile paratiroid adenomunun ayırımında yetersiz kalabilmektedir. MIBI'nin çalışma mekanizması teknesyum-99'un anormal paratiroid glandındaki mitokondriler tarafından artmış tutulumuna dayanmaktadır. Burda önemli bir nokta PK'lı hastalarda kistik dejenerasyon nedeniyle bu hastalarda yalancı negatif görünümün ortaya çıkmasıdır (21). Ayrıca tiroid glandında da uptake yapılabilmektedir, buda yalancı pozitifliğe yol açabilmektedir (4).

Christakis ve ark. (22) retrospektif olarak ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi veya MIBI'nin hem tek başına hem de kombine olarak ameliyat öncesinde PK'nın lokalize edilmesi üzerine etkisini araştırmışlardır. Her bir prosedürün sensitivitesi yaklaşık olarak %80 iken üç prosedür birlikte kullanıldığında sensitivitenin %95'lere çıktığı saptanmıştır. FDG-PET'in rolü halen tartışmalıdır. Önemli bir nokta PK olan hastalarda osteitis fibroza cystica bulunabilmektedir ve bu FDG-PET'te hipermetabolik ve pozitif olarak değerlendirilebilir, bu nedenle de yanlışlıkla kemik metastazı tanısı konulabilmektedir (16).

Primer tümörler PET CT'de daha kolay görülebilmektedirler, fakat PET CT tek başına kullanılacak olursa 6 mm'den daha küçük mikrometastazları atlayabilir (4). PET CT'nin bir diğer limitasyonu da inflamasyon ve enfeksiyona bağlı yalancı pozitif sonuçlardır. Ameliyat sonrası hastalarda akut ve kronik inflamasyon görülebilmektedir. Tedavi sonrası bir enfeksiyona bağlı veya inflamatuvar lenfadenopati PET CT'de yalancı pozitifliğe yol açabilir. Bu nedenle bu hastalarda PET CT, yalancı pozitiflik ihtimalini azaltmak için tedavi sonrası 3-6 ay ertelenmelidir (23).

İnce iğne aspirasyon sitolojisi uygulanmamalıdır, çünkü bumedod ile benign ve malign lezyonlar birbirinden ayırt edilememektedir ve tümörün ekim riski de bulunmaktadır. Cerrahi esnasında

tümörün 3 cm'den büyük olması beyazımsı gri, irregüler, sert, taş sertliğinde ve lobule olması ve çevre dokulara yayılımın olması veya lenf nodu metastazının olması durumunda PK'den şüphe edilmelidir. Esas zorluk histolojik incelemede PK'yı atipik adenomlardan ayırabilmektir. Atipik adenomlarda da tıpkı PK'daki gibi diffüz büyüme paterni fibro septave yüksek mitotik aktivite bulunabilmektedir, fakat malignite açısından önemli olan kapsüller, vasküler ve/veya perinoral tümör invazyonu bulunmamaktadır (1). Frozen incelemenin az bir değeri bulunmaktadır ve güvenilir değildir. PK ile paratiroid adenomunun histopatolojik özellikleri örtüşmektedir (2). Ayrıca paratiroid biyopsisine bağlı hematoma veya apse de gelişebilir (4).

Tanısal doğruluğu artırmak için flow sitometri ile DNA ölçümü, Ki67, Rb için immünohistokimya, galaktin 3, p27, p53 gibi histolojik yaklaşımlar göz önünde bulundurulmuştur, fakat bunların hiçbiri şimdiye dek klinik olarak kullanışlı bulunmamıştır (16).PK'da parafibrin ekspresyonu azalmıştır (zayıf veya negatif) ve PK tanısında %94.4 spesifiteye sahiptir (24).

Tedavi

Cerrahi

PK'nın en etkili tedavisi halen cerrahidir. İntraoperatif başlangıç cerrahi rezeksiyonu sırasında her ne kadar karsinom tanısı güç olsa da paratiroid tümörleri büyük ve yuvarlak, beyazımsı kapsülü olan ve çevre yapıları yapışık tümörlerdir. Şüphe edildiği zaman en blok rezeksiyon yapılmalıdır ve boyunda tümörün yayıldığı yapılar ve ipsilateral tiroid lobunu da içerecek şekilde geniş temiz kenarlar ve tümör ekiliminden kaçınarak cerrahi yapılması halen altın standarttır (2).

Tümörün inkomplet çıkarılması yüksek lokal rekürens oranları ile sonuçlanacaktır. Bu tür durumlarda hiperkalsemi semptomlarını rahatlatmak için her ne kadar tekrar operasyon yapılsa da nadiren kür ile sonuçlanır. Eğer servikal lenf nodları tutulmuşsa terapötik modifiye boyun diseksiyonu yapılması gereklidir. Bununla birlikte

profilaktik boyun diseksiyonunun sağ kalımı artırdığı gösterilmemiştir ve artmış morbidite riski de bulunmaktadır (2).

Koea ve Shaw'nun (8) yapmış olduğu derlemede karsinomun ve çevre yapıların en blok rezeksiyonu %8 lokal rekürrens ve %89 oranında uzun sağ kalım oranı ile sonuçlanmıştır (ortalama takip süresi 69 ay). Buna karşılık basit paratiroidektomi %51 lokal rekürrens oranı ve %53 uzun sağ kalım oranı ile sonuçlanmıştır (ortalama takip süresi 62 ay).

Hızlı PTH asseyin kullanılması PK'nın yönetiminde etkili olduğu belirtilmiştir (2). Eğer ameliyat öncesi karsinomdan şüphe edildiyse ve ameliyat sonrası PTH değerleri normal aralığa düşüyorsa bu tümörün tamamen çıkarıldığı anlamına gelebilir. Eğer PTH seviyeleri normal aralığa inmemişse veya ameliyat sonrası nihai patoloji raporuna kadar karsinomdan şüphe edilmişse hastalığın yönetimi oldukça zorlu bir hale gelmektedir. Bu durumda eğer tümörün derecesi düşük ise ve hastanın normal kalsiyum PTH seviyeleri varsa hastanın ömür boyu yakın takibi ve 3 aylık aralıklarla serum kalsiyum ve PTH değerlerinin ölçümü yeterlidir. Bununla birlikte eğer belirgin kapsül veya vasküler invazyon gibi agresif özellikler varsa ve hasta halen hiperkalsemik ise ek araştırma çalışmaları ve tekrar ameliyat gerekebilmektedir (25).

PK genellikle başlangıç cerrahisinden 2-5 yıl sonra nüks etmektedir. 5 yıl içerisinde rekürrens oranları %33-82 arasında değişmektedir. Yüksek rekürrens oranı tümörün inkomplet çıkarılması veya tümörün ekimine bağlı olarak gelişebilmektedir. Özellikle lokal rekürrens varlığında daha yüksek olmak üzere nodal metastaz%17-32 gibi yüksek oranlarda raporlanmıştır. Hastalığın nadir görülmesi nedeniyle uzak metastaz insidansını belirlemek zordur. Metastazlar hem lenfatik hem de hematojen yolla olabilir ve en sık metastazın görüldüğü organlar akciğer (%40) ve karaciğerdir (%10) (2). Rekürren hastalığı veya uzak metastazı olanlarda yüksek PTH seviyeleri ile beraber rekürren progresif hiperkalsemi bulunmaktadır (26). Bu nedenle hiperkalseminin medikal yöne-

timi için ve rekürrens lokalizasyonunu tesbit edilmek için görüntüleme çalışmaları esansiyeldir.

Bu tümörlerin yavaş büyüyen tümörler olması nedeniyle lokal rekürrenslerin ve/veya metastazların tekrarlayan rezeksiyonu anlamlı palyasyon ile sonuçlanabilir (2). Ameliyatın temel amacı boyun, mediasten ve uzak bölgelerde gros hastalığı temiz cerrahi sınırlar ile almaktır. Eğer agresif cerrahi yaklaşım mümkün ve yapılabilirse rekürren veya metastatik PK hastaları bundan fayda görebilir, bununla birlikte semptomatik rahatlama ve biyokimyasal normalleşme geçicidir (1).

Uygun cerrahi yaklaşım için ameliyat öncesi PK şüphesi, intraoperatif farkındalık ve cerrahin deneyimi oldukça önemlidir. Standart ameliyat şekli ilk cerrahi esnasında primer lezyonun en bloc rezeksiyonuyla beraber, ipsilateral komşu tiroid lobunun temiz cerrahi sınırlar ve tümörün yayıldığı çevre dokuların radikal cerrahisidir (1). Tümör hücrelerinin ekiminin rekürrense yol açabilmesi nedeniyle tümörün kapsülünün rüptüründen ve neoplastik hücrelerin yayılımından kaçınılmalıdır. Eğer PK tanısı ameliyat sonrası histopatolojik inceleme sonucunda konduysa hastanın yönetimi daha zordur. Bu durumda boyun eksplorasyonu mu yapılsın yoksa hasta takip mi edilsin bunun kararının hızlı bir şekilde verilmesi gerekir.

Her ne kadar 20 yıla kadar hastaliksız sağ kalım raporlanmış olsa da; maalesef her türlü efora rağmen 2-3 yıldan sonra hastaların%50'den fazlasında rekürrens gelişmektedir (16).

Lokal rekürrenslerde boyun ve mediastende ki lenf nodları mümkün olduğu kadar cerrahi sınırları ile beraber eksize edilmelidir. Nükslerde palyatif seçenek sunmaları nedeniyle cerrahi morbidite göz önünde bulundurularak tekrarlayan cerrahiler gerekebilir. Her ne kadar cerrahi nadiren küratif olsa da eğer mümkünse uzak metastazlarda rezeke edilmelidir. Tümör kitlesinin palyatif olarak debulkingi hiperkalseminin kontrolünün sağlanmasına yardımcı olabilir. Paratiroid tümörü gelişen CDC73 germline mutasyonu taşıyan hastalara yapılacak optimal cerrahi yaklaşım tam olarak bilinmemektedir. Standart ser-

vikal explorasyon ve herhangi anormal dokunun enblok rezeksiyonu önerilmektedir. CDC73 pozitif taşıyıcıların tamamının hastalık geliştirmemesi nedeniyle profilaktik total paratiroidektomi önerilmemektedir (1).

Radyoterapi

PK radyorezistan bir tümör olarak bilinmektedir (16). Bununla beraber küçük hasta serileri düşük rekürens oranları açısından ümit vaat eden sonuçlar göstermektedir. Kanada'da 16 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada adjuvan radyoterapi alan hastalar ve cerrahi yapılan hastalar değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hem cerrahi yapılan hem de radyoterapi alan hastalarda 5 ve 10 yıllık hastalık spesifik sağ kalım oranı sırasıyla %100 ve %69 olarak izlenmişken, sadece cerrahi yapılan hastalarda bu oran sırasıyla %80 ve %43 olarak izlenmiştir. Ayrıca hem loko rejyonal hem de uzak hastalığın kontrolünde de iyileşme olduğu belirtilmiştir (27). Başka bir çalışmada ise ilk cerrahi sonrası eğer hastalar radyoterapi almışlarsa cerrahinin tipinden ve hastalığın evresinden bağımsız olarak daha düşük lokal rekürens tespit edilmiştir (28). Mikroskopik rezidüel hastalık gibi lokal relaps riski yüksek olan hastalarda adjuvan radyasyon dozu 40-50 Gy olarak önerilmiştir. Bazı serilerde ise 70 Gy gibi yüksek radyasyon dozu kullanılmıştır (29). Tıpkı diğer nöroendokrin tümörler gibi PK'da somatostatin (SST) reseptörleri ekspres edilmektedir. İmmünohistokimya çalışmaları paratiroid tümörlerin hem sitoplazmasında hemde nükleusunda SST 1-5 dağılımını ortaya koymuştur. SST2-5 ekspresyonu tümörün benign yada malign doğasına göre değişkenlik göstermektedir. Bu noktada pankreas nöroendokrin tümörlerinin tedavisindeki kullanıma benzer şekilde özellikle SST-5 PK için yeni bir potansiyel belirteç olarak ümit vaat etmektedir (4).

Kemoterapi

Maalesef PK'da sitotoksik kemoterapinin etkinliği oldukça düşüktür ve palyasyonu sağlamada sınırlı rolü bulunmaktadır. Bu nedenle rekürrensi olan hastalarda metastazektomi yapılabilirse öncelikle metastaz cerrahisi önerilmelidir. Rekürrensi

ve metastatik hastalığı olanlarda kemoterapinin anektodal faydası olduğuna dair az sayıda vaka bildirimi yapılmıştır. Standart rejimler bulunmamaktadır ve dakarbazin içeren çeşitli ilaçlar tek veya kombine olarak kullanılmış ve sınırlı faydalarının olduğu belirtilmiştir (3). PK'ya bağlı pulmoner metastazları olan bir hastada florourasil, siklofosfamid ve dakarbazinden oluşan kemoterapi ile komplet objektif yanıt elde edilmiştir (30). Mediastinal metastazı ve plevral efüzyonu olan bir vakada ise metotreksat, doksorubusin, siklofosfamid ve lamustin kombinasyonundan oluşan tedavi 18 aylık bir süreçte mediastinal kitlede ve plevralefüzyondakomplet regresyon ile sonuçlanmıştır (31). Yeni hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi PK tedavisinde ufukta görünen yeni seçeneklerdir. PK'lı bazı vakalarda deneysel immünolojik ajanlar tümör boyutlarını küçültülmüştür. Bu oldukça önemli bir sonuçtur çünkü tümör yükünün azaltılması bu hastalarda ölümün en başta gelen sebebi olan hiperkalsemi ve ilişkili semptomların azalmasını sağlayabilecektir. Güncel olarak cesaretlendiren çalışma sonuçlarıyla; azidotimidin gibi telomeraz inhibitörleriyle çalışmalar devam etmektedir (4). Yine güncel olarak bir multikinaz inhibitörü olan sorafenib; CDC73 germline mutasyonu taşıyan metastatik PK olan genç bir kadında başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Bu hastada sorafenib kalsiyum ve PTH'nun normalleşmesini sağlamış, akciğer metastazlarının boyutlarında anlamlı küçülme sağlamış ve hastanın progresyonunu önlemiştir (32). Burdaki soru sorafenibin CDC73 pozitif tüm hastalarda etkin olup olamayacağına yanısıra CDC73 hastalardaki etkinlik durumu olacaktır;ki bu konunun aydınlatılması gerekecektir (1).

Diğer Tedaviler

Arteriyel embolizasyonla beraber veya tek başına radyo frekans ablasyonun akciğer ve karaciğer metastazlarında kullanıldığı ve kalsiyum ve PTH seviyelerinde pozitif değişikliklerin olduğu vaka bildirimleri bulunmaktadır (1,4). Benzer şekilde PK'da tümör yükünü azaltmak için etanol kullanımını tümörde geçici küçülme ve serum kalsiyum ve PTH seviyelerinde azalmaya yol açmıştır (4).

Hiperkalsemi

PK olan hastaların prognozu kötüdür ve bu hastalar tümör yükünden ziyade hiperkalsemiye bağlı olarak yaşamlarını yitirirler (2). Bu noktada amaç tümör yükünün hafifletilerek hiperkalsemi kontrolünün sağlanabilmesidir. Eğer fiziki olarak tümör yükü azaltılması bir seçenek dahilinde değilse hiperkalseminin palyasyonu oldukça önem arz etmektedir (4). PK'ya bağlı akut hiperkalseminin tedavisi diğer nedenlere bağlı hiperkalsemi tedavisinden farklı değildir.

Günümüzde hiperkalsemi tedavisinde bifosfonatlar ve kalsimimetiklerin yanısıra bir insan monoklonal antikoru olup RANKL antagonisti etki gösteren denosumab kullanılmaktadır. Denosumab osteoklast fonksiyonunu inhibe eder ve özellikle postmenapozal osteoporoz tedavisinde onay almış bir ilaçtır. Bununla birlikte güçlü hipokalsemik etkisi nedeniyle de refrakter hiperkalsemide de kullanılabilir. Ayrıca böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda kullanılabilmesi ve subkutan yolla kullanılabilmesi bifosfonatlara göre avantajlarını oluşturmaktadır (7).

Prognoz

PK yavaş seyirli progresif değişken prognozlu bir hastalıktır. Sağ kalım açısından negatif prognostik faktörler; başlangıç cerrahisinin sınırlı olması (sadece paratiroidektomi), rekürrens anında yüksek kalsiyum seviyesi, lokal rekürrenslerin sayısı, metastazların varlığı, farklı kalsiyum düşürücü ilaçları kullanma ihtiyacı ve non-fonksiyone PK'dır (1). Ayrıca parafibrominle boyanmanın olmaması ve doku seviyesinde CDC73 mutasyonunun varlığı daha malign davranışı (lokal invazyon ve/veya metastaz) ve artmış mortalite riskini öngörebilmektedir. Dolayısıyla; primer tümörü CDC73 mutasyonu taşıyan ve/veya parafibromin veya CaSR protein kaybı olanlarda daha kısa sağ kalım süreleri bulunmaktadır (16). Ortalama sağ kalım 14.3 yıldır. Tanı sonrası sağ kalım literatürde 1ay ile 20 yıl arasında değişmektedir. 5 yıllık sağ kalım % 50-85, 10 yıllık sağ kalım ise %35-79 arasında değişmektedir (2). Paratiroid kanserin yavaş büyüyen bir tümör olması nedeniyle, hastalar tümör yükünden ziyade hiperkalsemiye bağlı komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmektedir.

Kaynaklar

- Cetani F, Elena Pardi E, Marcocci C. (2019). Parathyroid Carcinoma. Brandi ML (Ed.), Parathyroid Disorders. Focusing on Unmet Needs (vol 51, pp 63-76). Front Horm Res. Karger, Basel.
- Mohebati A, Shaha A, Shah J. Parathyroid Carcinoma: Challenges in Diagnosis and Treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*(2012); 26(6):1221-1238.
- Sawhney S, Vaish R, Jain S. et al. Parathyroid Carcinoma: a Review. *Indian J Surg Oncol* 2021;doi.org/10.1007/s13193-021-01343-3.
- Machado NN, Wilhelm SM. Parathyroid Cancer: A Review. *Cancers (Basel)* 2019; 11(11):1676.
- LL Kristin, SS Rebecca. Current and future treatments for parathyroid carcinoma. *International Journal of Endocrine Oncology*, 2018; 5(1), IJE06.
- Betea D, Potorac I, Beckers A. Parathyroid carcinoma: Challenges in diagnosis and treatment. *Ann Endocrinol (Paris)* 2015; 76(2):169-177.
- Ardalan M. Parathyroid carcinoma; an updated mini-review on current trends. *J parathyroid dis* 2016;4(2): 57-59.
- Koea JB, Shaw JH. Parathyroid cancer: biology and management. *Surg Oncol* 1999;8:155-165.
- Lee, PK, Jarosek SL, Virnig BA, et al. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer* 2007; 109:1736-1741.
- Mc Mullen T, Bodie G, Gill A, et al. Hyperparathyroidism After Irradiation for Childhood Malignancy. *Int J Radiat Oncol* 2009; 73: 1164-1168.
- Rasmuson T, Damber L, Johansson L et al. Increased incidence of parathyroid adenomas following X-ray treatment of benign diseases in the cervical spine in adult patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57(6): 731-734.
- Sharretts JM, Simonds WF. Clinical and molecular genetics of parathyroid neoplasms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*2010; 24(3):491-502.
- Carpten JD, Robbins CM, Villalbanca A, et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat Genet* 2002;32:676-680.
- Pandya C, Uzilov AV, Bellizzi J, et al. Genomic profiling reveals mutational landscape in parathyroid carcinomas. *JCI Insight* 2017;2:e92061.
- Verdelli C, Forno I, Vaira V, et al. MicroRNA deregulation in parathyroid tumours suggests an embryonic signature. *J Endocrinol Invest* 2015;38:383-388.
- Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Parathyroid carcinoma: a clinical and genetic perspective. *Minerva Endocrinol* 2018;43(2):144-155.
- Rubin MR, Bilezikian JP, Birken S, Silverberg SJ. Human chorionic

- gonadotropin measurements in parathyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2008;159(4):469–474.
18. Talat N, Schulte KM. Clinical presentation, staging and long-term evolution of parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2156–2174.
 19. Hara H, Igarashi A, Yano Y, et al. 2001; Ultrasonographic features of parathyroid carcinoma. *Endocr J* 48(2):213–217.
 20. Sidhu PS, Talat N, Patel P, et al. Ultrasound features of malignancy in the preoperative diagnosis of parathyroid cancer: A retrospective analysis of parathyroid tumours larger than 15 mm. *Eur Radiol* 2011; 21(9):1865–1873.
 21. Johnson NA, Yip L, Tublin ME. Cystic parathyroid adenoma: Sonographic features and correlation with 99m Tc-Sestamibi SPECT findings. *Am J Roentgenol* 2010; 195(6): 1385–1390.
 22. Christakis I, Vu T, Chuang HH, et al. The diagnostic accuracy of neck ultrasound, 4D-computed tomography and sestamibi imaging in parathyroid carcinoma. *Eur J Radiol* 2017;95:82–88.
 23. Evangelista L, Sorgato N, Torresan et al. FDG-PET/CT and parathyroid carcinoma: Review of literature and illustrative case series. *World J Clin Oncol* 2011; 2 (10): 348–354.
 24. Kim HK, Oh YL, Kim SH, et al. Parafibromin immunohistochemical staining to differentiate parathyroid carcinoma from parathyroid adenoma. *Head Neck* 2012; 34(2): 201–206.
 25. Fujimoto Y, Obara T, Ito Y, et al. Localization and surgical resection of metastatic parathyroid carcinoma. *World J Surg* 1986;10(4):539–547.
 26. Owen RP, Silver CE, Pellitteri PK, et al. Parathyroid carcinoma: a review. *Head Neck* 2011;33(3):429–436.
 27. Erovic BM, Goldstein DP, Kim D et al. Parathyroid cancer: Outcome analysis of 16 patients treated at the princess margaret hospital. *Head Neck* 2013;35(1):35–39.
 28. Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, et al. Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. *Head Neck* 2004;26(8):716–726.
 29. Munson ND, Foote RL, Northcutt RC, et al. Parathyroid carcinoma: is there a role for adjuvant radiation therapy? *Cancer* 2003;98(11):2378–2384.
 30. Bukowski RM, Sheeler L, Cunningham J, et al. Successful combination chemotherapy for metastatic parathyroid carcinoma. *Arch Intern Med* 1984;144(2): 399–400.
 31. Chahinian AP, Holland JF, Nieburgs HE, et al. Metastatic non-functioning parathyroid carcinoma: ultrastructural evidence of secretory granules and response to chemotherapy. *Am J Med Sci* 1981;282(2):80–84.
 32. Rozhinskaya L, Pigarova E, Sabanova E, et al. Diagnosis and treatment challenges of parathyroid carcinoma in a 27-year-old woman with multiple lung metastases. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2017; 2017: 16-0113.

Fatma Dilek DELLAL KAHRAMANCA¹

Giriş ve Tanımlar

Hiperkalsemi, albümine göre düzeltilmiş serum kalsiyumunun 10,4 mg/dl (2,6 mmol/l) üzerinde olması olarak tanımlanır (1). Albümin >20 veya >50 mg/dl olduğunda ve/veya multipl myelom gibi hastalıklarda üretilebilen ek kalsiyum bağlayıcı proteinlerin varlığında düzeltilmiş kalsiyum daha az güvenilir hale gelir. Bu hastalarda iyonize kalsiyum konsantrasyonunun değerlendirilmesi düşünülmelidir. İyonize kalsiyum düzeyinin >5,6 mg/dl olması hiperkalsemi tanısını koydurur (2). Hiperkalsemi, serum kalsiyum düzeyinin yüksekliğine göre 4 grupta sınıflandırılır:

1. 10,5-12 mg/dL (2,6-3 mmol/l) ise hafif hiperkalsemi,
2. 12-14 mg/dl (3-3,5 mmol/l) ise orta hiperkalsemi,
3. 14-16 mg/dl (3,5-4 mmol/l) ise ciddi hiperkalsemi,
4. > 16 mg/dL (> 4 mmol/l) ise hayatı tehdit eden hiperkalsemi.

Hiperkalsemi ile başvuran hastanın medikal öyküsü, fizik muayenesi, kullanmakta olduğu

ilaçlar ve aile öyküsü ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Erişkinlerde akut ve kronik hiperkalseminin en sık nedeni primer hiperparatiroidi, ikinci en sık nedeni ise malignitedir (3,4). Hastanede yatan hastalarda ise ilk sırada maligniteye bağlı hiperkalsemi yer almaktadır. Kanser hastalarının 1/3'ünde hastalıklarının bir döneminde hiperkalsemi gelişir. Hiperkalsemiye en sık neden olan maligniteler meme kanseri, akciğer kanseri ve multipl myelomdur (5,6). Hiperkalsemiye neden olan ana mekanizmalar; kemik rezorbsiyon artışı, intestinal kalsiyum absorpsiyonunun artışı ve üriner idrar ekskresyonunda azalmadır. Bazı hastalıklardaki hiperkalsemiden sorumlu mekanizmalar Tablo 1'de özetlenmiştir (7).

Hiperkalsemide tedavinin aciliyetini ve semptomları, hiperkalseminin derecesi ve serum kalsiyumunun yükselme hızı belirler. Semptomlar nonspesifiktir ve hafif vakalarda halsizlik, güçsüzlük, bulantı, kusma, karın ağrısı, kemik ağrısı, poliüri ve ciddi vakalarda konfüzyon ve komaya kadar değişik spektrumda olabilir. Hiperkalsemide kardiyak aritmi, renal vazokonstriksiyon ve akut renal yetersizlik, volüm depleksiyonuna neden olur.

¹ Doç. Dr., Ankara Şehir Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, drdellal@yahoo.com

Tablo 1: Hiperkalsemiye neden olan bazı hastalıklarda hiperkalsemi patogenezinin sorumlu mekanizmaları⁽⁷⁾

Hastalık	Kemik rezorpsiyonu	İntestinal absorpsiyon	Renal tubuler reabsorpsiyon
Primer hiperparatiroidi	↑	↑	↑
Maligniteye bağlı hiperkalsemi	↑	-	↑
Vitamin D intoksikasyonu	↑	↑	-
Granulomatoz hastalık	↑	↑	-
İmmobilizasyon	↑	-	-
Süt-alkali sendromu	-	↑	-

Ayrıca hiperkalsemide nefrojenik diabetes insipidus ta gelişebilir (8).

Asemptomatik veya hafif semptomatik olan hafif hiperkalsemili (kalsiyum düzeyi <12 mg/dl) hastalarda acil tedavi gerekli değildir. Fakat bu hastalara, tüm diğer hiperkalsemik hastalara da önerildiği gibi, hiperkalsemiyi şiddetlendiren faktörlerden uzak durmaları önerilir. Bunlar; tiazid, lityum ve nonsteroid antiinflamatuvar tedavisi, az sıvı alımı ve volüm azalması, immobilizasyon, D vitamini alımı ve yüksek kalsiyumlu (>1000 mg/gün) diyettir. Hastalara günlük 3-4 litre sıvı almaları tavsiye edilir.

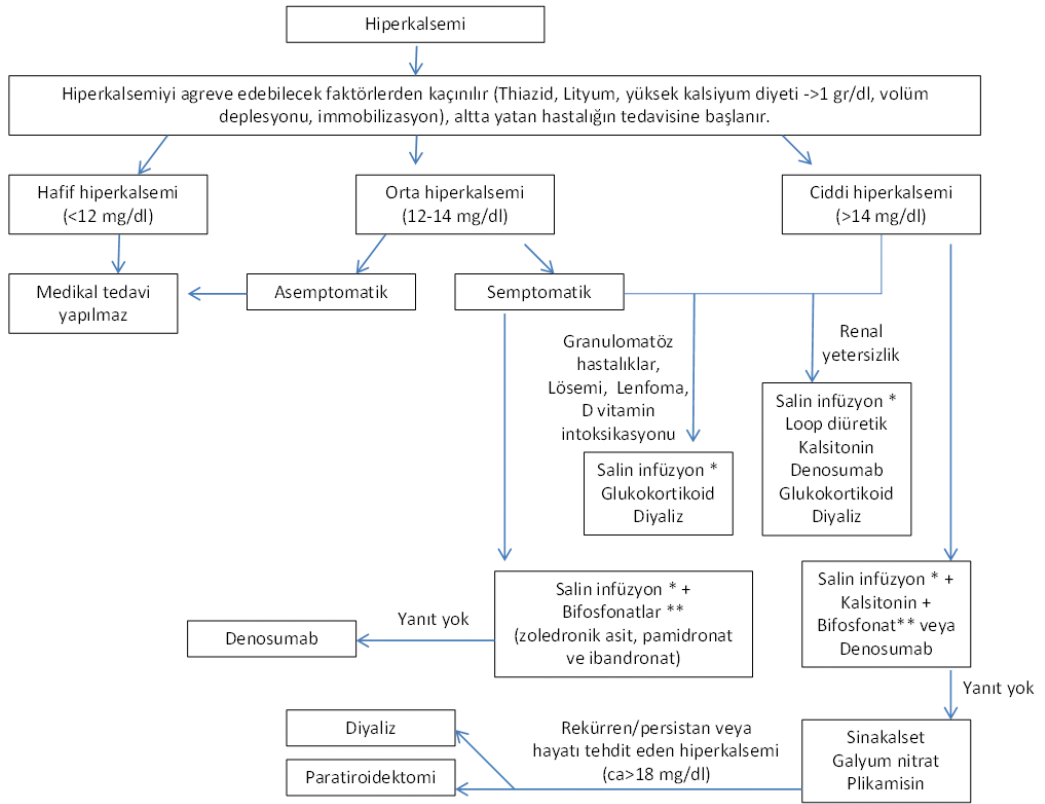
Benzer şekilde, kronik olarak kalsiyum düzeyi orta derecede yüksek olan (12-14 mg/dL) hastalarda da acil tedavi gerekmez, çünkü bu düzey kronik vakalarda iyi tolere edilebilir. Fakat serum kalsiyumunun bu düzeylere akut olarak yükselmesi, sensörde belirgin değişikliklere yol açarak semptomlara neden olabilir ve bu durum acil tedaviyi gerektirebilir. Sonuç olarak orta derecede hiperkalsemisi olan hastalarda tedavi, semptomlar ve klinisyenin klinik yargısı temelinde yapılmalıdır (8). Serum kalsiyum düzeyi 14 mg/dL ve üzerinde olduğunda (ciddi ve hayatı tehdit

eden hiperkalsemi) semptom varlığına bakılmaksızın acil tedavi gerekir.

Tedavi

Tedavinin amaçları; semptomların hafiflemesi, kalsiyumun kabul edilebilir seviyelere indirilmesi ve hiperkalsiüri gibi komplikasyonların engellenmesidir. Bu amaçla yapılacak medikal tedavi kemik rezorpsiyonunu inhibe etmeyi, renal kalsiyum ekskresyonunu arttırmayı ve 1,25(OH)2D üretiminin arttığı hastalarda intestinal kalsiyum emiliminin azaltılmasını hedefler (6).

Ciddi/hayatı tehdit eden hiperkalsemisi olan veya akut şekilde orta derecede yüksek kalsiyum düzeyine ulaşmış olan hastalarda uygulanan acil tedavinin üç ana bileşeni vardır: Bunlar; hidrasyon, kalsitonin ve bifosfonattır. Tedavide etkinliği gösterilmiş diğer ilaçlar ve tedavi yöntemleri ise denosumab, glukokortikoidler, kalsimimetikler, galyum nitrat, plikamisin (mitramisin), diyaliz ve cerrahidir. Hiperkalsemide patogeneze yönelik medikal tedavi tercihleri Tablo 2'de, tedavide kullanılan ajanların klinik ve farmakolojik özellikleri Tablo 3'te ve hiperkalsemi tedavisi ise Şekil 1'de özetlenmiştir.



* Böbrek ve kalp yetersizliğinde salin infüzyona ek loop diüretik kullanılabilir.

** 5 gün sonra hiperkalsemi hala devam ediyorsa aynı bifosfonatın aynı/yüksek dozunu veya farklı bir bifosfonat uygulanır.

Şekil 1. Hiperkalsemi tedavi algoritması

Tablo 2: Hiperkalsemi patogeneziine yönelik medikal tedavi tercihleri	
Hiperkalsemi mekanizması	İlaçlar
Kemik rezorbsiyon artışı	Bifosfonat Kalsitonin Denosumab Galyum Nitrat Plikamisin
İntestinal kalsiyum absorpsiyonunun artışı	Glukokortikoid
Kalsiüreziste azalma	Salin infüzyon Kalsitonin
Parathormon artışı	Kalsitonin Kalsimimetik (Sinakalset)

Salin Hidrasyon

Hiperkalsemide tedavinin ilk amacı, renal fonksiyonu düzeltmek ve dolayısıyla idrar kalsiyum eks-

kresyonunu arttırmaktır. Bu amaçla hastalarda ilk yapılması gereken, hidrasyon durumunun değerlendirilmesidir. Hiperkalsemik hastalar genellikle hipovolemiktir ve birçok hastada hipovoleminin sonucu olan renal yetersizlik de görülebilir. Hipovolemi hem azalmış oral alım, hem de hiperkalseminin indüklediği nefrojenik diabetes insipitusa bağlıdır (6). Hipovolemide Henle kulpunun çıkan kalın kolunda sodyum reabsorpsiyonu artar, renal kalsiyum klirensi bozulur ve hiperkalsemi şiddeti artar. Hiperkalsemide üriner konsantrasyon yeteneği bozulur ve bu durum poliüriye neden olur. Aynı zamanda sensoryum bozulur ve susama hissi azalır. İzotonik salin infüzyonu; 1) hiperkalseminin indüklediği üriner tuz kaybına bağlı volüm kaybını, 2) hiperkalseminin indüklediği renal vazokonstriksiyona bağlı glomeruler filtrasyon hızındaki azalmayı, 3) hipovolemiye bağlı bozulmuş renal kalsiyum klirensini, 4) bazı vakalarda kusmayı düzeltir ve 5) kusma ve -semptomatik hiperkalseminin karakteristiği olan- azalmış oral alıma bağlı azalmış volümü yerine koyar (9).

Tablo 3: Hiperkalsemi tedavisinde kullanılan ajanların klinik ve farmakolojik özellikleri

Tedavi	Doz	Uygulama Şekli	Etki	Endikasyon	Kontrendikasyon, Önlem ve Notlar	Yan Etkiler	Etki Başlangıcı	Etkinlik Süresi
Salin	4-6 litre	*İntravenöz *1-3 gün *Başlangıçta 200-300 mL/saat, sonra idrar çıkışı 100-150 mL/saat olacak şekilde devam	*İntravöz volümü restore eder. *Kalsiyumun filtrasyon ve ekskresyonunu artırır.	*Ciddi hiperkalsemi *Semptomatik orta derecede hiperkalsemi	*Yaşlılarda kalp yetersizliğini artırabilir. *Kalsiyumu 1-3 mg/dl azaltır.	*Yolüm yüklenmesi *Kalp yetersizliğinin alevlenmesi	Hemen	İnfüzyon boyunca
Kalsitonin	*4-8 IU/kg	*Subkutan veya intravenöz * 6-12 saatte bir *Maksimum doz: 400 IU, günde 4 defa	Kemik rezorpsiyonunu inhibe eder, üriner kalsiyum ekskresyonunu artırır.	Ciddi hiperkalsemi, semptomatik hiperkalsemi	*Bulantı çok sıktır. Antiemetikle birlikte uygulanabilir. *Böbrek ve karaciğer yetersizliğinde doz ayarlamasına gerek yoktur. *Sadece hızlı serum kalsiyum düşüşü gerektiğinde ve semptomatik kardiyak aritmi gibi ciddi komplikasyonlara neden olan çok yüksek kalsiyum düzeyi olduğunda kullanılır.	Bulantı (% 10), kusma, kramp, flushing, rebound hiperkalsemi	4-6 saat	3-4 gün
Zoledronik asit	4 mg GFR'ye göre: *>60 ml/dk ise 4 mg, *50-60 ml/dk ise 3.5 mg, *40-49 ml/dk ise 3.3 mg *30-39 ml/dk ise 3 mg	*İntravenöz *100 ml % 0.9 NaCl veya % 5 Dextroz ile sulandırılır. *İnfüzyon hızı: Minimum 15 dk.	Osteoklast etisini ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eder.	Maligniteye bağlı hiperkalsemi	*Renal fonksiyonlar takip edilmelidir. *Kreatinin klirensi <30 ml/dk olan hastalarda kullanılmaz (güvenlilik verisi yok). *Hipokalsemi riskini daha çok artırabileceği için aminoglikozid veya loop diüretikleri gibi nefrotoksik ilaçlarla kullanırken ihtiyatlı olunur. *Astım hastalarında bronkospazm *Nadiren pansitopeni *Karaciğer yetersizliğinde doz ayarına gerek yoktur	Nefrotoksite, grip benzeri semptomlar, titreme, baş ağrısı, hipokalsemi, osteonekroz	24-48 saat	3-4 hafta

Pamidronat	Kalsiyum; * <12 mg/dl ise 15-30 mg *12-14 mg/dl ise 30-60 mg *14-16 mg/dl ise 60-90 mg * >16 mg/dl ise 90 mg.	*İntravenöz. *250-500 ml % 0.9 NaCl ile sulandırılır. *2-4 saatte (İnfüzyon hızı: 20 mg/saat) *Maksimum infüzyon hızı 1 mg/dk *Solüsyonun konsantrasyon >60 mg/250 ml olmamalıdır.	Osteoklast etkisini ve kemik rezorbsiyonunu inhibe eder.	Maligniteye bağlı hiperkalsemi	*Haffi (61-90 ml/dk) ve orta (30-60 ml/dk) renal yetersizliği olan hastalarda ihtiyatla kullanılmalı ve infüzyon hızı 90 mg/4 saati geçmemelidir. *Kreatinin klirensi <30 ml/dk olan hastalarda kullanılmamalıdır. Sadece hayatı tehdit eden durum varsa ve faydası zararından daha fazlaysa kullanımı düşünülebilir. *Karaciğer yetersizliğinde doz ayarına gerek yoktur	Nefrotoksikite, grip benzeri semptomlar, titreme, baş ağrısı, hipokalsemi, osteonekroz	24-72 saat	10-13 gün
İbandronik asit	*Kalsiyum düzeyi >12 mg/dl ise 4 mg *Akut hiperkalsemi 6 mg	*İntravenöz *500 ml % 0,9 NaCl ile sulandırılır. *İnfüzyon hızı: en az 2 saat *3-4 haftada bir	Osteoklast etkisini ve kemik rezorbsiyonunu inhibe eder.	Maligniteye bağlı hiperkalsemi	*Daha iyi renal güvenlik profiline sahiptir. *Kullanımının renal profil bozulmasıyla ilişkisi yoktur. Fakat yine de renal fonksiyonlar takip edilmelidir. *Ciddi hiperkalsemi pamidronattan daha etkilidir. *Kalsiyumun tekrar yükselme süresi, pamidronattan daha uzundur. *Karaciğer yetersizliğinde doz ayarına gerek yoktur.	Grip benzeri semptomlar, titreme, baş ağrısı, hipokalsemi, osteonekroz	25-30 gün	
Klodronat	1500 mg	*İntravenöz veya subkutan *500-1000 ml % 0.9 NaCl ile sulandırılır. *İnfüzyon hızı: 24 saatten fazla.	Osteoklast etkisini ve kemik rezorbsiyonunu inhibe eder.	Maligniteye bağlı hiperkalsemi	*Lokal reaksiyonlar 150-300 IU hyaluronidaz ile tedavi edilebilir. *Subkutan formu intravenöz yol güçlüğü olanlarda kullanışlıdır. *Karaciğer yetersizliğinde doz ayarına gerek yoktur.	Diyare, halsizlik, hipokalsemi, nefes darlığı, ciltte kızarıklık/kaşıntı, kas krampları	12-14 gün	
Etidronat	7.5 mg/kg/gün	*İntravenöz *2-4 saat infüzyon *3-7 gün	Osteoklast etkisini ve kemik rezorbsiyonunu inhibe eder.	Maligniteye bağlı hiperkalsemi	*Karaciğer yetersizliğinde doz ayarına gerek yoktur.	Üre ve kreatininde hafif yükselme, metalik tad, geçici hiperfosfatemi, geçici ateş, rüş, bulantı	2-6 gün	1-3 hafta

Tedavi	Doz	Uygulama Şekli	Etki	Endikasyon	Kontrendikasyon, Önlem ve Notlar	Yan Etkiler	Etki Başlangıcı	Etkinlik Süresi
Denosumab	120 mg	*Subkutan *haftada 1 kez, 4 hafta *Sonra ayda 1 idame	Kemik rezorbsiyonunu inhibe eder.	Bifosfonata refrakter maligniteye bağlı hiperkalsemi, paratiroid karsinomuna bağlı dirençli hiperkalsemi, mide, primer hiperparatiroidi olup cerrahi yapılmayan hastalardaki hiperkalsemi	*Böbrekten metabolize edilmediği için akut veya kronik böbrek hastalığı, kullanımı için kontrendikasyon oluşturmaz. *Renal disfonksiyonu olan hastalarda daha düşük doz ve daha az sıklıkta tedavi, daha düşük hiperkalsemi riski ile ilişkilidir. *Karaciğer yetersizliğinde doz ayarlaması gerekmez.	Hipertansiyon, hal-sizlik, bulantı, artralji, hipokalsemi	4-10 gün	4-15 hafta
Glukokortikoidler	Hidrokortizon 200-400 mg/gün Prednizolon 40 mg/gün	Hidrokortizon intravenöz 3-5 gün, devamında oral prednizon 7 gün daha verilir (10-20 mg/gün).	*İntestinal kalsiyum absorpsiyonunu azaltır. *25(OH)D vitamininin kalsitriole dönüşümünü inhibe eder.	D vitamini intoksikasyonu, hematolojik maligniteler ve granülomatoz hastalıklarda salin infüzyondan sonra ikinci sıradaki tedavi	*Kontrolsüz hiperkalsemi, diabetes mellitus, osteoporoz, glökom, sistemik mantar enfeksiyonları, kontrolsüz hipertansiyon, herpes keratiti, varisella enfeksiyonu, canlı aşı uygulanması sonrası *Nefrotoksik ilaçlar ve renal bozukluğu olan hastalarda kullanılabılır.	İmmün süpresyon, miyopati, kan şekeri ve kan basıncında yükselme, kilo alımı	2-5 gün	Bilinmiyor, belki 1 hafta
Kalsimimetik (Sınalkalset)	2x30 mg	* Oral * Maksimum doz 90 mg günde 3-4 kez	Kalsiyum senesizing reseptör agonistidir. PTH sentez ve sekresyonunu azaltır.	Renal yetersizliğe sekonder hiperparatiroidi, paratiroid kanserine bağlı hiperkalsemi, paratiroidektomi yapılmayan primer hiperparatiroidiye bağlı ciddi hiperkalsemi	Renal yetersizlikte güvenlidir.	Bulantı, artralji, diyare, myalji ve parestezi	2-3 gün	Tedavi süresince

Galyum nitrat	100-200 mg/m ²	*İntravenöz *5 gün boyunca sürekli infüzyon	Osteoklast etkisini inhibe eder.	Ciddi hipertansiyon semide nadiren kullanılır.	*Kreatinin > 2.5 mg/dL *Böbrek ve kemik iliği toksisitesi	4 gün	2 hafta
Pikamisin (Mitramisin)	25 mcg/kg/gün	*İntravenöz *3-8 doz *4-6 saat boyunca *24-48 saatte bir	Osteoklastlara sitotoksik	Ciddi hipertansiyon semide nadiren kullanılır.	Kemik iliği, karaciğer ve böbrek toksisitesi	12 saat	2-14 gün
Diyaliz			Ultrafiltrasyon	Ciddi hipertansiyon olup böbrek/kalp yetersizliği ve/veya mental durum değişikliği gibi nörolojik semptomları olan hastalar	Düşük kalsiyum diyalizati kullanılarak yapılır.	Saatler	Tedavi boyunca

Hastalar izotonik salin ile 24-48 saat boyunca hidrate edilmelidir. Hiperkalsemik hastalarda salin infüzyon, dekstroz infüzyonuna tercih edilir. Çünkü kalsiyumun proksimal kıvrımlı tüpteki reabsorbsiyonu, sodyumun reabsorbsiyonuyla ilişkilidir ve bu nedenle sodyum klorür infüzyonu daha etkili bir kalsiyum diürezisi oluşturur(10). Salin infüzyonunun etkisi saatler içinde başlar ve infüzyon sürdürüldükçe devam eder. İnfüzyonunun hızı; hiperkalseminin ciddiyeti, hastanın yaşı, dehidratasyon derecesi ve altta yatan komorbid durumların varlığına (özellikle kardiyak veya renal hastalık) bağlıdır. En çok kabul gören yaklaşım, ödem yokluğunda, başlangıçta 200-300 mL/saat izotonik infüzyonu ile volum genişlemesinin sağlanması ve sonrasında izotonik tedavisine idrar çıkışı 100-150 mL/saat olacak şekilde devam edilmesidir. Ciddi hiperkalsemisi ve minimal komorbiditesi olan hastalarda ilk 24 saatte 4-6 litre salin infüzyonu güvenle uygulanabilir (11). Hastalar, özellikle de altta yatan kardiyak veya renal yetersizliği olanlar, gelişebilecek volüm yüklenmesi açısından dikkatle izlenmelidir.

Salin infüzyonu, bazı hiperkalsemi semptomlarını düzeltebilir ve serum kalsiyum seviyesini 1,6-2,4 mg/dl kadar düşürebilirse de genellikle ciddi hiperkalsemide tek başına kalsiyum normalizasyonunu sağlayamaz (12). Ek olarak bifosfonat ve/veya kalsitonin tedavisi de gerekir. Hastalar övolemik olana ve adjuvan antihiperkalsemik ilaç etki gösterene kadar salin infüzyona devam edilmelidir (9). Sadece salin hidrasyonla kalsiyum normalizasyonu sağlanan hastalarda hiperkalsemi rekürrensini olası zamanı, tedavi başlangıcından 7-10 gün sonradır. Bu günlerde serum kalsiyum düzeyinin kontrolü önerilir.

Loop Diüretikleri

Geleneksel olarak acil hiperkalsemi tedavisinde ilk basamakta kullanılan, kalsiyum ekskresyonunu daha da fazla arttırmak için hidrasyon ile eş zamanlı şekilde uygulanan bir ajan olan loop diüretiklerinin tedavideki yeri, günümüzde sorgulanmaktadır. Loop diüretikleri Henle kulpu-

nun kalın çıkan bacağına sodyum ve kalsiyum reabsorbsiyonunu bloke ederler. Bu ajanların etkinliğinin sınırlı olduğu ve sıklıkla dehidratasyon ve sıvı kaybını arttırdıkları gösterilmiştir (13). Hiperkalsemiden primer sorumlu mekanizma ise artan kemik rezorbsiyonudur. Kemik rezorbsiyonunu inhibe eden ilaçlara ulaşımın rahat olmadığı yıllarda hastalara 10 litreye kadar agresif salin infüzyonu yapılır ve bu tedavi sırasında her 1-2 saatte bir 80-100 mg furosemid verilirdi. Fakat günümüzde hem bifosfonatlar ve kalsitonin gibi kemik rezorbsiyonunu azaltan ilaçlara erişimin kolaylaşması, hem de tedavide masif salin infüzyonu yapılması sonucu birtakım komplikasyonların gelişebilmesi nedeniyle bu geleneksel protokol (masif salin hidrasyon + loop diüretik) terk edilmektedir. Loop diüretiklerinin kullanımı, renal veya kardiyak yetersizliği olan hastalarda volüm yükünü engellemek dışında artık önerilmemektedir(14). Hipovolemik hastalarda loop diüretikleri ile agresif diürezis sağlanması, volüm kaybını derinleştirerek hiperkalseminin kötüleşmesine neden olabilir. Ek olarak bu ajanları kullanan hastalar gelişebilecek hipopotasemi, hipofosfatemi ve hipomagnezemi açısından dikkatle izlenmeli ve gereğinde bu hastalara mineral replasmanı yapılmalıdır (6). Diğer bir diüretik grubu olan tiazid diüretikleri, kalsiyum reabsorbsiyonunu arttırdıkları için hiperkalsemik hastalarda kullanılmamalıdır (15).

Kalsitonin

Kalsitonin parathormonun etkilerini antagonize eden bir ajandır. Hiperkalsemi tedavisinde, renal kalsiyum ekskresyonu arttırarak ve osteoklastalar üzerinden kemik rezorbsiyonu azaltarak etkili olur. Ciddi hiperkalsemi ve serum kalsiyumunun acilen düşürülmesi gereken klinik durumlarda (örneğin semptomatik kardiyak aritmilerde) endikedir (9,10,16). Kalsitonin güvenli ve relatif olarak nontoksiktir. En sık yan etkisi hafif bulantıdır (%10). Kullanım sırasında beraberinde anti-emetik ilaç da verilmelidir. Diğer yan etkiler; nadiren görülen rush ve flashing gibi hipersensitivite re-

aksiyonları, kusma, baş dönmesi, baş ağrısı, tat hissinde azalma/bozukluk, diyare, karın ağrısı, artralji ve halsizliktir (10,14).

Her 12 saatte bir 4 IU/kg intramuskuler veya subkutan uygulanır ve eğer yanıt alınırsa aynı dozda, yanıt alınamazsa 8 mg dozda 6-8 saatte bir tekrar edilir. Zayıf etkili bir ajandır, serum kalsiyumunu 1-2 mg/dl düşürür. Fakat serum kalsiyum düzeyi yükseldikçe antihiperkalsemik etkinliği artar. Böbrek ya da karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda herhangi bir çalışma yapılmamış olmasına rağmen geniş deneyimde bu hasta popülasyonlarında tolerabilite azalması görülmemiştir ve doz ayarlamasına gerek yoktur (9,17). Osteoporoz tedavisinde kullanılan form olan nazal kalsitonin, hiperkalsemi tedavisinde etkili değildir (18).

Kalsitoninin en önemli avantajı, hızlı etkili olmasıdır. Etkisi 4-6 saatte başlar, 12-48 saat içinde serum kalsiyum seviyesini belirgin şekilde düşürür. En önemli dezavantajı ise ilk 48-72 saate sınırlı kısa etki süresidir (9). Bu durum, tekrarlayan dozlarda muhtemelen osteoklast üzerindeki reseptörlerinin down-regülasyonu nedeniyle taşiflaksi gelişimine bağlıdır. Glukokortikoidler bu reseptörleri up-regüle ederek ve yenilerinin oluşmasını sağlayarak kalsitoninin etkisini arttırmak için kullanılabilirler (6). Bununla birlikte literatürde kalsitoninin maligniteye bağlı ve bifosfonata dirençli hiperkalsemisi olan bir hastada taşiflaksi bulgusu olmaksızın 14 gün kullanıldığına dair bir vaka bildiri bulunmaktadır (19).

Hızlı etkisi ve kısa etki süresi nedeniyle kalsitoninin hiperkalsemide en faydalı olduğu klinik durum, hidrasyon ve bifosfonat (veya denosumab) ile kombine edilmesidir. Bifosfonat veya denosumabın etkisi ortaya çıkana kadar olan zaman aralığında, antihiperkalsemik etkisini göstermeye başlayacaktır.

Bifosfonatlar

Bifosfonatlar inorganik pirofosfat analoglarıdır. Yüksek kemik döngüsü olan bölgelerde kemik hidroksiapatit yüzeyine adsorbe olurlar. Osteoklast

aracılıklı kemik rezorbsiyonunu bozar ve osteoklast apoptozunu indüklerler. Ayrıca osteoklastların "Receptor activator factor kappa B (NF-kB)" (RANK) ligand aracılı stimülasyonunu da nötralize edebilirler (6). Osteoblastların proliferasyon ve differansiyasyonunu etkiler ve apoptozunu önlerler. Sonuç olarak kemikten kalsiyum salınımını inhibe ederler (20). Renal tubuler kalsiyum reabsorbsiyonu üzerine ise etkileri yoktur. Malignite ile ilişkili hiperkalsemi de dahil olmak üzere aşırı kemik rezorbsiyonunun neden olduğu her çeşit hiperkalseminin tedavisinde etkilidirler (21). Primer hiperparatiroidide cerrahi aday ol(a)mayan hastalarda da kullanılabilirler (22).

Bifosfonatlar, orta ve ciddi derecede hiperkalsemik hastalarda kalsitonin ve salin hidrasyona göre daha etkilidirler (21). Maksimum etkileri 2-4 günde ortaya çıkar. Bu nedenle etkileri ortaya çıkana kadar, daha hızlı etkili ajanlar olan salin hidrasyon ve/veya kalsitonin ile birlikte verilmesi uygundur. Ayrıca özellikle dehidrate hastalarda bifosfonat tedavisine ek olarak yeterli hidrasyon yapılması, yapılmamasına kıyasla renal korumayı arttırır (23). Bifosfonatların antihiperkalsemik etkileri 3-4 hafta sürer. Tedavi başlangıcından 7-10 gün sonra serum kalsiyum seviyesi ölçülmelidir. Tedaviye rezistan veya rekürren hiperkalsemisi olan hastalarda serum kalsiyumu 12 mg/dL üzerinde ve/veya semptomatik hiperkalsemi devam ediyorsa ek doz bifosfonat infüzyonu planlanabilir. Tedaviye maksimal yanıtın alınması amacıyla, ek doz infüzyon verilmesi için ilk tedaviden sonra en az 7 gün geçmesi beklenmelidir. Ek doz için halihazırda kullanılan bifosfonatın aynı veya daha yüksek dozunun uygulanması veya farklı bir bifosfonata geçilmesi seçenekleri değerlendirilebilir. Kalsiyum düzeyi normalize olduğunda hastanın klinik özellikleri temelinde aylık bifosfonat tedavisi düşünülebilir. Bifosfonat ek dozuna rağmen cevap alınamazsa denosumab tedavisi alternatif bir seçenek olabilir. Aşırı kemik rezorbsiyonu olan hastalarda ciddi ya da semptomatik hiperkalseminin uzun dönem tedavisi için, denosumabdan ziyade bifosfonatlar tercih edilir (21).

Bifosfonatların Yan Etkileri

Bifosfonat alan hastalardaki en sık yan etkiler ateş (%15-30) ve kemik ağrısıdır (%15)(9). Asetaminofen (parasetamol) kullanılarak bu semptomlar kontrol edilebilir.

Bifosfonatlar, renal fonksiyonda bozulma veya yetersizliğe yol açabilirler. Hastalar rehidrate edilinceye kadar tedavinin ertelenmesi ve/veya glomeruler filtrasyon hızına göre doz azaltılması gerekebilir. Tedavi sırasında renal fonksiyon testlerinin takibi önerilir. Zoledronik asit böbrek üzerine akut toksik etkiliyken pamidronat uzun süreli kullanımda fokal glomeruler skleroz yapar. Dolayısıyla bozulmuş böbrek fonksiyonu olan hastalarda pamidronat doz ayarlaması yapılarak güvenli bir seçenek oluşturabilir (15). İbandronatın pamidronata benzer şekilde renal toksisitesi daha azdır. Orta derecede renal yetersizliği olan veya birlikte renal toksik ilaç kullanılan hastalarda pamidronat ve ibandronat tercih edilebilir. Eğer renal fonksiyon bozukluğu akut geliştirse ve hiperkalsemiye bağlıysa, tedaviyle kalsiyum düşüğe renal fonksiyon da düzelebilir (21). Literatürde bifosfonatların renal yetersizlik ve son dönem böbrek hastalığı olan vakalara önemli bir yan etki olmaksızın verilebileceği nadiren bildirilmişse de bu rutin bir uygulama değildir (24). Amerikan Klinik Onkologlar Birliği, kreatinin klirensi <30 ml/dk olan hastalarda zoledronik asit kullanımından kaçınılmasını önermektedirler (25).

Bifosfonat tedavisi sırasında ciddi ve semptomatik hipokalsemi gelişebilir. İnfüzyondan 7-10 gün sonra kalsiyum kontrolü önerilir. Hipokalsemi gelişirse hastaya kısa süreli kalsiyum tedavisi verilmesi gerekebilir. Bu durum D vitamini eksikliği olan hastalarda daha sıktır (26). Ayrıca tiroidektomi ya da paratiroidektomi öyküsü olan hastalar, relatif hipoparatiroidi nedeniyle bifosfonat tedavisi sonrası hipokalsemi gelişimine daha yatkındırlar. Birlikte aminoglikozid grubu antibiyotikler ve/veya loop diüretikler kullanıldığında kalsiyum ve magnezyum seviyeleri daha yakından takip edilmelidir, çünkü bu iki ilaç kalsiyum ve magnezyum seviyesinde düşmeye yol açabilen ilaçlardır. Bifosfonatlar, hipofosfatemiye de neden olabilirler.

Çene osteonekrozu, uzun süreli (en az 6 ay), tekrarlayan, yüksek doz bifosfonat uygulamalarında görülen bir komplikasyondur. Akut hiperkalsemi tedavisinde bifosfonat kullanımı uzun süreli olmadığı için, çene osteonekrozu riskinin az olduğu kabul edilmektedir (9). Yine de yakın zamanda dental işlem geçirmiş veya geçirmesi planlanan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Uzun süreli bifosfonat tedavisinde atipik femur kırıkları ve çok nadiren dış kulak yolu osteonekrozu (<1/10000) görülebilmektedir. Akut hiperkalsemi tedavisinde kısa süreli bifosfonat kullanımının olması nedeniyle, beklenen yan etkiler değildir.

Aspirin alerjisi olan hastalarda bifosfonat tedavisi bronkospazma yola açabilir. Bu grup hastalarda dikkatli olunmalıdır (27). Üveit ve sklerit gibi oküler komplikasyonlar ve orbital inflamasyon nadirdir (< % 0,5). Pansitopeni de nadir görülür.

Bifosfonat Seçimi

Hiperkalsemi tedavisinde zoledronik asit, pamidronat, ibandronat, klodronat, etidronat gibi bifosfonatlar parenteral yolla kullanılır. Alendronat ve risedronat gibi oral ajanlar ise ciddi ya da akut hiperkalsemi tedavisinde rutin olarak kullanılmaktadır, çünkü oral bifosfonatlar osteoklastları deaktive edecek kadar yüksek serum dozlarına ulaşmazlar. Bu nedenle sadece osteoporoz tedavisinde kullanılırlar (15).

Malignite ilişkili hiperkalseminin tedavisi için bifosfonatlardan yalnızca zoledronik asit ve pamidronatın FDA onayı vardır. Bifosfonatlar ayrıca primer hiperparatiroidi olup cerrahi aday ol(a)mayan hastalardaki hiperkalseminin tedavisinde de kullanılabilirler (28).

Zoledronik asit: Klinik pratikte hiperkalsemi tedavisi için en sık kullanılan bifosfonattır. Diğer bifosfonatlardan daha potent olması ve kısa uygulama süresi nedeniyle tercih edilir (24). Pamidronattan daha hızlı başlangıç süresine, daha uzun etki süresine, daha iyi yanıt oranına ve yaklaşık 1000 kat fazla potense sahiptir (6,9,24). Etidronata göre 10000 kat daha potenttir (29). Tümöre

bağlı hiperkalsemi olan hastaların % 87-88'inde normokalsemi sağlar (24). Zoledronik asit 4 mg dozda, en az 15 dakikalık infüzyonla (sıklıkla 15-30 dk) verilir. 4 ve 8 mg dozların etkinliği benzerdir fakat 8 mg ile daha fazla renal toksisite meydana geldiği (8 mg için % 5,2, 4 mg için % 2,3) ve tüm-nedenli ölüm oranı daha yüksek olduğu için (sırasıyla % 33 ve % 19) tedavide 4 mg doz tercih edilir (30). Literatürde kreatinin düzeyi 4,5 mg/dL olan hastalarda kullanıldığı çalışmalar olmakla birlikte, diğer bifosfonatlar gibi renal toksisiteye sahip olduğu için renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda fayda-zarar dengesi hasta bazında değerlendirilip, dikkatli kullanımı gerekir(21). Serum kreatinin <4,5 mg/dL olup maligniteye bağlı hiperkalsemi olan hastalarda doz ayarlaması gerekmediği bildirilmiştir(6). GFR >60 ml/dk ise 4 mg, 50-60 ml/dk ise 3,5 mg, 40-49 ml/dk ise 3,3 mg ve 30-39 ml/dk ise 3 mg olacak şekilde doz ayarlaması yapılması önerilir (6).

Pamidronat: Zoledronik asit kullanılmadığında tercih edilecek alternatif bifosfonattır (21). Zoledronik asitten daha az potent ve daha uzun uygulama süresine sahiptir (24). 60-90 mg dozda, 2-4 saatlik intravenöz infüzyonla uygulanır. Klinik pratikte orta derecede hiperkalsemide 60 mg, ciddi hiperkalsemide 90 mg dozda tercih edilir. 90 mg infüzyonla kalsiyumdaki düşme uygulamadan 2 gün sonra başlar, kalsiyum normalizasyonu 4. günde olur (9,31). Etkinliğinin süresi, zoledronik asite göre daha kısadır (10-18 gün) (21,32,33). Klinik çalışmalarda pamidronatın, aşırı kemik rezorbsiyonun olduğu hastaların (malignite, primer hiperparatiroidi, immobilizasyon, D hipervitaminozu, sarkoidoz) hiperkalsemi tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (21). Tümöre bağlı hiperkalsemi olan hastaların % 70'inde normokalsemi sağlar (24). Malignitenin humoral hiperkalemisinde ise (tümörden PTHrP otonom üretimi) daha az etkindir. Bu hastalarda zoledronik asit daha etkilidir (34-36).

Zoledronik asit böbrek üzerine akut toksik etkiliyken pamidronat uzun süreli kullanımda fokal

glomeruler skleroz yapar. Dolayısıyla pamidronat, bozulmuş böbrek fonksiyonu olan hastalarda acil hiperkalsemi tedavisinde doz ayarlaması yapılarak güvenli bir tedavi seçeneği oluşturabilir (15). Bu grup hastalarda infüzyon hızı 90 mg/4 saat'i geçmemelidir. Kreatini klirensi <30 ml/dk olan hastalarda kullanılmaktan kaçınılması önerilmekle birlikte, yalnızca hayatı tehdit eden hiperkalsemi olursa ve faydası potansiyel riske üstünse verilmesi uygun olabilir (9).

İbandronat: FDA onayı olmamakla birlikte maligniteye bağlı hiperkalsemide etkilidir (1). İntravenöz olarak 2 saatlik infüzyonla uygulanır. Doz, 6 mg'a kadar güvenle arttırılabilir. Zoledronik asit ve pamidronat tedavisinden sonra tercih edilebilecek bifosfonattır ve daha az maliyete sahiptir. Hastaların % 67'sinde serum kalsiyumunu normalize eder (7,37). 4 ve 6 mg dozun antihiperkalsemik etkinliği, 2 mg dozdan daha fazladır (sırasıyla %77 ve % 50) (37). Kalsiyum düzeyi >12 mg/dl ise 4 mg, akut hiperkalsemide ise 6 mg dozda kullanılması önerilir (29). Etki başlangıcı ve etki süresi pamidronata benzer, fakat ciddi hiperkalsemide pamidronattan daha etkilidir (7,38). Malignite ilişkili hiperkalsemi olan 72 hastalık çok merkezli bir çalışmada ibandronatın pamidronat kadar etkili olduğu, ek olarak kalsiyumun normalize olduktan sonra tekrar yükselmeye başlayıncaya kadar geçen zamanın ibandronatta daha fazla olduğu bulunmuştur (ibandronat için 14 gün, pamidronat için 4 gün). Bununla birlikte çalışmanın başka çalışmalarla da desteklenmesine ihtiyaç vardır. İbandronat iyi bir renal güvenlik profiline sahiptir (37).

Klodronat ve Etidronat: Uzun yıllardır kullanılmakta olan ilk jenerasyon bifosfonatlarıdır. Zayıf etkinlikleri ve IV infüzyon hızının uzunluğu nedeniyle, yalnızca diğer bifosfonatlara erişimin olmadığı koşullarda kullanımları önerilir. Etidronat, günde 7,5 mg/kg 2-4 saatlik infüzyonla 3-7 gün uygulanır. Etkisi 2-6 günde başlar, 1-3 hafta devam eder (39). Etidronatın hiperparatiroidili hastalardaki hiperkalsemiye etkisi yoktur (40).

Denosumab

Denosumab, RANK liganda bağlanan monoklonal bir antikordur. RANK ligandın RANK'a bağlanmasını ve böylelikle RANK'ın osteoklasta bağlanarak kemiğin osteoklastik rezorbsiyonuna yol açmasını engeller (15). Osteoblast matürasyon, aktivasyon ve fonksiyonunu inhibe eder (9). Bifosfonata refrakter maligniteye bağlı hiperkalseminin tedavisi için FDA tarafından 2014 yılında onaylanmıştır (40). Ayrıca paratiroid karsinomuna bağlı dirençli hiperkalsemide ve primer hiperparatiroidi olup cerrahi yapılmayan hastalarda da hiperkalsemi tedavisinde kullanılabilir (28).

Subkutan 120 mg doz, ilk dört hafta haftada bir, sonrasında 4 haftada bir olarak uygulanır. Etkinlik 4-10 günde başlar, 4-15 hafta devam eder. Median olarak ise 9. günde başlar ve 104 gün devam eder (41). Artralji yan etkisi dışında iyi tolere edilir. Bifosfonatlara benzer şekilde çene osteonekrozu, atipik femur kırığı ve hipokalsemi yan etkileri vardır (42). Çene osteonekrozu riski zoledronik asite benzer orandadır. Tedavi sonrası gelişen hipokalsemi riski % 10'dur ve bifosfonatlara göre 2 kat fazladır (9). Böbrekten metabolize edilmediği için akut veya kronik böbrek hastalığı, kullanımı için kontrendikasyon oluşturmaz (9,21) ve bu hastalarda doz ayarlaması gerektirmez (8,9,23). Bu nedenle denosumab, belirgin renal yetersizliği olan hastalarda hiperkalsemi tedavisinde bir role sahip olabilir (21). Bununla birlikte renal yetersizlikli hastalarda var olan hipokalsemi, denosumab kullanımı ile derinleşebileceği için bu hastalarda denosumab dikkatle kullanılmalıdır (9). Doz azaltılması ve daha az sıklıkta uygulama ile hipokalsemi riski azalır. Örnek olarak böyle hastalarda 60 mg veya 0.3 mg/kg tek doz uygulama sonrası eğer hasta hala hiperkalsemikse doz 1 hafta sonra tekrar edilir (6). Bazı ötetler, hipokalsemiyi önlemek veya azaltmak için D vitamini eksikliği olan hiperkalsemik hastalarda Denosumab uygulanması öncesinde D vitamini replasmanı yapılmasını önermektedir. Fakat bu hastalarda D vitamini serum kalsiyumunda daha fazla yükselmeye sebep olabileceğinden dikkatle uygulanmalıdır (9). Ay-

rica denosumab kullanımı, ciddi hipofosfatemiye de neden olabilir. Diğer yan etkileri kemik ağrısı, bulantı, diyare ve nefes darlığıdır (15). Yapılan son çalışmalarda denosumabın kesilmesinin ardından kemik döngüsünde meydana gelen keskin artışın aşırı kemik kaybına ve artmış vertebra kırık riskine yol açtığı (rebound ilişkili vertebral kırık) gösterilmiştir. Ayrıca özellikle iskelet yapısı immatür olan hastalarda (çocuklar), denosumab kesilmesini takiben rebound hiperkalsemi gelişebileceği gösterilmiştir (42). Bu etki kronik kullanımda gelişebileceği için hiperkalsemi nedeniyle idame tedavi alanlarda önem kazanmaktadır.

Hiperkalsemik ve ciddi renal yetersizlikli (kreatinin 2,5-5,7 mg/dl) multipl myelom hastalarını içeren vaka raporlarında denosumab tedavisiyle serum kalsiyumunun 2-4 gün içinde düzeldiği ve bir vakada renal fonksiyonun normale döndüğü bildirilmiştir (43,44).

Glukokortikoidler

Aşırı D vitamini alımı ya da kalsitriolün endojen olarak aşırı üretimi, diyetdeki kalsiyumun artmış absorpsiyonuna ve sonuç olarak hiperkalsemiye neden olur. Artmış kalsitriol üretimi kronik granulomatöz hastalıklar (sarkoidoz, tüberküloz vb), myelom, lösemi ve lenfomada görülebilir. Glukokortikoidler, akciğer ve lenf nodlarındaki aktive mononükleer hücrelerin 1 alfa hidroksilaz enzimini inhibe ederek kalsitriol üretimini azaltırlar (15). Direkt tümörolitik etkileri de vardır (6). Ayrıca lokal aktif sitokinlerin üretimini azaltarak osteoklastik kemik rezorpsiyonunu da inhibe ederler (32). İdrar kalsiyum ekskresyonunu arttırlar (45). Ek olarak, kalsitonin tedavisi sırasında birlikte kullanılması, kalsitonin reseptörlerinin sayısını arttırarak taşıflaksinin engellenmesine yardımcı olabilir.

Hidrokortizon intravenöz 200-400 mg/gün dozda 3-5 gün verildikten sonra, 7 gün 10-20 mg/gün oral prednizon ile devam edilir (9). Etkisi 2-5. günlerde başlar (26). Bu tedaviye ek olarak kalsiyum kısıtlamasıyla serum kalsiyumu 1 hafta içinde >3 mg/dl düşer (9). 10 gün içinde yanıt alın-

mazsa glukokortikoid tedavisi sonlandırılmalıdır (6,32).

Nefrotoksik değildir ve renal bozukluğu olan hastalarda kullanılabilirler (39). En sık görülen yan etkileri, hiperglisemi, hipertansiyon, psikiatrik bozukluklar, kas güçsüzlüğü, peptik ülser ve immun supresyondur (9,14).

Kalsimimetikler

Kalsimimetikler, paratiroid bezdeki esas hücrelerin kalsiyum-duyarlaştırıcı reseptörlerine bağlanır. Bu reseptörlerin ekstrasellüler kalsiyuma duyarlılığını arttırıp parathormon sekresyonunu suprese ederek direkt olarak PTH düzeyini azaltırlar. Beraberinde serum kalsiyum düzeyleri de azalır. Günümüzde kullanılan tek kalsimimetik, sinakalsetir. Renal yetersizlik ile ilişkili sekonder hiperparatiroidi tedavisinde, paratiroid kanserine bağlı hiperkalsemi tedavisinde ve paratiroidektomi yapılmayan primer hiperparatiroidiye bağlı ciddi hiperkalsemi tedavisinde kullanılır (15,46). Bu amaçlarla 2004 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Paratiroid karsinomu dışında maligniteye bağlı hiperkalsemi ile ilgili olarak ayrıntılı çalışması olmamakla birlikte, konvansiyonel tedaviye rezistan hiperkalsemisi olan solid tümörlerde kullanımı ile ilgili vaka bildirimleri mevcuttur (6,46).

Hiperkalsemik hastalarda önerilen doz, günde 2 kez 30 mg'dır. Maksimum doz günlük 360 mg'dır ve 3-4 doza bölünerek verilebilir. Serum kalsiyumu, sinakalset başladıktan veya herhangi bir doz ayarlaması yapıldıktan sonraki 1 hafta içinde kontrol edilmelidir. Renal yetersizlikte güvenle kullanılabilir. Orta ya da şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (47). Yan etkileri; bulantı, artralji, diyare, myalji ve prestezidir.

Galyum Nitrat

Osteoklastları inhibe eden ve renal tubuler reabsorpsiyonu azaltan antineoplastik bir ilaçtır (29). Maligniteye bağlı hiperkalseminin tedavisinde

onay almıştır (2). Bifosfonatlara benzer şekilde hem osteoklastlara bağlı, hem de parathormon-ilişkili peptid (PTHrP) aracılı kalsiyum yükselmesini inhibe eder. 64 hastayı içeren bir çalışmada, pamidronata göre normokalsemi sağlama oranı ve normokalsemi süresi daha fazla bulunmuştur (48). Günlük 200 mg/m² dozda, 5 günlük infüzyon şeklinde uygulanır. Tedavi başlangıcından yaklaşık 4 gün sonra etkisi başlar ve ortalama 2 hafta devam eder. Uzun infüzyon süresi, daha güçlü ilaçların varlığı ve akut tubuler nekroz ve hipofosfatemi gibi yan etkileri nedeniyle tercih edilmemekle ve 1995 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ilaç pazarından çekilmekle birlikte bifosfonat ve denosumaba yanıtız vakalarda kullanılabilir (9). Serum kreatinin 2,5 mg/dl'nin üzerindeyse kullanımı önerilmez (1). Yan etkileri renal disfonksiyon, hipokalsemi, hipofosfatemi, serum bikarbonat seviyesinde azalma ve hipotansiyondur (2).

Mitramisin (Plikamisin)

Mitramisin, spesifik bir kemik rezorpsiyon inhibitörüdür (49). RNA sentezini bloke ederek osteoklastik fonksiyonu inhibe eder ve maligniteye bağlı ciddi hiperkalsemi tedavisinde kullanılabilir (29). Karaciğer, böbrek ve kemik iliğine ciddi toksisitesi vardır. Normal salin ya da % 5 dekstroz içinde 25 mcg/kg 4-6 saatte intravenöz infüzyonla verilir. Tedavi 3-4 gün boyunca günlük tekrar edilebilir. Kalsitoninden sonra en hızlı kalsiyum azaltıcı etkiye sahip ajandır. Kalsiyum azaltıcı etkisi 12 saat sonra başlar (2). Kalsiyum düzeyini 1-2 mg/dl indirebilir. Etki süresi 2-14 gündür (39). Yan etkileri bulantı, kusma, stomatit, trombositopeni, renal semptomlar ve hepatotoksisitedir. ABD'de kullanımdan kaldırılmıştır (2).

Etilen Diamin Tetra-Asetik Asit (EDTA)

Kalsiyum ile şelat oluşturarak serum seviyesini hızla düşürür. Ciddi hiperkalseminin acil tedavisinde tarihsel önemi vardır. Günümüzde bu endikasyonla kullanılmamaktadır (7).

Diyaliz

Kalsiyumu azaltılmış diyaliz sıvısıyla yapılan hemodiyaliz ve daha yavaş etkili olmakla birlikte periton diyalizi, hiperkalsemi için etkilidir ve son seçenek tedavi olarak düşünülebilir. Kalsiyumdan tümüyle yoksun diyalizle yapılan diyaliz, hemodinamik instabiliteye neden olabileceği için önerilmemektedir (22). Diyaliz, ciddi hiperkalsemi olup böbrek veya kalp yetersizliği nedeniyle agresif intravenöz sıvı uygulaması yapılması sakıncalı olan hastalarda ve yine ciddi hiperkalsemi ve mental durum değişikliği gibi nörolojik semptomları olup stabil hemodinamiye sahip hastalarda endike olabilir (50,51). Renal yetersizliği olmayan hiperkalsemik hastalarda özellikle hipofosfatemi gibi bir takım elektrolit bozukluklarının oluşumunu önlemek için, diyalizat sıvısı iyi ayarlanmalıdır. İyi ayarlanmış diyalizat sıvısıyla yapılan diyalizle 3-4 saat içinde serum kalsiyum düzeyi 3-5 mg/dl azalır (9).

Diğer Medikal Tedavi Dışı Yaklaşımlar ve Cerrahi

Primer hiperparatiroidiye bağlı hiperkalsemik kriz vakalarında acil paratiroidektomi potansiyel olarak küratiftir (26). Sekonder hiperparatiroidiye bağlı hiperkalsemi olan hastalarda paratiroid beze selektif perkütan etanol enjeksiyonunun medikal tedaviye dirençli veya cerrahi yapılamayan hastalarda etkili ve güvenilir bir seçenek olduğu bildirilmektedir (49).

Maligniteye bağlı hiperkalsemi olan hastalarda palyatif tümör cerrahisi, radyofrekans ablasyon, kriyoablasyon, embolizasyon, radyoterapi ve sistemik kemoterapi gibi yöntemlerle tümör yükünün azaltılması; kalsiyum seviyelerinde iyileşme sağlayabilir (49).

Ek Öneriler ve Önlemler

Mobilizasyon ve Egzersiz: İmmobilizasyon, kemik rezorpsiyonunu arttırarak hiperkalsemiyi şiddetlendirir. Hastalar mümkün olduğunca ağırlık taşıyıcı egzersiz yapması konusunda cesaret-

lendirilmeli ve immobilizasyondan kaçınması yönünde bilgilendirilmelidir (50).

Kalsiyum ve D Vitamini: Hiperkalsemi nedeniyle acil tedavisi yapılan hastalarda kalsiyum içeren yiyecekler ve D vitamini ve kalsiyum içeren ilaçlardan kaçınılmalıdır (21). Artmış intestinal kalsiyum alımına ve/veya D vitaminine anormal artmış duyarlılığa bağlı hiperkalseminin (örneğin Williams Sendromu, süt-alkali sendromu) tedavisinde, diyetle kalsiyumun ve vitamin D alımının kısıtlanması etkilidir (40).

Fosfor: Hipofosfatemi, hiperkalsemiyi kötüleştirebilir. Bu nedenle tedavi edilmesi önerilir. İntravenöz fosfat ciddi hipokalsemi, nöbet ve akut renal yetersizlikle ilişkili olduğu için eğer mümkünse oral fosfat kullanılmalıdır. Potasyum fosfat/sodyum asit fosfat, oral kullanılan bir ajandır. Barsakta kalsiyum ile insolubl kalsiyum fosfat bileşiği oluşturur ve tedavide kullanılabilir. Ayrıca üriner pirofosfatı ve kalsiyum-fosfor kompleksini arttırır. Serum fosfor düzeyi >3 mg/dl ise veya renal fonksiyon bozukluğu varsa kullanılmaz. Özellikle kronik kullanımda metastatik kalsifikasyon açısından dikkatli olunmalıdır (15,40).

Sonuç

Hiperkalsemi heterojen bir grup hastalığa bağlı gelişen ve zaman zaman hayatı tehdit edebilen kan seviyelerine ulaşabilen bir elektrolit bozukluğudur. Hafif hiperkalsemide medikal tedavi gerekmezken, semptomatik orta derecede hiperkalsemide ve ciddi hiperkalsemide acil tedavi gerekir. Tedavinin esasları sıvı açığını yerine koymak, altta yatan hiperkalsemi mekanizmasına uygun şekilde antihiperkalsemik tedaviyi seçmek ve hiperkalsemiye neden olan hastalığı tedavi etmektir.

Hiperkalsemi acil tedavisinin ana bileşenleri salin infüzyonu, kalsitonin ve bifosfonattır. Granulomatoz hastalıklar, D vitamin intoksikasyonu, lösemi ve lenfoma gibi kalsitriol artışının olduğu hastalarda ise ilk seçenek tedavi kombinasyonu, salin infüzyonu ve glukokortikoiddir. Tedaviye refrakter veya tedavinin kontrendike olduğu vakalarda denosumab ve diyaliz gibi diğer seçenekler değerlendirilebilir.

Kaynaklar

- Rosner MH, Dalkin AC. Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(10):1722-1729. Doi: 10.2215/CJN.02470312
- Thomas SA, Chung SH. Management of hypercalcemia of malignancy. *Integr Cancer Sci Therap.* 2016;6(1):18-21. Doi: 10.15761/ICST.1000170
- Ziegler R. Hypercalcemic crisis. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(17):3-9.
- Sadiq NM, Naganathan S, Badi-reddy M. (2021). Hypercalcemia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Thosani S, Hu MI. Denosumab: a new agent in the management of hypercalcemia of malignancy. *Future Oncol* 2015;11:2865-2871. Doi: 10.2217/fo.15.232
- Goldner W. Cancer-related hypercalcemia. *J Oncol Pract* 2016;12:426-432. Doi: 10.1200/JOP.2016.011155
- Ralston SH, Thiébaud D, Herrmann Z, et al. Dose-response study of ibandronate in the treatment of cancer-associated hypercalcaemia. *Br J Cancer.* 1997;75(2):295-300. Doi: 10.1038/bjc.1997.48
- Renaghan AD, Rosner MH. Hypercalcemia: etiology and management. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(4):549-551. Doi:10.1093/ndt/gfy054
- Sternlicht H, Glezerman IG. Hypercalcemia of malignancy and new treatment options. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1779-1788. Doi:10.2147/TCRM.S83681
- Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med.* 2005;27;352(4):373-379. Doi: 10.1056/NEJMcp042806
- Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. *New Engl J Med.* 1992;326(18):1196-1203. Doi: 10.1056/NEJM199204303261806
- Body JJ. Hypercalcemia of malignancy. *Semin Nephrol.* 2004;24(1):48-54. Doi: 10.1053/j.semnephrol.2003.08.015
- LeGrand SB, Leskuski D, Zama I. Narrative review: Furosemide for hypercalcemia: An unproven yet common practice. *Ann Intern Med.* 2018;149:259-263. Doi: 10.7326/0003-4819-149-4-200808190-00007
- Mirzakhimov AE. Hypercalcemia of malignancy: An update on pathogenesis and management. *N Am J Med Sci.* 2015;7:483-493. Doi: 10.4103/1947-2714.170600
- Zagzag J, Hu MI, Fisher SB, et al. Hypercalcemia and cancer: Differential diagnosis and treatment. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(5):377-386. Doi: 10.3322/caac.21489
- Vaughn CB, Vaitkevicius VK. The effects of calcitonin in hypercalcemia in patients with malignancy. *Cancer.* 1974;4:1268-1271. Doi: 10.1002/1097-0142 (197410)34:4<1268::aid-cnrcr2820340437>3.0.co;2-x
- Novartis (2013). Miacalcic Küb 2013. (07/01/2022 tarihinde https://www.novartis.com.tr/sites/www.novartis.com.tr/files/MIACALCICKUB_25.02.2013.pdf adresinden ulaşılmıştır).
- Dumon JC, Magritte A, Body JJ. Nasal human calcitonin for tumor-induced hypercalcemia. *Calcif Tissue Int.* 1992;51(1):18-19. Doi: 10.1007/BF00296210
- Dawson C, Todd AM, Walton A. Treatment of bisphosphonate-resistant hypercalcemia of malignancy with calcitonin. *J Palliat Med* 2014;17:1084. Doi: 10.1089/jpm.2014.0207
- Carano A, Teitelbaum SL, Konsek JD, et al. Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts in vitro. *J Clin Invest.* 1990;85(2):456-461. Doi: 10.1172/JCI114459
- Uptodate. Treatment of hypercalcemia 2022. (05.01.2022 tarihinde https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypercalcemia?search=treatment%20of%20hypercalcemia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1 adresinden ulaşılmıştır).
- Basok AB, Rogachev B, Haviv YS, et al. Treatment of extreme hypercalcaemia: the role of haemodialysis. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2017223772. Doi: 10.1136/bcr-2017-223772
- Attivi D, Kosmalksi G, Zeghmouli C, et al. Effect of intravenous hydration in patients receiving bisphosphonate therapy. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(6):1277-1281. Doi: 10.1007/s11096-014-9994-x
- Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol.* 2001;19(2):558-567. Doi: 10.1200/JCO.2001.19.2.558
- Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2007;25(17):2464-2472. Doi: 10.1200/JCO.2007.12.1269
- Walsh J, Gittoes N, Selby P; Society for Endocrinology Clinical Committee. Society for Endocrinology Endocrine Emergency Guidance: Emergency management of acute hypercalcaemia in adult patients. *Endocr Connect.* 2016;5(5):9-11. Doi: 10.1530/EC-16-0055
- Rolla G, Bucca C, Brussino L. Bisphosphonate-induced bronchoconstriction in aspirin-sensitive asthma. *Lancet.* 1994;343(8894):426-427. Doi: 10.1016/s0140-6736(94)91267-x
- Wright JD, Tergas AI, Ananth CV, et al. Quality and Outcomes of Treatment of Hypercalcemia of Malignancy. *Cancer Invest.* 2015;33(8):331-339. Doi: 10.3109/07357907.2015.1047506
- Basso SM, Lumachi F, Nascimben F, et al. Treatment of acute hypercalcemia. *Med Chem.* 2012;8(4):564-568. Doi: 10.2174/157340612801216382
- Schwartz LM, Woloshin S. Lost in transmission-FDA drug information that never reaches clinicians. *N Engl J Med.* 2009;361(18):1717-1720. Doi: 10.1056/NEJM-p0907708
- Purohit OP, Radstone CR, Anthony C, et al. A randomised double-blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in the hypercalca-

- emia of malignancy. *Br J Cancer*. 1995;72(5):1289-1293. Doi: 10.1038/bjc.1995.502
32. Clines GA. Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011;18(6):339-46. Doi: 10.1097/MED.0b013e32834b4401
 33. Nussbaum SR, Younger J, Vandepol CJ, et al. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. *Am J Med*. 1993;95(3):297-304. Doi: 10.1016/0002-9343(93)90282-t
 34. Gurney H, Grill V, Martin TJ. Parathyroid hormone-related protein and response to pamidronate in tumour-induced hypercalcaemia. *Lancet*. 1993;341(8861):1611-1613. Doi: 10.1016/0140-6736(93)90756-7
 35. Walls J, Ratcliffe WA, Howell A, et al. Response to intravenous bisphosphonate therapy in hypercalcaemic patients with and without bone metastases: the role of parathyroid hormone-related protein. *Br J Cancer*. 1994;70(1):169-172. Doi: 10.1038/bjc.1994.270
 36. Wimalawansa SJ. Significance of plasma PTH-rp in patients with hypercalcemia of malignancy treated with bisphosphonate. *Cancer*. 1994;73(8):2223-2230. Doi: 10.1002/1097-0142(19940415)73:8<2223::aid-cncr2820730831>3.0.co;2-c
 37. Pecherstorfer M, Herrmann Z, Body JJ, et al. Randomized phase II trial comparing different doses of the bisphosphonate ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Oncol*. 1996;14(1):268-276. Doi: 10.1200/JCO.1996.14.1.268
 38. Saunders Y, Ross JR, Broadley KE, et al; Steering Group. Systematic review of bisphosphonates for hypercalcaemia of malignancy. *Palliat Med*. 2004;18(5):418-431. Doi: 10.1191/0269216304pm914ra
 39. Davidson TG. Conventional treatment of hypercalcemia of malignancy. *Am J Health Syst Pharm*. 2001;58(3):8-15. Doi: 10.1093/ajhp/58.suppl_3.S8
 40. Medscape. Hypercalcemia 2022. (05.01.2022 tarihinde <https://emedicine.medscape.com/article/240681-treatment> adresinden ulaşılmıştır).
 41. Hu MI, Glezerman IG, Leboulleux S, et al. Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3144-3152. Doi: 10.1210/jc.2014-1001
 42. Horiuchi K, Kobayashi E, Mizuno T, et al. Hypercalcemia following discontinuation of denosumab therapy: A systematic review. *Bone Rep*. 2021;15:101148. Doi: 10.1016/j.bonr.2021.101148
 43. Cicci JD, Buie L, Bates J, et al. Denosumab for the management of hypercalcemia of malignancy in patients with multiple myeloma and renal dysfunction. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14(6):207-211. Doi: 10.1016/j.clml.2014.07.005
 44. Bech A, de Boer H. Denosumab for tumor-induced hypercalcemia complicated by renal failure. *Ann Intern Med*. 2012;156(12):906-907. Doi: 10.7326/0003-4819-156-12-201206190-00026
 45. Allen A, Mekoba B, Adigun M, et al. Oncologic Emergencies: Hypercalcemia of Malignancy and Tumor Lysis Syndrome. *US Pharm*. 2015;40(5):3-7.
 46. O'Callaghan S, Yau H. Treatment of malignancy-associated hypercalcemia with cinacalcet: a paradigm shift. *Endocr Connect*. 2021;10(1):13-24. Doi: 10.1530/EC-20-0487
 47. FDA. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs: Sensipar (2022) (05.01.2022 tarihinde https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2017/021688s-023lbl.pdf adresinden ulaşılmıştır)
 48. Cvitkovic F, Armand JP, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized, double-blind, phase II trial of gallium nitrate compared with pamidronate for acute control of cancer-related hypercalcemia. *Cancer J*. 2006;12(1):47-53. Doi: 10.1097/00130404-200601000-00009
 49. Bajwa R, Amin A, Gandhi B, et al. A Simplified Approach to the Management of Hypercalcemia. *The Open Urology & Nephrology Journal*. 2018;11:22-27. Doi: 10.2174/1874303X01811010022
 50. Malangone S, Campen CJ. Hypercalcemia of Malignancy. *J Adv Pract Oncol*. 2015;6(6):586-592. Doi: 10.6004/jadpro.6.6.7
 51. Koo WS, Jeon DS, Ahn SJ, et al. Calcium-free hemodialysis for the management of hypercalcemia. *Nephron*. 1996;72(3):424-428. Doi: 10.1159/000188907

- Ömer BAYIR¹
- Mehmet Hakan KORKMAZ²

Giriş

Paratiroid bezinin varlığının, fonksiyonlarının ve hastalıklarının fark edilmesi ve tedavi protokollerinin oluşturulması yüzyıllarca süren zorlu bir süreç sonrasında gerçekleşebilmiştir. İlk kez 1850'de Sir Richard Owen tarafından bir gergedanın otopsiyle tiroid bezine bağlı bir doku olarak tanımlanmış olsa da muhtemelen bazen gözle fark edilemeyecek kadar küçük ancak fonksiyonel olarak yaşamsal öneme sahip paratiroid bezinin varlığına inanmak bilim tarafından kabulü oldukça sancılı bir süreç sonrasında gerçekleşebilmiştir(1). Şöyle ki, henüz bir tıp öğrencisi iken hayvanlarda paratiroid bezinin varlığını fark etmiş olan Ivar Victor Sandström daha sonra insanlarda yaptığı anatomik çalışmalar sonucunda tiroid bezinin çevresindeki vaskülarize küçük bezleri fark etmiş ve bunları 'glandulae parathyroidea' olarak adlandırarak paratiroid bezinin isim babası olmuştur(2). Ancak Sandström'ün bu çalışması meslektaşları arasında yankı bulamamış ve konu ile ilgili makalesi birçok dergi tarafından

reddedilmiştir. Uzunca uğraştan sonra Sandström makalesini kendi ana dilinde yayınlayabilmiştir. Belki de keşfinin kabul edilmemesi nedeniyle 37 yaşında intihar etmiştir. Bu yaşam öyküsü 'Ivar Sandström için zafer ve trajedi' olarak literatürde yerini almıştır(3).

Keşfedilen son endokrin bezleri olan paratiroid bezlerinin hastalıklarının tanı ve tedavisi ile ilgili çalışmalarını mihenk taşı olan birçok araştırmacı sıralanabilir. Ancak bu bölümün konusu ile ilgili öncelikle zikredilmesi gereken iki isim bulunmaktadır. İnsanda paratiroid cerrahisine 1925 yılına kadar hiçbir cerrah cesaret edemedi. İnsanda ilk paratiroid cerrahisi denemesi bir Kulak Burun Boğaz Uzmanı olan Oscar Hirsch tarafından 1925 yılında, Viyana'da, von Recklinghausen Hastalığı olan bir hastaya paratiroidektomi (PTx) yaklaşımlarından ilki olan bilateral boyun eksplorasyonu (BBE) şeklinde uygulandı ancak paratiroid bulunamadı. İlk başarılı paratiroid cerrahisi ise aynı yıl Oscar Hirsch'ten sonra, aynı şehirde, aynı hastalığı olan bir başka hastaya

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Kulak, Burun, Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği, bayiromer@hotmail.com.

² Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak, Burun, Boğaz AD., mhkorkmaz@hotmail.com.

Felix Mandl tarafından gerçekleştirildi(2). Her ne kadar cerrahi sonrasında saatler içerisinde bulgular da düzelme görülse de hastalığın daha sonraki süreçte tekrarlayan cerrahilere rağmen nüks etmesi sonucu hasta kaybedildi(4).

Paratiroid patolojileri için BBE, 1925 yılında uygulandıktan sonra 1980'lere kadar standart cerrahi uygulama olarak kaldı. Özellikle primer hiperparatiroidizmi (PHPT) hastalarda radyolojik görüntüleme yöntemlerinin henüz gelişmemiş olması nedeniyle lokalizasyon yapılamadığı için BBE paratiroid cerrahisinde altın standart olarak görülüyordu. Paratiroid hormon (PTH) seviyelerinin ölçülebilmesi ve radyodiagnostik yöntemlerin gelişmesi, paratiroid adenomlarının lokalizasyonunu mümkün kılmıştır. Teknolojinin ilerlemesiyle birlikte üretilen cerrahi malzemelerle görüntüleme cihazlarının kullanılmaya başlanması ile yeni ve daha güvenli cerrahi yaklaşımlar geliştirilmiştir. Bunun yanı sıra BBE ile ilgili olarak uzun cerrahi süresi, komplikasyonları, postoperatif takibindeki zorluk ve maliyet gibi sorunlar olması nedeniyle de cerrahlar daha uygun cerrahi yaklaşımları tartışır haldeydiler. Bunun sonucu olarak unilateral boyun eksplorasyonu (UBE) 1980'lerden sonra uygulanmaya başlanmıştır. Ancak bu yaklaşım dahi yeterli değildi. Çünkü özellikle paratiroid adenomlarının yeterli lokalizasyonu henüz yapılamıyordu ve yine de komplikasyon oranları istenilen düzeyde düşük değildi. Böylece ultrasonografi (USG), sintigrafik yöntemler, PTH düzeylerinin hızlı ölçümü, manyetik rezonans (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemeleri gibi lokalizasyon yöntemleri gelişmeye devam etti. Ayrıca daha küçük insizyonla estetik açıdan daha yüz güldürücü minimal invaziv cerrahiler gündeme gelmeye ve 1990'larda uygulanmaya başlandı. Bu dönemde minimal invaziv radio-guided, endoskopik, laparoskopik PTx yaklaşımları tartışılır ve 2000'li yıllarda minimav invaziv video-guided PTx uygulanır hale geldi. Son yıllarda da near-infrared PTx, intraoperatif indocyanine green anjiyografi ile PTx gibi yöntemler de PTx cerrahilerinde yerini almaya başladı. Sonuç olarak anestezinin de gelişmesi ile son 3 dekattır

PTx hızla daha güvenli, kısa süreli ve konforlu cerrahiler olmaya başladı. Teknolojinin ve tıbbın ilerlemesiyle birlikte paratiroid hastalıklarının tanı ve medikal tedavilerinde ciddi değişiklikler ve gelişmeler olmakla birlikte PTx halen tek küratif tedavi olarak karşımıza çıkmaktadır (1,2,4,5).

Paratiroid cerrahisi primer (PHPT – uni/multiglandüler hastalık), sekonder (SHPT) ve tersiyer hiperparatiroidizm (THPT) ve paratiroid kanserinde uygulanmaktadır. Her bir hasta grubunda farklı cerrahi yaklaşımlar gerçekleştirilmektedir.

Primer Hiperparatiroidizmin Cerrahi Tedavisi

Paratiroid cerrahisinin öncülerinden Edward D. Churchill, bu cerrahideki başarıyı şu şekilde tanımlamıştır; 'Paratiroid cerrahisinde başarı, cerrahın paratiroid dokusunu gördüğünde tanımasına, bezlerin saklandığı yerleşim yerlerini bilmesine ve bu bilgileri kullanabilecek iyi bir cerrahi tekniğe sahip olmasına bağlıdır'. Bu tanımlamayı günümüzde; 'Paratiroid cerrahisinde yüksek başarı oranları iyi bir anatomi ile dâhili bilgi, doğru ayırıcı tanı ve lokalizasyon tespiti, uygun-özenli bir cerrahi ve deneyim ile elde edilebilir' olarak özetleyebiliriz. Başarılı bir PTx için hangi hastaya nasıl bir cerrahi gerçekleştirileceğinin bilinmesi gerekir.

Cerrahi Endikasyonlar

PHPT tanısı konulduktan sonra PTx, komplikasyonlarının çoğunun ilerlemesini durdurarak veya stabilize ederek semptomatik hastalara fayda sağlayabilir. Bu nedenle otörler cerrahiye engel bir durum yoksa semptomatik olan hastalarda PTx her zaman önermektedir(6-8). Başarılı bir cerrahi sonrasında serum PTH ile serum ve idrar kalsiyum (Ca) düzeyleri normal seviyelere düşer. Kemik dansitesi iyileşerek kırık insidansı azalır, böbrek taşı gelişimi azalır. Bununla birlikte kemik ve eklem ağrıları azalır(6-8). Her ne kadar semptomatik PHPT hastalarında PTx endikasyonu olsa da asemptomatik hastalar için durum biraz farklıdır. PHPT kesin tedavisi cerrahi olması ne-

deniyle asemptomatik PHPT hastalarda da PTx önemli bir tedavi yöntemidir ancak cerrahinin komplikasyonları da göz önünde bulundurulduğunda medikal tedavinin uygun olduğu bir hasta grubu olabilir. Bu nedenle asemptomatik PHPT hastaları için klavuzlar geliştirilmiştir.

Asemptomatik PHPT'li hastalar için cerrahi klavuzlar ilk olarak 1990 yılında Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından desteklenen Asemptomatik Primer Hiperparatiroidizmin Yönetimine İlişkin Konsensüs Geliştirme Konferansı tarafından tanımlanmıştır(9). Daha sonrasında birkaç kere değişikliğe uğrayan bu klavuz en son 2013 yılında yeniden gözden geçirilmiştir(10). Son klavuza göre asemptomatik PHPT hastalarında cerrahi endikasyonlar:

1. Yaş: Elli yaşından küçük hastalar. Asemptomatik genç hastalara cerrahi önerilmektedir çünkü bazı çalışmalar bu hastalarda yaklaşık %25 oranında hastalığa bağlı geri dönüşümsüz komplikasyonlar gelişebileceğini göstermiştir.
2. Hiperkalsemi derecesi: Normal serum Ca değerinin $>1\text{mg/dL}$ veya $>0.25\text{ mmol/L}$ üzerinde olması
3. Renal disfonksiyon:
 - A) Kreatinin klirensi $<60\text{ ml/dk}$ olması
 - B) 24 saatlik idrar Ca'un $>400\text{ mg/gün}$ ($>10\text{ mmol/gün}$) olması
 - C) Röntgen, USG veya BT ile nefrolitiazis veya nefrokalsinoz varlığı

4. Kemik yoğunluğu:

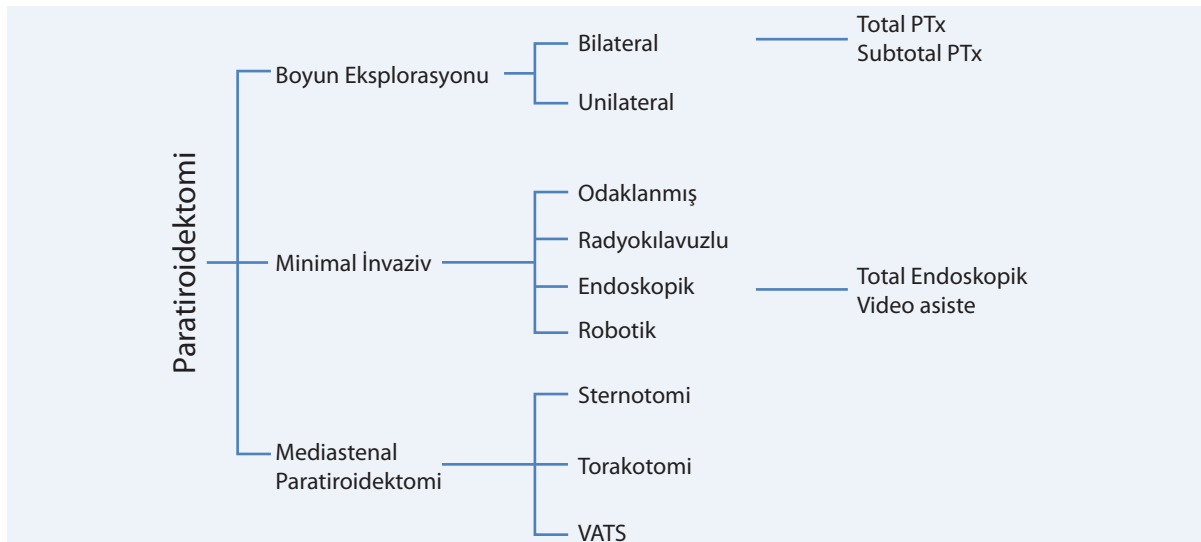
- A) Kemik mineral dansitometrisi: Lomber vertebra, kalça, femur boynu veya radiusun distal 1/3 kısmında T skorunun ≤ -2.5 olması
- B) Röntgen, BT veya MRG ile vertebral kompresyon kırığı tespiti

5. Diğer önemli yönetim faktörleri: Tıbbi gözetim ve takibin zor olduğu, istenmediği veya mümkün olmadığı hastalar

olarak belirlenmiştir. Bu kriterlerden bir tanesinin olması PTx için yeterlidir.

Elli yaş ve üstü asemptomatik hastalarda cerrahi uygulanması halen tartışmalı bir konu olmasına rağmen bazı çalışmalarda bu hastalarda yapılan başarılı cerrahi sonrasında hastalığa özgü semptomların azaldığı, hastaların yaşam kalitesinin arttığı ve hastalığın tedavisine yönelik maliyetlerin düştüğü gösterilmiştir(11-13). Bu nedenlerle cerrahi için kontrendikasyon bulunmayan asemptomatik PHPT hastaları için 50 yaş kısıtlaması bazı merkezlerde uygulanmamaktadır.

BBE, UBE ve minimal invaziv (MIP) yaklaşım PTx tiplerini oluşturmaktadır (Şekil 1). Her birinin farklı endikasyonları, yaklaşımları ve komplikasyonları bulunmaktadır. Odaklanmış PTx, radyoklavuzlu PTx, endoskopik PTx ve robotik PTx dünya çapında MIP'in alt tiplerini oluşturmaktadır(14).



Şekil 1: Genel olarak paratiroidektomi tipleri. PTx; paratiroidektomi, VATS: video asiste toraks cerrahisi.

Bilateral Boyun Eksplorasyonu

Standart, açık ve konvansiyonel PTx olarak da bilinen BBE paratiroid hastalıklarının tedavisi için geleneksel bir cerrahi yaklaşımdır(5). Ameliyat sırasında cerrah dört paratiroid bezini de explore eder. Bu nedenle preoperatif lokalizasyon yöntemleri cerrahiye yardımcı olabilir ancak gerekli değildir(5). Tahmin edilemez konumları nedeniyle paratiroid bezlerinin tespiti yetenekli cerrahlar için bile zor olabilir ve cerrahi başarı doğrudan tecrübe ile ilişkilidir. Her ne kadar deneyimli ellerde >%90 başarı sağlansa da patolojik paratiroid dokusunu histolojik olarak kanıtlamak için dört paratiroid bezinin tümünün biyopsisi yapıldığından hematoma, postoperatif hipoparatiroidizm riski nedeniyle ve daha az invaziv prosedürlerin gelişmesi sonucunda popülaritesini yitirmektedir(5,14).

Paratiroid hastalıklarında başlangıç cerrahisi olarak BBE endikasyonları kesin ve göreceli olarak ikiye ayrılabilir(5).

Kesin endikasyonlar:

1. Bilinen veya şüphelenilen MEN durumu
2. Bilinen SHPT veya THPT
3. Şüpheli tek adenom rezeksiyonu sonrası düşmeyen intraoperatif PTH (ioPTH) durumunda
4. Preoperatif lokalizasyon yöntemlerinin gösterdiği yerde patolojik paratiroid bezin bulunmaması
5. Amaçlanan odaklanmış veya UBE sırasında birden fazla anormal paratiroid bulunması
6. Negatif preoperatif lokalizasyon çalışmaları
7. Birden fazla hastalık bölgesini düşündüren görüntüleme çalışmaları
8. Birlikte var olan patolojiler nedeniyle total tiroidektomi gerektiren durumlar

Göreceli endikasyonlar:

1. Uyumsuz preoperatif lokalizasyon görüntüleme çalışmaları
2. ioPTH ölçümü imkanının olmaması
3. non-MEN ailesel HPT
4. Cerrahi müdahale gerektirebilecek eşlik eden tiroid patolojisi

5. Cerrah tercihi veya deneyimi olarak sıralanabilir.

BBE'de diğer PTx yaklaşımlarında olduğu gibi profilaktik antibiyoterapi kullanılmasına gerek yoktur. Aynı şekilde endikasyonu olmayan hastalarda derin ven trombozu profilaksisine de gerek yoktur. Bu bölümün sonunda anlatılacak olan intraoperatif lokalizasyon teknikleri BBE'de kullanılabilir. Anestezi uygulandıktan sonra, hasta kollar yanda tutularak, sırt altına bir yastık ya da rulo yerleştirilerek baş hafif hiperekstansiyona getirilir. Hastanın çenesinin, suprasternal çentiğinin ve tiroid kıkırdağının merkezinin aynı dikey seviyeye getirilmesi simetrik bir kesi yapılmasına yardımcı olur. Kozmetik sonuçları optimize etmek için hasta uyanıkken ve dik otururken potansiyel insizyon yerlerini işaretlemek faydalı olabilir. Çoğu hastada suprasternal çentiğinin 1,5 ile 2 parmak üzerinde 4-6 cm'lik horizontal, cilt pilisine uygun horizontal insizyon yeterlidir. BBE insizyon yapıldıktan sonra flep elevasyonu, strep kasların ve tiroid bezinin ekstansiyonu ile devam eder. Bu aşamaya kadar sayılan işlemler tüm PTx'lerde benzerdir. Bu aşamadan sonra paratiroid glandların eksplorasyonu yapılır.

Paratiroid Eksplorasyonu için Cerrahi Teknik:

Genel Prensipler:(5,15,16)

Tiroid bez çevresinde bulunan santral bölge içerisinde paratiroidlerin, laringeal sinirlerin, yağ dokusunun, lenfatik ve vasküler yapıların daha iyi tanınması için kanamasız, titiz bir cerrahi mümkünse cerrahi loblar eşliğinde iyi bir magnifikasyon ile gerçekleştirilmelidir. Her ne kadar lokalizasyon testleri sonucunda uniglandüler hastalık tespit edilmiş olsa da her zaman multiglandüler hastalık (MGD) olasılığı da akılda tutulmalıdır. Bu nedenle cerrah her zaman olası BBE'ye hazırlıklı olmalı ve hasta preoperatif dönemde bu konu hakkında bilgilendirilmelidir. Paratiroid eksplorasyonu sırasında adenom için palpasyonun sınırlı olmasına rağmen önemli bir rolü bu-

lunmaktadır. Peroperatif dijital palpasyon, mobil bir paratiroid adenomunun kolaylıkla saptanmasını sağlayabilir. Örneğin, inferiora doğru inmiş bir süperior paratiroid adenomu, vertebral kolona dayandığı için tiroidin posterolateral bölgesinde palpe edilebilir ve cerrahi sahada görünmeden önce tanımlanabilir. Bu tür adenomlar reküren laringeal sinir (RLS) düzleminin posteriorunda yerleşmiş olup tiroidin lateralinde derin servikal fasyanın orta tabakası ile kaplıdır. Bu fasyanın tiroid ve karotid arter arasında oluşturduğu klivaj, paraözofageal ve daha altta retroözofageal bölge ve posterior superior mediasteninin diseksiyonunu kolaylaştırır. RLS'nin tanınması, sinir hasarını önlemeye yardımcı olabilir ve alt paratiroid bezlerini üst paratiroid bezlerinden ayırmaya yardımcı olur. Paratiroid bezinin RLS'ye göre konumu bu ayrımı yapmaya yardımcı olabilir. Bu ilişki özellikle embriyolojik olarak inmemiş süperior paratiroid adenomunun yanı sıra inmemiş alt paratiroid bezleri için yararlıdır. Süperior paratiroid bezi bu bölgede RLS'nin lateral yönüne çok yakın olabilir. Bu bölümün yazarları olarak, diseksiyon zorluğu yok ise odaklanmış alt paratiroid adenomunda RLS'nin tanınmasının zorunlu olmadığını, üst paratiroid adenomu için kaynaklandığı bezin RLS'nin posterolateralinde yerleşmesi nedeniyle hasarı engellemek amacıyla sinirin tanınması gerektiği kanısındayız. Ayrıca BBE, total PTx ve subtotal ($\frac{3}{4}$) PTx gibi ameliyatlarda da mutlaka RLS tanınmalı ve korunmalıdır. Cerrahlar, eksplorasyon sırasında diseksiyon bölgesinin hemen proksimalindeki sinirin yaralanıp yaralanmadığını değerlendirmek için RLS nöromonitörizasyonu kullanabilir. RLS'nin nöromonitörizasyonu özellikle revizyon PTx cerrahisinde önemlidir. Bu bölümün yazarları tüm tiroid ve paratiroid cerrahilerinde nöromonitörizasyonu kullanmaktadır.

Normal paratiroid bezinin etrafında gizlenmiş bir adenom olup olmadığından emin olmak için bu bezin çevresi dikkatlice diseke edilmelidir. Herhangi bir adenomun, özellikle kistik değişikliği varsa, diseksiyonu titizlikle yapılmalı, kapsül bütünlüğü korunmalıdır. Çünkü böyle kapsül bütünlüğü bozulup çevreye paratiroid dokusunun

saçılması, paratiroid dokusun ekimine dolayısı ile çoklu paratiroid bezi implantlarına (*paratiromatosis*) ve rekürren HPT'ye (rHPT) neden olabilir. Kapsül bütünlüğünün bozulması aynı zamanda adenomun histopatolojik olarak tanınmasında da zorluk oluşturabilir. Tüm çıkarılan adenomların ya da bezlerin yerleri mutlaka kayıt altına alınmalıdır.

İnferior tiroid arter dallarının mediale olan seyrini takip etmek paratiroid bezlerinin saptanmasını sağlayabilir ancak bu arterlerin distal dallarının diseksiyonu kolaylıkla paratiroidin iskemik hasarına yol açabilir.

Geçmişte farklı doku yoğunluğuna dayalı intraoperatif testler kullanılmıştır, ancak şimdi daha kesin testler (patoloji veya ioPTH ölçümü) kullanılmaktadır. Yağın salin solüsyonunda yüzdüğü ve paratiroid dokusunun genellikle battığı gözlemine dayanan yöntem artık terk edilmeye başlanmıştır veya tiroidektomi sırasında çıkarılan dokuyu öngörmek amacıyla kullanılmaktadır. Paratiroid eksplorasyonu sırasında hangi paratiroid biyopsilerinin uygulanması gerektiği tartışmalıdır. İntraoperatif PTH değerlendirmesinin ortaya çıkmasıyla, MGD'yi ekarte etmek için paratiroid biyopsisine duyulan ihtiyaç azalmıştır. Ancak, bunun bazen intraoperatif karar vermede hala bir yeri vardır. Bezin distal, vaskülarize olmayan ucundan biyopsi alınmalıdır. Donmuş kesit biyopsi bazen normal ve anormal (hipersellüler) paratiroid bezleri arasında ayırım yapabilse de güvenilir değildir. Bu nedenle donmuş kesit, paratiroid dokusunu tiroid, lenf nodu veya timus gibi diğer dokulardan ayırt etmek amacıyla kullanılmaktadır. Paratiroid adenom araştırması sırasında normal bir paratiroid bezini çıkarmaktan kaçınılmalıdır. Normal paratiroid bezlerinin rezeksiyonu HPT'yi düzeltmez; daha ziyade, adenomun başarılı rezeksiyonu sonrasında hipoparatiroidizm gelişme riski taşır. Normal bezlerden biyopsi alınabilir hatta daha sonrasında bu bezlerin patolojik hale geldiğinde tanınmasını kolaylaştırmak için klips veya sütür materyalleri ile işaretlenebilir ancak, ancak asla çıkarılmamalıdır.

Paratiroid Eksplorasyon Algoritması:(6)

Paratiroid eksplorasyonu genel veya lokal anestezi altında yapılabilir. Lokalizasyon çalışmaları sonrası adenomun yeri tespit edilmiş ve minimal invaziv yaklaşım uygun olan hastalara lokal anestezi önerilebilir. Ancak eksplorasyon yapılacak hastalar için genel anestezi altında ameliyat uygun olacaktır. Genel anestezi yapılacak hastalara intraoperatif RLS monitörizasyonu uygulanmalı ve ameliyat süresince induksiyon haricinde myorelaksan ajan kullanılmamalıdır.

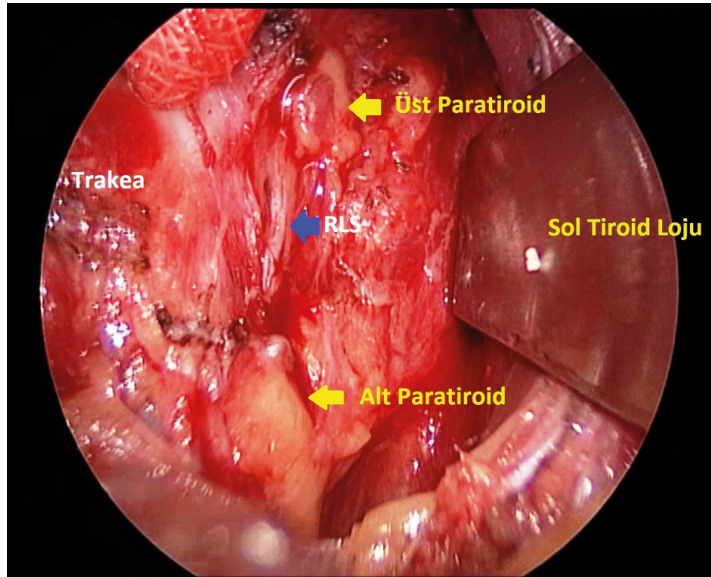
Paratiroid eksplorasyonu lokalizasyon çalışmalarının önerdiği taraftan başlar. Lokalizasyon tetkiklerinin hatalı olabileceği her zaman akılda bulundurulmalı, hasta ve cerrah ameliyat sırasında genişletilmiş bir insizyon ve bilateral eksplorasyon ihtiyacına hazırlıklı olmalıdır. Bu nedenle paratiroid cerrahisi ile ilgilenen cerrahların minimal invaziv cerrahilerden önce paratiroid eksplorasyon basamaklarını iyi bilmeleri ve deneyimlemeleri gerekmektedir.

İnsizyon yapıldıktan sonra cilt flepleri derin servikal fasyanın yüzeysel katmanı üzerinde, alta sternal çentik, üstte en az tiroid kartilaj orta kesimine kadar diseke edilmelidir. Strep kaslar orta hatta linea albadan, her iki anterior juguler ven

arasından vertikal olarak ayrıldıktan sonra laterale ekarte edilir. Uygun fasyal plan sternotiroid kassın hemen arka yüzündedir buradan takip ederek karotis fasyasının medialinden karotis kılıfı boyunca prevertebral fasyaya döner. Bu plan, paratiroid bezlerinin bulunduğu ve tiroid ile larinkse yapıştığı santral boyun bölgesini içerir. Bu bölge ayrıca devam eden eksplorasyon işlemlerini de kolaylaştırır. Tiroidin lateral kısmının eksplorasyonunu kolaylaştırmak için gerekirse middle tiroid ven kesilerek bağlanabilir. Diseksiyon sırasında RLS'nin yakınlığı ile ilgili herhangi bir durum söz konusu ise sinir tanınmalı ve korunmalıdır.

Lokalizasyon tetkiklerinin yapılmasından sonra gerçekleşecek cerrahi için paratiroid arama algoritması 4 adımdan oluşmaktadır (Şekil 2). Bu adımlar şu şekilde özetlenebilir:

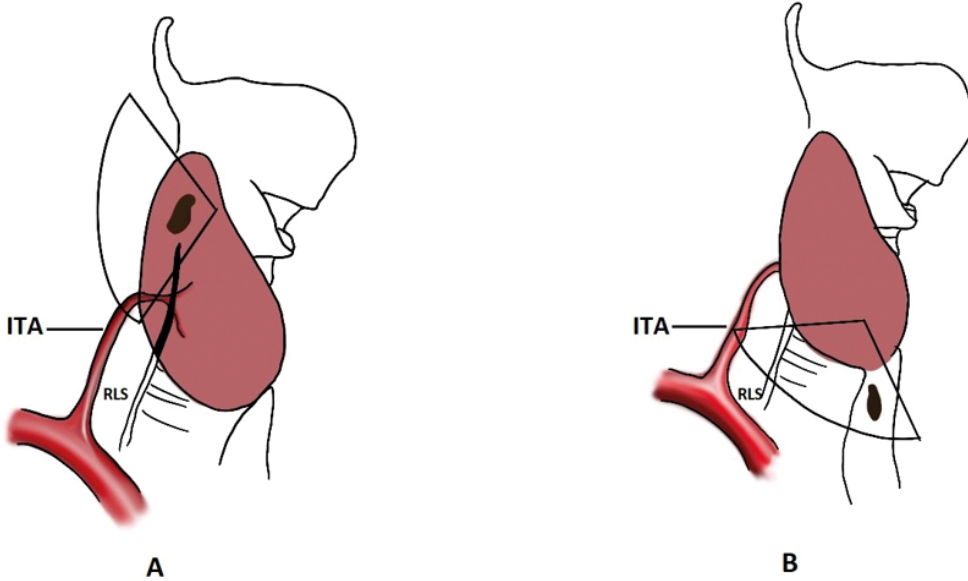
- 1. Adım – Normal paratiroid alanlarını kontrol et:** Bu adım paratiroid bezleri için normal bölgelerin kapsamlı bir şekilde araştırılmasını içerir. Bu nedenle normal paratiroid bezlerinin yerleşim yerlerinin ve nirengi noktalarının iyi bilinmesi gerekmektedir. RLS ve inferior tiroid artere göre paratiroid bezlerinin dizilimi önemlidir (Resim 1). Vakaların %80'inden fazlasında, üst paratiroid bezleri, krikotiroid



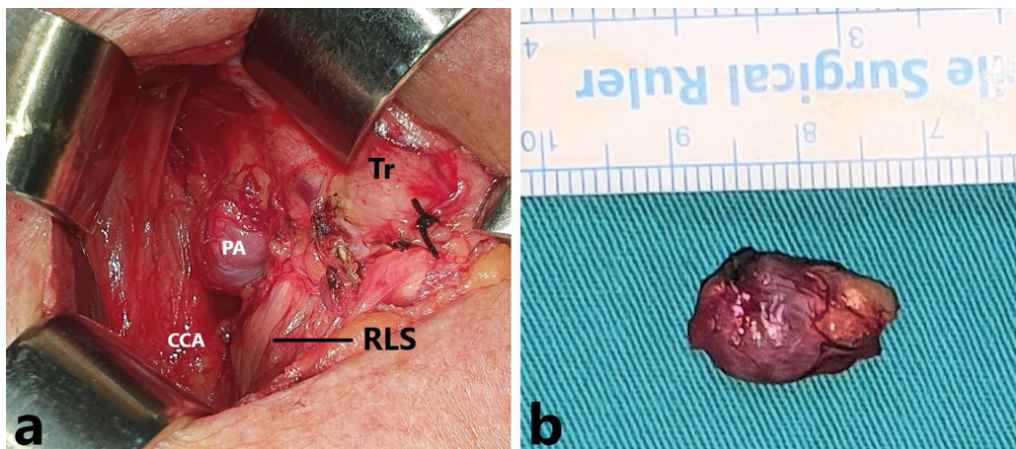
Resim 1: Tiroidektomi yapılan hastanın sol tiroid lojunun görüntüsü. Paratiroid bezlerin rekürren laringeal sinire (RLS) göre dizilimi görülmektedir. Üst paratiroid bezi tipik olarak RLS'nin daha derininde ve posterolateralinde, sıklıkla laringeal giriş noktasının yakınında RLS ile yakından ilişkilidir. Alt paratiroid bezi, RLS'nin koronal düzleminin önünde ve medialinde yer alır ve inferior tiroid arteri tarafından beslenir.

bileşkenin 1 cm çevresinde yer alır. Bu alan aynı zamanda RLS ve inferior tiroid arterin kesiştiği noktanın yaklaşık 1 cm kranial tarafı olarak da tanımlanabilir (Resim 2). Bu bölgede süperior paratiroid bezi tipik olarak RLS'nin daha derininde ve posterolateralinde, sıklıkla laringeal giriş noktasının yakınında RLS ile yakından ilişkilidir (Resim 3). Bu bölgenin eksplorasyonunda krikotiroid bileşkenin RLS-inferior tiroid arter bileşkeden daha güvenilir bir nirengi noktası olduğunu belirtmek gerekir. Daha derinde yerleşmesi

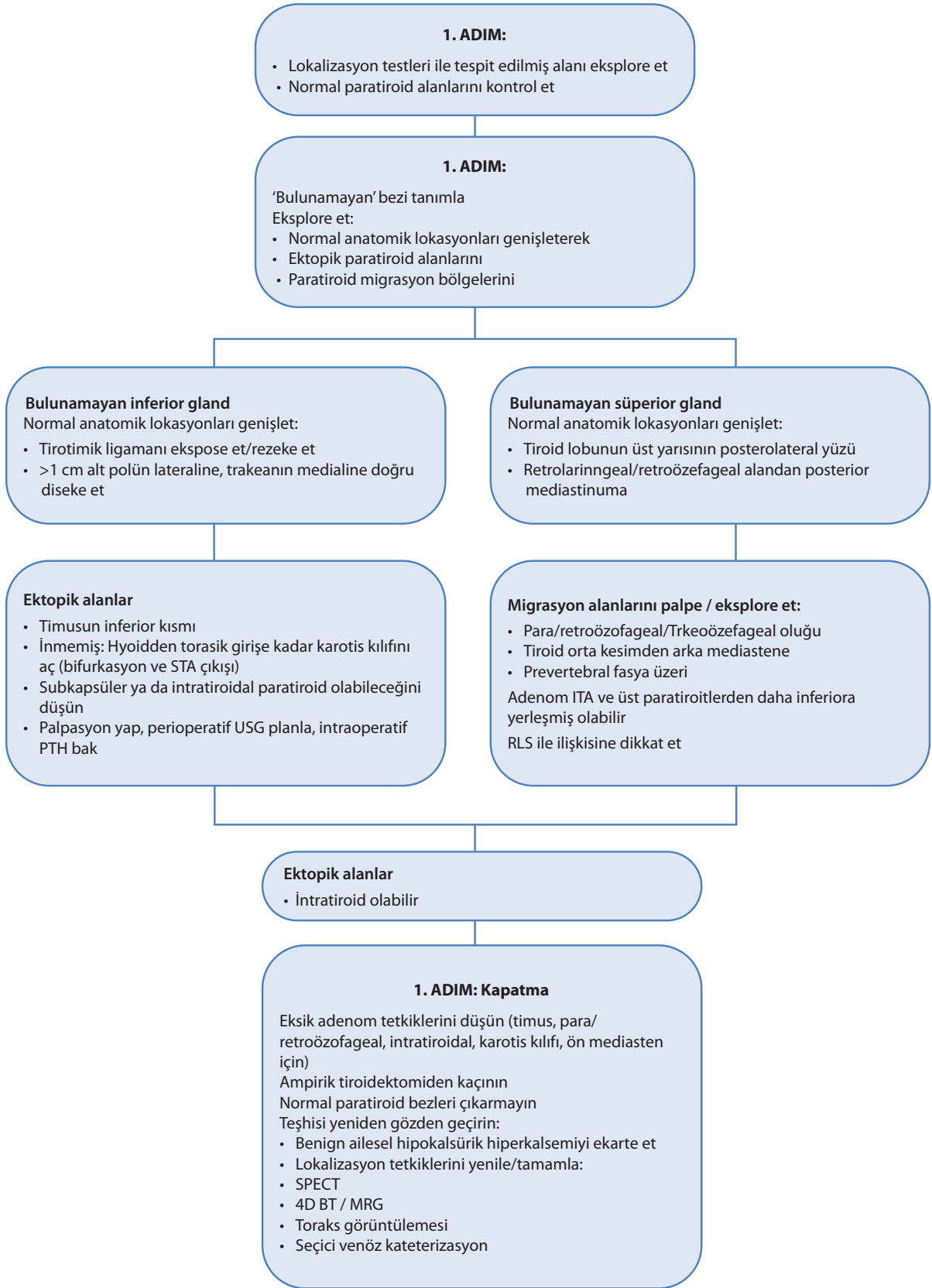
nedeniyle üst paratiroid bezlerinin bulunduğu bölgeye ulaşmak bazen zordur. Bu nedenle bu bölgeye ulaşmak için tiroid gland üst kutbunun diseke edilmesi gerekebilir. Ancak bu işlem sırasında üst tiroid arter ve venlerin bağlamamaya özen gösterilmelidir. Çünkü bu vasküler yapılar normal üst paratiroid bezinin beslenmesini kısmi ya da tamamını sağlıyor olabilirler. Ayrıca bu bölgede RLS'ye yakın çalışılıyorsa, diseksiyon süresi uzuyor ve patolojik paratiroid gland bulunamıyorsa mutlaka RLS tanınmalı ve korunmalıdır.



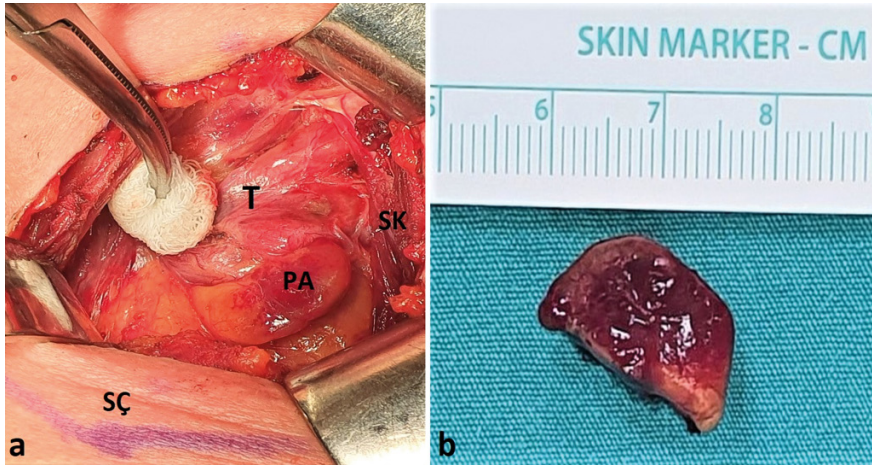
Resim 2: Üst (A) ve alt (B) paratiroidlerin normal yerleşim alanları. İTA; inferior tiroid arter, RLS; rekürren laringeal sinir.



Resim 3: Sağ üst paratiroid adenomunun rezeksiyon öncesi (a) ve spesmen (b) görüntüsü. CCA; ana karotid arter, Tr; sağ tiroid lobu, RLS; rekürren laringeal sinir.



Şekil 2: Paratiroidektomide adenom arama algoritması. İTA, inferior tiroid arter; PTH, paratiroid hormone; RLS, rekürren laringeal sinir; SPECT, single-photon emission computed tomography; STA, süperior tiroid arter; 4D BT, dört boyutlu bilgisayarlı tomografi; 4D MRG, dört boyutlu manyetik rezonans görüntüleme.



Resim 4: Sol alt paratiroid adenomunun rezeksiyon öncesi (a) ve spesmen (b) görüntüsü. PA; paratiroid adenom, T; sol tiroid lobu, SÇ; sternal çentik, SK; strep kaslar.

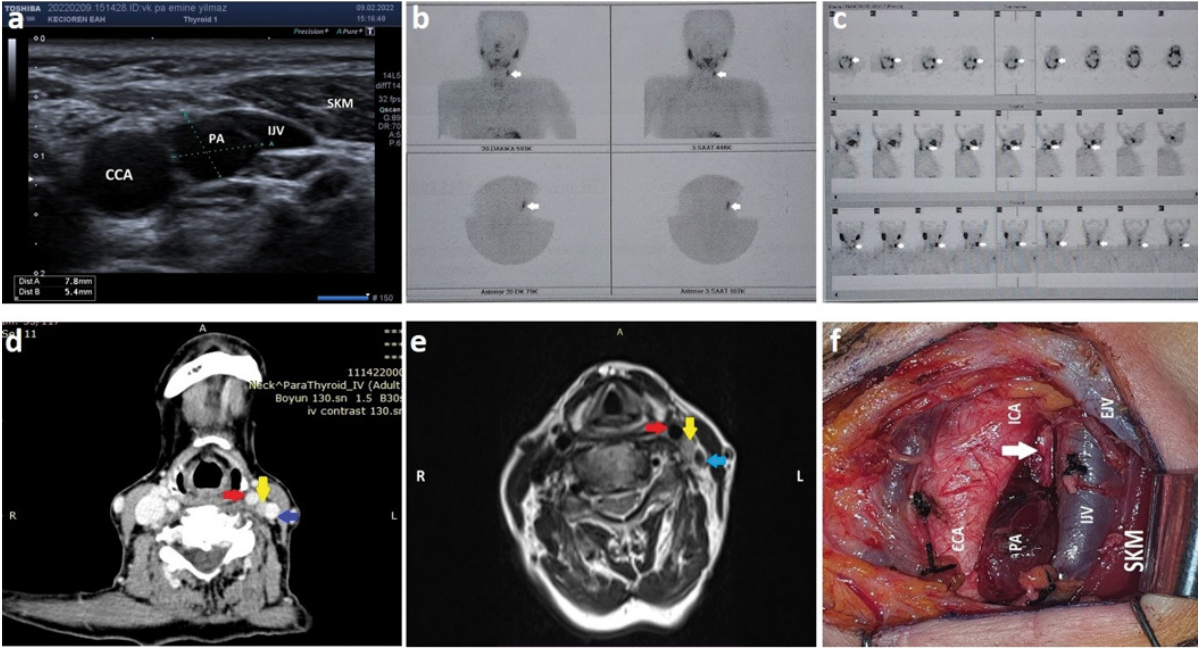
İnferior paratiroid normalde tiroidin alt kutbunun 1 cm lateralinde, inferiorunda veya posteriorunda yer alır. Burada alt paratiroid, RLS'nin koronal düzleminin önünde ve medialinde yer alır ve inferior tiroid arteri tarafından beslenir. Vakaların yaklaşık %50'sinde inferior paratiroid gland bu bölgede bulunur. Genellikle de alt paratiroid adenomları strep kasların tiroid üzerinden diseksiyon sonrasında yukarıda belirtilen bölgede bulunur (Resim 4).

- 2. Adım: Bulunamayan bezin eksplorasyonu:** Normal paratiroid bezin lokalizasyonlarında arama yapmak, vakaların çoğunda başarılı paratiroid cerrahisi ile sonuçlanır. Bununla birlikte, normal lokasyonlarda patolojik paratiroid bez bulunamaz ise eksik bezleri ya da patolojik paratiroid glandları aramak için sistematik bir yaklaşım yapılmalıdır. Bu yaklaşım normal paratiroid lokasyonundaki embriyolojik varyasyonları ve paratiroid bezlerinin edinsel migrasyonundan kaynaklanan varyasyonları da içermelidir.

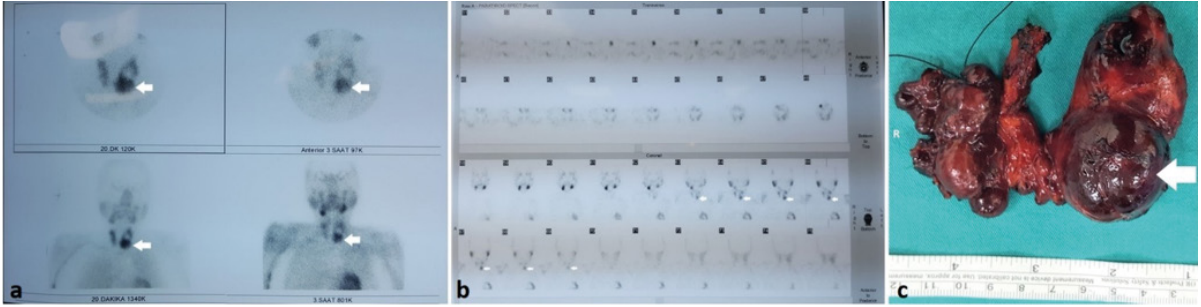
Bulunamayan alt paratiroid bez: Alt paratiroid bezler için normal lokalizasyon alanı diseksiyon edilir. Alt tiroid arter dalları takip edilir ve RLS'nin ventralindeki bölgeler eksplere edilir. Sonrasında eksplorasyon genişletilir. Alt paratiroid için genişletilmiş normal alanlar, tiroid alt kutbunun 1 cm lateralindeki bölgeleri ve

trakeaya bitişik olan alt tiroid kutbunun medialindeki bölgeleri içerir. Bu alanda da bulunamazsa eksplorasyon alt paratiroid için bilinen embriyolojik ektopi bölgelerine kadar uzatılmalıdır. Bu alanlar ön üst mediasteni içerir; orta ve alt timusa, mediastene kadar uzanabilir. Bunun için öncelikle tirotimik ligaman dissekte edilir. Ön mediastendeki ipsilateral timus (embriyolojik olarak inferior paratiroidle birlikte inferiora doğru iner), orta mediastende derin yerleşimli olan brakioyosefalik veni dikkate alınarak yavaşça boyuna doğru çekilebilir. Özellikle ipsilateral timus normal ortotopik bölgesinde mevcut değilse, inmemiş bir inferior paratiroid düşünülmelidir.

İnmemiş alt paratiroid bezin tanımlandığında, genellikle bir timik kalıntı ile ilişkilidir. Bu tür inmemiş alt paratiroid bezleri kranial-kaudal ekseninde normal süperior paratiroidten daha yüksekte bulunabilir ve genellikle karotis kılıfı ile birlikte, kılıfın medialinde bulunur. İnmemiş bir alt paratiroid bezin için kapsamlı bir arama, hyoid kemikten klavikulaya kadar karotis kılıfının açılmasını vagus siniri ve internal juguler venin ortaya konulmasını içerir. Bu tür inmemiş alt paratiroid bezleri için "hot spots" karotis bifurkasyonunda ve superior tiroid arterinin çıkışındadır (Resim 5). Paratiroid dokusunun vagus siniri (hatta içinde) ve laringeal piriform sinüs submukozası ile yakın



Resim 5: Sol karotis bifurkasyonunun altında, karotis kılıfı içerisinde üst paratiroid adenom olgusunun USG (a), sintigrafi (b), SPECT (c), 4-D BT (d), 4-D MRG (e) ve peroperatif (f) görüntüleri. CCA; ana karotid arter, ICA; internal karotid arter, IJV; internal juguler ven, PA; paratiroid adenom, SKM; sternokleidomastoid kas, beyaz ve sarı ok paratiroid adenom, kırmızı ok; ana karotid arter, maci ok; internal juguler ven.



Resim 6: İntratiroidal paratiroid adenom ile birlikte multinodüler guatr nedeniyle total tiroidektomi yapılmış bir olgunun sintigrafi (a), SPECT (b) ve total tiroidektomi spesmen (c) görüntüleri. R; sağ taraf, beyaz ok; intratiroidal adenom.

ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu alanların standart bir kolye insizyonu ile bulunması zordur. Son olarak ektopik bölgeleri değerlendirirken intratiroidal veya subkapsüler inferior paratiroid bezlerine dikkat edilmelidir. Cerrah bu noktada intratiroidal paratiroid adenomu olasılığını değerlendirirken, preoperatif radyolojik görüntülemeleri iyi değerlendirmelidir.

Intratiroidal yerleşimli paratiroid adenomu için tirodotomi, tiroidektomiden daha etkili olabileceği savunulmuştur (Resim 6). Peroperatif ve postoperatif komplikasyonlar göz önünde tutulduğunda bu yaklaşım daha uy-

gun olabilir. Genişletilmiş eksplorasyon ve ektopik bölgelerin diseksiyonu tatmin edici değilse, cerrah alt paratiroid bezinden edinilmiş migrasyon bölgelerini değerlendirebilir. Bu tür bir migrasyon üst paratiroid bezleri için alttakilerden daha çok önemlidir. Büyümüş alt paratiroid glandın ağırlığıyla inferiora doğru göç ettiğinde, tipik olarak orta ve alt timusa uzanır.

Bulunamayan üst paratiroid bez: Normal yerleşim yerinde bulunamayan üst paratiroid bez için diseksiyon alanı genişletilmelidir. Bu diseksiyon sırasında üst ve alt tiroid arterlerin dallarının üst paratiroid bezini beslediği anas-

tomozlar göz önünde bulundurularak RLS posterolaterali eksplere edilir. Bu aşamaya kadar RLS tanınmadıysa mutlaka bulunmalıdır. Özellikle sağ tarafta RLS aranırken nonRLS olabileceği mutlaka akılda tutulmalıdır. Böylece tiroid üst kutbunun posterolateral ve süperioru araştırılır. Sonrasında tiroid üst kutbunun mobilizasyonu retrolaringeal ve retrofaringeal alanların değerlendirmesinde yardımcı olabilir. Halen patolojik gland bulunamadıysa glandın kaudal migrasyonu düşünülmelidir. Bu nedenle, derin servikal fasyanın orta tabakası lateralde karotis, medialde trakea ve özefagus olacak şekilde tiroidin üst kutbundan arka mediastene kadar diseke edilmeli, trakeoözofageal oluk, paratrakeal ve retro-paraözofageal bölgeler eksplere edilmelidir. Diseksiyon öncesinde bu bölgeler kibarca palpe edilmeli, mevcut adenomlar hissedilir ise yalnızca o bölge diseke edilmelidir. Aşağıya göç eden üst paratiroid, ipsilateral alt paratiroidin üzerinde veya altında durabilir, sıklıkla kanlanmaları da birliktedir. Paratiroid bezin bu bölgede derin boyun fasyasının derin tabakasının yüzeyinde olabileceği (prevertebral fasya ve vertebral kolon önünde) akılda tutulmalıdır. Süperior paratiroidin diseksiyonu hala tatmin edici değilse, süperior bezler için nadir görülen açık ektoptik olabilecek bölgeler düşünülebilir. Karotis kılıfı ve alt yüzünün lateralindeki skalen yağ yastığı araştırılabilir.

3. **Adım: Süpernumara bez eksplorasyonu:** Dört bezin tümü saptanmış, normal görünüyorsa ve HPT tanısı doğruysa beşinci bez (süpernumara bez) olasılığı düşünülmelidir. Normal bireylerde %10 civarında görülen süpernumara bez genellikle timusta bulunur ve adenom varlığında bilateral timektomi ile tedavi edilebilir ancak timektomi şart değildir, adenomektomi yeterli olabilir. MEN1 ve PHPT hastalarında bu durum daha sık görülür.
4. **Adım: Kapatma:** Dört paratiroid bezi tespit edildi ancak paratiroid patolojisi bulunmadıysa artık eksplorasyonun durdurulması

düşünülmelidir. Devam eden ve amaç dışı diseksiyonlar paratiroidlerin kanlanmalarını bozarak hipoparatiroidi ve hipokalsemiye neden olabilir. Ayrıca RLS risk altındadır. Normal paratiroid bezleri asla çıkarılmamalı, şüpheli durumda en fazla biyopsi alınmalıdır. Revizyon cerrahi öncesinde paratiroid adenomlarının timus, para-retroözofageal, reotrofaringeal, intratiroidal, karotid kılıf ve anterior mediastinal yerler gibi nadir görülen ve gözden kaçan bölgeler yeniden değerlendirilmelidir. İntraoperatif juguler ven PTH örnekleme, patolojinin lateralizasyonunu belirlemede faydalı olabilir. Yukarıda belirtilen algoritmanın adımları tamamlandıktan sonra eksplorasyon sonlandırılmalıdır. Nekahat döneminden sonra tanı, cerrahi endikasyonlar gözden geçirilmeli ve bir sonraki adım planlanmalıdır.

Bu bölümün yazarları eksplorasyon tamamlandıktan ve kanama kontrolü sağlandıktan sonra strep kasların orta hatta sütüre edilmesini ve diren konulmasını önermemektedir. Cilt altı ve cilt (subkutiküler) emilebilen sütür materyalleriyle kapatılarak insizyon hattı steril striplerle kapatılır.

Hem ameliyatın başarısı hem de komplikasyon oranları preoperatif değerlendirme ve cerrahın deneyimi ile doğrudan bağlıdır. Gözden kaçan adenom ya da paratiromatozis nedeniyle persistan HPT (perHPT) veya rHPT, BBE'nin en yaygın komplikasyonudur. Bunun haricinde %2-5 oranında yeni gelişen paratiroid neoplazi, daha önce tanınmayan ailesel PHPT veya MEN nedeniyle tekrarlayan HPT görülebilir(5,6,14-16).

PTx sırasında BBE yapılıyorsa her iki taraftaki superior veya rekürren laringeal sinirler hasar görebilir. Hasar tek taraflı ise uzun süreli ses kısıklığına, bilateral ise solunum sıkıntısına neden olabilir. Hem hastaların dökümentasyonu hem de medikolegal açıdan preoperatif ve postoperatif endoskopik laringeal kayıtların alınması gerekmektedir. Rekürren laringeal sinir paralizi genellikle geçici (6 aydan kısa süren paraliziler) iken <%1 hastada kalıcıdır(5,6,14-16). Geçici paraliziler genellikle kendiliğinden geriler ancak ses re-

habilasyonları uygulanarak hastaların bu süreci daha konforlu bir şekilde geçirmeleri sağlanabilir. Kalıcı paralizlerde ise enjeksiyon laringoplasti, tiroplast veya reinervasyon teknikleri kullanılarak hastaların ses kalitesi artırılabilir. Bilateral vokal kord paralizlerinde ise ses rehabilitasyonunun yanı sıra aritenoid laterofiksasyon, aritenoidektomi, kordotomi gibi teknikler uygulanarak hastaların hava yolları güvence altına alınabilir(17). Laringeal sinirlerin paralizlerinin yönetimi için PTx uygulayan merkezlerde profesyonel ses ekibinin olması bu bölümün yazarları tarafından önerilmektedir.

Postoperatif hipokalsemi geçici ya da kalıcı olabilir. Geçici hipokalsemi hastaların %25'inde, kalıcı ise %1 civarında görülür. Postoperatif hipokalsemi genellikle aşırı aktif patolojik paratiroid bezleri tarafından baskılanan sağlıklı paratiroid bezlerinin yavaş reaktivasyonundan kaynaklanır. Geçici hipokalsemi olan hastalarda paratiroid adenomun çıkarılmasından sonra kalan baskılanmış bezler sonunda fonksiyonel kapasitelerini geri kazanır. Kan kalsiyum düzeyi düşük olan hastalar genellikle parmak uçlarında, ağız çevresinde uyuşma ve karıncalanmadan şikayet ederler. Çok düşük konsantrasyonlar ise istemsiz hareketlere ve 'Ebe Eli' gibi şiddetli kas spazmlarına neden olabilir (Resim 7). Ancak aritmiler nedeniyle mortal seyir de gösterebilir. Ameliyat sonrası kanama <%1 hastada görülür, solunum problemlerine ve yara enfeksiyonuna yol açabilen nadir fakat tehlikeli bir komplikasyondur. Bunun yanı sıra seroma, yara yeri enfeksiyonu, dikiş açılması gibi komplikasyonlar da nadirdir(6,14-16).



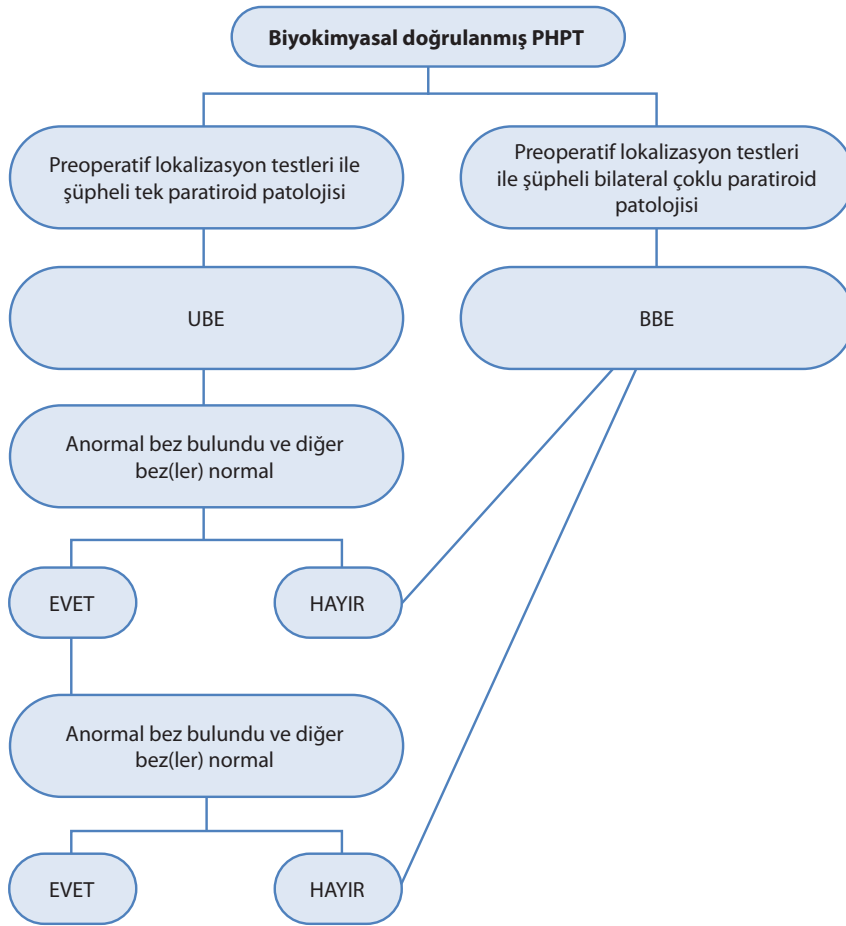
Resim 7: Derin hipokalsemi nedeniyle karpal spazm bulgusu (Ebe eli).

Unilateral Boyun Eksplorasyonu

Büyük bir servikal insizyon ile dört paratiroid bezin tamamının eksplere edildiği BBE oldukça başarılı olsa da bu prosedürün önemli komplikasyonları bulunmaktadır. Uzun bir yara izi, kapsamlı diseksiyon nedeniyle postoperatif önemli laringeal sinir paralizi ve hipokalsemi riski, postoperatif ağrı ve uzamış nekahat dönemi gibi sorunlar taşır. Ayrıca revizyon cerrahilerde zorlu bir diseksiyona ek olarak komplikasyon riskleri de artmaktadır. Bazı koşullar hala BBE gerektirse de, PHPT olan hastaların çoğunda tek bir hiperfonksiyonel bez bulunması daha az invaziv olan tek taraflı diseksiyon olan UBE'nun geliştirilmesine ve başarılı bir şekilde uygulanmasına yol açmıştır. Bu yaklaşım, geleneksel cerrahi ile elde edilen kür oranından ödün vermeden, daha düşük komplikasyon oranları ile PTx'in kozmetik ve fizyolojik sonuçlarını iyileştirmiştir(18).

UBE adayları iki kriteri karşılamalıdır: şüphelenilen tek paratiroid bez hastalığına bağlı PHPT'e sahip olmalı ve en az bir preoperatif lokalizasyon çalışmasında hiperfonksiyonel bezin yeri görülmelidir(19,20). Preoperatif lokalizasyon çalışmaları patolojinin nerede olduğunu göstermenin yanı sıra yapılacak en uygun cerrahiye belirlemek için yapılır. Birçok farklı preoperatif lokalizasyon çalışması olmasına rağmen temelde USG ve sintigrafik incelemeler yapılır. Bu iki incelemenin negatif olduğu (double negative scan) ya da uyumsuz olduğu durumlarda BBE hazırlıklı olarak ameliyata başlanıp öncelikle bir tarafa UBE yapılabilir, patolojik paratiroid bez bulunamaz ya da bulursa da ioPTH yeteri kadar düşmez ise karşı tarafa eksplorasyon yapılabilir(21). Şekil 3'te UBE uygulanan hastalarda BBE'ya geçiş algoritması özetlenmiştir(16). UBE yapılırken hastaların %6-14'ü BBE'ye dönülür(18).

USG ve sintigrafik incelemeler değerlendiren hekimin deneyimine göre lokalizasyonu belirlemede farklılıklar gösterse de yüksek hacimli merkezlerde daha iyi sonuçlar elde edilir. Ayrıca görüntüleme yöntemleri birleştirildiğinde tek paratiroid bez hastalığında >%95 olasılıkla lokalizasyon ya-



Şekil 3: Unilateral boyun diseksiyonunda bilateral boyun diseksiyonu geçiş algoritması. UBE; Unilateral boyun eksplorasyonu, BBE; bilateral boyun eksplorasyonu, ioPTH; intraoperatif parathormon, PHPT; primer hiperparatiroidizm. Kaynak 16'dan uyarlanmıştır.

pılabilir. Ancak uyumsuz görüntülemeye sahip hastaların %20'ye yakınında MGD vardır(22,23).

UBE yaklaşım olarak daha az insizyon yapılabilmesi, tek taraflı diseksiyonu içermesi nedeniyle BBE'ye göre daha az invazivdir. UBE'nin cerrahisinde daha önce BBE için anlatılan işlemler tek taraf için uygulanır. Genellikle 4 cm insizyon yeterlidir. Lateral yaklaşım da uygulanabilir ancak BBE'ye geçilebileceğinden orta hat insizyonu daha uygun olabilir(24).

UBE'de tek taraflı diseksiyon yapıldığı için BBE'ye göre daha kısa ameliyat süresi, daha az postoperatif ağrı, daha kısa nekahat dönemi ve daha az hipokalsemi (geçici<%25, kalıcı <%2) elde edilir. UBE'de >%95 başarı elde edilirken,

yaklaşık %4 geçici, <%1 kalıcı RLS paralizisi görülür(18).

Her ne kadar BBE'ye göre daha küçük insizyon yapılsa da UBE minimal invaziv PTx'den de farklıdır. Burada insizyondan daha önemli olan UBE'de minimal invaziv PTx'e göre daha geniş diseksiyon yapılmasıdır. Yıllar içerisinde daha gelişmiş preoperatif lokalizasyon çalışmalarının ortaya çıkması nedeniyle (4D-BT, 4D-MRG vs.) UBE yerini minimal invaziv PTx'ye bırakmaya başlamıştır.

Minimal İnvaziv Paratiroidektomi

Preoperatif lokalizasyon yöntemlerinin gelişmesi ve PHPT hastalarının yaklaşık %85'inin soliter bir adenomu olması gerçeği, birçok cerrahın ameliyat yaklaşımı olarak MIP tercih etmesine yol açmış-

tır(25). Ancak “MIP” için kesin bir tanım yoktur ve MIP’i neyin oluşturduğuna dair bazı tartışmalar vardır. Literatürde 75’ten fazla MIP tanımlamıştır. Genel olarak MIP terimi, cerrahın boynun bir tarafını eksplore etmek için daha küçük bir insizyon kullanmasına ve anormal görünen paratiroid bezini belirleyip rezeksiyonuna olanak tanıyan her türlü PTx’yi kapsar(16,26).

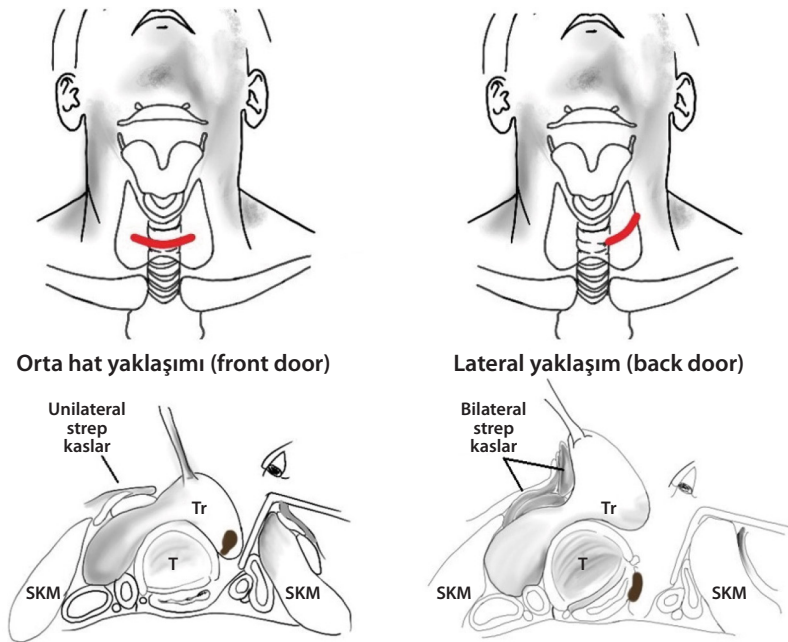
Daha az insizyon, diseksiyon, dokularda fibrozis, komplikasyon ve daha iyi nekahat dönemi MIP’nin asıl amaçlarıdır(14). Bu amaçlar aynı zamanda revizyon cerrahilerin daha güvenli ve kolay olmasını sağlayabilir. Ancak MIP’i BBE ve UBE ile kıyaslayan çok fazla prospektif çalışma bulunmamaktadır.

MIP’de insizyon seçenekleri arasında standart kolye, daha küçük orta hat ya da lateral veya ektopik gland üzerine yapılan insizyonlar bulunur. Literatürde MIP için yapılan insizyonlar 1-5 cm arasında değişmekle birlikte genellikle 1-3 cm arasındaki insizyonlarla yapılan PTx’ler MIP’i oluşturur. Bununla birlikte yönlenmiş, hedefli, seçici, endoskopik, endoskop asiste, fokal, odaklan-

mış, floresan kılavuzlu, USG asiste, lateral, sınırlı, mini-insizyon, radyoaktivite kılavuzlu, video asiste ve robotik MIP tanımlamaları da bulunmaktadır(26). Bu bölümde bunlardan bazıları anlatılacaktır. Genel olarak MIP ile tek taraflı paratiroid ekplorasyonu da yapılabilir, ektopik olsun ya da olmasın preoperatif lokalizasyon yöntemleri ile tam olarak yeri belirlenmiş patolojik paratiroid bezinin rezeksiyonu da yapılabilir.

Bilinen MGD (ailesel HPT, MEN), cerrahi gerektiren tiroid patolojileri, uyumsuz preoperatif lokalizasyon yöntemleri MIP için kesin kontrendikasyonları oluştururken semptomatik servikal disk hastalıkları, antikoagülan kullanımı, kontralateral laringeal sinir hasarı, geçirilmiş boyun cerrahileri, kronik böbrek yetmezliği veya lityum kullanımı göreceli kontrendikasyonları oluşturur(27).

Ameliyat genellikle genel anestezi altında yapılır ancak bölgesel anestezi (genellikle derin servikal blok) altında da yapılabilir. Bölgesel anestezi, genel anestezinin yan etkilerini önler ve aynı zamanda hastanın cerrahi sırasında konuşmasını değerlendirerek süperior laringeal sinir ve RLS’in int-



Resim 8: Orta hat ve lateral yaklaşımının illüstrasyonu. Orta hat yaklaşımında her iki taraf strep kasları ortadan ayrılır ve özellikle alt paratiroid bezlerinin tiroid kapsül dışındaki yerleşimleri daha kolay tespit edilebilir. Lateral yaklaşımında strep kaslar sternokleidomastoid kasta ayrılarak özellikle trakeaözefageal oluğa yaklaşımı kolaylaştırır. Ayrıca üst paratiroid patolojileri ve revizyon olgularda tercih edilebilir. SKM; sternokleidomastoid kas, T; trakea, TR, tiroid bez, kırmızı çizgi; insizyon.

raoperatif testine olanak sağlar(28). MIP'de hasta genel anestezi ile ameliyat edilecek ise nöromonitorizasyon uyumlu endotrakeal tüp ile entübe edilip hastaya pozisyon verilir. Nöromonitorizasyon tüpünün yerinin doğruluğu pozisyon verildikten sonra kontrol edilmeli, sonrasında tüp tespiti yapılmalıdır. Hasta uygun pozisyon verilerek steril örtüldükten sonra cerrahiye başlanır. Genel olarak iki yaklaşım bulunmaktadır(27) (Resim 8):

Front door tekniği (orta hat yaklaşımı): Preoperatif lokalizasyon teknikleri ile yeri tespit edilmiş patolojik paratiroid bezine en iyi şekilde yaklaşmak için gerektiğinde uzatılabilecek, ekspozuru genişletebilecek bir insizyon kullanılır. Bu yaklaşımla hemen hemen tüm lokalize alt bezlere ve birçok ektopik olmayan üst bezlere erişim sağlanır. Cerrahların daha çok aşına olduğu medialden laterale yaklaşım, daha iyi estetik sonuçlar ve gerektiğinde BBE'ye (bazen cilt insizyonunu uzatmadan) hızlı bir şekilde geçebilme front door tekniğinin avantajları arasında yer alır. İnsizyon sonrasında yeteri kadar cilt flepleri kaldırılır, strap kaslar orta hattan ayrılır ve tiroid bez üzerine düşülür. Sonrasında laterale doğru tiroid bezi üzerinden diseksiyonu yapılır ve tiroid bezi mediale doğru ekarte edilir. Bu ekartasyon allis klemp ya da uygun retraktörlerle oldukça kibar bir şekilde yapılmalı, kanamaya neden olunmamalıdır. Kanama, lojda renk değişikliği yaparak paratiroid bezi veya yağ dokusunun görünümünün bozulmasına neden olabilir. Gerekirse middle tiroid ven bağlanabilir. Üst ve alt paratiroid bezinin yerleşim yerleri paratiroid eksplorasyonunda anlatılmıştır. Bu bölgelerde tanınan patolojik paratiroid bezi yukarıda anlatıldığı gibi dikkatli bir şekilde diseke edilerek eksize edilir. Eksizyon sonrası ioPTH veya donuk kesit incelemeye paratiroid dokusunun çıkarıldığından emin olunur, kanama kontrolünün ardından cerrahi sonlandırılır.

Back door tekniği (Lateral yaklaşım): Bu yaklaşımda insizyon sternokleoidomastoid (SKM) kas önüne ve strap kas laterale yapılır, paratiroid gland bölgesine bu iki kas arasından yaklaşılar. Daha önce cerrahi olmuş, revizyon tiroid veya paratiroid cerrahisi için kullanılan bir tekniktir. Bu şekilde diseksiyonu ve anatomik yapıların tanın-

ması zor olan orta hattan kaçınılmış olunur. Preoperatif lokalizasyon görüntülemelerde boyunda derin veya oldukça lateral pozisyonda olan superior paratiroid adenomları için uygun bir yaklaşım olabilir. Ayrıca yeri iyi belirlenmiş tiroid alt kutup adenomlarının eksizyonu için de kullanılabilir. Ancak back door tekniği geleneksel medialden laterale yaklaşımdan farklı olarak lateralden mediale doğru diseksiyonu gerektirir. Bu nedenle tecrübe gerektirir. Lateral insizyon sonrası platisma geçilir ve yeterli seviyede subplatismal flapler kaldırılır. SKM kası ve medialindeki strep kaslar görülür. İkisinin arasından diseksiyona devam edilir, karotid arter ve internal juguler ven palpasyonla veya diseke edilerek güvence altına alınır. Sternohyoid kas tiroid bez lobunun anteriorunu, sternotiroid kas ise anterolateralini örter. SKM ve strep kasların arasından diseksiyona devam edilerek tiroid bez üzerine düşülür. Sonrasında tiroid lobu mediale ekarte edilir. Bu şekilde tiroid bez arka kısmı ve trakeoözefageal oluk görünür hale gelebilir. Bu bölgelerdeki adenomlar için back door tekniği uygun bir yaklaşımdır.

Preoperatif lokalizasyon yöntemleriyle yeri belirlenmiş karotis kılıfı, timüs veya retroözefageal gibi lokalizasyonlardaki ektopik paratiroid adenomlarında MIP yaklaşımı kullanılabilir. Ameliyat sırasında USG kullanılarak adenomun yeri belirlenerek adenom üzerindeki cilde 1-3 cm insizyon yapılarak MIP gerçekleştirilebilir. Bununla birlikte daha sonra anlatılacak olan adenom içerisine metilen mavisi uygulanarak ya da radyokılavuzlu yöntemlerle de MIP uygulanabilir.

Odaklanmış Minimal İnvaziv Paratiroidektomi

Yönlendirilmiş ya da odaklanmış paratiroidektomi soliter adenomu olan hastalarda önerilen bir işlemdir. Dünya çapında, bu tip cerrahi tüm minimal invaziv prosedürlerin %70'ini oluşturur(14). Odaklanmış MIP'i diğerlerinden ayıran özellik, radyoaktif madde uygulanmadan, endoskopik veya video kullanmadan cerrahinin yapılmasıdır. Yukarıda MIP için verilen bilgiler geçerlidir. Cerrah sadece patolojik paratiroid bezini belirler ve çıkarır, normal paratiroid bezlerini eksplore

etmez. ioPTH değerlendirmesi cerrahi başarıyı güçlendirir. Odaklanmış cerrahi ameliyatın invazivliğini azaltır, ameliyat ve hastanede kalış süresini kısaltır. Bu nedenlerle yayınlanmış araştırmalar ayrıca BBE'na kıyasla operatif komplikasyon risklerinin daha düşük olduğunu göstermektedir. Hasta daha az ağrı, daha iyi bir estetik sonuçla daha hızlı iyileşir. Cerrahi başarı ve per/rHPT oranları BBE ve UNE ile benzerdir(14,29).

Radyoklavuzlu Minimal İnvaziv Paratiroidektomi

Bu bölümün sonunda, intraoperatif lokalizasyon yöntemleri içerisinde anlatılmıştır.

Endoskopik Minimal İnvaziv Paratiroidektomi

Son birkaç dekattır MIP'ler endoskopsuz (Odaklanmış MIP, Radyoklavuzlu MIP) ve endoskop kullanılarak (endoskopik MIP, video asiste MIP) gerçekleştirilmektedir(30). Robotik MIP bazen endoskopik MIP ile birlikte anılsa da bu tekniklerin farklılıkları vardır. Literatürde karışıklıklar olsa da endoskopik MIP iki tipe ayrılır; tamamiyle endoskopi ile yapılan MIP ve açık cerrahi yaklaşım ile endoskopun kombinasyonu ile yapılan video asiste MIP. Literatürde bazı yararlar tamamen endoskop ile yapılan MIP yerine videoskopik ya da video asiste terimi kullanılmıştır.

Endoskop, odaklanmış bir yaklaşımın yanı sıra, küçük insizyon ve daha minimal diseksiyon ile tüm prosedürü gerçekleştirmesine izin verir³¹. Çoğunlukla preoperatif lokalizasyon yöntemleri ile yer tespiti yapılmış ise <3 cm'den küçük benign bir tümör nedeniyle olmasından dolayı PHPT hastaları endoskopik MIP için ideal hastalardır. Bu hastalarda cerrahi bitiminde rekonstrüksiyona da gerek yoktur(14,30,31).

Endoskopu kullanan prosedürler (tamamen endoskopik ve video asiste teknikler) RLS ve paratiroid bezleri gibi boyun yapılarını endoskop sayesinde yüksek magnifikasyonla optimal olarak görselleştirir. Bu prosedürler, özel cerrahi aletler, yeterli ve nispeten uzun bir öğrenme eğrisi ve genellikle genel anestezi gerektirir. Bununla birlikte, en azından teorik bir bakış açısından, endoskopik

veya video yardımcı prosedürler özellikle paratiroid cerrahisi için uygundur çünkü paratiroid cerrahisi genellikle lokal invazyon sorunu olmayan iyi huylu bir hastalık prosedürüdür.

Endoskopik teknikler odaklanmış MIP ile karşılaştırıldığında, daha az invaziv ve postoperatif ağrı ve daha iyi bir estetik sonuç sağlar. Ancak cerrahi süre daha uzun olup teknik olarak daha zahmetlidir. Ayrıca daha pahalı cerrahi ekipman gerektirir ve genel anestezi her zaman gereklidir(32). Önceki yıllarda lokalizasyonu doğrulanmış sporadik PHPT ve soliter paratiroid adenomu olan hastalarda yapılabilirken son yıllarda MGD ve SHPT'de de uygulanır olmuştur(33,34). Bunun haricinde literatürde farklı görüşler olsa da intratiroid paratiroid adenomu, geçirilmiş boyun cerrahisi, şüpheli paratiroid kanseri, ailesel PHPT, tiroidektomi gerektiren tiroid patolojileri ve obez hastalarda bu işlem uygun değildir(14).

Total Endoskopik Minimal İnvaziv Paratiroidektomi

Gagner'in 1996'da tanımladığı bu yöntemin yıllar içerisinde birçok modifikasyonu yapılmıştır(35). Gagner orta hat yaklaşımını tanımlamış olsa da posteriorda lokalize paratiroid bezlerine ulaşım zorluğu ve tiroidin operasyon yapılabilirliğini etkilemesi nedenleri ile lateral yaklaşım geliştirilmiş ve daha sık kullanılır hale gelmiştir. Orta hat yaklaşımı lokalizasyonu belirlenmiş ve daha öne yakın adenomlarda nadiren de olsa kullanılmaktadır. Bu teknikte endoskopik aletler 3 trokar kanalının içerisinden ilerletilerek kullanılır. Bu trokarlar tek taraftan, SKM'in medial kenarı boyunca ve tiroid glandın lateralinden yaklaşacak şekilde cilde yapılan 1-1,5 cm'lik kesiler sonrasında platisma geçildikten sonra ilerletilir. Bir trokardan CO₂ insuflasyonu yapılarak fasyal planların birbirinden uzaklaşır, bir trokardan açılı veya açısız kameralar ilerletilerek yüksek magnifikasyonda görüntü sağlanır. On mm'lik trokardan içeriye sokulan cerrahi aletlerle diseksiyon yapılır, ana yapılar (tiroid bezinin lateral sınırı, rekürren laringeal sinir ve her iki ipsilateral paratiroid bezleri) ortaya konur ve adenom eksize edilerek çıkarılır(14).

İlk yıllarda servikal yaklaşım kullanılırken, sonraki yıllarda uzaktan erişimle ya da ekstraser-

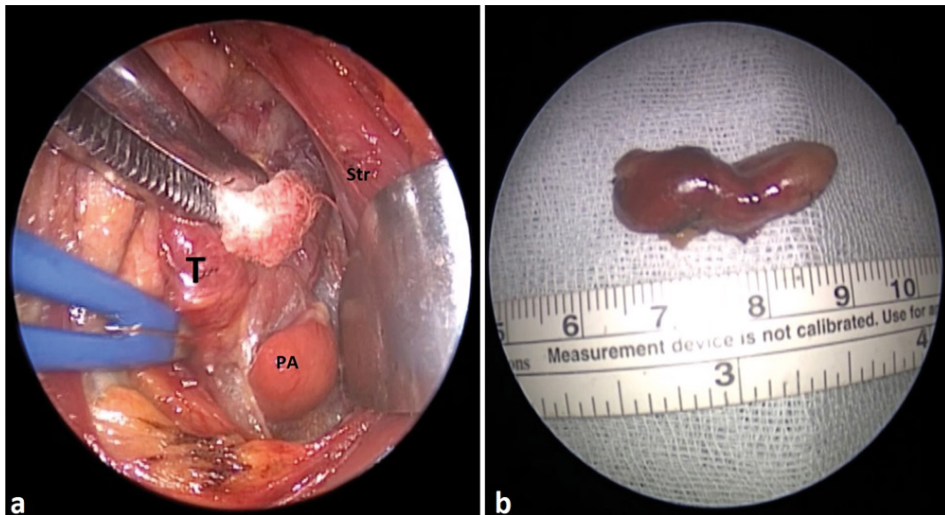
vikal endoskopik MIP'ler geliştirilmeye başlanmıştır. Transaksillar, bilateral aksillar ve meme, retroauriküler, ve toransoral/veüstibüler yaklaşımlar ekstraservikal endoskopik yöntemlerin örnekleridir(36-39). Her ne kadar 3 küçük kesikten yapılsa da kozmetik sonuçları iyi olan bu yöntemin cerrahi başarısı >%95'dir ve rekürren sinir paralizisi <%2'dir(40, 41). Bunun yanı sıra geleneksel "açık" cerrahiye geçiş %13.4-28 arasındadır(40,42). Zorlu diseksiyon, deneyimsizlik, kanama ve şüpheli soliter adenomun çıkarılmasından sonra yüksek ioPTH'nin devam etmesi bunun nedenlerindedir. Bu yaklaşım unilateral eksplozasyona izin verirken eşzamanlı bilateral adenomlarda lateral yaklaşım uygun bir yöntem değildir.

Total endoskopik MIP'te sürekli gaz insulasyonu nedeniyle hiperkarbi ve amfizem riski bulunmaktadır. Küçük insizyon ve özellikle ekstraservikal yaklaşımlarda genellikle uzak izler nedeniyle optimal bir kozmetik sonucu garanti etmesine rağmen total endoskopik MIP teknik olarak zordur. Cerrahi alana ulaşmak için kapsamlı ve zor bir diseksiyon gerektirir. Odaklanmış cerrahiye göre maliyeti yüksek ve cerrahi süre uzundur. Ayrıca ekstraservikal yaklaşımlarda, yaklaşım yerine özgü komplikasyonlar görülebilir (Örn; oral vestibüler yaklaşımda mental sinir paralizisi). Bu nedenlerle endoskopik yöntemler yaygınlık kazanamamıştır⁴³.

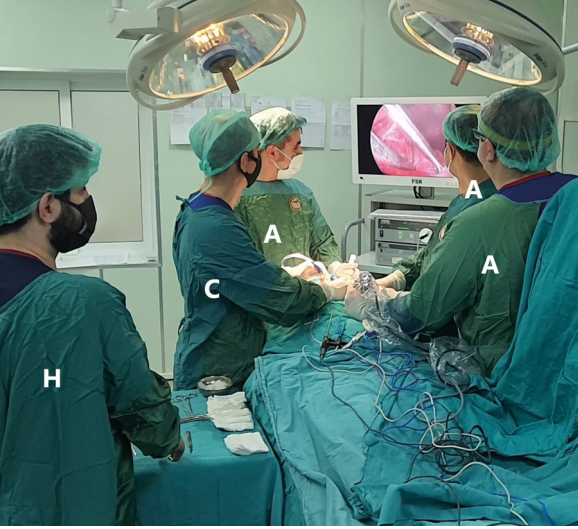
Video Asiste Minimal İnvaziv Paratiroidektomi

İlk olarak Miccoli ve arkadaşları tarafından tanımlanan video asiste minimal invaziv paratiroidektomide (MIVAP), açık cerrahi (odaklanmış) ve endoskopik yaklaşım kombine edilir(44) (Resim 9). MIVAP, endoskopik MIP'ler içerisinde en çok tercih edilendir ve gaz insüflasyonu yoktur. Bu teknik için ideal adaylar, preoperatif sestamibi taraması ve USG'ye dayanarak tek bir adenomdan şüphelenilen sporadik PHPT'li hastalardır. Ancak eşlik eden tiroid hastalığında insizyon bir miktar genişletilerek tiroidektomi, ve BBE yapılabileceği, MGD'de ve revizyon cerrahilerde uygulanabileceği literatürde belirtilmiştir(43,45,46). Elbetteki limitleri zorlayan bu yaklaşımlar doğrudan cerrahi ekibin deneyimine bağlıdır.

MIVAP lokal ya da genel anestezi altında yapılabilir. Hasta MIP'de olduğu gibi uyutularak steril örtülür. Farklı varyasyonları olsa da genellikle cerrahi prosedürde bir cerrah, iki asistan ve bir hemşire bulunur(14,43) (Resim 10). Cerrahin rahatça görebileceği açıda monitör(ler) olmalıdır. Cerrahin karşısında 1. asistan ve onun yanında endoskopik görüntü sağlayacak 2. asistan bulunur. Hastanın patolojisinin bulunduğu veya cerrahin tercih ettiği şekilde <3cm orta hat ya da lateral insizyon yapılır. Bu insizyonlar daha önce tanımlanan rutin



Resim 9: Sol alt paratiroid adenomu olan bir olgunun minimal invaziv video-asiste paratiroidektomi (MIVAP) peroperatif (a) ve spesmen (b) görüntüsü. PA; paratiroid adenom, T; sol tiroid gland, Str; strep kas.



Resim 10: Minimal invaziv video-asiste paratiroidektomide cerrahi ekip ve ekipmanın yerleşimi. A; cerrahi asistan, C; cerrah, H; cerrahi hemşire.

yerlere de yapılabilir, daha önce belirlenmiş olan adenomun tam üzerine gelecek cilde de yapılabilir. Sonrasında strep kaslar ve tiroid ekarte edilir. Duruma göre rekürren sinir tanınabilir. Patolojik paratiroid gland eksize edilerek cerrahi sonlandırılır. Cerrahın tercihinine göre bu aşamaların herhangi birine kadar açık cerrahi yapılarak sonrasında yüksek magnifikasyon sağlayan endoskopik görüntüye geçilebilir. Genellikle tiroid bez üzerine düşüldüğünde endoskopik görüntüye geçilir. Sıfır ve 30° endoskoplar kullanılabilir. Endoskopu kullanan asistan teleskopa yön vererek ya da yer değiştirerek daha iyi görüntü sağlamaya çalışır. Bu nedenle MIVAP'ın derin yerleşimli alt patolojik bezlerin (retrosternal ve intratimik) tam olarak explorasyonuna izin verir ve bu durum diğer endoskopik ve endoskopik olmayan minimal invaziv tekniklere göre önemli bir avantajdır. Rekürren laringeal sinir, ana vasküler yapılar ve trakea gibi anatomik oluşumlar yüksek magnifikasyonda endoskop yardımıyla daha iyi bir görüntü sağlar. Bu nedenle cerrah bu yapıları açık cerrahiye göre belirli bir deneyimden sonra daha iyi tanıyarak komplikasyonları azaltabilir. Ancak spatula şekilli aspiratör, bipolar mikrokoagülatör, yüksek çözünürlüklü video sistemi ve teleskoplar gibi yardımcı cihazların maliyetinin yüksek olması bu tekniğin dezavantajıdır(43) (Resim 11).

Açık eksplorasyona dönüş total endoskopik MIP'e göre daha düşüktür (%0.9-8.1)(43,46). MIVAP, hem açık boyun eksplorasyonu hem de nonendoskopik MIP'lere göre daha az postoperatif ağrı, daha iyi kozmetik sonuçlar ve daha yüksek hasta memnuniyetine sahiptir(44,47).



Resim 11: Endoskopik minimal invaziv paratiroidektomide kullanılan cerrahi aletler.

Robotik Minimal İnvaziv Paratiroidektomi

PTx cerrahileri gelişerek endoskopik yöntemler ortaya konuldu ancak endoskopik yöntemlerin iki boyutlu görüntü ve cerrahi aletlerin sınırlı manipülasyon sağlaması, gaz insüflasyonu gibi kısıtlamaları yeni bir cerrahi arayışına neden oldu. Bu nedenle gelişen robotik cerrahinin üç boyutlu ve daha yüksek çözünürlükte görüntü sağlaması, cerrahi aletlerin daha geniş hareket alanı sağlaması gibi avantajları bu sorunların çözümü olabileceği düşünüldü. Toley ve arkadaşları ekstraservikal yaklaşımla uyguladıkları ilk robotik PTx cerrahi serisini 2011 yılında yayınladı(48). O tarihten sonra bu yaklaşıma ilgi artmaya başladı. Bu ilk seride infraklaviküler yaklaşım kullanıldıktan sonra endoskopik teknikte de olduğu gibi transaksillar, bilateral aksillar ve meme, retroauriküler, ve toransoral/vestibüler ekstraservikal yaklaşımlar tanımlandı(49).

Genel olarak paratiroid kanser şüphesi, revizyon paratiroid cerrahisi, boyun ve/veya radyote-

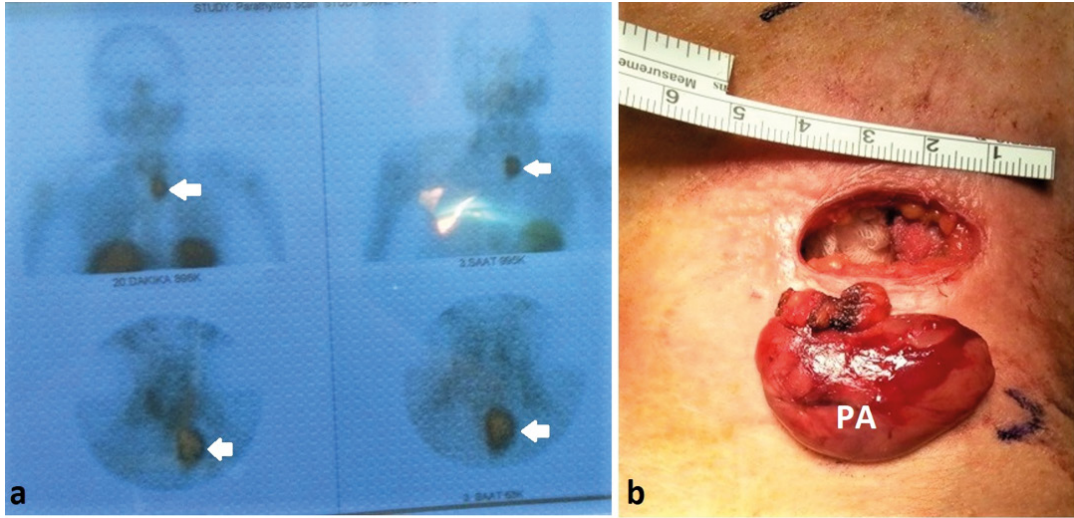
rapı (RT) öyküsü, büyük multinodüler/nodüler guatr, obezite (beden kitle indeksi 30 kg/m²), önemli komorbidite (ASA >2), belirgin ipsilateral akromioklaviküler eklem osteoartriti robotik MIP'nin kontrendikasyonlarını oluşturur(50). Robotik MIP yapılacak hastaların preoperatif lokalizasyon yöntemlerinde paratiroid patolojisinin yeri belirlenmiş olması önemlidir(14).

Konvansiyonel cerrahi yaklaşımlar ve endoskopik yöntemlerle benzer per/rHPT ve komplikasyon oranları vardır. Robotik MIP'de en iyi kozmetik sonuç endoskopik teknikle olduğu gibi transoral robotik MIP'de görülür. Bu yöntem diğer ekstraservikal yaklaşımlara göre paratiroid dokusuna erişimde daha kısa diseksiyon mesafesine sahiptir ve tamamiyle gerçek izsiz bir yöntemdir. Ancak mental sinir ve arter hasarı ile bir-

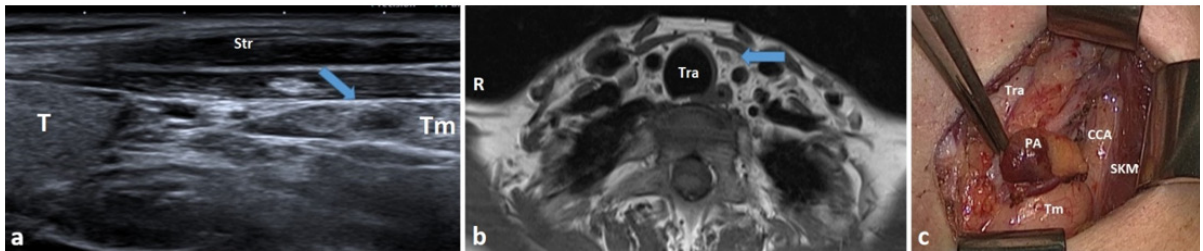
likte oral kavite girişi nedeniyle temiz-kontamine cerrahi sınıfına girer(41,51). Küçük ve uzaktan erişimli insizyonlar nedeniyle mükemmel kozmetik sonuçlar elde edilse de diğer cerrahi yaklaşımlara göre yüksek maliyetler, sınırlı ekipman, uzun cerrahi süre ve teknik zorluklar robotik MIP'in ciddi dezavantajlarıdır(49,50,52). Bu dezavantajlar azaldıkça robotik MIP, robotun kullanıldığı diğer alanlarda olduğu gibi önümüzdeki yıllarda paratiroid cerrahisinde önemli bir yer edinebilir.

Mediastinal Adenom

Boyundan güvenli bir şekilde ulaşılamayan mediastinal paratiroid adenomu nadirdir (Resim 12). Çoğu mediastinal paratiroid adenomu timus içinde veya timusa yapışıktır (Resim 13); bununla birlikte, çıkan aort, aortik ark, aortik ark dalları ve



Resim 12: Üst mediasten yerleşimli paratiroid adenom olgusunun sintigrafik (a) ve minimal invaziv yaklaşımla yapılan paratiroidektomi spesmeni (b) görüntüleri. Beyaz ok ve PA; paratiroid adenomu.



Resim 13: Sintigrafik incelemelerde görülemeyen timik paratiroid adenom olgusunun görselleri. a; longitudinal planda paratiroid adenomunun USG görüntüsü, b; T1 ag aksiyal kesit 4D-MR görüntüsünde hipointens görünen intratimik adenom, c; peroperatif timik adenomun görüntüsü. CCA; ana karotid arter, PA ve mavi ok; paratiroid adenom, R; sağ taraf, SKM; sternokleidomastoid kas, Str; strep kas, T; tiroid gland, Tm; timüs, Tra; trakea.

perikardial alanda adenomlar bildirilmiştir(6). Tirotimik ligaman yavaşça ve nazikçe boyna doğru çekilip timusun çevresi künt bir şekilde diseke edilip ilişkili vasküler yapılar kontrol ederek timusu boyuna getirebilir(53). Mediastinal patolojiler için sternotomi ve torakotomi yaklaşımları etkilidir, ancak nadiren gereklidirler. Adenomun yerleşim yerine göre bu yaklaşımlar kullanılabilir. Ön mediasten, perikardiyal yerleşimli adenomlarda median ya da parsiyel sternotomi yaklaşımı kullanılabilir. Posterior mediasten yerleşimli adenomlarda ise torakotomi yaklaşımı kullanılabilir. Özellikle son yıllarda tam olarak yeri belirlenmiş adenomlarda sternotomi ya da torakotominin yerini büyük ölçüde endoskopik teknikler almıştır. Derin mediastinal paratiroid bezleri vakalarında endoskopik yaklaşımlar etkili, güvenli ve daha az invazivdir ve tercih edilen tekniklerdir(54,55). Posterior mediasten yerleşimli bir paratiroid adenomu robotik yaklaşımla çıkarıldığı bildirilmiştir(56). Mediastinal eksplorasyon, 4D-BT, 4D-MRG, SPECT gibi lokalizasyona yardımcı teknikler ile lezyonu saptadıktan sonra gerçekleştirilir. ioPTH ise cerrahi sırasında işlemin başarısını değerlendirmek için oldukça faydalıdır ancak maliyeti ve teknik güçlükler nedeniyle ülkemizde halen yaygın olarak kullanılmamaktadır(6).

Sporadik Multiglandüler Paratiroid Hastalığının Cerrahi Tedavisi

PHPT ile başvuran hastaların çoğunluğunda tek bir adenom görülürken %7-23 oranında MGD görülür. Multiple glandüler hiperplazi yaklaşık %5, double adenomlardan etkilenen hastalar %5 civarındadır(57,58).

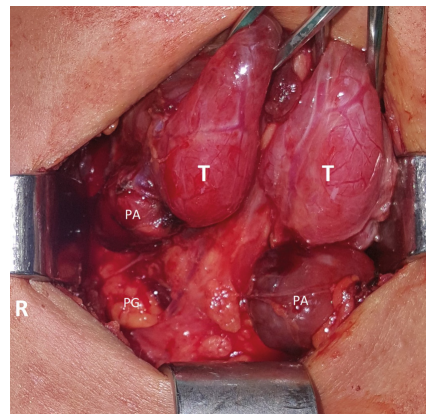
Tarihsel olarak BBE'nin daha sık yapıldığı merkezlerde preoperatif lokalizasyon taramalarına dayalı odaklanmış cerrahi yapanlara kıyasla daha yüksek MGD oranları bildirmişlerdir. Bu nedenle MGD'nin tanımı dolaylı olarak cerrahinin kapsamına, PTH düzeylerinin PTx'den sonra düşüp düşmediğine ve patolojik bir bezin çıkarılmasına rağmen postoperatif normokalsemi elde edilip edilememesine bağlı değişebilir.

Lokalizasyon Yapılamayan Hastalıkta Cerrahi Yaklaşım:

Lokalizasyon yapılamayan hastalık için standart yaklaşım BBE'dir. Bu sadece patolojinin yerinin tespit edilememesinden değil, aynı zamanda MGD oranının %20-35 olmasından dolayı tercih edilir. Alternatif olarak UBE yapılır ve ioPTH değerlerine bakılır. Eksizyon sonrası ioPTH >%50 düşme görülür ise cerrahi sonlandırılır. Aksi takdirde BBE işlemi tamamlanır. Bunun için şüphelenilen taraf ya da "Önce sol taraf" yaklaşımı kullanılabilir. Preoperatif olarak juguler ven PTH örnekleme yardımcı olabilir(58-60). Peroperatif MGD tanısı ya birden fazla büyümüş paratiroid bezinin inspeksiyonla tanımlanmasıyla ya da ilk patolojik paratiroid bezinin çıkarıldıktan sonra ioPTH'nin yeterince düşmemesiyle belirlenebilir.

BBE'de öncelikle dört paratiroid bezi belirlenmeli, gerekiyorsa ektopik servikal lokasyonlar eksplore edilmelidir. Patolojik bezlerin rezeksiyonu, en az dört bez görüntüleninceye kadar ertelenmelidir. Bu noktada cerrah, hastanın dört bez hiperplazisi mi yoksa double adenom mu olduğuna karar vermelidir. Daha sonrasında ioPTH ve/veya donmuş kesit çalışarak eksizyonlar gerçekleştirilmelidir.

Double adenom varlığında her iki bez eksize edildiğinde kür sağlanabilir. Double adenom olan patolojik bezler hastaların yarısında bilateral diğer yarısında tek taraflıdır(61) (Resim 14). Özellikle adenomlar asimetrik olduğunda ve önce daha büyük olan rezeke edildiğinde ioPTH'ye



Resim 14: Bilateral multiglandüler paratiroid adenomu olgusunun peroperatif görüntüsü. PA; paratiroid adenom, PG; normal paratiroid bezi, R; sağ taraf, T; tiroid gland.

güvenilmemelidir. Küçük adenom diğeri kadar hormon aktif olmayabilir ancak perHPT için risk teşkil eder. Double adenom eksizyonu sonrasında %5 per/r HPT görülebilir. Ayrıca double adenom varlığı 4 bez hiperplazisi için cerrahi uyarıcı olmalıdır(62,63).

Dört bez hiperplazisi olan hastalar için en uygun cerrahi subtotal PTx'tir. Dört bezin tümü tanımlandıktan sonra tüm bezlerin boyutları özellikleri not edilmeli, görsel kayıtlar alınmalı ve karşılaştırılmalıdır. Daha sonra en küçük ve en normal görünen bez geride bırakılmak üzere seçilir. Bu küçük bezin boyutu normale, yerinde bırakılabilir. Bez büyümüşse yaklaşık 50 mg'lık iyi vaskülarize bir kalıntı bırakacak şekilde rezeksiyon yapılır. Rezeksiyon sırasında bezin vasküler kaynağına zarar verilmemeye özen gösterilmelidir. Glandüler transeksiyon sırasında paratiroid dokusunun dökülmesi gazlı beze karşı kesilerek önlenir. Bu işlemler sırasında paratiromatozis gelişmemesi için ayrıca titiz çalışılmalıdır. Önce bırakılacak beze işlem yapılır, geride bırakılan dokunun canlılığından emin olunduktan sonra diğer bezler çıkarılır. Eğer geride bırakılan bezde şüphe varsa başka bir bez seçilerek kısmi rezeksiyonu sağlanır. Geride bırakılan paratiroid dokusu klips ya da emilmeyen dikiş materyalleri ile işaretlenmelidir. Bu durum rHPT durumunda bu dokuyu bulabilmek için revizyon cerrahiyi kolaylaştırabilir. Hangi glandın geride bırakılacağı kararı verilemedi ise RLS'den uzak ve daha yüzeysel olması nedeniyle alt paratiroidler tercih edilebilir. Bu durum revizyon cerrahide komplikasyon riskini düşürebilir. Sporadik MGD HPT'li hastaların %90'ında subtotal PTx uzun süreli kür sağlar. Kalıcı hipoparatiroidizm riski genellikle <%1'dir(59).

Paratiroid dokusunu geride bırakmak, per/r HPT'ye neden olabilir. Bu nedenle timektomi BBE ve subtotal PTx'de uygulanması gerekebilir. Günümüzde subtotal PTx ile rutin timektominin rolü hakkında bir fikir birliği yoktur, ancak timik doku tanımlanabiliyorsa, eksizyonunun zararlı olduğunu gösteren hiçbir kanıt yoktur(59).

Tek başına total PTx'in MGD'de rolü yoktur. Ancak ototransplantasyonlu total PTx uygula-

nabilir. Bu işlemle dört paratiroid bezinin tamamı tanımlanarak çıkarılır. Her bir bezin kimliği, donmuş kesit incelemesi ya da ince iğne aspirasyonu ile histolojik olarak doğrulanır. ioPTH değerlendirmesi de kullanılabilir(64). Transplantasyon için hangi bezin kullanılacağı belirlenir (bkz. Sekonder hiperparatiroidizm cerrahi tedavisi). Eşzamanlı olarak servikal timus çıkarılır. Ototransplantasyonlu total PTx ekilen greftlerin kanlanması ve fonksiyonu postoperatif hipokalsemi için belirleyicidir. Yeterli greft fonksiyonu genellikle ameliyattan 2 ay sonra başlamaktadır. Yeterli PTH üretimi oluşuncaya kadar hastaların D vitamini ve Ca desteği alması gerekir. Postoperatif normokalsemik olan hastada ektoptik ya da çıkarılmamış eksik paratiroid dokusundan şüphelenilmelidir(65). Bu durum rHPT için uyarıcı olmalıdır. Başarısızlık ve kalıcı hipoparatiroidizm subtotal PTx'den daha sıktır. Bunun yanı sıra paratiroid otoparatiroidlerinin geç dönem başarısızlığı görülebilir(59).

Lokalizasyon Yapılan Hastalıkta Cerrahi Yaklaşım:

Lokalizasyonu yapılabilen MGD'ta cerrah birçok farklı yaklaşımı uygulamayı, cerrahi sırasında bu yaklaşımları değiştirmeyi göze almalıdır. İki taraflı MGD varlığında BBE düşünülebilir. Tek taraflı MGD varlığında UBE ve odaklanmış cerrahiler uygulanabilir(25,58).

Sekonder Hiperparatiroidizmin Cerrahi Tedavisi

Sekonder hiperparatiroidi (SHPT), paratiroid bez dışında Ca homeostazındaki bir düzensizliğe bağlı olarak paratiroid bezlerden PTH sekresyonunda artış ve bunun sonucunda paratiroid bezlerde hiperplastik (%98) ya da adenomatöz (%2) değişiklikleri ifade eder. PTx gerektiren SHPT, ilerleyici kronik böbrek hastalığında daha sık görülmesine rağmen uzun süreli lityum tedavisi, bazı gastrointestinal emilim bozuklukları, D vitamini eksikliği, karaciğer hastalığı ve psödohipoparatiroidizmde de ortaya çıkabilir. Tersiyer hiperparatiroidi (THPT) ise başarılı renal transplantasyonundan

(RTx) sonra otonomi kazanmış paratiroid bezleri nedeniyle devam eden SHPT ve klinik olarak kalıcı hiperkalsemi ile ilişkilidir(66). SHPT ve THPT'de birden fazla paratiroid bezi etkilendiği için MGD'in bir alt başlığı olarak da görülebilir.

Cerrahi Endikasyonlar

SHPT için cerrahi endikasyonlar, özellikle kalsimimetiklerin kullanılmaya başlanmasından sonra azalmaktadır. Hangi hastanın kalsimimetik ilaçlardan hangisinin cerrahiden daha iyi yarar göreceği ile ilgili belirsizlik mevcuttur. Bu yeni ajanlar potansiyel olarak yaşamı tehdit eden hiperkalsemi riski taşır, genellikle yan etki olarak kusma ve ishal görülebilir. Bu yan etkilerden dolayı sinakset gibi ajanlara uyumsuzluk görülebilir. Ayrıca, bu ajanlara yanıt vermeyen hasta grubu da bulunmaktadır(67). Bazı yazarlar ilk tedavi olarak PTx'nin uygun olduğunu, kalsimimetik tedavinin cerrahi sonrasında hiperkalsemisi devam eden SHPT'nin yönetilmesinin zor olduğu hastalar için alternatif bir tedavi olduğunu düşünmektedir(68,69). Ancak, mevcut kılavuzlarda genel olarak şiddetli medikal tedaviye dirençli SHPT hastalarında cerrahinin düşünülmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Kardiyovasküler komplikasyonların ilerlemesini durdurması gibi önemli etkileri sonucunda hastanın yaşam kalitesini ve hatta sağkalımını arttırması nedenleriyle PTx SHPT için çok etkili bir tedavidir. Kronik hemodiyaliz hastalarında, hemodiyaliz başlangıcından itibaren sırasıyla 10 yıl ve 35 yıl sonra hastaların %15'inde ve %35'inde hiperparatiroidizmi kontrol etmek için PTx gerekir(70).

Önceki yıllarda SHPT'de şiddetli semptom varlığında veya patolojik kemik bulgularında cerrahi uygulanırken Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) kılavuzları, kronik böbrek hastalığındaki kemik hastalığını kesin laboratuvar bulgularıyla beraber ektopik kalsifikasyon ve patolojik kemik kırıklarıyla belirlemiştir(71).

Birleşik Devletler Böbrek Vakfı'nın kılavuzlarına göre (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) clinical practice guideline), 6 aydan uzun süre hiperkalsemi veya hiperfosfate mi ile ilişkili ve medikal tedaviye dirençli şiddetli

SHPT'si olan hastalara (PTH >800 pg/mL) PTx'i önermektedir(72). The Japanese Society for Dialysis Therapy kılavuzu (JSDT) medikal tedavi ve perkutan etanol enjeksiyon tedavilerine dirençli şiddetli SHPT için, yalnızca bir paratiroid bezi büyümüş ve lokalize edilmiş ise PTx'yi önermektedir(73). Bu kılavuz, şiddetli SHPT'i hiperfosfate mi (>6mg/dL) ve/veya hiperkalseminin (>10 mg/dL) medikal tedavi ile yönetilmesinin zor ve PTH >500 pg/ml olduğu durumla ilişkilendirmiştir.

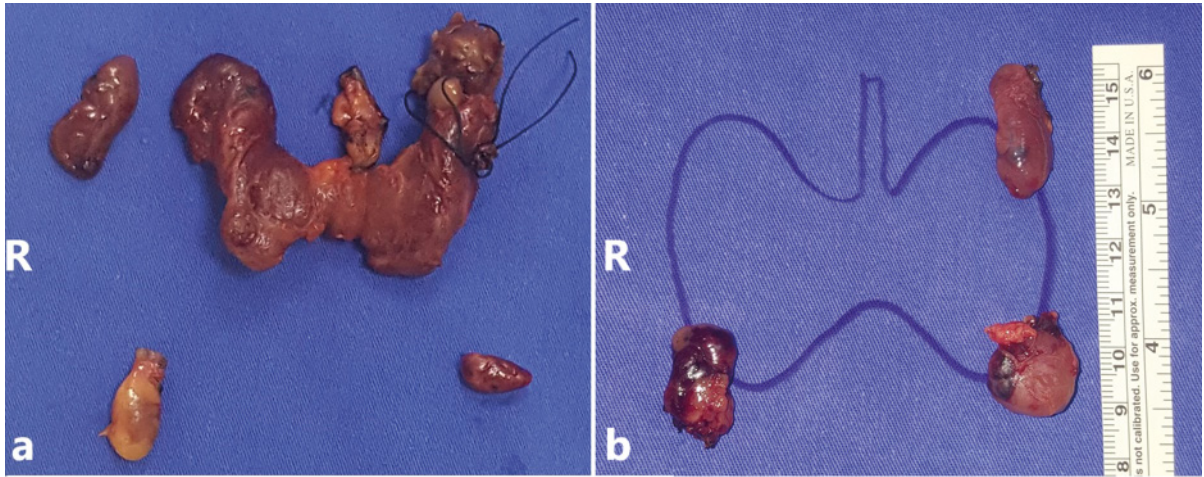
Ülkemizde Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından 2020 yılında yapılan Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda SHPT cerrahi ciddi hiperparatiroidisi olan ve medikal ve farmakolojik tedavilere yanıt vermeyen hastalara uygulanabileceği belirtilmiştir. Ayrıca;

- Tedaviye karşın devam eden hiperkalsemi (serum Ca >11,5-12 mg/dl).
 - Fosfat (P) kısıtlamasına karşın Ca x P sonucunun 75-80 olması nedeniyle iskelet dışı kalsifikasyon, şiddetli kemik ve kas ağrıları, kırık, kalsiflaksi durumlarından bir veya birkaçının olması,
 - Diyaliz ve diğer tedavilere cevap vermeyen pruritis,
- durumlarında PTx önerilmiştir(74).

Büyümüş paratiroid bezinin boyutunun medikal tedavinin etkinliğini öngörmeye önemli bir faktör olduğu ileri sürülmektedir. Hacmi 500 mm³ veya 1 cm³'i aşan bir paratiroid bezin otonomi kazanmış olması muhtemeldir. Bu hastalar medikal tedaviye dirençli olabilir PTx tercih edilebilir. Ayrıca kalsimimetik ilaçlarla yeterli PTH düşüklüğü sağlanamazsa cerrahi düşünülmelidir. Bununla birlikte tiroid malignansiler nedeniyle hastaya tiroidektomi planlanıyorsa eş zamanlı olarak paratiroid cerrahisi de planlanabilir(66).

Cerrahi Yaklaşımlar

Cerrahi öncesinde hastaların lokalizasyon çalışmaları tamamlanmalıdır. SHPT için cerrahi yaklaşımlar şunlardır (66,75)(Resim 15);



Resim 15: SHPT nedeniyle subtotal PTx uygulanmış hastaların spesmen görüntüleri. a; multinodüler guatr nedeniyle total tiroidektomi ile birlikte subtotal PTx spesmen görüntüsü, b; subtotal PTx spesmen görüntüsü, R; sağ taraf.

Subtotal PTx: Dört bez eksplere edildikten sonra normale yakın görünen ya da en küçük paratiroid bezin yarısı bırakılarak diğer 3 bezle birlikte çıkarılır. Önce bırakılacak beze işlem yapılır, geride bırakılan dokudan ve kanlanmasından emin olunduktan sonra diğer bezler çıkarılır.

Ototransplantasyonlu total PTx: Tüm paratiroid bezleri çıkarılırken bir bezin yarısı cerrahi alan haricinde yüzeeye yakın bir alana transplante edilir.

Ototransplantasyonsuz total PTx: Tüm paratiroid bezleri çıkarılır.

Bazı yaklaşımlarda ilk operasyonda rutin timektomi de eklenebilir Ototransplantasyonsuz total PTx, kalıcı ve ciddi hipokalsemi nedeniyle genellikle uygulanması önerilmez. Bu cerrahiler sırasında paratiromatozis olabileceği unutulmamalı, önlemeye yönelik titiz diseksiyon gerçekleştirilmelidir(66,68).

Subtotal PTx'de hipokalsemi riski düşük olarak bildirilse de birçok çalışma subtotal PTx ile ototransplantasyonlu total PTx arasında etkinlik ve rekürrens açısından fark bulamamışlardır(76,77). Bu nedenle SHPT'nin cerrahi tedavisinde kullanılan yaklaşım cerrahın tercihine bağlı olabilir. Ototransplantasyonlu total PTx ve subtotal PTx sonrası rekürren HPT riski bulunmaktadır. RTx yapılmayacak diyalize devam edecek hastalarda ototransplantasyonlu total PTx daha uygun olabi-

lidir. RTx planlanan hastalarda ise transplantasyon sonrası metabolik normalleşme göz önüne alındığında subtotal PTx uygun bir yaklaşım olabilir(78,79). Ek olarak rekürrens düşünüldüğünde subtotal PTx sonrası boynun yeniden ekplorasyonu, ototransplantasyonlu PTx'nin cerrahi komplikasyonlarından daha riskli olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

SHPT cerrahilerinde %20'ye yakın oranda süpernumara bez sıklığı bildirilmiştir(66,80). SHPT'de, alta yatan metabolik uyarılar tüm paratiroid bezlere etki eder ve süpernumara bezler dahil tüm bezler hiperplastiktir. Bu nedenle, persistan/rekürren HPT'den kaçınmak için cerrahi sırasında süpernumara bezler dahil tüm paratiroid bezleri tespit edilmelidir ve subtotal PTx'de rekürrens halinde bulunabilmesi için geride bırakılan bez sütur ya da klips gibi malzemelerle işaretlenmeye çalışılmalıdır. Tüm paratiroid bezlerinin tanımlanmasından sonra kalan boyut, alta yatan tanıya göre ayarlanmalıdır. Subtotal PTx için diyalize giren hastalarda bir normal paratiroid beze eşdeğer hacimde; başarılı RTx olan hastalarda dört normal paratiroid bezine eşdeğer hacimde paratiroid dokusu bırakılmalıdır(66).

Ototransplantasyonla ilgili transplantasyon zamanı, yeri, doku miktarı ve doku türü gibi farklı uygulamalar vardır. Zamanlama olarak peroperatif ya da postoperatif (gecikmiş) ototransplan-

tasyon yapılabilir. Gecikmiş transplantasyonda peroperatif total olarak paratiroid bezler çıkarılır ve bir miktar dondurulur. Cerrahi sonrasında hipoparatiroidizm görülmesine müteakip dondurularak saklanan paratiroid dokusu transplante edilir. Ancak bu yöntem pahalı ve başarısızlıkla sonuçlanma ihtimali yüksek olduğundan çok kabul görmemiştir(81).

Ototransplantasyon yapılabilecek birçok yer tariflenmiştir. Bunlardan ilki brakioradialis kası olmakla birlikte sternokleidomastoid, abdominal, tibialis anterior ve deltoid kas gibi bölgelere de transplantasyon yapılabilir. Ayrıca önkol, abdomen veya presternal bölgenin cilt altı yağ dokusuna ototransplantasyon yapılabilir. Ekim yapılan alanları birbirine belirgin üstünlüğü gösterilmemiştir. Burada önemli olan paratiroid dokusunun yaşayabilmesi için kanlanan ve rekürrens durumunda kolay ulaşılabilen bir alana ekilmesidir(66). Transplantasyon yukarıda tanımlanan bölgelere insizyon yapılarak ya da ince iğne ile enjekte edilerek yapılabilir(66,82).

Ekim yapılacak paratiroid dokusunun özelliği de önem arz eder. Nodüler paratiroid dokusunun diffüz hiperplaziye göre transplantasyona bağlı nüks olasılığı daha fazla olabilir. Bu nedenle hiperplazik veya daha az nodüler yapıdaki paratiroid dokusu ekilmelidir. Transplante edilecek paratiroid dokusu en az 10-15 adet 1*1*3 mm boyutlu parçalara ayrılarak yaklaşık 90 mg ağırlığında uygulanabilir. Uygulama yapılırken alana farklı cepçer açılabilir ve dokular tek tek ekilebilir. Her cep emilmeyen dikiş materyalleri ile işaretlenmelidir.

Transplante edilen paratiroid dokusunun işlevi eğer ön kola ekim yapıldıysa her iki antekübital venden alınan PTH seviyeleri ölçülerek değerlendirilebilir. PTH gradyanı, ekim yapılmayan koldan PTH düzeyi başına ekim yapılan kolun PTH düzeyi oranlanarak tanımlanır. Bu oran >1.5 ise ototransplant "işlev görüyor" olarak değerlendirilir(83).

Ototransplantasyonsuz total PTx basit ve nüks riskinin çok düşük olması nedeniyle diğer cerrahilerden avantajlı olabilir. Ancak ciddi hipoparatiroidiyle birlikte yoğun Ca replasmanı gerektirmesi, buna bağlı olarak ektopik kalsifikasyon,

kardiyovasküler komplikasyonlar nedenleriyle mortaliteyi artırabilir. KDQI ve JSDT kılavuzları RTx sonrası hipoparatiroidizm ve kontrol edilemeyen hipokalsemi riskleri nedenleriyle RTx adaylarında ototransplantasyonsuz total PTx'den kaçınılması gerektiğini belirtmektedir(72,84).

Hangi cerrahi yaklaşımın uygulanacağı cerrahın tercihine, deneyimine ve hastanın durumuna bağlıdır. Hastanın RTx adayı olup olmadığı, medikal açıdan cerrahiye uygunluğu, yaşı, medikal tedaviye uyumu ve yaşam beklentisi tercih için önemli faktörlerdir.

Genellikle SHPT için PTx genel anestezi altında yapılır. Ancak bu hastaların komorbid hastalıkları nedeniyle preoperatif değerlendirilmeleri titizlikle yürütülmelidir. Preoperatif hazırlıkta özellikle hiperpotasemi ve aşırı hidrasyonu önlemek için uygun hemodiyaliz yapılmalıdır. Bazı hastalarda genel anestezi riskinin yüksek olması nedeniyle lokal anestezi altında PTx yapılabilir.

Süpernumara bezleri cerrahi sırasında tespit etmek çok zor olmayabilir, çünkü bu bezler genellikle orijinal bezlerin yakınlarında bulunur. Gerçek süpernumara bezler en sık timusta oluşur ve operasyondan sonra histopatolojik olarak tespit edilebilir. Süpernumara bezlerin ikinci ve sık yerleşim yeri sol paratrakeal, paraözofageal alandır. Bu alanların dikkatli bir şekilde aranması gereklidir.

Cerrahi teknik yukarıda paratiroid eksplorasyonunda anlatılanla benzerdir. Paratiroid bezlerini saptamak için RLS ve inferior tiroid arter arasındaki ilişki çok faydalı bir nirengi noktasıdır. PTx yapılan tarafta bezler tanımlanamıyorsa ipsilateral parsiyel tiroid lobektomi / hemitiroidektomi yapılabilir.

SHPT'de yeterli patolojik paratiroid dokusunun çıkarıldığını anlamak için ioPTH monitörizasyonunun kullanılması faydalıdır. PTH'nın kısmen böbrekte metabolize olduğu ve yarılanma ömrünün üremiden etkilendiği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle ioPTH'nın patolojik paratiroid dokusu çıkarıldıktan sonra %30'un altına inmesi rezeksiyonun yeterli olduğu anlamına gelebilir(66,85,86).

Postoperatif İzlem

SHPT'in postoperatif komplikasyonları PHPT'in cerrahisine göre daha fazla görülebilir. SHPT'de hastaların çoğunluğu diyaliz tedavisi aldıklarından dolayı kanama riski yüksektir. Bu nedenle kanamayı önlemek için peroperatif dikkatli hemostaz yapılmalı, uygun hemostatik malzemeler kullanılmalı gerekirse dren tatbik edilmelidir. Ancak deneyimize göre drenler kanamayı önlemekte ve tüm çabalara rağmen <%1 hematoma görülebilmektedir.

RLS paralizisi geçici ya da kalıcı olabilir. Uygulanan metoda göre değişmekle birlikte kalıcı paralizisi <%1 iken geçici paralizisi %30'lara kadar ulaşabilir(87). Kalsimimetik kullanan hastalarda paratiroid bezinde fibrozis ve enfarktüsle kanama meydana gelebilir. Bu durumda paratiroid bezlerin etrafında fibrozis gelişebilir ve diseksiyon sırasında RLS hasarına neden olabilir. ioRLS nöromonitörizasyonu özellikle PTx'ten önce tek taraflı RLS paralizisi olan hastalarda RLS hasarını önlemede çok önemlidir(88).

Ototransplante edilen paratiroid dokusunun cerrahiden 2-3 ay sonra çalışmaya başladığı düşünülmektedir. PTx'ten sonra genellikle kemik oluşumu için hızla Ca ve P kandan kemiğe geçer ve hastalarda genellikle şiddetli aç kemik sendromu gelişir. Aç kemik sendromu, paratiroidektomi sonrası SHPT'li hastaların %5-8'inde ortaya çıkar ve bazen erken tespit edilemeyerek adinamik kemik hastalığına neden olur(89). Preoperatif ALP seviyesi aç kemik sendromu ön görmede faydalı olabilir. ALP >500 IU/L ise aç kemik sendromu gelişebileceği anlamına gelebilir ve postoperatif dönemde replasman tedavileri başlanabilir. Vitamin D reseptör antagonisti ve kalsimimetik tedavisi alan hastalarda şiddetli aç kemik insidansı azalabilir (66,90). Ancak aç kemik sendromu yönetimiyle ilgili açık bir yönetim öneren kılavuz bulunmamaktadır. Bu nedenle klinikler kendi deneyimleriyle hastaya özgü kişiselleştirilmiş tedavi yönetimleri uygular. SHPT hastalarında bazen hiperpotasemi ve/veya aşırı hidrasyon nedeniyle postoperatif acil hemodiyaliz gerekebileceği de

unutulmamalıdır. Bu bölümün yazarları olarak; serum Ca düzeyi 8,5 mg/dL'nin altına düştüğünde Ca replasman tedavisi uygulamaktayız. Semptom yoksa ve/veya serum Ca değeri 8 – 8,5 mg/dL ise oral Ca preparatları tercih ediyoruz. Semptom varsa ve/veya serum Ca değeri <8 mg/dL ise oral Ca preparatları ile birlikte intravenöz Ca ve oral kalsitriol tedavisi uyguluyor. Postoperatif PTH değeri gözönünde bulundurularak farklı dozlarda tedaviyi planlıyoruz.

PTx sonrası rHPT, adinamik kemik hastalığı ve ektoptik kalsifikasyonu önlemek için uygun medikal tedavi ile serum Ca, P ve PTH seviyeleri hedef aralıklarda tutulmalıdır. PTx sonrası medikal tedavi rHPT ve adinamik kemik hastalığını önlemek için önemlidir. PTH düzeyi 100 pg/mL'nin altında olduğunda, serum Ca düzeyi 8-9 mg/dL arasında kontrol edilmelidir. PTH seviyesi 100 pg/mL'yi aştığında rHPT'yi önlemek için serum Ca seviyesi 9-10 mg/dL arasında kontrol edilmelidir. Hekimler özellikle agresif PTx'ten sonra hem düşük PTH düzeyleri hem de ektoptik kalsifikasyon ile ilişkili olabilen kronik böbrek yetmezliğinin doğasında bulunan PTH'ye karşı kemik direnci nedeniyle adinamik kemik hastalığının gelişiminin farkında olmalıdır(66).

Cerrahinin Etkisi

SHPT hastalarında PTx'in etkisi dramatiktir. PTx'ten sonra serum Ca ve P istenilen hedef değerlere ulaşır. Kemik ağrısı, eklem ağrıları, halsizlik, kolay yorulma, yaygın kaşıntı ve hatta depresyon gibi semptomlar genellikle cerrahi sonrası geriler. Kemik rezorpsiyonu baskılanır, kemik oluşumu hızlanır. Kemik mineral dansitometrisi PTx'ten sonra artar, kırık riski azalır(89,91).

Kalsifikasyon ve tümöral kalsinonun genellikle PTx sonrasında gerilese de vasküler ve valvüler kalsifikasyonlar genellikle etkilenmez. Bu nedenle, kalsifikasyon progresif hale gelmeden önce PTx planlanması önem arz eder. PTx'in anemi, kas gücü, beslenme durumu, kan basıncı, kardiyak aritmiler, bağışıklık sistemi ve nörolojik durumu olumlu etkileri bildirilmiştir(89,92-94).

Tersiyer Hiperparatiroidizmin Cerrahi Tedavisi

THPT, uzun süreli SHPT veya başarılı RTx'undan sonra otonomi kazanmış paratiroid bezleri nedeniyle devam eden SHPT ve klinik olarak kalıcı hiperkalsemi ile ilişkilidir(66,75,95). Kemik kaybının devamı, yüksek kırık riski ve devam eden kardiyovasküler olaylar, başarılı RTx'dan sonra bile hastaları etkileyen morbidite ve mortaliteye neden olan önemli komplikasyonlardır. Ayrıca bu hastalarda renal greftin ilerleyen yıllarda başarısız olma ihtimali de azımsanmayacak kadar yüksektir. Kalsimimetik ilaçların kullanıma girmesiyle HPT ve hiperkalsemi daha düşük yan etki profili ile mümkün olmaktadır. Bu hastaların %5-15'inde PTx gerekmektedir(96,97).

Cerrahi Endikasyon

THPT'nin cerrahi endikasyonları ve operasyonun zamanlaması sorunludur çünkü hiperkalsemi RTx'ten sonraki 1 yıl içinde kendiliğinden düzelenir. SHPT hastalarında paratiroid hiperplazisi nodüler hiperplaziye ilerlediğinde, başarılı RTx ile PHPT düzeltilemez. Nodüler hiperplazi otonomi kazanmış paratiroid hiperplazi anlamına gelmektedir(66). Bez boyutunun USG ile değerlendirilmesi, cerraha RTx cerrahisine yanıt olasılığı konusunda fikir verebilir. Bu hastalarda %20 bir ve birden fazla adenom olabileceği akılda tutulmalıdır(75).

Cerrahiye yönelik öneride bulunan bir kılavuz bulunmamaktadır. Ancak cerrahi endikasyonları şöyle sıralayabiliriz:(66,75,98,99)

1. Böbrek naklinden 6 ay sonra medikal tedaviye dirençli kalıcı hiperkalsemi
2. Düşük kemik mineral yoğunluğu
3. Böbrek taşı veya nefrokalsinoz
4. THPT'ye bağlı renal greftinin bozulması
5. Semptomatik HPT (kemik ve eklem ağrısı, kemik kırığı, saflık, yorgunluk, depresyon, sinirlilik, uykusuzluk, peptik ülser vb.)
6. USG'de tespit edilen büyümüş paratiroid bezi

Cerrahi Yaklaşım

THPT için PTx yaklaşımı SHPT ile benzerdir. Subtotal PTx ve otoplastik total PTx yaygın olarak kabul edilmektedir. Başarılı bir RTx yapılan hastalarda THPT'li hastalar için subtotal PTx'de hipoparatiroidizmi ve hipokalsemiyi önlemek amacıyla normal dört paratiroid bezine eşdeğer bir hacimde doku geride bırakılması uygundur. Kalıcı, kontrol edilemeyen hipokalsemi nedeniyle THPT'li hastalarda ototransplantasyonsuz total PTx kabul görmez. Postoperatif takip ve komplikasyonlar SHPT ile benzerdir. SHPT ve THPT'de per/RHPT'ye yaklaşım PHPT'deki ile benzerdir (bkz. Persistant/rekürren Hiperparatiroidiye yaklaşım).

Multiple Endokrin Neoplazi Sendromlarında Paratiroid Cerrahisi

PHPT sıklıkla sporadik olarak görülürken daha az sıklıkta ailesel bir sendromun parçası olabilir. Bu kalıtsal bozukluklar arasında MEN1, MEN2A, hiperparatiroid-çene tümörü sendromu, ailesel izole hiperparatiroidizm ve hipokalsiürik hiperkalsemi bulunur. Burada MEN1 ve MEN2A hastalarında cerrahi tedavisi anlatılacaktır.

MEN-1 İlişkili PHPT'de Cerrahi Yönetim:

MEN1 ilişkili PHPT, tüm PHPT olgularının %2-4'ünü oluşturur. Bu hastalıkta tüm paratiroid bezlerinde klonal, asimmetrik ve asenkron büyümesi MGD ile karakterizedir. Bu hastaların paratiroid bezleri yaş ilerledikçe anormalleşir. Paratiroid kansinomu MEN ilişkili HPT'de bildirilmemiştir ancak ektopik/süpernumara bez insidansı MEN1'de diğer PHPT olgularına göre yüksektir(100-103).

Endikasyonlar

MEN 1 hastalarında PTx endikasyonları sporadik PHPT hastalarıyla benzerdir(25,101). Semptomatik PHPT (nefrolitiazis, peptik ülser hastalığı, frajilite kırıkları v.b.) olan MEN1 hastalarında, özellikle Zollinger-Ellison Sendromu'na bağlı hipergastrinemisi olanlarda asemptomatik olsa dahi PTx önerilebilir. Çünkü başarılı PTx sonrasında gastrin sekresyonu belirgin olarak azalabilir(25,103). Asemptomatik MEN1'de PTx endikasyonları sporadik PHPT asemptomatik

hastalarda cerrahi endikasyonlar ile aynıdır. (bkz. Primer Hiperparatiroidizmin Cerrahi Tedavisinde İlkeler)(25,103).

Asemptomatik veya hafif semptomatik MEN1 ilişkili PHPT hastalarda erken cerrahinin mortalite ve morbidite üzerine etkileri bilinmemektedir. Ancak özellikle genç hastalarda erken PTx PHPT'nin özellikle iskelet sistemi olmak üzere uzun süreli etkilerini azaltabilir. Erken PTx, hipergastrinemi gibi diğer eşlik eden endokrinopatielerin semptomlarını da düzeltebilir(104). Tüm bunlara karşılık ameliyat için beklenilmesi süpernumara bezlerin ve ektopik paratiroid bezlerin kendini göstermesi ve bu bezlerin cerrahi sırasında daha kolay bulunabilmesini sağlayabilir. Bu bağlamda PTx için beklenilmesi bir bakıma per/r HPT olasılığını ve revizyon cerrahi gerekliliğini azaltabilir(105). MEN1 ilişkili PHPT'de lokalizasyon çalışmaları paratiroid hiperplazisini göstermenin yanı sıra ektopik ve süpernumara bir bezin tespit edilerek başarısız PTx'in nedeni olmasını önlemek amacıyla kullanılmaktadır(103).

MEN1 ile ilişkili PHPT'nin cerrahisi sırasında makroskopik olarak normal görünen ve hatta yerinde bırakılan veya bırakılan en normale yakın hiperplastik paratiroid bezlerinde veya hiperplastik kalıntılarda zamanla hiperplazi gelişmesi muhtemeldir(105). Bu nedenle MEN ilişkili PHPT'in cerrahisinin erken ve uzun dönem başarısızlıkları sporadik PHPT'e göre daha yüksektir. Bu nedenle per/r PHPT riskini en aza indirirken hiperkalsemiyi başarılı bir şekilde düzelterek kalıcı hipoparatiroidizmden kaçınmak ve rHPT'nin gelecekte beklenen cerrahi tedavisini kolaylaştırmak, ilk yapılacak cerrahinin amaçları olmalıdır.

Cerrahi Yaklaşımlar

Timektomi ile birlikte subtotal PTx ve ototransplantasyonlu total tiroidektomi MEN1 ilişkili PHPT'li hastalar için cerrahi seçeneklerdir. Daha yakın zamanlarda, preoperatif görüntülemeyle lokalize hastalığı olan genç hastalarda hem ipsilateral paratiroid bezlerinin hem de timektominin tek taraflı klirensi tanımlanmıştır. Yalnızca makroskopik olarak büyümüş bezlerin rezeksiyonu, önemli ölçüde daha yüksek kalıcı/tekrarlayan

hastalık oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tek taraflı paratiroid bezlerin timüs ile çıkarılması ya da sadece büyümüş paratiroid bezlerin alınması gibi subtotal PTx'den (3-3.5 paratiroid bezinden) daha az doku rezeksiyonu yapılan PTx tipleri son yıllarda özellikle lokalizasyonu yapılmış genç hastalarda uygulanmış olsa da bu durum perHPT (>%20) ve RHPT (>%50) ile ilişkili bulunmuştur(106-108).

Subtotal PTx, 3-3.5 paratiroid bezinin çıkarılmasını içerir. Subtotal PTx'in amacı, kalıcı hipoparatiroidizm risklerini en aza indirirken uzun süreli normokalsemi elde etmektir. Literatürde farklı görüşler olsa da MEN1 ilişkili PHPT'li hastalarda ilk cerrahi seçenek olarak kılavuzda (güçlü öneri, orta düzey kanıt) yerini almıştır(25). MEN1 ilişkili PHPT'de tüm paratiroid bezler genetik olarak anormal olduğundan cerrahi sonrasında herhangi bir zamanda özellikle timektomi yapılmamışsa geride bırakılan ya da ekim yapılan paratiroid dokusunda tekrarlama ihtimali olduğu akılda tutulmalıdır(109). Bu nedenle subtotal PTx ile birlikte timektomi, süpernumara ve ektopik bezlerin çıkarılması akılcı olabilir. Ayrıca subtotal PTx, total PTx'ye göre daha düşük kalıcı ve geçici hipoparatiroidi oranlarına sahip iken bir miktar daha yüksek per/rHPT görülür(103).

Ototransplantasyonlu total PTx, ektopik ve/veya süpernumara bez(ler) dahil olmak üzere en az dört paratiroid bezinin tamamının çıkarılmasını, PHPT'nin servikal nüksünü ve perHPT'yi önlemek için otolog paratiroid dokusu ototransplantasyonunu ifade eder. Bu yaklaşımı savunan yazarlar, per/r HPT oranlarının daha düşük olması ve greft bağımlı rHPT durumunda greft alanına lokal anesteziyle bile düşük komplikasyon riskiyle kolayca debulking yapılabilmesi nedenleriyle bu cerrahiye tercih ederler(103,104,110,111). Ancak, paratiroid ototransplantasyonunun fonksiyonel sonuçları farklılık göstermektedir. Bu durum belki de cerrahların deneyimi ve transplantasyon için farklı teknikler kullanılması nedenleriyle olabilir. Ayrıca otogreftlerin fonksiyon geliştirmesi yıllar alabilir ve %40'a yakını başarısız olabilir ve kalıcı hipoparatiroidizm ile sonuçlanabilir. Bu durum MEN1 ilişkili PHPT için başlangıç cerrahisi olarak

subtotal PTx'yi savunan cerrahları haklı çıkarmaktadır(103).

Subtotal PTx ve Ototransplantasyonlu total PTx için bkz. Sekonder Hiperparatiroidizmin Cerrahi Tedavisi.

MEN-2A ilişkili PHPT'de Cerrahi Yönetim:

PHPT MEN2A Sendromunun en değişken bileşenidir (%20-30). MEN1 hastalarına göre MEN2A ilişkili PHPT daha hafiftir ve genellikle serum Ca'da hafif bir yükselme olur. Hastaların %85'inde tanı anında asemptomatik hastalık vardır. MEN2A ilişkili PHPT'de birden fazla bezde patoloji görülebilmese rağmen MEN1 ilişkili PHPT'e göre daha çok tek adenom saptanırken daha az süpernumara ve ektopik paratiroid bez ile karşılaşılır(103).

Endikasyonlar

MEN2A ilişkili PHPT'in cerrahi endikasyonları sporadik PHPT ve MEN1 ilişkili PHPT cerrahi endikasyonları ile benzerdir(103,112,113). Buradaki fark MEN2A ilişkili PHPT'de hastaların çoğu medüller tiroid kanser nedeniyle profilaktik veya terapötik olarak daha önce tiroidektomi ve/veya santral boyun diseksiyonu geçirmiş olmalarıdır. PHPT için cerrahi planlanıyorsa preoperatif değerlendirme yapılırken önceki ameliyat notlarının ve patoloji raporlarının titizlikle incelenmesi gerekir. Bu ameliyatta kaç paratiroid bezinin nerelerde tanımlandığı, rezeke edildiği veya ekildiği bilgisi önemlidir. Mutlaka larinks muayenesi yapılmalıdır. Bu hastalar feokromositoma için taranmalı, varsa PTx öncesi adrenalektomi yapılmalıdır(103,112).

Cerrahi Yaklaşım

Daha önce boyun cerrahisi geçirmemiş, medüller tiroid kanser için profilaktik veya terapötik tiroidektomi planlanan ve preoperatif PHPT tanısı konan hastalarda cerrahi sırasında paratiroid bezleri değerlendirmeli ve müdahale edilmelidir. Bu cerrahi sırasında sadece gözle görülür şekilde büyümüş bezlerin rezeksiyonu, subtotal PTx veya ototransplantasyonlu total PTx yapılabilir.

Preoperatif biyokimyasal PHPT bulgusu olmayan ancak profilaktik veya terapötik tiroidektomi sırasında büyük ölçüde büyümüş paratiroid bezler görüldüyse sadece gözle görülür şekilde büyümüş paratiroid bezlerin rezeksiyonu yapılabilir. Tüm bezlerde anormallik var ise subtotal PTx yapılabilir ancak ototransplantasyonlu total PTx özellikle invaziv medüller tiroid kanserli hastalarda santral boyun kompartmanında revizyon cerrahi gerektirebilecek rekürrens riski taşıdığından düşünülebilir(25,103,112). Daha önce tiroidektomi yapılmış sonrasında PHPT gelişen hastalara mutlaka lokalizasyon testleri uygulanmalıdır.

Paratiroid Karsinomunun Cerrahi Tedavisi

Paratiroid karsinomu (PK), PHPT'in nadir fakat talihsiz bir nedenidir. PHPT vakalarının %1'inden azını oluşturur. Bu nedenle PHPT daha çok kadınlarla ilişkilendirilse de (4:1) PK'da cinsiyet farkı yoktur ancak erkekler biraz daha kötü prognoza sahip olabilir. Genellikle 30 yaşından sonra teşhis edilir ve ortalama tanı yaşı 50'dir(114). Literatürde genel 5 yıllık sağkalım %20-85 arasında, 10 yıllık sağkalım %15-80 arasında değişiklik göstermektedir. Genç yaş, kadın cinsiyet, son tanı yılı, daha küçük tümör boyutu ve uzak metastazın olmaması iyi prognostik faktörler olarak belirtilmiştir(115). Bu kısımda PK'nun cerrahi tedavisine yer verilecektir.

Çok nadir görülen bu hastalığın evrelemesi 2010 yılına kadar bulunmamaktaydı. Ayrıca PK'nın tanısında fikir birliği olsa da tedavi algoritmasında ve cerrahinin kapsamı hakkında kılavuzlar ve tatmin edici öneriler bulunmamaktadır. Günümüzde PK için tek küratif tedavi, tümörün ve olası metastazların cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Cerrahi, PK'nın tedavisi için tek gerçekçi kür şansı sunar. PK'lı hastaların neredeyse tamamını cerrahi olarak tedavi edilir ve cerrahi, hem ilk rezeksiyonda hem de metastazın nüksü anında hiperkalsemiyi kontrol ederek tümör yükünü azaltabilen tek etkili yaklaşımdır. Tek başına RT'nin ve kemoterapinin tümörü eradike ettiğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Ameliyattan önce hiperkalseminin kontrolü gereklidir çünkü kontrolsüz hiperkalsemi ciddi dehidratasyona, kardiyak aritmilere, renal fonksiyon ve nörolojik bozukluklara neden olabilir. Bunun için genellikle agresif sıvı replasmanı ve diüretiklerle diürez kullanılması gerekir. Bunlar yeterli değilse bifosfonat, kalsimimetik ilaçlar ve hemodiyaliz gerekebilir. Hiperkalsemiye ek olarak, kemik hastalığı, akut böbrek yetmezliği ve böbrek taşları gibi PHPT'nin diğer komplikasyonları erken teşhis ve tedavi gerektirebilir.

Laboratuvar yöntemleri ve yapılan ince iğne biyopsisi sonrasında PK teşhisi var ise tümörün rezeksiyonunun yanı sıra hemitiroidektomi ile birlikte ipsilateral santral bölge (seviye 6) diseksiyonu cerrahi için nihai hedef olmalıdır. Diseksiyon sırasında RLS'de bariz bir tümör invazyonu varsa, sinir tümörle birlikte eksize edilmelidir. İnvazyonun yaygınlığına bağlı olarak strep kaslar, trakeal rezeksiyon gibi çevre dokular da diseksiyon planına dahil edilebilir. Tüm bu işlemler mümkünse enblok rezeksiyonlar şeklinde olmalıdır.

Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) veri tabanından yapılan bir çalışmada, tanı anında hastaların sadece %10'unda eşlik eden lenf nodu pozitifliği bildirilmiştir(116). Üç cm'nin üzerindeki PK varlığı daha yüksek lenf nodu metastazı riski ile ilişkilendirilse de bu durum hastalığa özgü sağkalım ile ilişkili bulunamamıştır. Bu nedenle profilaktik lateral boyun diseksiyonuna gerek duyulmaz. Ancak, herhangi bir lateral lenf nodu tutulumu şüphesi var ise ipsilateral selektif boyun diseksiyonu yapılmalıdır.

Cerrahi sırasında tümör ekimini önlemek amacıyla paratiroid bezi kapsülünün parçalanmamasına özen gösterilmelidir. Yeterli cerrahi yapıldığını doğrulamak amacıyla mümkünse ioPTH ölçümünden faydalanılmalıdır. Rezeksiyon sonrasında yüksek ioPTH değerleri geride kalan tümöre, rejyonel ya da uzak metastaza işaret ediyor olabilir. Bunun yanı sıra nadiren de olsa eşlik eden paratiroid adenomu, paratiroid hiperplazi, multiglandüler PK'nu özellikle HRPT2 gen mutasyonu olan ailesel HPT hastalarda görülebilir. Şüpheli PK

varlığında dört bez eksplorasyonunun yapılıp yapılmaması konusunda bir fikir birliği yoktur. BBE hem komplikasyon riskinin artması, hem cerrahi sürenin uzaması hem de normal tarafa tümör ekimi ihtimali nedenleriyle önerilmemektedir. Ancak HRPT2 gen mutasyonları veya Hiperparatiroidizm-Çene tümörü Sendromu olan hastalar daha yüksek multiglandüler hastalık riski taşıdıklarından bu hastalarda BBE düşünülebilir. Ayrıca benign paratiroid patolojileri nedeniyle cerrahisi gerçekleştirilen hastalarda peroperatif çevre dokulara invazyon gibi bulgulardan dolayı PK'dan şüphelenildiyse donuk kesit çalışılarak doğrulama yapılabilir.

PK'ların yaklaşık %20'si paratiroid adenomu şüphesiyle yapılan ilk PTx'den sonra teşhis edilir. Bu hastalar için ameliyat öncesi değerlendirilmede ya da cerrahi sırasında PK'dan şüphe edilmez. Hastanın biyokimyasal profili ve tümör histolojisi dikkatlice yeniden değerlendirilmelidir. Hastanın PTH ve Ca değerleri normal ise, patolojik olarak küçük tümör varsa lokal ve/veya metastatik hastalık açısından serum Ca, PTH ve USG ile yakın takip yapılmalıdır. Ancak hastanın kalıcı hiperkalsemi veya HPT, belirgin vasküler veya kapsüler invazyon ve yetersiz rezeksiyon ya da belirgin cerrahi sınır pozitifliği varsa revizyon cerrahi düşünülmelidir(114).

Başarılı bir cerrahi sonrasında erken dönemde aç kemik sendromu nedeniyle oluşabilecek hipokalsemi oldukça ciddi olabilir. Bu nedenle D vitamini ile birlikte oral ve/veya intravenöz Ca replasmanı gerekebilir.

Bazı çalışmalarda ameliyat sonrası ilk 2-3 yılda PK'lı hastaların yarıya yakınında nüks bildirilmiştir(117-118). Normal seyrederken yükselen serum Ca ve PTH seviyeleri olan PK'lı hastalarda nüks düşünülmelidir. Tümör yükü yüksek olduğunda hastalar semptomatik hale gelebilir. Nüks ens sık tiroid yatağı ve paratrakeal bölgelerde görülür. Paratiromatozis, nodal ve/veya uzak metastazlar nüks nedenleri olabilir. Nüksten şüpheleniliyorsa boyun US, BT, MR ya da PET-CT'den faydalanılarak yeniden evreleme yapılmalıdır.

Lokal ya da rejyonel nüks varlığında her ne kadar tam bir fikir birliği olmasa da ve tam bir kür sağlayamasa da yüksek morbidite riski olmasına rağmen tümör yükünü azaltarak hiperkalsemiyi kontrol etmenin en etkili yolu revizyon cerrahilerdir(118). Cerrahi sayısı arttıkça komplikasyon riski artarken sağlayacağı fayda azalır. Bu nedenle en iyi tedavi şansı ilk iki cerrahide elde edilmektedir. İlk cerrahide uygun olarak yapılmış enblok rezeksiyonun revizyon cerrahiye olan ihtiyacı azalttığı ve sağkalım arttırdığı düşünülmektedir(119). Uzak metastaz öncelikle akciğer, kemik ve karaciğerde görülür. Uzak metastaz durumunda metastazektomi veya ablasyon, palyasyon sağlayabilir(120).

Akut Paratiroid Krizinde Cerrahi

Serum Ca düzeyleri ≥ 14 mg/dL olan ve semptomu bulunan hastalar nedeni ne olursa olsun hiperkalsemik acil olarak kabul edilirler ve tedavi gerektirir. Bu semptomlar birçok sistemi ilgilendiren patolojilerden kaynaklanabilir. Serum Ca yüksekliğine göre bulgular artar. Hiperkalsemik acil nedenlerinden biri de akut paratiroid krizidir (APK). Hiperkalsemik hiperparatiroid krizi olarak da bilinen APK, paratiroid hiperplazisi,

adenomu ve karsinomu nedeniyle gelişebilir. Nadiren karşılaşılan APK, pankreatit, kardiyak aritmi, nörolojik bozukluk gibi ölüme varabilen ciddi komplikasyonlara neden olabilir. APK'nın tedavi algoritmasında sistemik (hidrasyon, loop diüretikleri, bifosfonatlar, glukokortikoidler, cinacalcet, kalsitonin, diyaliz) tedavilerin yansira cerrahi de yer almaktadır ve PTx kesin tedavi yöntemidir. Tanı ve tedavi planlaması bu hastalarda ivedilikle gerçekleştirilmez. Sistemik olarak stabilize edildikten, tanı ve lokalizasyon testleri tamamlandıktan sonraki 48 saat içerisinde bu hastalara PTX'nin yapılması önerilmektedir. Kardiyak sorunlar oluşabileceği öngörülen hastalara lokal anestezi altında PTx yapılabilir(121-123).

Persistant / Rekürren Hiperparatiroidiye Yaklaşım

Persistan HPT (perPHT), paratiroid cerrahisinden sonra hiperkalseminin devam etmesi ya da ilk PTx'den sonraki 6 ay içinde gelişen hiperkalsemi olarak tanımlanır. Rekürren HPT (rHPT) ise başarılı bir PTX'den 6 ay veya daha uzun süre sonra tekrarlayan hiperkalsemi olarak tanımlanır. perHPT olguları cerrahi sıklıkla aynı hospitalizasyon sürecinde ya da postoperatif erken dönemde

Tablo 1: Persistan / rekürren hiperparatiroidizm nedenleri

Cerrahi dışı	Cerrahiye bağlı
Cerrahi öncesi hatalı tanı D vitamini bozuklukları İlaç kullanımı (Tiyazid diüretikleri ve Li) Hiperkalsemi yapan diğer hastalıklar Süt-alkali sendromu Ailesel hipokalsürik hiperkalsemi	Yetersiz diseksiyon
Yetersiz lokalizasyon çalışmaları	Adenomun kısmi eksizyonu
Ektopik adenomun tespit edilememesi	Ektopik adenomun bulunamaması
Senkron / double adenom	MGD'de eksik paratiroid gland çıkarılması
Paratiroid karsinomu	Supernumara bezin bulunamaması
Subtotal PTx sonrası geride bırakılan dokunun hiperplazisi	Intratiroidal adenom
Ototransplantasyonlu total PTx sonrasında transplante edilen dokunun hiperplazisi	Paratiromatozis tip 2
Paratiromatozis tip 1	

tanı alırken rHPT olguları 6 aydan daha sonrasında tanı almaktadır. perHPT ve rHPT'nin biyokimyasal teşhisi, PHPT'nin başlangıçtaki tanısı ile aynıdır(124-126).

Nedenler

PHPT tanısıyla paratiroidektomi olan hastalarda per/rHPT gelişmesi bir çok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilir (Tablo 1). per/r HPT, lokalizasyon yöntemlerindeki yetersizlikten dolayı daha önceki yıllarda daha yüksek oranda görülürken son yıllarda bu oran %5'in altına düşmüştür(127). per/rHPT yaklaşık %70'i tek adenom, %30'u MGD, %1-3 civarı ise paratiroid kanseri ve paratiromatozis nedeniyle görülmektedir. Bu hastalardan bazıları revizyon paratiroid cerrahisine ihtiyaç duymaktadır. Ancak primer cerrahinin başarı şansı yüksek, komplikasyon oranı düşük olsa da revizyon paratiroid cerrahisinin ciddi riskleri bulunmaktadır. Revizyon cerrahisi zorlu bir prosedür olup preoperatif olarak lokalizasyon testlerinin yeterli seviyede yapılması gerekmektedir. Cerrahi bu lokalizasyon yöntemlerine göre şekillenir. Revizyon paratiroid cerrahisi uygulayan cerrahların, bu hastalarda ortaya çıkabilecek zorlukların üstesinden gelebilmek için farklı ameliyat teknikleri konusunda becerikli olmaları gerekir.

Hastaya doğru teşhis konulmaması PTx sonrasında persistan HPT'in bir nedeni olabilir. PHPT'li birçok hastada laboratuvar değerlendirmesi kesin olmasına rağmen diğerlerinde tanı zor olabilir. Bazı durumlar biyokimyasal sonuçları etkileyebilir ve hastanın değerlendirmesinde kafa karışıklığına neden olabilir. D vitamini eksikliği ve özellikle şiddetli Ca eksikliği PHPT'yi maskeleyebilir çünkü bu hastalarda normal bir Ca seviyesi olabilir. Tiya-zid diüretikleri ve lityum kullanımı PHPT tanısını taklit edebilir. Lenfoma, granümatöz hastalıklar, hipertiroidizm, metastatik kemik hastalığı, multipl miyelom, D vitamini toksisitesi, süt-alkali sendromu ve ailesel hipokalsürik hiperkalsemi gibi hastalıklar HPT'i taklit edebilir. Primer paratiroid cerrahisinden sonra persistan ya da rekürren hastalık varlığında bu durumlar dışlanmalıdır. Ek olarak, ileri derecede Ca eksikliği olan bireylerde 24 saatlik idrarda Ca atılımı düşük olabilir ve PHPT biyo-

kimyasal tablosu PHPT'i bile taklit edebilir. Tespit edilmiş eksikliklerin düzeltilmesi ve replasman tedavisinden sonra tekrar test yapılması PHPT'nin gerçek tanısını ortaya koyabilir.

PHPT tanısı doğru olarak konulan hastalarda perHPT başarısız veya yetersiz cerrahiden kaynaklanabilir. İlk cerrahi sonrasında cerrahiye bağlı görülen perHPT'in nedenleri normal lokalizasyonlu adenomun saptanamaması, ektopik adenom varlığı, MGD (double adenom veya hiperplazi) varlığı, paratiroid karsinomu, parsiyel adenom rezeksiyonu, cerrahi sırasında patolojinin ekimine bağlı paratiromatozis ve ototransplante edilen bezin tekrardan büyümesi olarak sıralanabilir. Bunlardan en sık cerrahi sırasında gözden kaçan tek bir adenom ile ortaya çıkar ve ektopik alandan ziyade normal embriyolojik konumdaki adenomun bulunamamasından kaynaklanır. Ektopik adenomlar ise nadiren ilk ameliyatta iyi dissekte edilmeyen trakeoözofageal oluk ve tirotimik ligamanda gibi alanlarda bulunur. Bulunamayan adenomlar nedeniyle revizyon cerrahi olan hastaların yarısından fazlasında anormal gland normal lokalizasyonunda görülmekte, ektopik glandların yarıya yakını mediastinal, diğer yarısı da servikal yerleşimli olarak bulunmaktadır(125-128). İntratiroidal adenom ise başarısız paratiroid cerrahisinin (<%1) nadir bir nedenidir(126). Dört bez hiperplazisi veya MEN1 hastalığında varlığında glandların tümünün bulunamaması ya da eksik gland rezeksiyonları başarısızlıkla sonuçlanabilir.

Rekürren HPT genellikle asenkron ikinci adenom (<%2) veya farkedilmeyen dört bez hiperplazisi sonucu gelişebilir. MEN-1'de rekürren HPT, başarılı olan yeterli primer cerrahiden sonra beklenen bir sonuç olabilir. Rekürren HPT hastalarının ailesinde hiperparatiroidizm öyküsü olması ve/veya ilk paratiroid ameliyatını genç yaşta geçirmesi daha olasıdır.

Endikasyonlar(124-126)

Paratiroidektomiden sonra sürekli yüksek Ca veya yüksek PTH seviyeleri olan tüm hastalar revizyon PTx için potansiyel bir adaydır. Primer paratiroid cerrahisinin başarı oranı >%95 iken revizyon

paratiroid cerrahisinin başarı oranı %80 civarındadır. Komplikasyon oranları revizyon cerrahide daha yüksektir. Revizyon cerrahi sonrasında RLS paralizi 5-6 kat artarken kalıcı hipoparatiroidi oranları %10'un üzerindedir. Bu durumun en önemli nedeni, daha önce ameliyat edilmiş, anatomisi bozulmuş ve yoğun fibrozis gelişmiş bir bölgenin yeniden ameliyat edilmesidir.

Reoperasyon için gerekli endikasyonlar primer cerrahi endikasyonlarından farklı değildir. Farklı olan, bu hastaların yeniden ameliyat ihtiyacının olmasıdır. Ancak bir hastanın revizyon paratiroid cerrahisine adaylığını değerlendirmede ilk adım PHPT tanısını kesin olarak yeniden doğrulamaktır. Bunun için gerekli tetkikler tekrarlanmalı, eksik tetkikler tamamlanmalıdır.

Revizyon tiroid cerrahisinde tedavi planlaması multidisipliner bir yaklaşım olup iyi bir hasta hekim ilişkisi ve hastanın detaylı bilgilendirilmesini gerektirir. Her hasta cerrahiyi kabul etmeyebilir ya da hastanın önceki ameliyatına bağlı komplikasyonlar ve medikal durumu göz önüne alınarak medikal tedavi ile izlenmesi uygun bir yaklaşım olabilir. Aynı şekilde lokalizasyon çalışmaları tatmin etmiyor ise bu hastalarda revizyon cerrahinin başarısının düşük ve komplikasyon riskinin yüksek olması nedeniyle reoperasyon için beklenmelidir.

Zamanlama(125,126)

Her ne kadar cerrahi sonrasında perHPT tespit edilen hastalarda ilk birkaç gün içerisinde revizyon cerrahi yapılabileceğini belirten yazarlar olsa da revizyon paratiroid cerrahisi elektiftir. Aşırı hiperkalsemi ve buna bağlı semptomatik olan hastalar, ilerlemiş osteoporoz (özellikle yüksek kırık riski olanlarda veya yeni kırık gelişenlerde) ve şiddetli renal kolikli ciddi nefrolitiazis olgularında revizyon paratiroid cerrahisini daha erken dönemde yapılabilir. Aksi halde bu bölümün yazarları olarak özellikle yara iyileşmesinin tamamlanması ve fibrozisin oturması için primer cerrahiden sonra 2-3 ay beklenebileceği kanaatindeyiz. Revizyon cerrahi yapılacaksa cerrahi öncesinde aşağıda belirtilen algoritmaların tamamlanması gerekmektedir.

Cerrahi Teknik

American Head and Neck Society, 2018'de daha önce başarısız paratiroid cerrahisi olmuş hastalarda cerrahlara ve hastalara yönelik revizyon cerrahi için rehberlik etmek amacıyla iyi uygulamaları ve kanıtları bir araya getiren ilk uluslararası ve multidisipliner yaklaşımlı kılavuzu yayınladı(129). Bu kılavuza göre:

- 1.a. Reoperatif paratiroid hastasının değerlendirilmesindeki ilk adım, hiperkalsemi, rölatif veya mutlak PTH yüksekliği ve tercihen revizyon cerrahiden önce hiperkalsiüri ile birlikte PHPT'in tam bir biyokimyasal doğrulamasını içermelidir.
- b. Hiperparatiroidizm tanısı, hiperkalsemi ve/veya PTH yüksekliğinin paratiroid dışı nedenleri ekarte edilerek kesinleştirilmelidir.
2. Cerrahi başarıyı optimize etmek için geçmiş cerrahi ve patolojik verilerin detaylı incelenmesi esastır.
3. Revizyon cerrahi planlanmadan önce hastanın mevcut sağlık durumu ve varsa önceki cerrahi komplikasyonları değerlendirilmelidir.
4. Revizyon paratiroid cerrahisi öncesi tüm hastalarda preoperatif vokal kord hareketleri için laringeal değerlendirme şarttır.
5. a. Revizyon paratiroid cerrahisi olan hastaların preoperatif görüntülenmesi zorunludur.
- b. Belirli bir sağlık sisteminde kolayca bulunabilen, en güvenilir ve uygun maliyetli görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilir.
6. Revizyon paratiroid cerrahisi, preoperatif görüntüleme çalışmalarında tanımlanmış hedef bez(ler)e yönelik gerçekleştirilmelidir.
7. Paratiroid reoperasyonları zordur ve deneyimli cerrahlar tarafından yapılmalıdır.
8. Paratiroidlere disseke olmayan planlardan yaklaşılmalıdır; mümkün olduğunca daha yoğun fibrozis olan bölgelerden kaçınılmalıdır.
9. RLS'ye yönelik nöromonitörizasyon ve ioPTH testi gibi intraoperatif yardımcı teknikler revizyon paratiroid cerrahisinde kullanılmalıdır. Cerrahin deneyimine ve uygunluğuna bağlı olarak intraoperatif olarak radyoguided teknikler, görsel izleyiciler veya USG kullanılabilir.

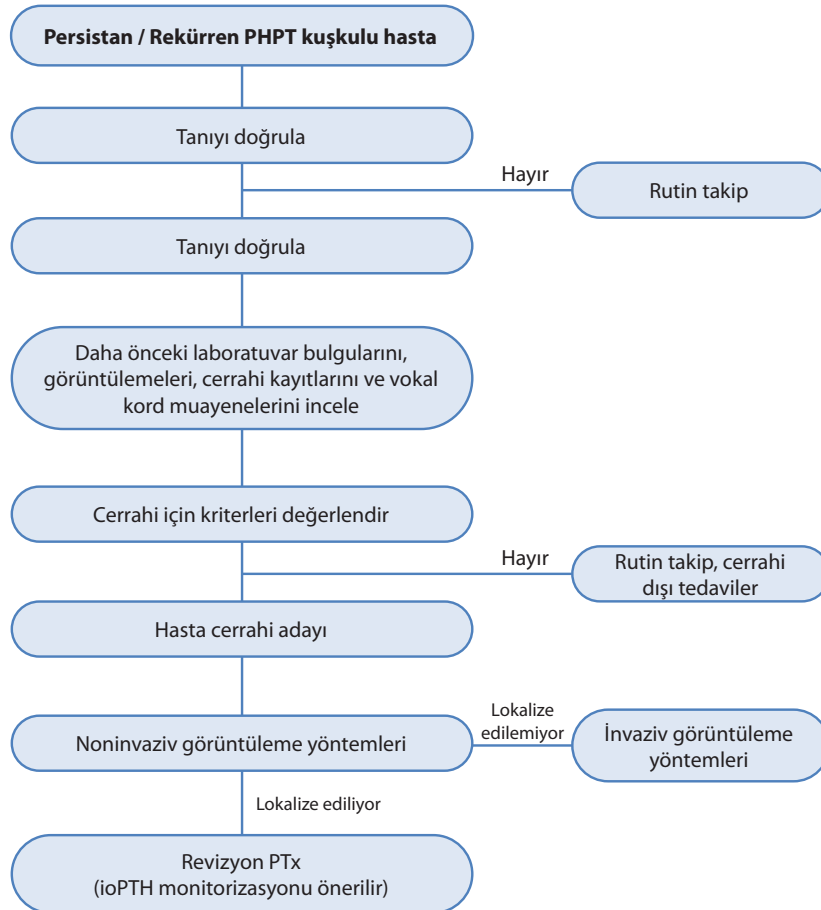
10. Revizyon paratiroid cerrahisi sırasında, postoperatif hipoparatiroidizm söz konusu olduğunda, donmuş kesit doğrulamasından sonra primer ototransplantasyon düşünülmelidir. Varsa paratiroid kriyoprezervasyonu da düşünülebilir.
11. Revizyon paratiroid cerrahisine aday olmayan veya kabul etmeyen hastalarda nutrisyonel ve farmakolojik optimizasyon yapılmalıdır. Ameliyat hastalarında tedavi edilebilir metabolik anormallikler de düzenlenmelidir.

Persistan/Rekürren PHPT'nin değerlendirilmesi ve yönetimi için izlenecek algoritma Şekil 4'de özetlenmiştir(125).

Revizyon paratiroid cerrahisinde ilk operasyon için kullanılandan daha kapsamlı paratiroid (servikal ve üst torasik, 4D BT, 4D MRG, ¹⁸F-FCH PET/BT) görüntülemeler, başarılı paratiroid re-

operasyonu için temel oluşturur. Bu radyolojik tekniklerden biri veya birkaçı lokalizasyon tespit edilene kadar kullanılabilir. Lokalizasyon için bu ileri tekniklerin kullanılmasının peroperatif ve postoperatif komplikasyonların azalmasına, cerrahinin başarılı olmasına önemli katkı sağladığı literatürde belirtilmiştir (130). ioPTH ile birlikte preoperatif görüntüye dayalı odaklı eksplorasyon ve eksizyon, reoperasyon paratiroid hastasını yönetmenin en etkili yoludur. Doğru ve yeterli lokalizasyonu yapılmamış fibrozisli bir santral boyunun bilateral eksplorasyonu ikinci bir başarısızlıkla beraber hipoparatiroidizm ve bilateral vokal kord paralizisinin yanı sıra trakeal ve servikal özofagus yaralanması gibi komplikasyonlara neden olabileceği akılda tutulmalıdır(126).

İlk paratiroid cerrahisinde yeterince diseksiyon yapılmamış olabilir ve bu durum revizyon cerrahisini daha kolay hale getirebilir. Revizyon



Şekil 4. Persistan / Rekürren PHPT'in değerlendirme ve yönetimi için algoritma. Kaynak 25'ten uyarlanmıştır.

paratiroid cerrahi için daha az disseke edilen alanlar aracılığıyla reoperasyonun başarılı olma olasılığını artıran ve aynı zamanda komplikasyon risklerini azaltan bazı yaklaşımlar mevcuttur:(126)

Orta hat yaklaşımı: İlk ameliyatında bir tarafa minimal invaziv veya odaklanmış cerrahi yapılmış, daha sonrasında diğer tarafa lokalize adenom mevcut ve o tarafta da tiroid üzerindeki strep kaslar diseke edilmemiş ise orta hat yaklaşımı uygun bir prosedürdür. Eğer daha önce açılmamış alandaki anormal paratiroid bez(ler) diseke edildi ve ioPTH seviyesi uygun şekilde düşmedi ise, diğer tarafa lateral diseksiyonla yaklaşmak en iyisi olabilir.

Lateral yaklaşım: İlk ameliyatta en sık gözden kaçan paratiroid adenomlarından biri, trakeoözofageal oluğun veya retroözofageal/prevertebral bölgenin derinliklerinde RLS'nin arkasında bulunan superior adenomdur. Standart orta hat yaklaşımı uygulanan hastalarda gözden kaçan superior paratiroid bezleri için idealdir. Bu yaklaşımda strep kaslar ile SKM kas arasındaki bir düzlem diseke edilir ve santral bölgeye lateralden yaklaşılır. Kaslar geçildikten sonra karotis kılıfı görülür ve laterale çekilir, böylece trakeoözofageal oluk ve prevertebral fasya görüş altına alınabilir. Ayrıca RLS daha önce diseke edilmemiş bir alandan bulunarak korunabilir.

Süperior yaklaşım: Preoperatif lokalizasyon çalışmaları ile karotis bifurkasyonun altına inmemiş bir alt paratiroid bezi tespit edilirse doğrudan bu adenomun üzerinden küçük bir insizyon yapılarak cerrahi gerçekleştirilebilir. Yakındaki n. vagus, superior laringeal ve hipoglossal sinirlerin yaralanmasını önlemek için özen gösterilmelidir. İntraoperatif nöromonitorizasyon bu yapıları tanımak ve korumak için kullanılabilir.

Inferior yaklaşım: Timustaki ve/veya superior mediastendeki bir alt paratiroid adenomuna orijinal insizyonu yeniden kullanarak ya da daha inferiorundan kesi yapılarak önceden disseke edilmemiş bir düzlemden yaklaşılabilir. Her iki taraftaki tiroid bezini mobilize etmeye gerek yoktur. Alt tiroid kutbu, tirotimik ligamandan ayrıldıktan sonra ligaman yukarıya doğru çekilebilir ve sık-

lıkla gözden kaçan alt paratiroid adenomu burda bulunur.

BBE MGD ve bilateral hastalık varlığında standart revizyon cerrahi yaklaşımı olmalıdır. Görüntüleme yöntemlerine göre lokalizasyonunda şüpheli alanlar var ise daha yüksek ihtimalli olan taraftan başlanarak BBE yapılabilir. Cerrahi teknik olarak daha önce paratiroid adenom eksplozasyonu için cerrahi teknikte anlatılan aşamalar uygulanabilir. Lokalizasyon yöntemleri bir tarafa yoğunlaşıyor ancak tam olarak yer tespiti yapmıyor ise o tarafa tek taraflı boyun eksplozasyonu planlanabilir. Bunun haricinde tetkikler sonucunda yeri tespit edilmiş paratiroid patolojilerinde odaklanmış minimal invaziv cerrahilerden biri uygulanabilir. Bu durum kalıcı RLS paralizisi ve hipoparatiroidizm riskini azaltarak BBE'ye göre daha başarılı sonuçlar elde edilmesini sağlayabilir. Bunun yanı sıra paratiroid patolojisi ile birlikte cerrahi gerektiren tiroid patolojilerinin de bulunması reoperasyonda yaklaşımı belirleyebilir. PTx ile birlikte lobektomi ya da total tiroidektomi yapılacaksa BBE veya UBE uygulanabilir (124-126).

İntratiroidal paratiroid patolojisi olan hastalar iyi değerlendirilmeli, USG'de tiroid içerisinde şüphelenilen bir durum var ise ince iğne aspirasyon biyopsisi ile PTH washout yapılmalıdır. İntratiroidal paratiroid adenomu doğrulanmadan tiroidektomi yapılması önerilmemektedir(131). İntratiroidal paratiroid adenom varlığında adenomun olduğu alana parsiyel tiroid lobektomi yapılabilir.

Palmer ve ark. 1975'te paratiromatozisi ilk olarak tanımlamışlar, Reddick ve arkadaşları ise 1977'de paratiromatozisi 2 tipe ayırmışlardır(132,133). Tip 1, fizyolojik uyarılar altında gelişen ontogenez sırasında geride kalan paratiroid kalıntılarından gelişir. Tip 2 paratiromatozis ise paratiroid cerrahisi sırasında paratiroid bezi/adenomunun kapsülünün yırtılması sonucu paratiroid dokusunun ameliyat sahasına ekilmesi sonucu ortaya çıkar. Genellikle Tip 2 paratiromatozis görülür. Hastalığın tekrarlamasına neden olan paratiroid dokusunun otogrefti tip 2 paratiromatozis olarak kabul edilir. Paratiromatozis olgula-

rının reoperasyonu zor olabilir. Ekilen paratiroid dokusunun santral bölgede ne kadar saçıldığı ve büyüdüğüne bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Paratiromatozisin santral bölgedeki yapılardan ayrımı ve diseksiyonu oldukça güç olabilir. Bu hastalarda lokalize paratiromatoziste sınırlı diseksiyon yeterli olabilir ancak yaygın bir ekim var ise santral bölge diseksiyonu ile birlikte timektomi ve yapılması gerekebilir. Tahmin edileceği üzere bu cerrahide komplikasyon riski fazladır. Bu nedenle bu olgularda ioPTH ölçümü ve nöromonitorizasyon kullanılması özellikle gereklidir. Kalsimimetik tedavi ve bisfosfonatlar, ameliyat edilemeyen paratiromatozisli hastaların kalıcı hiperparatiroidizmi var ise kullanılabilir(134). Paratiroid karsinomuna yaklaşım ilgili alt başlıkta anlatılmıştır.

Paratiroid Cerrahisinde Intraoperatif Yardımcı Teknikler

Görüntüleme yöntemlerinin gelişimiyle birlikte iyileşen preoperatif lokalizasyon yöntemlerine rağmen paratiroid bezlerinin yerleşim yerleri ve morfolojilerindeki varyasyonlar nedenleriyle peroperatif hem yerlerinin tespiti hem de birbirine benzer görünüm nedeniyle çevresindeki tiroid, yağ ve lenf dokularından ayrımı zor olabilir. Bu nedenle, patolojik olsun ya da olmasın paratiroid bezlerini peroperatif gerçek zamanlı gösteren güvenilir, etkili, hızlı ve kolay uygulanabilen yöntemler hem cerrahlar hem de hastaların tedavisi için ihtiyaçtır. Bu teknikler laboratuvar, radyolojik görüntüleme, optik görüntüleme (farmasotik

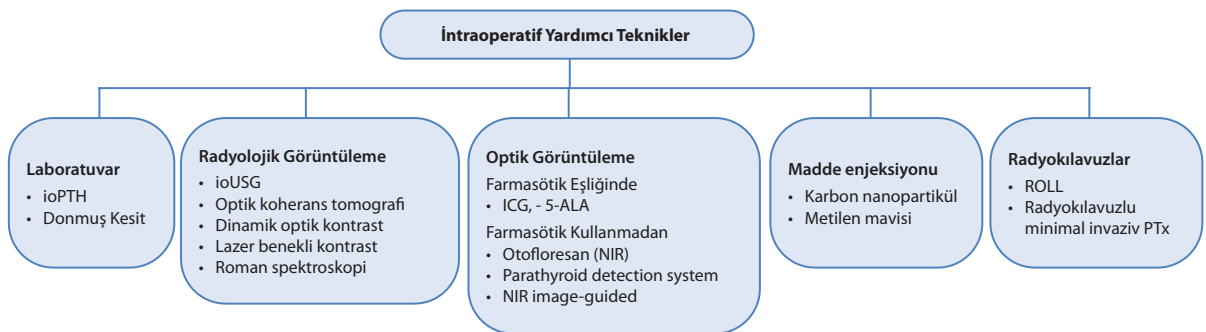
eşliğinde veya farmasotik kullanmadan), madde enjeksiyonu ile ve radyokılavuz yöntemler olarak özetlenebilir (Şekil 5)(135,136).

PTX'ler sırasında ioPTH cerrahi başarıyı değerlendirirken, intraoperatif paratiroid bezlerini belirlemek (intraoperatif Ultrasonografi (ioUSG), donuk kesit inceleme, near infrared (NIR), metilen mavisi ve 5-aminolevulinik asid (5-ALA) floresan görüntüleme, optik koherens tomografi (OCT), dinamik optik kontrast görüntüleme (DOCT), paratiroid bezlerin tespiti ve kanlanmasını değerlendirmek (indosiyanın yeşili (ICG) floresan görüntüleme, lazer benek kontrast görüntüleme), ve paratiroid bezin patolojisi hakkında bilgi sahibi olmak için (Raman spektroskopisi) yöntemler kullanılmaktadır(137).

Laboratuvar Teknikleri

Intraoperatif Paratiroid Hormon Ölçümü

ioPTH monitorizasyonu, PTH'nın 3-5 dk olan kısa yarı ömründen faydalanılarak bu hormonun çeşitli gerekçelerle belirli aralıklarla ölçümüdür(138). ioPTH, 1990'lardan beri PTX'lerde gittikçe yaygınlaşan, biyokimyasal olarak HPT'in tedavisini intraoperatif olarak hızlı bir şekilde doğrulayan yardımcı bir tekniktir. Peroperatif olarak cerrahların temel endişelerini oluşturan 'acaba doğru patolojiyi mi çıkarttım / yeterli paratiroid dokusu mu çıkarttım? / double adenom mu var / süpernumara-ektopik paratiroid dokusu mu var?' gibi sorular bu tekniğin oluşturulması ve geliştirilmesinin en önemli nedenidir. ioPTH, bu sorulara peroperatif yüksek oranda hızla cevap



Şekil 5. Parotidektomide intraoperatif lokalizasyona ve cerrahi başarıya yardımcı teknikler. ioPTH; intraoperatif PTH, ioUSG; intraoperatif USG, ICG; indocyanine green, 5-ALA; 5-aminolevulinik asid, NIR; near infrared, ROLL; radyokılavuzlu okült lezyon lokalizasyon.

vermektedir. Öncülleriyle birlikte özellikle George Irwin'inin çalışmaları sayesinde HPT'in cerrahi tedavisinde ioPTH altın standart yardımcı teknik olmaya başlamıştır(136,139).

ioPTH monitorizasyonu, sporadik PHPT'li hastalarda kapsamlı bir şekilde tanımlanmış mükemmel kısa ve uzun vadeli sonuçlar veren başarılı bir yardımcı modalite olduğu gösterilmiştir(140,141). PHPT hastalarının cerrahi tedavisinin daha güvenli, daha az invaziv, daha az komplikasyon açısından riskli ve nihayetinde daha başarılı olmasını sağlar(142). Ancak her ne kadar faydalı olduğu belirtilse de MEN, SHPT ve THPT hastalarının PTx'lerinde kullanımını altın standart hale getirecek yeterli araştırma bulunmamaktadır(143). Yine de bu hastalıkların PTx'lerinde kabul edilebilir bir doğrulukla cerrahiye yönlendirmek için kullanılabilir(144). Paratiroid karsinomlarında ise ioPTH kullanımı hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Ayrıca hangi cerrahi teknik kullanılırsa kullanılsın, bu cerrahilere ioPTH eklendiğinde başarı oranları artmaktadır(136).

Preoperatif bazal PTH seviyesinin düşük olan (<100 pg/mL) hastalarda yüksek olanlara göre MGD görülme sıklığı yüksektir(136). Ek olarak bu tek adenom olarak cerrahi yapılan ancak aslında MGD olan hastalarda ioPTH kullanılsa bile daha az hormon aktif olan patolojik bez farkında olmadan geride bırakılabilir ve per/r HPT görülebilir. Böylece ioPTH bu hastalarda cerrahi başarıyı öngörmede başarısız olabilir.

Preoperatif görüntüleme yöntemlerinin tamamen güvenilir olmaması nedeniyle cerrahların çoğu ameliyatın başarısını belirlemek için PTH düzeyini kullanır. Miami ölçütüne göre başarılı PTx, insizyon öncesi ya da tüm hiperfonksiyone bezlerin rezeksiyonundan önce ölçülen seviyeye kıyasla eksizyondan 10 dk sonraki PTH seviyesinde >%50 azalma olarak tanımlanır. Bunun haricinde Rome, Viennave ve Hale ölçütleri de bulunmaktadır(145). Bu ölçütler başarılı cerrahi varlığında >%90 en az altı ay boyunca postoperatif ökalsemiyi öngörür. Bu ölçütlerin pozitif prediktif değerleri yüksek iken negatif prediktif

değerleri düşüktür(142). ioPTH yönteminin çok önemli faydaları olsa da ülkemiz için halen maliyetlidir ve birçok merkezde bulunmamaktadır. Bu nedenle ioPTH imkanı olmayan cerrahlar için başarı kriteri; cerrahi sonrasında görülen PTH değerinin cerrahi öncesindeki göre >%50 azalma göstermesi başarı kriteri olarak söylenebilir.

Cerrahide ioPTH kullanılmasının gerekçeleri şunlardır:(136)

1. Normal çalışan paratiroid bezleri diske edilmeden hiperfonksiyone paratiroid doku(ları)nın (adenom/hiperplazi) tam rezeksiyonlarının teyiti için kullanılabilir.
2. Yetersiz PTH düşüşüyle ek hiperfonksiyonu paratiroid dokusu varlığının farkedilmesi ki bu durumda cerrahi başarıyı sağlamak için daha fazla boyun eksplorasyonunun gerekli olduğunu gösterir.
3. Preoperatif lokalizasyon çalışmaları negatif veya şüpheli olan hastalarda preoperatif juguler ven örnekleme yaparak boyunun en hiperfonksiyone paratiroid bezinin olduğu tarafın tespitine yardımcı olur(146,147). Böyle olgularda %80'e yakın pozitif sonuç verebilir. Cilt insizyonu öncesi ve her iki internal juguler venin kaudalinden USG eşliğinde 3 mL tam kan alınır. Eş zamanlı periferik venöz yapıardan tam kan alınır. Sonuçlar karşılaştırılır ve yüksek PTH olan preoperatif lokalizasyon yöntemlerinde şüpheli taraf ise o tarafa UBE uygulanır. Bu yöntem ioPTH ölçümü ile kombine edilirse daha başarılı sonuçlar alınabilir. Juguler ven PTH örnekleme ofis ortamında da yapılabilir(148).
4. Çevre dokulardan ayrımı yapılamıyor ise ince iğne aspirasyonu (washout) kullanarak paratiroidi nonparatiroid dokulardan ayırabilir. Buradan elde edilen doku örneğinde PTH seviyeleri ölçülür ve paratiroid bezlerini tiroid nodüllerinden ve lenf nodları gibi diğer yapılardan %100'e yakın özgüllük ile ayırt edebildiği gösterilmiştir(148,149). Doku örneğini toplamak için gauge iğne kullanılır, iğnedeki aspire edilen içerik 1 cc salin solüsyonu ile seyreltilir, 10 saniye santrifüj edilir ve süper-

natant PTH ölçümü için kullanılır. Bu teknik, donmuş kesitten daha hızlı sonuç verebilir.

ioPTH Ölçüm Protokolü:¹⁵⁰

Cerrahi sırasında intravenöz (İV) hidrasyon amacıyla kullanılan damar yollarından hariç bir İV yol açılır. Örneklem öncesinde bu damar yoluna 10 cc salin çözeltisi ile yıkama yapıldıktan sonra kan alınır.

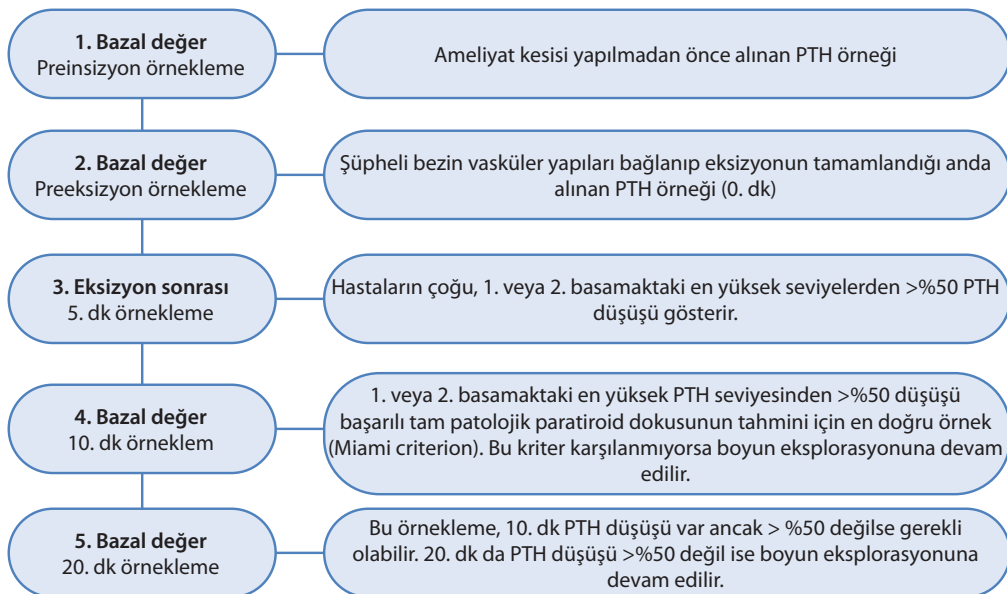
PTH ölçümü için 3-5 cc tam kan aşağıdaki belirlenen zamanlarda bir EDTA'lı tüpe konular (Şekil 6):

1. Ameliyathanede cilt insizyonu yapılmadan önce (preinsizyon),
2. Şüpheli bezin vasküler yapıları bağlanıp eksizyonun tamamlandığı anda (preeksizyon veya 0. dk),
3. Şüpheli bezin tamamen çıkarılmasında 5 dakika,
4. 10 dakika ve
5. Bazen, şüphelenilen anormal bezin eksizyonundan 20 dakika sonra.

İnsizyon öncesi ya da preeksizyon periferik PTH değerleri en yüksek değerden >%50 düştüğünde, postoperatif normal ya da düşük kalsiyum

seviyeleri mükemmel bir doğrulukla tahmin edilir. Sonuç 8-15 dk arasında çıkar ve bu süre zarfında kapatma işlemi yapılabilir. Onuncu dk PTH düzeyinde >%50'lik düşüş, postoperatif başarının kesin ölçümü olmasına rağmen, hastaların çoğunda 5. dkda >%50'lik PTH düşüşü de görülebilir. Bunu göz önünde bulundurarak, bazı cerrahlar 5. dk PTH kontrol etmeyi tercih eder. Böylece 5.dk cerrahi sonlandırılır ve gereksiz eksplorasyon yapılmaz ve cerrahi süre kısalmır. Beş ya da 10. dk da şüphelenilen patolojik dokunun eksizyonundan sonra PTH düşüşü yeterli ise ek hipersekresyon yapan başka bir paratiroid dokusu aranmasına gerek yoktur, kapatmaya geçilir, donuk kesit yapmaya da gerek yoktur. Ayrıca 10. dk PTH kontrolü kapatma sırasında da yapılabilir ve başarıyı doğrular. PTH yüzdesindeki düşüşün 10. dkda önemli ölçüde ama <%50 olduğu (~%40) durumlarda, eksplorasyona devam edilmeden önce 20. dk PTH ölçümü için beklenebilir. Bununla birlikte, 5 veya 10. dk PTH ölçümlerinde yeterli düşüş olmazsa, ek bir patolojik paratiroid dokusu olduğu düşünülmür ve diseksiyona devam edilir(151).

ioPTH monitorizasyonu, cerrahın peroperatif hormonal değişimi gözlemlemesinin yanı sıra



Şekil 6. ioPTH monitorizasyonu algoritması. Kaynak 136'dan uyarlanmıştır.

kısa ve uzun dönem cerrahi sonucu tahmin eder. Başarılı cerrahi sonrasında ökskemik olan %8-30 hastada PTH yüksekliği görülebilir. Bu durum geride kalan paratiroid dokularının otonomik çalışmadığı, vitamin d eksikliği gibi Ca metabolizma bozukluklarına yanıt verdiği anlamına gelebilir, aylar içerisinde normale döner(136,147).

Donuk Kesit Örnekleme

Donuk kesit incelemesi cerrahi sırasında şüphe edilerek rezeksiyonu yapılan patolojik dokunun paratiroid ile ilişkili bir doku olup olmadığını doğrulamak için kullanılmaktadır. PTx'de ilk yardımcı teknik olarak ve uzun yıllardır kullanılan bir yöntemdir(152). Paratiroid dokusu içerisinde bulunan bazı hücreler tiroid dokusu hücreleri ile bazen benzerlik gösterse de %99 civarında doğrulukla paratiroid dokusu donuk kesit ile tespit edilebilir(153). Buna rağmen donmuş kesitin PTx'de rutin kullanımı şart değildir(147,154). Donmuş kesit incelemesi, paratiroid adenomunu çoklu bez hiperplazisinden ayırt etmek için güvenilir bir yöntem de değildir. Hiperplazi ve adenom ayrımı patolojik incelemeden ziyade bezlerin preoperatif lokalizasyon tespiti, peroperatif boyutu, rengi ve makroskopik görünümü gibi ameliyat bulgularına göre yapılabilir. Patolog, normal paratiroid dokusunu hiperplazik dokudan ayırabilir ancak bu hiperplastik dokunun adenom olduğu hakkında ayrımı yapması güç olabilir(155). Ayrıca örnekleme yapılan dokunun yapılmayanlardan farkını göremez. Bu karşılaştırmayı yapmak için diğer bezlerden de örnekleme yapmak hipoparatiroidizm nedeni olur. Donuk kesit incelemesi MGD, SHPT ve THPT'de de rol oynayabilir. Bu durumlarda ototransplantasyon veya geride bırakılacak doku için ilgili paratiroid dokusunun doğrulanması gerekebilir. Bu durumlarda donuk kesit inceleme kullanılabilir(154,156).

Bazı yazarlar bu yöntemin deneyimli patolog ve teknik ekip/ekipman gerektirmesinin yanı sıra zaman alıcı ve göreceli olarak maliyetli olduğunu belirtmesine rağmen diğer cerrahi disiplinlerde de donuk kesit kullanılması nedeniyle kanımızca anlamlı gerekçeler değildir(157).

Radyolojik Görüntüleme Teknikleri

Intraoperatif Ultrasonografi

Yüksek çözünürlüklü USG, hastayı radyasyona maruz bırakmadan, peroperatif istenildiği zaman uygulanabilen, ucuz ve non invaziv yardımcı tekniktir. Ancak hastanın vücut kitle indeksi, patolojik bezin boyutu ve yeri, beraberinde tiroid patolojisinin varlığı ioUSG'nin uygulanabilirliğini etkiler ve deneyim gerektirir(158). Ayrıca kemik dokular ve hava içeren organların arkasında kalan alanların ioUSG ile değerlendirilmesi güçtür. Preoperatif lokalizasyon döneminde hastanın pozisyonu cerrahide verilen ekstansiyon kadar olmayabilir. Bu nedenlerle PTx'de tek başına yardımcı teknik olarak kullanımı yaygınlaşmamıştır. İnsizyon yapılmadan önce USG yapılır, tespit edilen patolojik doku var ise işaretlenir ve insizyon bu işarete göre planlanarak yapılır. Ayrıca cerrahi sırasında patolojik paratiroid bezi bulunamıyorsa ioUSG ile aranabilir. Ek olarak patolojik bezin taranmasında USG'nin Doppler özelliğinden faydalanılabilir(159,160).

Operasyon sırasında yukarıda da anlatıldığı üzere ioUSG ile bilateral juguler ven örnekleme yapılarak eksplorasyon tarafı belirlenebilir(161). Ayrıca ekplorasyonda patolojik bez bulunamıyorsa ioUSG yapılarak boyunda veya tiroidde paratiroid bezi olduğundan şüphelenilen hipoekoik yapılar ince iğne aspirasyon ile PTH değerlerine bakılabilir. Ek olarak daha sonra anlatılacak olan USG eşliğinde madde enjeksiyonu yardımcı PTx'lerde de kullanılabilir(147).

Optik Koherans Tomografi

Optik koherans tomografi (OCT), invaziv olmayan, yüksek çözünürlüklü yeni bir görüntüleme tekniğidir. Halihazırda oftalmolojide kullanılan bu teknik şeffaf olmayan dokularda OCT, 2 mm derinliğe kadar mikromimari özelliklerin karakterizasyonuna gerçek zamanlı olarak izin verir(162). OCT'nin paratiroid dokusu, tiroid dokusu, lenf düğümleri ve yağ dokusunu ayırt etmede oldukça hassas olduğu belirtilse de henüz yeni bir tetkik olması nedeniyle çalışmalar yeterli değildir(163). Diğer dokuların paratiroid dokusundan ayrımın-

da ex-vivo değerlendirmede yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip iken in-vivo değerlendirmede değildir(164). Bu nedenle OCT geleceği parlak olsa da paratiroid hastalıklarının peroperatif değerlendirilmesinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Raman Spektroskopisi

Raman spektroskopisi (RS), 1928'de Nobel ödüllü Chandrasekhara V. Raman tarafından tanımlanan, ışığın esnek olmayan saçılımını ölçen potansiyel bir optik tanı tekniğidir. Sonrasında birçok farklı tıbbi uygulamada kullanılmıştır. RS cilt kanseri marj değerlendirmesinde, endometriozis tanısında, tümör ve normal beyin dokuları arasındaki ayırmada, paratiroid adenomu ve hiperplazi ayarımında kullanılmaktadır(137). Bu yöntemde, bir molekülün frekansı lazer ışığı kullanılarak titreşimli veya rotasyonel olarak değiştirilebilir. Bu frekans da ölçülerek analiz edilebilir. Bu işlemin sonuçları, araştırılan örneğin moleküler bileşenlerine özgüdür. Bir başka deyişle RS belirli bir dokunun biyokimyasal bileşiminin doğru bir şekilde incelenmesini sağlar(165). RS'nin kullanımının sağlıklı ve adenomatöz paratiroid dokuları ayırt etme imkanı sağladığı ve %100 doğruluk oranı olduğu gösterilmiştir(166). Adenomlar ve hiperplazi arasında ayırım yapmanın yanı sıra paratiroid adenomunun esas olarak bir şef veya oksifil hücrelerden oluşup oluşmadığı gibi adenomatöz histolojinin spesifik olarak tanımlanmasına izin verdiği ileri sürülmüştür. Ancak bu yöntemi doğrulamak için daha fazla araştırma yapılmalıdır. Maliyetinin yüksek olması, analiz sürelerinin ameliyat süresini uzatması gibi sorunları vardır.

Lazer Benek Kontrast Görüntüleme

Lazer benek kontrast görüntüleme (LSCI), vaskülarize ve patolojik paratiroid glandları ayırt etmeye izin veren gerçek zamanlı, kontrastsız, objektif bir tekniktir. Doku yüzeyinin birkaç yüz mikron altındaki eritrositler gibi parçacıkların hareketinin algılanmasını sağlar. Bu durum parçacıkların hızına bağlı olarak parlak ve karanlık alanlar deseni oluşturan ışık saçılımındaki farklılıklar nedeniyle mümkündür(167). Elde edilen desene benek deseni denir. Bir çalışmada LSCI'nın normal pa-

ratiroid bezlerini patolojiklerden ayırmada yüksek özgüllüğe ve duyarlılığa sahip olduğu belirtilmiştir. Bu yöntemin avantajı, kısa sürede sonuç vermesidir. LSCI'nın dezavantajı ise cerrahi sahadaki harekete duyarlı olmasıdır(168,169).

Dinamik Optik Kontrast

Bu yöntemde dokular farklı dalga boylarına sahip LED'ler ile aydınlatılır ve endojen floroforlardan alınan floresan bozunma bilgileri kullanılarak piksel değerleri elde edilir, farklı bozulma oranlarına göre kontrast görüntüleme üretir ve renk diyagramları oluşturulur. Ex vivo bir çalışmada, paratiroid yağ, timus ve tiroid dokuları arasındaki nispi bozulma farklılıkları gösterilmiştir¹⁷⁰. Bu çalışmada paratiroid dokusunun, komşu dokulardan etkili bir şekilde ayırt edilebileceği ileri sürülmüştür. Tetkik her ne kadar hızlı sonuç verse de (<2 dk) in-vivo çalışmaların yapılması ve tekniğin geliştirilmesi gerekmektedir(171).

Optik Görüntüleme Teknikleri

Farmasötik Kullanmadan Optik Görüntüleme Teknikleri

Near Infrared Otofloresans ve Türevleri

Paratiroid dokusu, kızılötesi dalga boyu spektrumunda bir otofloresan özelliğe sahiptir ve 785 nm'lik dalga boyunda near infrared (NIR) ışık ile uyarıldığında 820-830 nm dalga boyu aralığında ışık yayarak, artmış otofloresan yoğunluğu gösterir, Bu özelliğin olası kaynağı, PG hücrelerinde bulunan D vitamini reseptörleri veya kalsiyuma duyarlı reseptörlerdir(172). Tiroid dokusu, paratiroid dokusuna kıyasla çok daha az emisyon gösterirken (Paratiroid bezinde floresans yoğunluğu tiroid bezinden 2-11 kat daha yüksek), ameliyat bölgesinde bulunan diğer dokular otofloresan göstermez(173). Yaş, cinsiyet, etnik köken ve PTH düzeyinden bağımsızdır. Paratiroid bezlerinin lokalizasyonunda NIR kullanımı, eksojen maddelere gerek olmaması, anında geri bildirim, invaziv olmama gibi birçok avantaja sahiptir. Bu yöntemin hastaların %68'inde paratiroid bezlerin tanınmasını kolaylaştırdığı daha düşük postoperatif hipokalsemi (%5,2-20,9) olduğu ve daha

düşük ototransplantasyon ihtiyacı olduğu ileri sürülmüştür(174,175).

NIR ile başka teknikleri kombine olarak kullanılan başka teknikler de literatürde sunulmuştur. NIR devaskularizasyondan sonra bile floresans özelliği devam ettiğinden paratiroid bezlerinin vaskülaritesi veya canlılığı hakkında bilgi vermez(176). Bu nedenle NIR ile birlikte paratiroid dokusunun vaskülaritesini de değerlendirebilen ICG uygulamasını öneren çalışmalar bulunmaktadır(177). NIR'nin diğer bir dezavantajı, ameliyathane ışık akışını bozan ve ameliyat süresini uzatan floresansı kaydetmek için ameliyathane ışığını tamamen kapatma zorunluluğudur. Bu durum için de Parathyroid Detection System (PTeye™) geliştirilmiştir(176). Bu sistemde otofloresan için NIR veren probun ucundaki dokuların optik özelliklerini analiz eden ve prob paratiroid dokusuna dokunduğunda farklı bir ses ve görsel sinyal sağlayan cihazdır. PTeye™ ameliyathane ortamının ışığında kullanılabilen prob tabanlı bir teknoloji olmasına rağmen NIR'de cerrahi alanında geniş görüş sağlaması özelliğine göre nokta ölçümleri sağlar ve dokularla temas gerektirir. Bu nedenle peroperatif lokalizasyonundaki değeri NIR otofloresan görüntülemeye kıyasla daha düşük olduğu belirtilse de kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır(178).

NIR-IR (Near-infrared autofluorescence image-guided) görüntüleme adı verilen paratiroid bezlerinin görselleştirme tekniğini değiştiren bir çalışma gerçekleştirildi(179). Geniş bantta (700-1400 nm) ilave kızılötesi aydınlatma sayesinde çevredeki yapılar ve cerrahi aletler kolayca görülebilir pozisyonda olduğu ileri sürüldü. NIR'nin bir başka geliştirilmiş hali, doku üzerindeki görüntüleme sistemi, otofloresan ölçümlerinin sonuçlarını doğrudan operasyon alanında görüntüleyebilir(180). Güçlü yeşil ışık, paratiroid bezleri işaretler ve cerrahın görsel yorumunu destekler. Bu yöntem, harici monitörlere bakma ihtiyacını ve ekrandan görüntülerin uygun olmayan şekilde yorumlanmasıyla ilgili sorunları ortadan kaldırdığı iddia edilmiştir.

PHPT'deki hiperfonksiyone patolojik paratiroid dokusu NIR ile peroperatif tanımlanabi-

li(181). Normal paratiroid dokusuna göre hiperfonksiyone doku daha düşük otofloresan ve heterojen patern gösterir. İntratiroidal paratiroid adenomunun da NIR ile tanınabileceği belirtilmiştir(182).

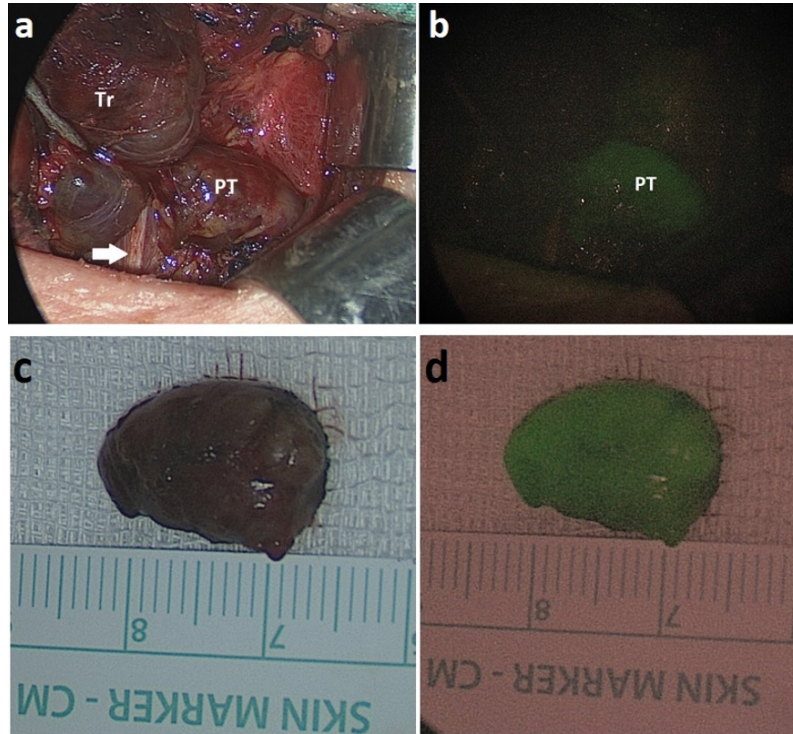
Farmasötik Kullanarak Optik Görüntüleme Teknikleri

İndosiyenin Yeşili

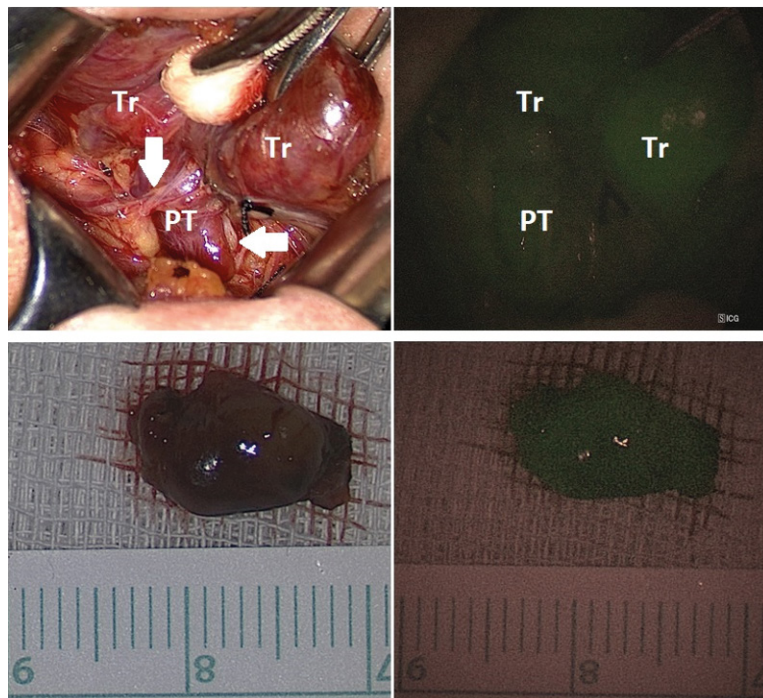
İndosiyenin yeşili, uzunca yıllardır özellikle retinal anjiyografide kullanılan bir NIR floresan ajandır. ICG, intravenöz olarak enjekte edildikten sonra plazma proteinlerine bağlanan ve sonunda 806 nm'de düşük enerjili bir lazerin kullanımıyla aydınlanan, çok toksik olmayan, atılabilen, organik bir bileşiktir(137). Bu özellikler sayesinde bir cihaz kamerasının ICG moleküllerinin floresansı kaydedilebilir (Resim 16). Bir nevi anjiyografik yöntemdir. Bu nedenle, bezlerin floresan yoğunluğu ICG floresan anjiyografisi (ICGA) ile ölçülebilir ve paratiroid dokuları görülür hale gelir(183,184). Ancak ICG seçici değildir ve özellikle paratiroid parankimini hedeflemediği için peroperatif paratiroid dokusunun tespitinde kullanımı sınırlı olduğunu belirten yazarlar mevcuttur(185). ICG, arka planda tiroid tarafından da tutulabilir ve yanlış negatif sonuçlar oluşabilir (Resim 17). ICG kullanılarak yapılan PTx'lerde özellikle tiroid dokusu ile paratiroid dokusu karıştırılmamalıdır. Paratiroid dokusu, tiroid dokusu hariç diğer dokulara kıyasla daha yüksek miktarda kan aldığı için çok daha güçlü floresan sinyali yayar ve bu da sonuç olarak paratiroidlerin lokalizasyonunu mümkün kılar(186).

ICG'nin paratiroid adenomlarının intraoperatif lokalizasyonunda kullanılabilceği bildirmiştir(187). ICG'nin özellikle preoperatif lokalizasyon yöntemleriyle tespit edilemeyen hastalarda ya da revizyon PTx'lerde başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir(187-189). Bu çalışmaların ortak sonucu ICG'nin paratiroid bezlerinin işlevini intraoperatif olarak görüntüleyebilen ve değerlendirilen basit, hızlı ve tekrarlanabilir bir yöntem olduğu ve bu nedenlerle cerrahlara karar vermelerinde yardımcı olabileceği yönündedir.

ICG'nin PTx'lerde peroperatif yardımcı tek-



Resim 16: Indocyanine green (ICG) kullanılarak sol alt paratiroid adenomu nedeniyle cerrahisi yapılan bir olgunun ICG enjeksiyonu öncesi (a), ICG enjeksiyonu sonrası kamera filtresi ile (b) görüntüleri. Adenomun rezeksiyonu sonrasında normal (a) ve kamera filtresi ile (b) görüntülerinde halen ICG tutulumu sebat etmektedir. PT; paratiroid adenom, Tr; tiroid gland, beyaz ok; rekürren laringeal sinir.



Resim 17: Indocyanine green (ICG) kullanılarak sağ üst paratiroid adenomu nedeniyle cerrahisi yapılan bir olgunun peroperatif ICG enjeksiyonu öncesi (a), ICG enjeksiyonu sonrası kamera filtresi ile (b) görüntülerinde hem paratiroid adenomunda hem de tiroid bezinde ICG tutulumu görülmektedir. Adenomun rezeksiyonu sonrasında normal (a) ve kamera filtresi ile (b) görüntülerinde halen ICG tutulumu sebat etmektedir. PT; paratiroid adenom, Tr; tiroid gland, aşağı bakan beyaz ok; inferior tiroid arter, sola bakan beyaz ok; rekürren laringeal sinir.

nik olarak kullanılmasının amaçları şunlar olabilir;(188-190)

1. PHPT hastalarında paratiroid adenomunu tespit etmek
2. Eksik rezeksiyon yapıldığında geride kalan dokuları tespit etmek
3. Ektopik veya süpernumara bez şüphesinde diseksiyon planlarını görüntülemek
4. PHPT'li hastalarda paratiroid bezlerini saptamak
5. Subtotal PTx'de geride bırakılan paratiroid bezinin kanlanmasıyla dolayısıyla fonksiyonunu belirlemek

Halen ICG işlemi için farklı çalışmalarda farklı protokollerle yapılması nedeniyle standardizasyonu yoktur. Bu nedenle standardizasyonun yapılacağı ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Genel olarak İV ICG enjeksiyonu sonrası paratiroid dokuları 20-60 sn içerisinde floresans göstermeye başlar, maksimum floresans düzeyine 5. dakikada ulaşılır ve floresans 20. dakikaya kadar kalabilir. Bu nedenle PHPT'de şüphelenilen lezyona ulaşıldığında ICG enjeksiyonu yapılmalı ve otofloresan etkinliği görülmelidir. Yazarların çoğu, adenomların hem rezeksiyonu hem de rezidü değerlendirmesi için çift ICG enjeksiyon protokolü uygulamaktadır. İpsilateral santral boyun ortaya çıktığında ve tiroid lobu mediale ekarte edildiğinde ya da şüphe edilen lezyon tespit edildiğinde ilk enjeksiyon, rezeksiyon tamamlandığında da ikinci enjeksiyon uygulanır. Bilateral işlem yapılacak hastalara (MGD, SHPT, THPT) aynı işlem karşı taraf için tekrarlanır(191). Toplam günlük doz 5 mg/kg vücut ağırlığının altında tutulmalıdır.

ICG paratiroid bezlerinin tespiti ve kanlanmalarının değerlendirilmesinde yüksek duyarlılık gösterir. ICG yeterli eksplorasyon sonrası gözle görülebilen lezyonların ayrımını kolaylaştırır ancak tarama ajanı değildir(190,192).

Çalışmalardan anlaşıldığı üzere ICG kullanılan hastalarda yanlış pozitiflik görülmemiştir. Her ne kadar cost-effective olarak belirtilse de ülkemiz için bu durum geçerli değildir. ICG, belirli bir ışık kaynağı ve kamera filtreleri gerektirir. ICG'nin güvenlik profili yüksektir, toksisitesi düşüktür. Hızla

etkinliğini gösterir, çok kısa bir yarı ömrü vardır ve tekrarlanabilir. Bu nedenle farmasötik kullanılan diğer optik görüntüleme tekniklerinden daha üstündür. Ancak ICG iyot içerir, bu nedenle iyot allerjisi ve böbrek yetmezliği (ICG böbrekten atılır) olan hastalarda kullanılmamalıdır(137,193). Ayrıca, peroperatif ICG kullanımı ile postoperatif hipokalsemi arasındaki kesin ilişki hakkında hala yeterli veri bulunmamaktadır. NIR ve ICG floresanın karşılaştırıldığı bir çalışmada ise her iki yöntemin de çok yüksek paratiroid dokusu saptama oranları ve önemli ölçüde daha düşük sayıda postoperatif hipokalsemi olayı sağladığını göstermiştir(175). Ancak hipokalsemi ICG kullanımını sonrası NIR'e göre bir miktar daha düşük bulunmuştur. Bununla birlikte NIR'de paratiroid dokusunun otofloresan sinyali tiroid dokusu tarafından engellenmemesi bir avantaj olabilir.

5-Aminolevulinik Asid

5-aminolevulinik asid (5-ALA) floresan özelliklere sahip olup protoporfirin sentez yolağının doğal bir öncüsüdür. Paratiroid bezindeki yüksek 5-ALA alımı, paratiroid hücrelerinde yüksek sayıda mitokondri ile açıklanmaktadır(194,195). Tiroidektomi ameliyatlarında normal paratiroid bezleri belirlemek için 20-30 mg/kg 5-ALA kullanılabilir ve oral yoldan verilmesinden 1 saat sonra ve 8 saate kadar bu bezler saptanabilir. Toksik etkileri olan 5-ALA floresan görüntüleme sonrası ciltte ve gözde fototoksik etkileri önlemek için 24-48 saat direkt ışıktan korunma ihtiyacı bulunmaktadır(194,196). Bir çalışmada PHPT ve SHPT nedeniyle 5-ALA ile PTx uygulanan hastaların sadece yarısında faydalı olduğu sonucuna varılmıştır(195). Yeni bir teknik olup üzerine daha fazla çalışma yapılmalıdır.

Madde Enjeksiyonu ile Metilen Mavisi

Uzunca yıllardır metilen mavisi (MB), paratiroid adenomlarının kolorimetrik lokalizasyonu için çeşitli İV dozlarda ve değişken boyama oranlarında kullanılmaktadır(171). Paratiroid adenomunun lokalizasyonuna yardımcı olmak için intraoperatif olarak MB floresan tespit edilebilir.

Adenomlar floresan olarak daha parlak olmasına rağmen bazı çalışmalarda normal paratiroid bezlerinin, tiroid dokusundan 2.6 ve kas dokusundan 4.3 kat daha yüksek bir floresan sinyali ile boyandığı gösterilmiştir(197,198). Tiroidektomi sırasında da MB uygulamasından sonra 145 dakikaya kadar paratiroid dokuları görülür halde olur. Normal paratiroid bezleri %22-100 arasında boyanma oranı göstermiştir(147). Tek adenomlu hastalarda patolojik paratiroid bezinde boyanma %83-100 arasında görülmüştür. MGD olan hastalarda ise bu oran %67-100 olarak belirtilmiştir. Bununla birlikte, MB'nin olumsuz etkileri ve özellikle nörotoksisite ile ilgili endişeler dile getirilmiştir(199). Bu nedenle yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Özellikle serotonin reuptake inhibitörleri alan hastalarda MB'den kaçınılmalıdır. Tedavi oranını önemli ölçüde artırmak veya per/rHPT riskini azaltmak için MB kullanımını destekleyen güçlü, yüksek düzeyde kanıt bulunmamaktadır(199).

Ultrasonografi Rehberliği Altında Enjekte Edilen Metilen Mavisi ile Lokalizasyon:

Bu teknik preoperatif lokalizasyon tespiti yapılmış ve daha önce tiroid bölgesine cerrahi uygulanmış (PHPT, SHPT, THPT, tiroid patolojileri gibi nedenlerle) hastalarda uygun bir yaklaşımdır. Cerrahiden hemen önce USG eşliğinde paratiroid patolojisinin içerisine %0,2'lik 0,2 mL MB enjeksiyonu yapılır(200). Sonrasında cerrahi ile bu alana ulaşılmaya çalışılır. Özellikle per/rHPT'lerin reoperasyonlarında lezyonun çıkarılmasında ucuz, etkili ve güvenli bir yöntem olduğu ileri sürülmüştür(201,202). Bu yöntemde MB'ye bağlı lokal veya sistemik komplikasyon bildirilmesine rağmen deneyim gerektirir ve enjeksiyon paratiroid dokusu dışına da dağılarak peroperatif lokalizasyonu güçleştirebilir.

Karbon Nanopartikül

Karbon nanopartiküller özellikle lenf düğümleri ve damar yapılarının takibi için bir kılavuz ajan olarak kullanılmaktadır. Bunlar, genellikle 100 nm'den küçük bir çapa sahip nano boyutlu karbon elementleridir. Karbon nanoparçacık uygulamasının avantajlarından biri, hastalar üzerinde

herhangi bir toksik yan etki olmaksızın cerrahlar için daha net bir lenf nodu diseksiyon bölgesi sağlamasıdır. Karbon nanopartiküller, lenfatik sistem için yüksek bir afiniteye, siyaha/maviye boyama hızına ve operasyon alanındaki dokularda renk kontrastına sahiptir. Bu nedenle, mediastinal bölgedeki açık ameliyatlar sırasında karbon nanopartikül uygulaması, paratiroid bez hasarını azalttığı için faydalıdır(203).

Genel olarak bu yöntemde tiroid dokusu alanı içine karbon süspansiyon şeklinde nanoparçacıkların enjeksiyonu (1 mL/50 mg) uygulanır. Süspansiyon, yaklaşık 150 nm çapında nano boyutlu karbon parçacıkları içerir. Karbon nanopartiküller, spesifik boyutları nedeniyle kan damarlarından geçmezler lenfatik damarlarda dağılırlar. Bu özelliğinden dolayı tiroid bölgesine enjekte edildiğinde özellikle lenf damarlarına girer. Ameliyat sırasında enjekte edilen karbon nanopartiküller, tiroid ve lenfatik dokuları siyaha boyarken, paratiroidler normal kalır ve çevre dokulardan kolay bir ayırım sağlar(204).

Chen ve ark. PHPT hastalarının PTx'lerinde peroperatif lokalizasyon amaçlı tiroid bölgesine nanokarbon parçacıkları enjeksiyonu ve preoperatif 30. dk önce teknesyum sestamibi (99mTc-MIBI) kombine olarak uyguladılar(205). Preoperatif düşük doz uygulanan 99mTc-MIBI'ye kıyasla kombine uygulamanın paratiroid bezlerini tespit etmede daha iyi bir prognoz sağladığını gösterdiler. Sonuç olarak, paratiroid bezlerinin lokalizasyonunda karbon nanopartiküllerin başarıyı önemli ölçüde artırabileceği sonucuna varılabilir. Ancak pahalı olan bu yöntemin geliştirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır(137).

Radyokılavuzlar

Radyokılavuzlu cerrahiler, radyoaktif bir maddenin İV yolla ya da direkt patolojik paratiroid dokusuna enjekte edilmesinden sonra verilen radyoaktif maddenin aktivitesini ölçmek için gama prob kullanılarak patolojik dokunun yerinin tespit edilmesi ve bu dokunun rezeksiyonu için yapılmaktadır. Radyokılavuz, BBE ya da UBE'de de kullanılacağı gibi genellikle minimal invaziv

yaklaşımlarda kullanılmaktadır. Radyokılavuzlu minimal invaziv paratiroidektomi (RMIP) ve radyokılavuzlu okült lezyon lokalizasyon ile minimal invaziv paratiroidektomi (ROLL) olmak üzere iki yaklaşım bulunmaktadır.

RMIP

Bu teknikte intraoperatif hiperfonksiyone paratiroid dokusunda kalan Tc99m-MIBI gama probu yardımıyla saptanarak eksizyonu yapılır. Bunun için MIBI'nin enjeksiyon dozları ve enjeksiyon sürelerindeki farklılıklara göre birkaç farklı yaklaşım tanımlanmıştır. Bu yaklaşımlardan ilkinde İV yolla 10–25 mCi MIBI enjekte edilir ve 3 saat içinde çift fazlı sintigrafi yapılır(206). Ardından aynı gün hasta cerrahiye alınır, paratiroid eksplozasyon yapılır ve gama prob kılavuzluğunda PTx gerçekleştirilir. Diğer bir yöntemde de gama prob eşliğinde PTx için öncesinde sintigrafi yapılır, ayrı bir günde gama prob yardımıyla ameliyat günü tekrar sestamibi verilerek PTx yapılır. Diğer bir yaklaşımda ise ameliyattan birkaç dakika önce düşük doz (1 mCi) MIBI İV uygulanarak gama prob asistanlığında PTx yapılır. Buradaki amaç çok düşük dozda radyoaktif madde verilmesi ile cerrahın ve ameliyathane personelinin minimal radyasyona maruz kalmasını sağlamaktır. Ancak anlatılan bu yöntemlerin birbirlerine göre belirgin üstünlükleri bulunmamakla birlikte son yaklaşım daha sık kullanılmaktadır(207).

RMIP'nin daha az invaziv PTx sağlama, cerrahi süreyi kısaltması, patolojik ektopik paratiroid dokusunu tanımlaması ve hatta cerrahi başarıyı doğrulaması gibi avantajları bulunmaktadır. RMIP'in >%95 başarı sağladığı birçok çalışmada gösterilmiştir(137,206,208). Böylece özellikle PHPT hastaları için güvenli bir cerrahinin yanı sıra klinik ve estetik açıdan iyi sonuçlar sunar. İlk PTx olan, preoperatif lokalizasyon yöntemlerinde hastalığın yeri tanımlanmış veya tek bez hastalığı USG ile doğrulanmış PHPT'li hastalar ideal RMIP adayları olmakla birlikte MGD'de de bu yaklaşım uygulanabilir(206). Ayrıca minimal diseksiyon ile yoğun skar dokusu arasından patolojik dokunun peroperatif gama prob yardımıyla eksizyonuna

olanak sağlayabileceği için revizyon PTx'lerde bu yöntemin kullanılabilirliği bildirilmiştir(209). Bunların yanı sıra ailesel hiperparatiroidizm, tekrarlayan PK, SHPT ve THPT olgularında da etkili olduğu bildirilmiştir(155). Bu nedenle bazı merkezlerde tüm PTx olgularının cerrahileri gama prob eşliğinde yapılmaktadır. Ancak MGD, nodüler tiroid hastalığı veya guatrda ve sintigrafisi negatif olan hastalarda kullanımında sorunlar olabilir. Ayrıca gebelik durumunda ve MIBI allerjisi kullanılmamalıdır. Preoperatif lokalizasyon tekniklerinin gelişmesi ve ioPTH kullanımının yaygınlaşması sonrasında gama probun rutin kullanımının gereksiz olduğunu, bu teknikler kullanılarak daha yüksek başarı elde edilebileceğini belirten yazarlar da bulunmaktadır(210). Ek olarak, tiroid patolojilerinde artmış MIBI tutulumu olabileceğinden bu hastalarda RMIP paratiroid adenomu için yanıltıcı olabilir. MIBI'nin artmış myokard aktivitesi olduğundan toraksta ektopik paratiroid adenomu için tarama yapılırken de yanıltıcı olabilir(14,211). Ayrıca radyoaktif maddenin temini ve transferindeki zorluklar, ek ekipman ihtiyacı gama prob kullanımının diğer dezavantajlarıdır. Gama probun bir 'kehanet çubuğu' olmadığı bilinmelidir.

RMIP'de orta hat ve lateral (sternokleidomastoid kas önünden) olmak üzere iki insizyonel yaklaşım kullanılabilir. Genellikle 2,5-3 cm'lik bir kesi ile yapılır. Gerektiğinde kolayca BBE'ye geçebilmek için orta hat yaklaşımı daha elverişlidir. Bunun haricinde gama probu ile belirlenen yüksek radyoaktif alan üzerinden yapılan kesi ile ameliyat gerçekleştirilebilir(206). Platizma ve strep kaslar ekarte edildikten sonra gama prob varsayılan paratiroid adenomuna doğru bir kılavuz olarak kullanılır. Gama prob tarafından ölçülen yüksek radyoaktif sayımlar cerrahi en yüksek radyoaktiviteye sahip alana yönlendirir. Genellikle >1.5 bir paratiroid-arka plan (P/B) oranı ya da şüpheli paratiroid lezyonunun (in-vivo) arka plan aktivitesine göre >%50 radyoaktivite sayımı bir paratiroid adenomunun varlığını kuvvetle düşündürür. Güçlü radyoaktivite ölçüme sahip tüm dokular tamamen çıkarıldığında, eksiz edilen tüm

ex-vivo dokular ile birlikte cerrahi zeminin radyoaktif sayımı kaydedilir(190). Ardından Murphy ve Norman'ın tanımladığı kritere göre çıkarılan dokunun hiperfonksiyone paratiroid bezi olduğunu doğrulamak için eksize edilmiş doku (ex-vivo) ve geri plan radyoaktivite değerleri kaydedilir. Ex-vivo olarak ölçülmüş eksize edilen doku en az %20 daha yüksek olmalıdır(212). Patolojik paratiroid dokusunun tamamen eksize edildiğinden emin olmak için cerrahi alan ikinci kez taranır, patolojik dokunun eksize edildiği cerrahi loj ile geri plan aktivitesi karşılaştırılır. Bu değer 1 civarındaysa patolojik paratiroid dokusunun tamamen çıkarıldığını gösterir. Ayrıca tüm anormal paratiroid dokusunun eksize edildiğinden emin olmak için tüm cerrahi alan prob ile tekrar taranır(213).

Başka çalışmalarda da desteklenen %20 kuralının diğer bezlerin araştırılması, donmuş kesit çalışılması ve ioPTH ölçümü yapma ihtiyacını azaltabileceği belirtilmiştir(213,214). Ayrıca bu kuralın multiple gland hastalığında olduğu gibi paratiroid adenomlarının ve hiperplastik bezlerin saptanmasında eşit etkinlik ve bilgi sağladığını ileri süren yazarlar vardır(215). Ancak MGD'de baskın olmayan adenomun radyoaktivitesinin diğerinden az olabileceği akılda tutulmalıdır. Bazı yazarlar gama probunun adenom ve hiperplaziyi ayırt edemediği ve MGD'yi dışlamaya yardımcı olmadığını bildirmişlerdir. Bu nedenle daha düşük ex vivo aktivite sayıları MGD'yi net olarak ayırt edemese de, MGD olasılığı nedeniyle cerrahın ioPTH ölçümü kullanılması önerilmektedir(216,217).

ROLL

ROLL tekniğinde; patolojik paratiroid dokusu USG ile belirlenerek direkt lezyon içine radyoaktif madde enjekte edilir ve işaretlenen lezyon ameliyat sırasında gama prob yardımı ile bulunur. Burada radyoaktif madde olarak Technetium 99m albumin aggregated albümin (^{99m}Tc-MAA) kullanılmaktadır. Ameliyattan hemen önce USG eşliğinde 0,1-0,15 mCi aktivite ve 0,1-0,15 ml hacimde ^{99m}Tc-MAA insülin enjektörü içerisine çekilir, 22-G enjektör ucu ile USG eşliğinde patolojik paratiroid dokusu içerisine enjekte edilir. Sonra-

sında gama prob ile cilt üzerinde en yüksek sayım alanı belirlenir ve bu alana 2-3 cm insizyon yapılır, sonrasında gama prob eşliğinde işaretlenmiş lezyon bulunarak rezeksiyonu yapılır(147,218). İnsizyonun lezyon üzerine yapılması şart değildir, lateral veya orta hat insizyonu ile de cerrahi yapılabilir. Revizyon vakalarda önceki cerrahiye sekonder fibrozis ve anatomik yapılarıdaki deformasyon diseksiyon sırasında zorlayıcı olabilir. Bu nedenle ROLL tekniği revizyon cerrahide etkili olabilir(219).

Her ne kadar özellikle tek adenomlarda minimal invaziv yaklaşımla güvenli bir yöntem olduğu bildirilse de patolojik paratiroid dokusu çıkarıldıktan sonra bu tekniğin ioPTH ya da donuk kesit çalışılması ile desteklenmesi önerilmektedir. Özellikle yağ, lenf nodu, tiroid gibi paratiroid dokusundan ayrılamayan dokuların varlığında, küçük adenomlarda ve ulaşılması ya da görsel olarak tespit edilmesi zor alanlarda olan patolojik paratiroid dokularında etkili bir yöntem olabilir(190,220).

Bu tekniğin başarılı olabilmesi için patolojik paratiroid dokusunun USG'de görülüyor olması, preoperatif olarak diğer görüntüleme yöntemleri ve mümkünse PTH-washout ile doğrulanması, enjeksiyon için ulaşılabilir lokalizasyonda olması, enjeksiyonun sadece lezyon içine yapılması, çevre dokulara ya da enjektörün geçtiği dokulara ^{99m}Tc-MAA'nın saçılmaması gerekmektedir(218,221).

RMIP'a göre ROLL yönteminin daha az invaziv olması, ameliyat süresini kısaltması, cerrahi ekip ve hasta için ihmal edilebilir düzeyde radyasyon dozuna maruz kalma gibi üstünlükleri vardır. Sintigrafik yöntemlerle tespit edilememiş tüm adenomlara uygulanabilir. Geri plan aktivitesi olmaması, hedef/geri plan in-vivo, eks-vivo sayım oranlarının incelenmesine gerek olmaması gibi avantajları vardır(190,222).

Sonuç

Hiperparatiroidiye bağlı hiperkalsemi neticesinde önemli morbiditeler ortaya çıkabilir ve cerrahi tedavi kurtarıcı rol oynamaktadır. PHPT'de otono-

mi kazanmış bez veya bezlerin tamamen çıkarılması, SHPT’de ise hiperplazik ve hiperaktif bütün bezlerin çıkarılıp normal PTH salgılayacak kadar bir bez kısmının bırakılması/ototransplantasyonu tedavi edicidir. Preoperatif radyolojik ve sintigrafik yöntemlerle tespit edilen adenomların bulunması ve çıkarılması, cerrahın tecrübesine bağlı olarak, önemli bir zorluk göstermez. Preoperatif lokalizasyon tespit çalışmaları sonuçsuz ise ve cerrahi endikasyon kesin ise; ektopik ve inmemiş PTH bez lokalizasyonlarını da explore edecek ve gerekirse BBE yapacak şekilde cerrahi planlama yapılmalıdır. SHPT cerrahisinde ise postoperatif kalıcı hipokalsemiyi önleyecek şekilde cerrahi uygulanmalı; total PTx (4 bez) ve ototransplantasyon veya subtotal (3/4 bez) PTx dikkatli bir şekilde gerçekleştirilmelidir. Bu cerrahiler sırasında RLS hasarından kaçınılacak her türlü tedbir alın-

malı, mümkün olan en az diseksiyon ve eksplozasyonla hedef dokular çıkarılmalıdır. Rekürren cerrahilerde olası komplikasyon oranlarının artacağı unutulmamalıdır. Komplikasyonsuz ve başarılı bir HPT cerrahisi için cerrahın tecrübesinin yanısıra endokrinolog, nükleer tıp ve radyoloji hekimlerinin tecrübesi ve multidisipliner anlayışla ve mümkünse konsey yaparak çalışılması çok önemlidir. Cerrahın uygulayacağı cerrahi yöntem ise yine tecrübe ve mevcut teknolojik imkanlara göre farklılıklar gösterebilir. Burada önemli olan, yöntemden çok başarılı bir HPT cerrahisini komplikasyonsuz gerçekleştirebilmektedir.

Teşekkür: Yazarlar, Prof. Dr. Güleser Saylam’a (SBÜ, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği, Ankara) görsellere yaptığı katkıdan dolayı teşekkür eder.

Kaynaklar

- Dubose J, Ragsdale T, Morvant J. “Bodies so tiny”: the history of parathyroid surgery. *Curr Surg*. 2005 Jan-Feb;62(1):91-5. doi: 10.1016/j.cursur.2004.07.012. PMID: 15708157.
- Giddings, C., Rimmer, J., & Weir, N. (2009). History of parathyroid gland surgery: An historical case series. *The Journal of Laryngology & Otology*, 123(10), 1075-1081. doi:10.1017/S002.221.5109005702.
- Breimer L, Sourander P. The discovery of the parathyroid glands in 1880: triumph and tragedy for Ivar Sandström. *Bull Inst Hist Med* 1981;5:558-63. PMID: 7039741
- Kanat B.H., Ünal B. & Doğan S. (2021). Paratiroid bezi ve tarihçesi. IN Kanat B.H., Ünal B. (Eds), Paratiroid Hastalıkları ve Cerrahisi (1st ed, pp.1-5). Ankara, Türkiye Klinikleri.
- Siperstein A.E., Stephen A.E. & Milas M. (2021). Standard Bilateral Parathyroid Exploration. In Randolph G.W. (Ed), *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands* (3rd ed, pp. 517-528). Philadelphia, Elsevier.
- Cho N.L., Doherty G.M. (2021). Principles in Surgical Management of Primary Hyperparathyroidism. In Randolph G.W. (Ed), *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands* (3rd ed, pp. 502-516). Philadelphia, Elsevier.
- Madison D.L. (2017). Single-Gland Primary Hyperparathyroidism: Classic and Early Disease. In Stack, Jr. B.C., Bodenner D.L. (eds), *Medical and Surgical Treatment of Parathyroid Diseases* (pp.41-56). Little Rock, Springer.
- Lal G., Clark O.H. (2006). Hiperparatiroidizm cerrahisi genel bakış. In İşgör A. (ed), *Paratiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. (pp.347-369). İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık.
- NIH conference. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement. *Ann Intern Med*. 1991;114(7):593-7. doi: 10.7326/0003-4819-114-7-593.
- Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3561-9. doi: 10.1210/jc.2014-1413.
- 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(6):1013-20;discussion 1020-1. doi: 10.1067/msy.2000.110844.
- Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, Shane E, Siris E, Staron RB, McMahon DJ, Bilezikian JP. Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(3):729-34. doi: 10.1210/jcem.80.3.7883824.
- Pasioka JL, Parsons LL, Demeure MJ, Wilson S, Malycha P, Jones J, Krzywda B. Patient-based surgical outcome tool demonstrating alleviation of symptoms following parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2002;26(8):942-9. doi: 10.1007/s00268.002.6623-y.
- Majcen M, Hocevar M. Surgi-

- cal options in treating patients with primary hyperparathyroidism. *Radiol Oncol.* 2020 Feb 29;54(1):22-32. doi: 10.2478/raon-2020-0010.
15. Lal G., Clark O.H. (2006). Bilateral Boyun Eksplorasyonu. In İşgör A. (ed), *Paratiroid Hastalıkları ve Cerrahisi.* (pp.369-383). İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık.
 16. Untch B.R., Shaha A.R. (2017). Bilateral Neck Exploration for Primary Hyperparathyroidism. In Stack, Jr. B.C., Bodenner D.L. (eds), *Medical and Surgical Treatment of Parathyroid Diseases* (pp.223-231). Little Rock, Springer.
 17. Korkmaz MH, Bayır Ö, Tatar EÇ, Saylam G, Öcal B, Keseroğlu K, Özdek A. Glottic airway gain after 'suture arytenoid laterofixation' in bilateral vocal cord paralysis. *Acta Otolaryngol.* 2015 Sep;135(9):931-6. doi: 10.3109/00016.489.2015.1042554.
 18. Duke W.S. (2017). Unilateral Neck Exploration for Primary Hyperparathyroidism. In Stack, Jr. B.C., Bodenner D.L. (eds), *Medical and Surgical Treatment of Parathyroid Diseases* (pp.213-221). Little Rock, Springer.
 19. Cho NL, Gawande AA, Sheu EG, Moore FD Jr, Ruan DT. Critical role of identification of the second gland during unilateral parathyroid surgery: a prospective review of 119 patients with concordant localization. *Arch Surg.* 2011 May;146(5):512-6. doi: 10.1001/archsurg.2011.91.
 20. Mortier PE, Mozzon MM, Fouquet OP, Soudan BC, Huglo DG, Cussac JF, Proye CA. Unilateral surgery for hyperparathyroidism: indications, limits, and late results--new philosophy or expensive selection without improvement of surgical results? *World J Surg.* 2004 Dec;28(12):1298-304. doi: 10.1007/s00268.004.7468-3.
 21. Scott-Coombes DM, Rees J, Jones G, Stechman MJ. Is Unilateral Neck Surgery Feasible in Patients with Sporadic Primary Hyperparathyroidism and Double Negative Localisation? *World J Surg.* 2017 Jun;41(6):1494-1499. doi: 10.1007/s00268.017.3891-0.
 22. Barczyński M, Gołkowski F, Nawrot I. The current status of intraoperative iPTH assay in surgery for primary hyperparathyroidism. *Gland Surg.* 2015 Feb;4(1):36-43. doi: 10.3978/j.issn.2227-684X.2015.01.01.
 23. Lew JI, Solorzano CC, Montano RE, Carneiro-Pla DM, Irvin GL 3rd. Role of intraoperative parathormone monitoring during parathyroidectomy in patients with discordant localization studies. *Surgery.* 2008 Aug;144(2):299-306. doi: 10.1016/j.surg.2008.03.039.
 24. Westerdahl J, Bergenfelz A. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: five-year follow-up of a randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2007 Dec;246(6):976-80; discussion 980-1. doi: 10.1097/SLA.0b013e31815c3ffd.
 25. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, Doherty GM, Herrera MF, Pasieka JL, Perrier ND, Silverberg SJ, Solorzano CC, Sturgeon C, Tublin ME, Udelsman R, Carty SE. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016 Oct 1;151(10):959-968. doi: 10.1001/jamasurg.2016.2310.
 26. James BC, Kaplan EL, Grogan RH, Angelos P. What's in a name?: Providing clarity in the definition of minimally invasive parathyroidectomy. *World J Surg.* 2015 Apr;39(4):975-80. doi: 10.1007/s00268.014.2902-7.
 27. Parangi S, Pandian T.K., Thompson G. (2021). Minimally Invasive Single Gland Parathyroid Exploration. In Randolph G.W. (Ed), *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands* (3rd ed, pp. 529-536). Philadelphia, Elsevier.
 28. Pintaric TS, Hocevar M, Jereb S, Casati A, Novak Jankovic V. A prospective, randomized comparison between combined (deep and superficial) and superficial cervical plexus block with levobupivacaine for minimally invasive parathyroidectomy. *Anesth Analg.* 2007 Oct;105(4):1160-3, table of contents. doi: 10.1213/01.ane.000.028.0443.03867.12.
 29. El-Hady HA, Radwan HS. Focused parathyroidectomy for single parathyroid adenoma: a clinical account of 20 patients. *Electron Physician.* 2018 Jun 25;10(6):6974-6980. doi: 10.19082/6974.
 30. Lew JI, Solorzano CC. Surgical management of primary hyperparathyroidism: state of the art. *Surg Clin North Am.* 2009 Oct;89(5):1205-25. doi: 10.1016/j.suc.2009.06.014.
 31. Brunaud L, Li Z, Van Den Heede K, Cuny T, Van Slycke S. Endoscopic and robotic parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Gland Surg.* 2016 Jun;5(3):352-60. doi: 10.21037/gs.2016.01.06.
 32. Hessman O, Westerdahl J, Al-Suliman N, Christiansen P, Hellman P, Bergenfelz A. Randomized clinical trial comparing open with video-assisted minimally invasive parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2010; 97: 177-84. doi: 10.1002/bjs.6810.
 33. Wu YJ, Cheng BC, Chiu CH, Huang SC, Li LC, Chung SY, Den Chen K, Pan CC, Li JY, Lin HW, Chen YH, Liang PL, Co JS, Chi SY, Chou FF, Lin CC. Successful Modified Transoral Endoscopic Parathyroidectomy Vestibular Approach For Secondary Hyperparathyroidism With Ectopic Mediastinal Glands. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2019 Dec;29(6):e88-e93. doi: 10.1097/SLE.000.000.0000000727.
 34. Sun Y, Cai H, Bai J, Zhao H, Miao Y. Endoscopic total parathyroidectomy and partial parathyroid tissue autotransplantation for patients with secondary hyperparathyroidism: a new surgical approach. *World J Surg.* 2009 Aug;33(8):1674-9. doi: 10.1007/s00268.009.0086-3.
 35. Gagner M. Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 1996 Jun;83(6):875. doi: 10.1002/bjs.180.083.0656.
 36. Ohgami M, Ishii S, Arisawa Y, Ohmori T, Noga K, Furukawa T, Kitajima M. Scarless endoscopic thyroidectomy: breast approach for better cosmesis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2000 Feb;10(1):1-4.

37. Ikeda Y, Takami H, Sasaki Y, Kan S, Niimi M. Endoscopic neck surgery by the axillary approach. *J Am Coll Surg.* 2000 Sep;191(3):336-40. doi: 10.1016/s1072-7515(00)00342-2.
38. He Q, Zhu J, Zhuang D, Fan Z. Robotic total parathyroidectomy by the axillo-bilateral-breast approach for secondary hyperparathyroidism: a feasibility study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2015 Apr;25(4):311-3. doi: 10.1089/lap.2014.0234.
39. Entezami P, Boven I, Ware E, Chang BA. Transoral endoscopic parathyroidectomy vestibular approach: A systematic review. *Am J Otolaryngol.* 2021;42(1):102810.
40. Fouquet T, Germain A, Zarnegar R, Klein M, De Talance N, Claude Mayer J, Ayav A, Bresler L, Brunaud L. Totally endoscopic lateral parathyroidectomy: prospective evaluation of 200 patients. ESES 2010 Vienna presentation. *Langenbecks Arch Surg.* 2010 Sep;395(7):935-40. doi: 10.1007/s00423.010.0687-1.
41. Özdemir M., Makay Ö. (2021). Paratiroid Hastalıklarında Endoskopik ve Diğer Yenilikçi Yaklaşımlar. IN Kanat B.H., Ünal B. (Eds), Paratiroid Hastalıkları ve Cerrahisi (1st ed, pp.90-93). Ankara, Türkiye Klinikleri.
42. Henry JF, Sebag F, Tamagnini P, Forman C, Silaghi H. Endoscopic parathyroid surgery: results of 365 consecutive procedures. *World J Surg.* 2004 Dec;28(12):1219-23. doi: 10.1007/s00268.004.7601-3.
43. Bellantone R, Raffaelli M., Lombardi C., De Crea C. (2021). Minimally Invasive Video-Assisted Parathyroidectomy. In Randolph G.W. (Ed), *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands* (3rd ed, pp. 537-545). Philadelphia, Elsevier.
44. Miccoli P, Bendinelli C, Berti P, Vignali E, Pinchera A, Marcocci C. Video-assisted versus conventional parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: a prospective randomized study. *Surgery.* 1999 Dec;126(6):1117-21; discussion 1121-2. doi: 10.1067/msy.2099.102269.
45. De Crea C, Raffaelli M, Traini E, Giustozzi E, Oragano L, Bellantone R, Lombardi CP. Is there a role for video-assisted parathyroidectomy in regions with high prevalence of goitre? *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2013 Dec;33(6):388-92.
46. Berti P, Materazzi G, Picone A, Miccoli P. Limits and drawbacks of video-assisted parathyroidectomy. *Br J Surg.* 2003 Jun;90(6):743-7. doi: 10.1002/bjs.4183.
47. Barczyński M, Cichoń S, Konturek A, Cichoń W. Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy versus open minimally invasive parathyroidectomy for a solitary parathyroid adenoma: a prospective, randomized, blinded trial. *World J Surg.* 2006 May;30(5):721-31. doi: 10.1007/s00268.005.0312-6.
48. Tolley N, Arora A, Palazzo F, Garas G, Dhawan R, Cox J, Darzi A. Robotic-assisted parathyroidectomy: a feasibility study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011 Jun;144(6):859-66. doi: 10.1177/019.459.9811402152. Epub 2011 May 5. PMID: 21546590.
49. Noureldine S.I., Murad F., Kandil E, Tufano R.P. (2017). Robotic Parathyroidectomy. In Stack, Jr. B.C., Bodenner D.L. (eds), *Medical and Surgical Treatment of Parathyroid Diseases* (pp.213-221). Little Rock, Springer.
50. Arora A, Garas G, Tolley N. Robotic Parathyroid Surgery: Current Perspectives and Future Considerations. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2018;80(3-4):195-203. doi: 10.1159/000488355.
51. Shaha AR. Transoral parathyroidectomy-Why make a simple operation complicated? A surgical fantasy. *Head Neck.* 2019 Sep;41(9):3466-3467. doi: 10.1002/hed.25829.
52. Garas G, Holsinger FC, Grant DG, Athanasiou T, Arora A, Tolley N. Is robotic parathyroidectomy a feasible and safe alternative to targeted open parathyroidectomy for the treatment of primary hyperparathyroidism? *Int J Surg.* 2015 Mar;15:55-60. doi: 10.1016/j.ijsu.2015.01.019.
53. Hu J, Ngiam KY, Parameswaran R. Mediastinal parathyroid adenomas and their surgical implications. *Ann R Coll Surg Engl.* 2015 May;97(4):259-61. doi: 10.1308/003588415X141.812.54789088.
54. Sridhar P, Steenkamp DW, Lee SL, Ebright MI, Little VR, Fernando HC. Mediastinal parathyroid adenoma with osteitis fibrosis cystica: robot-assisted thoracic surgical resection. *Innovations (Phila).* 2014 Nov-Dec;9(6):445-7. doi: 10.1097/IML.000.000.000000108.
55. Iacobone M, Mondì I, Viel G, Citton M, Tropea S, Frego M, Favia G. The results of surgery for mediastinal parathyroid tumors: a comparative study of 63 patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2010 Sep;395(7):947-53. doi: 10.1007/s00423.010.0678-2.
56. Ramos R, Rivas F, Macía I, Escobar I, Ureña A. Robotic posterolateral mediastinal parathyroid adenoma resection. *Cir Esp (Engl Ed).* 2021 Jun 14:S0009-739X(21)00168-8. English, Spanish. doi: 10.1016/j.ciresp.2021.04.020. Epub ahead of print.
57. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Mar;132(3):359-72. doi: 10.1016/j.otohns.2004.10.005.
58. Barczyński M, Bränström R, Dionigi G, Mihai R. Sporadic multiple parathyroid gland disease--a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg.* 2015 Dec;400(8):887-905. doi: 10.1007/s00423.015.1348-1.
59. Stechman M, Bergenfeltz A, Scott-Coombes D. (2021). Surgical Management of Multiglandular Parathyroid Disease. In Randolph G.W. (Ed), *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands* (3rd ed, pp. 553-563). Philadelphia, Elsevier.
60. Chan RK, Ruan DT, Gawande AA, Moore FD. Surgery for Hyperparathyroidism in Image-Negative Patients. *Arch Surg.* 2008;143(4):335-337. doi:10.1001/archsurg.143.4.335.
61. De Gregorio L, Lubitz CC, Hodin RA, Gaz RD, Parangi S, Phitayakorn R, Stephen AE. The Truth about Double Adenomas: Incidence, Localization, and Intraope-

- native Parathyroid Hormone. *J Am Coll Surg.* 2016 Jun;222(6):1044-52. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.048.
62. Goodsell KE, Ermer JP, Zaheer S, Kelz RR, Fraker DL, Wachtel H. Double adenoma as a cause of primary hyperparathyroidism: Asymmetric hyperplasia or a distinct pathologic entity? *Am J Surg.* 2021 Sep;222(3):483-489. doi: 10.1016/j.amjsurg.2021.01.021.
 63. Russell CF, Dolan SJ, Laird JD. Randomized clinical trial comparing scan-directed unilateral versus bilateral cervical exploration for primary hyperparathyroidism due to solitary adenoma. *Br J Surg.* 2006 Apr;93(4):418-21. doi: 10.1002/bjs.5250.
 64. Chan RK, Ibrahim SI, Pil P, Tanasijevic M, Moore FD. Validation of a method to replace frozen section during parathyroid exploration by using the rapid parathyroid hormone assay on parathyroid aspirates. *Arch Surg.* 2005 Apr;140(4):371-3. doi: 10.1001/archsurg.140.4.371.
 65. Müller-Stich BP, Brändle M, Binet I, Warschkow R, Lange J, Clerici T. To autotransplant simultaneously or not – can intraoperative parathyroid hormone monitoring reliably predict early postoperative parathyroid hormone levels after total parathyroidectomy for hyperplasia? *Surgery.* 2007 Jul;142(1):47-56. doi: 10.1016/j.surg.2007.02.003.
 66. Tominaga Y. (2021). Surgical Management of Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. In Randolph G.W. (Ed), *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands* (3rd ed, pp. 564-575). Philadelphia, Elsevier.
 67. Steinel GK, Kuo JH. Surgical Management of Secondary Hyperparathyroidism. *Kidney Int Rep.* 2020 Dec 30;6(2):254-264. doi: 10.1016/j.ekir.2020.11.023.
 68. van der Plas WY, Engelsman AF, Özyılmaz A, van der Horst-Schrivers AN, Meijer K, van Dam GM, Pol RA, de Borst MH, Kruijff S. Impact of the Introduction of Calcimimetics on Timing of Parathyroidectomy in Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2017 Jan;24(1):15-22. doi: 10.1245/s10434.016.5450-6.
 69. Tominaga Y, Matsuoka S, Uno N, Sato T. Parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in the era of calcimimetics. *Ther Apher Dial.* 2008;12(suppl 1):S21-S26. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2008.00627.x.
 70. Habas E Sr, Eledrisi M, Khan F, Elzouki AY. Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: Pathophysiology and Management. *Cureus.* 2021 Jul 14;13(7):e16388. doi: 10.7759/cureus.16388.
 71. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, Moe SM, Shroff R, Tonelli MA, Toussaint ND, Vervloet MG, Leonard MB. Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2017 Clinical Practice Guideline Update. *Ann Intern Med.* 2018 Mar 20;168(6):422-430. doi: 10.7326/M17-2640.
 72. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201. PMID: 14520607.
 73. Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, Taniguchi M, Shoji T, Kazama JJ, Komaba H, Ando R, Kakuta T, Fujii H, Nakayama M, Shibagaki Y, Fukumoto S, Fujii N, Hattori M, Ashida A, Iseki K, Shigematsu T, Tsukamoto Y, Tsubakihara Y, Tomo T, Hirakata H, Akizawa T; CKD-MBD Guideline Working Group; Japanese Society for Dialysis Therapy. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Ther Apher Dial.* 2013 Jun;17(3):247-88. doi: 10.1111/1744-9987.12058.
 74. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. (2020). Kronik Böbrek Hastalığında Kemik ve Mineral Metabolizması Bozuklukları. In: *Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu.* (pp. 161-170). Ankara. Bayt.
 75. Akçay M.N. (2021). Hiperparatiroidiler. IN Kanat B.H., Ünal B. (Eds), *Paratiroid Hastalıkları ve Cerrahisi* (1st ed, pp.29-35). Ankara, Türkiye Klinikleri.
 76. Anderson K Jr, Ruel E, Adam MA, Thomas S, Youngwirth L, Stang MT, Scheri RP, Roman SA, Sosa JA. Subtotal vs. total parathyroidectomy with autotransplantation for patients with renal hyperparathyroidism have similar outcomes. *Am J Surg.* 2017 Nov;214(5):914-919. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.07.018.
 77. Chen J, Jia X, Kong X, Wang Z, Cui M, Xu D. Total parathyroidectomy with autotransplantation versus subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton).* 2017 May;22(5):388-396. doi: 10.1111/nep.12801.
 78. Echenique-Elizondo M, Amondarain JA, Vidaur F, Olalla C, Aribe F, Garrido A, Molina J, Rodrigo MT. Parathyroid subcutaneous pre-sternal transplantation after parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism. Long-term graft function. *World J Surg.* 2007 Jul;31(7):1403-9. doi: 10.1007/s00268.007.9092-5.
 79. van der Plas W, Kruijff S, Sidhu SB, Delbridge LW, Sywak MS, Engelsman AF. Parathyroidectomy for patients with secondary hyperparathyroidism in a changing landscape for the management of end-stage renal disease. *Surgery.* 2021 Feb;169(2):275-281. doi: 10.1016/j.surg.2020.08.014.
 80. Hibi Y, Tominaga Y, Uchida K, Takagi H, Imai T, Funahashi H, Nakao A. Cases with fewer than four parathyroid glands in patients with renal hyperparathyroidism at initial parathyroidectomy. *World J Surg.* 2002 Mar;26(3):314-7. doi: 10.1007/s00268.001.0224-z.
 81. Shepet K, Alhefdhi A, Usedom R, Sippel R, Chen H. Parathyroid cryopreservation after parathyroidectomy: a worthwhile practice? *Ann Surg Oncol.* 2013 Jul;20(7):2256-60. doi: 10.1245/s10434.013.2941-6.
 82. Fei M, Xu D, Lai Y, Xu Y, Zhang J, Wang J. Comparison of different parathyroid autograft project after total parathyroidectomy in patients with secondary hyperpa-

- rathyroidism. *Am J Otolaryngol*. 2021 Nov-Dec;42(6):103085. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103085.
83. Sabeel A, Al-Homrany M. Complete resorption of massive soft tissue calcification in a hemodialysis patient after parathyroidectomy. *Am J Nephrol*. 2000 Sep-Oct;20(5):421-4. doi: 10.1159/000013630.
 84. Guideline Working Group, Japanese Society for Dialysis Therapy. Clinical practice guideline for the management of secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2008 Dec;12(6):514-25. doi: 10.1111/j.1744-9987.2008.00648.x.
 85. Matsuoka S, Tominaga Y, Sato T, Uno N, Goto N, Katayama A, Uchida K, Takami H. Quick-Intra-Operative Bio-Intact PTH assay at parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2007 Apr;31(4):824-31. doi: 10.1007/s00268.006.0601-8.
 86. Silveira AA, Brescia MDG, Nascimento CPD Jr, Arap SS, Montenegro FLM. Delayed sampling of intraoperative parathormone may be unnecessary during parathyroidectomy in kidney-transplanted and dialysis patients. *J Bras Nefrol*. 2021 Apr-Jun;43(2):228-235. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2020-0108.
 87. Joliat GR, Guarnero V, Demartines N, Schweizer V, Matter M. Recurrent laryngeal nerve injury after thyroid and parathyroid surgery: Incidence and postoperative evolution assessment. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Apr;96(17):e6674. doi: 10.1097/MD.000.000.0000006674.
 88. Ghani U, Assad S, Assad S. Role of Intraoperative Nerve Monitoring During Parathyroidectomy to Prevent Recurrent Laryngeal Nerve Injury. *Cureus*. 2016 Nov 15;8(11):e880. doi: 10.7759/cureus.880.
 89. Habas E Sr, Eledrisi M, Khan F, Elzouki AY. Secondary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: Pathophysiology and Management. *Cureus*. 2021 Jul 14;13(7):e16388. doi: 10.7759/cureus.16388.
 90. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NA. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2013 Feb 20;168(3):R45-53. doi: 10.1530/EJE-12-0528.
 91. Tentori F, Wang M, Bieber BA, Karaboyas A, Li Y, Jacobson SH, Andreucci VE, Fukagawa M, Frimat L, Mendelssohn DC, Port FK, Pisoni RL, Robinson BM. Recent changes in therapeutic approaches and association with outcomes among patients with secondary hyperparathyroidism on chronic hemodialysis: the DOPPS study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Jan 7;10(1):98-109. doi: 10.2215/CJN.12941213.
 92. Portillo MR, Rodríguez-Ortiz ME. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Diagnosis, Preventive and Therapeutic Strategies. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Mar;18(1):79-95. doi: 10.1007/s11154.017.9421-4.
 93. Rodríguez-Ortiz ME, Rodríguez M. Recent advances in understanding and managing secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *F1000Res*. 2020 Sep 1;9:F1000 Faculty Rev-1077. doi: 10.12688/f1000research.22636.1.
 94. Hsu YH, Chen HJ, Shen SC, Tsai WC, Hsu CC, Kao CH. Reduced Stroke Risk After Parathyroidectomy in End-Stage Renal Disease: A 13-Year Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Jun;94(23):e936. doi: 10.1097/MD.000.000.0000000936.
 95. İlgör A. (2006). Tersiyer hiperparatiroidizm. In İlgör A. (ed), *Paratiroid Hastalıkları ve Cerrahisi*. (pp.289-299). İstanbul, Avrupa Tıp Kitapçılık.
 96. Ghanekar H, Welch BJ, Moe OW, Sakhaee K. Post-renal transplantation hypophosphatemia: a review and novel insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006 Mar;15(2):97-104. doi: 10.1097/01.mnh.000.020.3187.49890.cc.
 97. Lou I, Schneider DF, Levenson G, Foley D, Sippel R, Chen H. Parathyroidectomy is underused in patients with tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Surgery*. 2016 Jan;159(1):172-9. doi: 10.1016/j.surg.2015.08.039.
 98. Delos Santos R, Rossi A, Coyne D, Maw TT. Management of Post-transplant Hyperparathyroidism and Bone Disease. *Drugs*. 2019 Apr;79(5):501-513. doi: 10.1007/s40265.019.01074-4. /
 99. Dulfer RR, Koh EY, van der Plas WY, Engelsman AF, van Dijkum EJM, Pol RA, Vogt L, de Borst MH, Kruijff S, Schepers A, Appelman-Dijkstra NM, Rotmans JJ, Hesselink DA, van Eijck CHJ, Hoorn EJ, van Ginhoven TM; Dutch Hyperparathyroid Study Group. Parathyroidectomy versus cinacalcet for tertiary hyperparathyroidism; a retrospective analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2019 Feb;404(1):71-79. doi: 10.1007/s00423.019.01755-4.
 100. Akerström G, Stålberg P. Surgical management of MEN-1 and - 2: state of the art. *Surg Clin North Am*. 2009 Oct;89(5):1047-68. doi: 10.1016/j.suc.2009.06.016. / / /
 101. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML; Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep;97(9):2990-3011. doi: 10.1210/jc.2012-1230.
 102. Stålberg P, Carling T. Familial parathyroid tumors: diagnosis and management. *World J Surg*. 2009 Nov;33(11):2234-43. doi: 10.1007/s00268.009.9924-6.
 103. Wang TS, Evans DB. Parathyroid Management in the MEN Syndromes. In Randolph G.W. (Ed), *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands* (3rd ed, pp. 576-584). Philadelphia, Elsevier.
 104. 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. *Arch Surg*. 2005 Apr;140(4):374-82. doi: 10.1001/archsurg.140.4.374.
 105. Tonelli F, Marcucci T, Giudici F, Falchetti A, Brandi ML. Surgical approach in hereditary hyperparathyroidism. *Endocr J*. 2009;56(7):827-41. doi: 10.1507/endocrj.k09e-204.
 106. Nastos C, Papaconstantinou D, Kofopoulos-Lymeris E, Peppas

- M, Pikoulis A, Lykoudis P, Palazzo F, Patapis P, Pikoulis E. Optimal extent of initial parathyroid resection in patients with multiple endocrine neoplasia syndrome type 1: A meta-analysis. *Surgery*. 2021 Feb;169(2):302-310. doi: 10.1016/j.surg.2020.08.021.
107. Nilubol N, Weinstein LS, Simonds WF, Jensen RT, Marx SJ, Kebebew E. Limited Parathyroidectomy in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1-Associated Primary Hyperparathyroidism: A Setup for Failure. *Ann Surg Oncol*. 2016 Feb;23(2):416-23. doi: 10.1245/s10434.015.4865-9.
108. Horiuchi K, Sakurai M, Haniu K, Nagai E, Tokumitsu H, Yoshida Y, Omi Y, Sakamoto A, Okamoto T. Impact of "Tailored" Parathyroidectomy for Treatment of Primary Hyperparathyroidism in Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *World J Surg*. 2018 Jun;42(6):1772-1778. doi: 10.1007/s00268.017.4366-z.
109. Salmeron MD, Gonzalez JM, Sanchez Insenser J, Goday A, Perez NM, Zambudio AR, Paricio PP, Serra AS. Causes and treatment of recurrent hyperparathyroidism after subtotal parathyroidectomy in the presence of multiple endocrine neoplasia 1. *World J Surg*. 2010 Jun;34(6):1325-31. doi: 10.1007/s00268.010.0605-2. Erratum in: *World J Surg*. 2010 Jul;34(7):1739. Fornos, Joan Sancho [corrected to Sancho Insenser, Joan].
110. Tonelli F, Marcucci T, Fratini G, Tommasi MS, Falchetti A, Brandi ML. Is total parathyroidectomy the treatment of choice for hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1? *Ann Surg*. 2007 Dec;246(6):1075-82. doi: 10.1097/SLA.0b013e31811f4467.
111. Montenegro FL, Lourenço DM Jr, Tavares MR, Arap SS, Nascimento CP Jr, Massoni Neto LM, D'Alessandro A, Toledo RA, Coutinho FL, Brandão LG, de Brito e Silva Filho G, Cordeiro AC, Toledo SP. Total parathyroidectomy in a large cohort of cases with hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1: experience from a single academic center. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67 Suppl 1(Suppl 1):131-9. doi: 10.6061/clinics/2012(sup01)22.
112. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F, Raue F, Frank-Raue K, Robinson B, Rosenthal MS, Santoro M, Schlumberger M, Shah M, Waguespack SG; American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015 Jun;25(6):567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335/ /
113. Stålberg P, Carling T. Familial parathyroid tumors: diagnosis and management. *World J Surg*. 2009 Nov;33(11):2234-43. doi: 10.1007/s00268.009.9924-6.
114. Chang RYK, Lang BHH.(2021). Parathyroid Carcinoma. In Randolph G.W. (Ed), *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands* (3rd ed, pp. 591-596). Philadelphia, Elsevier.
115. Asare EA, Sturgeon C, Winchester DJ, Liu L, Palis B, Perrier ND, Evans DB, Winchester DP, Wang TS. Parathyroid Carcinoma: An Update on Treatment Outcomes and Prognostic Factors from the National Cancer Data Base (NCDB). *Ann Surg Oncol*. 2015 Nov;22(12):3990-5. doi: 10.1245/s10434.015.4672-3.
116. Hsu KT, Sippel RS, Chen H, Schneider DF. Is central lymph node dissection necessary for parathyroid carcinoma? *Surgery*. 2014 Dec;156(6):1336-41; discussion 1341. doi: 10.1016/j.surg.2014.08.005.
117. Lee PK, Jarosek SL, Virnig BA, Evasovich M, Tuttle TM. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer*. 2007 May 1;109(9):1736-41. doi: 10.1002/cncr.22599.
118. Wei CH, Harari A. Parathyroid carcinoma: update and guidelines for management. *Curr Treat Options Oncol*. 2012 Mar;13(1):11-23. doi: 10.1007/s11864.011.0171-3.
119. Yıldız R, Gül VO. (2021). Paratiroid kanserleri. IN Kanat B.H., Ünal B. (Eds), *Paratiroid Hastalıkları ve Cerrahisi* (1st ed, pp.94-99). Ankara, Türkiye Klinikleri.
120. Kebebew E, Arici C, Duh QY, Clark OH. Localization and reoperation results for persistent and recurrent parathyroid carcinoma. *Arch Surg*. 2001 Aug;136(8):878-85. doi: 10.1001/archsurg.136.8.878.
121. Yu HH, Lou SY, Chou YH, Chan HM, Chen HT, Huang SM. Hyperparathyroid crisis: the timing of surgery. *Asian J Surg*. 2011 Oct;34(4):147-52. doi: 10.1016/j.asjsur.2011.11.004. Epub 2012 Feb 24.
122. Singh DN, Gupta SK, Kumari N, Krishnani N, Chand G, Mishra A, Agarwal G, Verma AK, Mishra SK, Agarwal A. Primary hyperparathyroidism presenting as hypercalcemic crisis: Twenty-year experience. *Indian J Endocrinol Metab*. 2015 Jan-Feb;19(1):100-5. doi: 10.4103/2230-8210.131763.
123. Doğru O, Kargın S. (2021). Akut paratiroid krizi. IN Kanat B.H., Ünal B. (Eds), *Paratiroid Hastalıkları ve Cerrahisi* (1st ed, pp.44-46). Ankara, Türkiye Klinikleri.
124. Udelsman R. Approach to the patient with persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Oct;96(10):2950-8. doi: 10.1210/jc.2011-1010.
125. Akcan A. (2021). Paratiroid Cerrahisinde Başarısızlıklar ve Persistent Hiperparatiroidizm. IN Kanat B.H., Ünal B. (Eds), *Paratiroid Hastalıkları ve Cerrahisi* (1st ed, pp.67-77). Ankara, Türkiye Klinikleri.
126. Singer MC, Iwata A., Stack, Jr BC. (2021). Revision Parathyroid Surgery. In Randolph G.W. (Ed), *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands* (3rd ed, pp. 585-590). Philadelphia, Elsevier.
127. McIntyre CJ, Allen JL, Constantines VA, Jackson JE, Tolley NS, Palazzo FF. Patterns of disease in patients at a tertiary referral centre requiring reoperative parathyroidectomy. *Ann R Coll Surg Engl*. 2015 Nov;97(8):598-602. doi: 10.1308/rcsann.2015.0039.
128. Nawrot I, Chudziński W, Ciąćka T, Barczyński M, Szmidt J. Reoperations for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism: results of a retrospective cohort study at a tertiary referral center. *Med Sci Monit*. 2014

- Sep 9;20:1604-12. doi: 10.12659/MSM.890983.
129. Stack BC Jr, Tolley NS, Bartel TB, Bilezikian JP, Bodenner D, Camacho P, Cox JPD, Dralle H, Jackson JE, Morris JC 3rd, Orloff LA, Palazzo F, Ridge JA, Scott-Coombes D, Steward DL, Terris DJ, Thompson G, Randolph GW. AHNS Series: Do you know your guidelines? Optimizing outcomes in reoperative parathyroid surgery: Definitive multidisciplinary joint consensus guidelines of the American Head and Neck Society and the British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons. *Head Neck*. 2018 Aug;40(8):1617-1629. doi: 10.1002/hed.25023.
 130. Camenzuli C, DiMarco AN, Isaacs KE, Grant Y, Jackson J, Alsafi A, Harvey C, Barwick TD, Tolley N, Palazzo FF. The changing face of reoperative parathyroidectomy: a single-centre comparison of 147 parathyroid reoperations. *Ann R Coll Surg Engl*. 2021 Jan;103(1):29-34. doi: 10.1308/rcsann.2020.0185.
 131. Guerin C, Paladino NC, Lowery A, Castinetti F, Taieb D, Sebag F. Persistent and recurrent hyperparathyroidism. *Updates Surg*. 2017 Jun;69(2):161-169. doi: 10.1007/s13304.017.0447-7.
 132. Palmer JA, Brown WA, Kerr WH, Rosen IB, Watters NA. The surgical aspects of hyperparathyroidism. *Arch Surg*. 1975 Aug;110(8):1004-7. doi: 10.1001/archsurg.1975.013.60140148028.
 133. Reddick RL, Costa JC, Marx SJ. Parathyroid hyperplasia and parathyromatosis. *Lancet*. 1977 Mar 5;1(8010):549. doi: 10.1016/s0140-6736(77)91414-3.
 134. Jain M, Krasne DL, Singer FR, Giuliano AE. Recurrent primary hyperparathyroidism due to Type 1 parathyromatosis. *Endocrine*. 2017 Feb;55(2):643-650. doi: 10.1007/s12020.016.1139-7.
 135. Demirel K, Filiz Aİ.(2021). Paratiroid cerrahisinde intraoperatif lokalizasyon yöntemleri. In Kanat B.H., Ünal B. (Eds), Paratiroid Hastalıkları ve Cerrahisi (1st ed, pp.83-89). Ankara, Türkiye Klinikleri.
 136. Carneiro-Pla D, Pellitteri P.K. (2021). Intraoperative PTH Monitoring During Parathyroid Surgery. In Randolph G.W. (Ed), *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands* (3rd ed, pp. 546-552). Philadelphia, Elsevier.
 137. Baj J, Sitarz R, Łokaj M, Forma A, Czezelewski M, Maani A, Garruti G. Preoperative and Intraoperative Methods of Parathyroid Gland Localization and the Diagnosis of Parathyroid Adenomas. *Molecules*. 2020 Apr 9;25(7):1724. doi: 10.3390/molecules25071724.
 138. Greene AB, Butler RS, McIntyre S, Barbosa GF, Mitchell J, Berber E, Siperstein A, Milas M. National trends in parathyroid surgery from 1998 to 2008: a decade of change. *J Am Coll Surg*. 2009 Sep;209(3):332-43. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.05.029.
 139. Irvin GL 3rd. American Association of Endocrine Surgeons. Presidential address: chasin' hormones. *Surgery*. 1999 Dec;126(6):993-7.
 140. Naik AH, Wani MA, Wani KA, Laway BA, Malik AA, Shah ZA. Intraoperative Parathyroid Hormone Monitoring in Guiding Adequate Parathyroidectomy. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018 May-Jun;22(3):410-416. doi: 10.4103/ijem.IJEM_678_17.
 141. Goldfarb M, Singer FR. Recent advances in the understanding and management of primary hyperparathyroidism. *F1000Res*. 2020 Feb 25;9:F1000 Faculty Rev-143. doi: 10.12688/f1000research.21569.1.
 142. Khan ZF, Lew JI. Intraoperative Parathyroid Hormone Monitoring in the Surgical Management of Sporadic Primary Hyperparathyroidism. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2019 Dec;34(4):327-339. doi: 10.3803/EnM.2019.34.4.327.
 143. Weber T, Zeier M, Hinz U, Schilling T, Büchler MW. Impact of intraoperative parathyroid hormone levels on surgical results in patients with renal hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2005 Sep;29(9):1176-9. doi: 10.1007/s00268.005.7805-1.
 144. Thanasoulis L, Bingener J, Sirinek K, Richards M. A successful application of the intraoperative parathyroid hormone assay in tertiary hyperparathyroidism. *Am Surg*. 2007 Mar;73(3):281-3.
 145. Barczynski M, Konturek A, Hübalewska-Dydejczyk A, Cichon S, Nowak W. Evaluation of Halle, Miami, Rome, and Vienna intraoperative iPTH assay criteria in guiding minimally invasive parathyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:843-9.
 146. Barczynski M, Konturek A, Hübalewska-Dydejczyk A, Cichon S, Nowak W. Utility of intraoperative bilateral internal jugular venous sampling with rapid parathyroid hormone testing in guiding patients with a negative sestamibi scan for minimally invasive parathyroidectomy--a randomized controlled trial. *Langenbecks Arch Surg*. 2009 Sep;394(5):827-35. doi: 10.1007/s00423.009.0516-6.
 147. Aygün N, Uludağ M. Intraoperative Adjunct Methods for Localization in Primary Hyperparathyroidism. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2019 Jul 11;53(2):84-95. doi: 10.14744/SEMB.2019.37542.
 148. Perrier ND, Ituarte P, Kikuchi S, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH, Gielow R, Hamill T. Intraoperative parathyroid aspiration and parathyroid hormone assay as an alternative to frozen section for tissue identification. *World J Surg*. 2000 Nov;24(11):1319-22. doi: 10.1007/s002.680.010218.
 149. Doppman JL, Krudy AG, Marx SJ, Saxe A, Schneider P, Norton JA, Spiegel AM, Downs RW, Schaaf M, Brennan ME, Schneider AB, Aurbach GD. Aspiration of enlarged parathyroid glands for parathyroid hormone assay. *Radiology*. 1983 Jul;148(1):31-5. doi: 10.1148/radiology.148.1.6856859.
 150. Carneiro DM, Solorzano CC, Nader MC, Ramirez M, Irvin GL 3rd. Comparison of intraoperative iPTH assay (QPTH) criteria in guiding parathyroidectomy: which criterion is the most accurate? *Surgery*. 2003;134(6):973-979; discussion 980-981.
 151. Patel KN, Caso R. Intraoperative Parathyroid Hormone Monitoring: Optimal Utilization. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016 Jan;25(1):91-101. doi: 10.1016/j.soc.2015.08.005.
 152. Anton RC, Wheeler TM. Frozen section of thyroid and parathyroid specimens. *Arch Pathol Lab Med*.

- 2005 Dec;129(12):1575-84. doi: 10.5858/2005.129.1575-FSOTAP.
153. Dewan AK, Kapadia SB, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. Is routine frozen section necessary for parathyroid surgery? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Dec;133(6):857-62. doi: 10.1016/j.otohns.2005.05.001.
 154. Harrison BJ, Triponez F. Intraoperative adjuncts in surgery for primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* 2009 Sep;394(5):799-809. doi: 10.1007/s00423.009.0532-6.
 155. Mazeh H, Chen H. Intraoperative adjuncts for parathyroid surgery. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2011 Mar;6(2):245-253. doi: 10.1586/eem.11.1.
 156. Osamura RY, Hunt JL. Current practices in performing frozen sections for thyroid and parathyroid pathology. *Virchows Arch.* 2008 Nov;453(5):433-40. doi: 10.1007/s00428.008.0674-x.
 157. Li J, Vasilyeva E, Hiebert J, Britton H, Walker B, Wiseman SM. Limited clinical utility of intraoperative frozen section during parathyroidectomy for treatment of primary hyperparathyroidism. *Am J Surg.* 2019 May;217(5):893-898. doi: 10.1016/j.amjsurg.2019.01.032.
 158. Li R.J., Orloff L.A. (2017). Intraoperative Parathyroid Ultrasound. In Stack, Jr. B.C., Bodenner D.L. (eds), *Medical and Surgical Treatment of Parathyroid Diseases* (pp.257-269). Little Rock, Springer.
 159. Zhao W, Lu R, Yin L, Wei B, Jin M, Zhang C, Guo R, Lv X. The Value of Preoperative and Intraoperative Ultrasound in the Localization of Intrathyroidal Parathyroid Adenomas. *J Invest Surg.* 2021 Jun 24;1-6. doi: 10.1080/08941.939.2021.1933273.
 160. Xia C, Zhu Q, Li Z, Hu M, Fang J, Zhong Q, Yue C, Bai Y. Study of the Ultrasound Appearance of the Normal Parathyroid Using an Intraoperative Procedure. *J Ultrasound Med.* 2019 Feb;38(2):321-327. doi: 10.1002/jum.14691.
 161. Prescott JD, Udelsman R. Remedial operation for primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2009 Nov;33(11):2324-34. doi: 10.1007/s00268.009.9962-0.
 162. Ladurner R, Hallfeldt KK, Al Arabi N, Stepp H, Mueller S, Gallwas JK. Optical coherence tomography as a method to identify parathyroid glands. *Lasers Surg Med.* 2013 Dec;45(10):654-9. doi: 10.1002/lsm.22195.
 163. Rubinstein M, Hu AC, Chung PS, Kim JH, Osann KE, Schalch P, Armstrong WB, Wong B.J.F. Intraoperative use of optical coherence tomography to differentiate normal and diseased thyroid and parathyroid tissues from lymph node and fat. *Lasers Med Sci.* 2021 Mar;36(2):269-278. doi: 10.1007/s10103.020.03024-z.
 164. Ladurner R, Hallfeldt K, Al Arabi N, Gallwas J, Mortensen U, Sommerer S. Optische Kohärenztomographie als Verfahren zur Differenzierung von Nebenschilddrüsenewebe [Optical coherence tomography for differentiation of parathyroid gland tissue]. *Chirurg.* 2016 May;87(5):416-22. German. doi: 10.1007/s00104.015.0120-y.
 165. Das K, Stone N, Kendall C, Fowler C, Christie-Brown J. Raman spectroscopy of parathyroid tissue pathology. *Lasers Med Sci.* 2006 Dec;21(4):192-7. doi: 10.1007/s10103.006.0397-7.
 166. Palermo A, Fosca M, Tabacco G, Marini F, Graziani V, Santarsia MC, Longo F, Lauria A, Cesareo R, Giovannoni I, Taffon C, Rocchia M, Manfrini S, Crucitti P, Pozzilli P, Crescenzi A, Rau JV. Raman Spectroscopy Applied to Parathyroid Tissues: A New Diagnostic Tool to Discriminate Normal Tissue from Adenoma. *Anal Chem.* 2018 Jan 2;90(1):847-854. doi: 10.1021/acs.analchem.7b03617.
 167. Mannoh EA, Thomas G, Solórzano CC, Mahadevan-Jansen A. Intraoperative Assessment of Parathyroid Viability using Laser Speckle Contrast Imaging. *Sci Rep.* 2017 Nov 1;7(1):14798. doi: 10.1038/s41598.017.14941-5.
 168. Kazmi SM, Faraji E, Davis MA, Huang YY, Zhang XJ, Dunn AK. Flux or speed? Examining speckle contrast imaging of vascular flows. *Biomed Opt Express.* 2015 Jun 18;6(7):2588-608. doi: 10.1364/BOE.6.002588.
 169. Kirkpatrick SJ, Duncan DD, Wel-
ls-Gray EM. Detrimental effects of speckle-pixel size matching in laser speckle contrast imaging. *Opt Lett.* 2008 Dec 15;33(24):2886-8. doi: 10.1364/ol.33.002886.
 170. Kim IA, Taylor ZD, Cheng H, Sebastian C, Maccabi A, Garritano J, Tajudeen B, Razfar A, Palma Diaz F, Yeh M, Stafsudd O, Grundfest W, St John M. Dynamic Optical Contrast Imaging. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017 Mar;156(3):480-483. doi: 10.1177/019.459.9816686294.
 171. Abbaci M, De Leeuw F, Breuskin I, Casiraghi O, Lakhdar AB, Ghannem W, Laplace-Builhé C, Hartl D. Parathyroid gland management using optical technologies during thyroidectomy or parathyroidectomy: A systematic review. *Oral Oncol.* 2018 Dec;87:186-196. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.11.011.
 172. Paras C, Keller M, White L, Phay J, Mahadevan-Jansen A. Near-infrared autofluorescence for the detection of parathyroid glands. *J Biomed Opt.* 2011 Jun;16(6):067012. doi: 10.1117/1.3583571.
 173. Ladurner R, Sommerer S, Arabi NA, Hallfeldt KKJ, Stepp H, Gallwas JKS. Intraoperative near-infrared autofluorescence imaging of parathyroid glands. *Surg Endosc.* 2017 Aug;31(8):3140-3145. doi: 10.1007/s00464.016.5338-3.
 174. Kim SW, Song SH, Lee HS, Noh WJ, Oak C, Ahn YC, Lee KD. Intraoperative Real-Time Localization of Normal Parathyroid Glands With Autofluorescence Imaging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Dec;101(12):4646-4652. doi: 10.1210/jc.2016-2558.
 175. Kahramangil B, Berber E. The use of near-infrared fluorescence imaging in endocrine surgical procedures. *J Surg Oncol.* 2017 Jun;115(7):848-855. doi: 10.1002/jso.24583.
 176. Thomas G, McWade MA, Paras C, Mannoh EA, Sanders ME, White LM, Broome JT, Phay JE, Baregamian N, Solórzano CC, Mahadevan-Jansen A. Developing a Clinical Prototype to Guide Surgeons for Intraoperative Label-Free Identification of Parathyroid Glands in Real Time. *Thyroid.* 2018 Nov;28(11):1517-1531.

- doi: 10.1089/thy.2017.0716.
177. Cui L, Gao Y, Yu H, Li M, Wang B, Zhou T, Hu Q. Intraoperative Parathyroid Localization with Near-Infrared Fluorescence Imaging Using Indocyanine Green during Total Parathyroidectomy for Secondary Hyperparathyroidism. *Sci Rep.* 2017 Aug 15;7(1):8193. doi: 10.1038/s41598.017.08347-6.
 178. Thomas G, Solórzano CC, Baregamian N, Mannoh EA, Gautam R, Irlmeier RT, Ye F, Nelson JA, Long SE, Gauger PG, Magner A, Metcalf T, Shirley LA, Phay JE, Mahadevan-Jansen A. Comparing intraoperative parathyroid identification based on surgeon experience versus near infrared autofluorescence detection – A surgeon-blinded multi-centric study. *Am J Surg.* 2021 Nov;222(5):944-951. doi: 10.1016/j.amjsurg.2021.05.001.
 179. Kim SW, Lee HS, Ahn YC, Park CW, Jeon SW, Kim CH, Ko JB, Oak C, Kim Y, Lee KD. Near-Infrared Autofluorescence Image-Guided Parathyroid Gland Mapping in Thyroidectomy. *J Am Coll Surg.* 2018 Feb;226(2):165-172. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.10.015.
 180. McWade MA, Thomas G, Nguyen JQ, Sanders ME, Solórzano CC, Mahadevan-Jansen A. Enhancing Parathyroid Gland Visualization Using a Near Infrared Fluorescence-Based Overlay Imaging System. *J Am Coll Surg.* 2019 May;228(5):730-743. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.01.017.
 181. Kose E, Kahramangil B, Aydin H, Donmez M, Berber E. Heterogeneous and low-intensity parathyroid autofluorescence: Patterns suggesting hyperfunction at parathyroid exploration. *Surgery.* 2019 Feb;165(2):431-437. doi: 10.1016/j.surg.2018.08.006.
 182. Henegan J, McGrath S, Shah K, Bendinelli C. On the use of autofluorescence for detection of intrathyroidal parathyroid adenoma. *ANZ J Surg.* 2020 May;90(5):916-917. doi: 10.1111/ans.15425.
 183. Lang BH, Wong CK, Hung HT, Wong KP, Mak KL, Au KB. Indocyanine green fluorescence angiography for quantitative evaluation of in situ parathyroid gland perfusion and function after total thyroidectomy. *Surgery.* 2017 Jan;161(1):87-95. doi: 10.1016/j.surg.2016.03.037.
 184. Rudin AV, McKenzie TJ, Thompson GB, Farley DR, Lyden ML. Evaluation of Parathyroid Glands with Indocyanine Green Fluorescence Angiography After Thyroidectomy. *World J Surg.* 2019 Jun;43(6):1538-1543. doi: 10.1007/s00268.019.04909-z.
 185. Razavi AC, Ibraheem K, Haddad A, Saparova L, Shalaby H, Abdelgawad M, Kandil E. Efficacy of indocyanine green fluorescence in predicting parathyroid vascularization during thyroid surgery. *Head Neck.* 2019 Sep;41(9):3276-3281. doi: 10.1002/hed.25837.
 186. Zaidi N, Bucak E, Okoh A, Yazici P, Yigitbas H, Berber E. The utility of indocyanine green near infrared fluorescent imaging in the identification of parathyroid glands during surgery for primary hyperparathyroidism. *J Surg Oncol.* 2016 Jun;113(7):771-4. doi: 10.1002/jso.24240.
 187. Chakedis JM, Maser C, Brumund KT, Bouvet M. Indocyanine green fluorescence-guided redo parathyroidectomy. *BMJ Case Rep.* 2015 Sep 2;2015:bcr2015.521.1778. doi: 10.1136/bcr-2015-211778.
 188. Spartalis E, Ntokos G, Georgiou K, Zografos G, Tsourouflis G, Dimitroulis D, Nikiteas NI. Intraoperative Indocyanine Green (ICG) Angiography for the Identification of the Parathyroid Glands: Current Evidence and Future Perspectives. *In Vivo.* 2020 Jan-Feb;34(1):23-32. doi: 10.21873/invivo.11741.
 189. DeLong JC, Ward EP, Lwin TM, Brumund KT, Kelly KJ, Horgan S, Bouvet M. Indocyanine green fluorescence-guided parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2018 Feb;163(2):388-392. doi: 10.1016/j.surg.2017.08.018.
 190. Demirel K, Filiz Aİ. (2021). Paratiroid cerrahisinde intraoperatif lokalizasyon yöntemleri. In Kanat B.H., Ünal B. (Eds), Paratiroid Hastalıkları ve Cerrahisi (1st ed, pp.83-89). Ankara, Türkiye Klinikleri.
 191. Spartalis E, Ntokos G, Georgiou K, Zografos G, Tsourouflis G, Dimitroulis D, Nikiteas NI. Intraoperative Indocyanine Green (ICG) Angiography for the Identification of the Parathyroid Glands: Current Evidence and Future Perspectives. *In Vivo.* 2020 Jan-Feb;34(1):23-32. doi: 10.21873/invivo.11741.
 192. Di Meo G, Karampinis I, Gerken A, Lammert A, Pellicani S, Nowak K. Indocyanine Green Fluorescence Angiography Can Guide Intraoperative Localization During Parathyroid Surgery. *Scand J Surg.* 2021 Mar;110(1):59-65. doi: 10.1177/145.749.6919877581.
 193. Sound S, Okoh A, Yigitbas H, Yazici P, Berber E. Utility of Indocyanine Green Fluorescence Imaging for Intraoperative Localization in Reoperative Parathyroid Surgery. *Surg Innov.* 2019 Dec;26(6):774-779. doi: 10.1177/155.335.0615613450.
 194. Takeuchi S, Shimizu K, Shimizu K Jr, Akasu H, Okamura R. Identification of pathological and normal parathyroid tissue by fluorescent labeling with 5-aminolevulinic acid during endocrine neck surgery. *J Nippon Med Sch.* 2014;81(2):84-93. doi: 10.1272/jnms.81.84.
 195. Prosst RL, Weiss J, Hupp L, Willeke F, Post S. Fluorescence-guided minimally invasive parathyroidectomy: clinical experience with a novel intraoperative detection technique for parathyroid glands. *World J Surg.* 2010 Sep;34(9):2217-22. doi: 10.1007/s00268.010.0621-2.
 196. Suzuki T, Numata T, Shibuya M. Intraoperative photodynamic detection of normal parathyroid glands using 5-aminolevulinic acid. *Laryngoscope.* 2011 Jul;121(7):1462-6. doi: 10.1002/lary.21857.
 197. Tummers QR, Schepers A, Hamming JF, Kievit J, Frangioni JV, van de Velde CJ, Vahrmeijer AL. Intraoperative guidance in parathyroid surgery using near-infrared fluorescence imaging and low-dose Methylene Blue. *Surgery.* 2015 Nov;158(5):1323-30. doi: 10.1016/j.surg.2015.03.027.
 198. Hillary SL, Guillermet S, Brown NJ, Balasubramanian SP. Use of methylene blue and near-infrared fluorescence in thyroid and parat-

- hyroid surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2018 Feb;403(1):111-118. doi: 10.1007/s00423.017.1641-2.
199. Patel HP, Chadwick DR, Harrison BJ, Balasubramanian SP. Systematic review of intravenous methylene blue in parathyroid surgery. *Br J Surg.* 2012 Oct;99(10):1345-51. doi: 10.1002/bjs.8814.
 200. Candell L, Campbell MJ, Shen WT, Gosnell JE, Clark OH, Duh QY. Ultrasound-guided methylene blue dye injection for parathyroid localization in the reoperative neck. *World J Surg.* 2014 Jan;38(1):88-91. doi: 10.1007/s00268.013.2234-z.
 201. Hacıyanlı M, Koruyucu MB, Erdoğan NK, Dere O, Sarı E, Kumkumoğlu Y, Tavusbay C, Kamer E. Successful Localization of Abnormal Parathyroid Gland Using Ultrasound-Guided Methylene Blue Dye Injection in the Reoperative Neck. *Indian J Surg.* 2015 Dec;77(-Suppl 3):1094-7. doi: 10.1007/s12262.014.1172-9
 202. Harari A, Sippel RS, Goldstein R, Aziz S, Shen W, Gosnell J, Duh QY, Clark OH. Successful localization of recurrent thyroid cancer in reoperative neck surgery using ultrasound-guided methylene blue dye injection. *J Am Coll Surg.* 2012 Oct;215(4):555-61. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.06.006.
 203. Zhang D, Wang T, Dionigi G, Fu Y, Zhang J, Zhao Y, Li J, Sun H. Application of Carbon Nanoparticles in Endoscopic Thyroidectomy via Bilateral Areola Approach: Total Thyroidectomy Plus Central Lymph Node Dissection. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2019 Aug;29(8):1038-1041. doi: 10.1089/lap.2019.0102.
 204. Shi C, Tian B, Li S, Shi T, Qin H, Liu S. Enhanced identification and functional protective role of carbon nanoparticles on parathyroid in thyroid cancer surgery: A retrospective Chinese population study. *Medicine (Baltimore).* 2016 Nov;95(46):e5148. doi: 10.1097/MD.000.000.0000005148.
 205. Chen J, Zhou Q, Feng J, Wang J. Combined use of a nanocarbon suspension and ^{99m}Tc-MIBI for the intra-operative localization of the parathyroid glands. *Am J Otolaryngol.* 2018 Mar-Apr;39(2):138-141. doi: 10.1016/j.amjoto.2017.12.008.
 206. Cox M.D., Stack Jr B.C. (2017). Minimally Invasive Radioguided Parathyroidectomy. In Stack, Jr. B.C., Bodenner D.L. (eds), *Medical and Surgical Treatment of Parathyroid Diseases* (pp.181-201). Little Rock, Springer.
 207. You CJ, Zapas JL. Diminished dose minimally invasive radioguided parathyroidectomy: a case for radioguidance. *Am Surg.* 2007 Jul;73(7):669-72; discussion 673.
 208. Formánek M, Dedek V, Koláček M, Havel M, Zeleník K, Komínek P. Individualised Timing of Radio-Guided Parathyroidectomy Using Multi-Phase SPECT/CT Increases In Vivo Sensitivity and Accuracy and Reduces Operating Time: A Randomised Clinical Trial. *Diagnostics (Basel).* 2021 Apr 9;11(4):677. doi: 10.3390/diagnostics11040677.
 209. Pitt SC, Panneerselvan R, Sippel RS, Chen H. Radioguided parathyroidectomy for hyperparathyroidism in the reoperative neck. *Surgery.* 2009 Oct;146(4):592-8; discussion 598-9. doi: 10.1016/j.surg.2009.06.031.
 210. Inabnet WB 3rd, Kim CK, Haber RS, Lopchinsky RA. Radioguidance is not necessary during parathyroidectomy. *Arch Surg.* 2002 Aug;137(8):967-70. doi: 10.1001/archsurg.137.8.967.
 211. 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 J Surg.* 2002 Aug;26(8):914-20. doi: 10.1007/s00268.002.6618-8.
 212. Murphy C, Norman J. The 20% rule: a simple, instantaneous radioactivity measurement defines cure and allows elimination of frozen sections and hormone assays during parathyroidectomy. *Surgery.* 1999 Dec;126(6):1023-8; discussion 1028-9. doi: 10.1067/msy.2099.101578.
 213. Desiato V, Melis M, Amato B, Bianco T, Rocca A, Amato M, Quarta G, Benassai G. Minimally invasive radioguided parathyroid surgery: A literature review. *Int J Surg.* 2016 Apr;28 Suppl 1:S84-93. doi: 10.1016/j.ijso.2015.12.037.
 214. McGreal G, Winter DC, Sookhai S, Evoy D, Ryan M, O'Sullivan GC, Redmond HP. Minimally invasive, radioguided surgery for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2001 Dec;8(10):856-60. doi: 10.1007/s10434.001.0856-0.
 215. Chen H, Mack E, Starling JR. Radioguided parathyroidectomy is equally effective for both adenomatous and hyperplastic glands. *Ann Surg.* 2003 Sep;238(3):332-7; discussion 337-8. doi: 10.1097/01.sla.000.008.6546.68794.9a.
 216. Friedman M, Gurpinar B, Schalch P, Joseph NJ. Guidelines for radioguided parathyroid surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Dec;133(12):1235-9. doi: 10.1001/archotol.133.12.1235.
 217. Jaskowiak NT, Sugg SL, Helke J, Koka MR, Kaplan EL. Pitfalls of intraoperative quick parathyroid hormone monitoring and gamma probe localization in surgery for primary hyperparathyroidism. *Arch Surg.* 2002 Jun;137(6):659-68; discussion 668-9. doi: 10.1001/archsurg.137.6.659.
 218. İlgan S, Ozbas S, Bilezikci B, Sengezer T, Aydin OU, Gursoy A, Kocak S. Radioguided occult lesion localization for minimally invasive parathyroidectomy: technical consideration and feasibility. *Nucl Med Commun.* 2014 Nov;35(11):1167-74. doi: 10.1097/MNM.000.000.0000000188.
 219. Dalcı K, Topal U, Ünal AG, Eray İC, Yalav O, Güney İB, Sakman G. Is radioguided occult lesion localization (ROLL) an effective and reliable method in thyroid cancer and parathyroid redo surgery? *Ann Ital Chir.* 2019 Nov 19;8:S0003469X19031464. Epub ahead of print.
 220. Saylam G. (2021). Paratiroid bezi ve hastalıkları. In Korkmaz M.H., Önerci M. (Eds), *Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi – Baş Boyun Cerrahisi* (2nd ed, pp.239-248). Ankara, Güneş Kitapevleri.
 221. İlgan S, Öztürk E, Yıldız R, Emer O, Ayan A, Görgülü S, Alagöz E, Devci S, Özgüven MA, Tufan T. Combination of preoperative

ultrasonographic mapping and radioguided occult lesion localization in patients with locally recurrent/persistent papillary thyroid carcinoma: a practical method for central compartment reoperations. *Clin Nucl Med.* 2010 Nov;35(11):847-52. doi: 10.1097/RLU.0b013e3181f48403.

222. Urkan M, Peker YS, Ozturk E. Minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2019 Apr-Jun;15(2):182-186. doi: 10.4183/aeb.2019.182.

PARATİROİD HASTALIKLARININ CERRAHİ DIŞI ABLASYON TEDAVİLERİ

■ Berna EVRANOS ÖĞMEN¹
■ Bülent ÇEKİÇ²

Giriş

Primer hiperparatiroidinin (PHPT) küratif tedavisi, patolojik paratiroid dokusunun cerrahi olarak çıkarılmasıdır (1). Ameliyat endikasyonlarını karşılayan hastalara öncelikli olarak paratiroidektomi önerilir. Ameliyat iki taraflı boyun eksplozasyonu, minimal invaziv cerrahi veya robotik/endoskopik yaklaşımlar gibi çeşitli yöntemlerle yapılabilmektedir. Deneyimli bir paratiroid cerrahı tarafından yapıldığında hastaların %95-98'inde küratifdir (2). Cerrahi; hemoraji, yara enfeksiyonları, rekürren laringeal sinir (RLN) hasarı, persistan hipoparatiroidi ve hipokalsemi gibi komplikasyonlara neden olabileceğinden yüksek riskli bir işlemdir (3). Gelişmiş cerrahi tekniklere rağmen cerrahi tedaviyi reddeden ya da ameliyat için uygun olmayan hastalar vardır veya bazı hastalarda cerrahi başarısız olabilmektedir (4,5). Maalesef en tecrübeli ellerde bile persistan PHPT hastaların %4.7'sinde görülebilir (6). Bu nedenlerle cerrahi tedaviye alternatif tedaviler araştırılmıştır. Medikal tedaviler etkili olabilir, ancak genellikle uzun süreli kalıcı hiperkalsemi kontrolüne yol açmaz ve ömür boyu tedavi gerektirir (7).

Alkol ablasyonu (EA), 1980'lerde ilk yayınlanan çalışmalarla birlikte uzun süredir kronik böbrek yetmezlikli ve sekonder HPT'li (SHPT) hastalarda, paratiroid hiperplazisinin skleroterapisinde kullanılmaktadır (8,9). EA, nonfonksiyone semptomatik paratiroid kistlerinin (PK) tedavisinde, aspirasyon sonrası rekürrens gelişen hastalarda tiroid kistleriyle benzer şekilde etkilidir. PHPT tedavisi için ilk kullanılan görüntü eşliğinde minimal invaziv tedavi seçeneği alkolle kimyasal ablasyondur (10). Ancak alkol enjeksiyonunun başarı oranının, paratiroid tümörünün boyutu ve takip süresi ile ters orantılı olduğu, ağrı, vokal kord hasarı ve sonrasında gerekebilecek bir operasyon için sıkıntı oluşturacak çevre dokuda fibrozis yaptığı anlaşılınca bu yaklaşımdan uzaklaşmıştır (8,11,12).

Termal ablasyon yöntemleri önemli minimal invaziv tedavi seçeneklerini oluşturur ve cerrahi dışı ablasyon seçeneklerini oldukça genişletmiştir. Karaciğer tümörlerinde, böbrek tümörlerinde ve tiroid nodüllerinde etkili ve güvenli bir tedavi olduğu kanıtlanmış, cerrahinin alternatifi olmuştur (13-15). Şimdiye kadar, mikrodalga ablasyon,

¹ Doç. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., evranosberna@gmail.com

² Doç. Dr. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Girişimsel Radyoloji Kliniği, bulend71@yahoo.com

radyofrekans ablasyon, lazer ablasyon ve yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrasonografi (US) gibi termal ablasyon yöntemleri kullanılmıştır (13,16-19). Cerrahi tedaviye kıyasla termal ablasyon, kolay tolere edilebilir, daha az komplikasyonlu, daha kısa hastanede yatış ve iyileşme süresiyle nispeten basit bir prosedürdür (20). Bennedbaek ve ark.'ın paratiroid adenomun tedavisinde lazer ablasyonunu kullandıklarını gösterdikleri ilk yayından bu yana yirmi yıldan fazla süredir termal tedaviler paratiroid hastalıklarının tedavisinde uygulanmaktadır (21).

İlk boyun eksplorasyonunun ardından persistan veya rekürren hiperparatiroidizmi olan hastalarda, mediastinal paratiroid bezi saptanma ihtimali genel popülasyondan daha yüksektir. Bu hastaların yaklaşık %20'sinde mediastinal paratiroid adenomları mevcuttur (22, 23). Bu mediastinal bezlerin çoğu servikal insizyonla çıkarılabilir, ancak çok az bir kısmında median sternotomi gerekir (23, 24). 1970'lerden beri mediastinal paratiroid adenomları, sternotomi yapmaktan kaçınmak için, kontrast madde ile başarıyla ablate edilebilmektedir (25, 26).

HPT'de cerrahi dışı ablasyon modalitelerinin ana sınırlamasını histopatolojik tanının olmaması oluşturmaktadır. Paratiroid kanseri tanısı dışlanmaya çalışılmalıdır. Paratiroid kanseri çok nadir görülen bir durumdur ve klinik olarak paratiroid adenomu ile paratiroid kanseri arasında ayırım yapmak zordur (27). Belirgin şekilde yükselmiş paratiroid hormon (PTH) seviyesi, şiddetli hiperkalsemi, yükselmiş alkalen fosfataz (ALP) seviyeleri (>300 IU/L) veya büyük boyutlu bir tümör (>3 cm) paratiroid kanseri için öngörücü faktörlerdir (27). Klinik olarak paratiroid malignitesi şüphesi olan hastalarda, paratiroid bezinin cerrahi dışı ablasyonu yapılmamalı ve potansiyel olarak malign lezyonun çıkarılması ve histopatolojik tanı için cerrahi tedavi düşünülmelidir.

Bu bölümde paratiroid hastalıklarının cerrahi dışı ablasyon tedavilerinden ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

Alkol Ablasyon Tedavisi

Alkol dokuya perkütan olarak enjekte edildiğinde, birkaç dakika içinde koagülasyon nekrozu ve küçük damar trombozu gelişir, nihayi olarak dokuda skleroza neden olur (28-30). Eskiden hepatosellüler karsinom, karaciğer ve böbrek kistlerinin skleroterapisi için önerilen EA (31-33), 1980'lerden sonra kronik böbrek yetmezlikli paratiroid hiperplazili hastalarda da uygulanmaya başlanmıştır (8). Şimdilerde paratiroid lezyonlarının EA'sı çok nadiren tercih edilmekle birlikte esas olarak iki klinik durumda uygulanmaktadır. Nonfonksiyone büyük semptomatik PK'lerin (34-36) ve SHPT olan hastaların hiperfonksiyone paratiroid bezlerinin skleroterapisinde kullanılır (37-40). EA cerrahiye göre daha az maliyetli, daha az invazivdir, daha az kapsamlı hazırlık gerektirir ve cerrahinin olağan risklerini azaltır (41).

Alkol Ablasyon Yöntemi

İşlem poliklinik şartlarında yapılır. Hasta supin pozisyonda boyun hiperekstansiyonda yatırılır. İşlemin girişimsel her aşaması eş zamanlı US eşliğinde yapılır. Boyun cildi dezenfekte edildikten sonra az miktarda lokal anestetik (%2'lik lidokain) subkutan dokulara enjekte edilir. Alkolü enjekte etmek için 23-25 gauge (G) bir iğne kullanılır. Lokal anestetik kullanımı, ince iğneler kullanıldığında şart değildir, ancak kullanımı hastanın konforunu artırır. İşlem PK'ye yapılacaksa, önce kist aspire edilir, sonra %95-99 alkol enjekte edilir. Eğer işlem paratiroid adenomu ya da hiperplazisi nedeniyle yapılıyorsa aspirasyon yapılmadan alkol direk enjekte edilir. PK için aspire edilen sıvının yaklaşık %50'si kadar (42), adenomlar için adenomun vaskülaritesi ve boyutuna göre 3-6 mL alkol (43) verilir. Alkol lezyon içindeki yayılımına göre farklı kadranlara enjekte edilebilir. Alkol enjeksiyonunu takiben tipik olarak hipoeoik paratiroid dokusunda hiperekojen bir görünüm elde edilir. Yaklaşık bir dakika sonra bu hiperekojenite azalır ve iğne ucunun tekrar rahat görülmesi sağlanır. İğne geri çekilirken, iğne ucunda kalan etanolün cilt altı doku ile teması sonucunda olabilecek ağ-

rıyı azaltmak için iğneyi çekmeden önce iğne içini ve iğne ucunu sıvayacak kadar %0.9 NaCl ile iğne içinin yıkanması önerilir. İğne çekilip işlem bittikten sonra hasta 30 dakika gözlemlenir. Eş zamanlı US'de alkolün lezyon dışına kaçtığı gözlemlenir veya hasta ciddi ağrıdan şikayet ederse işlem hemen sonlandırılmalıdır. Solid paratiroid lezyonları genellikle birden fazla (3-5) seans gerektirir. Alkol, dikkatlice ve yavaşça enjekte edilmelidir, çevre dokulara yayılırsa fibrozis ve RLN'de kimyasal hasar gelişme riski yüksektir.

Alkol Ablasyonunun Sekonder Hiperparatiroidizmde Kullanımı

EA, 1980'lerden beri uzun süredir kronik böbrek yetmezlikli SHPT hastalarında, paratiroid hiperplazisinin skleroterapisinde kullanılmaktadır (8,9). Cerrahi sonrası rekürrens SHPT'li hastalarda fazladır (37,38).

Fletcher ve ark., 22 SHPT'li hastaya EA uygulamıştır (44). Bez başına ortalama 1.8 ± 1.4 enjeksiyondan sonra EA uygulanan 22 hastanın 11'inde intakt PTH'da (iPTH) $> \%30$ azalma sağlanmıştır. Diğer 11 hastada her bir bez için 2.5 ± 1.3 kez EA yapılmasına rağmen iPTH'da anlamlı bir düşme olmamıştır. Schamp ve ark., SHPT'si olan 7 kronik diyaliz hastasına tek seans EA yapmıştır (45). 3 yıllık takip süresince, majör bir komplikasyon gelişmeden, ek medikal tedaviyle tüm hastaların kalsiyum ve PTH değerleri normal sınırlarda takip edilmiştir. Birkaç çalışma grubu, cerrahiden kaçınmak için olabilecek bu yaklaşımı değerlendirmiştir; sonuçlar değişkendir, bazı merkezlerde sonuçlar iyidir ve deneyimli operatörlerle komplikasyon riski düşüktür, cerrahi riski yüksek olan bir hasta için paratiroidektomiyle karşılaştırınca uygun bir alternatif gibi durmaktadır (9, 46).

1998 yılında Japonya'da 600'den fazla hastaya SHPT nedeniyle EA yapılmıştır (47). Ancak o zamanlarda hasta seçimi, ablate edilecek bezlerin seçimi, EA prosedürü ve EA sonrası medikal tedavi standardize edilmemiştir. Ayrıca, RLN felci gibi komplikasyon gelişiminde, muhtemelen EA prosedür farklılıkları ve operatör yeteneklerine

bağlı, önemli bir varyasyon vardır. Bu nedenle etkinliği arttırmak ve yan etkileri minimize etmek için 2003 yılında Japon Paratiroid Girişim Derneği kronik diyaliz hastalarında EA rehberi yayınlamıştır (47). Bu rehberde EA endikasyonları, kontrendikasyonları, teknikleri ve işlem sonrası takip gibi bilgilerden bahsedilmiştir. 2004 yılında Japonya'da sağlık güvencesi EA tedavisini SHPT tedavisi için ödemeyi kabul etmiştir, böylece kullanımı artmıştır. Sinakalsetin 2007'de onayına kadar SHPT için EA yapılan hasta sayısı artmaya devam etmiştir. Bu süreçte birçok hastaya paratiroidektomiye alternatif olarak EA yapılmıştır. Sonrasında aslında SHPT tedavisi için EA'nın beklenmeyen sonuçlara neden olduğu görülmüştür. RLN hasarı gibi kritik komplikasyonlara ve ciddi doku yapışıklıklarına neden olduğu fark edilmiştir. Bu nedenle cerrahlar artık SHPT tedavisinde EA yapılmasını tercih etmemektedir.

Tahmin edilebileceği gibi işlem operatör bağımlıdır ve önemli komplikasyon riski vardır. Hastaların tümü anatomik olarak tam uygun değildir, en iyi sonuçlar genellikle önemli ölçüde büyümüş paratiroid bezleri olan hastaların yalnızca bir kısmında görülür (46, 48). EA başarısız olursa sonrasında eksplorasyon cerrahisi çok daha zor olabilmektedir (44). EA tedavisi, öncelikli olarak PTH düzeyleri (300-1500 pg/mL) belirgin yüksek, dörtten daha az (1-2) sayıda büyümüş hiperplastik paratiroid bezleri olan, medikal tedaviye dirençli, cerrahi açıdan yüksek riskli olup termal tedavilere ulaşamayan hastalarda düşünülebilir (49).

Alkol Ablasyonunun Paratiroid Kistlerinde Kullanımı

Paratiroid kaynaklı kistik lezyonlar embriyolojik kökenli, aslında çok da nadir olmayan, genellikle fonksiyonel olarak sessiz PK'dir (50, 51). PK, paratiroid hastalıklarının %0.5'ini ve tüm kistik boyun lezyonlarının %1'ini oluşturur (52, 53). PK fonksiyone ve nonfonksiyone olmak üzere ikiye ayrılır. Fonksiyone PKler PHPT'ye neden olurlar ve cerrahi ile tedavi edilirler (53-55). Nonfonksi-

yone PKler gerçek kistlerdir ve sıklıkla asemptomatikler, ancak büyük olanlar boyunda şişkinlik, disfaji, ağrı, trakeal bası ve RLN felci yapabilir (51, 52, 54, 56).

US eşliğinde yapılan basit aspirasyon nonfonksiyone PK için tanısaldır (57). Bu kistlerden aspire edilen sıvı genellikle berrak ve renksizdir (52, 57). Aspire edilen sıvıdan ölçülen artmış PTH düzeyi PK için belirleyicidir, ancak artmış PTH düzeyleri kistin fonksiyon durumunu belirleyemez (52, 54, 58, 59).

Tiroid loblarının altında ve kısmen üst mediastende yer alan PKler, derin konumları nedeniyle genellikle bir boyun US veya bilgisayarlı tomografi (BT) taraması sırasında tesadüfen bulunur ve sıklıkla başlangıçta hacimli tiroid kistik nodülleri olarak yanlış teşhis edilir (55, 60). Semptomatik olan büyük kistler tedavi gerektirir. Semptomatik nonfonksiyone PKlerin tanı ve tedavisinde basit aspirasyon ilk seçenek tedavi yöntemidir. Bazı çalışmalar PKlerin yalnız aspirasyonla %33-%92 başarı oranlarıyla tedavi edilebildiğini göstermiştir (34, 51, 57, 61, 62). Tekrarlayan kistleri olan hastalarda tekrar aspirasyon, cerrahi eksizyon, sklerozan ajanlarla (tetrasiklin) tedavi veya EA uygulanmıştır (55, 57, 59, 63-65). Tetrasiklin ve alkol gibi cerrahi dışı tedaviler sınırlı sayıda vaka serilerinde bildirilmiştir (51, 55, 57, 62-66). Sung ve ark., 12 nonfonksiyone PK hastasında (en büyük seri) yalnız tek başına aspirasyonla %33 başarı oranı sağlamıştır (34). Rekürren kistlerde reaspirasyon etkili olmamıştır, EA ile bu hastalar majör komplikasyon gelişmeden başarıyla tedavi edilmiştir. Yakın zamanda, Baek ve ark., 8 nonfonksiyone PK hastasına EA tedavisi uygulamıştır ve tedavi başarısı %100'e ulaşmıştır (42). İşlem başarısında operatörün deneyimi önemlidir.

Alkol Ablasyonunun Primer Hiperparatiroidizmde Kullanımı

Primer HPT tedavisinde alkol enjeksiyonu ile ilgili yeterli klinik çalışma yoktur, bazı vaka raporları ve hayvan çalışmaları yayınlanmıştır. Yazdani ve ark., cerrahi için uygun olmayan 39 paratiroid

adenomlu hastaya alkol ablasyon tedavisi uygulamıştır (43). 1 yıllık takip süresince, hastaların %85'inde hiperparatiroidi kontrol altına alınmıştır (serum kalsiyum, PTH ve adenom hacminde anlamlı azalma). Verges ve ark., cerrahi açıdan kontraendikasyonu olan 31 hastada, paratiroid adenomlarının alkol ablasyonunun 5 yıllık takip süresince hastaların %64,5'inde etkili (normal kalsiyum ve normal PTH değerleri) olduğunu göstermişlerdir (67). Bunlara karşın Harman ve ark. 36 PHPT'li hastada EA uygulamış ve 16 aylık takip sonucunda hiperkalseminin hastaların %67'sinde yeniden geliştiğini ve %5.5'inde RLN hasarı geliştiğini bildirmiştir (68).

Cappelli ve ark., alkol sızıntısı riskini azaltmak için 2 hastada değiştirilmiş bir EA tekniği uygulamıştır (69). Lezyonun merkezine alkol enjeksiyonundan önce çevrede fibrotik bir bölge oluşturmak amacıyla paratiroid lezyonunun tüm çevresine tekrarlayan alkol mikro enjeksiyonları yapmıştır. Komplikasyon gelişimi azalmış ve 45 aylık takipte PTH ve kalsiyum değerleri normal sınırlarda seyretmiştir. Shenoy ve ark., bir vakaya radyofrekans ablasyonu sonrasında alkol ablasyonu uygulamıştır (70). Adenom boyutunda ve PTH düzeyinde belirgin bir azalma izlenmiştir. Montenegro ve ark., rezeke edilemeyen paratiroid karsinomu olan bir vakada 2 kez yapılan alkol enjeksiyonuyla normal değerlere gelme de kalsiyum ve PTH değerlerinde anlamlı düşüşler olduğunu bildirmiştir (71).

Sonuç olarak, PHPT'ye neden olan paratiroid adenomlarında EA tedavisi, yalnız cerrahi kontraendike ya da yüksek riskli olan hastalarda uygulanmalıdır (68, 72). Hiperparatiroidizmin uzun süreli kontrolü için EA ile en iyi sonuçlar tek paratiroid bezi olan hastalarda elde edilmiştir (9, 44).

Paratiroid adenomlarının EA tedavisi sıklıkla çok sayıda ablasyon seansı gerektirmektedir. Son zamanlardaki çalışmalarda eski çalışmalara göre ve operatörün deneyiminin arttığı durumlarda işlemin daha başarılı olabildiği görülmektedir. Hepatoselüler karsinomun tedavisi için kimyasal ablasyondan termal ablasyon yöntemlerine nihai geçişe benzer bir şekilde (73), artık HPT ablasyo-

nu için de radyofrekans ve mikrodalga ablasyon daha etkili alternatif ablasyon teknikleri olarak önerilmektedir.

Alkol Ablasyonunun Komplikasyonları

Alkol ablasyonu, RLN hasarı (68), geçici disfonji, hipokalsemi ve periglanduler fibrozis (41, 74, 75) gibi az sayıda komplikasyon bildirilmiştir. Yayınlanan serilerde sıklıkla major komplikasyon (kalıcı ses kısıklığı, enfeksiyon, dirençli ağrı, özofageal hasar, veya trakeal hasar) bildirilmemiş olmasına rağmen, trakeoözofageal olukta bulunan laringeal sinire yakınlığı nedeniyle kist dışına alkol sızıntısını önlemek için dikkatli olunmalıdır. Fletcher ve ark.'ın, SHPT hastalarda yaptığı bir çalışmada 2 hastada laringeal sinir hasarı kalıcı olmuştur (44). Genellikle iğne kistten çıkarılırken hafif bir ağrı olur ve birkaç dakika içinde kendiliğinden geçer. 5 mm'den küçük paratiroid lezyonları alkol ekstrevasiyon riskinin yüksek olması nedeniyle EA için uygun görülmemektedir (44).

Sung ve ark. (34), transistmik yaklaşım olarak bilinen bir teknik kullanarak, yeterli normal tiroid parankimi içinden iğnenin yerleştirilmesinin tiroid kistlerinin tedavisinde etanol sızıntısını en aza indirebileceğini öne sürmüştür. Bu yöntem ayrıca etanol sızıntısını önlemek ve potansiyel olarak komplikasyonları azaltmak için PK'lerin tedavisinde de kullanılabilir (42).

Termal Ablasyon Tedavileri

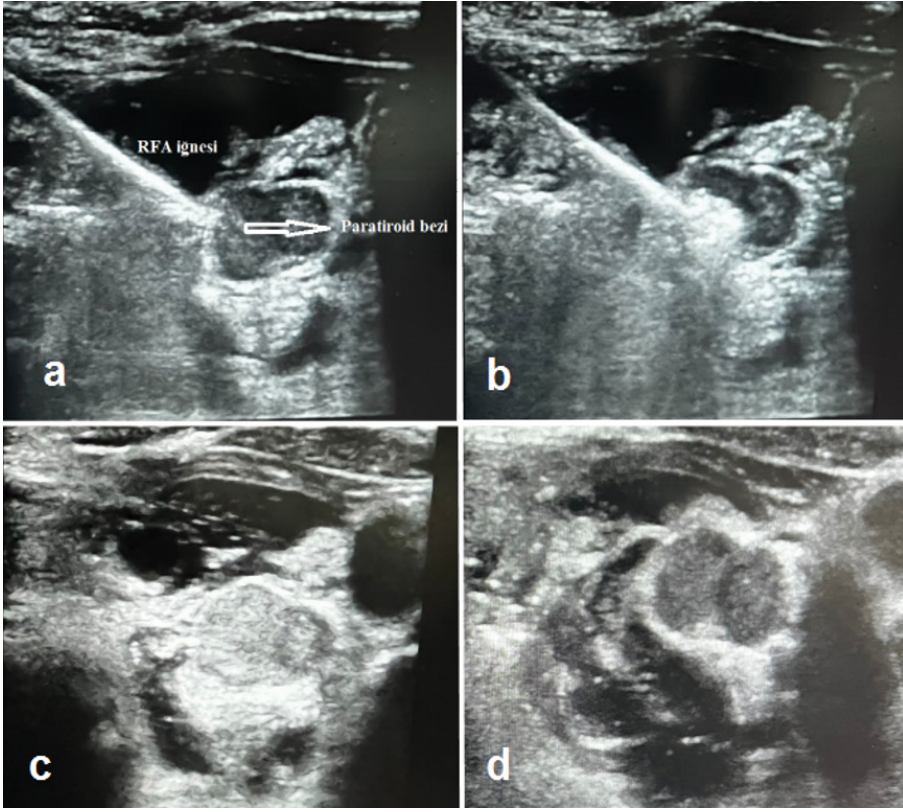
Termal ablasyon tedavileriyle doku sıcaklığı 60-100 °C'ye çıkarılır. Bu sıcaklık, paratiroid bezindeki hücreleri dehidrate etmek, hücrelerdeki proteini denatüre etmek ve hücreleri koagüle edip nekrotize etmek için yeterlidir.

Termal ablasyon önemli bir minimal invaziv tedavi yöntemidir ve cerrahi dışı minimal invaziv tedavi seçeneklerini genişletmiştir. Karaciğer kanseri, böbrek kanseri ve tiroid nodüllerinin tedavisinde güvenli ve etkili olduğu gösterilmiş ve bu alanlarda cerrahiye alternatif olmuştur (13-15). Mikrodalga ablasyonu (MWA), radyofrekans

ablasyonu (RFA), lazer ablasyonu (LA) ve yüksek yoğunluklu odaklanmış US gibi çeşitli termal ablasyon seçenekleri vardır (13, 16-19). Cerrahi tedaviye kıyasla, termal ablasyon nispeten basit bir prosedür olmaya devam etmektedir, hastalar için kolay tolere edilebilir, daha az komplikasyon, daha kısa hastanede yatış ve iyileşme süresi vardır (20).

Termal Ablasyon Tedavi Yöntemleri

Termal tedaviler için hastane yatışı gerekmemektedir, poliklinik şartlarında yapılır. Hasta sırtüstü yatırılarak boyun hiperekstansiyona getirilir. Boyun dezenfekte edilir. Ablasyon için kullanılacak giriş yoluna ve subkutan dokulara %2'lik lidokain lokal anestezi için enjekte edilir. Daha kalın iğneli olan MWA ve RFA işleminden önce subkutan dokuya 2 mm uzunluğunda bir insizyon açılır. Termal tedaviler genellikle hafif sedasyon ve lokal anestezi altında gerçekleştirilir. Paratiroid bezini, önemli komşu dokulardan (özofagus, trakea, karotis arter ve RLN) ayırıp termal hasarı engellemek için, US eşliğinde sürekli sıvı enjeksiyonu (%5 dekstroz ya da serum fizyolojik) yapılarak hidrodiseksiyon sağlanır. Paratiroid nodülü, etrafındaki önemli yapılardan en az 5 mm uzak tutulabilmelidir (76, 77). Ek olarak önemli komşu dokulara zarar vermeyi azaltmak için iğnenin transistmik olarak yerleştirilmesi önerilir. Ablasyonun her aşamasında pozisyonu belirlemek için US kullanılır. Paratiroid lezyonlarını boyuta göre tamamen ablate edebilmek için MWA ve RFA tedavileri için "hareketli atış" veya sabit ablasyon metodu kullanılır. Genel olarak 1 cm'den büyük lezyonlar için hareketli atış teknolojisi, 1 cm'den küçük lezyonlar için sabit ablasyon teknolojisi kullanılır. LA metodunda ise sabit iğne birkaç kez geri çekilerek tüm alan ablate edilebilir. Ablasyondan hemen sonra US ile görüntüleme ablate edilen bölgede hiperekojenite (buharlaşmaya bağlı oluşur) geliştiği görülür (Şekil 1). Takipte bu lezyonlar tekrar hipoekoik özellik kazanır. Fiber ya da iğneler ilk başta nodülün en dip kısmına yerleştirilir ve ablasyon sağlandıkça proksimale doğru hareket ettirilir. Bezin tamamı hiperkoik mikrobarcıklarla dolduğunda işlem sonlandırılır.



Şekil 1. a) Hiperekoik termal ablasyon iğnesi ve sağ tiroid lojunda hipoekoik paratiroid bezi, **b)** Termal ablasyon sırasında hiperekoik mikrokabarcıklar gelişir, **c)** Bezin tamamı hiperekoik mikrokabarcıklarla dolduğunda işlem sonlandırılır, **d)** Takipte bu lezyonlar tekrar hipoekoik özellik kazanır

ılır. Ablasyondan sonra birkaç adenomatoz paratiroid hücrenin bile kalmış olması ablasyonun suboptimal olduğunu ve daha fazla tedavi seansı gerektireceğini gösterir. Bu nedenle paratiroid adenomunun periferinin tamamen ablate olması marjinal tekrar büyümenin engellenmesi açısından önemlidir.

Tüm işlem sırasında hastalar ses değerlendirilmesi için aralıklı konuşur. Tedavi bittikten sonra kanama komplikasyonunu minimize etmek için 15 dakika hafifçe kompresyon yapılır. 1-2 saat boyunca hasta herhangi bir komplikasyon gelişimi açısından izlenir. Komplikasyon izlenmezse hasta taburcu edilir.

SHPT'li hastalarda işlemler görüntüleme yöntemlerine göre önceden saptanmış olan birden fazla bez için yapılmalıdır. Bilateral paratiroid adenomu olan ya da SHPT'li hastalarda kontralateral taraf ablasyonu sadece US'de vokal kord hareketi normal olduğunda ve bir taraf ablasyondan

sonra ses değişikliği olmadığında yapılmalıdır; aksi halde işlem sonlandırılmalı ve RLN fonksiyonu düzelene kadar ikinci seansa ara verilmelidir (78-80).

Mediastinal veya retrotrakeal yerleşimli paratiroid bezlerinin ultrasonografik olarak görüntülenmesi zordur. Bu nedenle, US ile lokalizasyonu saptanamayan paratiroid bezlerinde US eşliğinde termal ya da alkol tedavileri gerçekleştirilemez. Bazen tek seans termal ablasyonla yeterli ablasyon sağlanamayabilir (81). Özellikle küçük paratiroid lezyonları olan hastalarda bu tedavilerle daha fazla fayda sağlanabilmektedir (82).

Lazer Ablasyon Yöntemi

Lazer odaklanmış bir ışık demetidir. Dokuya bir optik fiber yerleştirildikten sonra, lazer ışık kaynağı tarafından yayılan fotonlar, ısıyı optik fiberin ucuna yoğunlaştırır.

LA işlemi için farklı yöntemler bulunmaktadır.

Bazı merkezlerde çoklu fiber işlemi tercih edilirken bazı merkezlerde tekli fiber kullanılmaktadır. Ayrıca kullanılan lazer kaynağı farklı olabilir. Genel olarak kullanılan iki farklı lazer kaynağı vardır. Bunlardan biri Nd:YAG lazeri (1.064 nm), diğeri ise Galyum-Aliminyum-Arsenid (GaAlAs) (810 nm) lazeridir. US rehberliğinde lezyon boyutuna göre seçilen bir veya daha fazla iğne ile lezyona girilir. Eğer birden çok iğne kullanılacaksa aralarında en az 1 cm uzaklık olmalıdır.

Adenoma en uzun eksenini boyunca bir veya iki 21 gauge (G) iğne US eşliğinde yerleştirilir. 300-400 µm optik fiber, iğnenin lümeninden geçirilir ve fiberin en az 5 mm kısmı ortaya çıkacak şekilde iğne geri çekilir. Böylece fiberin doku ile direkt teması sağlanır. Ultrasonla fiberin konumu doğrulandıktan sonra, lazer enerjisi verilir ve her fiber için ayrıca kontrol edilir. Lazer ışınları 3-5 W'lık güç ile verilir. Adenomun boyutuna göre geri çekerek yakma işlemi birkaç kez yapılabilir.

Diğer termal ablasyon yöntemleriyle karşılaştırıldığında, bu yöntemin temel avantajları ince iğne kullanımı, düşük güç, konsantre enerji, esnek çalışabilme ve isabetli konumlandırılabilir (83).

Radyofrekans Ablasyon Yöntemi

Radyofrekans ablasyon işlemi, bir radyofrekans jeneratörü, peristaltik pompa ve 17-19 G monopolar modifiye içten ısınan 0.38, 0.5, 0.7 veya 1 cm aktif uçlu elektrotlar kullanılarak yapılır. Komplikasyon gelişimini azaltmak için paratiroid adenomlarında tiroid nodüllerine göre daha düşük güç çıkışı ve daha küçük aktif uç önerilir. Kapalı devreyi sağlayabilmek için 2 adet topraklama pedi hastanın kalçalarına yerleştirilir. Ablasyon iğnesi US eşliğinde paratiroid bezine yerleştirilir. Kullanılan aktif uç ve tedavi edilen adenomun boyutuna göre 10-70 W enerji verilir.

Mikrodalga Ablasyon Yöntemi

Mikrodalga bir tür elektromanyetik dalgadır. Dokulara etki ettiğinde, dokunun polar molekülleri, ısı üretmek için mikrodalga elektrik alanının etkisi altında yüksek bir hızda döner. Ayrıca polarize parçacıklar mikrodalganın elektrik alanı altın-

da hareket eder ve parçacıklar sürekli çarpışarak kinetik enerjiyi ısı enerjisine dönüştürür, bu da lezyonların yüksek miktarda ısı nedeniyle anında koagülasyonuna ve nekrotize olmasına neden olur (84).

US rehberliğinde 16-17 G mikrodalga anten, ponksiyon yolu üzerindeki ve paratiroid lezyonunun etrafındaki (örn. karotid arter, tiroid arteri vb.) kan damarlarından kaçınılarak hedef paratiroid bezine yerleştirilir. Ablasyon gücü, her mikrodalga uygulaması için 20-40 W'dur ve her alan 12-25 saniye ablate edilir.

Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrasonografi Ablasyon Yöntemi

Yüksek Yoğunluklu Odaklanmış Ultrasonografi (HIFU), bir tür üç boyutlu konformal terapidir. Hedefi yok etmek için çevreleyen sağlıklı dokuya zarar vermeden odaklanmış US enerjisi kullanır. Invivo, US eşliğinde eksternal mekanik hareketle bir noktadan, yüzeyden veya vücuttan bir bölüme kesmek için kullanılır (85). Yüksek yoğunluklu US dokularda yayıldığında, doku tarafından sürekli olarak emilir ve ısıya dönüştürülür. Bu durum, odak bölgesinde doku sıcaklığının hızla 65-100 °C'ye yükselmesine neden olur. Bu dokudaki hücrelerde nekroza neden olur. Aynı zamanda, doku hücrelerinin ultrason nedeniyle yüksek frekanslı titreşimi, dokunun elastik limiti aşılırsa (mekanik bir etki) sitoplazmik akışa, protein deformasyonuna, hücre fonksiyonu değişikliğine, DNA makromoleküllerinin bozulmasına ve protein denatürasyonuna neden olur. US etkisi altında biyolojik dokularda mikro kabarcıklar ve sıvılar, hızlı ve tekrarlayan genleşme ve büzülme maruz kalır (86, 87).

HIFU tedavisi, US eşliğinde bir HIFU sistemi ile yapılır (88). HIFU sistemi elektronik kabin, ekstrakorporeal tedavi başlığı, soğutma ünitesi ve bir ultrason tarayıcısından oluşmaktadır. Tedavi başlığı, hedefi görüntülemek için entegre bir 12 MHz lineer dizi dönüştürücü ve ultrason enerjisini hedefe ulaştıran 3 MHz'de çalışan bir dönüştürücü içerir. Kullanılan HIFU sisteminin tipine göre hasta hareketi duyarlı bir sistemse, hasta hareket ettiğinde ya da yutkunduğunda tedavi

aniden otomatik olarak kesilir. Sıklıkla otomatik olmayan kullanıcı uyumlu sistemler daha çok kullanılmaktadır. Tedavi süresince özellikle klavikula yakın alt paratiroid bezleri için visual tedavi başlığının boyutu bir sınırlama olabilir. Bu tekniğin avantajı, tedaviden önce lezyona iğne sokulmasını gerektiren lazer ve radyofrekans tedavisinin aksine tamamen noninvaziv olmasıdır. Tedavi sırasında hedef koagülatif sıcaklıklara ulaşmak ve istenen doku reaksiyonunu oluşturmak için enerji düzeyi operatör tarafından ayarlanır. Uygulanan enerjinin miktarı doku reaksiyonuna ve tedavi sayısına bağlıdır. Enerji seviyesi, dokuda koagülatif sıcaklıklara ulaşmak için ilk HIFU seansı için maksimum 200 J, ikinci HIFU seansı için 300 J olarak ayarlanır.

Primer Hiperparatiroidizmde Termal Ablasyon Tedavilerinin Kullanımı

PHPT için önerilen standart tedavi paratiroidektomidir. PHPT adenomlarını tamamen çıkarmak, kesin ve kalıcı bir kür sağlamak için uygulanılmaktadır (89, 90). Ancak 65 yaş ve üzeri hastalarda paratiroidektomiye bağlı mortalite ve morbidite artmaktadır (91). Klinik şikayeti çok az veya hiç olmayan bazı hastalar paratiroidektomiye isteksizdir ve bazı hastalar da cerrahi için uygun değildir (92).

Bennedbaek ve ark., LA yaptıkları paratiroid adenomlu ilk vakayı yayınladıklarından (21) beri, iki dekattan uzun süredir termal ablasyon teknikleri paratiroid bezi dokusunu yok etmek, serum PTH ve kalsiyumunu normalleştirmek için kullanılmaktadır (80, 82, 93-97).

Paratiroid adenom tedavisinde LA kullanılan az sayıda hasta içeren veya tedavi sonrası kısa süre takip edilen birkaç serilik çalışma yayınlanmıştır. Andrioli ve ark., ortalama 54 ± 34 ay takip edilen 6 hasta içeren bir seri yayınlamıştır (93). LA tedavisi güvenlidir ve kalıcı yan etki görülmemiştir. LA'dan 2 ay sonra serum PTH değeri 6 hastada, kalsiyum değeri 5 hastada düşmüştür. En son takip değerlendirilmesinde, PTH değeri 6 hastada, kalsiyum değeri 3 hastada normal değerlerden yüksektir. Bununla birlikte, üç hasta (yani hasta-

ların yarısı) persistan PHPT nedeniyle ameliyat edilmiştir. Genel olarak, LA'nın serum PTH ve kalsiyum seviyelerinde geçici bir azalma sağladığı, ancak hiperparatiroidizmde kalıcı bir çözüm sağlamadığı sonucuna varmışlardır. Diğer bir yandan, Jiang ve ark., 21 hastayı tedavi etmiş ve 1 yıl süreyle takip etmiştir (94). Onlar kontrastlı sonografi (CEUS) eşliğinde bu işlemi yapmıştır. CEUS'daki kanlanma durumuna göre ablate olmadığı düşünülen lezyonlara tam ablasyon sağlanana kadar enerji verilmiştir. 1 yıllık takipte PTH ve kalsiyum normalizasyonu hastaların %81'inde sağlanmıştır. Ciddi bir komplikasyon gelişmemiştir. Appelbaum ve ark., 12 paratiroid adenomlu hastaya LA yapmıştır ve 2 yıl boyunca takip etmiştir (98). Hepsine sadece 1 kez işlem yapılmış ve biri dışında hepsinde başarı sağlanmıştır (başarı oranı 11/12, %92). Dirençli olan hastanın PTH değeri son derece yüksekmış ve ablasyon sonrası anlamlı düşme görülmemiş ve takibin 6. ayında cerrahi tedavi gerekmiştir. Tedavi bütün hastalarda iyi tolere edilmiştir. Başarılı bir şekilde tedavisi olan hastalarda, serolojik değerlerde yavaş ve ilerleyici bir düzelme olmuştur. Kalsiyum ve PTH değerlerinin normalleşmesi 1. ayda görülmeye başlanmış ancak tamamen normalleşme 6. ayda olmuştur. 2 yıllık takipte tedavi olan tüm hastalarda normal sınırlarda kalmıştır. Andrioli ve ark. çalışmasındaki hastaların adenomları Appelbaum ve ark. çalışmasındakinden daha büyüktür (93, 98). Ayrıca ikinci çalışmada daha fazla enerji kullanılmıştır (98). Bu bulgular, LA'nın PHPT için etkili bir minimal invaziv tedavi olarak kullanımını desteklese de, daha fazla hasta ve daha uzun takip süreleri içeren daha geniş serileri içeren çalışmalar gerekmektedir. Optimal adenom boyutu, tek veya kaç tane fiber kullanılması gerektiğinin belirlenebilmesi için araştırmalara gerek vardır.

HIFU, paratiroidektomiye modern bir non-invaziv termal tedavi alternatifidir. HIFU'nun PHPT tedavisindeki etkinliğini değerlendiren çok az sayıda vaka içeren sadece birkaç tane çalışma vardır. Kovatcheva ve ark., PHPT'li dört hastalık ilk fizibilite çalışmasında, iki HIFU seansından sonra PTH ve serum kalsiyumunda önemli bir

azalma olduğunu, iki hastada ise biyokimyasal parametrelerde tam bir normalleşme olduğunu göstermiştir (88). Ambrosini ve ark., PHPT'li 4 hastanın ikisinde kalıcı veya kısmi bir hastalık remisyonu olduğunu gözlemlemiştir (99). Son olarak Kovatcheva ve ark., 2014 yılında 13 PHPTli hastada HIFU tedavisinden 1 ay sonra paratiroid bez boyutu ve PTH değerinde anlamlı bir düşme olduğunu göstermiştir (100). Kalsiyumda anlamlı azalmanın görülebilmesi için 9 ay gerekmiştir. 1 yıl sonra 3 hastada (%23) tam remisyona geçmiştir, 10 (%76.9) hastada PTH yüksek seyretmeye devam etmiştir. Seans sayısı tedavi başarıyla ilişkilidir.

PHPT'de RFA etkinliği vaka serilerinde değerlendirilebilmiştir. Bir çalışmada postmenapozal bir kadında PTH ve kalsiyum değerleri RFA sonrasında normale dönmüştür (101). Başka bir çalışmada iki hastada RFA sonrası 4. günde normokalsemi sağlanmış ve semptomlar düzelmişken, PTH yüksek kalmaya devam etmiştir (102). Baek ve ark. PHPTli hastalarda RFA ile hem kalsiyum hem de PTH değerlerinin düşürülebildiğini göstermiştir (42). Baek ve ark. çalışmasında 11 hasta tedavi edilmiş, adenomun tamamen kaybolması ve biyokimyasal remisyona geçmesi 7 hastada (%63.6) bildirilmiştir. 4 hastada (%36.4) PTH değerleri normale gelmemiş olsa da, 1 hastada cerrahi spesimende adenom tamamen nekroza uğramış, 1 hastada da PTH 68,5 pg/mL olmasına rağmen adenom US'de tamamen kaybolmuştur. Kalan daha yaşlı ve sınırlı kooperasyon gösteren 2 hastada kısmi ablasyon nedeniyle PTH değerleri normale ulaşamamıştır. Hussein ve ark.'ın bir derlemesinde RFA yapılan 32 hasta içeren 9 bildiri değerlendirilmiştir (103). 12 hastada RFA sonrası iPTH ve kalsiyum değerlerinde düşme olurken, 19'unda serum kalsiyum ve PTH tamamen normalleşmiştir (42, 70, 82). Hiperparatiroidizm için RFA'yı cerrahi ile karşılaştıran randomize çalışma yoktur. RFA ile cerrahi karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar, bu prosedürün cerrahiye uygun hiperparatiroidili hastalarda bir tedavi seçeneği olarak sunulup sunulmayacağını belirlemek için faydalı olacaktır.

MWA ile ilgili araştırmalar nispeten daha bü-

yük örneklem boyutlarına ve daha uzun takip sürelerine sahiptir; kür oranı yaklaşık %82.1-%89.4 olarak bildirilmektedir (78, 104-106). Ye ve ark., PHPT'de termal tedavilerin etkinlik ve güvenliği ile ilgili bir metaanaliz yayınlamıştır (106). Toplamda 84 hastayı değerlendiren 5 çalışma bu metaanalize alınmıştır. Çalışmalardan birinde LA (93), diğerinde HIFU (100) ve 3 tanesinde (95, 104, 105) de MWA uygulanmıştır. Termal ablasyon sonrası 3. ve 6. ayda PTH ve kalsiyum değerleri anlamlı miktarda düşmüştür. Ablasyon öncesi ve 6. ay kontrolde paratiroid bezi hacmi açısından anlamlı fark görülmemiştir. Wei ve ark., PHPTli hastalarda MWA'nın etkinlik ve güvenliğini değerlendikleri 67 hastalık bir çalışma yayınlamıştır (78). Tam ablasyon 67 hastanın 64'ünde tek seansla, üçünde 2 seansla sağlanmıştır. Medyan ablasyon süresi 170 saniye (89-950), medyan takip süresi 13.6 (10-31.1) aydır. Klinik başarı oranı, 6. ayda hem PTH hem de kalsiyum değerlerinin normal olması, %89.4'tür. MWA'dan 6 ay sonra serum iPTH, kalsiyum, fosfor ve ALP değerleri anlamlı olarak iyileşmiştir. Adenomun volümü 6. ayda %79.4 ve 12. ayda %96.4 küçülmüştür. Bu çalışmada MWA'nın hiperfonksiyonel paratiroid bezleri olan hastaların çoğunda bezi tamamen inaktive edebileceği gösterilmiştir. 12 aydan sonra hastaların çoğunda ablate edilen adenom neredeyse yok olmuştur. Yakın tarihte ilk kez çok merkezli bir çalışma yayınlanmıştır (76). Çalışmada 4 merkezden çok sayıda hasta kaydedilmiştir, PHPT için termal ablasyonun etkinliğini ve güvenliğini ve nispeten uzun vadeli takip sonuçlarını değerlendirmek amaçlanmıştır. 134 paratiroid adenomlu 119 hasta çalışmaya alınmış, ortalama 18.1 aylık takip yapılmıştır. 96 hastaya MWA, 23 hastaya RFA yapılmıştır. Tedavi başarıları %89.9 saptanmış, 18 aylık takipte %80'in üzerinde tutulmuştur. Ablasyon bölgesi çoğu hastada takibin 12. ayında kaybolmuştur. Literatürde, PHPT için cerrahi rezeksiyonun kür oranları yaklaşık %95 olarak bildirilmektedir, termal ablasyonun kür oranları hafifçe daha düşük saptanmıştır, bu da yanlış ponksiyon ya da inkomplet ablasyonla ilişkilendirilebilir (107, 108). Hidrodiseksiyon ya-

pıldığında, sıvı düzensiz bir şekilde dağılabilmek ve çevre dokularda nodül benzeri değişikliklere neden olabilmektedir. Paratiroid lezyonunun 0,6 cm'den küçük olduğu durumlarda, sıvının ekojenitesi paratiroid nodüllerinkine benzerdir, her ikisi de hipoeoiktir ve operatörü kolayca yanlış hedeflere yönlendirebilmektedir. Bazen küçük paratiroid adenomları açık cerrahi sırasında da gözden kaçabilmektedir (109). Yukarıda bahsedilen çok merkezli çalışmada (76) da tedavi olamayan 7 küçük paratiroid adenomu hesaplamalardan çıkarıldığında termal ablasyon başarı oranı %95'e ulaşmıştır. Bu başarı oranı cerrahi ile benzerdir. Termal ablasyonda daha az kan kaybı olması, tedavi süresinin kısa olması, yara izi olmaması ve sadece lokal anestezi gerekmesi caziptir (105). Hastanede yatış süresi cerrahi rezeksiyondakinden daha kısadır (76). Böylece termal ablasyon, PHPT hastaları için etkili ve minimal invaziv bir tedavi seçeneği sağlamaktadır. Bezin tamamı ablate edilemezse sadece kısmi remisyon sağlanabileceği önceki çalışmalarda gösterilmiştir (42, 105). Etkin ablasyon için hem hipoeoik hiperplastik nodülün merkezinin hem de çevresinin tamamen ablasyonu gerekir (76). Ayrıca işlem sırasında intakt PTH ölçümü yapabilmek da tam ablasyon yapabilmeye yardımcı olabilir (110). Ek olarak işlem öncesi belirgin D vitamini eksikliği olması ve ablasyon sonrası suplementasyonun etkin yapılması da hastaların tam iyileşememesine katkıda bulunur (111, 112). Bu nedenle, ponksiyon tekniği ayrıntılarına hakim olmak, tam ablasyon ve yeterli D vitamini takviyesi kür elde etmenin temel faktörleridir. Yukarıdaki çok merkezli çalışmada, RFA ve MWA'nın mekanizmaları farklı olmasına rağmen, MWA ve RFA grupları arasındaki kür ve komplikasyon oranları benzer saptanmıştır (76). Şu anda PHPT tedavisinde RFA veya MWA seçimi için kesin bir kriter yoktur. Seçme kriteri esas olarak operatörün deneyimine bağlıdır. Benign tiroid nodüllerinde MWA ve RFA'yı karşılaştıran bir çalışma, 6. ay ve sonraki takipte RFA grubunda MWA grubuna göre daha büyük bir hacim azalması elde edilebileceğini göstermiştir (113). Ancak yukarıdaki paratiroidle ilgili çok merkezli çalışmada 6. ve 12. ayda MWA ve RFA grupların-

da hacim azalması açısından fark görülmemiştir (76). Bu durum PHPT adenom boyutlarının nispeten küçük boyutta (ortanca maksimum çap:1.6-1.8 cm) olmasıyla açıklanabilir.

Literatürde, PHPT tedavisinde termal ablasyon tedavileriyle cerrahiye direk karşılaştıran sadece 1 çalışma vardır. Liu ve ark., PHPT tedavisinde etkinlik ve yan etki açısından MWA ve paratiroidektomiye karşılaştırmıştır (105). PHPTli 28 hastaya MWA, 28 hastaya da cerrahi yapılmıştır. MWA grubu ile cerrahi grubu arasında 6. ayda kür oranı (PTH ve kalsiyum normalizasyonu) açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (%82.1'e karşın %89.3, p=0.705). MWA uygulanan hastalarda cerrahi yapılanlara göre kan kaybı daha az ve işlem süresi daha kısadır (p<0.001). Yan etki ve komplikasyonlar iki grupta da benzer saptanmıştır (MWA, cerrahi sırasıyla %21.4, %25 p=0.752).

En fazla sayıda hastayı içeren yukarıda bahsedilen çok merkezli çalışmada (76) ve metaanalizde (106) termal ablasyonun PHPT için etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir. MWA ve RFA, kür oranları açısından benzer sonuçlara sahiptir. MWA ve paratiroidektominin karşılaştırıldığı çalışmaya (105) göre de kür oranları ve komplikasyonlar benzer, MWA'da kan kaybı daha az işlem süresi daha kısadır. Bu büyük çalışma sonuçlarına göre 0,6 cm'den büyük paratiroid adenomları için termal ablasyonun cerrahiye alternatif olabileceği sonucuna ulaşılabilir. Yine de halen, PHPT'nin tedavisinde termal tedavilerin etkinlik ve güvenliğini belirleyecek daha fazla sayıda hasta içeren uzun süreli takipli, randomize kontrollü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca termal ablasyon ve cerrahiye direk karşılaştıran çalışmalara da ihtiyaç vardır. Çalışmaların çoğunda MWA değerlendirilmiştir, RFA yapılan hasta sayısı daha azdır, LA ve HIFU tedavisi yapılan hastalar çok daha az sayıdadır.

Termal Ablasyon Tedavilerinin Primer Hiperparatiroidizmde Komplikasyonları

PHPT'nin termal ablasyonuna ilişkin çalışmalarda, %4.2-%38 değişen bir oranda geçici ses kısıklığı rapor edilmiştir (76, 78, 98, 100, 106). Bu oran, paratiroidektomiler (%3.9) ve tiroid nodüllerinin

termal ablasyonu (%1.5) için bildirilenden daha yüksektir (114, 115). Bununla birlikte, tiroidektomi veya paratiroidektomide kalıcı RLN yaralanması insidansı ile karşılaştırıldığında, kalıcı sinir felcine bağlı ses kısıklığı oranı daha düşüktür (%0.8'e karşı %3.9) (105). Bunun nedeni paratiroid bezlerinin anatomik bölgelerine bağlanabilir. Bazı paratiroid nodülleri, termal stimülasyona çok duyarlı olan RLN'ye çok yakındır. İyi bir hidrodiseksiyon uygulaması, RLN'ye termal uyarımı etkili bir şekilde azaltabilir. Ek olarak, US eşliğinde doğru ponksiyon ve ablasyon, RLN'yi termal yaralanmaya karşı korumaya yardımcı olabilir.

Wei ve ark. çalışmasında minör komplikasyon olarak işlem sırasında ağrıya hastaların %16.4'ünde rastlanmıştır ve işlem durdurulunca ağrı geçmiştir (78). İşlemden 1-3 gün sonra geçen öksürük hastaların %3'ünde, kalsiyum replasmanı ile hızlıca düzelen elde uyuşma hastaların %17.9'unda, hipokalsemi %3'ünde görülmüştür. Başka bir çalışmada subkutan ödem (%6), iğne giriş yeri kanaması (%2.4) ve geçici hipokalsemi (%1.2) görülmüştür (106). Subkutan ödem 1-4 haftada iyileşir (100). İğne giriş yerinde kanama ve geçici hipokalsemi, bası uygulanarak ve kalsiyum replasmanı ile tedavi edilir (104, 105). Bu komplikasyonlar hastane yatışını uzatmayan, hafifletmek için sadece medikal tedavi gerektiren durumlardır.

Termal Ablasyon Tedavilerinin Sekonder Hiperparatiroidizmde Kullanımı

Erken dönem SHPT ilaçla tedavi edilir. Dirençli SHPT'de rehberler paratiroidektomi önermektedir (116, 117). Paratiroidektomi, PTH düzeylerini anlamlı olarak azaltır, şikayetler hafifler, komplikasyonlar ve mortalite azalır (118, 119). Ancak özellikle kötü kardiyopulmoner rezervi olan hastalar, invaziv ve travmatik bir tedavi olan paratiroidektomiyi tolere edemez. Paratiroidektomi ile ilişkili laringeal sinir yaralanması, geçici veya kalıcı hipokalsemi gibi potansiyel komplikasyonlara rağmen, SHPT hastaları hala cerrahiden birçok fayda görmektedir. Serum fosfor ve kalsiyum değerlerinde, kemik dansitesinde, survival ve semptomlarda iyileşme sağlanır. Bu nedenle böbrek

hastalığı küresel sonuçlarının iyileştirilmesi (KDIGO) grubu ilaç tedavisine dirençli SHPT hastalar için öncelikli olarak paratiroidektomiyi önermektedir (116). Ancak ciddi SHPT'si olan hastaların birçoğu preoperatif hipokalsemi, multipl komorbidite ve yaşlılık olması gibi nedenlerle cerrahi için uygun olmayabilir. Böyle hastalarda hasta ve klinisyen için farklı tedavi seçenekleri cazip olabilir. Yakın tarihli çalışmalar, SHPT'li hastalarda termal ablasyon tedavilerinin paratiroid bezi hasarı geliştirebilmede güvenli ve etkili bir yaklaşım olabileceğini gösterdiler (80, 96, 120-127).

Peng ve ark., SHPT'li 34 hastanın adenomlarına RFA uygulamıştır (123). 1 yıl sonra kalsiyum, fosfor ve iPTH değerleri 4 bezin ablate edildiği hastalarda, 3 ve 1-2 bezin ablate edildiği gruplara göre daha anlamlı düşük kalmıştır. 1 yılın sonunda hastaların %44.1'de (15/34) makul bir PTH seviyesi bildirilmiştir. Baek ve ark. çalışmasında 6. ayda hastaların %37.5'inde yanıt olurken %62.5'inde persistans görülmüştür (42). SHPT'li hastalarda sadece geçici bir iyileşme olduğunu ve rekürrensengellenemediğini göstermiştir (42). En belirgin adenomun ablate edilmesinden sonra küçük paratiroid adenomlarının büyümesi çok rastlanan bir durumdur. Bu nedenle SHPT'li hastalarda PTH ve kalsiyum değerlerini hedef düzeylerde tutabilmek için tekrarlı tedaviler gerekmektedir.

Zhou ve ark., MWA'nın SHPT'de kullanımıyla ilgili çalışmaları metaanalizde değerlendirmiştir (124). 2015-2021 yılları arasında yayınlanmış toplamda 932 hasta içeren 18 çalışma bu metaanalizde değerlendirilmiştir. Dahil edilen çalışmaların çoğu retrospektiftir ve randomize kontrollü çalışmalar değildir. Hastaların yaşı 38-69 arasındadır. PTH, kalsiyum, fosfor değerleri 1. haftada, 1. ayda, 6. ayda ve takip süresinin sonunda anlamlı olarak düşmüştür (her biri için $p < 0.001$). ALP değeri ablasyondan 1 gün sonra değişmemiştir ($p = 0.99$). Ancak takip süresinin sonunda ALP anlamlı olarak düşmüştür ($p = 0.002$). Bu metaanalizin (124) sonuçları ek çalışmalar ve daha büyük miktarlarda havuzlama nedeniyle önceki Cao ve ark.'ın (125) metaanalizden farklıdır. Cao ve

ark'ın metaanalizinde preablatif ve postablatif sonuçları karşılaştıran sadece 8 çalışma vardır. Cao ve ark., MWA yapılan SHPT'li hastalarda 6. ayda kalsiyum değerlerinde değişiklik saptamamıştır. Bu sonuçlar arasındaki fark muhtemelen Zhou ve ark. metaanalizinin daha fazla sayıda hasta içermesine bağlıdır.

Kovatcheva ve ark., HIFU yapılan sekonder HPTli 5 hastanın 4'ünde serum kalsiyumunun anlamlı olarak düştüğünü, 5'inde ise PTH değerlerinde geçici veya kalıcı bir azalma olduğunu göstermiştir (126). SHPTli hastalarda HIFU'nun etkinliğini değerlendiren tek çalışma budur. Literatürde LA'nın SHPTli hastalarda kullanımıyla ilgili bir çalışma bulunmamaktadır.

Paratiroidektomi ile karşılaştırıldığında, termal ablasyonun işlem kolaylığı, çabuk iyileşme ve tekrarlanabilir uygulanabilirliği gibi avantajları vardır (123). Bu iki tedavi arasındaki komplikasyonları ve etkinliği karşılaştırmak için Çin'de bazı çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar bir metaanalizde değerlendirilmiştir (127). Bu analize 6 çalışma alınmıştır. Termal ablasyon grubunda toplamda 157 hasta, paratiroidektomi grubunda 169 hasta vardır. PTH, kalsiyum, fosfor değerleri veya ses kısıklığı açısından iki yöntem arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Termal ablasyon sonrasında hipokalsemi riski fark anlamlı olmasa da daha az olarak saptanmıştır. Ancak termal ablasyonda hiperparatiroidi persistans ve/veya rekürrens riski yüksektir. Bu iki yöntem arasında oluşan sonuçlar neden farklıdır diye araştırılmıştır. Paratiroidektomi işlemi bezler direk görülerek yapılır ve böylece kolaylıkla çıkarılır. Termal ablasyonda bezler direk görülerek yapılmaz bu nedenle tamamen ablate edilemeyebilir. Paratiroidektomi yıllardır uygulanan klasik bir tedavidir, termal ablasyon yeni bir tedavidir. Termal ablasyon teknolojisiyle karşılaştırıldığında paratiroidektomi daha oturmuş bir yöntemdir ve yapan cerrahlar da ustadır (128). Yerinde duran paratiroid bezleri persistans ya da rekürrense yakınlık oluşturur.

Termal tedavilerin etkinliği PHPT ve SHPT'de farklılık göstermektedir. Tedavilerin karşılaştırı-

labildiği çok az sayıda çalışma vardır. Ma ve ark. MWA tedavisi yapılan 17 PHPTli ve 16 SHPTli hastanın sonuçlarını retrospektif değerlendirerek karşılaştırmıştır (129). SHPTli hastaların bezleri daha hiperplastiktir. Bezlerin volümü daha küçük ve her bezin ablasyonu için geçen süre PHPTli hastaların bezleriyle karşılaştırıldığında daha kısadır. Ancak fark anlamlı değildir. 2 grupta da 3 hastada RLN hasarı gelişmiştir, SHPT grubundaki tek hasta dışında hepsi iyileşmiştir. 2 grupta da iPTH anlamlı olarak azalmıştır. SHPT hastalarında hem hipokalsemiye daha çok rastlanmıştır hem de iPTH değerleri rebound olarak daha çok yükselmiştir.

Termal tedaviler PHPT için etkin bir alternatif olabilirken, SHPTli hastalarda hiperparatiroidizmin rekürrensini engelleyemeyebilir. PHPT'de tam ablasyon genellikle tek seanstan sonra sağlanabilir, çünkü sıklıkla tek bezde adenom ya da hiperplazi vardır. Multiple hiperplastik bezler olduğundan sekonder HPT'de tam ablasyonu sağlamak için daha fazla sayıda seans gerekir. Daha güvenilir sonuçlar elde edebilmek için büyük ölçekli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sekonder Hiperparatiroidizmde Termal Ablasyon Tedavilerinin Komplikasyonları

Zhou ve ark. MWA ile ilgili metaanalizinde işlem sonrası geçici olarak hastaların %35.2'sinde hipokalsemi, %9.2'sinde ses kısıklığı, %7.2'nde sinir hasarı, %3.6'da hematoma, %9.5'inde subkutan ödem, %10'unda su yutmada zorluk bildirmiştir (124). SHPT hastalarında HIFU sonrası hastaların %60'ında hafif subkutan ödem, %40'ında uzamış vokal kord disfonksiyonu, %20'sinde su yutarken öksürük ve %20'sinde uzamış iki tonlu ses görülmüştür (126). Cerrahi tedavinin önemli bir komplikasyonu ses kısıklığıdır. Termal ablasyon minimal invaziv bir metod olmasına rağmen yukarıdaki metaanalizde ses kısıklığı daha az görülmüştür (127). Termal ablasyon direk görülerek yapılmamaktadır ve operatör deneyimli olmazsa ses kısıklığı gelişebilme ihtimali artmaktadır.

Anjiyografik Ablasyon Tedavileri

Anjiyografik Ablasyon Tedavisinin Hiperparatiroidizmde Kullanımı

PHPT olan hastaların %11-22'sinin mediastinal paratiroid adenomlarından kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Ancak, reoperatif paratiroidektomi gerektiren hastalar arasında bu oran %38 kadar yüksektir (130, 131). Cerrahi eksplorasyondan önce lokalizasyon çalışmalarını ayrıntılı olarak yapmak, yeni tanılı PHPT'li hastalarda mediastinal paratiroid lezyonlarının sayısını arttırabilir. Fazla sayıda paratiroid bezi olması gibi bir nadir durumda PHPT olduğunda lezyon %50 olasılıkla mediastendedir (132).

Mediastinal adenomların çoğu servikal insizyonla çıkarılabilirken, %1-2'sinde mediastinal yol kaçınılmaz hale gelir (133). Median sternotomi mediastinal paratiroid adenomlarının eksizyonunda kullanılan geleneksel yöntemdir. Ancak invaziv bir yöntem olan median sternotomi sonrasında uzun hastane yatışları gerekebilmekte ve sternotomiyle ilişkili sternal ayrılma birleşememe gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu nedenle mediastinal paratiroid lezyonları için daha az invaziv yöntemler araştırılmakta ve bazı merkezlerde kullanılmaktadır.

Anjiyografik ablasyon tedavisi yaklaşımı ilk olarak 1970'lerin başında, Doppman ve ark.'ın paratiroid adenomunun lokalizasyonunu saptamak için yaptıkları anjiyografi sırasında spontan olarak hiperkalseminin düzeldiğinin farkedilmesiyle kullanılmaya başlanmıştır (26). Bu farkedildikten sonra ilk başlarda kontrast madde ablasyon için kullanılan tek ajandır (134-136). Sonrasında farklı başarı oranlarıyla, otolog pıhtı, silikon, izobütil siyanoakrilat ve emilebilir gelatin köpük (jel köpük) gibi birçok embolik ajan kullanılmıştır (25, 26, 134, 135, 137, 138). Gunther ve ark., iki hastada başarılı bir şekilde alkol uygulamıştır (139). Cook ve ark., rekürren mediastinal paratiroid adenomlu bir vakanın alkol ile embolizasyonundan 6 yıl sonra iyonik kontrast maddeyle başarılı bir şekilde ablate edilebildiğini göstermiştir (140). Ernst ve ark., alkolün toksik etkilerini lipiodolün vazookluziv etkileriyle birleştirmiş ve süspansiyonun

etkinliğini arttırmıştır (141). Ali ve ark., 2 vakada adenom embolizasyonunu 0.3 ml %95 alkolle yapmıştır (142). 5 dakika sonra yapılan arteriografide adenom içindeki arterlerin budandığı ancak dolmaya devam ettiği görülünce tantal tozuyla karıştırılmış N-bütil siyanoakrilat, ethiodolle 2:1 oranında verilerek embolizasyon sağlanmıştır. Takiben yapılan arteriografide adenomda perfüzyon görülmemiştir. Diğerlerine göre daha yüksek başarı oranlarıyla radyografik kontrast madde en çok tercih edilen ajan olmuştur (134, 143). Son yıllarda kateterlerin küçültülmesi ve kılavuz tellerin yönlendirilebilirliğinin iyileştirilmesi önemli avantajlar sağlamaktadır. Bu tür materyaller, yüksek riskli bölgelerdeki lezyonlara transarteryal erişime ve toksik ajanların uygulanmasına izin verir.

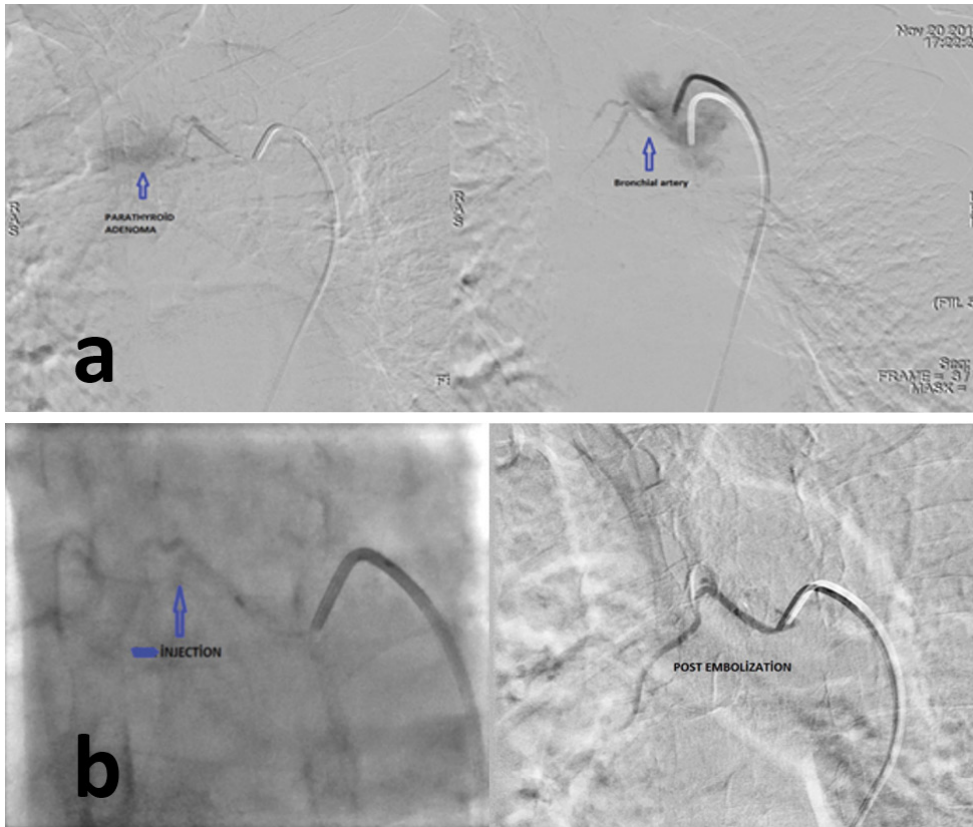
Anjiyografik ablasyon yöntemiyle tedavi edilen hastaların yayınlanmış en büyük serisi Ulusal Sağlık Enstitüsünden (NIH) gelmektedir ve uzun tarihli (9 yıl) takip yapılmış seridir (143). Ablate edilen 24 hastanın 23'ü mediasten yerleşimlidir. Bu 23 hastada başarı oranı ablasyonun 1. ayında % 83, 5. ve 9. yılda %71'dir. Pallotta'nın serisinde, benzer şekilde tedavi yapılmıştır, 18 hastada başlangıçta başarı %100 iken 35 aylık takipte başarı %66'ya düşmüştür (144). Bu serideki 18 hastanın 17'sinde bezler boyunda yerleşiktir. Daha sonra Doherty ve ark., NIH serisine 4 hasta daha ekleyerek 27 hastanın sonuçlarını, aynı endikasyonla sternotomi yapılan 24 hastayla karşılaştırarak, 12 yıllık deneyimlerini yayınlamıştır (145). Hastaların %63'ünde uzun dönem kür sağlanmıştır. Median sternotomiye giden hastalarla karşılaştırıldığında hastanede yatış süreleri ve ağrıları daha azdır. Ablasyonun başarısız olması, ikinci bir anjiyografik ablasyon veya cerrahi rezeksiyon yapmaya engel değildir. Bu çalışmada ablasyonu başarısız median sternotomi gerektiren 5 hastanın hepsinde (%100) cerrahiyle kür sağlanmıştır. Başka bazı merkezlerde medyan sternotomi için başarısızlık oranı yaklaşık %30 olarak bildirilmiştir (130, 131). Doherty ve ark., anjiyografik olarak tanımlanmış bir mediastinal paratiroid adenomuna bağlı persistan PHPT olan hastalarda ilk prosedür olarak anjiyografik ablasyonun denenmesini, cerrahinin

başarı sağlanamayan durumlar için rezerve edilmesini önermiştir (145). Literatür sonuçlarına göre, mediastinal paratiroid adenomlarının anjiyografik ablasyonunun kısa vadeli başarı oranları %73-83 ve uzun vadeli başarı oranları %63-71 olarak bildirilmektedir (143, 145, 146).

Kliniğimizde mediastinal adenoma bağlı persistan hiperparatiroidisi olan 57 yaşındaki kadın hastaya yakın zamanda diğer çalışmalarda kullanılan embolizan ajanlardan farklı olarak embosfer kullanılarak anjiyografik ablasyon yapılmıştır (138). (Şekil 2). 4 ay önce dış merkezde opere olan hastada kalsiyum ve PTH yüksekliği devam etmesi nedeniyle boyun ve toraks BT çekilmiş ve aortopulmoner pencerede 2 cm bir kitle saptanmıştır. 18f florokolin PET-BT ile lezyonun paratiroid adenomu olduğu doğrulanmıştır. Hastanın komorbiditesi olması ve operasyon istememesi üzerine bir süre sinakalset ve intravenöz zolendronik asit tedavisiyle takip edilmiş, ancak takipte

kalsiyum kontrolü sağlanamayınca, vasküler deneyimi olan radyoloğumuzla anjiyografik ablasyon tedavisi yapılmıştır. İşlem sonrası komplikasyon görülme-yene hastanın PTH ve kalsiyum değerleri normal değerlere düşmüş ve 3 yıldır takibinde de normokalsemisi devam etmektedir.

Anjiyografik ablasyon, öncelikli olarak cerrahi riski yüksek ya da yaşlı hastalarda, medyan sternotomi ile ilişkili akut morbiditeyi azaltmak için mediastinal adenomların tedavisinde alternatif tedavi olarak önerilebilir. Servikal paratiroid adenomlarının da bu yöntemle ablate edilebildiği gösterilmiş olsa da (144), RLN hasar riski nedeniyle boyundaki bezlerde rutin anjiyografik ablasyon önerilmemektedir. Daha önce iki veya daha fazla boyun eksplorasyonu yapılmış seçilmiş hastalarda, her ek eksplorasyon ve rezeksiyon girişi-mi başarı oranını düşürüp komplikasyon oranını arttıracığından boyundaki bezler için de ancak bu durumlarda ablasyon düşünülebilir (147).



Şekil 2: a) 57 yaşındaki persistan hiperparatiroidizmli hastanın paratiroid adenomu ve besleyen damarı, b) Adenomu besleyen damarın kateterizasyonu ve 100-300 µm embosphere ile embolizasyonu sonrasında kontrol anjiyografisinde kontrast dolumunun olmaması

Anjiyografik Ablasyon Tedavisi Yöntemi

Hasta seçimi çok önemlidir, çünkü ablasyona uygun lezyonların az sayıda kollateral kan damarına (tercihen tek bir damar) sahip olması gerekir. Doppman ve ark., intratiroidal bir paratiroid adenomunun anjiyografik ablasyonunda başarısızlık elde etmiştir (26). Adenomun hem tamamen intratiroidal yerleşimi hem de mediastinal adenomların aksine servikal kan temininin bol miktarda olması embolizasyonun başarısız olmasına katkıda bulunmuştur. Mediastinal adenomlar sıklıkla tek arterden beslenir, sıklıkla internal mammarian arterin timik dalıyla nadiren inferior tiroid arterin inen bir dalı, süperior tiroid arterin dalı ya da innominate arterin timik ince dalından beslenir (143).

Tüm hastalara kombine lokalizasyon testi (BT, manyetik rezonans görüntüleme, sestamibi sintigrafi, SPECT, 18-f florokolin PET ve selektif anjiyografi) yapılarak adenomun yeri en az iki testle işlem öncesi belirlenmelidir (148).

Adenomun anjiyografik olarak gösterilebiliyor olması anjiyografik ablasyon tedavisi yapabilmek için ön şarttır. Mediastinal adenomların yaklaşık %80'i anjiyografik olarak gösterilebilir (149). Bez ve besleyen damar belirlendikten sonra, besleyen arter kateterize edilmelidir. Başarılı ablasyon, kateter adenomu besleyen artere yerleştirilebilirse büyük olasılıkla gerçekleşir. Anjiyablasyondan hemen önce, hastalara fentanil ve/veya benzodiazepinlerle premedikasyon yapılır. Femoral artere seldinger yöntemiyle 5F'lik bir kılıf yerleştirilir. Sağ ve sol subklavyen arterlere, internal mammarian arterlere, ve common ve eksternal karotid arterlere standart selektif anjiyografik kateterler kullanılarak selektif enjeksiyon yapılır ve paratiroid adenomu besleyen damar görüntülenir. Spinal kordu besleyen damarlara enjeksiyon yapılmasından kaçınılmalıdır. Sonrasında besleyen arterin dalı selektif olarak kateterize edilir ve tercih edilen embolik ajan kullanılarak ablasyon sağlanır. Embolik ajanın miktarı adenomun boyutu ve kateterin tam yerleştirilebilip yerleştirilememesine bağlı belirlenir. Başarılı ablasyon adenom boyutundan bağımsızdır (143).

Radyografik kontrast madde daha çok tercih edilen ajan olmuştur (134, 143). Kontrast madde etkin bir ajan olmasının nedeni paratiroid bezinin kanlanma yapısı ve kontrast maddenin paratiroid bezi üzerindeki etkisiyle ilişkilidir. Kontrast madde besleyen damarı da göstermesi açısından avantajlıdır. Kateterin doğru şekilde yerleştirilmesi ve kontrastın yeterince verilmesi önemlidir (143). Besleyen arter kateterize edilebilir ve kateter yerleştirilebilirse adenomun vasküler yatağındaki kan, standart tanısız anjiyogramdan daha yoğun bir boya içeren kontrast maddeyle tamamen replase edilebilir (150). Enjeksiyon yapılan kontrastın basıncı besleyen diğer arterlerin akımını durdurur ya da geri çevirir, böylece bezi besleyen yatağın kontrast maddeyle dolmasına neden olur. İyonik kontrast madde, kılcal damarları maksimum düzeyde genişletir ve interstisyel sızıntıya neden olarak radyografik olarak görünür boyanma sağlar (143, 151). İskemi ciddiye ablas-yondan 72 saat sonrasına kadar kontrast boyanması görülebilir (134). İyonik kontrast maddenin hiperosmolaritesi ve kemotoksitesisi hücrel hasar oluşturur. Paratiroid bezi çevresindeki kapsül, akut ödem gelişmesiyle çevreye bası yaparak kan akışını geçici olarak azaltır ve hasara iskemik bir komponent de ekler (151). Histolojik olarak infarkt ve nekrozla sonuçlanır (143, 152). Bu etki paratiroid bezi ile sınırlı değildir; iyonik kontrast madde böbrek, dalak ve karaciğeri de ablate etmek için de kullanılmıştır (151, 153, 154).

Emilebilir jelatin sünger ve otolog pıhtı gibi partikül embolik ajanlar, bezin kollateral arterle beslenme desteğinin devam etmesine izin verir, bu nedenle hiperkalsemiye sadece geçici bir düzelme sağlanır. Sıvı ajanlar bezin parankimine yayılabilir. Silikon sıvı yapısı nedeniyle başlangıçta bu amaçla kullanılmıştır. Gunther ve ark., iki hastada başarılı bir şekilde alkol uygulamıştır (139).

Kliniğimizde 57 yaşındaki persistan hiperparatiroidili olan hastaya önceki çalışmalarda kullanılmamış ancak arter embolizasyonlarında sık kullanılan diğerlerine göre yeni bir ajan olan embosfer (155) kullanılarak başarılı adenom ablasyonu yapılmış ve kür sağlanmıştır (138).

Serum kalsiyum ve PTH değerleri, işlem sonrası sıkça kontrol edilir, eğer kalsiyum ve PTH değerleri boyamadan sonra 48 saatte normal değerlere düşüp 1 hafta süreyle bu değerlerde kalmazsa işlemin başarısızlığı lehine düşünülür. Hasta normal ya da düşük kalsiyumla beslenirken hiperkalsemi nüksedirse, gecikmiş yetmezlik olarak tanımlanır. Hastaların bir kısmında daha geç zamanlarda da hiperkalsemi nüksü gelişebilir (143).

BT ile lezyonun görülmesi ve anjiyografide boyanmanın olması bunun paratiroid adenomu olduğuna kanıttır. Ablasyon başarısız olsa bile, görüntüleme yöntemleriyle lezyonun yeri belli olduğundan hala rezeke edebilir. Cerrah boyunda eksplorasyona gerek duymadan hemen sternotomiye geçebilir. İşlem sonrası ek kontrast madde verilmeden yapılan BT ilk zamanlarda oldukça fazla kullanılmıştır. Ablasyon sonrasında 24. saat BT'de hala boyanma varsa prognozu belirlemede oldukça etkilidir. Boyanmanın hala devam ettiği hastaların %89'unda takipte hiperparatiroidizm görülmemiştir (143). Boyanma olmayan hastaların %75'inde takipte hiperkalsemi görülmüştür. Ancak şimdilerde gelişen teknoloji ve sağlanan pratiklikle daha çok kontrol arteriyografi kullanılmaktadır. Kontrolde besleyen arterde boyanmanın olmaması ablasyonun iyi olduğunu göstermektedir.

Anjiyografik Ablasyon Tedavisi Komplikasyonları

Paratiroid ablasyonunun yayınlanmış akut komplikasyonları, göğüs ağrısı, bradikardi, respiratuar arrest, hıçkırık, ses kısıklığı, hipokalsemi, elde güçsüzlük, konuşma bozukluğu, akut tiroidit ve akut böbrek yetmezliği olarak sayılabilir (134, 143, 156).

Akut komplikasyonlar sıklıkla boyama işlemiyle ilgilidir. Bu komplikasyonlar inferior ya da superior tiroid arter ile beslenenlerde, internal torasik arter veya innominat arterin timik dalı ile beslenenlerden daha sık olmaktadır. Akut komplikasyonlar genellikle kalıcı hasara neden olmamaktadır. NIH serisinde boyanma sırasında 2 hastada bradikardi gelişmiştir (143). Hastaların

birinde respiratuar arrest de gelişmiş ve resüsitasyonla sekel kalmadan döndürülmüştür. Bradikardi epizodlarının süperior veya inferior tiroid arterin dallarıyla beslenen vagus sinirinin fazla miktarda kontrast maddeye maruz kalmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Çünkü aynı hastaya ikinci girişim sırasında antikolinergik bir ajan olan glikopirolatla premedikasyon yapılırken, vagal refleksler inhibe olarak bradikardi önlenmiştir. Phrenik sinire yakın bir paratiroid adenomu olan başka bir hastada geçici hıçkırık izlenmiştir (152). Sinirin kontrast maddeyle irritasyonu bu etkiye neden olmuş olabilir. Substernal göğüs ağrısı mediastinal adenomların boyanması sırasında siktir ancak iv fentanille kolayca kontrol altına alınır (157). Göğüs ağrısı işlem sonrası 2-4 saat devam edebilir, oral kodein uygulamasıyla rahatça tedavi edilir. Sağ inferior tiroid arterden beslenen bir paratiroid adenomu boyamasından sonra da geçici akut tiroidit geliştiği görülmüştür (143). Takip ve tedaviyle kalıcı bir hasar gelişmemiştir. Geelhoed ve ark., ilk yapılan zamanlarda 1 hastada paratiroid adenomunun kapsülünün rüptüre olduğunu ve kontrast maddenin mediastene yayıldığını bildirmiştir (135). Bu hasta floroskopik olarak monitorize edilmediğinden komplikasyon riski baştan yüksektir. 3 yıllık takipte mediastinal ekim nedeniyle beklenen paratiromatozis ortaya çıkmamıştır. Ancak 23 yıl sonra semptomatik olabilen paratiromatozisler bildirilmiştir (158, 159). Hipotetik olarak gelişebilecek akut hiperkalsemi (160) ya da hemorajik infarkt (134, 161) bildirilmemiştir. Inferior tiroid arter ya da internal torasik arterden spinal kordu besleyen dallar çıkmıyorsa inme ya da spinal kord hasarı görme ihtimali çok düşüktür (143). Spinal kordu besleyen damarlara kontrast verilmesinden kaçınılarak nörolojik risk azaltılabilir (162, 163). Nwariaku ve ark., 4 hastayı anjiyografik yöntemle ablate etmiştir (164). Hastaların ikisinde anjiyografiye bağlı nörolojik komplikasyonlar gelişmiştir. Hastalar 59 ve 66 yaşlarındadır, periferik vasküler hastalık öyküleri mevcuttur. Bu komplikasyonlar aterosklerotik plak materyalinin rüptürü ve yayılmasına bağlı olabilir. Bu nedenle periferik arter hastalığı olan

hastalarda anjiyografik paratiroid ablasyonundan kaçınılmalıdır. Nörolojik komplikasyonların çoğu 1980 öncesinde gelişmiştir. O zamandan beri teknoloji daha iyidir, subselektif enjeksiyonlara izin veren daha fleksibl kataterler geliştirilmiştir. Böylece teorik olarak diğer yapılara zarar verme riski azalmıştır. Pallotta ve ark., 17 kişilik boyun serilerinde 4 komplikasyon gözlemlemiştir (144). Birindeki ses kısıklığı recurren laringeal sinirin tutulumuna bağlıdır. Süperior ve inferior tiroid arterleriyle beslenen boyun bezlerinin ablasyonunun sinir hasarı yapabilme ihtimali nedeniyle boyun bezlerinde anjiyografik ablasyon tedavisi NIH'de yasaklanmıştır. Alkol enjekte edildiği herhangi bir vasküler yatakta infarkta neden olur, bu nedenle kontrast maddede görülmeyen ek risklere neden olabilir. Vagus ve frenik sinirlerde kontrast maddeyle görülebilen geçici bozukluklar embolik ajan olarak alkol kullanılırsa kalıcı olabilir ve mediastende bile kullanılmasından kaçınılmalıdır.

Kronik postablasyon hipoparatiroidi bilinen tek kronik komplikasyondur ve %6-11 sıklığında rastlanmaktadır (143, 145). Re-opere olmuş hastalarda tüm ablasyon işlemleri kalıcı hipokalsemi riski taşır. Hasta zaten paratiroid eksplorasyonundan bir kez geçtiyse, kalan paratiroid bezlerinin sayısı ve kanlanmalarının yeterliliği nadiren biline-

bilir. Ablasyon işleminde otogreftleme için hiçbir doku çıkarılmadığından, geriye kalan tek işleyen bezin ablasyonu, geri dönüşü olmayan hipoparatiroidizme neden olacaktır. NIH serisinde bu, 24 hastanın 2'sinde (%8) meydana gelmiştir (143), ototransplantasyon olmaksızın paratiroid reoperasyonu olanlarda bulunan %0-29 insidansından önemli ölçüde daha azdır (165). Cerrahideki insidansın geniş bir aralıkta yayılması, cerrahın bezin bir kısmını ototransplantasyon yapabilme ihtimali olmasındandır, radyoloğun bu ihtimali yoktur. Geri kalan paratiroid bezlerinin sayısı ve kanlanmalarının yeterliliği, daha önce ameliyat geçirmiş hastalarda nadiren bilinebildiğinden, bu komplikasyonun ortaya çıkışını tahmin etmek çoğu zaman imkansızdır. Bununla birlikte, ablasyon düşünüldüğünde, rezeke edildiği veya biyopsiye tabi olduğu bilinen bezlerin sayısı dikkate alınmalıdır. Üç bezin çıkarıldığı biliniyorsa, anjiyografik ablasyon sonrası hipoparatiroidizm riski çok yüksektir. Ablasyon sıklıkla en az bir kez başarısız paratiroid eksplorasyonu yapılmış hastalarda önerilmektedir. Bununla birlikte, 3 veya daha fazla bezin rezeke edildiği biliniyorsa, öncelikli olarak cerrahinin yapılması, sonrasında ototransplantasyon ihtimali nedeniyle rezeke edilmiş bezin kriyoprezervasyonu önerilmektedir.

Kaynaklar

1. Nilsson IL. Primary hyperparathyroidism: should surgery be performed on all patients? Current evidence and residual uncertainties. *J Intern Med.* 2019;285(2):149-64.
2. Iglesias P, Diez JJ. Current treatments in the management of patients with primary hyperparathyroidism. *Postgrad Med J.* 2009;85(999):15-23.
3. Egan RJ, Scott-Coombes DM. The surgical management of sporadic primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(6):847-59.
4. Chigot JP, Menegaux F, Achrafi H. Should primary hyperparathyroidism be treated surgically in elderly patients older than 75 years? *Surgery.* 1995;117(4):397-401.
5. Farford B, Presutti RJ, Moraghan TJ. Nonsurgical management of primary hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(3):351-5.
6. Venkat R, Kouniavsky G, Tufano RP, Schneider EB, Dackiw AP, Zeiger MA. Long-term outcome in patients with primary hyperparathyroidism who underwent minimally invasive parathyroidectomy. *World J Surg.* 2012;36(1):55-60.
7. Rizzoli R, Ammann P. Non-surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1993;129(5):375-6.
8. Solbiati L, Giangrande A, De Pra L, Bellotti E, Cantu P, Ravetto C. Percutaneous ethanol injection of parathyroid tumors under US guidance: treatment for secondary hyperparathyroidism. *Radiology.* 1985;155(3):607-10.
9. Giangrande A, Castiglioni A, Solbiati L, Allaria P. Ultrasound-guided percutaneous fine-needle ethanol injection into parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 1992;7(5):412-21.
10. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3462-70.
11. Bennedbaek FN, Karstrup S, Hegedus L. Percutaneous ethanol injection therapy in the treatment of thyroid and parathyroid diseases. *Eur J Endocrinol.* 1997;136(3):240-50.
12. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for pri-

- mary hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2002;235(5):665-70; discussion 70-2.
13. Head HW, Dodd GD, 3rd. Thermal ablation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;127(5 Suppl 1):S167-78.
 14. Ben Hamou A, Ghanassia E, Espiard S, Abi Rached H, Jannin A, Correas JM, et al. Safety and efficacy of thermal ablation (radiofrequency and laser): should we treat all types of thyroid nodules? (dagger). *Int J Hyperthermia.* 2019;36(1):666-76.
 15. Sanchez A, Feldman AS, Hakim AA. Current Management of Small Renal Masses, Including Patient Selection, Renal Tumor Biopsy, Active Surveillance, and Thermal Ablation. *J Clin Oncol.* 2018;36(36):3591-600.
 16. Dobnig H, Amrein K. Value of monopolar and bipolar radiofrequency ablation for the treatment of benign thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(4):101283.
 17. Ruiten SJS, Heerink WJ, de Jong KP. Liver microwave ablation: a systematic review of various FDA-approved systems. *Eur Radiol.* 2019;29(8):4026-35.
 18. de Senneville BD, Moonen C, Ries M. MRI-Guided HIFU Methods for the Ablation of Liver and Renal Cancers. *Adv Exp Med Biol.* 2016;880:43-63.
 19. Ha EJ, Baek JH, Kim KW, Pyo J, Lee JH, Baek SH, et al. Comparative efficacy of radiofrequency and laser ablation for the treatment of benign thyroid nodules: systematic review including traditional pooling and bayesian network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(5):1903-11.
 20. Feng B, Liang P. Local thermal ablation of renal cell carcinoma. *Eur J Radiol.* 2012;81(3):437-40.
 21. Bennedbaek FN, Karstrup S, Hegedus L. Ultrasound guided laser ablation of a parathyroid adenoma. *Br J Radiol.* 2001;74(886):905-7.
 22. Miller DL, Doppman JL, Shawker TH, Krudy AG, Norton JA, Vucich JJ, et al. Localization of parathyroid adenomas in patients who have undergone surgery. Part I. Noninvasive imaging methods. *Radiology.* 1987;162(1 Pt 1):133-7.
 23. Wang CA. Parathyroid re-exploration. A clinical and pathological study of 112 cases. *Ann Surg.* 1977;186(2):140-5.
 24. Norton JA, Shawker TH, Jones BL, Spiegel AM, Marx SJ, Fitzpatrick L, et al. Intraoperative ultrasound and reoperative parathyroid surgery: an initial evaluation. *World J Surg.* 1986;10(4):631-9.
 25. Marx SJ, Doppman JL, Spiegel AM, Wolfe D, Aurbach GD. Embolization of a mediastinal parathyroid adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;39(6):1110-4.
 26. Doppman JL, Marx SJ, Spiegel AM, Mallette LE, Wolfe DR, Aurbach GD, et al. Treatment of hyperparathyroidism by percutaneous embolization of a mediastinal adenoma. *Radiology.* 1975;115(1):37-42.
 27. Bae JH, Choi HJ, Lee Y, Moon MK, Park YJ, Shin CS, et al. Preoperative predictive factors for parathyroid carcinoma in patients with primary hyperparathyroidism. *J Korean Med Sci.* 2012;27(8):890-5.
 28. Lubienski A. SM, Helmberger T.K. . Instillation of Alcohol. 2008. In: *Percutaneous Tumor Ablation in Medical Radiology* [Internet]. Berlin, Heidelberg. : Springer.
 29. Monzani F, Caraccio N, Basolo F, Iacconi P, LiVolsi V, Miccoli P. Surgical and pathological changes after percutaneous ethanol injection therapy of thyroid nodules. *Thyroid.* 2000;10(12):1087-92.
 30. Crescenzi A, Papini E, Pacella CM, Rinaldi R, Panunzi C, Petrucci L, et al. Morphological changes in a hyperfunctioning thyroid adenoma after percutaneous ethanol injection: histological, enzymatic and sub-microscopical alterations. *J Endocrinol Invest.* 1996;19(6):371-6.
 31. Bean WJ. Renal cysts: treatment with alcohol. *Radiology.* 1981;138(2):329-31.
 32. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, de Sio I, Bolondi L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology.* 1995;197(1):101-8.
 33. Bean WJ, Rodan BA. Hepatic cysts: treatment with alcohol. *AJR Am J Roentgenol.* 1985;144(2):237-41.
 34. Sung JY, Baek JH, Kim KS, Lee D, Ha EJ, Lee JH. Symptomatic nonfunctioning parathyroid cysts: role of simple aspiration and ethanol ablation. *Eur J Radiol.* 2013;82(2):316-20.
 35. Goomany A, Rafferty A, Smith I. An Unusual Neck Mass: A Case of a Parathyroid Cyst and Review of the Literature. *Case Rep Surg.* 2015;2015:243527.
 36. Kim JH. Ultrasound-guided sclerotherapy for benign non-thyroid cystic mass in the neck. *Ultrasonography.* 2014;33(2):83-90.
 37. Chen HH, Lin CJ, Wu CJ, Lai CT, Lin J, Cheng SP, et al. Chemical ablation of recurrent and persistent secondary hyperparathyroidism after subtotal parathyroidectomy. *Ann Surg.* 2011;253(4):786-90.
 38. Douthat WG, Cardozo G, Garay G, Orozco S, Chiurciu C, de la Fuente J, et al. Use of percutaneous ethanol injection therapy for recurrent secondary hyperparathyroidism after subtotal parathyroidectomy. *Int J Nephrol.* 2011;2011:246734.
 39. Kitaoka M. Ultrasonographic diagnosis of parathyroid glands and percutaneous ethanol injection therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18 Suppl 3:ii27-30.
 40. Tanaka M, Itoh K, Matsushita K, Matsushita K, Fukagawa M. Efficacy of percutaneous ethanol injection therapy for secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis as evaluated by parathyroid hormone levels according to K/DOQI guidelines. *Ther Apher Dial.* 2005;9(1):48-52.
 41. Stratigis S, Stylianiou K, Mamalaki E, Perakis K, Vardaki E, Tzenakis N, et al. Percutaneous ethanol injection therapy: a surgery-sparing treatment for primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(4):542-8.
 42. Ha EJ, Baek JH, Baek SM. Minimally Invasive Treatment for Benign Parathyroid Lesions: Treatment Efficacy and Safety Based on Nodule Characteristics. *Korean J Radiol.* 2020;21(12):1383-92.
 43. Yazdani AA, Khalili N, Siavash M, Shemian A, Goharian AR, Karimifard M, et al. Ultrasound-guided

- ethanol injection for the treatment of parathyroid adenoma: A prospective self-controlled study. *J Res Med Sci.* 2020;25:93.
44. Fletcher S, Kanagasundaram NS, Rayner HC, Irving HC, Fowler RC, Brownjohn AM, et al. Assessment of ultrasound guided percutaneous ethanol injection and parathyroidectomy in patients with tertiary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(12):3111-7.
 45. Schamp S, Dunser E, Schuster H, Kramer-Deimer J, Kettenbach J, Funovics M, et al. Ultrasound-guided percutaneous ethanol ablation of parathyroid hyperplasia: preliminary experience in patients on chronic dialysis. *Ultraschall Med.* 2004;25(2):131-6.
 46. Fukagawa M, Kitaoka M, Tomimaga Y, Akizawa T, Kurokawa K. Selective percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) of the parathyroid in chronic dialysis patients--the Japanese strategy. Japanese Working Group on PEIT of Parathyroid, Tokyo, Japan. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(11):2574-7.
 47. Fukagawa M, Kitaoka M, Tomimaga Y, Akizawa T, Kakuta T, Onoda N, et al. Guidelines for percutaneous ethanol injection therapy of the parathyroid glands in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18 Suppl 3:iii31-3.
 48. Kitaoka M, Fukagawa M, Ogata E, Kurokawa K. Reduction of functioning parathyroid cell mass by ethanol injection in chronic dialysis patients. *Kidney Int.* 1994;46(4):1110-7.
 49. Douthat WG, Chiurchiu CR, Masari PU. New options for the management of hyperparathyroidism after renal transplantation. *World J Transplant.* 2012;2(3):41-5.
 50. Clark OH, Okerlund MD, Cavalieri RR, Greenspan FS. Diagnosis and treatment of thyroid, parathyroid, and thyroglossal duct cysts. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979;48(6):983-8.
 51. Ippolito G, Palazzo FF, Sebag F, Sierra M, De Micco C, Henry JF. A single-institution 25-year review of true parathyroid cysts. *Langenbecks Arch Surg.* 2006;391(1):13-8.
 52. Clark OH. Parathyroid cysts. *Am J Surg.* 1978;135(3):395-402.
 53. Silverman JF, Khazanie PG, Norris HT, Fore WW. Parathyroid hormone (PTH) assay of parathyroid cysts examined by fine-needle aspiration biopsy. *Am J Clin Pathol.* 1986;86(6):776-80.
 54. McCoy KL, Yim JH, Zuckerbraun BS, Ogilvie JB, Peel RL, Carty SE. Cystic parathyroid lesions: functional and nonfunctional parathyroid cysts. *Arch Surg.* 2009;144(1):52-6; discussion 6.
 55. Akel M, Salti I, Azar ST. Successful treatment of parathyroid cyst using ethanol sclerotherapy. *Am J Med Sci.* 1999;317(1):50-2.
 56. Woo EK, Simo R, Conn B, Connor SE. Vocal cord paralysis secondary to a benign parathyroid cyst: a case report with clinical, imaging and pathological findings (2008:6b). *Eur Radiol.* 2008;18(9):2015-8.
 57. Prinz RA, Peters JR, Kane JM, Wood J. Needle aspiration of non-functioning parathyroid cysts. *Am Surg.* 1990;56(7):420-2.
 58. Armstrong J, Leteurtre E, Proye C. Intraparathyroid cyst: a tumour of branchial origin and a possible pitfall for targeted parathyroid surgery. *ANZ J Surg.* 2003;73(12):1048-51.
 59. Sen P, Flower N, Papesch M, Davis A, Spedding AV. A benign parathyroid cyst presenting with hoarse voice. *J Laryngol Otol.* 2000;114(2):147-8.
 60. Baskin HJ. New applications of thyroid and parathyroid ultrasound. *Minerva Endocrinol.* 2004;29(4):195-206.
 61. Kodama T, Obara T, Fujimoto Y, Ito Y, Yashiro T, Hirayama A. Eleven cases of nonfunctioning parathyroid cyst--significance of needle aspiration in diagnosis and management. *Endocrinol Jpn.* 1987;34(5):769-77.
 62. Shi B, Guo H, Tang N. Treatment of parathyroid cysts with fine-needle aspiration. *Ann Intern Med.* 1999;131(10):797-8.
 63. Sanchez A, Carretto H. Treatment of a nonfunctioning parathyroid cyst with tetracycline injection. *Head Neck.* 1993;15(3):263-5.
 64. Takeichi N, Dohi K, Matsumoto H, Nishiki M, Kishi N, Fujii T, et al. A parathyroid cyst effectively treated with a sclerosing agent. *Jpn J Surg.* 1985;15(5):405-7.
 65. Zingrillo M, Ghiggi MR, Liuzzi A. A large, nonfunctioning parathyroid cyst recurring after aspiration and subsequently cured by percutaneous ethanol injection. *J Clin Ultrasound.* 1996;24(7):378-82.
 66. Okamura K, Ikenoue H, Sato K, Yoshinari M, Nakagawa M, Kuroda T, et al. Sclerotherapy for benign parathyroid cysts. *Am J Surg.* 1992;163(3):344-5.
 67. Verges B, Cercueil JP, Jacob D, Vaillant G, Brun JM. [Treatment of parathyroid adenomas with ethanol injection under ultrasonographic guidance]. *Ann Chir.* 2000;125(5):457-60; discussion 60-1.
 68. Harman CR, Grant CS, Hay ID, Hurley DL, van Heerden JA, Thompson GB, et al. Indications, technique, and efficacy of alcohol injection of enlarged parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 1998;124(6):1011-9; discussion 9-20.
 69. Cappelli C, Pelizzari G, Pirola I, Gandossi E, De Martino E, Delbarba A, et al. Modified percutaneous ethanol injection of parathyroid adenoma in primary hyperparathyroidism. *QJM.* 2008;101(8):657-62.
 70. Shenoy MT, Menon AS, Nazar PK, Moorthy S, Kumar H, Nair V, et al. Radiofrequency Ablation Followed by Percutaneous Ethanol Ablation Leading to Long-Term Remission of Hyperparathyroidism. *J Endocr Soc.* 2017;1(6):676-80.
 71. Montenegro FL, Chammas MC, Juliano AG, Cernea CR, Cordeiro AC. Ethanol injection under ultrasound guidance to palliate unresectable parathyroid carcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(4):707-11.
 72. Cercueil JP, Jacob D, Verges B, Holtzmann P, Lerais JM, Krause D. Percutaneous ethanol injection into parathyroid adenomas: mid- and long-term results. *Eur Radiol.* 1998;8(9):1565-9.
 73. Livraghi T, Goldberg SN, Lazaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular

- lar carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology*. 1999;210(3):655-61.
74. Chen HH, Hsu MT, Wu CJ, Chen YW, Yang TL. Effects of percutaneous ethanol injection therapy on subsequent parathyroidectomy. *Am J Surg*. 2008;196(2):155-9.
 75. Veldman MW, Reading CC, Farrell MA, Mullan BP, Wermers RA, Grant CS, et al. Percutaneous parathyroid ethanol ablation in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(6):1740-4.
 76. Wei Y, Peng CZ, Wang SR, He JF, Peng LL, Zhao ZL, et al. Effectiveness and Safety of Thermal Ablation in the Treatment of Primary Hyperparathyroidism: A Multi-center Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(9):2707-17.
 77. Liu F, Zang L, Liu Y, Yu X, Cheng Z, Han Z, et al. Risk factors influencing cure of ultrasound-guided microwave ablation for primary hyperparathyroidism. *Int J Hyperthermia*. 2022;39(1):258-64.
 78. Wei Y, Peng L, Li Y, Zhao ZL, Yu MA. Clinical Study on Safety and Efficacy of Microwave Ablation for Primary Hyperparathyroidism. *Korean J Radiol*. 2020;21(5):572-81.
 79. Zeng Z, Peng CZ, Liu JB, Li YW, He HF, Hu QH, et al. Efficacy of Ultrasound-guided Radiofrequency Ablation of Parathyroid Hyperplasia: Single Session vs. Two-Session for Effect on Hypocalcemia. *Sci Rep*. 2020;10(1):6206.
 80. Zhuo L, Peng LL, Zhang YM, Xu ZH, Zou GM, Wang X, et al. US-guided Microwave Ablation of Hyperplastic Parathyroid Glands: Safety and Efficacy in Patients with End-Stage Renal Disease-A Pilot Study. *Radiology*. 2017;282(2):576-84.
 81. Carrafiello G, Lagana D, Mangini M, Dionigi G, Rovera F, Carcano G, et al. Treatment of secondary hyperparathyroidism with ultrasonographically guided percutaneous radiofrequency thermoablation. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2006;16(2):112-6.
 82. Sormaz IC, Poyanli A, Acar S, Iscan AY, Ozgur I, Tunca F, et al. The Results of Ultrasonography-Guided Percutaneous Radiofrequency Ablation in Hyperparathyroid Patients in Whom Surgery Is Not Feasible. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2017;40(4):596-602.
 83. Mauri G, Nicosia L, Della Vigna P, Varano GM, Maittini D, Bonomo G, et al. Percutaneous laser ablation for benign and malignant thyroid diseases. *Ultrasonography*. 2019;38(1):25-36.
 84. Kim C. Understanding the nuances of microwave ablation for more accurate post-treatment assessment. *Future Oncol*. 2018;14(17):1755-64.
 85. Sanghvi NT, Hawes RH. High-intensity focused ultrasound. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 1994;4(2):383-95.
 86. Elhelf IAS, Albahar H, Shah U, Oto A, Cressman E, Almekkawy M. High intensity focused ultrasound: The fundamentals, clinical applications and research trends. *Diagn Interv Imaging*. 2018;99(6):349-59.
 87. Izadifar Z, Izadifar Z, Chapman D, Babyn P. An Introduction to High Intensity Focused Ultrasound: Systematic Review on Principles, Devices, and Clinical Applications. *J Clin Med*. 2020;9(2).
 88. Kovatcheva RD, Vlahov JD, Shinkov AD, Borissova AM, Hwang JH, Arnaud F, et al. High-intensity focused ultrasound to treat primary hyperparathyroidism: a feasibility study in four patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(4):830-5.
 89. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2018;391(10116):168-78.
 90. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2016;151(10):959-68.
 91. Hamdy NA. Parathyroid gland: Is parathyroidectomy safe and beneficial in the elderly? *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5(8):422-3.
 92. Jinih M, O'Connell E, O'Leary DP, Liew A, Redmond HP. Focused Versus Bilateral Parathyroid Exploration for Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(7):1924-34.
 93. Andrioli M, Riganti F, Pacella CM, Valcavi R. Long-term effectiveness of ultrasound-guided laser ablation of hyperfunctioning parathyroid adenomas: present and future perspectives. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(5):1164-8.
 94. Jiang T, Chen F, Zhou X, Hu Y, Zhao Q. Percutaneous Ultrasound-Guided Laser Ablation with Contrast-Enhanced Ultrasonography for Hyperfunctioning Parathyroid Adenoma: A Preliminary Case Series. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:673604.
 95. Liu C, Wu B, Huang P, Ding Q, Xiao L, Zhang M, et al. US-Guided Percutaneous Microwave Ablation for Primary Hyperparathyroidism with Parathyroid Nodules: Feasibility and Safety Study. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27(6):867-75.
 96. Yu MA, Yao L, Zhang L, Peng L, Zhuo L, Zhang Y, et al. Safety and efficiency of microwave ablation for recurrent and persistent secondary hyperparathyroidism after parathyroidectomy: A retrospective pilot study. *Int J Hyperthermia*. 2016;32(2):180-6.
 97. Wang G, Liu S, Liu X, Qian L, Diao Z, Liu W. Microwave ablation: an effective treatment for mild-to-moderate secondary hyperparathyroidism in patients undergoing haemodialysis. *Int J Hyperthermia*. 2017;33(8):946-52.
 98. Appelbaum L, Goldberg SN, Ierace T, Mauri G, Solbiati L. US-guided laser treatment of parathyroid adenomas. *Int J Hyperthermia*. 2020;37(1):366-72.
 99. Ambrosini CE, Cianferotti L, Piccone A, Torregrossa L, Segnini G, Frustaci G, et al. High-intensity focused ultrasound as an alternative to the surgical approach in primary hyperparathyroidism: a preliminary experience. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(9):655-9.
 100. Kovatcheva R, Vlahov J, Stoinov J, Lacoste F, Ortuno C, Zaletel K. US-guided high-intensity focused ultrasound as a promising non-invasive method for treatment of primary hyperparathyroidism. *Eur Radiol*. 2014;24(9):2052-8.
 101. Cao XL, Cheng ZG, Yu XL, Han ZY, Liang P. Ultrasound-Guided Percutaneous Microwave Ablation of Parathyroid Adenoma. *J Vasc*

- Interv Radiol. 2016;27(12):1929-31.
102. Xu SY, Wang Y, Xie Q, Wu HY. Percutaneous sonography-guided radiofrequency ablation in the management of parathyroid adenoma. *Singapore Med J*. 2013;54(7):e137-40.
 103. Hussain I, Ahmad S, Aljammal J. Radiofrequency Ablation of Parathyroid Adenoma: A Novel Treatment Option for Primary Hyperparathyroidism. *AACE Clin Case Rep*. 2021;7(3):195-9.
 104. Fan BQ, He XW, Chen HH, Zhang WM, Tang W. US-guided microwave ablation for primary hyperparathyroidism: a safety and efficacy study. *Eur Radiol*. 2019;29(10):5607-16.
 105. Liu F, Yu X, Liu Z, Qiao Z, Dou J, Cheng Z, et al. Comparison of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation and parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Int J Hyperthermia*. 2019;36(1):835-40.
 106. Ye J, Huang W, Huang G, Qiu Y, Peng W, Lan N, et al. Efficacy and safety of US-guided thermal ablation for primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia*. 2020;37(1):245-53.
 107. Udelsman R, Lin Z, Donovan P. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 2011;253(3):585-91.
 108. Singh Ospina NM, Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, Espinosa de Ycaza AE, Jasim S, Castaneda-Guarderas A, et al. Outcomes of Parathyroidectomy in Patients with Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg*. 2016;40(10):2359-77.
 109. Alhefdhi A, Schneider DF, Sippel R, Chen H. Recurrent and persistence primary hyperparathyroidism occurs more frequently in patients with double adenomas. *J Surg Res*. 2014;190(1):198-202.
 110. Schneider DF, Mazeh H, Chen H, Sippel RS. Predictors of recurrence in primary hyperparathyroidism: an analysis of 1386 cases. *Ann Surg*. 2014;259(3):563-8.
 111. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, Heickendorff L, Vestergaard P, Mosekilde L, et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(3):1072-80.
 112. Wahl DA, Cooper C, Ebeling PR, Eggersdorfer M, Hilger J, Hoffmann K, et al. A global representation of vitamin D status in healthy populations. *Arch Osteoporos*. 2012;7:155-72.
 113. Cheng Z, Che Y, Yu S, Wang S, Teng D, Xu H, et al. US-Guided Percutaneous Radiofrequency versus Microwave Ablation for Benign Thyroid Nodules: A Prospective Multicenter Study. *Sci Rep*. 2017;7(1):9554.
 114. Abdulla AG, Ituarte PH, Harari A, Wu JX, Yeh MW. Trends in the frequency and quality of parathyroid surgery: analysis of 17,082 cases over 10 years. *Ann Surg*. 2015;261(4):746-50.
 115. Kim C, Lee JH, Choi YJ, Kim WB, Sung TY, Baek JH. Complications encountered in ultrasonography-guided radiofrequency ablation of benign thyroid nodules and recurrent thyroid cancers. *Eur Radiol*. 2017;27(8):3128-37.
 116. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBDWG. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009(113):S1-130.
 117. Tominaga Y, Matsuoka S, Uno N. Surgical and medical treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on continuous dialysis. *World J Surg*. 2009;33(11):2335-42.
 118. Komaba H, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, Fukagawa M. Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2015;88(2):350-9.
 119. Chen L, Wang K, Yu S, Lai L, Zhang X, Yuan J, et al. Long-term mortality after parathyroidectomy among chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail*. 2016;38(7):1050-8.
 120. Diao Z, Wang L, Li D, Liu W. Efficacy of microwave ablation for severe secondary hyperparathyroidism in subjects undergoing hemodialysis. *Ren Fail*. 2017;39(1):140-5.
 121. Wang R, Jiang T, Chen Z, Chen J. Regression of calcinosis following treatment with radiofrequency thermoablation for severe secondary hyperparathyroidism in a hemodialysis patient. *Intern Med*. 2013;52(5):583-7.
 122. Zhao J, Qian L, Zu Y, Wei Y, Hu X. Efficacy of Ablation Therapy for Secondary Hyperparathyroidism by Ultrasound Guided Percutaneous Thermoablation. *Ultrasound Med Biol*. 2016;42(5):1058-65.
 123. Peng C, Zhang Z, Liu J, Chen H, Tu X, Hu R, et al. Efficacy and safety of ultrasound-guided radiofrequency ablation of hyperplastic parathyroid gland for secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease. *Head Neck*. 2017;39(3):564-71.
 124. Zhou X, Shen Y, Zhu Y, Lv Q, Pu W, Gao L, et al. Ultrasound-guided microwave ablation for secondary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia*. 2021;38(1):1285-94.
 125. Cao XJ, Zhao ZL, Wei Y, Peng LL, Li Y, Yu MA. Efficacy and safety of microwave ablation treatment for secondary hyperparathyroidism: systematic review and meta-analysis. *Int J Hyperthermia*. 2020;37(1):316-23.
 126. Kovatcheva RD, Vlahov JD, Stoinov JI, Kirilov GG, Krivoshiev SG, Arnaud F, et al. High-intensity focussed ultrasound (HIFU) treatment in uraemic secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(1):76-80.
 127. Gong L, Tang W, Lu J, Xu W. Thermal ablation versus parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism: A meta-analysis. *Int J Surg*. 2019;70:13-8.
 128. Diao Z, Liu X, Qian L, Liu J, Liu S, Liu W. Efficacy and its predictor in microwave ablation for severe secondary hyperparathyroidism in patients undergoing haemodialysis. *Int J Hyperthermia*. 2016;32(6):614-22.
 129. Ma H, Ouyang C, Huang Y, Xing

- C, Cheng C, Liu W, et al. Comparison of microwave ablation treatments in patients with renal secondary and primary hyperparathyroidism. *Ren Fail.* 2020;42(1):66-76.
130. Conn JM, Goncalves MA, Mansour KA, McGarity WC. The mediastinal parathyroid. *Am Surg.* 1991;57(1):62-6.
 131. Clark OH. Mediastinal parathyroid tumors. *Arch Surg.* 1988;123(9):1096-100.
 132. Russell CF, Grant CS, van Heerden JA. Hyperfunctioning supernumerary parathyroid glands. An occasional cause of hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc.* 1982;57(2):121-4.
 133. Hu J, Ngiam KY, Parameswaran R. Mediastinal parathyroid adenomas and their surgical implications. *Ann R Coll Surg Engl.* 2015;97(4):259-61.
 134. Doppman JL, Brown EM, Brennan MF, Spiegel A, Marx SJ, Aurbach GD. Angiographic ablation of parathyroid adenomas. *Radiology.* 1979;130(3):577-82.
 135. Geelhoed GW, Krudy AG, Doppman JL. Long-term follow-up of patients with hyperparathyroidism treated by transcatheter staining with contrast agent. *Surgery.* 1983;94(6):849-62.
 136. Doppman JL. The treatment of hyperparathyroidism by transcatheter techniques. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1980;3(4):268-76.
 137. Geelhoed GW, Doppman JL. Embolization of ectopic parathyroid adenomas: a percutaneous treatment of hyperparathyroidism. *Am Surg.* 1978;44(2):71-80.
 138. Yuce G, Seyrek NC. Persistent hyperparathyroidism due to mediastinal parathyroid adenoma treated with selective arterial embolization with embosphere: first case in the literature. *Osteoporos Int.* 2020;31(11):2259-62.
 139. Gunther R, Beyer J, Hesch H, Reinwein D. [Percutaneous transcatheter ablation of parathyroid gland tumors by alcohol injection and contrast media infusion]. *Rofo.* 1984;140(1):27-30.
 140. Cook GJ, Fogelman I, Reidy JF. Successful repeat transcatheter ablation of a mediastinal parathyroid adenoma 6 years after alcohol embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1997;20(4):314-6.
 141. Ernst S, Cupisti K, Kemper J, Dotzenrath C, Goretzki PE, Furst G. Angiographic ablation of an ectopic mediastinal hyperplastic parathyroid gland using a left internal mammary artery coronary bypass. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181(1):95-7.
 142. Ali M, Kumpe DA. Embolization of bronchial artery-supplied ectopic parathyroid adenomas located in the aortopulmonary window. *J Vasc Interv Radiol.* 2014;25(1):138-43.
 143. Miller DL, Doppman JL, Chang R, Simmons JT, O'Leary TJ, Norton JA, et al. Angiographic ablation of parathyroid adenomas: lessons from a 10-year experience. *Radiology.* 1987;165(3):601-7.
 144. Pallotta JA, Sacks BA, Moller DE, Eisenberg H. Arteriographic ablation of cervical parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;69(6):1249-55.
 145. Doherty GM, Doppman JL, Miller DL, Gee MS, Marx SJ, Spiegel AM, et al. Results of a multidisciplinary strategy for management of mediastinal parathyroid adenoma as a cause of persistent primary hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 1992;215(2):101-6.
 146. McIntyre RC, Jr., Kumpe DA, Liechty RD. Reexploration and angiographic ablation for hyperparathyroidism. *Arch Surg.* 1994;129(5):499-503; discussion 4-5.
 147. Saxe AW, Brennan MF. Strategy and technique of reoperative parathyroid surgery. *Surgery.* 1981;89(4):417-23.
 148. Erdman WA, Breslau NA, Weinreb JC, Weatherall P, Setiawan H, Harrell R, et al. Noninvasive localization of parathyroid adenomas: a comparison of X-ray computerized tomography, ultrasound, scintigraphy and MRI. *Magn Reson Imaging.* 1989;7(2):187-94.
 149. Miller DL, Doppman JL, Krudy AG, Shawker TH, Norton JA, Vucich JJ, et al. Localization of parathyroid adenomas in patients who have undergone surgery. Part II. Invasive procedures. *Radiology.* 1987;162(1 Pt 1):138-41.
 150. Doppman JL, Hammond WG, Melson GL, Evens RG, Ketcham AS. Staining of parathyroid adenomas by selective arteriography. *Radiology.* 1969;92(3):527-30.
 151. Doppman JL, Popovsky M, Girton M. The use of iodinated contrast agents to ablate organs: experimental studies and histopathology. *Radiology.* 1981;138(2):333-40.
 152. Krudy AG, Doppman JL, Marx SJ, Spiegel AM, Aurbach G, Brennan MF. Failure of ablation of a mediastinal parathyroid adenoma by repeated contrast staining. *Radiology.* 1981;140(1):63-5.
 153. Brady TM, Singer D, Weiss CA, Smolin MF, Brinker RE, Cho KJ. Angiographic nephrectomy using iodinated contrast agent. *Invest Radiol.* 1982;17(5):479-85.
 154. Miller DL, Bacher JD, O'Leary TJ, Maxwell M. Comparison of hot contrast material and hot saline for renal ablation in a canine model. *Invest Radiol.* 1986;21(1):56-63.
 155. Zaitoun MMA, Basha MAA, Elsaayed SB, El Deen DS, Zaitoun NA, Alturkistani H, et al. Comparison of three embolic materials at partial splenic artery embolization for hypersplenism: clinical, laboratory, and radiological outcomes. *Insights Imaging.* 2021;12(1):85.
 156. Eisenberg H, Pallotta J, Sacks B, Brickman AS. Parathyroid localization, three-dimensional modeling, and percutaneous ablation techniques. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1989;18(3):659-700.
 157. Miller DL, Wall RT. Fentanyl and diazepam for analgesia and sedation during radiologic special procedures. *Radiology.* 1987;162(1 Pt 1):195-8.
 158. Fitko R, Roth SI, Hines JR, Roxe DM, Cahill E. Parathyromatosis in hyperparathyroidism. *Hum Pathol.* 1990;21(2):234-7.
 159. Fraker DL, Travis WD, Merendino JJ, Jr., Zimering MB, Streeten EA, Weinstein LS, et al. Locally recurrent parathyroid neoplasms as a cause for recurrent and persistent primary hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 1991;213(1):58-65.
 160. Chodack P, Attie JN, Groder MG. Hypercalcemic Crisis Coincidental with Hemorrhage in Parathy-

- roid Adenoma. Arch Intern Med. 1965;116:416-23.
161. Santos GH, Tseng CL, Fra-ter RW. Ruptured intrathoracic parathyroid adenoma. Chest. 1975;68(6):844-6.
 162. Eisenberg H, Pallotta J, Sherwo-od LM. Selective arteriography, venography and venous hormone assay in diagnosis and localization of parathyroid lesions. Am J Med. 1974;56(6):810-20.
 163. Doppman JL. Parathyroid locali-zation: arteriography and venous sampling. Radiol Clin North Am. 1976;14(2):163-88.
 164. Nwariaku FE, Snyder WH, Bur-ke SH, Watumull L, Mathews D. Inframanubrial parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism: alternati-ves to sternotomy. World J Surg. 2005;29(4):491-4.
 165. Saxe A. Parathyroid transplan-tation: a review. Surgery. 1984;95(5):507-26.

BÖLÜM 23

HİPOKALSEMİ AYIRICI TANISI

■ Narin NASIROĞLU İMGA¹

Giriş

Kalsiyum hücre dışı ve hücre içi biyolojik süreçlerin çoğunda düzenleyici olarak yer aldığından seviyesinin normal olarak korunması önemlidir. Serum kalsiyum düzeyi referans aralığı laboratuvarlar arası değişkenlik göstermekle beraber ortalama 8.5-10.5 mg/dl olup normal düzeyden daha düşük olması durumu hipokalsemi olarak adlandırılır.

Vücutta serum kalsiyum konsantrasyonunu etkileyen başlıca faktörler kalsiyum iyonunun kendisi, fosfor, paratiroid hormonu (PTH), D vitamini ve fibroblast büyüme faktörü 23 olarak sıralanabilir (1). Normal şartlar altında kandaki kalsiyum %40-45 oranında plazma proteinlerine bağlı olarak taşınır; yaklaşık %15'i sülfat, fosfat, laktat ve sitrat gibi küçük anyonlar ile kompleks bileşmeler oluşturur, geri kalan %40-45'i ise serbest halde veya iyonize halde bulunur (2,3).

Hipokalsemiye çoğunlukla PTH veya D vitamini bozuklukları neden olur. Diğer nedenler ise kalsiyumun damarsal boşluk içinde bağlanması veya dokularda birikmesiyle serum iyonize kal-

siyum konsantrasyonunda azalma sonucu oluşur. Hipoalbuminemi, hiperalbuminemi ve multipl myelom durumlarında anormal total serum kalsiyumuna rağmen iyonize kalsiyum düzeyleri normal olabilir. Serum total kalsiyumu düşük ancak iyonize kalsiyum düzeyinin normal olduğu durum psödohipokalsemi olarak adlandırılır. Psödohipokalsemi en sık vücutta sıvı fazlalığı yada kronik hastalıklar, yetersiz beslenme ve nefrotik sendroma bağlı olarak vücuttaki serum protein miktarının azalması sonucu oluşmaktadır. Ayrıca manyetik rezonans görüntüleme için kullanılan gadolinyumlu kontrast ajan (gadodiamid, gadoversetamid) içeren bazı ilaçların uygulanmasından sonra oluşan hipokalsemi de psödohipokalsemi olarak tanımlanmaktadır (4).

Serum kalsiyum değerlendirilirken eş zamanlı serum albumin düzeyi de değerlendirilip düzeltilmiş kalsiyum değeri hesaplanmalıdır. Klinik uygulamada geleneksel olarak en çok uygulanan formül şu şekildedir: Serum albumin 4 gr/dL altında ise, serum albumininde her 1.0 g/dL (10 g/L) düşüklük için serum kalsiyum düzeyine 0.8 mg/dL eklenerek düzeltilmiş kalsiyum değeri hesaplanır.

¹ Doç. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, narinnasiroglu@gmail.com

Düzeltilmiş kalsiyum = Ölçülen total kalsiyum+ [0.8 x (4.0-Albumin)]

Bu formül klinikte sıklıkla kullanılmasına rağmen eksik kalan yönleri mevcuttur. Asidozda kalsiyumun albümine bağlanması azalırken alkalozda artar. Kalsiyumun proteinlere bağlanması vücuttaki pH değerine bağlıdır. Akut respiratuvar alkalozda pH değerinde her 0.1 birimlik artış serum iyonize kalsiyum değerini 0.16 mEq/L düşürür (1). Bu nedenle kandaki pH değerlerinde büyük kaymalar olduğunda, vücudun kalsiyum durumunu değerlendirmek için iyonize kalsiyum seviyesini ölçmek altın standart yaklaşımdır.

Vücut fosfor düzeyindeki değişiklikler kalsiyum miktarını etkiler. Aşırı hücre yıkımında hücre dışına çıkan fosfat miktarı belirgin olarak artıp akut hiperfosfatemi oluşturabilir. Bu durumda dolaşımdaki fosfor kalsiyuma bağlanarak serum iyonize kalsiyum düzeyini azaltabilir. Ayrıca kalsiyum ve fosfor beraber çöküp yumuşak dokular da birikebileceğinden hipokalsemi oluşabilir.

Hipokalsemi Nedenleri

Hipokalseminin en sık görülen nedenleri cerrahi sonrası oluşan hipoparatiroidizm, otoimmün hipoparatiroidizm ve vitamin D eksikliğidir. Hipoparatiroidide PTH salgınının azalmasına bağlı olarak böbrek, kemik ve bağırsakta PTH görev yapamaz ve serum kalsiyumu düşer. Paratiroid bezleri normal olup yeterli PTH salgılanması durumunda oluşan hipokalsemi sekonder hiperparatiroidizm olarak tanımlanır. Bu nedenle hipokalsemi yapan nedenler genel olarak düşük PTH (hipoparatiroidizm) veya yüksek PTH (sekonder hiperparatiroidizm) ile ilişkili olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 1).

Düşük Paratiroid Hormon ile ilişkili Hipokalsemi

Düşük PTH ile ilişkili hipokalsemi, paratiroid bezlerinin cerrahi işlem veya otoimmün olaylar sonucu harabiyeti, paratiroid bezinin gelişim ano-

malileri ve paratiroid bezlerinden PTH salgınını azaltan durumlarda ortaya çıkar.

Cerrahi: Hipoparatiroidizmin genel olarak en sık sebebi cerrahidir. Tiroid, paratiroid veya baş boyun cerrahilerinden sonra paratiroid bezlerinde harabiyet oluşması veya paratiroidektomi sonucu PTH salgılanma yetersizliğinden kaynaklanır. Geçici veya kalıcı olabilir. Primer hiperparatiroidi nedeni ile yapılan paratiroid cerrahisi sonrası oluşan hipoparatiroidizm iki şekilde meydana gelebilir. Operasyon öncesi var olan hiperkalseminin paratiroid bezlerini baskılamasından kaynaklanan geçici hipoparatiroidi veya aç kemik sendromunda olduğu gibi hipofosfateminin eşlik ettiği şiddetli ve uzun süreli hipoparatiroidi şeklinde oluşabilir.

Otoimmün: Operasyon ilişkili olmayan kazanılmış hipoparatiroidinin en sık sebebi otoimmünedir. Otoimmün hipoparatiroidizm, paratiroid bezlerinin immün aracılı yıkımından ve PTH sekresyonunu azaltan kalsiyum duyarlı reseptörlere karşı oluşan antikörlerin aktive edilmesinden kaynaklanabilir. Kalsiyum duyarlı reseptörler paratiroid bez ve böbreklerde yer alıp kalsiyum dengesini sağlamada anahtar rol oynarlar. Kalsiyuma duyarlı reseptörlerin aktive edici mutasyonları ailesel veya otozomal dominant hipoparatiroidizme veya sporadik izole hipoparatiroidizme yol açıp hipokalsemi yapabilir. Genetik bir bozukluk olan otoimmün poliglandüler sendrom tip I özelliği olarak kronik mukokutanöz kandidiyazis, adrenal yetmezlik ve vitiligo gibi bulgularla beraber görülebilir.

Paratiroid bezlerin gelişim anomalisi: X'e bağlı veya otozomal resesif olabilmektedir. Di George sendromu gibi karmaşık konjenital sendromlarla ilişkili olabilir.

Diğer nedenler – Cerrahi ve otoimmünite dışındaki hipoparatiroidi nedenleri nadir görülmektedir. Granüloematöz hastalıklar veya metastaz yapan kanserler (paratiroid bezlerine kanser metastazı en sık kadınlarda ve sıklıkla meme kanseri metastazından kaynaklanır) paratiroid bez infiltrasyonu yaparak hipoparatiroidi oluş-

Tablo 1: Hipokalseminin başlıca nedenleri**PTH düşük - Düşük PTH ile ilişkili (Hipoparatiroidizm)**

Cerrahi (tiroidektomi, paratiroidektomi, boyun disseksiyonu sonrası)
 Genetik nedenler
 Paratiroid bezlerinde gelişme bozukluğu
 Anormal PTH sentezi
 Kalsiyum duyarlı reseptörleri aktive edici mutasyonlar
 OD hipokalsemi ya da sporadik izole hipoparatiroidizm
 Otoimmün
 Otoimmün poliglandüler sendrom
 Kalsiyum duyarlı reseptör antikorlarını aktive edici izole hipoparatiroidizm
 Paratiroid bezlerinde metal birikimi (Demir, bakır, alüminyum)
 Radyasyona bağlı paratiroid bez destrüksiyonu
 İnfiltratif hastalıklar (Metastatik, granülomatöz)
 HIV enfeksiyonu
 Aç kemik sendromu (paratiroid cerrahisi sonrası)

PTH yüksek- Yüksek PTH ile ilişkili (Hipokalsemiye bağlı sekonder hiperparatiroidizm)

D vitamini eksikliği
 PTH direnci
 PTH sentezinde hatalı mutasyon
 Psödohipoparatiroidizm (Albright Herediter Osteodistrofi)
 Hipomagnezemi
 Böbrek hastalıkları
 Dolaşımdan kalsiyum kaybı
 Hiperfosfatemi
 Tümör lizis sendromu
 Akut pankreatit
 Osteoplastik metastazlar
 Akut respiratuar alkaloz
 Sepsis veya akut şiddetli hastalık

Magnezyum metabolizması bozuklukları

PTH salgılanması azalması
 PTH direnci

İlaçlar

Kalsiyum şelatörleri (EDTA, sitrat)
 Foskarnet (kalsiyum ile intravasküler kompleks oluşturur)
 Kemik resorpsiyon inhibitörleri (bisfosfonatlar, kalsitonin, denosumab)
 Sinakalset
 Gadolinyumlu kontrast ajan (gadodiamid, gadoversetamid) -->psödohipokalsemi
 Fenitoin (D vitamini inaktif metabolite dönüştürür)
 Florür zehirlenmesi

OD: otozomal dominant PTH: paratiroid hormonu; HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü; EDTA: etilendiamin tetraasetik asit

turabilir (5). Radyasyona bağlı olarak, bazı depo hastalıklarında ve paratiroid bezlerinde metal birikimi sonucu (hemokromatozis, Wilson hastalığı, majör talassemi) paratiroid bezlerin işlevinde azalma oluşabilir (6). Magnezyum PTH sentez ve baskılanmasında rol alır. Magnezyumun hem eksikliği hem de aşırı fazlalığı hipoparatiroidizme neden olabilir.

Yüksek Paratiroid Hormon ile İlişkili Hipokalsemi

Hipokalsemide bazı durumlarda yüksek PTH düzeyleri görülebilir. Bunun nedeni hipokalsemide vücudun kalsiyum seviyesini yükseltmeye çalışması amacıyla; böbrekte kalsiyum emilimini, kemikte kalsiyum rezorpsiyonunu ve aktif D vi-

tamini 1,25(OH)₂D üretimini uyararak için PTH sentez miktarını arttırmasıdır.

D vitamini eksikliği: Üretimini azalması veya etkisinin kaybolması, hipokalsemiyle beraber PTH yüksekliğine neden olabilir. Vitamin D eksikliğinin nedenleri arasında, güneş ışığına maruziyetin az olması, besinlerle yetersiz alım, malabsorbsiyon kusurları, karaciğerde 25(OH) D sentezinin azalması ve böbreklerde aktifleşen 1,25(OH)₂D miktarının sayılabilir.

PTH direnci (psödohipoparatiroidi): Daha çok yaşamın erken yıllarında ortaya çıkmaktadır. Post reseptör PTH sinyal yolundaki bir değişiklik nedeniyle hedef organlar olan böbrek ve kemiklerin PTH'ye yanıt vermemesi sonucu oluşan bir grup heterojen bozukluğu ifade eder. Hipoparatiroidinin bulguları olan hipokalsemi ve hiperfosfatemi görülmekte olup PTH düşüklüğünün aksine PTH değeri yüksek olarak saptanır. Ayrıca, olgun PTH (1-84) polipeptidinin sentez dizisindeki resesif bir mutasyon PTH direnci yapabilmektedir. Homozigot bir hastalık olan bu durumda düşük PTH-reseptör bağlanma afinitesi nedeniyle PTH'ye direnç oluşur (7).

Kronik böbrek hastalığı (KBH): Aktif D vitamini formu olan 1,25(OH)₂D böbreklerde sentezlenir. Sentezinin azalmasının en yaygın nedeni kronik böbrek hastalığıdır. D vitamini eksikliği ile ilişkili diğer hipokalsemi formlarının aksine, KBH'da hipokalsemi ve hiperfosfatemi birlikte olur. Dolaşımdan kalsiyum kaybı genellikle dokularda birikme ya da damarsal boşluk içinde bağlanma yoluyla oluşur. Hiperfosfatemi böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda artmış fosfor alımı sonucu oluşabilmektedir. Bundan başka KBH'da kalsitriol sentezinde bozulma neticesinde intestinal kalsiyum absorpsiyonunun azalması ile oluşan hipokalsemi ve fosforun azalmış klirensi sonucu kronik hiperfosfatemi kaçınılmaz olmaktadır.

Diğer nedenler: Aşırı doku yıkımı durumları olan rabdomiyoliz ve tümör lizis sendromu gibi durumlar akut hipokalsemiye neden olabilir. Osteoblastik metastazlar sonucu metastatik tümörün çevresinde yeni oluşan kemikte kalsiyum bi-

rikmesi sonucu hipokalsemi oluşabilir. Bu durum osteoblastik yaygın metastazları olan prostat veya meme kanserli bazı hastalarda görülebilmektedir (8). Akut pankreatitte periton içerisinde kalsiyum sabunlarının oluşması ve sistemik endotoksin maruziyeti hipokalsemi gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Oluşan hipokalsemiye yanıt olarak serum PTH yükselebilir. Bazı araştırmacılar serum kalsitonin düzeyinin arttığını bazıları ise değişmediğini saptamışlardır (9). Sepsis veya akut şiddetli hastalık durumlarında da hipokalsemi sıklıkla görülmektedir. Bu hastalarda hipokalseminin şiddeti ve insidansı net olarak tanımlanmamıştır. Olası nedenleri PTH salınımının bozulması ve azalmış kalsitriol üretimi ile ilişkilidir (10).

Magnezyum Metabolizması Bozuklukları

Magnezyumun serumda 1 mg/dL düzeyinin altına düşmesi hipomagnezemi olarak tanımlanır. Hipomagnezemi PTH'ya direnç oluşturarak ya da PTH salgılanmasını azaltarak hipokalsemiye neden olabilir. Malabsorpsiyon, kronik alkolizm ve sisplatin tedavisi hipomagnezeminin en yaygın nedenleri olmakla beraber uzun süreli intravenöz sıvı tedavisi, fazla veya uygunsuz diüretik uygulanması ve bazı antibiyotikler de neden olabilir. Ayrıca çok nadir görülen bir durum olan ciddi hipermagnezemi (genellikle 6 mg/dL üzerinde) PTH salınmasını baskılayarak hipokalsemi oluşturabilir. Bu durumla eklampsi nedeniyle magnezyum sülfat tedavisi verildiğinde karşılaşılabılır (11).

İlaçlar

Kalsiyum şelatörleri: Sodyum etilendiamin tetrasetik asit (EDTA), sitrat, laktat, foskarnet kalsiyum şelatörüdürler. Şelasyonda serum iyonize kalsiyum konsantrasyonları düşer, ancak toplam kalsiyum konsantrasyonları azalmaz. Sitrat normal kişilerde karaciğer ve böbrekte hızla metabolize olduğundan hipokalsemi görülmez. Ancak karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlarda sitrat hızla metabolize edilemeyeceğinden özellikle ma-

sif kan transfüzyonlarında serum iyonize kalsiyum miktarında ciddi düşüş olabilmektedir.

Foskarnet: İmmün süpresif kişilerde dirençli sitomegalovirüs ve herpes enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan ajandır. İyonize kalsiyum ile kompleks yaparak kandaki kalsiyum konsantrasyonunu düşürebildiğinden foskarnet kullanan hastada kalsiyum takibi yapılması gerekmektedir.

Bisfosfonatlar: Bu grup ilaçlar verilmeden önce hipokalsemiyi önlemek amacıyla düzeltilmiş kalsiyum ve 1,25(OH)₂D düzeyine mutlaka bakmak gerekir. Özellikle zolendronik asit gibi güçlü ve yüksek dozda kullanılan bisfosfonatlar uygulanmadan önce hastalar D vitamini eksikliği ve böbrek yetmezliği açısından tetkik edilmelidir. Oluşabilecek hipokalsemiyi önlemek amacıyla yeterli kalsiyum ve D vitamini replasmanı verilmelidir.

Denosumab: Osteoklast farklılaştırıcı faktör olan nükleer faktör kappa-B ligandı (RANKL)'a karşı monoklonal bir antikör olup, aromataz inhibitörüne bağlı kemik kaybını önlemede etkili bulunmuştur. Tedavi öncesinde hipokalsemi varsa mutlaka düzeltilmelidir.

Sinakalset: Kalsimimetik bir ilaç olup PTH salınımını akut olarak inhibe etmektedir. Bu nedenle kullanan hastalarda hipokalsemi oluşmaması için aralıklarla kalsiyum düzeyi ölçülüp doz kontrolü yapılması gerekmektedir.

Florüre aşırı miktarda maruziyet veya florür zehirlenmelerinde fluorapatit formasyonu oluşumu hipokalsemiye neden olabilir (12).

Klinik Bulgular

Kalsiyum düşüklüğünün etiyolojisi araştırılırken öykü ve fizik muayeneden mutlaka yararlanılmaktadır. Örneğin ailede hipokalsemi öyküsü olası bir genetik neden varlığını düşündürür. Özellikle tiroidektomi, paratiroidektomi ve boyun cerrahilerinden sonra paratiroid bezlerinde harabiyet oluşabileceğinden fizik muayene yapılırken boyunda cerrahi skar izi olup olmadığı kontrol edilmelidir.

Hipokalsemi belirti ve bulguları serum kalsiyum seviyesi ile her zaman uyum sağlamayabilir.

Hızlı ve akut gelişen hipokalsemide serum kalsiyumu normal aralığın alt sınırından az düşük olmasına rağmen belirti ve bulgular daha fazla görülebilir. Örneğin operasyon sonrası oluşan hipoparatiroidi sonucu akut gelişen hipokalsemi durumunda ağız çevresinde, el ve ayak parmaklarında uyuşma ve kas krampları görülebilir. Öte yandan kronik hipokalsemi durumunda serum kalsiyumu çok düşük olmasına rağmen hipokalsemi semptomları hafif olabilmektedir. Hipokalseminin klinik belirtileri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Hipokalseminin klinik belirtileri

Akut belirtiler

Nöromusküler irritabilite (Tetani)

Paresteziler (ağız kenarında, ekstremitelerde)

Kas seğirmesi

Karpopedal spazm

Trousseau bulgusu

Chvostek bulgusu

Nöbetler

Laringospazm

Bronkospazm

Kardiyak

Uzamış QT aralığı

Hipotansiyon

Kalp yetmezliği

Aritmi

Papilödem

Kronik belirtiler

Ektopik kalsifikasyon (bazal ganglionlar)

Ekstrapiramidal bulgular

Demans

Subkapsüler katarakt

Diş yapısında bozulma

Kuru cilt

Akut belirti ve bulguların çoğu artmış nöromusküler uyarıdan kaynaklanmaktadır. Bulgular hipokalseminin derecesine göre farklı olabilmek-

tedir. Hipokalsemi hafif ise sıklıkla tetani, parestizi ve kas krampları görülür. Ağır olgularda ise fokal veya jeneralize epileptik nöbet, laringospazm ve organik beyin sendromu görülebilir. Ciddi hipokalseminin en ayırt edici özelliği tetanidir. Tetani istemsiz tonik kas kontraksiyonu ile karakterize bir durumdur ve tipik bulgusu karpopedal spazmdır (ebe eli). Karpopedal spazm başparmak adduksiyonu ile başlayıp sonrasında metakarpofarangeal eklemlerin fleksiyonunu takiben bilek kısmının fleksiyonu olur. Tetanide eller en sık tutulan bölge olmakla beraber tüm kas grupları tutulabilir ve yaşamı tehdit edebilecek laringeal kas spazmına kadar ilerleyebilir. Tetani hipokalsemiye özgü bir bulgu olmamakla beraber hipomagnezemi gibi bazı elektrolit bozukluklarında ve metabolik alkaloz gibi asit-baz dengesi bozukluklarında da görülebilir. Tetaninin en sık nedeni hiperventilasyona bağlı solunumsal alkalozdur. Düşük kalsiyum seviyelerinde (7.5-8.5 mg/dL) olması durumunda nöromusküler uyarılma sonucu latent tetani oluşur. Ayrıca Chvostek ve Trousseau bulguları ortaya çıkabilir. Chvostek bulgusunda; kulak hizasının önünde bulunan yüzdeki masseter kasına vurulduğunda o bölgedeki fasiyal sinir uyarılır ve o tarafta ağız ile burun kenarındaki kaslarda kasılma oluşur. Chvostek belirtisinin hipokalsemi için özgüllüğü daha düşük olup normal popülasyonun %25'i hafif Chvostek bulgusuna sahip olabilir. Trousseau bulgusu, kan basıncı ölçüldükten sonra sistolik tansiyonun 20 mmHg üzerindeki değerde manşonun 3 dakika süreyle bekletilmesiyle ortaya çıkan karpopedal spazm bulgusudur. Trousseau bulgusu Chvostek bulgusundan daha özgül olmakla beraber toplumda normal bireylerde %1-4 oranında pozitif olabilmektedir. Hipokalsemi kardiyak yan etki olarak aritmi ve hipotansiyon yapabilir. Elektrokardiyogramda QT aralığı ve ST segmenti uzarken, T dalgası değişmeden kalır. Uzun dönemli hipokalsemi tedavisinin bazı komplikasyonları oluşabilir. Kronik süreçte yumuşak dokularda kalsiyum birikimi meydana gelebilir. Katarakt, bazal ganglionda kalsifikasyon, nefrolitiazis, nefrokalsinozis ve renal fonksiyonlarda azalma gibi bulgularla karışımıza çıkabilir.

Laboratuvar

Kalsiyum düşüklüğü saptanan her hastada tanıyı doğrulamak için ilk yapılması gereken düzeltilmiş kalsiyum hesaplanması veya laboratuvarında çalışılıyorsa iyonize kalsiyum değeri bakılıp gerçek bir düşüş olup olmadığının tespit edilmesidir. İyonize kalsiyum maliyet yüksekliğinden ve uygun koşullar altında saklanması gerektiğinden rutin olarak çoğu laboratuvarında çalışılmamaktadır. Gerçek kalsiyum düşüklüğü varsa nedenini bulmak için ileri inceleme yapılır. Hipokalsemi etiyolojisini belirlemede en önemli parametre PTH olduğundan ilk bakılması gereken serum PTH düzeyleridir. Bundan başka serum fosfor, magnezyum, kreatinin, 25(OH)D (kalsidiol) ve 1,25(OH)₂D (kalsitriol) düzeyleri de değerlendirilip sonuçlar beraber yorumlanmalıdır (Şekil 1). Ayrıca hipokalsemi olan bazı hastaların öyküsüne ve fizik muayenesine bakılarak seçici olarak alkalen fosfat (ALP), amilaz, idrar kalsiyumu ve idrar magnezyumu da eğer gerekli ise değerlendirilmelidir. Serum ALP yüksekliği varlığında kemik kaynaklı olup olmadığı araştırılmalıdır.

Hipokalsemi akut pankreatitte de görülebileceğinden klinik şüphesi olan hastalar bu yönden değerlendirilmelidir. İdrar magnezyum atılımı hipomagnezemide etiyoloji araştırılırken bakılabilir.

Hipokalseminin ayırıcı tanısında laboratuvar değerlendirmesi Tablo 3'de verilmiştir.

Serum PTH: Hipokalseminin nedenine göre birkaç şekilde değişkenlik gösterebilir.

a. Hipoparatiroidide serum PTH düşük veya uygun olmayan şekilde normaldir.

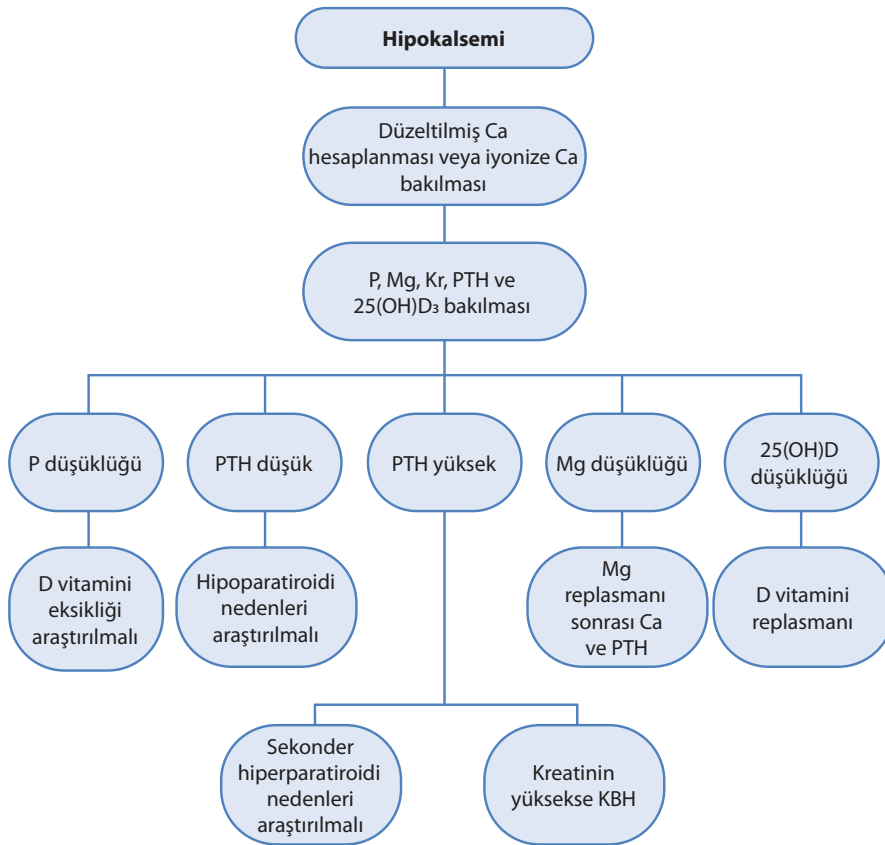
b. Vitamin D eksikliği, akut veya kronik böbrek hastalığı, psödohipoparatiroidi durumlarında serum PTH düzeyleri yüksek seyreder.

c. Hipomagnezemi veya Tip 2 otozomal dominant hipokalsemi (ODH) olgularında serum PTH normal veya düşüktür. Tip 2 ODH'de GNA11 (G-Protein Subunit α_{11}) mutant proteinleri kalsiyum duyarlı reseptör eksprese eden hücrelerde artmış duyarlılık sonucu hipokalsemi oluşur (13).

Tablo 3: Hipokalsemi ayırıcı tanısında laboratuvar değerlendirme

	D.Ca	P	Mg	Kr	PTH	25(OH)D	1,25(OH) ₂ D
Hipoparatiroidizm	D	Y	N	N	D	N	N/D
Kalsiyum duyarlı reseptör mutasyonu aktivasyonu	D	Y	N	N	N/D	N	N
Hipomagnezemi	D	N	D	N	N/D	N	N
PTH direnci (psödohipoparatiroidizm)	D	Y	N	N	Y	N	N/D
D vitamini eksikliği	D/N	D/N	N	N	Y	D	N/Y
Kronik böbrek yetmezliği	D	Y	Y/N	Y	Y	N/D	D

D.Ca: Düzeltilmiş kalsiyum P: Fosfor Mg: Magnezyum Kr: Kreatinin PTH: Paratiroid hormon N: Normal D: Düşük Y: Yüksek



Şekil 4. Persistan / Rekürren PHPT'in değerlendirme ve yönetimi için algoritma. Kaynak 25'ten uyarlanmıştır.

Magnezyum: Magnezyum düşüklüğü PTH direncini veya eksikliğini indükleyerek hipokalsemiye neden olur. Nedeni belli olmayan hipokalsemi durumlarında mutlaka serum Mg düzeyleri ölçülmelidir. Hipomagnezemiye bağlı hipokalsemi olanlarda genellikle replasman sonrası hipokalsemi hızla düzelir.

Fosfor: Hipokalsemi yapan nedenlerde serum fosfor seviyeleri düşük, normal veya yüksek olabilir.

Düşük fosfor: Düşük serum fosfor seviyeleri ve hipokalsemi varlığı sekonder hiperparatiroidi- yi ve diyetle düşük fosfor alımını gösterir. Vitamin D eksikliğinde bağırsakta fosfat emilimi azalır.

Fazla PTH, fosfat atılımını arttırır ve serum fosfatını düşürür.

Normal fosfor: Hipokalsemi durumunda normal serum fosfor düzeyi hipomagnezemi veya hafif D vitamini eksikliği ile uyumlu olabilir.

Yüksek fosfor: Hipokalsemi ve hiperfosfatemi, akut veya kronik böbrek hastalığında, artmış doku yıkımında, hipoparatiroidi veya psödohipoparatiroidide bulunabilir.

Serum 25(OH)D (kalsidiol): Vitamin D düşüklüğü olan kişilerde altta yatan böbrek hastalığı yoksa serum 25(OH)D düşükken oluşan hipokalsemi 1,25(OH)₂D seviyesini yükseltir veya normal tutar. Ancak PTH vitamin D'yi aktifleştirdiğinden dolayı hipoparatiroidide 1,25(OH)₂D düzeyi normal ya da düşük olabilir. Hipokalsemi ve hipofosfatemi olan bir hastada eş zamanlı düşük serum 1,25(OH)₂D düzeyi olması diyetle D vitamini alım eksikliği veya ultraviyole ışınla

güneşten yeterli miktarda D vitamini sentezlenmediğini gösterir. Kronik böbrek yetersizliğinde serum 25(OH)D normal veya düşük, 1,25(OH)₂D seviyesi düşük, fosfor ve PTH düzeyleri ise genellikle yüksek bulunur.

Sonuç olarak hipokalsemi ayırıcı tanısı yapılırken öncelikle gerçek bir kalsiyum düşüklüğü olup olmadığı düzeltilmiş kalsiyum veya iyonize kalsiyum bakılarak doğrulanmalıdır. Hipokalsemi etiyojisine yönelik olarak serum PTH, fosfor, magnezyum, kreatinin, D vitamini düzeyleri değerlendirilip tanıya gidilmelidir. Hipokalsemi nedenleri hipoparatiroidi, PTH direnci, D vitamini eksikliği veya direnci, magnezyum değişiklikleri veya kronik böbrek yetmezliği olabilir. Hipokalseminin en sık nedeni cerrahi sonrası oluşan hipoparatiroididir. Cerrahi dışı en sık neden ise otoimmünitedir.

Kaynaklar

- Vantour L, Goltzman D. (2018) Regulation of calcium homeostasis. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* (9th ed, p.163). NJ
- Moore EW. Ionized calcium in normal serum, ultrafiltrates, and whole blood determined by ion-exchange electrodes. *J Clin Invest* 1970; 49(2):318-34.
- Bushinsky DA, Monk RD. Calcium. *The Lancet* 1998; 352(9124):306-11.
- Gandhi MJ, Narra VR, Brown JJ, et al. Clinical and economic impact of falsely decreased calcium values caused by gadoversetamide interference. *American Journal of Roentgenology*. 2008;190(3):W213-217.
- Bauer JL, Toluie S, Thompson LD. Metastases to the parathyroid glands: a comprehensive literature review of 127 reported cases. *Head and neck pathology*. 2018; 12(4):534-541.
- Angelopoulos NG, Goula A, Rombopoulos G, et al. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2006;24(2):138-145
- Lee S, Mannstadt M, Guo J, et al. A homozygous [Cys25] PTH (1-84) mutation that impairs PTH/PTHrP receptor activation defines a novel form of hypoparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015; 30(10):1803-1813.
- Murray RM, Grill V, Crinis N, et al. Hypocalcemic and normocalcemic hyperparathyroidism in patients with advanced prostatic cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001; 86(9):4133-4138.
- Ammori BJ, Barclay GR, Larvin M, et al. Hypocalcemia in patients with acute pancreatitis: a putative role for systemic endotoxin exposure. *Pancreas*. 2003; 26(3):213-217.
- Zivin JR, Gooley T, Zager RA, et al. Hypocalcemia: a pervasive metabolic abnormality in the critically ill. *American journal of kidney diseases*. 2001; 37(4):689-698.
- Koontz SL, Friedman SA, Schwartz ML. Symptomatic hypocalcemia after tocolytic therapy with magnesium sulfate and nifedipine. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004; 190(6):1773-1776.
- Boink AB, Wemer J, Meulenbelt et al. The mechanism of fluoride-induced hypocalcaemia. *Human & experimental toxicology*. 1994;13(3):149-155.
- Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, et al. Mutations affecting G-protein subunit α_{11} in hypercalcemia and hypocalcemia. *New England Journal of Medicine*. 2013; 368(26):2476-2486.
- Ca: Kalsiyum P: Fosfor Mg: Magnezyum Kr: Kreatinin PTH: Paratiroid hormon KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

BÖLÜM 24

HİPOPARATİROİDİ: ETİYOLOJİ, KLİNİK VE TANIYA GİDİŞ

Dilek GOGAS YAVUZ¹

Giriş

Hipoparatiroidi (hipoPT) hipokalsemi ve eşlik eden düşük/ölçülemeyecek kadar düşük paratiroid hormon (PTH) düzeyleri ile karakterize ender bir hastalıktır (1).

Hipoparatiroidi tanısı biyokimyasal olarak düzeltilmiş kalsiyum veya iyonize kalsiyum düzeyinin normalin altında olması ve eşlik eden uygun serum PTH düşüklüğü/ölçülemeyecek kadar düşük olması ile konur (1,2).

Hipoparatiroidi prevalansı Kuzey Amerika'da 100,000 de 37, Avrupa'da 100,000 de 22 olarak rapor edilmiştir. Ülkemizdeki prevalansı bilinmemektedir.

Hipoparatiroidi, renal yetmezlik, böbrek taşı, posterior subkapsüler katarakt, intraserebral kalsifikasyon riskini arttırmaktadır. Kardiyovasküler hastalık, kemik kırığı ve malinite riskini de arttırabileceği rapor edilmektedir. Kronik hipokalsemi, hiperkalsiüri ve diğer komorbid sorunların mortaliteye etkisi açık değildir. Uzun dönemde hipoPT tedavisinde yetersizlik, akut ve kronik komplikasyonlar hastalığın morbiditesini etkileyen unsurlardır (1,2).

Etiyoloji

HipoPT etiyolojisi temelde paratiroid gland intrensik defektleri ve sekonder nedenler olarak iki ana başlık altında toplanabilir. Paratiroid bezlerin ablasyonu ve harabiyeti gibi sekonder nedenler klinikte en sık karşılaşılan sebeplerdir. Tablo 1'de hipoPT etiyolojisi özetlenmiştir.

Boyun cerrahisi sonrası gelişen hipoPT vakalarının %75'inde hastalığın nedenidir. Kazanılmış faktörler içerisinde ikinci en sık neden ise paratiroid bezleri ve/veya multipl endokrin bezleri etkileyen otoimmün harabiyettir. Kazanılmış hipoPTler içinde infiltratif hastalıklar, metastazlar ve demir/bakır birikimi, radyasyon maruziyeti üçüncü sırada yer alır (3).

Türkiye'den yayımlanan çok merkezli bir çalışmada hipoPT vakalarında etyolojik nedenlerin %82.6'sının boyun cerrahisi kaynaklı olduğu bildirilmiştir. Multinodüler guatr ve Graves hastalığı tedavisi için uygulanan total tiroidektomiler sonrası kazanılmış hipoparatiroidi en sık hipoPT nedeni olarak bildirilmiştir. Cerrahi dışı hipoPT vakalarının %71'i ise idiopatik olarak saptanmıştır (4).

¹ Prof. Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma BD., dilekgogas@marmara.edu.tr

Tablo 1: Hipoparatiroidi nedenleri**Genetik hastalıklar**

- Anormal paratiroid gland gelişimi
- Anormal PTH sentezi
- Kalsiyum sensing reseptör aktive edici mutasyonu (otozomal dominant hipokalsemi veya sporadik izole hipoparatiroidi)

Cerrahi sonrası

(Tiroidektomi, paratiroidektomi, radikal boyun diseksiyonu)

Otoimmün

- Otoimmün poliglandüler sendrom (kronik mukokutanöz kandidiasis ve primer adrenal yetmezlik)
- İzole hipoparatiroidi (kalsiyum sensing reseptör aktive edici antikorlar)

Paratiroid gland infiltrasyonu

- Demir, bakır infiltrasyonu
- Metastaz

Radyasyona bağlı destrüksiyon**Aç kemik sendromu (cerrahi sonrası)****HIV**

PTH: paratiroid hormon

Cerrahi sonrası hipoPT, tiroid, paratiroid, radikal boyun cerrahisi veya kanser cerrahisi sonrası gelişir. Geçici (günler-aylar içinde düzelebilir), intermitan veya kalıcı olabilir. Gözlemsel çalışmalar boyun cerrahisi sonrası geçici hipoPT sıklığını %10-80, kalıcı hipoPT sıklığını % 0.8-3 olarak rapor etmektedir. Geçici hipoPT beze kan akımının azalması veya paratiroid bez eksizyonuna bağlı olabilir. İntermitan hipoPT paratiroid bez rezervinin azalması ile ilişkilidir (3,4).

Boyun cerrahisi sonrası kalıcı hipoparatiroidi cerrahi sonrası 6. aydan sonra sebat eden hipoparatiroidi tablosudur. Postoperatif geçici hipoparatiroidi insidansı yaklaşık %8 arasında iken kalıcı kronik hipoparatiroidi sıklığı yaklaşık %2 dir. (%0.1-4.6) (5).

HipoPT boyun cerrahisinden yıllar sonra da gelişebilir ancak çoğu vakada cerrahiye takiben ortaya çıkar. Bu nedenle hipokalsemi vakalarında fizik muayenede boyunda skar izi aranmalıdır.

Postoperatif hipoPT gelişimi için risk faktörleri; total tiroidektomi, geniş boyun diseksiyonu, tekrarlayan boyun cerrahisi, graves hastalığı öyküsü, cerrahi sırasında paratiroid bezlerin izlenmemesi, postoperatif 24 saat içinde serum kalsiyum düze-

yinin <7.5 mg/dl olması, postoperatif kanama gibi komplikasyonların varlığıdır (3).

Otoimmün/genetik hipoPT: Paratiroid bezlerin otoimmün harabiyeti kalıcı hipoparatiroidiye yol açabilir. Otoimmün poliglandüler sendrom ve izole hipoPT otoimmün kaynaklı hipoPT nedenleridir.

Kalıcı hipoPT, otoimmün poliendokrinopati kandidiasis-ektodermal displazi sendromunun (poliglandüler otoimmün sendrom tip 1) bir parçası olabilir. Autoimmüne regülatör (*AIRE*) gen mutasyonundan kaynaklanan bu sendrom çocukluk veya adölesan döneminde klinik bulgularla kendini belli eder (1).

İzole kazanılmış hipoPT'de ve poliglandüler otoimmün sendromda kalsiyum duyarlı reseptör (CaSR) aktive edici antikor tespit edilmiştir. Bu antikorlar PTH salgısını azaltır ancak destrüksiyon yaptıkları gösterilmemiştir. CaSR antikorlarına bağlı hipoparatiroidi spontan olarak gerileyebilir (1).

HipoPT vakalarının %10'dan azını genetik hastalıklar oluşturur. Yenidoğan ve çocukluk çağında anormal paratiroid gland gelişimi, izole hipoPT, konjenital multisistem anomaliler, kon-

jenital metabolik anomaliler, paratiroid rezistans sendromlarının bir parçası olarak tanı alabilirler.

DiGeorge sendromu hipopT tanısı olan çocukların %60'ını oluşturur. Tip 1 DiGeorge sendromu chromosome 22q11.2 mikrolezyon defekti nedeni ile timus ve paratiroid glandlarının gelişim defektine yol açar. Fenotip yüz anomalileri, kardiyovasküler malformasyonlar ile karakterizedir.

Otoimmün poliendokrin sendrom tip 1: Otozomal resesif geçişlidir. AIRE gen mutasyonları paratiroid bezlerin, adrenal ve diğer endokrin bezlerin destrüksiyonuna yol açabilir. Klasik tirad mukokutanöz kandidiasis, hipopT ve adrenal yetmezliktir.

Otozomal dominant hipokalsemi (ADH) CaSR veya G11alpha protein gain of function mutasyonları nedeni ile gelişir. PTH düzeyleri hipokalsemiye rağmen normal izlenebilir, hiperkalsüriye sıklıkla rastlanır (3).

HipopT'ye neden olabilecek ender genetik sendromlar hipopT-sağırılık-renal hastalık sendromu, mitokondrial hastalıklar (MELAS vb), displastik kemik sendromları, paratiroid spesifik transkripsiyon faktör defektleridir (3,5).

Diğer nedenler: Paratiroid bezler, demir (hemokromatozis), bakır (Wilson hastalığı) infiltrasyonu veya metastazlar nedeni ile destrüksiyona uğrayabilir. Paratiroid bezler, radyasyona dirençli olmalarına rağmen radyoterapi sonrası hipopT izlenebilir.

Klinik Özellikler

HipopT vakalarında klinik semptomlar hipokalseminin şiddeti ve gelişme süresi ile bağlantılı olarak geniş bir spektrumda izlenir. Yavaş gelişen hipokalsemide asemptomatik hastalar olabileceği gibi hızlı gelişen veya şiddetli hipokalsemide hayatı tehdit edecek boyutlarda kasılma, laringospazm, refrakter kalp yetmezliği izlenebilir (5).

Akut semptom ve bulgular: Akut gelişen hipokalsemiye bağlı (boyun cerrahisi sonrası) ve nöromusküler irritabilite ile ilişkilidir. Akut hipokalseminin tipik klinik bulgusu tetanidir. Hafif tetani

perioral uyuşma, ellerde-ayaklarda parestezi, kas krampları, şiddetli tetani karpopedal spazm, laringspazm, fokal generalize epileptik atak şeklindedir.

Akut semptom olarak uzamış QT intervali, aritmi ve kalp yetmezliği izlenebilir. Daha az spesifik semptomlar halsizlik, hiperirritabilite ve anksiyetedir (5).

Kronik semptom ve bulgular: Hipokalseminin semptom ve bulguları etyolojiden bağımsız olarak benzer izlenmekle birlikte hipopT'ye özgü kronik hipokalsemi bulguları olan bazal ganglia kalsifikasyonu, katarakt, dental anomaliler, ekto-dermal bulgular da sıklıkla görülür (6). Tablo'2 de hipopT'ye bağlı hipokalsemide izlenen semptom ve bulgular özetlenmiştir.

Tablo 2: Hipoparatiroidide izlenen hipokalseminin klinik bulguları

A. Akut semptom ve bulgular

Nöromusküler irritabilite

- Parestezi (peri-oral,ekstremiteler)
- Kas seğirmesi
- Karpopedal spazm
- Trousseau's ve Chvostek's bulguları
- Kasılma
- Laringospazm
- Bronkospazm

Kardiyak

- Uzamış QT intervali
- Aritmi
- Kardiyak yetmezlik
- Hipotansiyon

B. Kronik semptom ve bulgular

- Ekstrapiramidal bulgular
- Bazal ganglia kalsifikasyonu
- Demans
- Parkinsonizm
- Subkapsüler katarakt
- Diş anomalileri
- Cilt kuruluğu

Nöromusküler semptomlar: HipopT major semptomları nöromusküler irritabilite kaynaklıdır. Serum kalsiyum düzeylerine ve değişim hızına bağlıdır. Benzer kalsiyum düzeylerinde semptom varlığı ve şiddeti farklı olabilir. Alkaloz ve hipomagnezemi varlığında hipokalsemi semptomları şiddetlenir.

Latent tetani sinir uyarısı ile provoke edilebilir. Latent tetani tespiti için yüzeysel sinir uyarımı içeren fizik muayene yöntemleri ile izlenen Trousseau ve Chvostek bulgularıdır.

Chvostek belirtisi kulak önü facial sini trasesine parmak ile vurulduğunda aynı taraftaki yüz kaslarının kasılmasıdır ve hipokalsemik vakaların %70'inde izlenir. Trousseau bulgusunun özgüllük ve duyarlılığı yüksektir, hipokalsemik vakaların %90'ından fazlasında görülür. Trousseau testi yapılırken ön kola tansiyon aleti manşonu takılır ve sistolik kan basıncının üzerine şişirilerek 3 dakika bekletilerek hipoksi oluşumu sağlanır. Hipokalsemi durumunda iskemi oluşturulan kolda karpopedal spazm (ebe eli) gelişir.

Artmış nöromusküler eksitabilitenin diğer bulguları ise parestezi, laringospazm ve yaygın kasılmalardır (3,6).

Nörolojik komplikasyonlar: Basal ganglia kalsifikasyonu kronik hipoPT'nin klasik bulgusudur ve vakaların %52'sinde rapor edilmiştir. Artmış kalsiyumxfosfor çarpanı kalsifikasyonun ana nedeni olarak gösterilmektedir. Klinik sonuçları radyolojik varlığından daha az sıklıkta izlenir. Parkinsonizm benzeri motor disfonksiyon ve sebellar disfonksiyon az bir grup hastada görülür. Depresyon ve diğer psikiyatrik hastalıklar topluma kıyasla iki kat fazla rapor edilmiştir. Kognitif fonksiyonlar hastalığın süresi, kalsiyum- fosfor çarpanı ve kalsiyum düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (3,7).

Renal komplikasyonlar: PTH eksikliği glomerül konsantrasyon fonksiyonlarını etkiler ve glomerülden filtre edilen kalsiyum miktarında artışa yol açar. HipoPT hastalarında hiperkalsiüri serum kalsiyum düzeyi, renal fonksiyon ve tedavi için alınan kalsiyum miktarı ile ilişkilidir. Hiperkalsiüri tedavi komplikasyonu olarak izlenebilir. Renal taş sıklığı hipoPT hastalarında 5 kat artmıştır. Vakaların %40'ında kronik renal yetmezlik görülür (3). Cerrahi dışı nedenlere bağlı HipoPT'de renal komplikasyonlara cerrahi sonrası kalıcı hipoPT gelişen hastalardan daha sık rastlanır. Bu durumun nedeni cerrahi dışı nedene bağlı

hipoPT vakalarında hastalık süresinin daha uzun olmasıdır (7).

İskelet sistemi üzerine etkileri: PTH normal kemik döngüsü için gereklidir. PTH kemiğin biyokimyasal yapılanmasında başrolü oynamakta ve kemik döngü hızına etki etmektedir. PTH yokluğunda kemik döngüsü düşer (8).

Dolaşımdaki kemik yapım (procollagen tip1 amino terminal, osteokalsin, kemik spesifik alkalen fosfataz) ve kemik yıkım belirteçleri (serum C telopeptide, tartarat resistan asit fosfataz) normal alt sınırında izlenir.

HipoPT'de tetrasiklin ile yapılan dinamik histomorfometri çalışmalarında osteoklast sayısının azaldığı gösterilmiştir (3). Mikrokompüterize tomografide kortikal ve endokortikal alanların etkilendiği gösterilmiştir.

Düşük döngü nedeni ile DXA ile ölçülen kemik dansitometre değerleri benzer yaş ve cinsiyete kıyasla daha yüksek izlenebilir. HipoPT hastalarında periferik kantitatif tomografide trabeküler volümetrik kemik dansitesi ve kortikal kalınlık kontrollerle kıyaslandığında daha yüksek bulunmuştur (3).

Düşük PTH düzeylerinin kemik üzerindeki etkilerinin kırık riskini arttırdığına dair güçlü veri bulunmamaktadır (8).

Kardiyovasküler komplikasyonlar: Akut hipokalsemide görülebilen uzamış QT intervali tehlikeli polimorfik ventriküler aritmilere (torsades de pointes) yol açabilir. Hipokalsemi çocuklarda kalp yetmezliğine yol açabilir. Erişkinlerde hipokalsemi allta yatan kardiyak problem olmaksızın kalp yetmezliğine yol açmaz. Ayrıca hipokalsemik vakalarda kardiyak otonomik nöropati gelişebilir (3,6).

Diğer klinik bulgular: Katarakt lensin periferinden başlar ve hastalık süresi ile doğru orantılı olarak görülme olasılığı artar. Ciltte kuruluk, kaşıntı, tırnaklarda kırılma, saçlarda incelme, püstüler psoriasis görülebilir. Otoimmün hipoPT'de kandidiasis spesifik bulgudur (3).

Tanı Yaklaşımı

Persistan hipokalsemiye eşlik eden düşük veya uyumsuz normal PTH düzeyleri ve hiperfosfate-mi (hipomagnezemi yokluğunda) hipoPTH için tanısaldır.

Tanı eş zamanlı olarak serum total kalsiyum, albumin, magnezyum ve intakt PTH düzeylerinin ölçümü ile doğrulanır (3,5).

Hipoparatiroidinin ana bulgusu olan hipokalsemi tekrar laboratuvar ölçümü ile doğrulanmalıdır. Serum kalsiyum ölçümü için albumin düzeyleri dikkate alınmalı, hipoalbuminemi durumunda düzeltilmiş kalsiyum rakamı dikkate alınmalıdır. Serum albumin düzeyindeki her 1 mg/dl düşme için serum kalsiyum ölçümüne 0.8 mg/dl eklenerek düzeltilmiş kalsiyum hesaplanabilir. Hipokalsemi konfirmasyonu için iyonize kalsiyum düzeyleri de kullanılabilir. İyonize kalsi-

yum ölçümünün optimal doğruluğu için kan alırken turnike kullanılmamalıdır (7,9).

HipoPT tanısı için hipokalsemi yanında PTH düzeyinin ölçülemeyecek kadar düşük veya söz konusu kalsiyum düzeyine göre PTH düzeyinin uygunsuz düşük bulunması gerekir. PTH düzeylerinin ikinci jenerasyon yöntemle ölçülmesi önerilir.

Kronik hipoparatiroidi tanısı için hipokalsemi ve PTH düşüklüğünün 6 ay içinde en az iki kez tespit edilmesi gereklidir (7).

Laboratuvar sonuçları ile hipoPT tanısı konulan hastada ayırıcı tanı için öykü, fizik muayene, ayrıntılı biyokimyasal değerlendirme yapılmalıdır. HipoPT hastalarında kılavuzlarda önerilen klinik ve laboratuvar parametreler Tablo 3 te gösterilmiştir.

Tablo 3: Hipoparatiroid hastaların klinik ve laboratuvar değerlendirmesi

Öykü

Boyun, paratiroid, tiroid cerrahisi
Boyuna ışınlama öyküsü
Diğer endokrin hastalıkların varlığı
Böbrek taşı öyküsü
Kırık öyküsü
Ek kalsiyum ve D vitamini kullanımı
Ailede paratiroid, otoimmün ve diğer endokrin hastalık öyküsü

Fizik muayene

Trousseau ve Chvostek bulguları
Katarakt varlığı
Boyunda cerrahi skarı
Ciltte mukokutanöz kandidiasis, fungal infeksiyonlar, vitiligo
Artrit

Biyokimya değerlendirme

Serum kalsiyum, albumin, kreatinin, iyonize kalsiyum (gerekli ise)
PTH
P, Mg
25(OH) vitamin D, 1,25(OH) vitaminD
eGFR
24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı

Hedef organ değerlendirilmesi

Kemik dansitometresi
Batin USG veya CT
Kranial görüntüleme

Genetik değerlendirme

Aile ve kişisel öyküsü uyumlu ise

PTH: paratiroid hormon, P: fosfor, Mg: magnezyum, eGFR: tahmini glomerüler filtrasyon hızı, USG: ultrasonografi. BT: bilgisayarlı tomografi

Hastanın boyun cerrahisi, tiroid ve paratiroid hastalık öyküsü, ailede hipoPT ve genetik hastalık öyküsü sorgulanmalıdır. Fizik muayenede nöromusküler irritabilite, latent tetani varlığı ve boyunda skar izi mutlaka bakılmalıdır. Vitiligo ve kandidiasis varlığı aranmalıdır.

Standart biyokimyasal değerlendirmede serum kalsiyum ve PTH ölçümünün yanısıra, kreatinin, fosfor, magnezyum, 25(OH) D vitamini ve idrar 24 saat kalsiyum ölçümü gereklidir.

24 saatlik idrarda kalsiyum atılımının periodik ölçümü tedavi dozunun ayarlanması ve nefrolitiazis riskinin azaltılması için önerilmektedir (3,7).

Kronik vakalarda hedef organ hasarını tespit etmek için radyolojik yöntemler ön plandadır.

Osteoporozu değerlendirmek için kemik dansitometri ölçümleri önkol, lomber ve femur başı alanlarından yapılmalıdır. Hastaların büyük kısmında KMD ölçümlerinin ortalamasının üzerinde olması sürpriz değildir. Postmenapozal kadında lomber KMD düşük bulunması hipoPT hastalığının menapozdan yıllar sonra geliştiğini düşündürülebilir. Önkolda düşük KMD primer hiperparatiroidi sonrası hipoPT gelişen vakalarda rezidüel kemik hastalığını düşündürmelidir.

Renal taş ve nefrokalsinoz için batın USG tetkiki rutindir. Bazal ganglia veya serebal kalsifikasyon tespiti için özellikle nörolojik bulguları olan hastada kranial görüntüleme endikedir (3,10).

Kaynaklar

1. Lopes MP, Kliemann BS, Bini IB, et al. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: etiology, laboratory features and complications. *Arch Endocrinol Metab* 2016; 60:532.
2. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al.. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2284-99.
3. John P Bilezikian Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(6): 1722–1736.
4. Konca Degertekin C, Gogas Yavuz D, Pekkolay Z, et al.. Identifying Clinical Characteristics of Hypoparathyroidism in Turkey: HIPO-PARATURK-NET Study. *Calcif Tissue Int.* 2022; 110(2):204-214.
5. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Jüppner H, Lakatos P, Levine MA, Mannstadt MM, Bilezikian JP, Romanischen AF, Thakker RV. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(6):2284-99.
6. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008; 359:391.
7. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4507–4514
8. Rubin MR. Skeletal manifestations of hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(4):825–837
9. Gafni RI, Collins MT. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1738-1747.
10. Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, Gupta N, Ganapathy A, Das S. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(2):200–206

Sevim GÜLLÜ¹

GİRİŞ

Psödohipoparatiroidizm (PHP), hipokalsemi, hiperfosfatemi ve paratiroid hormon (PTH) yüksekliliği ile seyreden bir hastalıktır(1-3). Hedef dokuların PTH'ya yanıt vermemesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. PTH reseptörünün adenilil siklazı aktive edebilmesi için ara bağlayıcı protein olarak heterodimerik G proteinine ihtiyaç vardır. PTH direnci GNAS gen bozukluğu ve stimulan G proteinin alfa-subünitesi (Gsa) ile birleşen reseptörlerin hormonal sinyalizasyonunu azaltan moleküler bozukluklar sonucu gelişmektedir (4-11).

PHP Tip 1A, Tip 1B, Tip 1C ve PHP Tip 2 şeklinde farklı klinik tablolar olarak karşımıza çıkabilmektedir¹⁻¹¹. Bazı hastalarda hormon direnci olmadan Albright herediter osteodistrofi (AHO) görülebilir ve psödopsödohipoparatiroidizm (PPHP) şeklinde isimlendirilirler(1-6).

PHP'nin gerçek prevalansı bilinmemektedir. Değişik gruplarda tahmini prevalans % 0,34 ile % 1,1 olarak bildirilmiştir (8,9).

İlk olarak 1942 yılında Fuller Albright, hipokalsemi, hiperfosfatemi, yüksek PTH seviyeleri ve normal renal fonksiyonları olan bir hasta tanımla-

mış ve PTH direnci olduğunu belirterek hastalığa psödohipoparatiroidi ismini vermiştir(12). AHO özelliklerini taşıyan ancak PTH direnci olmayan bir durum da yine Albright tarafından bildirilmiş ve psödopsödohipoparatiroidi (PPHP) olarak tanımlanmıştır(13,14).

1980'lerde yapılan sınıflamada dışarıdan verilen PTH'ya cAMP cevabı esas alınmıştır. PHP1'de körelmiş cAMP yanıtı ve azalmış fosfatürik yanıt saptanırken, PHP2'de üriner cAMP atılımında artış olmasına rağmen fosfatürik etkinin bozukluğu söz konusudur. PPHPde ise AHO özelliklerinin varlığı, hormonal direncin olmaması ve azalmış Gsa aktivitesi söz konusudur(1-3). Tablo 1'de sık kullanılan bu sınıflama ve genel özellikleri verilmiştir. Bu makalede bu sınıflama esas alınmıştır.

Son yıllarda yukarıda tanımlanan sınıflamanın yetersiz olduğu düşünülerek farklı sınıflamalar da kullanılmaktadır. Avrupa konsorsiyumu 2016 yılında benzer klinik özelliklere neden olan ortak mekanizmaları paylaşan yeni bir sınıflama önermiştir(15-19). Bu sınıflama «inactivating PTH/PTHrP signaling disorder» (iPPSD) başlıklarını içermektedir ve tablo 2'de verilmiştir.

¹ Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., sevim.gullu@temd.org.tr

Tablo 1: Psödohipoparatiroidizm sınıflaması				
	Hormon Direnci	Klinik tablo	In vitro Gsα aktivitesi	Genetik lezyon
PHP1A	PTH, TSH, gonadotropinler, GHRH	AHO, süperfisiyal HO	Kontrollerden düşük	Maternal LOF GNAS genetik varyantları
PPHP	Yok	AHO, süperfisiyal HO	Kontrollere benzer	Paternal LOF GNAS genetik varyantları
PHP1C	PTH, TSH, gonadotropinler, GHRH	AHO, süperfisiyal HO	Kontrollere benzer	Ekson 13'de az sayıda LOF GNAS genetik varyantları bildirilmiştir
PHP1B	PTH, TSH	Yok	Kontrollere benzer	Primer veya sekonder (<i>STX16</i> ve/veya <i>NESP</i> içerisinde UPD(20) pat;delesyonları) GNAS epigenetik bozuklukları

PHP, psödohipoparatiroidizm; PPHP, psödopsödohipoparatiroidizm; AHO, Albright'ın herediter osteodistrofisi; HO, heterotopik ossifikasyonlar; kontroller, sağlıklı kontroller; LOF, loss-of-function-fonksiyon kaybı; UPD(20)pat, paternal uniparental kromozom 20 disomisi, TSH: tiroid stimulan hormon, H_GHRH: büyüme hormonu salgılayıcı hormon, (Mantovani G, Elli FM. Inactivating PTH/PTHrP Signaling Disorders. Front Horm Res. Basel, Karger, 2019, vol 51, pp 147–159)

Tablo 2.	PTH/PTHrP sinyalini inaktive eden hastalıklar sınıflaması (iPPSD;inactivating PTH/PTHrP signaling disorders)
iPPSD1	BOCD ve Eiken sendromları (<i>PTH1R</i> geni genetik bozuklukları)
iPPSD2	PHP1A, PHP1C, PPHP, POH (<i>GNAS</i> geni genetik bozuklukları)
iPPSD3	PHP1B (<i>GNAS</i> lokus primer veya sekonder epigenetik bozuklukları)
iPPSD4	ACRDYS1 (<i>PRKA1A</i> geni genetik bozuklukları)
iPPSD5	ACRDYS2 (<i>PDE4D</i> geni genetik bozuklukları)
iPPSD6	HTNB (<i>PDE3A</i> geni genetik bozuklukları)
iPPSDx	Bilinen genlerde genetik veya epigenetik bozukluklar olmayan hastalar
iPPSDn+1	Yeni keşfedilen moleküler bozukluklar

iPPSD, inactivating PTH/PTHrP signaling disorders; BOCD, Blomstrand kondrodizplazisi; PHP, psödohipoparatiroidizm; PPHP, psödopsödohipoparatiroidizm; POH, progressif osseoz heteroplazi; ACRDYS, akrodisostozis; HTNB, bradidaktili sendrom ile birlikte hipertansiyon. (Mantovani G, Elli FM. Inactivating PTH/PTHrP Signaling Disorders. Front Horm Res. Basel, Karger, 2019, vol 51, pp 147–159)

Patofizyoloji

PTH reseptörüne bağlandığında heptahelikal PTH/PTHrP reseptör (PTH1R) kompleksi oluşur. Bu bağlanma GNAS geni tarafından kodlanan Gsα'nın (heterotrimerik stimülatuar G proteini) βγ-subünitelerden ayrılarak aktive olmasını sağlar. Gsα aktivasyonu ise adenilil siklazın aktive olmasını ve ATP'den intraselüler mesenjer siklik AMP (cAMP) sentezini uyarır. Protein kinaz A (PKA) cAMP'nin primer hedefidir ve cAMP'nin regülatuar subünitelere bağlanması (örn. PRKA-R1A tarafından kodlanan R1A) katalitik alt üniteleri serbestleştirir. Bu şekilde hücre büyümesi ve diferansiyasyonu, gen transkripsiyonu ve protein ekspresyonu gibi birçok hücre fonksiyon kaskadı başlatılır(6,8,10,11,15,18,19).

PTH'ye renal direnç D vitamininin aktif formu olan 1,25(OH)2D yapımını azaltır ve renal tübül-lerde sodyum-bağımlı fosfat transportörlerinin ekspresyonunu azaltır(1-4). Bunun sonucu olarak yüksek PTH seviyeleri ile birlikte hipokalsemi ve hiperfosfatemi ortaya çıkar. PTH direnci olgularının çoğunda cAMP yapımında azalma ve

Gsa proteininde bozukluklar görülmektedir. Bu post-reseptör sinyal iletimi yolağı bir çok farklı G-protein birleştirilmiş reseptörler (GPCRler) tarafından da kullanıldığı için, TSH, PTHrP, GHRH, gonadotropinler, katekolaminler ve kalsitonin dirençleri de görülebilmektedir(6-20). Genetik bozukluk tüm hücrelerde olmasına rağmen hormonal direncin yaşla değişmesi ve dokuları farklı etkilemesi söz konusudur.

Klinik Özellikler ve Tanı

D vitamini eksikliği, hipomagnezemi ve renal yetersizlik olmadan hipokalsemi, hiperfosfatemi ve yüksek PTH seviyeleri varlığı PHP'yi akla getirmelidir(1-6). PHP'nin biyokimyasal özellikleri tablo 3'de verilmiştir. Normal serum D vitamini seviyeleri ve yükselmiş fosfor varlığında, aşikar hipokalsemi olmasa da, PTH seviyelerinin normalin üst sınırında ya da normalden yüksek olması durumlarında da PTH direnci düşünülmelidir. PTH direnci ve bunun sonucu olarak ortaya çıkan serum kalsiyum, fosfor ve PTH düzeyleri değişkenlik gösterebileceği için tanı için tekrarlayan ölçümler yapılması gerekebilir(1-6).

PHP'de etkilenen bireylerde klinik prezentasyon ve hastalık ciddiyeti açısından belirgin değişiklik gözlenir. Aynı genetik değişikliği gösteren hastalarda bile bu durum gözlenmektedir(17). PHP'nin temel klinik özellikleri ve sıklıkları tablo 4'de verilmiştir.

Paratiroid Hormon Direnci

PTH direnci PHP'nin en önemli göstergesidir ve hastaların % 45 ile 80'inde bulunur(1-3,5-9). PTH direnci tüm PHP tiplerinde mevcuttur ama özellikle PHP 1A ve 1B'de belirgindir. Hiperfosfatemi ve yüksek PTH seviyesi olan hastalarda şüphelenilmelidir. Hipokalsemi sonradan gelişir. Tüm hipoparatiroidili hastalarda olduğu gibi hiperfosfatemi artmış kalsiyum-fosfor ürününe neden olur ve bu da bazal ganglionlar veya oküler lens gibi dokularda ektopik kalsifikasyona neden olabilir(21,22).

Albright'ın Herediter Osteodistrofisi

İlk kez Albright tarafından tanımlanan AHO yuvarlak yüz, kısa boy, brakidaktili ve ektopik yumuşak doku veya dermal osifikasyon (osteoma kutis ve kemiksi plaklar) özelliklerinin varlığını içerir(1-10,12-14). AHO olan PHP hastalarında görülen semptom ve bulgular tablo 5'de verilmiştir. Kemik kısalığı doğumda yoktur ve epifizlerin erken kapanması sonucu gelişir. Kafatasında hiperostosis frontalis interna görülebilir. İntrakraniyal kalsifikasyonlar, katarakt ve band keratopati, subkütan kalsifikasyonlar ve dental hipoplazi siktir. Tüm kemikler kısa olsa da el ve ayaklarda (akral kemikler) daha dikkat çekicidir. Brakidaktili asimmetrik olabilir. Dördüncü ya da beşinci metakarpal veya metatarsal kemikler sıklıkla

Tablo 3: Psödohipoparatiroidizm biyokimyasal özellikleri

Tip	Serum fosfat	PTH	25(OH)D	1,25(OH) ₂ D	PTH'ya cAMP yanıtı	İdrar fosfat	Çoklu hormon direnci
PHP1A	↑	↑	-	↓	↓	↓	Var
PHP1B	↑	↑	-	↓	↓	↓	Var/Yok
PHP1C	↑	↑	-	↓	↓	↓	Var
PHP2	↑	↑	-	↓	-	↓	Var

PHP: Psödohipoparatiroidi, Hedy GN, Cole DEC, Bastepe M. Endotext 2017'den alınmıştır

Tablo 4: Psödohipoparatiroidinin temel klinik özellikleri

Özellik	PHPIA	PHPIB	PPHP
Büyüme	<ul style="list-style-type: none"> Progresif azalan büyüme hızı Erişkin kısa boy 	<ul style="list-style-type: none"> Makrosomi Ortalama erişkin boyu 	<ul style="list-style-type: none"> Intrauterin gelişme geriliği Progresif azalan büyüme hızı Erişkin kısa boy
Obezite	Erken başlangıçlı	Erken başlangıçlı	Normal ağırlıkta veya zayıf
Brakidaktili	% 70–80	% 15–33	% <30
İleri kemik yaşı	% 70–80	% 15–33	Bilinmiyor
Ektopik ossifikasyon	% 30–60	% 0–40	%18–100
PTH rezistansı (progresif)	% 100	% 100	Nadir ve hafif
TSH rezistansı	% 100	% 30–100	Nadir ve hafif
Nörolojik semptomlar	<ul style="list-style-type: none"> Nörokognitif azalma Serebral kalsifikasyonlar 	Serebral kalsifikasyonlar	Bilinmiyor
Gonadlar	Gonadotropin rezistansı	Normal	Normal

Mantovani G, Bastepe M, Monk D, de Sanctis L, Thiele S, Usardi A, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. Nat Rev Endocrinol. 2018 8;14(8):476–500:dan değiştirilerek alınmıştır.

Tablo 5: Albright'ın Hereditör Osteodistrofisi olan psödohipoparatiroidizm hastalarında semptom ve bulgular

Semptom/Bulgu	Sıklık (%)
Kısa boy	80
Obezite	50
Yuvarlak yüz	92
Lentiküler opasiteler	44
Strabismus	10
Dental hipoplazi	51
Bazal ganglia kalsifikasyonu	50
Kalınlaşmış Kalvaria	62
Mental eksiklik	75
Brakimetakarpi	68
Brakimetatarsi	43
Brakifalangi	50
Kemik dansitesinde azalma	15
Ektopik ossifikasyon	56
Subkütan kalsifikasyon	55

Hendy GN, Cole DEC, Bastepe M. Endotext 2017'den alınmıştır

değerlerine göre orantısız şekilde kısadır. Brakidaktiliyi değerlendirmede el ve ayak filmleri yardımcı olur. Gelişim gecikmesi AHO'nun diğer bir özelliği olarak daha sonraki süreçte gözlenir(1-10, 12-14). Çocukluk döneminde büyüme hızlı ve kemik yaşı ileri olabilir ancak etkilenen hastalarda erişkin boy genellikle kısadır. AHO hastalarında hipertansiyon, ileti tipi ya da sensoryonöral işitme kaybı, spinal anomalilere bağlı kord basısı ve bazal ganglia kalsifikasyonuna bağlı hareket bozuklukları görülebilir. AHO bulguları bebeklik ve erken çocukluk döneminde hafif olur ve sonraki yıllarda belirginleşir(1-10,12-14). Erişkin dönemde de hafif olarak kalabildiği az sayıda vakada bildirilmiştir. Erken başlangıçlı santral obezite ve boy ile uyumsuz makrosefali de AHO'nun bir parçası olarak görülebilir(1-10).

Intrauterin büyüme geriliği, hızlanmış kemik maturasyonu, büyüme geriliği ve PHP1A'da GHRH direnci ve bunun sonucunda ortaya çıkan büyüme hormonu eksikliği büyümenin yavaşlamasına ve erişkin dönemde boy kısalığına neden olur. PHP1B hastalarının boyları genel topluma benzer olmaktadır(1-10,23).

Psödohipoparatiroidizm Tipleri

Psödohipoparatiroidizm 1A ve 1C

AHO ve inaktive edici Gsa mutasyonları bulunan hastalarda PTH'nın etkilerine hedef organ direnci olduğunda PHP 1A olarak isimlendirilir(1-11,24-28). PHP1A başlangıçta çoklu hormon direnci, AHO özelliklerinin varlığı ve Gsa aktivitesinde azalma olarak tanımlanmıştır. Egzojen PTH verilmesi sonrası idrar cAMP artışı olmaması ve idrar fosfor atılımının artmaması klasik özelliğidir. Bu durum renal proksimal tübüllerde PTH direnci olduğunu göstermektedir (1-3,20).

Gsa-kodlayan GNAS ekzonlarında heterozigot mutasyonlar hem PHP 1A hem de PPHP-li hastalarda bulunur. Gsa mutasyonu babadan kalıtılmışsa PPHP, anneden kalıtılmışsa PHP 1A gelişir(8-11,17,19,25,26). Hormon direncinin bu ebeveyn-kaynaklı spesifik kalıtım şekli paternal

Gsa'nın doku spesifik susturulmasına bir kanıt gibidir. Paternal allel susturulmuşsa maternal alleldeki bir mutasyon o dokularda Gsa ekspresyonu/aktivitesinin azalmasına yol açar. Aynı mutasyon paternal allelde ise aktivitede herhangi bir değişiklik olmaz. Hormon direnci yalnızca paternal Gsa'nın susturulduğu dokularda oluşur, Gsa ekspresyonunun biallelik olduğu dokularda, Gsa aktivitesi % 50 azalmış olsa da, hormon cevabı normal bulunur(10,25). Gsa lenfositler, adrenal, beyaz yağ dokusu, kemik ve kondrositlerin büyüme plakalarında bialleliktir. Bu dokularda AHO özelliklerinin gelişmesi Gsa haplo-yetersizliğine bağlanmaktadır. Beyinin bazı bölgelerinde paternal Gsa susturulması gerçekleştiği için PHP 1A'da obezite ve kognitif azalma görülebilmektedir. GNAS geninde homozigot mutasyonlar hayatla bağdaşmaz o nedenle olgular heterozigottur. İnaktive edici GNAS mutasyonlarına bağlı gelişen hastalıkların diğer bir özelliği de genotip-fenotip korelasyonunun bulunmamasıdır(6,10,11,26-39).

Gsa sinyalizasyonu ve cAMP üretimi bir çok hormonun etkisinde önemli rol oynadığı için bazı hastalarda TSH, GHRH, gonadotropinler gibi hormonlara da direnç görülebilir ve hipotiroidizm, büyüme hormonu eksikliği ve hipogonadizm klinik bulguları da tabloya eklenebilir(1-9,17). PHP1A'nın en belirgin özellikleri PTH-dirençli hipokalsemi ve hiperfosfatemidir. Etkilenen hastalarda TSH, kalsitonin ve GHRH gibi hormonlara da direnç gözlenebilmektedir.

TSH direnci doğumda vardır ve yanlışlıkla konjenital hipotiroidizm tanısına yol açar(7, 8,17,18,37). Bir çok PHP1A hastası yüksek TSH seviyeleri, küçük tiroid bezi ve hafif tiroid hormon düzeyleri azalması ile gelirler. PHP1A hastalarında kısmi gonadotropin direnci görülebilir. Klinikte menstrüel düzensizlikler, kriporşidizm, adolesan dönemde hızlı büyümenin az olması ya da olmaması dikkat çeker.

Brakidaktili PHP1A hastalarında % 70-80 oranında bildirilmektedir(1-3,7-10,25). Metakarpal ve metatarsal kemiklerin kısalığı PHP 1A'da en sık görülen iskelet özelliğidir. Tipik olarak dördüncü ve beşinci metakarpal/tarsal kemikleri (brakidak-

tili tip E) ve başparmağın distal falanksını tutar (brakidaktili tip D). Büyüme plaklarının hızlı kapanması sonucunda gelişir. Bu duruma Gsα aktivitesinin azalmasının kondrositlerdeki PTH-rP sinyalizasyonunu bozması neden olmaktadır. GNAS inaktivasyonu olan hastalarda brakidaktili doğumda yoktur, zaman içerisinde gelişir ve sıklıkla puberte sırasında aşikar olur(38). Bu olay uzun kemiklerde de görülebilir ve kısa boy ile sonuçlanır. Etkilenen hastaların doğuştan orta dereceli boy kısalığı olabilir. Karpal tünel sendromu, Madelung deformitesi, spinal stenoz, akro-osteolizis, falangeal koni şeklinde epifizler ve kraniosinostozis gibi kemik değişiklikleri de görülebilir. Heterotopik osifikasyonlar PHP1A hastalarında % 30-70 oranında bildirilmektedir(1-3,10,25). Özellikle paternal allelde yerleşik olan GNAS moleküler değişimlerinin spesifik sonucu olarak geliştikleri kabul edilmektedir. Mezenşimal kök hücrelerdeki Gsα eksikliği dermis ve subkütan yağ dokusunda iskelet dışı adacıkların de novo oluşumuna neden olmaktadır. Lezyonlar sıklıkla spontan gelişir ancak minör travma sonrasında da gelişebilmektedir. Bazı vakalarda lezyon cilt altında kemiksi plaka tarzında görülebilir. Histolojik olarak kemik iliği elemanları içeren mineralize kemik dokusu şeklindedirler, kıkırdak dokusu yoktur. Yaygın ve ilerletici ossifikasyonlar nadirdir. Ancak ağrılı lezyonlar olabilir ve cerrahi gerektirebilirler. Ektopik ossifikasyon genel toplumda azdır ve bu lezyonların görüldüğü hastalarda AHO bulgularının taranması, PTH ve TSH direncinin araştırılması gereklidir(10,25).

Obezite hayatın çok erken döneminde başlar (1-9,17,24,26,30,37,40). PHP1A hastaları sıklıkla hayatın ilk iki yılında erken başlangıçlı obezite geliştirirler. Bu bulgu bir çok hastada adolesan ya da erişkin dönemde tanı konana kadar belki de tek özelliştir. Gsα-bağımlı melanokortin sinyalizasyon yolağında oluşan bozukluk, azalmış istirahat enerji harcanması, düşük sempatetik sinir sistemi aktivasyonu, azalmış lipoliz ve hipofizde GHRH direnci obeziteden sorumlu tutulan mekanizmalardır. Obeziteye bağlı gelişen uyku apnesi PHP1A hastalarında daha sık görülür. Uyku

apnesine fasiyal deformitelerin mekanik etkisinin de katkısı olmaktadır. Yalnızca obeziteye bağlı olmayan insülin direnci ve tip 2 diyabet PHP1A hastalarında bildirilmiştir. PHP1A ve PHP1B'li hastalarda postprandiyal hiperglisemi siktir. Lipid bozuklukları görülmezken hipertansiyon verileri çelişkilidir(8,39).

Derecesi değişkenlik gösteren kognitif azalma olabilir(1-9, 16,19,41). PHP1A hastalarının %40-70'inde bildirilmektedir. PHP1A hastalarında yapılan çalışmalarda ciddi IQ azalmaları bildirilmiştir. Yine bu hastalarda yönetsel fonksiyon azalması, gecikmiş uyum davranışı becerileri ve dikkat eksikliği hiperaktivite hastalık oranlarında artışlar gözlenmektedir.

AHO özellikleri yanı sıra maternal Gsα eksikliğine bağlı işitme kaybı, koku alma azalması, astım benzeri semptomlar görülebilir. Bu bozukluklar ek GPCR'lerde de anormal sinyalizasyon olabileceğini düşündürmektedir(39).

PHP1C PHP1A'nın tüm özelliklerini gösteren ancak in vitro çalışmalarda Gsα aktivitesinin normal bulunduğu hastaları kapsar. Aslında PHP1A'nın bir varyantı olarak kabul edilir(1-9,17-19).

Psödohipoparatiroidizm Tip 1B

PHP1B başlangıçta PTH'ya izole direnç, AHO bulgularının yokluğu ve normal Gsα aktivitesinin varlığı olarak tanımlanmıştır(1-9,16-19,23,24,29,42). Ancak daha sonra bazı hastalarda PHP1A ile örtüşen özelliklerin olabileceği bildirilmiştir. Bu durumda da PTH direnci doğumda olmayabilir ve yıllar içerisinde gelişir. TSH direnci, intrauterin gelişme geriliği veya erken bebeklik ve çocuklukta kilo alımı olabilmektedir. Bazı hastalarda AHO'nun bir veya daha fazla özelliği görülebilmektedir. En sık görülen özellik brakidaktilidir. Subkütan osifikasyonlar nadirdir. Bu nedenlerden dolayı PHP1A ve PHP1B'nin ayrımı bazı hastalarda zor olabilmektedir. Ayrıca yine nadiren de olsa Gsα aktivitesinde azalma bazı PHP1B hastalarında bildirilmiştir(8-11,42).

PHP1B otozomal dominant ya da sporadik olarak ortaya çıkar (OD-PHP1B ve sporPHP1B) (8,17). PHP 1B'de de PHP 1A'da olduğu gibi re-

nal proksimal tübüllerdeki PTH direnci nedeniyle hipokalsemi, hiperfosfatemi ve yüksek PTH seviyeleri en belirgin laboratuvar özellikleridir. Ayrıca TSH'ya da direnç sıklıkla görülür. PHP1B hastalarında TSH üst sınırdan ya da hafif yüksek bulunur, gonadal fonksiyon ise normaldir(8-11).

PHP1B hastaları hafif AHO özellikleri ile gelebilirler hatta bazen PHP1A veya PPHP'den ayrımı güç olan kemik anormallikleri de gösterebilirler(1-10,17,23). Eritrosit membran analizinde PHP1B hastaları tipik olarak normal Gsa biyoaktivitesi gösterirler. Ancak özellikle AHO özellikleri gösteren PHP1B hastalarında azalmış Gsa aktivitesi görülebilmektedir. PHP1B hastaları fetal hızlı büyüme gösterirler ve doğumda boyları ve vücut ağırlıkları yüksek bulunur. PHP1B'li hastalarda postprandiyal hiperglisemi siktir. Kognitif azalma PHP1B hastalarında nadirdir(8,17,23).

Psödohipoparatiroidizm Tip2

PHP tip 2 (PHP2) PTH infüzyonuna artmış cAMP yanıtına rağmen fosfatürik yanıtta azalma ile karakterize bir hastalıktır(1-3). Hastalığın moleküler mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Vitamin D eksikliğine sekonder kazanılmış bir bozukluk ya da PRKAR1A mutasyonlarına bağlı gelişen akrodisostozis hastalarında olduğu gibi Gsa alt akışında sinyalizasyon bozukluğuna bağlı olabileceği düşünülmektedir(8,17,19).

Psödopsödohipoparatiroidizm (PPHP)

PPHP da ilk olarak Albright ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır(13). Tipik AHO özelliklerini taşıyan ancak endokrin anormallik saptanmayan, normal serum kalsiyum ve fosfat seviyeleri olan bu hastaları bu şekilde isimlendirmişlerdir. Paternal alleli etkileyen GNAS mutasyonları bu tabloya yol açmaktadır(8,17,19). Sporadik olabilir ya da aynı ailede PHP1A olguları ile birlikte bulunabilir(19). Bu hastalarda kısa metakarpallar ve metatarsallar, kısa boy, yuvarlak yüz, değişken derecelerde nörokognitif bozukluklar görülürken, obezite sıklıkla görülmemektedir(8,17,19). Nadir olarak hafif hormonal direnç olabildiği bildirilmiştir(31).

Tanı

PHP tanısı için şu dört temel özellik bulunmalıdır: PTH direnci, ektopik osifikasyon, erken başlangıçlı obezite, AHO(1-9, 16-20). Yeni doğanlar ve bebekler gelişme geriliği, erken başlangıçlı obezite veya geçici hipotiroidi gibi spesifik olmayan özellikler taşırlar. Aile hikayesi yoksa ya da ektopik osifikasyonlar gibi tipik özellikler yoksa tanı yıllarca gecikebilir(7-11,16-19). Hayatın ilerleyen dönemlerinde klinik tabloya büyüme geriliği, brakidaktili, obezite ve/veya nöromusküler semptomlara ve hatta epileptik nöbetlere neden olan hipokalsemi gibi özelliklerin eklenmesi altta yatan nedenin araştırılması ve tanımlanmasına neden olur(1-9). PHP ve ilişkili hastalıkların tanısı klinik ve biyokimyasal özelliklere, bazen de aile hikayesine dayandırılmalıdır. Açıklanamayan primer hipotiroidi, hiperkalsitoninemi, hipogonadizm, büyüme hormonu eksikliği, kognitif bozukluk, işitme azlığı, kraniyosinostozis, oligodonti, katarakt ve/veya santral sinir sistemi kalsifikasyonları, uyku apnesi, astım ve kısıtlı fetal büyüme gibi özelliklerin varlığı da PHP tanısını desteklemek için dikkate alınabilir(7,8,17). Klinik şüphe olduğunda moleküler analizler mutlaka yapılmalıdır(1-9,17). Bugün için genetik ve epigenetik analizler ile tanı koymak ekzojen PTH verilmesi veya Gsa biyoaktivitesinin değerlendirilmesi gibi testlere olan ihtiyacı azaltmıştır(17,34).

Moleküler Tanı

PHP ve ilişkili hastalıklar PTH/PTHrP sinyalizasyon yolağındaki genlerde novo veya otozomal dominant olarak kalıtılan genetik inaktive edici değişiklikler sonucu ya da GNAS lokusundaki epigenetik değişiklikler sonucu gelişmektedir(6-11,15,17-19,24-28,32,33,35). GNAS lokusu paternal olarak metile edilen bölge ve 3 maternal olarak metile bölge içerir. PHP1A GNAS geninin maternal allelinde oluşan inaktive edici patojenik varyantlar sonucu ortaya çıkar. Patojenik varyantlar paternal allelde ise ortaya çıkan tablo asıl olarak PPHP şeklindedir ama osteoma kutis veya POH'u da içerebilir. Tek nükleotid varyantlar sekans analizi ile kolayca saptanabilir ancak genomik yeniden düzenlemeleri göstermek için

kantitatif metotlara ihtiyaç vardır. PHP ve ilişkili hastalıklar için genetik konsültasyonu çok önemlidir çünkü GNAS genetik varyantları olan hastaların moleküler bozukluğu bir sonraki nesle iletme olasılığı % 50'dir. PHP şüphesi olan tüm hastalarda DNA sekanslaması, metilasyon ve GNAS lokusunda CNV (copy number variant) analizleri yapılmalıdır(8,17).

Ayırıcı Tanı

PHP'de görülen obezite, erken başlangıçlı (hatta konjenital) hipotiroidizm, kısa boy ve/veya braki-daktili bir çok endokrin ve sendromik hastalıktan ayrılmalıdır(8).

Tedavi ve Takip

PTH direncinde tedavi hedefi normokalsemiyi sağlamaktır(1-3,5,7-9,16,17,43,44). Oral kalsiyum desteği ve aktif D vitamini metabolitleri (kalsitriol veya alfa-kalsidiol) bu amaçla kullanılırlar. Çocuklarda semptomlar sıklıkla hızlı büyüme döneminde yani kalsiyum ve D vitamini ihtiyacının arttığı koşullarda ortaya çıkar(8,17). PTH direncinin taranması ve takibi için PTH, 25-OH vitamin D, kalsiyum ve fosfat düzeyleri çocuklarda 3-6 ayda bir, erişkinlerde yılda bir ölçülmelidir(8,17,43,44). Semptomatik bireylerde ve büyümenin hızlı olduğu dönemlerde, araya giren hastalık durumunda, gebelikte ve süt verme döneminde biyokimyasal parametrelerin ölçüm aralıkları sıklaştırılmalıdır. Hastalar ve yakınları hiperkalsemi/hipokalsemi semptom ve bulgularını tanımları açısından eğitilmelidirler. Ciddi semptomatik hipokalseminin tedavisi hipoparatiroididekine benzerdir(1-3). Tedavide hiperkalsiüri oluşturmadan serum kalsiyum ve fosfor seviyeleri normale getirilmelidir. Kalsiyum seviyelerinin normalin alt sınırında tutulması yeterli ve güvenlidir. Hiperfosfatemiyi düzeltmek için fosfor bağlayıcı ilaçlar verilmelidir. PTH düzeyi normalin üst yarısında ya da en fazla normalin iki katını geçmeyecek şekilde tutulmalıdır. Daha yüksek PTH düzeyleri iskelet mineralizasyonu veya büyüme plakalarına olumsuz etki gösterir ve ayrıca tersiyer hiperparatiroidiye ilerleme riski de artar(8,17). Kalsiyum seviyelerinden bağımsız olarak PTH seviyeleri normal üst

sınırın iki katından fazla yükselmişse yine aktif D vitamini analogları başlanmalıdır. Diyetle alınan kalsiyum miktarına göre ek kalsiyum desteği de yapılmalıdır. Kolekalsiferol tedavisi hipokalsemik hastalarda kalsiyum emilimini artırmaya yardımcı olduğu için 25(OH) vitamin D seviyelerinin normal sınırlarda tutulması önerilmektedir(8,17,43,44). PHP'de distal renal konvüle tübüllerde PTH etkisi korunduğu için hiperkalsiüri ve/veya nefrokalsinozis nadiren gelişir. Ancak yine de PHP1A ve PHP1B hastalarında, özellikle puberte sonrası, çok seyrek de olsa nefrolithiazis atakları olabileceği unutulmamalıdır. İdrar kalsiyum atılımı düzenli aralıklarla kontrol edilmeli ve tekrarlayan ölçümlerde persistan hiperkalsiüri saptanan hastalarda uygun renal görüntülemeler yapılmalıdır. Kalsiyum x fosfat ürünü kontrol edilmeli, ektopik kalsifikasyon açısından dikkatli olunmalıdır(1-3,7-9,17,43,44).

Nörolojik bulguları olan hastalarda beyin bilgisayarlı tomografisi istenmelidir. Tüm hastalar düzenli oftalmolojik incelemeye gönderilmelidir. PHP hastalarında dış sorunları görülebildiği için en azından çocukluk döneminde 6-12 ayda bir düzenli dış muayeneleri yaptırılmalıdır(1-3,7-9,17,43,44).

Heterotopik osifikasyonların kontrolü ve engellenmesi için etkin tedaviler mevcut değildir. Her vizitte ciltteki kemiksi plaklar fizik muayene ile dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır(7-9,17). Hastalara ve ailelere kendilerini nasıl muayene etmeleri gerektiği öğretilmelidir. Osifikasyonların yerleşimi, eklem tutulumları, hareket kısıtlılıkları, hızlı büyüme dönemlerindeki değişimleri yine her vizitte gözden geçirilmelidir. Küçük osifikasyonlar sıklıkla ilerlemez ve tedavi gerektirmezler. Tekrarlama riski yüksek olduğu için cerrahi tedavi sadece hastaya rahatsızlık veren, ağrıya yol açan, eklemlere çok yakın olup hareket kısıtlamasına neden olan veya görünüş bozukluğuna yol açan yüzeysel heterotopik osifikasyonlarda uygulanmalıdır. Ağrılı semptomatik osifikasyonlarda eklem veya organ fonksiyon etkilenimi düşünüyor veya cerrahi planlanıyorsa bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans görüntüleme yapılabilir. Eklem etrafındaki osifikasyonlarının

yol açabileceği ankilozu engellemek için düzenli ekstremite hareketleri ve fizyoterapi sıklıkla gerekir. Komplikasyonların önlenmesi için cilt bakımı da öğretilmelidir. Yaygın osifikasyonların tedavisinde nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar, steroidler veya bisfosfonatlar vaka takdimlerinde bildirilmiştir ancak bunların etkinliğini değerlendirmek için daha büyük çalışmalara ihtiyaç vardır(1-5,7-9,17,43,44).

Brakidaktili için erken bebeklik döneminden itibaren ellerin ve ayakların klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmesi tanı açısından önemlidir. Brakidaktili ince motor becerileri azaltabilir. Bazı hastalarda iş ve uğraşı terapisi ve/veya uygun özel ayakkabılar ve ortopedik tabanlıklar gibi destekler gerekebilir. Karpal tünel sendromu, Madelung deformitesi, spinal stenoz gibi diğer deformiteler fonksiyonel kapasiteyi etkiliyorsa multidisipliner yaklaşımla uygun tedaviler ve gerekiyorsa ortopedik cerrahi uygulanmalıdır(7-9,17,43,44).

Kısa boy sıklıkla büyüme plaklarının erken kapanması ve büyüme hormonu eksikliğinin birlikteliği nedeniyle gelişir. Etkilenen çocuklarda 3-6 yaştan başlayarak büyüme hızı, iskelet maturasyonu ve büyüme hormonu salınımı düzenli aralıklarla takip edilmelidir. Yeterli gelişim eğrisi göstermeyen veya büyüme hormonu eksikliği olan hastalarda prepubertal evrede büyüme hormonu tedavisi verilebilir ancak bu konuda çok veri yoktur. Bu çocuklarda erişkin boyu artırmak için puberte geciktirici tedavilerin uygulanması ile ilgili de yeterli veri yoktur(1-5,7-9,17,43,44).

PHP tanısı konduktan sonra hastalar obezite gelişimi açısından beden kitle indeksleri ve yeme alışkanlıkları yakın ve düzenli takip edilmelidir-

ler. Obezitenin gelişiminin engellenmesi için aile bireylerine ve hastalara eğitim verilmelidir. Obezite beslenme tedavisi ve egzersiz ile tedavi edilmelidir. Uyku apnesi şüphesi varsa polisomnografi yapılmalıdır. PHP'li bireylerde kan basıncı, glukoz ve lipid parametreleri düzenli olarak takip edilmelidir(1-5,7-9,17,43,44).

Nörokognitif bozukluklar için özgün tedavi yoktur. PHP ve ilişkili hastalıklar olan bireyler nörokognitif ve davranış değerlendirmeleri için nöroloğa ya da psikiyatriste yönlendirilmelidir. Çocukların çoğunun özel eğitim gerektirdiği akılda tutulmalıdır(7-9,17,43,44).

TSH direncinin tedavisi diğer hipotiroidiler ile benzerdir. Gonadotropin direnci açısından hastalar seksüel gelişim, testiküler inme ve yerleşimi yönünden düzenli değerlendirilmelidir. Gonadal durumun biyokimyasal değerlendirilmesi klinik gereklilik yoksa önerilmemektedir. Kriptorşidizm ve hipogonadizm varsa standart tedaviler uygulanmalıdır. PHP'li bireylerde fertilitate korunmuş olabilir. Hastalık geçiş riski olduğu başlangıçta anlatılmalıdır. Gebelik süresince biyokimyasal bozukluklar kılavuzlara göre düzenlenmeli ve takip edilmelidir. Pelvis küçüklüğü ve lokal osifikasyonlara bağlı kalça hareket kısıtlılığı nedeniyle normal vajinal doğum kontrendikedir. Yeni doğanlar hastalık açısından değerlendirilmelidir. Süt vermenin sakıncası yoktur ama bebek hastalık riski açısından klinik olarak takip edilmelidir. Postmenopozal dönemde artmış osteoporoz ya da kırık riski bildirilmemektedir. Bu konuda da genel kurallar geçerlidir ve hasta bu doğrultuda takip ve gerekirse tedavi edilmelidir(1-5, 7-9,17,43,44).

KAYNAKLAR

1. Bastepe, M. (2016) Jüppner H. Pseudohypoparathyroidism, Albright's hereditary osteodystrophy, and progressive osseous heteroplasia: disorders caused by inactivating GNAS mutations. In: L.J. DeGroot, J.L. Jameson, (Eds). *Endocrinology. Vol. 1*, (7th ed. pp.1147-1159).W.B. Saunders Company
2. Levine, M. (2005). Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. In: L.J. DeGroot, J.L. Jameson, (Eds) *Endocrinology*. (5th ed.) W.B. Saunders Co
3. Hendy, G.N., Cole, D.E.C., Bastepe, M. Hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism. In: K.R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, W.W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, A. Grossman, J. M. Hershman, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrière, E. A. McGee, R. McLachlan, J. E. Morley, M. New, J. Purnell, R. Sahay, F. Singer, C. A. Stratakis, D. L. Trencze, D. P. Wilson, (Eds). *Endotext* [Internet]. MDText.com, Inc.; South Dartmouth (MA): Feb

- 19, 2017.
4. Levine MA. Pseudohypoparathyroidism: from bedside to bench and back. *J. Bone Miner. Res.* 1999; 14, 1255-1260.
 5. Mantovani G. Pseudohypoparathyroidism: Diagnosis and Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3020-3030
 6. Mantovani G, Elli FM. PTH resistance. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2021; 531, 111311
 7. Linglart A, Silve C, Rothenbuhler A. Multiple hormonal resistances: Diagnosis, evaluation and therapy. *Annales d'Endocrinologie* 2015; 76, 98-100
 8. Mantovani G. Recommendations for Diagnosis and Treatment of Pseudohypoparathyroidism and Related Disorders: An Updated Practical Tool for Physicians and Patients. *Horm Res Paediatr.* 2020; 93(3): 182-196.
 9. Linglart A, Levine MA, Jüppner H. Pseudohypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018; 47(4): 865-888.
 10. Bastepe M. GNAS mutations and heterotopic ossification. *Bone* 2018;109,80-85.
 11. Jüppner H. Molecular Definition of Pseudohypoparathyroidism Variants. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2021; 106 (6), 1541-52
 12. Albright F, Burnett CH, Smith CH, et al. Pseudohypoparathyroidism: an example of "Seabright-Bantam syndrome". *Endocrinology* 1942; 30, 922-932.
 13. Albright F, Forbes AP, Henneman PH. Pseudopseudo-hypoparathyroidism. *Trans. Assoc. Am. Phys.* 1952; 65, 337-350.
 14. Wilson LC, Trembath RC. Albright's hereditary osteodystrophy. *J. Med. Genet* 1994; 31, 779-784.
 15. Thiele S, Mantovani G, Barlier A, et al. From pseudohypoparathyroidism to inactivating PTH/PTHrP signalling disorder (iPPSD), a novel classification proposed by the EuroPHP network. *Eur. J. Endocrinol.* 2016; 175, 1-17.
 16. Bove-Fenderson E, Mannstadt M. Hypocalcemic disorders. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018; 32, 639-656
 17. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. *Nature Rev, Endocrinology* 2018; 14, 477-500
 18. Levine MA. An update on the clinical and molecular characteristics of Pseudohypoparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012; 19(6): 443-451
 19. Mantovani G, M. Elli FM. Inactivating PTH/PTHrP Signaling Disorders. *Front Horm Res.* Basel, Karger, 2019; 51, 147-159
 20. Mosca M, Bernardor J, Lemoine S, Bertholet-Thomas A, Bacchetta J. Rare diseases of phosphate and calcium metabolism: Crossing glances between nephrology and endocrinology. *Annales d'Endocrinologie* 2021; 82, 30-35
 21. Zavatta G, Clarke BL. Basal ganglia calcification in hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: local and systemic metabolic Mechanisms. *Journal of Endocrinological Investigation* 2021; 44:245-253
 22. Mazoni L, Apicella M, Saponaro F, et al. Pseudohypoparathyroidism: Focus on Cerebral and Renal Calcifications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2021; 106(8), e3005-e3020
 23. Mantovani G, Elli F. Pseudohypoparathyroidism type Ib in 2015. *Annales d'Endocrinologie* 2015; 76, 101-104
 24. Tafaj O, Jüppner H. Pseudohypoparathyroidism: one gene, several syndromes. *J Endocrinol Invest* 2017; 40,347-356
 25. Turan S, Bastepe M. GNAS spectrum of disorders. *Curr Osteoporos Rep.* 2015; 13(3): 146-158.
 26. Elli FM, Pereda A, Linglart A, et al. Parathyroid hormone resistance syndromes - Inactivating PTH/PTHrP signaling disorders (iPPSDs). *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2018; 32, 941-954
 27. Weinstein LS, Yu S, Warner DR, et al. Endocrine manifestations of stimulatory G protein alpha-subunit mutations and the role of genomic imprinting. *Endocr Rev* 2001;22:675-705.
 28. Levine MA, Germain-Lee E, Jan de Beur S. Genetic basis for resistance to parathyroid hormone. *Horm Res* 2003;60(Suppl 3):87-95.
 29. Unluturk U, Harmanci A, Babaoğlu M, et al. Molecular diagnosis and clinical characterization of pseudohypoparathyroidism type-Ib in a patient with mild Albright's hereditary osteodystrophy-like features, epileptic seizures, and defective renal handling of uric acid. *Am. J. Med. Sci.* 2008; 336, 84-90.
 30. Hanna P, Grybek V, Perez de Nanclares G, et al. Genetic and epigenetic defects at the GNAS locus lead to distinct patterns of skeletal growth but similar early-onset obesity. *J Bone Miner Res.* 2018;33(8),1480-1488.
 31. Turan S, Thiele S, Tafaj O, et al. Evidence of hormone resistance in a pseudo-pseudohypoparathyroidism patient with a novel paternal mutation in GNAS. *Bone.* 2015;71(2),53-57.
 32. Turan S, Bastepe M. The GNAS complex locus and human diseases associated with loss-of-function mutations or epimutations within this imprinted gene. *Horm Res Paediatr* 2013;80:229-41.
 33. Giovanna M, Francesca Marta E. Multiple hormone resistance and alterations of G-protein-coupled receptors signaling. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018;32:141-54.
 34. Chase LR, Melson GL, Aurbach GD. Pseudohypoparathyroidism: defective excretion of 3',5'-AMP in response to parathyroid hormone. *J. Clin. Invest.* 1969; 48, 1832-1844
 35. Hayward BE, Moran V, Strain L, et al. Bidirectional imprinting of a single gene: GNAS1 encodes maternally, paternally, and biallelically derived proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:15475-80.
 36. Mantovani G, Spada A, Elli FM. Pseudohypoparathyroidism and Gsa-cAMP-linked disorders: current view and open issues. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016; 12 (6), 347-356.
 37. Kayemba-Kay's S, Tripon C, Heron A, Hindmarsh P. Pseudohypoparathyroidism type 1A- subclinical hypothyroidism and rapid weight gain as early clinical sig-

- ns: a clinical review of 10 cases. *J. Clin. Res.Pediatr. Endocrinol.* 2016; **8**, 432–438
38. Virágh, K. et al. Gradual development of brachydactyly in pseudohypoparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol.Metab.* 2014; **99**, 1945–1946.
 39. Shoemaker AH, Jüppner H. Nonclassic features of pseudohypoparathyroidism type 1A. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(1):33-38.
 40. Long DN, McGuire S, Levine MA, Weinstein LS, Germain-Lee EL. Body mass index differences in pseudohypo-parathyroidism type 1a versus pseudopseudohypoparathyroidism may implicate paternal imprinting of Galpha(s) in the development of human obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(3),1073-1079.
 41. Mouallem M, Shaharabany M, Weintrob N, et al. Cognitive impairment is prevalent in pseudohypoparathyroidism type Ia, but not in pseudopseudohypoparathyroidism: possible cerebral imprinting of Gsalpha. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68(2),233-239.
 42. Takatani R. Analysis of Multiple Families With Single Individuals Affected by Pseudohypoparathyroidism Type Ib (PHP1B) Reveals Only One Novel Maternally Inherited GNAS Deletion. *J Bone Miner Res.* 2016; 31(4): 796–805
 43. Germain-Lee EL. Management of pseudohypoparathyroidism. *Curr Opin Pediatr* 2019; 31,537–549
 44. Wémeau JL. Monitoring of hypo- and pseudohypo-parathyroidism. *Annales d'Endocrinologie* 2015; 76, 185–186

- Filiz EKŞİ HAYDARDEDEOĞLU¹
- M. Eda ERTÖRER²

Giriş

Hipoparatiroidi; hipokalsemi ile birlikte uyumsuz düşük düzeyde serum parathormon (PTH) seviyeleriyle karakterizedir. Genellikle kronik bir hormon sorunu olmakla beraber, hastalar akut hipokalsemi ile de kliniğe gelebilmektedir. Akut hipokalsemi, çoğunlukla ön boyun cerrahisi sonrası erken dönemde ya da tedavi altında iken ilaç emiliminde sorun yaşayan veya ilaç uyumsuzluğu olan bireylerde gelişebilmektedir. Hipoparatiroidinin standart tedavisi oral aktif vitamin D ve kalsiyum replasmanından oluşmaktadır. Hipokalsemi tedavisinin etkin bir şekilde yapılabilmesinde önemli bir nokta, eğer mevcutsa öncelikle magnezyum eksikliğinin düzeltilmesidir. Aktif vitamin D ve kalsiyum replasmanı ile birlikte böbreklerde kalsiyum birikiminin sonucu olarak, takipte nefrolithiazis, renal fonksiyonlarda bozulma ve hatta böbrek yetmezliği gelişebilmektedir (1).

Tedavi hedefleri şu şekilde özetlenebilir (1);

1. Semptomatik hipokalsemi gelişimini engellemek
2. Serum kalsiyum düzeylerini düşük-normal aralıkta tutmak

3. Serum fosfor düzeylerini normale yakın seviyelerde tutmak
4. Normal serum magnezyum seviyelerini sağlamak
5. Serum kalsiyum ve fosfor çarpımını 55 mg²/dl²'in altında tutmak
6. Hiperkalsiüriyi önlemek
7. İskelet sistemi dışı komplikasyonları (nefrokalsinozis, nefrolithiazis, beyin kalsifikasyonu gibi) engellemek
8. Yaşam kalite skorlarını yükseltmek

Postoperatif hipoparatiroidi total ya da totale yakın tiroidektomi sonrası gelişebilmektedir. Serum kalsiyum ve gerektiğinde albümin düzeyleri operasyonu takiben ve postoperatif 1. gün mutlaka kontrol edilmelidir. Postoperatif hipoparatiroidi geçici olabilmekte ve çoğunlukla 3-6 hafta içinde düzelmektedir. Nadiren 1 yıla kadar uzayabilir (2-3). Tablonun geçici olması nedeniyle, oral kalsiyum replasmanı, postoperatif 3-6 hafta civarında azaltılarak sonlandırılmalıdır. Oral kalsiyum kesilmesinden sonra tekrar hipokalsemi gelişen olgularda hipoparatiroidinin kalıcı olduğu düşünülmeli ve replasman tedavisine devam edilmelidir.

¹ Doç. Dr., Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., filizeksi@hotmail.com

² Prof. Dr., Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları BD., edaertorer@gmail.com

Parsiyel ya da total paratiroidektomi sonrası da geçici akut hipokalsemi gelişebilmektedir. Primer hiperparatiroidi sorunu olan bireylerde, postoperatif dönemde gelişebilen aç kemik sendromu nedeniyle normal serum kalsiyum düzeylerine ulaşmak için kalsiyum replasmanı gerekebilir. Birlikte şiddetli D vitamini eksikliği olan olgularda daha uzun süreli kalsiyum ve vitamin D replasmanı yapılması gündeme gelebilir (4).

Hipoparatiroidi replasman protokolleri merkezden merkeze değişebilir. Bazı merkezler, postoperatif dönemde, hipokalsemi gelişme riski yüksek olan hastalarda, serum kalsiyum seviyelerine bakılmaksızın erkenden rutin kalsiyum ve aktif D vitamini (kalsitriol) başlanmasını önermektedir. Bu yaklaşımın hem hipokalsemi gelişmesini engellediği, hem de hastaların daha erken taburcu olabilmesine olanak sağladığı düşünülmektedir. Ayrıca, bazı merkezlerde erken postoperatif serum PTH düzeyleri ölçülerek hipokalsemi riski değerlendirilmektedir (3).

Hipoparatiroidi tedavisi; durumun akut veya kronik, şiddetli veya hafif olmasına göre değişmektedir. Klinik bulguları; hafif parestezi, karpopedal spazmdan ciddi, hayatı tehdit eden nöbetlere, kalp yetmezliği ve laringospazm gibi acil müdahale edilmesini gerektiren durumlara kadar uzanmaktadır.

Konvansiyonel Tedavi

Akut Gelişen Hipoparatiroidi

Cerrahi sonrası gelişen akut, semptomatik hipokalsemi tedavisinde intravenöz kalsiyum ve oral kalsitriol kullanılmaktadır. Serum düzeltilmiş kalsiyum düzeyinin $\leq 7.5 \text{ mg/dL}$ 'nin altına indiği akut hipokalsemi durumlarında tedavide intravenöz kalsiyum tercih edilmelidir. Replasman esnasında her 4-6 saatte bir kalsiyum düzeyi ölçülmelidir. Mümkün olan en kısa sürede, oral kalsiyum preparatları, aktif D vitamini tedavisi eklenerek, intravenöz kalsiyum tedavisi kesilmelidir.

Ağır-şiddetli semptomlar varlığında veya serum kalsiyum $\leq 7.5 \text{ mg/dL}$ olduğu durumlarda: Akut gelişen hipoparatiroidi durumlarında serum

kalsiyum ve PTH düzeyleri hızlı bir şekilde düşebilmektedir. Tetani, nöbet, elektrokardiyogramda uzamış QT aralığı olan hastalar ve asemptomatik olsa bile serum düzeltilmiş kalsiyum düzeyinin $\leq 7.5 \text{ mg/dL}$ 'nin altına inen hastalarda acil tedavi gerekmektedir.

Acil tedavide, 50 ml %5 dekstroz çözeltisi içinde 1 ampul (10 ml) %10 kalsiyum glukonat (90 mg elementer kalsiyum içerir) 10-20 dakika arasında intravenöz uygulanmalı ve ardından kalsiyum glukonat infüzyonuna (0.5-1 mg/kg/saat) 8-10 saatlik dönemlerle devam edilmelidir (5). Kalsiyum infüzyonunda, ekstrasvaze olması durumunda doku nekrozu riski daha az olduğundan, kalsiyum glukonat tercih edilmelidir. Kalsiyum, dekstroz ya da salin ile seyreltilerek infüze edilmelidir. Kalsiyum solüsyonlarına bikarbonat ya da fosfat eklenirse, çözünürlüğü olmayan kalsiyum tuzlarına yol açabileceğinden, bu solüsyonlara bikarbonat ya da fosfat koyulmamalıdır. Hasta oral alabilmeye başladığında, oral kalsitriol (günde 2 defa 0.5 mcg olarak) ve kalsiyum (elementer kalsiyum glukonat 1-4 gr, bölünmüş dozlarda) tedaviye eklenmelidir. Serum kalsiyum düzeyi 7.5 mg/dL üzerine çıktığında ve hastanın semptomları ortadan kalktığında intravenöz kalsiyum replasmanı kesilmelidir.

Hafif-orta şiddetli semptomlar varlığında:

Hafif şiddette semptomlar (parestezi) ve hipokalsemi seviyelerinde (düzeltilmiş serum kalsiyumu $> 7.5 \text{ mg/dL}$) oral kalsiyum ve aktif vitamin D desteği yeterlidir. Oral kalsitriol (günde 2 defa 0.5 mcg) ve kalsiyum (elementer kalsiyum glukonat 1-4 gr, bölünmüş dozlarda) ile tedaviye başlanarak, semptomlarda gerileme olmaması durumunda, intravenöz kalsiyum infüzyonuna geçilerek tedaviye devam edilmelidir.

Kronik Hipoparatiroidi

Kronik hipoparatiroidi sinsi seyirli ve çoğunlukla intravenöz kalsiyum replasmanına gerek duyulmayan bir tablodur. Otoimmün gland hasarına bağlı olarak, radyasyon ya da infiltratif hastalıklara sekonder gelişebilmektedir. Bu hastalarda, oral kalsiyum alınmadığı ya da emilim sorunları

yaşandığı akut hipokalsemi durumlarında intravenöz replasman gerekebilir. Başlangıç tedavisi olarak, rekombinant insan PTH'sı (rhPTH) değil, oral kalsiyum ve aktif vitamin D replasmanı önerilmektedir.

Uzun yıllardan beri kalsiyum ve aktif vitamin D'nin uygun dozlarda birlikte kullanılması, standart tedavi yaklaşımıdır. Renal aktivasyon gerektirmemesi, hızlı etki başlangıcı ve kısa yarı ömründen dolayı kalsitriol tercih edilmektedir (6). Kullanımı uygun diğer vitamin D analogları; alfakalsidiol veya dihidrotaşisteroldür. Bazı araştırmacılar tarafından kolekalsiferol ve ergokalsiferol kullanımı da önerilmektedir.

Kronik hipoparatiroidi, ömür boyu kalsiyum ve aktif vitamin D replasmanı gerektirmektedir. Tedavideki amaç; öncelikle hipokalsemi semptom ve bulgularını ortadan kaldırmak, serum kalsiyum konsantrasyonunu "düşük-normal" (8-8.5 to 8.5 mg/dL) aralıkta tutmak, serum kalsiyum ve fosfor çarpımını $55\text{mg}^2/\text{dl}^2$ 'in altında tutmak ve iyatrojenik böbrek taşı oluşumu ile iskelet dışı kalsifikasyonların gelişimini önlemektir. Serum kalsiyum düzeylerinin "yüksek-normal" aralıkta tutulması önerilmemektedir. Bahsedilen aralık, PTH'nın renal kalsiyum tutucu etkisinin ortadan kalkmış olması nedeni ile hiperkalsiüri gelişimine yol açabilir. Tedavi esnasında hiperkalsiüri gelişen bireylere tiyazid diüretiklerde verilebilir.

Hipoparatiroidinin sadece diyetle kalsiyum alımını artırarak tedavi edilmesi her zaman için uygun değildir. Zira, kalsiyum açısından zengin gıdalar, aynı zamanda fosfor açısından da zengindir. Öte yandan, kalsiyum yemeklerle birlikte alındığında fosfat bağlayıcı olarak da görev yapar. Çoğunlukla günlük 1-2 gr kalsiyum 500 mg'lık bölünmüş dozlarda verilmelidir (7). Tercih edilen kalsiyum preparatı kalsiyum karbonattır. Maliyet açısından en uygundur ve yaklaşık %40'ı elementer kalsiyum içermektedir. Emilimi için asidik bir ortam gereklidir, bu da normal gastrik asit ya da protein bazlı bir öğün ile sağlanabilmektedir. Kalsiyum karbonat her zaman iyi tolere edilmemekte, hastalarda konstipasyon ve şişkinliğe neden olabilmektedir. Bu tip bireylerde magnez-

yum içeren kalsiyum karbonat preparatları tercih edilebilir. Özellikle yaşlılarda, proton pompa inhibitörü kullananlarda, kalsiyum karbonat ile konstipasyon yakınması olanlarda veya aklorhidrisi olan olgularda kalsiyum karbonat iyi emilemediğinden, kalsiyum sitrat tercih edilmektedir. Emilimi için asidik ortam gerekmemekte ve konstipasyona neden olmamaktadır. Kalsiyum sitratin dezavantajı, sadece % 21'inin elementer kalsiyum içermesidir, bu nedenle aynı kalsiyum seviyelerine ulaşmak için kalsiyum karbonata göre daha fazla ilaç alınması gerekmektedir (8). Kullanılan günlük kalsiyum dozu bireyden bireye farklılık gösterebilir. Günlük ortalama 9 gr kalsiyumun hedefe ulaşmak için genellikle yeterli olduğu bildirilmiştir (9). Kalsiyum desteğinin uzun dönemde kardiyovasküler riski artırdığına dair tartışmalar bulunmakla birlikte, bu artmış riskin doğrudan hipoparatiroidiye atfedilmemesi gerektiği yönünde görüşler de bulunmaktadır (8,10).

Piyasada hipoparatiroidi kaynaklı hipokalsemi tedavisi için çeşitli vitamin D preparatları bulunmaktadır. Sıklıkla kullanılan aktif vitamin D preparatları $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (kalsitriol) ve aktif analogu olan 1-alfa-hidroksikolekalsiferoldür. Bu preparatların etki başlangıcı, etki süresi ve maliyet açısından farklılıkları mevcuttur. Tıpkı kalsiyum replasman dozu gibi günlük aktif vitamin D dozu da bireyler arasında değişkenlik göstermektedir, genellikle 0.25-2 mcg arasındadır. Aktif vitamin D dozu titre edilirken günlük kalsiyum replasman dozu azaltılabilmektedir. Kalsidiolün (25-hidroksi vitamin D) aktif metaboliti olan kalsitriole (1,25-dihidroksi vitamin D) renal dönüşümü için PTH gerekmektedir. Hipoparatiroidide renal düzeyde aktif vitamin D oluşumu, PTH eksikliği ve hiperfosfatemi nedeniyle bozulmuştur. Bu nedenle, tedavide kalsitriol öncelikli olarak tercih edilmektedir (11).

Vitamin D'nin en aktif metaboliti kalsitrioldür, hızlı bir etki başlangıcına sahiptir. Biyolojik yarı ömrü 4-6 saat arasında değiştiğinden, günde 1 ya da 2 kez kullanımı önerilmektedir. Tedavi esnasında hiperkalsemi sorunu, diğer vitamin D preparatlarına göre daha fazla görülse de, tedavi-

nin kesilmesiyle birkaç günde düzelmektedir (11). Kalsitriolün başlangıç dozu olarak 0.25 mcg-günde 2 defa alınması ve serum kalsiyumunu düşük-normal seviyede tutacak şekilde, haftalık doz artışlarının yapılması önerilmektedir. Günlük ortalama dozu 0.5-1 mcg'dir ve bazı hastalarda günlük doz 2 mcg'a ulaşmaktadır.

Alfa-kalsidiol (1-alfa-hidroksivitamin D) ise sentetik bir vitamin D analogudur ve karaciğerde aktif metaboliti olan 1,25 vitamin D'ye dönüşmektedir (12). Günlük ortalama dozu 1-2 mcg'dir. 1-alfa analogunun etkisi, kalsitriol gibi kısa sürede başlamaktadır. Ulaşılabilen ülkelerde, özellikle kronik böbrek yetmezliğinde tedavi tamamlayıcı olarak kullanılmaktadır (12).

Dihidrotaşisterol, 1-hidroksivitamin D'nin fonksiyonel olarak eşdeğeridir ve aktivasyon için sadece karaciğerde 25-hidroksilasyona ihtiyaç duyar. Bundan dolayı özellikle kronik böbrek hastalıkları gibi 1-hidroksilasyonun bozulduğu durumlarda etkilidir. Etkisi hızlı başlar ve yarı-ömürü kısadır. Kullanımında toksisite gelişirse, birkaç günde düzeler.

Olgularda serum 25 (OH)D düzeylerinin 20 ng/ml üzerinde olması da sağlanmalıdır.

Hipoparatiroidiye bağlı kronik hipokalsemi tedavisi Tablo 1'de özetlenmiştir.

Kalsiyum ve/veya aktif vitamin D dozu ayarlanırken, stabil serum kalsiyum düzeylerine ulaşana kadar, serum ve idrar kalsiyumu ile serum fosfor düzeyleri haftalık veya hastanın kliniğine

göre aylık ölçülmelidir. Kalsiyum ve vitamin D replasmanının en önemli yan etkisi hiperkalsemi ve hiperkalsiüridir. Bu durum kronikleşirse, nefrolitiazis, nefrokalsinozis ve böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir (11,13). Hiperkalsiüri riski yüksek görünen hastalarda, 24 saatlik idrar kalsiyum ölçümü yapılması önerilmektedir. Hiperkalsiüri, hiperkalsemi olmadan da gelişebilmektedir ve toksisitenin en erken bulgusudur.

Hipoparatiroidi hastalarında, PTH'nın renal tübüler kalsiyum reabsorpsiyonu üzerindeki uyarıcı etkisi kaybolmuştur. Bu nedenle aynı serum kalsiyum seviyelerine sahip bireylere göre, idrarla daha fazla kalsiyum kaybederler. İdrar kalsiyum düzeyleri yüksekse (> 300 mg/24 saat) kalsiyum ve aktif vitamin D dozları azaltılmalıdır.

Kalsiyum ve aktif vitamin D replasman dozlarının azaltılmasına rağmen, hiperkalsiüri sorunu düzelmeyen hastalarda, diyetle sodyum kısıtlamasıyla birlikte, tedaviye tiyazid diüretikleri eklenmesi (hidroklorotiyazid 12.5-50 mg/ günde 1 ya da 2 kez) önerilmektedir. 24 saatlik idrar kalsiyumu 250 mg ulaştığında, tiyazidler eklenebilmektedir (14). Tiyazid diüretikler, otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 bileşeni konjenital hipoparatiroidi ya da Addison hastalığı olan olgularda önerilmemektedir. Tiyazide bağlı hipopotasemi veya hipomagnezemi gelişebileceği bilinmelidir (15). Bu olgularda tedaviye potasyum eklenmesi ya da tiyazide ek olarak potasyum ve magnezyum tutucu diüretik (amilorid 2.5-5 mg/ günde 1 ya da 2 kez) kullanılması uygundur. Böy-

Tablo 1: Hipoparatiroidinin konvansiyonel tedavisinde kullanılan medikasyonlar ve dozları

Tedavi	Doz
Kalsiyum	1000-2000 mg/gün elementer kalsiyum-bölünmüş dozlarda (kalsiyum karbonat ya da kalsiyum sitrat)
Vitamin D	Serum 25 (OH)D > 20ng/ml tutulmalı
Kalsitriol	Başlangıç-0.25-0.5mcg/gün İdame-0.5-2 mcg/gün
Alfa-kalsidiol	Başlangıç- 0.25 mcg/gün İdame- 0.5-1 mcg/gün
Dihidrotaşisterol	0.2-1.2 mg/gün
Hidroklorotiyazid (hiperkalsi üri varsa)	12.5-50 mg/gün

lelikle, tiyazide sekonder gelişebilecek hipopotasemi ve hipomagnezemi önlenmelidir. Ayrıca fosfor seviyesi >6.5 mg/dl olan olgularda fosfor bağlayıcılar ve düşük fosforlu diyetler önerilmelidir (9).

Replasman dozu stabilleşen hastalarda kalsiyum parametrelerine yılda bir ya da iki kez bakılması yeterli iken, hedefe ulaşamayanlarda izlem sık aralıklarla yapılmalıdır. Renal fonksiyonların takibi açısından yılda bir defa 24 saatlik idrarda kalsiyum, kreatinin ölçümleri, kreatinin klirensi bakılmalıdır. Uzun süreli takiplerinde 24 saatlik idrar kalsiyumu normal sınırlarda seyreden olgularda, yıllık 24 saatlik idrar kalsiyum ölçümü gerekmez. Üriner magnezyum atılımının ölçümü, bazı durumlarda faydalı olabilmektedir. Renal kalsinozis öyküsü olan olgularda ve asemptomatiklerde 5 yılda bir kez, semptomatik olgularda çok daha sık ölçüm önerilmektedir.

Kronik Hipoparatiroidi Takibinde Görüntüleme

Elimizdeki kılavuzlarda kronik hipoparatiroidi takibinde hangi görüntüleme yöntemlerinin yapılması gerekliliği ve sıklığı ile ilgili net bir bilgi bulunmamaktadır. Ancak, neden olabildiği organ komplikasyonlarının erken yakalanması için izlem yapılması gerekliliği açıktır (16).

Üriner sistem takibi için kolay ulaşılabilir ve güvenilir olduğu için öncelikle ultrasonografi önerilmektedir. Semptomatik olgularda, yüksek duyarlılığı nedeni ile kompüterize tomografi yapılabilir. Ancak bu yöntemin getireceği yüksek radyasyon yükü unutulmamalıdır.

Kronik hipoparatiroidide, net bilgi olmamakla birlikte, azalmış kemik döngüsüne bağlı olarak kemik mineral yoğunluğunda artma beklenir. Önceki takiplerinde primer hiperparatiroidi, hipertiroidi, osteoporoz gibi sorunları olan olgularda, uzun dönem PTH yerine koyma tedavisi alan ve yüksek kemik döngü belirteçleri olanlarda kemik mineral dansitometrisi (KMD) yapılabilir. Olgularda kırık riski değerlendirme ve KMD ölçümleri için standart öneriler kullanılmalıdır.

Santral sinir sisteminde; özellikle bazal ganglionlarda kalsifikasyon, genetik ve otoimmün kökenli kronik hipoparatiroidi tablolarında görülebilir. Kliniğe hareket bozuklukları, nöropsikiyatrik semptomlar ve konvülsiyonlarla gelebilir. Tanıda standart manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) duyarlılığı düşüktür, sıklıkla kompüterize tomografi kullanılmaktadır. Asemptomatik olguların erken tanısında ve rutin izleminde klinik bulgular ile takip görüntüleme protokollerini belirleyecek verilere ihtiyaç bulunmaktadır.

Hipoparatiroidi takibinde önerilen görüntüleme yöntemleri Tablo 2'de belirtilmiştir (16).

Paratiroid Hormon Yetmezliği

Paratiroid hormon yetmezliği, PTH rezervinin azaldığı durumu ifade etmek için kullanılır. Çoğunlukla tiroid ya da diğer boyun cerrahi işlemlerinden sonra rutin postoperatif serum kalsiyum ve PTH ölçümlerinde saptanır. İntraoperatif paratiroid bez ve vasküler yapılarının hasarının paratiroid yetmezliğine neden olduğu düşünülmektedir.

Tablo 2: Hipoparatiroidi takibinde önerilen görüntüleme yöntemleri (16)

Organ-İncelenen komplikasyon	Ne zaman yapılmalı	Hangi yöntem seçilmeli
Böbrek-Nefrolitiazis-Nefrokalsinozis	Tanıda; Klinik gereklilikte; Her 5 yılda 1 kez	Ultrasonografi Kontrastsız renal kompüterize tomografi
Kemik-Kemik kalitesi kontrolü-vertebral kırıklar	Klinik gereklilikte	DXA X-Ray VFA (vertebral fracture assesment)
Beyin-İntraserebral kalsifikasyon	Klinik gereklilikte	Kontrastsız kompüterize tomografi
Gözler-Katarakt	Tanıda; Klinik gereklilikte	Oftalmolog takibi

Bu hastalarda geçici, ılımlı hipokalsemi (7.0 -8 mg/dL) ile birlikte uygunsuz düşük normal PTH (11.6-24.5 pg/ml) düzeyleri saptanır. Genellikle asemptomatikler ve stabil serum kalsiyum konsantrasyonu sağlamak için kalsiyum ve vitamin D replasmanına ihtiyaç duymazlar.

Etkilenen olguların en büyük sorunu, bazı ilaçların (bisfosfonat ve denosumab gibi) kullanımını esnasında ve ciddi vitamin D eksikliği durumlarında oluşabilecek hipokalsemi riskidir. Özellikle zolendronik asit gibi potent bir bisfosfonat kullanımı sonrası hipokalsemi geliştirme olasılıkları fazladır (17). Hastalar, bisfosfonat ve denosumab tedavisi sırasında yeterli kalsiyum ve vitamin D replasmanı almaları konusunda bilgilendirilmelidir.

Gebelik ve Laktasyon Döneminde Kronik Hipoparatiroidi Yönetimi

Maternal hipoparatiroidinin anne ve fetus morbiditesi üzerine ciddi olumsuz etkileri (fötal kayıp, erken doğum gibi) olduğuna dair gözlemler olmasına rağmen, problemin yönetimi konusunda literatürde sınırlı düzeyde bilgi bulunmaktadır. Gebelikte kalsiyum ihtiyacı artmaktadır. Annenin hipokalsemik olması, fetusta sekonder hiperparatiroidi ve fetal kemik demineralizasyonuna yol açarken, maternal hiperkalsemi, fetal paratiroid dokunun baskılanmasına ve fetusta hipokalsemiye neden olur. Bu nedenle, hipoparatiroidisi olan gebelerin yeterli kalsiyum ve aktif D vitamini aldıklarına emin olunmalıdır. Gebelikte ve doğum sonrası dönemde dikkatli izlem gereklidir (18).

Kalsitriol tedavisinin gebelikte kullanımı konusunda çelişkili öneriler olmasına rağmen, laktasyon döneminde kalsitriol ihtiyacının azaldığı konusunda genel görüş bulunmaktadır. Normal bir gebelikte serum 1,25(OH)₂D (kalsitriol) konsantrasyonu iki katına çıkmaktadır. İntakt PTH konsantrasyonu ise düşük-normal aralıktadır. Serum 1,25(OH)₂D konsantrasyonundaki bu artış, hipoparatiroidi hastalarında da çoğunlukla normal düzeyde olan diğer hormonlarla (PTH-ilişkili protein-PTHrP, prolaktin, estrogen, plasental büyüme hormonu) ilişkilendirilmektedir. Gebeliğin ilerleyen döneminde ya da laktasyonda olan

hipoparatiroidi sorunlu bireylerde kalsitriol ihtiyacının azalması, bu bilgiye dayandırılmaktadır. Eğer doz azaltılmazsa, artan serum 1,25(OH)₂D ve PTHrP seviyeleriyle kalsiyumun intestinal emilimi artmakta, kemik rezorpsiyonu artmakta ve hiperkalsemi ortaya çıkabilmektedir (19). Laktasyonun kesilmesiyle gebelik öncesi kalsitriol dozlarına geri dönülür.

Maternal hipo-hiperkalsemiden korunmak için, gebelikte tedavi hedefi; gebe olmayanlardaki gibi, annenin serum kalsiyum değerini, laboratuvar normal aralığının alt sınırlarında tutmaktır. Gebelikte kalsiyum ve aktif D vitamini ihtiyacını öngörebilmek güç olduğu için, her 3-4 haftada bir kez (gerekirse daha sık olarak) kalsiyum, fosfor, magnezyum ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) takibi yapılmalıdır. Maternal serum kalsiyum düzeyleri, doğum sonrası ilk bir ay; haftalık olarak, laktasyonda aylık olarak izlenmelidir. Yenidoğan da unutulmamalı, klinik semptom izlemi yapılmalıdır. Yaşamın ilk haftası güneşiriyonize serum kalsiyum kontrolü ve yeterli D vitamini desteği verilmesi önerilmektedir (16).

Klasik Hipoparatiroidi Tedavisi ile Kontrol Altına Alınamayan Olgulara Yaklaşım

Hipoparatiroidi, eksikliği olan hormonun sentetik formu ile tedavi edilmeyen, öksüz bir hormonal yetmezlik tablosudur. Konvansiyonel hipoparatiroidi tedavisinde kullanılan oral aktif D vitamini ve kalsiyum, hipokalsemi semptomlarını baskılayabilir, ancak normal fizyolojiyi taklit edemez. Yüksek renal kalsiyum yükü ile nefrolitiazis, nefrokalsinozis ve kronik renal yetmezlik riskinde artış yanında, yaşam kalite skorlarında bozukluk, bazı olgularda çözüm bekleyen önemli sorunlardır (11, 20).

Klasik hipoparatiroidi tedavisi ile kontrol altına alınamayan olgularda ek olarak tiyazid diüretikler ya da rekombinant insan PTH (rhPTH) kullanımını söz konusudur. Ancak, bu ikinci basamak uygulamalar için hasta seçimi ve edinilen klinik kazanımlarla ilgili halen net bir görüş birliği bulunmamaktadır.

Klasik hipoparatiroidi tedavisinin yeterli olmadığı durumlar şöyle sıralanabilir (14):

- Serum kalsiyum düzeylerinin kontrol altına alınamaması ya da 2.5 gr/gün üzerinde elementer kalsiyum veya yüksek dozlarda aktif D vitamini gereksinimi olması
- Hiperfosfatemi varlığı ve/veya kalsiyum-fosfat çarpımının yüksek olması
- Hiperkalsiüri, nefrolitiazis, nefrokalsinozis varlığı ya da renal fonksiyonlarda bozulma
- Yaşam kalite skorlarında (QoL) anlamlı bozukluk olması
- Malabsorbsiyonla karakterize gastrointestinal sistem bozukluğu varlığı

Hiperkalsiürinin azaltılmasında tiyazid diüretikler kullanılabilir. Bu ajanlar oral alınır ve ucuzdur, ancak renal sodyum, klor, potasyum ve magnezyum kaybına neden olabilirler. Hipoparatiroidide klinik yararları ile ilgili yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Normal şartlar altında, PTH salgısının ağırlıklı olarak tonik şekilde olmak üzere iki fazda gerçekleştiği, %25'inin pulsar halinde olduğu gösterilmiştir. Muhtemelen günlük diyetle alınan mineral değişikliklerine bağlı olarak, sirkadiyen bir ritimle; sabah belirgin bir pik, öğleden sonra belirgin bir azalma, akşam üzeri ikinci daha düşük bir pikle salınmaktadır. Bu dalgalanmaların normal kemik döngüsü için gerekli olduğu düşünülmektedir (21).

Oral aktif D vitamini ve kalsiyum ile kontrol altına alınamayan olgular için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), 2014'te günde bir kez subkutan yapılan rhPTH (1-84) (Natpara) 25-100 mcg/gün uygulamasına onay vermiştir (22). Bu ajanla tedavi, kemik döngüsünü uyarır, KMD'yi lomber bölge ve kalçada normale yaklaştırır. Farmakokinetik çalışmalar, rhPTH (1-84)'ın yarı ömrünün 2-3 saat olduğunu, plazmada 12-16 saat kadar kaldığını, daha yavaş emilimle, pik PTH düzeylerine neden olmadan daha iyi kalsiyum düzeyleri sergileyebildiği için uyluk bölgesine enjekte edilmesinde fayda olduğunu göstermektedir (21-22).

Takiben Avrupadan (EMA) kullanım onayı alınmıştır, ama rhPTH (1-84) tüm Avrupa ülke-

lerinde bulunmamaktadır. Bu nedenle, teriparatid; PTH (1-34)'in kullanımı, günde bir ya da iki kez subkutan (SC) olarak ya da infüzyon pompası ile denenmiştir. Ancak veriler kısıtlıdır (21). Otuz kronik hipoparatiroidi olgusunda, 3 ay boyunca teriparatid 20 mcg SC kullanılmış, serum ve idrar kalsiyum düzeyleri ve yaşam kalite skorlarına bakılmıştır. İlk 5-7 hafta teriparatid 20 mcg günde bir kez ve takiben iki kez verilmiştir. Normokalsemiyi sağlayabilmek için günde tek doz teriparatid 20 mcg ile kalsiyum ve aktif D vitamini desteklerini kesebilmek mümkün olmamıştır. Günde iki kez kullanımda olguların yarısından çoğunda destek tedavi kesilebilmiş, ancak kalsiyum ve fosfor değerlerinde dalgalanmalar izlenmiştir (23). Çocuk hasta grubunda, cerrahi nedenler dışında gelişmiş hipoparatiroidde teriparatid kullanımı ile ilgili uzun dönem veriler, günlük birkaç kez teriparatid enjeksiyonunun 10 yıla kadar kullanımda etkin ve güvenilir olduğunu bildirmektedir (24).

Serum kalsiyum piklerini engellemek ve üriner kalsiyum atılımını azaltmak tedavi başarısını sağlamada önemli görünmektedir. Avrupa Endokrin Derneği'nin kılavuzuna göre insülin infüzyon pompası ile verilen teriparatidin fizyolojik ve diürenal ritmi yakalamada daha uygun olduğu, daha az kalsiüriye neden olarak kalsiyum ve fosfor kontrolünü sağladığı belirtilmiştir (1). Winer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PTH (1-34)'ün günde 2 kez sc uygulaması ile infüzyon pompası ile sürekli infüzyonu karşılaştırılmış ve infüzyon alan grupta gün içinde serum kalsiyum düzeylerinde değişkenliğin daha az olduğu, üriner kalsiyum atılımında %'50 den fazla düşüş olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada infüzyon alan grupta günlük PTH ihtiyacının %65 oranında azaldığı belirtilmiştir (25). PTH (1-34)'ün sürekli infüzyonu konusunda verilerimiz kısıtlı olmakla beraber, hayat kalitesi, uzun dönem yan etkileri ve maliyet açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Günlük çoklu doz teriparatid uygulanan hipoparatiroidi olgularında, idrar sitrat düzeylerinde azalma, idrar kalsiyum/sitrat oranında yükselme izlenmiş olması, bu olguların nefrolitiazis, nefro-

kalsinozis gibi renal komplikasyonlar açısından dikkatli izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir (21).

Hipoparatiroidide PTH analoglarının kullanımının KMD üzerine olan etkileri ile ilgili kısıtlı sayıda ve genellikle kısa izlem süreli çalışmalar bulunmaktadır. Postmenopozal kadınlarda PTH (1-34) kullanımıyla kemik döngüsünde artma; kemik alkalin fosfataz, P1NP gibi belirteçlerde yükselme ve takiben yıkım belirteçlerinde artma gösterilmiştir. Trabeküler kemik korunurken ya da artarken, kortikal kemikte azalma izlenmiştir. Femur boynu ve radius 1/3 alt uç gibi kortikal bölgelerde kayıp, hem rhPTH (1-84), hem de PTH (1-34) ile saptanmıştır. Bu durumun klinik yansımaları ile ilgili veri henüz bulunmamaktadır (21).

Sıçanlarda uzun dönem, yüksek dozda PTH (1-34) ve rhPTH (1-84) kullanımı ile osteosarkom geliştiği gösterilmiştir. Bu konuda, kullanımdaki PTH (1-34) 20 mcg/gün ile, insanda güvenlik sorunu yok gibi görünmektedir, rhPTH (1-84) ile ilgili veri bulunmamaktadır (9).

Hem rhPTH (1-84), hem PTH (1-34) uygulamasının kesilmesi ile şiddetli hipokalsemi izlenmiştir. Bu hipokalseminin düzeltilmesi için klasik oral kalsiyum ve aktif D vitamini dozlarının çok üzerinde replasman dozları gerekebileceği gösterilmiştir. Bu çekilme hipokalseminin, kemik döngüsündeki hızlı değişiklikler nedeni ile olduğu, aç kemik sendromuna benzer bir tablo ile geliştiği düşünülmektedir (21).

Gebelikte PTH analogları ile tedavi konusu henüz değerlendirilmemiştir ve bu ajanlar gebelikte Kategori C'dedir. Hidroklorotiyazid ise, gebelikte Kategori B'dedir. Gebelik teşhisi ile birlikte ilk trimesterde kesilmeleri önerilir. Ancak detaylı risk değerlendirmesi sonrası kullanımları gündeme alınabilir (16).

Geliştirilmekte olan yeni PTH analogları bulunmaktadır; TransCon PTH (1-34), AZP-3601 (PTH 1-84 analogu), oral moleküller gibi. TransCon PTH, günde bir kez uygulama ile 24 saatlik periyotta, fizyolojik dozlarda PTH'nın yerine geçmek üzere düzenlenmiş henüz araştırma aşama-

sında uzun etkili bir ön ilaçtır. Bu yeni formda, PTH (1-34) gevşek şekilde bir taşıyıcıya bağlıdır. Taşıyıcı, ön ilacın reseptöre bağlanmasını, renal klirensini ve enzimatik yıkımını önler. Subkutan enjeksiyonu sonrası, fizyolojik koşullar altında, PTH taşıyıcıdan ayrılır. Ortalama yarı ömrü 60 saattir. Yakın zamanda yayınlanan etkinlik ve güvenilirliğinin incelendiği faz 2 çalışmasında, TranCon PTH, katılımcı kronik hipoparatiroidi olgularının çoğunda oral aktif vitamin D'nin kesilmesini ve oral kalsiyum desteğinde azalmayı (<500 mg/gün) sağlamıştır. Serum kalsiyum ve fosfat düzeylerinde, idrar kalsiyum atılımında normalleşme, kalsiyum-fosfat çarpımında düşme ve yaşam kalite skorlarında iyileşme gerçekleşmiştir (26).

Paratiroid Transplantasyonu

Özellikle tedaviye dirençli kalıcı hipoparatiroidisi olan olgularda, paratiroid transplantasyonu güvenilir ve etkili bir tedavi seçeneği gibi durmaktadır. Transplantasyon teknikleri paratiroid graft fonksiyonlarının devamlılığının sağlanmasını ve hasta morbiditesinin minimize edilmesini desteklemektedir. Bu vesileyle biyokimyasal ya da yapısal olarak graft devamlılığının sağlanması hedeflenmektedir. Uygun donörden sağlanan canlı doku, immüno-supresif tedavi rejimleriyle birlikte dominant olmayan ön kola transplante edilmektedir.

Graft canlılığının devamı hakkında son yıllarda yayınlanmış klinik vaka serileri ve kohort çalışmalar mevcuttur. Çalışmalarda; Paratiroid doku kaynağı, transplantasyon tekniği, verici doku kaynağı, immüno-supresif rejimler ve graft surveyi belirgin heterojenite göstermektedir. Taze ya da dondurulmuş paratiroid doku nakli, mikro ve makroenkapsülasyon gibi yaklaşımlar kullanılmıştır. Allotransplantasyonlar için donör paratiroid dokusu canlıdan veya kadavradan sağlanmıştır. Çalışmalar canlı dokudan yapılan paratiroid naklinin surveyinin kadavraya göre daha iyi, günlük oral kalsiyum ihtiyacının ise daha az olduğunu göstermiştir. Eğer nakil sonrasında PTH düzeyleri ölçülemiyorsa, uyuşma, karınca- lanma gibi klinik semptomlar varsa, oral kalsiyum

dozunun artırılmasını gerektiren biyokimyasal veriler mevcutsa implantın disfonksiyonundan bahsedilmektedir (27).

Sonuç olarak; İdeal donör ve alıcı seçimi ile uygun tedavi protokollerin geliştirilebilmesi, graft

canlılığının devamlılığının tespiti için geniş ölçekli, prospektif ve uzun takipli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

- Bollerslev, J, Rejnmark, L, Marzocchi, C, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *European Journal of Endocrinology*. 2019;173(2): G1-G20. doi: 10.1530/EJE-15-0628.
- Sitges-Serra A, RuizS, Girvent M, et al. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *British Journal of Surgery*. 2010;97(11):1687-1695. doi: 10.1002/bjs.7219.
- Edefe O, Mech CE, Balasbramian SP. Calcium, vitamin D or recombinant parathyroid hormone for managing post-thyroidectomy hypoparathyroidism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;5(5):CD012845. doi: 10.1002/14651858.CD012845.pub2.
- Silverberg SJ. Vitamin D deficiency and hyperparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2007;22 Supp2:V100-104. doi: 10.1359/jbmr.07s202.
- Tohme JF, Bilezikian JP. Diagnosis and treatment of hypocalcemic emergencies. *The Endocrinologist*. 1996;6(1):10-18.
- Santos F, Smith MJ, Chan JC. Hypercalciuria associated with long-term administration of calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3). Action of hydrochlorothiazide. *American Journal of Diseases of Children*. 1986;140(2):139-142. doi: 10.1001/archpedi.1986.02140160057032.
- Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(4):391-403. doi: 10.1056/NEJMc0803050.
- Heaney RP, Smith KT, Recker RR, et al. Meal effects on calcium absorption. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1989;49(2):372-376. doi: 10.1093/ajcn/49.2.372.
- Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;105(6): 1722-36. doi: 10.1210/clinem/dgaa113.
- Hsia J, Heiss G, Ren H, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation*. 2007;115(7):846-854. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.673491.
- Tabacco G, Bilezikian JP. New Directions in Treatment of Hypoparathyroidism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2018;47(4):901-915. doi: 10.1016/j.ecl.2018.07.013.
- Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88(9):4214-4220. doi: 10.1210/jc.2002-021736.
- Saha S, Kandasamy D, Sharma R, et al. Nephrocalcinosis, Renal Dysfunction, and Calculi in Patients With Primary Hypoparathyroidism on Long-Term Conventional Therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020; 105(4):dgz319. doi: 10.1210/clinem/dgz319.
- Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, et al. Management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016;101(6):2273-2283. doi: 10.1210/jc.2015-3907.
- Silva BC, Bilezikian JP. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Current Opinion in Pharmacology*. 2015;22:41-50. doi: 10.1016/j.coph.2015.03.005.
- Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *European Journal of Endocrinology*. 2021 Dec 1;EJE-21-1044.R1. doi: 10.1530/EJE-21-1044.
- Han P, Trinidad BJ, Shi J. Hypocalcemia-induced seizure: demystifying the calcium paradox. *American Society for Neurochemistry*. 2015;7(2): 1759091415578050. doi: 10.1177/1759091415578050..
- Khan AA, Clarke B, Rejnmark L, et al. Management of Endocrine Disease: Hypoparathyroidism in pregnancy: review and evidence-based recommendations for management. *European Journal of Endocrinology*. 2019 180 R37-R44. doi.org/10.1530/EJE-18-0541.
- Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocrine Reviews*. 1997;18(6):832-72. doi: 10.1210/edrv.18.6.0319.
- Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(12):4507-4514. doi: 10.1210/jc.2012-1808.
- Zavatta G, Clarke BL. Challenges in the management of chronic hypoparathyroidism. *Endocrine Connections* 2020;9(10):R229-40. doi: 10.1530/EC-20-0366.
- Center for Drug Evaluation and Research. Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s) application number 125511Orig1s000 (Natpara) 2014. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/125511Orig1s000ClinPharmR.pdf.
- Marcucci G, Masi L, Cianferotti L, et al. Chronic hypoparathyroidism

- and treatment with teriparatide. *Endocrine*. 2021;72(1):249-259. doi:10.1007/s12020-020-02577-x.
24. Winer KK, Kelly A, Johns A, et al. Long-term parathyroid hormone 1–34 replacement therapy in children with hypoparathyroidism. *Journal of Pediatrics*. 2018;203:391.e1–399.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2018.08.010.
25. Winer KK, Zhang B, Shrader JA, et al. Synthetic human parathyroid hormone 1–34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012. 97 391–399. (10.1210/jc.2011-1908)
26. Khan AA, Rejnmark L, Rubin M, et al. PaTHForward: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of TransCon PTH in Adult Hypoparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022; Jan 1;107(1):e372-e385. doi: 10.1210/clinem/dgab577
27. Kim E, Ramonell KM, M Nicolas, Lindeman B. Parathyroid allotransplantation for the treatment of permanent hypoparathyroidism: A systematic review. *The American Journal of Surgery*, <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2021.07.025>

■ Ayşegül ATMACA¹

Giriş

Paratiroid bezden salgılanan paratiroid hormon (PTH) 84 aminoasitli bir polipeptit hormondur. Hem kalsiyum homeostazında, hem de kemik yeniden yapılanmasında rol oynar. PTH kalsiyum düzeylerini normal tutmak için etkilerini başlıca üç mekanizma ile gerçekleştirir: gastrointestinal sistemden kalsiyum Emilimi, böbrekten kalsiyum ve fosfat geri Emilimi ve kemikten osteoklastik rezorpsiyon. PTH bu etkilerini 1-34 N-terminal fragmanı sayesinde gerçekleştirir(1). Hiperparatiroidizmde sürekli yüksek PTH düzeyleri nedeniyle hiperkalsemi ve osteoporoz gelişirken, düşük doz aralıklı PTH veya fragmanları osteoanabolik etki gösterir. PTH osteoanabolik etkisini osteoblastların apoptozunu önleyerek ve osteoblast sayı ve fonksiyonlarını artırarak yapar(2). Rekombinant insan PTH'sının aralıklı kullanımının kemik yapımını yıkımından daha fazla artırdığının gösterilmesi osteoporoz tedavisinde kullanımını sağlamıştır(3).

PTH Fizyolojisi

PTH bazı genlerin ekspresyonlarını değiştirerek hem direk, hem indirek yollarla biyolojik etkilerini gösterir. Protein kinaz C ve c-fos sinyal yolları aracılığıyla osteoblast ve osteoklastların proliferasyon ve diferansiyasyonunu stimüle eder, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) I ve II ve IGF bağlayıcı protein-3 aracılığıyla fibronektin, osteokalsin ve α -1 kollajenin yapımını artırır, trabeküler kemik kütlelerini artırır(4,5). Yaşla birlikte vitamin D eksikliği gelişmesine bağlı PTH düzeyleri artar. Senil osteoporozda katkıda bulunan faktörlerden birisi de PTH artışıdır(6). PTH salgılanması ekstraselüler kalsiyum düzeyleri ve 1,25 (OH)₂D tarafından düzenlenir(6).

PTH ile ilişkili bir diğer protein 141 aminoasitten oluşan PTH-ilişkili peptittir (PTHiP). İlk 13 aminoasitten 8'i PTH ile aynıdır, diğerleri de yapısal homoloji taşır(7). PTHiP kondrosit proliferasyonu ve diferansiyasyonu aracılığıyla erken dönemde iskelet gelişiminden sorumludur(6).

¹ Prof. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Endokrinoloji ve Metabolizma BD., atmaca_aysegul@yahoo.com

Tümöre bağlı hiperkalsemilerin gelişme mekanizmasından PTHiP'in tümörden aşırı salgılanması sorumlu tutulmaktadır(6,8).

PTH ve PTHiP aynı reseptör üzerinden etki gösterir. Sınıf B G-proteine bağlı reseptörler kemik ve böbreklerde yoğun olarak bulunmaktadır. Reseptöre bağlanmada N-terminal önemlidir. Reseptörleri aktive etmek için PTH'nın ilk 34, PTHiP'in ilk 36 amino asiti önemlidir(6). PTH geni kromozom 11'de, PTHiP kromozom 12'de ve PTH reseptör geni kromozom 3'te bulunmaktadır(6). Bazı çalışmalarda PTH ve PTH reseptör genindeki polimorfizmlerin kemik mineral yoğunluğunu (KMY) etkileyerek osteoporoz ve kırık riskine genetik yatkınlık yaratabileceği gösterilmiştir(9-12).

PTH ve PTH İlişkili Protein Analoglarının Osteoporoz Tedavisinde Kullanımı

Teriparatid PTH'nın ilk 34 aminoasitinden oluşan bir PTH analogudur. Teriparatid ülkemizde osteoporoz tedavisinde kullanılan onaylı tek anabolik ajandır. PTH'nın tam molekülü olan PTH 1-84 ise osteoporoz tedavisinde onay almamıştır ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) hipoparatiroidizmde kullanım onayı vardır. PTHiP'in sentetik peptid analogu olan abaloparatid ise ABD'de yüksek kırık riskli postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda kullanım onayı almıştır. Ülkemizde ve Avrupada kullanım onayı almamıştır. PTH ve analogları günlük subkutan enjeksiyon şeklinde kullanılmaktadırlar.

Teriparatid ve diğer PTH analoglarının sürekli infüzyon şeklinde verilmesi ve serum seviyelerinin sürekli yüksek olması kemik üzerinde katabolik etki gösterirken, aralıklı subkutan verilmesi kalsiyum homeostazı ve trabeküler kemikte daha belirgin olmak üzere kemik kütlelerinde artışa yol açarak anabolik etkiye neden olur(13). Bu ajanlar osteoblastlar üzerindeki maksimum etkilerini 6-12 ay sonra gösterirler. Anabolik etkilerinden daha az belirgin olarak bir miktar da osteoklastik kemik rezorpsiyonunu artırıcı etkileri vardır. Bu durum katabolik etkiye karşı anabolik etkilerini

uyarmak açısından gereklidir(13). Ancak kortikal kemiğin yoğun olduğu bölgelerde kortikal rezorpsiyonu artırdıkları için bu durum etkinliklerinde de bir miktar azalmaya neden olabilir(14). Katabolik etkileri az olan PTH ve analoglarının geliştirilmesi veya kombinasyon seçeneklerinin araştırılması gelecekte osteoporoz tedavisi açısından olumlu gelişmeler olacaktır.

PTH ve analoglarının anabolik etkiye yol açtığı moleküler mekanizmalar hala tam olarak bilinmemektedir. Başlangıçta osteoklastlar üzerine etki ederek kemik matriksinden büyüme faktörü salgılatarak rezorpsiyonu artırıyor olabilirler, direkt osteoblastlara etki edip apoptozu engelliyor olabilirler ya da osteositlerden sklerostin yapımını azaltıyor olabilirler(15). Net etkileri trabeküler mikromimaride düzelme, trabeküler kemik kütlelerinde artış, kortikal porozitede artış ve bunun sonucunda kortikal kalınlığın artışıdır. Tüm bunların klinik sonuçları ise vertebra, kalça ve periferik kemiklerde kemik gücünün ve KMY'nin artması ve kırık riskinin azalmasıdır(14, 16-19).

Teriparatid Monoterapisi

Teriparatid kemik yapım ve yıkımını doza bağlı artırır. Kemik yapım belirteçleri, başlandıktan sonra günler içinde artar, yıkım belirteçlerinin artışı ise daha uzun zaman alır. Kemik yapımındaki maksimum etki 6-12 aylar arasında görülür; daha sonra hem yapım hem de yıkım belirteçleri yavaşça bazal düzeylere düşer. Yapılan çalışmalar teriparatid tedavisi kesildikten sonra bisfosfonat kullanımındaki gibi bir ilaç tatiline ihtiyaç olmadığını göstermektedir(13). Teriparatidin KMY üzerindeki anabolik etkisi en çok trabeküler kemiğin zengin olduğu vertebraalarda gözlenir. Bisfosfonatlarla yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, 18-24 aylık tedavi sonrası total kalça ve femur boyun KMY'lerindeki değişim benzer olmasına rağmen, vertebra KMY'sinin teriparatidle daha fazla arttığı gösterilmiştir; distal radiusta ise KMY azalması gözlenmiştir(16, 20).

İnsanlarda teriparatidin kırık riski üzerine etkinliğini gösteren ilk çalışma Neer ve arkadaşları

tarafından yapılmıştır(16). Bu çalışma osteoporozu olan postmenopozal kadınlarda teriparatidin günlük 20 ve 40 µg dozlarıyla yapılmış ve 18 ay tedavi sonunda plasebo ile karşılaştırıldığında vertebral kırık riskinde 20 µg ile %65, 40 µg ile %69 azalma olmuştur. KMY artışı 40 µg doz ile daha fazla gözlenmesine rağmen, kırık riskinde azalma iki dozla benzer olduğu için günde 20 µg dozu kullanım onayı almıştır.

Teriparatid erkek osteoporozu ve glukokortikoide bağlı osteoporozda da etkin bir tedavi ajanıdır(21-23). Erkek osteoporozunda KMY ve kırık riskindeki değişimler postmenopozal kadınlardakine benzerdir(21). Glukokortikoide bağlı osteoporoz kemik döngüsünün ve osteoblast fonksiyonlarının azalması nedeniyle ortaya çıktığından anabolik ajanlar antirezorptif ajanlara göre daha etkili gibi görünmektedir. Hem kadınlarda, hem de erkeklerde glukokortikoide bağlı gelişen osteoporozda alendronat ve risedronatla yapılan karşılaştırma çalışmalarında, teriparatidin KMY'yi daha fazla artırdığı, kırık riskini daha çok azalttığı ve kemik mikromimarisinde daha çok düzelmeye yol açtığı gösterilmiştir(22, 23).

Siçanlarda yapılan toksikoloji çalışmalarında insan eşdeğer dozlarından daha yüksek dozlarda ve hayatın daha erken döneminde başlanıp uzun süre verildiğinde teriparatidin doza bağlı osteoskleroz ve ekstremitelerde hematopoez ile birlikte osteosarkom riskini artırdığı gösterilmiştir(13). Bu nedenle insanlarda kullanımı birçok regülasyon tarafından 18-24 ay ile sınırlandırılmıştır. İnsanlarda market sonrası kullanımda osteosarkom vakası bildirilmemiştir. Ayrıca uzun süreli takip çalışmalarında teriparatidle osteosarkom riski arasında bir ilişki bulunmamıştır(24). Teriparatidin ülkemizde 20 µg/gün dozunda yaşam boyu 18 ay süreyle kullanımı onaylanmıştır.

Teriparatidin sık görülen ancak geçici ve hafif seyreden yan etkileri şunlardır: Mide bulantısı, baş dönmesi, bacak krampları ve hafif hiperkalsemi. Önceden saptanmış hiperkalsemi, açıklanamayan alkalin fosfataz yüksekliği, ciddi böbrek yetmezliği, metabolik kemik hastalıkları (primer hiperparatiroidizm, osteomalazi, Paget hastalığı

gibi.), kemik kanseri, kemik metastazı, iskelete internal veya eksternal radyoterapi öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır.

PTH Analoglarının Diğer Ajanlarla Kombine ve Ardışık Kullanımı

Kombine Kullanım

Osteoporoz tedavisinde çoğu kronik hastalığın aksine kombinasyon tedavilerinin yeri yoktur. Ancak farklı etki mekanizmaları nedeniyle anabolik bir ajan olan teriparatidin antirezorptif ajanlarla kombinasyonunu değerlendiren çalışmalar yapılmıştır. Östrojen veya raloksifen ile yapılan kombinasyon çalışmalarında genellikle monoterapi ile karşılaştırma yapılmamıştır(13). Bu nedenle çalışmaların sonuçlarını değerlendirmek zordur.

Farklı bisfosfonatlarla yapılan çalışmalarda ise teriparatid ile bisfosfonatların birlikte verilmesinin monoterapiye üstünlüğü gösterilememiştir(13). Hatta bazı çalışmalarda teriparatid monoterapiyle elde edilen KMY artışının bisfosfonatlara ve kombinasyona göre daha fazla olduğu ve kemik döngü belirteçlerinin kombinasyon tedavisi ile bisfosfonatlara göre daha az baskılandığı gösterilmiştir(25,26). Bu sonuçlar kombinasyon tedavisinin teriparatidin anabolik etkilerini küntleştirebileceğini düşündürmektedir. Monoterapi alan hastalarda bisfosfonatların teriparatide veya teriparatidin bisfosfonatlara eklenmesiyle ilgili çalışmalar az sayıdadır ve daha fazla veriye ihtiyaç vardır.

Denosumab, teriparatid ve her ikisinin kombinasyonu ile yapılan DATA çalışmasında; kombinasyon tedavisi ile vertebra ve kalça KMY'sinde her iki ilacın monoterapisine göre daha fazla KMY artışı olmuştur(27). Bu artış kalça KMY'sinde daha belirgin ve additif etkinin de ötesinde olmuştur. Ayrıca kombinasyon tedavisi, teriparatid monoterapiyle gözlenen distal radius KMY'sindeki kemik kaybını önlemiştir. Kombinasyonun daha etkin olması, teriparatid anabolik etkisini gösterirken özellikle kortikal bölgelerde denosu-

mabın teriparatidin pro-rezortif etkilerini tamamen bloke etmesi nedeniyle olabilir.

Ardışık Kullanım

PTH analoglarının etkisi tedavi kesildikten sonra bir süre devam etse de, kalça ve vertebra KMY'si progresif olarak azalır. Teriparatidin kullanımı 18-24 ay ile sınırlı olduğu için tedavi kesildikten sonra kazanılmış KMY'nin korunması önemlidir. Teriparatid kesildikten sonra bisfosfonat ve raloksifen ile devam etmenin kemik kaybını önlediği birçok çalışmada gösterilmiştir(13). Denosumabla bu etkiler çok daha fazla görülmektedir. DATA-Switch çalışmasında iki yıllık teriparatid tedavisini takiben iki yıl denosumab verilmesi vertebra ve kalça KMY'sinde sırasıyla %9.4 ve %5.8 ek artışa neden olmuştur(28). Ayrıca teriparatid monoterapisi sırasında distal radiusta gözlenen kemik kaybı denosumabın 6. ayında tamamen düzelmiştir(28).

Bisfosfonat monoterapisinden sonra teriparatid başlanan hastalarda KMY artışı gözlenirse bile bu artış bisfosfonat almadan ilk tedavi olarak teriparatid başlanan hastalara göre daha az olmaktadır(13). Bu durum bisfosfonat kesildikten sonra bile ilacın kemiklerde uzun süre kalmasına bağlı olarak teriparatide yanıtın küntleşmesine bağlı olabilir. Bisfosfonat kesilip teriparatide geçildiğinde KMY'deki artış bisfosfonatların hidrokksiapatite bağlanma afinitesine göre değişkenlik gösterir(29). Daha yüksek afinite ile bağlanan alendronat ile, risedronat ve etidronata göre daha az artış olur(30). Raloksifen ve alendronatın karşılaştırıldığı bir çalışmada ise teriparatide geçildiğinde raloksifen alan hastalarda KMY artışı daha fazla gözlenmiştir(31).

Denosumabın KMY üzerindeki etkisi ilaç kesildikten sonra bittiği için bisfosfonatlardan sonra teriparatid ile görülen yanıt küntleşmesinin denosumab ile görülmeyeceği düşünülebilir. Ancak tam tersine DATA-Switch çalışmasında iki yıl denosumab sonrası iki yıl teriparatid verilmesi kalça ve distal radiusta daha fazla olmakla birlikte vertebra, kalça ve distal radiusta kemik kaybına yol açmıştır(28). Teriparatidin 6. ayında kemik döngü belirteçlerinde %27'lere varan artış gözlenmiş, kemik döngüsündeki artış 24 aya kadar sürmü-

tür(28). Kemik döngüsündeki artışın nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, teriparatidin uzun süreli denosumab kullanımına bağlı RANKL inhibisyonu sonucu tamamen inaktif olan ostaklastları aşırı stimüle etmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir(13). Bu durum kırık riskinde artışa yol açabileceği için denosumab sonrası teriparatid tedavisinden kaçınmak gerekir.

PTH ve Kırık İyileşmesi

PTH'nın kırık iyileşmesi üzerinde önemli bir rolü vardır. Kallus yapımını ve kırık bölgesinde kemik gücünü artırır(6). Kallusta kondrosit diferansiyasyonu ve proliferasyonunu artırarak kallusta kırık yapımını artırır; osteoprogenitör hücrelerin proliferasyonu, alkalen fosfataz ve matriks proteinlerinin yapımında rol oynar(6,32). Bu etki mekanizmalarına bağlı olarak hem dental hem de ortopedik implantların peri-implant bölgelerine bağlanma ve fiksasyonunu artırır(1,6). Yapılan hayvan çalışmalarında sadece PTH'nın değil, analogları olan teriparatid ve abaloparatidin de kırık iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir(33).

Sonuç

Sürekli yüksek PTH düzeyleri nedeniyle hiperkalsemi ve osteoporoz gelişirken düşük doz aralıklı PTH veya fragmanları osteoanabolik etki gösterir. PTH ve analogları, kemik yapımını kemik yıkımına göre daha fazla artırdığından osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadırlar. Teriparatid ülkemizde onay almış tek PTH analogudur. Kırık riski yüksek olan postmenopozal kadınlarda, erkeklerde ve glukokortikoide bağlı gelişen osteoporozda kullanılmaktadır. Teriparatid etkisini en fazla monoterapide veya antirezortif ajanlardan önce kullanıldığında gösterir. Bisfosfonatlar veya raloksifenden sonra teriparatid kullanımı tedaviye yanıtı küntleştirdiğinden etkinlikte azalma olabilir. Denosumab sonrası teriparatid kullanımı ise hızlı ve çok yüksek döngülü kemik kaybına yola açacağından önerilmemektedir. Teriparatid ve bisfosfonatların kombinasyonu monoterapiye göre daha etkin olmadığından önerilmemektedir. Ancak teriparatid ve denosumab kombinasyonu

ile daha fazla KMY artışı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu konuda kırık riskini de içeren daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. PTH ve analogları kırık iyileşmesini hızlandırır, dental ve or-

topedik implantların peri-implant bölgelere daha iyi bağlanmasını sağlar. Bu nedenle kırık gelişen hastalarda kırık sonrası erken dönemde kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Ellegaard M, Jørgensen NR, Schwarz P. Parathyroid hormone and bone healing. *Calcified Tissue International*, 2010; 87 (1), 1-13. Doi: 10.1007/s00223-010-9360-5
2. Tam CS, Heersche JNM, Murray TM, et al. Parathyroid hormone stimulates the bone apposition rate independently of its resorptive action: Differential effects of intermittent and continuous administration. *Endocrinology*, 1982; 110 (2), 506-512. Doi: 10.1210/endo-110-2-506
3. Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, et al. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutinal osteoporosis: a multicentred trial. *British Medical Journal*, 1980; 280 (6228), 1340-1344. Doi: 10.1136/bmj.280.6228.1340
4. Lee K, Deeds JD, Chiba S, et al. Parathyroid hormone induces sequential c-fos expression in bone cells in vivo: in situ localization of its receptor and c-fos messenger ribonucleic acids. *Endocrinology*, 1994; 134 (1), 441-540. Doi: 10.1210/endo.134.1.8275957
5. Johansson AG, Baylink DJ, af Ekenstam E, et al. Circulating levels of insulin-like growth factor-I and -II, and IGF-binding protein-3 in inflammation and after parathyroid hormone infusion. *Bone and Mineral*, 1994; 24 (1), 25-31. Doi: 10.1016/s0169-6009(08)80128-6
6. Noordin S, Glowacki J. Parathyroid hormone and its receptor gene polymorphisms: implications in osteoporosis and in fracture healing. *Rheumatology International*, 2016; 36 (1), 1-6. doi: 10.1007/s00296-015-3319-9
7. Gensure RC, Gardella TJ, Juppner H. Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide, and their receptors. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2005; 328 (3), 666-768. Doi: 10.1016/j.bbrc.2004.11.069
8. Stewart AF, Horst R, Deftos LJ, et al. Biochemical evaluation of patients with cancer-associated hypercalcemia: evidence for humoral and nonhumoral groups. *The New England Journal of Medicine*, 1980; 303 (24), 1377-1383. doi: 10.1056/NEJM198012113032401
9. Hosoi T, Miyao M, Inoue S, et al. Association study of parathyroid hormone gene polymorphism and bone mineral density in Japanese postmenopausal women. *Calcified Tissue International*, 1999; 64 (3), 205-208. Doi: 10.1007/s002239900603
10. Tenne M, McGuigan FE, Ahlborg H, et al. Variation in the PTH gene, hip fracture, and femoral neck geometry in elderly women. *Calcified Tissue International*, 2010; 86 (5), 359-366. Doi: 10.1007/s00223-010-9351-6
11. Guo Y, Zhang LS, Yang TL, et al. IL21R and PTH may underlie variation of femoral neck bone mineral density as revealed by a genome-wide association study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2010; 25 (5), 1042-1048. Doi: 10.1359/jbmr.091040
12. Vilarino-Guell C, Miles LJ, Duncan EL, et al. PTHR1 polymorphisms influence BMD variation through effects on the growing skeleton. *Calcified Tissue International*, 2007; 81 (4), 270-278. Doi: 10.1007/s00223-007-9072-7
13. Leder BZ. Parathyroid Hormone and Parathyroid Hormone-Related Protein Analogs in Osteoporosis Therapy. *Current Osteoporosis Reports*, 2017; 15 (2), 110-119. Doi: 10.1007/s11914-017-0353-4
14. Macdonald HM, Nishiyama KK, Hanley DA, et al. Changes in trabecular and cortical bone microarchitecture at peripheral sites associated with 18 months of teriparatide therapy in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporosis International*, 2011; 22 (1): 357-362. Doi: 10.1007/s00198-010-1226-1
15. Martin TJ. Bone biology and anabolic therapies for bone: current status and future prospects. *Journal of Bone Metabolism*, 2014; 21 (1), 8-20. Doi: 10.11005/jbm.2014.21.1.8
16. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*, 2001; 344 (19), 1434-1441. doi: 10.1056/NEJM200105103441904
17. Hansen S, Hauge EM, Beck Jensen JE, et al. Differing effects of PTH 1-34, PTH 1-84, and zoledronic acid on bone microarchitecture and estimated strength in postmenopausal women with osteoporosis: an 18-month open-labeled observational study using HR-pQCT. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2013; 28 (4), 736-745. Doi: 10.1002/jbmr.1784
18. Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SM, et al. Effects of Two Years of Teriparatide, Denosumab, or Both on Bone Microarchitecture and Strength (DATA-HRpQCT study). *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2016; 101 (5), 2023-2030. Doi: 10.1210/jc.2016-1160
19. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, et al. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fra-

- ctures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2016; 316 (7), 722-733. Doi: 10.1001/jama.2016.11136
20. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2011; 26 (3), 503-511. Doi: 10.1002/jbmr.238
 21. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporosis International*, 2005; 16 (5), 510-516. Doi: 10.1007/s00198-004-1713-3
 22. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis and Rheumatism*, 2009; 60 (11), 3346-3355. Doi: 10.1002/art.24879
 23. Glüer CC, Marin F, Ringe JD, et al. Comparative effects of teriparatide and risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis in men: 18-month results of the EuroGIOPs trial. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2013; 28 (6), 1355-1368. Doi: 10.1002/jbmr.1870
 24. Andrews EB, Gilsenan AW, Minkoff K, et al. The US postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: study design and findings from the first 7 years. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2012; 27 (12), 2429-2437. Doi: 10.1002/jbmr.1768
 25. Finkelstein JS, Wyland JJ, Lee H, et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both in women with postmenopausal osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2010; 95 (4), 1838-1845. Doi: 10.1210/jc.2009-1703
 26. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*, 2003; 349 (13), 1207-1215. Doi: 10.1056/NEJMoa031975
 27. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomized trial. *Lancet*, 2013; 382 (9886), 50-56. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)60856-9
 28. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomized controlled trial. *Lancet*, 2015; 386 (9999), 1147-1155. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)61120-5
 29. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone*, 2006; 38 (5), 617-627. Doi: 10.1016/j.bone.2005.05.003
 30. Miller PD, Delmas PD, Lindsay R, et al. Early responsiveness of women with osteoporosis to teriparatide after therapy with alendronate or risedronate. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2008; 93 (10), 3785-3793. Doi: 10.1210/jc.2008-0353
 31. Ettinger B, San Martin J, Crans G, et al. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2004; 19 (5), 745-751. Doi: 10.1359/JBMR.040117
 32. Alkhiary YM, Gerstenfeld LC, Krall E, et al. Enhancement of experimental fracture-healing by systemic administration of recombinant human parathyroid hormone (PTH 1-34). *The Journal of Bone and Joint Surgery American*, 2005; 87 (4), 731-741. Doi: 10.2106/JBJS.D.02115
 33. Bernhardsson M, Aspenberg P. Abaloparatide versus teriparatide: a head to head comparison of effects on fracture healing in mouse models. *Acta Orthopaedica*, 2018; 89 (6), 674-677. Doi: 10.1080/17453674.2018.1523771

ÇOCUKLARDA PARATİROİD HASTALIKLARI

- Şenay SAVAŞ ERDEVE¹
- Zehra AYCAN²

Giriş

Paratiroid hastalıkları çocuklarda nadir görülmele birlikte morbidite ve mortalitesi bakımından önemli sonuçlar doğurabilmektedir. Hiperparatiroidizmin nedenleri çocukluk yaş grubunda farklı olabilirse de en sık neden paratiroid adenomlarıdır. Paratiroid adenomları genellikle asemptomatik olup, rastlantısal ölçülen serum kalsiyum düzeyleri ile tanı konulmaktadır. Yenidoğan döneminde görülen ciddi hiperparatiroidizm kalsiyum algılayıcı reseptör mutasyonlarına bağlı olarak gelişir ve yeni geliştirilen ilaçlarla veya cerrahi olarak tedavi edilmektedir. Hipoparatiroidizm genetik mutasyonlara bağlı hastalıklar sonucu gelişebildiği gibi sıklıkla boyun cerrahisinden sonra ortaya çıkmaktadır. Bu olguların tedavisinde kalsiyum ve vitamin D analogları kullanılmaktadır. Rekombinan parathormon (PTH) çocuklarda henüz rutin kullanıma girmemiştir ve deneyimler vaka bildirimleri ile sınırlıdır.

Çocuklarda Primer Hiperparatiroidizm

İnsidans ve Prevalans

Primer hiperparatiroidizm (PHPT) tüm yaş grubundan hastaları etkiler. Erişkinlerde sık görülür ve bu yaş grubunda epidemiyolojisi, klinik seyri, görüntüleme tetkiklerinin doğruluğu ve cerrahi tedavinin sonuçları iyi bilinir. Çocuklarda ise PHPT çok nadirdir, prevalansı 2-5/100.000'dir, erişkinlerden 100 kat az sıklıktadır. İnsidansı ise çocuklarda 30/100.000'dür (1,2). En büyük serili pediatrik çalışmalarda bile en fazla 52 çocuk tanımlanmış, bunlar da 2-3 dekadlık bir süreçte opere edilmiştir ve çok büyük dördüncü basamak merkezlerde bile çocuklarda yapılan paratiroidektomilerin erişkinlerde yapılan paratiroidektomilerin yalnızca %0,7-3'ünü oluşturduğu bildirilmiştir (3-5).

¹ Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, senaysavas@yahoo.com

² Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Endokrinolojisi BD., zehraaycan67@hotmail.com

Etiyoloji

Çocuklarda PHPT bimodal yaş dağılımı gösterir ve bu durum bu yaş gruplarında farklı etiyo-lojiyi yansıtır (6). Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde kromozom 3q'da lokalize kalsiyum algılayıcı reseptör (CaSR) geninde inaktive edici mutasyonlar hiperparatiroidiye neden olur ve otozomal dominant yolla kalıtılır (7). CaSR birçok hücrede vardır fakat paratiroid ve böbrek hücrelerinde fonksiyonu önemlidir. Fonksiyonel olarak inaktive edici mutasyonlar için homozigot olan yenidoğanlar neonatal ciddi hiperparatiroidizm geliştirir. Bu yenidoğanlarda çok yüksek PTH düzeyleri olur ve bu durum artan osteoklastik aktiviteye, hiperkalsemiye ve ciddi kemik hastalığına yol açar. Distal nefronda azalan kalsiyum atılımı yüksek serum kalsiyum düzeyine karşın hipokalsiüri ile sonuçlanır. Böylece neonatal ciddi hiperparatiroidizm 'taşsız kemik' hiperparatiroidizm olarak bilinir. Ebeveynlerinden birinden CaSR mutasyonu kalıtılan veya de novo mutasyon geliştiren heterozigot çocuklar tipik olarak neonatal hiperparatiroidizmin çok daha benign formuna sahiptirler ve bu durum familial hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH) olarak bilinir. Familial hipokalsiürik hiperkalsemi düşük idrar kalsiyum düzeyi ile birlikte hafif asemptomatik hiperkalsemiyle karakterizedir ve normalde tedavi gerektirmez (6).

Daha büyük çocuk ve adolesanlarda PHPT³ye paratiroid bezlerde adenom veya hiperplazi gelişimi neden olur, bu durum sporadik (%65-70) veya familial (%21-31) olabilir. Çocuklarda paratiroid karsinomu çok nadirdir ve literatürde yalnızca birkaç vaka rapor edilmiştir (8).

Sporadik PHPT'de çocuklarda, erişkinlere benzer şekilde, en sık patoloji soliter paratiroid adenomudur (%67-100). Erken çocukluk döneminde boyuna uygulanan radyoterapi yaşamın daha sonraki döneminde hiperparatiroidizm gelişiminin artan riski ile ilişkilidir. Familial hiperparatiroidili çocuklarda ise çok sayıda adenom veya tüm bezleri tutan hiperplazi olur. Familial vakalar Men 1, Men 2a, hiperparatiroidi-çene tümör sendromu (HPT-ÇT) ve familial izole hiperpa-

ratiroidizmi kapsar. Men1'de hiperparatiroidizm en sık manifestasyondur ve tipik başlangıç yaşı 20-25 yaşdır, 50 yaşa kadar hemen hemen %100 penetrans görülür (9). Men 1'de hiperparatiroidizm 15 yaş öncesinde nadirdir fakat 5 yaş kadar küçük çocuklarda da rapor edilmiştir. Men 2a'da PHPT insidansı daha düşüktür (%20) ve çok sayıda bez hiperplazisi görülebilmeye karşın sıklıkla tek adenom görülür. Men 2a ilişkili hiperparatiroidizm 5 yaş kadar küçük çocuklarda gelişebilir (kodon 634), fakat hastaların büyük çoğunluğunda yaşamın 3. ve 4. dekadında gelişir. HPT-ÇT sendromu (HRPT2/CDC73 mutasyonu) sıklıkla tek bez hiperplazisi ile ilişkilidir ve paratiroid karsinomu için %10-15 risk taşır (9). Familial izole HPT (FIHPT) tanısı en az bir birinci derece akrabada etkilenme olduğu zaman ve diğer endokrin hastalıklar ve Men için aile hikayesinin yokluğunda konur. FIHPT'li ailelerde Men, HRPT2/CDC73 ve CaSR genlerinde mutasyon belirlenmiş ve hastalığa tek veya çok sayıda paratiroid bezin katılabileceği bildirilmiştir (10).

Klinik Bulgular

Neonatal ciddi hiperparatiroidili yenidoğanların tümü semptomatiktir. Hipotoni, ciddi kemik demineralizasyonu ve iskelet anormalliği ile sıklıkla ilişkili gastrointestinal ve nörolojik semptomlar görülür. Daha büyük çocuklarda PHPT'nin karakteristik özelliği geç prezentasyondur, çocukların en az %80'i tanı öncesinde son organ hasarının semptom ve bulgularına sahiptir (3,11). Çocuklardaki bu durum erişkinlerin tam aksidir. Erişkinlerin büyük bir kısmı (%80) rutin kan tetkiki ile tanı alır ve asemptomatiktir. Çocuklarda semptomlar muğlak ve non spesifik olabilir, sıklıkla gastrointestinal, renal, kas iskelet ve nörolojik sistemleri etkiler. Çocuklarda gecikmiş tanı kalsiyum tetkikinin rutin kan testlerinin çoğu zaman parçası olmamasının sonucu olabilir ve bu durum daha sonra bu olguların çok daha semptomatik prezentasyonu ile sonuçlanır (6).

Biyokimyasal Bulgular

PHPT biyokimyasal tanısı serum kalsiyum, fosfor ve PTH ölçümüyle konulur. 1987 yılından sonra

geliştirilmiş yeni jenerasyon 'intakt PTH' kitleri çok daha duyarlıdır ve günümüzde PTH düzeyleri 15 dakikadan kısa bir sürede yüksek doğrulukla ölçülebilmektedir. Hiperkalsemi olan çocukların rutin değerlendirmesi böbrek fonksiyon testleri, 1,25(OH)₂ vitamin D ve 25(OH) vitamin D, kemik dansite ölçümü ve böbrek USG'sini içerir. Semptomatik olmayan hafif hiperkalsemi, sınırda yüksek PTH ve hipokalsiüri çocuklarda FHH tanısı dışlanmalıdır. Bu önemlidir, çünkü FHH son organ hasarının olmadığı ve tedavi ihtiyacı olmayan benign bir hastalıktır. FHH'li hastalarda ortalama idrar kalsiyum/kreatinin oranı tipik olarak <0,01'dir. Şüphelenilen vakalarda CaSR mutasyonları için genetik test kullanılabilir (12).

Genetik Mutasyonlar

PHPT'li çocukların %24-46'sında genetik mutasyonlar saptanır (3,11). Teyit edilmiş hiperparatiroidili çocuklarda genetik taramanın rolü hayati-dir ve şu anda Birleşik Krallık rehberi PHPT tanısı alan tüm çocuklarda rutin genetik taramayı tavsiye etmektedir. Pozitif genetik test tanıyı koymada, tedaviyi planlamada, kardeşlerde ve ebeveynlerde biyokimyasal ve genetik taramaya başlamada yol göstericidir. Yüksek kalsiyum düzeyi olan tüm yenidoğanlar CaSR mutasyonu için taranmalıdır. Daha büyük çocuklarda genetik taramaya Menin geni ile başlanmalıdır, bu gen normale parafibromin geni (HRPT2/CDC73) bakılmalıdır (HPT-ÇT sendromu için aile hikayesi varsa veya bezde atipik adenom veya karsinom varsa). Ret mutasyon analizi Men 2a ile uyumlu klinik özellikleri olan çocuklara tavsiye edilir. Bu tanımlanmış ardışık genetik taramaya alternatif, hiperparatiroidi ile ilişkili tüm genetik mutasyonların analizini bir kerede yapmaktır. Genetik tarama için şu an elde edilen panel Men 1 ve Men 2, CaSR, HRPT2/CDC73 ve CDKN 1A, 1B, 2B ve 2C içerir ve tüm bu testleri ayrı ayrı yapmaktan çok daha ucuzdur (6).

Görüntüleme Yöntemleri

Paratiroid bezlerin görüntülenmesi preoperatif yönetimin önemli bir parçasıdır. Boyun veya mediastende büyümüş paratiroid bezlerin pozisyonu

belirlenir ve tek veya çok bez hastalığının ayrımı yapılır. Sık olarak kullanılan araştırmalar USG ve MIBI (^{99m}Tc-metoksibütilnitrit) sintigrafi (SPECT veya PET)'dir (6).

Ultrasonografi

Boyun USG genellikle yüksek frekans transducer (12-15 MHz) ile yapılır, büyümüş paratiroid bezler belirlenir, tiroid ve diğer anatomik yapılarla ilişkili olarak paratiroid bezlerin hacmi ve pozisyonu tanımlanır. Adenom tipik olarak gri skala görüntülemeye homojen ekoik nodül olarak ortaya çıkar. Renkli Doppler kullanımı yüksek vaskülariteyi teyid eder. Ultrasonografinin kısıtlılıkları derin yerleşimli (retrosternal/mediastinal) veya trakea veya özefagus gibi hava dolu yapılar ile ilişkili adenomu belirlemede zorluktur (13). Ayrıca USG radyolog bağımlı bir araştırmadır ve sonuçları merkezin deneyim düzeyi ile ilişkili olmaya ve bireysel olarak radyolog ile ilişkili olmaya eğilimlidir. Koopere olamayan ve USG yapılamayan daha küçük çocuklar bu araştırmaya cerrahi günü operasyona başlamadan hemen önce alınmalıdır. Erişkinlerde yapılmış 54 çalışmanın sistematik bir derlemesinde USG'nin duyarlılığı soliter adenomu belirlemede %78,5, hiperplazide %34,8, double adenomda %16,2 bulunmuştur (14). Çocuklarda PHPT'li en büyük vaka serisine sahip araştırmada adenomatöz ve hiperplastik bezleri saptamada USG duyarlılığı %86, özgüllüğü %67, pozitif prediktif değeri %95 saptanmıştır. Diğer bazı çalışmalarda PHPT'de USG duyarlılığı %55-90 aralığında bildirilmiştir (15,16). USG'nin neonatal ciddi hiperparatiroidili yenidoğanlarda ve famiyal hiperparatiroidili daha büyük çocuklarda tanıda yardımcı olmadığı belirtilmiştir (17).

Nükleer Görüntüleme

Genellikle MIBI yapılır, paratiroid, tiroid ve tükürük bezlerinin oksifilik hücrelerinde büyük sayılarda prezente olan mitokondride canlı lokalize edilir. Paratiroid adenomlar ve daha az düzeyde hiperplastik bezler çevreleyen tiroid doku ile karşılaştırıldığında erken görüntülerde daha yüksek tracer uptake, geç imajlarda gecikmiş arınma gösterir (13). Spect kullanımının (iki kameradan

3 boyutlu imaj üretir) duyarlılığı düzelttiği gösterilmiştir. Nükleer görüntüleme ektopik adenomu belirlemede USG'den daha iyidir. Fakat, tiroid nodülü varlığında, anormal paratiroid ve tiroid dokunun ayrımı zor olabilir (14). Erişkinlerde MIBI kullanımı üzerine sistematik bir derlemede soliter adenomu belirlemede duyarlılığı %88,4, hiperplastik bezleri belirlemede %44,4, double adenomu belirlemede %29,9 bulunmuştur. Çocuklarda MIBI görüntüleme sık kullanılır ve duyarlılığı %60-90'dır (15,16). Kombine USG ve MIBI görüntülemenin soliter adenomu belirlemede duyarlılığı %73 (3) ve %95 olarak bildirilmiştir (18). Sporadik PHPT'li çocuklarda MIBI'nin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %92 ve %97 bulunmuş, fakat bu tetkiklerin famiyal PHPT'li çocuklarda tanıda az yardımcı olduğuna dikkat çekilmiştir (17).

Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans Görüntüme ve Venöz Örneklem

Bu görüntüleme yöntemleri pediatri pratiğinde nadiren gerekir, USG ve MIBI'nin negatif olduğu vakalarda veya reoperasyon gerektiren rekürren hiperparatiroidizmli olgularda yapılır. Kafa tabanından mediastinum boyunca aksiyel, ince kesit, kontrast-enhanced bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme diğer görüntülemelerde görülmeyen boyundaki anormal paratiroidleri belirlemede ve mediastinumdaki ektopik bezleri belirlemede yardımcı olabilir. Manyetik rezonans görüntüleme servikal lenf nodları ve paratiroid adenomların benzer görünümünü sınırlayıcı bir faktördür. Venöz örneklem invaziv bir testtir ve PHPT çocuklarda hemen hemen tamamen terk edilmiştir (14).

Primer Hiperparatiroidide Tedavi

Tıbbi Tedavi

PHPT'li çocuklarda tıbbi tedavinin amacı hiperkalsemiyi kontrol etmektir. Neonatal ciddi hiperparatiroidili yenidoğanlar acil tıbbi tedavi gerektirir, çünkü bu durum tedavisiz vakalarda morbidite ve mortalitenin yüksek oranları ile ilişkilidir. Bu olgularda geçmişten bu yana acil paratiroidektomi tek hayat kurtarıcı tedavi olmuştur. Neonatal

ciddi hiperparatiroidi CaSR mutasyonunun tipi ile ilişkili değişen derecelerde ciddiyet gösterir, bazıları tıbbi tedaviye yanıt verebilir (3,19). Hiperhidrasyon, diüretikler, düşük kalsiyumlu diyet, bifosfonatlar ve kalsitonin CaSR inaktive edici mutasyonlu hastalarda kalsiyum düzeylerini düşürür, bu tedaviler CaSR bağımlı olmayan mekanizmayı kullanır. Hiperkalsemik olgularda öncelikli olarak azalmış olan intravasküler hacmi arttıracak şekilde hidrasyon sağlanmalıdır. Uzun süredir var olan yüksek kalsiyum düzeylerinde 10-20 cc/kg serum fizyolojik 1 saatte iv yolla verilmelidir (potasyum düzeyine göre sıvıya potasyum eklenmelidir). Orta ve ağır hiperkalsemide günlük idame sıvısının iki katı serum fizyolojik 24-48 saat boyunca uygulanmalıdır. Bu tedavi intravasküler volümü artırır, kalsiyumun dilüe olmasını sağlar, böbrekte proksimal ve distal tübülde kalsiyum emilimini azaltır ve diürez gerçekleşir. Yeterli hidrasyon ve idrar akımı elde edildikten sonra, hiperkalsemi devam ediyor ise, loop diüretikler (furosemid) (1-2 mg/kg/doz, her 4-6 saatte bir iv) verilebilir. Bu tedavi ekstrasellüler sıvı volümü düzenlendikten sonra yapılmalıdır. Loop diüretikler kalsiyum ve sodyumun geri emilimini henle kulpunun çıkan kolunda inhibe ederek etki gösterir ve böylece idrarla kalsiyum atılımını artırır. Subkutan kalsitonin (2-4 U/kg/doz, 6-12 saat aralıklarla) kemik yıkımını baskılaması nedeniyle hiperkalsemide kullanılabilir ancak etki süresi kısadır ve taşiflaksiye yol açması nedeniyle uzun süreli kullanılamaz. Glukokortikoidler bağırsaklardan kalsiyum emilimini azaltarak ve idrarla kalsiyum atılımını arttırarak serum kalsiyum düzeyini düşürebilir. 1 mg/kg/doz her 6 saatte bir iv hidrokortizon, iki doza bölünerek 2 mg/kg/gün (maksimum 60 mg) prednizolon verilebilir. Tedavilere yanıt vermeyen ve kalsiyum seviyesinin çok yüksek olduğu vakalarda tedavide kemik rezorpsiyonunu inhibe eden bifosfonatlar kullanılabilir. Pamidronat iv yolla 0,5-1 mg/kg dozda serum fizyolojik içerisinde yavaş infüzyonla 4-6 saatte verilir. Pamidronatın maksimum etkisi 2-4 günde başlar. Bu nedenle ilacın etkisi başlayıncaya kadar diğer tedavi yöntemlerine devam edilmelidir. Kalsimimetikler CaSR'u hedef alan yeni sınıf far-

makolojik ajanlardır. Sinakalset CaSR allosterik modülatörüdür, sinyal iletimini ve CaSR aktivasyonunu artırır. Sinakalsetin etkinliği reseptörün üç boyutlu yapısının korunmasına bağlıdır ve in vivo çalışmalarda farklı mutasyonlarda reseptör fonksiyonu üzerine değişken etki gösterilmiştir. Bu durum niçin sinakalset kullanımının heterozigot çocuklarda kalsiyum ve PTH düzeyinde hızlı ve ısrarcı azalmaya neden olabileceğini, homozigot çocuklarda olamayacağını açıklar. Kalsiyum ve PTH düzeylerini kontrol eden tıbbi tedavi cerrahi öncesi yenidoğanları stabilize etmek için ve neonatal ciddi hiperparatiroidili daha hafif vakalarda cerrahi ihtiyacını azaltabilmek için kullanılabilir. Bu çocukların bazıları yıllar boyunca kalsiyum ve PTH düzeylerini normalize eder ve klinik fenotip FHH benzer. Fakat, tıbbi tedavi yüksek kalsiyum düzeyini kontrol etmekte başarısız olursa, cerrahi tedavi seçilecek küratif tedavi seçeneği olarak kalır. Özellikle büyüme geriliği olan çocuklarda, hiperkalsemi tedavisi için sık hastane başvurusu olan veya ciddi kemik hastalığı geliştiren çocuklarda cerrahi tedavi tercih edilir (3,19-22).

PHPT olan daha büyük çocukların tıbbi tedavisi hiperkalseminin ciddiyetine bağlıdır. Serum kalsiyum düzeyi >12 mg/dl olan ve semptomatik çocukları hastaneye yatırarak, rehidrasyon, diüretik ve bifosfonatlarla tedavi etmek gerekir. Hafif hiperkalsemi olan asemptomatik çocuklarda kalsiyumu düşürmek için özel çaba gösterilmeksizin, mümkün olduğu kadar erken dönemde etiyoloji araştırılmalıdır. PHPT'li çocuklarda uzun dönem konservatif yönetim yoktur ve birçok çocukta cerrahi planlanmalıdır (22).

Cerrahi Tedavi

PHPT'li çocuklarda cerrahinin amacı kalsiyum ve PTH'nın belirgin yüksek düzeylerinde acil ve kalıcı kürü sağlamak, semptomları azaltmak ve son organ hasarını önlemek veya geriye çevirmektir. Operasyon tekniğinin seçimi (bilateral boyun eksplorasyonu veya minimal invaziv paratiroidektomi) altta yatan paratiroid patolojine ve uzaklaştırılacak olan bezlerin sayı ve lokalizasyonuna bağlıdır (1,3). 1-3 anormal bezin çıkartılması, ameliyat sonrası süplementasyon gerek-

tirmeden kalsiyum ve PTH düzeylerini normale getirmek için gerekir. Tüm 4 bezin de anormal olduğu ve çıkartılmasının gerektiği çocuklarda, kalsiyum ve vitamin D₃ takviyesi veya paratiroid dokunun ototransplantasyonu ile normokalsemiyi sağlamak gerekir.

Neonatal ciddi hiperparatiroidili yenidoğanlarda, 4 bezin paratiroidektomisi kür sağlamak için gerekir; 4 bezden daha azının uzaklaştırılması persistan yüksek kalsiyum ve PTH düzeyleri ile sonuçlanabilir (17). Bazı otörler paratiroid ototransplantasyonunu tavsiye ederler ancak çok sık olarak bu greftler iş göremez hale gelir (3). Men 1'de, 4 bezin paratiroidektomisi genellikle tavsiye edilir çünkü subtotal paratiroidektomi (4 bezden daha az) daha sonraki dönemde cerrahi gerektiren rekürren hiperkalseminin yüksek oranları ile ilişkilidir (23). Men 2'de, 1-3 bezin uzaklaştırılması kalıcı hipokalsemi riski olmaksızın küratif olabilir (24). HPT-ÇT sendromu %15 paratiroid karsinomu riski taşır ve cerrahi seçeneği tek anormal bezin uzaklaştırılması ile sonrasında kalsiyum ve PTH düzeylerinin yıllık izlemine içerir (25) veya gelişebilecek malignite veya rekürren hiperparatiroidiyi önlemek için profilaktik total paratiroidektomiyi içerir (23). FIHPT farklı genlerde mutasyonlarla ilişkili kompleks bir hastalıktır (CaSR, Men 1, HRPT2/CDC73). Bu hastalıkta güncel öneri, intraoperatif PTH monitörizasyonunu kullanarak 1-4 anormal bezi uzaklaştırmak ve ototransplantasyon yapmaktır (25).

Erişkinlerde paratiroidektomide minimal invaziv paratiroidektomiyle (MİP) tanışılınca kadar, bilateral boyun diseksiyonu (BBD) standart prosedürdü, kür oranı %95, komplikasyon oranı %4'den azdı (26). Bilateral boyun diseksiyonu çocuklarda çok sık olarak kullanılan bir prosedürdür ve 52 (sporadik) ve 44 (familyal) vakalık iki büyük seri yayınlanmıştır (3,11). Bu serideki çocukların sırasıyla %83'ü ve %89'unda kür olmuştur. Ototransplantasyon multi gland hastalığında uygulanmasına karşın, ototransplantasyon ile ilişkili spesifik sonuçlar rapor edilmemiştir; literatürde tanımlanan çocukların %4-17'sinde ilk operasyonda kür olmamış ve daha ileri cerra-

hi gerektirmiştir. Bu durum familial hiperparatiroidizmli çocukların tanımlandığı serilerde çok daha sık olarak bildirilmiştir (3,11,17). Sporadik PHPT'li çocuklarda hemen daima ilk operasyonla kür sağlanabilmiştir (16,17). Postoperatif semptomatik hipokalsemi çocukların %20-47'sinde en sık bildirilen komplikasyondur. Boyunda rekürren laringeal veya diğer sinirlerin hasarıyla ilişkili komplikasyonlar son derece nadir gelişmiş olup, 1 çocukta geçici ses kısıklığı olmuş ve 1 çocukta Horner sendromu gelişmiştir (3).

Sporadik PHPT'li hastaların tedavisinde MİP'in artan rolü sadece erişkinlerde değil çocuklarda da gündeme gelmiştir. Minimal invaziv paratiroidektomi için iki ayrı teknik vardır. İlki mini insizyon paratiroidektomidir, genellikle etkilenen paratiroid bezin üzerinde küçük 2.5 cm'lik bir insizyon yapılır, dokunun kör diseksiyonu ve direk görüş altındaki paratiroid adenomun uzaklaştırılması sağlanır. İkinci teknikte endoskop kullanılır, ya karotis kılıfı ile strap kaslar arasında orta hattan lateral olarak girilir veya transaksiller yaklaşımla girilir (27,28). Endoskopik paratiroidektomi endoskop için bir boşluk yaratılmasını gerektirir, bu boşluk ya karbon dioksit üflemeyle (28) veya gazsız geri çekme (29) ile olur. Günümüzde çocuklarda MİP başarı ile uygulanmaya başlanmıştır (17,26).

Hiperparatiroidizm tedavisinde küre ulaşmada cerrahinin başarısızlığı baskın olarak operasyon öncesi lokalizasyon çalışmalarında tanımlanmayan çoklu gland hastalığı (hiperplazi, double adenom) veya olağan lokalizasyonda paratiroid bezlerin bulunamamasına (ektopik bez) bağlıdır. Çeşitli operatif ek yaklaşımlar örneğin intraoperatif PTH (IOPTH) monitörizasyonu, frozen inceleme bu problemin üstesinden gelmek için yaygın kullanılır ve kür oranını düzeltir (30). Frozen inceleme çok eski bir yöntemdir ve uzaklaştırılan glandın paratiroid bez olduğunu teyit etmek için çok yaygın kullanılır ve paratiroidleri paratiroid olmayan dokudan ayırmada %99,2 doğruluğa sahiptir (30). Ancak adenomu çoklu bez hiperplazisinden ayırt etmede güvenilir değildir. Frozen incelemede ana kısıtlayıcı faktör kalan paratiroid

bezlerin normal fonksiyon görüp görmediğini belirleyememesi ve böylece kürün teyit edilememesidir. IOPTH monitörizasyonu ise 1988 yılından bu yana kullanılmaktadır (31). Bu yöntem PTH fizyolojisi temelindedir, normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda PTH'nın biyolojik yarı ömrü 5 dakikadan azdır. Böylece anormal hipersekresyon gösteren paratiroid bezin uzaklaştırılması kanda PTH düzeylerinde hızlı bir azalma ile sonuçlanır. Kan örneği eksizyondan önce ve anormal paratiroidin eksizyonundan 5 ve 10 dakika sonra alınır, biyokimyasal kür en yüksek preeksizyon düzeyleriyle karşılaştırıldığında PTH'nın %50 azalması ile teyit edilir. Hastanın yanında ameliyathanede ölçümler yapılır ve bu ölçüm 12 dakika sürer. IOPTH kürü ve operasyonun başarısını teyit etmede basit ve etkin bir tekniktir (32).

Sonuç olarak çocuklarda sporadik PHPT'ye, erişkinlere benzer olarak, vakaların büyük bir çoğunluğunda tek paratiroid adenomu neden olur ve MİP ile kür sağlanabilir. Familial PHPT'li çocuklar ise BBD alınmalı ve anormal paratiroid glandlar uzaklaştırılmalıdır. IOPTH bakılması uzaklaştırılması gereken paratiroid bezi sayısına karar vermede ve kürü teyit etmede en ümit verici tetkiktir.

Çocuklarda Hipoparatiroidizm

Hipoparatiroidizm tanısı düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyinin veya iyonize kalsiyum konsantrasyonunun normal aralığın altında olması ve eşlik eden uygunsuz düşük veya belirlenemeyecek düzeyde PTH düzeyinin saptanmasıyla konulur (33). Tipik olarak bu tanısız belirteçler 6 aylık periyotta en az iki kez teyit edilmelidir.

Düşük PTH ve düşük kalsiyum düzeyinin kombinasyonu fizyolojik durumlar altında kesinlikle anormaldir, hipokalsemi normalde PTH'da artışa yol açar. Hipokalsemi ile birlikte paratiroid bezden PTH salınımında artış kalsiyum sensing reseptöre bağlıdır (34). Divalan ligand kalsiyum ile CaSR'ün azalan doygunluğu, PTH sentez ve sekresyonunda artış için sinyal yaratır. Salgılanan PTH serum kalsiyum düzeyini arttırmak için kemik ve böbrekte G protein kaplı PTH1 re-

septörüne bağlanır (35). PTH yokken, kemik ve böbrek kalsiyum kaynağı olamaz (PTH kemikten mobilizasyon yoluyla veya renal tübüler kalsiyum emilimini arttırarak veya indirek olarak renal 1,25-dihidroksi vitamin D sentezini arttırarak gastrointestinal sistemden vitamin D aracılı kalsiyum emilimini kolaylaştırır) (36). Hipoparatiroidide 1,25-dihidroksi vitamin D genellikle düşüktür (37). PTH yetersizliğinde PTH'nın fosfatürik aktivitesi kayboduğu için hiperfosfatemi oluşur. Serum kalsiyum düzeyi için görece bir hiperkalsiüri de vardır (38).

İnsidans ve Prevalans

Hipoparatiroidizm prevalansı ABD'de tahminen 37/100.000'dir. Danimarka'da insidans yaklaşık 22/100.000'dir. Norveç'te diğer ülkelerden daha az yaygındır, tahmini prevalans 9,4/100.000'dür. İtalya'da 5,3-27/100.000 arasındadır. Ülkeler arasında ve ülkeler içindeki bölgelerde değişkenlik olsa da, hipoparatiroidizm kalsiyum dengesinin nadir bir bozukluğudur (38).

Etiyoloji

Hipokalsemi ve düşük PTH düzeylerinin kombinasyonu 'irreversibl hipoparatiroidizm' nedenlerinin araştırılmasına yol açar. İlk olarak serum magnezyum düzeylerinin normal olup olmadığını belirlemek önemlidir. Hem hipermağnezemi hem ciddi hipomagnezemi fonksiyonel hipoparatiroidizme neden olur (39). Hipermağnezeminin sonucu olan düşük kalsiyum ve PTH, magnezyum divalan katyonunun kalsiyum katyonu kadar olmasa da CaSR bağlanmasına ve PTH sentez ve sekresyonunu azaltmasına bağlıdır. Ciddi hipomagnezemi aslında çok daha sık bir klinik antitedir. Reversibl hipoparatiroidizmin bu formunun diğer patofizyolojileri PTH'nın mesajcılarında biri olan adenilat siklazı aktive etmek için ve PTH aktivitesine periferik direnç için magnezyum gereksinimini içerir (40).

Hipoparatiroidizmin en sık nedeni boyun cerrahisi sonrası gelişen hipoparatiroidizmdir ve tüm vakaların %75'idir. Boyun cerrahisi sonrası insidansı yaklaşık %8 olmakla birlikte bu vakaların %75'i geçicidir, 6 ay içerisinde iyileşir

(41,42). Böylece boyun cerrahisi sonrası kalıcı hipoparatiroidizm insidansı $<2\%$ 'dir. Deneyimli boyun cerrahlarında bu oran daha da düşüktür (43). Hipoparatiroidizm boyun cerrahisinden yıllar, dekadlar sonra da gelişebilir (44), fakat büyük oranda boyun cerrahisinden kısa süre sonra gelişir. Postoperatif hipoparatiroidi gelişimi için risk faktörleri: yaygın uygulanan boyun cerrahisi, total tiroidektomi, primer hiperparatiroidizm için bilateral boyun eksplorasyonu, tekrar edilen boyun cerrahisi, Graves hastalığı hikayesi, cerrahi boyunca >2 paratiroid bezi belirlemede başarısızlık, boyun cerrahisi sonrası 24 saatte serum kalsiyum düzeyinin $< 7,5$ mg/dl, kanama benzeri postoperatif komplikasyonlardır (43,45).

Genetik Nedenler

Genetik nedenler hipoparatiroidizimli tüm vakaların %10'nundan azını oluşturur.

DiGeorge Sendromu: En sık genetik neden DiGeorge Sendromudur. Hipoparatiroidizimli çocukların yaklaşık %60'ını oluşturur. DiGeorge Sendromunun Tip 1 formu kromozom 22q11.2'de mikrodelesyona bağlıdır. Bu delesyonun önemi timus ve paratiroid gelişimi için gereken T box protein 1'in yetersizliğinde yatar. DiGeorge Sendrom fenotipi (yüz anormallikleri, kardiyovasküler malformasyonlar ve timusun yetersiz gelişimi) bu delesyon ile açıklanır (46,47).

Otoimmün Poliglandüler Sendrom Tip 1: Bu otozomal resesif hastalık otoimmün regülatör gendeki (AIRE) mutasyonlara bağlıdır. AIRE mutasyonu self immün toleransta yetersizliğe ve paratiroid, adrenal ve diğer endokrin bezlerin destrüksiyonuna yol açar. Tanıyı düşünmek için klasik triyadın üç komponentinin ikisi (mukokutanöz kandidiazis, hipoparatiroidizm, adrenal yetmezlik) olmalıdır (48).

Otozomal dominant hipokalsemi: CaSR'deki (tip 1) veya G11 alfa proteinlerdeki (tip 2) fonksiyon artışı mutasyonuna bağlı oluşur (34,49,50). Bu bozuklukta hipokalsemiye düşük PTH düzeyleri daima eşlik etmez. PTH düzeyleri normal olsa bile, hipokalsemi varlığında PTH'un yükselmesi beklendiğinden normal olarak kabul edilmemeli-

dir. Hiperkalsiüri genellikle eşlik eder (34,49), renal kalsifikasyonlar sık tanımlanır (49). Otozomal dominant hipokalseminin tip 2 varyantı biyokimyasal olarak benzer fakat renal özellikler belirgin değildir (34,49,50).

HipoPTH ile ilişkili diğer genetik sendromlar: Sağırılık ve renal displazi ilişkili sendromlar hipoparatiroidi-sağırılık-renal sendrom (51); mitokondrial bozukluklar MELAS sendromu (52); kemik displastik sendromlar Kenny-Caffey Sendromu (53); paratiroid spesifik transkripsiyon faktörlerinin GCM2 (54), SOX3 (55) genetik anormallikleri; ve intrasellüler PTH sürecinde bozukluklar (53,56).

Diğer Nedenler

Paratiroid bezler demirle (hemokromatozis), bakırla (Wilson hastalığı) infiltre edilebilir ve metastaza uğrayabilir. Eksternal veya internal radyasyona bağlı olarak nadiren hipoparatiroidizm meydana gelebilir. Paratiroid bezler radyasyon hasarına dirençli olduğu için bu neden nadirdir. Hipoparatiroidizmin nedeninin tam olarak gösterilemediği bir grup vardır ki otoimmün olabileceği tahmin edilir (38).

Klinik Bulgular

Nöromusküler Bulgular

Hipoparatiroidinin major semptomatik özelliği nöromusküler iritabiledir. Fakat bu özellikler serum kalsiyum düzeyindeki düşüklüğün derecesine bağlı olarak ve hastadan hastaya değişkenlik gösterebilir. Aynı serum kalsiyum düzeyi için hastalar belirgin semptomatik veya asemptomatik olabilir. Semptomları kötüleştirebilecek diğer değişkenler arasında alkaloz yer alır, alkalozda albümine bağlı fraksiyon artar. Hipomagnezemi varlığı da çok daha semptomatik olma ile ilişkilidir. Artan nöromusküler eksitabilite hipokalsemi ile yönetilir, hipokalsemi spontan yüksek frekanslı deşarjları uyarır ve kas spazmlarına yol açar (57). Klasik olarak Chvostek bulgusu kulakta fasiyal sinire vurulmasıyla ve ipsilateral kasların yukarı seğirmesinin görülmesiyle ortaya çıkarılır. Ch-

vostek bulgusu tanıda yardımcı olmasına karşın, normal populasyonunun %10-25 kadar kısmında görülebilir ve hipokalsemik bireylerin %30 kadar kısmında saptanmayabilir (58). Böylece ne sensitif ne de spesifiktir. Diğer taraftan, Trousseau bulgusu hipokalsemik bireylerde %90'dan fazla oranda çok daha duyarlı ve özgündür ve normokalsemik bireylerin yalnızca yaklaşık %1'i bu bulguyu gösterir (59). Kan basıncı manşonu 3 dakikaya kadar sistolik basıncın hafif üzerinde tutulduğunda karpal spazm oluşuyorsa Trousseau bulgusu pozitifdir. Nöromusküler iritabilitenin diğer manifestasyonları ekstremitelerin ve ağız etrafının parestезisi, laringospazm ve aşıkâr nöbettir.

Nörolojik/Nöropsikiyatrik Bulgular

Nöbetler hipokalseminin akut bulgusu olarak görülebilir. Bazal ganglion kalsifikasyonları kronik hipoparatiroidinin klasik bulgusudur. Mitchell ve ark. çalışmasında %52 oranında bazal ganglion kalsifikasyonu saptandığı bildirilmiştir (60). Yüksek CaxP düzeyi ektopik kalsifikasyonun bu lokalizasyonu için etken olarak gösterilmesine karşın, yüksek fosfor düzeyide başlı başına sorumlu tutulmuştur (61). Bazal ganglion kalsifikasyonları dışında, diğer intraserebral lokalizasyonların kalsifikasyonu da hipoparatiroidide görülebilir. Parkinsonizm ve serebellar disfonksiyon gibi motor disfonksiyon tanımlanmış olmasına karşın (62), bunlar birçok seride görece az sayıda hastada görülmüştür. Depresyon ve diğer psikiyatrik hastalıkların insidansının hipoparatiroidide herhangi bir etiolojiden iki kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. İnfeksiyon riskinin de daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (63). Hipoparatiroidide kognitif fonksiyon etkilenebilir, hastalık süresi, kalsiyum fosfat ürünü ve serum kalsiyum konsantrasyonunun fonksiyonu olarak kognitif fonksiyonda bozulma derecesi değişir (64).

Renal Bulgular

PTH'nın kalsiyum koruyucu özelliklerinin yetersizliği glomerülden filtre edilen kalsiyum fraksiyonunun artışına yol açar (65). Aşıkâr hiperkalsiüri varlığı serum kalsiyum düzeyi, renal fonksiyon ve tedavide kullanılan kalsiyum süple-

mentasyon dozuna bağlıdır. Otozomal dominant hipokalsemi de hiperkalsiüri çok daha sık bir özelliktir. Renal fonksiyon sağlam olmasına karşın, böbrekler komplikasyon için major hedef organdır. Mitchell ve ark. çalışmasında hipoparatiroidide renal ve diğer organ sistemlerinde etkilenimle ilgili 100'den fazla hastanın kesitsel bir örnekleme verilmiştir. Bu çalışmada %40 oranında evre 3 ve 5 arasında kronik renal disfonksiyon gösterilmiştir. Renal görüntüleme ise olguların üçte birinde USG ve/veya BT'de kalsifikasyon kanıtları belirlenmiştir (60).

İskelet Sistemi

Erişkinde PTH normal kemik remodelingi için gerekir, matür kemik daha genç, çok daha esnek kemikle yer değiştirir. Parathormon bu biyokimyasal yenilenme sürecine katılır. PTH olmadan iskelet dinamikleri etkilenir, düşük kemik turnover olur (66). Düşük kemik turnoveri prokollajen tip 1 amino terminal propeptid, osteokalsin veya kemik spesifik alkalen fosfataz gibi kemik oluşumunun belirteçleri ve tartarat-resistan asit fosfataz 5b ve serum C-telopeptid gibi kemik rezorbsiyon belirteçleri ile ölçülebilir. Bu belirteçler genellikle normal aralığın alt yarısındadır (67). Düşük kemik turnoveri olduğu için, dual enerji X-ray absorpsiyometre ile belirlenen kemik mineral dansite genel olarak yaş ve cinsiyet eş kontrollerden yüksektir (68). Periferik kantitatif BT, trabeküler volümetrik BMD, kortikal vBMD ve kortikal kalınlık hipPTH'de kontrollerden daha büyüktür (69). Hipoparatiroidide kırık riski üzerine bilgi azdır. Böyle nadir bir hastalıkta bu tür etkilenimler için veri toplamak zordur. Kırık riskinin normalden daha fazla olacağı düşünülebilir, çünkü kemik genel olarak hipermatürdür ve çok daha kırılmalıdır. Diğer taraftan artan BMD ile kırık riskinin azalacağı öne sürülebilir. Bu konuda daha net verilere ve kanıtlara ihtiyaç vardır (70).

Kardiyovasküler Sistem

Hipokalseminin klasik kardiyovasküler bulgusu EKG'de uzamış QT intervalidir. Bu bulgu serum kalsiyum düzeyinin akut düştüğü durumlarda çok daha sık görülür. Polimorfik ventriküler

aritmi (torsades de pointes) görülebilir fakat nadirdir. Eksitasyon-kontraksiyon fonksiyonunda kalsiyum önemli olduğundan, özellikle çocuklar arasında kalp yetmezliği rapor edilmiştir (71).

Diğer Klinik Bulgular

Katarakt hipoparatiroidide meydana gelebilir, hastalık süresi riski artırır. Katarakt genelde posteriodadır ve lensin periferinde başlar (72).

Kuru, pullu cilt, kırılabilir tırnaklar, kaba, ince saç ve nadir olarak püstüller psöriazis gibi çeşitli dermatolojik bulgular görülebilir. Kandidiazis hastalığın otoimmün formunun spesifik bir bulgusudur (73).

Hipoparatiroidide Değerlendirme

Hipokalseminin teyit edilmesi (ya serum albüminine göre düzeltilerek ya da iyonize kalsiyum konsantrasyonu ile) önemlidir. Doğru ve güvenilir iyonize kalsiyumun elde edilebileceği durumlarda, fizyolojik olarak aktif kısmı ölçtüğü için teorik olarak çok daha güvenilirdir. Fakat iyonize kalsiyum ölçülecekse, venöz akım serbest olmalı, turnike ile sınırlanmamalıdır. Anaerobik örnek alma ve kalibre bir alet ek gereksinimlerdir. Hipoparatiroidide serum PTH düzeyi düşüktür veya hipokalsemiye PTH yanıtı saptanamaz (38).

Hikaye

Aile hikayesi, hipokalsemi varlığı ve/veya semptom süresi, böbrek taşları, kırık, katarakt, yaşam kalitesi, ilaçlar ve takviyeler sorulmalıdır. Genç bireyler hastalığın genetik formlarıyla çok daha uyumludur. Süt ürünlerinin alımıyla, diyet hikayesi sorgulanmalıdır (38).

Fizik Muayene

Spontan ya da Chvostek veya Trousseau ile ortaya çıkarılan nöromusküler iritabilite bulguları not edilir. Gözler lens opasiteleri için muayene edilir. Boyun daima inspeksiyon ile değerlendirilmelidir (anterior boyun cerrahisi hikayesi olmayan hastalarda da). Cilt fungal infeksiyon ve depigmentasyon için değerlendirilmelidir. Katılığı olan eklemler not edilmelidir (38).

Biyokimyasal Bulgular

Serum kalsiyum, BUN/kreatinin, serum fosfat, magnezyum, 25-hidroksi ve 1.25-dihidroksi vitamin D ölçülmelidir. Yüksek fosfat ve PTH yetersizliği, 1 alfa hidroksilazın baskılanması ile 1,25-dihidroksi vitamin D'nin düşük olması görülür. 24 saatlik idrar volüm, kreatinin ve kalsiyum için elde edilmelidir. Bu hastaların çoğu ya aşikar hiperkalsiüri veya yükselmiş fraksiyonel kalsiyum atılımına sahip olduğu için, birçok klinisyen idrar kalsiyum ölçümü ile birlikte taş analizi yapmayı da tercih eder (38).

Görüntüleme Yöntemleri

Abdominal görüntüleme (USG veya BT) renal taş ve/veya nefrokalsinozisi aramak için kullanılabilir. Bazal ganglia veya diğer intraserebral kalsifikasyonlar için kafa grafisi hipoparatiroidi süresini belirlemede yardımcı olacaktır. Hastada istemsiz hareketlerle karakterize hareket bozukluğu varsa, beyin görüntüleme yapılması gerekir (38).

Genetik Çalışmalar

Hipoparatiroidi erişkinde genelde anterior boyun cerrahisi sonrası gelişir. Bu bireylerde genetik çalışma endike değildir. Diğer hastalarda, özellikle genç bireylerde ve aile hikayesi olanlarda ve/veya diğer endokrin hastalıklar varsa genetik çalışmalar tanıda yardımcı olabilir (38).

Hipoparatiroidide Tedavi

Hipoparatiroidide hipokalsemi yönetiminde hasta semptomatikse, plazma kalsiyum düzeyinin hızlıca düzeltilmesi gerekiyorsa %10 kalsiyum glukonat 0,5 mL/kg (0,11 mmol/kg) 5-10 dakika iv yolla verilir. Kalsiyumun maksimum dozu 20 mL/kg'dır. Bu tedaviyi takiben 24 saat boyunca 1 mmol/kg (maksimum 8,8 mmol) devamlı iv infüzyon tedavisine geçilir. Bu tedaviye alternatif, pratikte çok daha sık kullanılan bir diğer yöntem ise %10'luk kalsiyum glukonatın 1-2 mL/kg dozda 1/1 oranında SF ile sulandırılarak kardiyak monitörizasyon altında yavaş infüzyon ile verilmesi ve aynı dozda 4-6 saat aralıklarla tekrarlanmasıdır. İntravenöz kalsiyumun damar dışına sızması yani

ekstravazasyonu nekroz gibi ciddi yan etkilere neden olabileceğinden iv yol sürekli kontrol edilmelidir. Semptomlar geriledikten sonra oral alımı olan hastalarda tedaviye oral suplementasyon şeklinde devam edilmelidir. Hastaya total olarak 50-100 mg/kg/gün veya 0,2 mmol/kg (maksimum 10 mmol/kg) dozunda elementer kalsiyum tedavisi verilmelidir. Eğer acil kalsiyum desteğine ihtiyaç yoksa direk oral tedavi başlanabilir. Bu durumda hesaplama elementer kalsiyum dozu üzerinden yapılacağından, oral kalsiyum tuzlarının elementer kalsiyum içeriklerine dikkat edilmelidir. Örneğin kalsiyum glukonat %9, kalsiyum laktat %13, kalsiyum karbonat %40 oranında elementer kalsiyum içerir (22).

Hipoparatiroidide standart tedavi oral kalsiyum ve vitamin D takviyesidir. Kronik yönetimin primer amaçları izleyen indeksleri kabul edilebilir aralıkta devam ettirmektir: a) serum total kalsiyum (genellikle düşük normal aralıkta) b) serum fosfor (yüksek normal aralıkta) c) 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı (< 7,5 mmol/dL) ve d) kalsiyum fosfat ürününü 55'in altında tutmak (74,75).

Oral kalsiyum: Çocuklar ve adolesanlar için doz 30-75 mg/kg/gün bölünmüş dozlarda olmalıdır. Kalsiyum takviyeleri öğün zamanlarında küçük dozlarda (500 mg veya daha az) alındığında daha iyi emilir. Kalsiyum sitrat gıdalarla birlikte veya açken alındığında eşit düzeyde iyi emilir. Kalsiyum fosfat tuzlarından ise kaçınılmalıdır.

Vitamin D ve analogları: Hipoparatiroidi için şu anda elde edilen tedaviler yüksek dozda vitamin D ergokalsiferol veya kolekalsiferol veya çok daha sık olarak aktif metabolit 1,25-dihidroksi vitamin D₃ (kalsitriol)'dür. Kalsitriol hipoparatiroidizmlili hastalarda tercih edilir, PTH 25-hidroksi vitamin D₃'ün 1,25-dihidroksi vitamin D₃'e renal dönüşümünün önemli kolaylaştırıcısıdır; 1-hidroksi vitamin D₃, alfakalsidiol ve dihidrotakisterol gibi vitamin D analogları da tedavide kullanılır.

Vitamin D analoglarının farmakokinetiği erişkinlerde ve peritoneal diyaliz yapılan çocuk hastaların küçük bir grubunda çalışılmıştır (76). Mevcut bilgiler sağlıklı bireylerde 25-hidroksi vitamin D₃'ün plazma yarı ömrünün yaklaşık 15 gün, kal-

sitriolün yarı ömrünün yalnızca birkaç saat olduğunu, 4 saat ile 15 saat arasında değiştiğini göstermektedir (77,78). Bu farklılıklar metabolizmadaki farklılıklara bağlı olabilir.

Kalsitriol hızlı etki gösterdiği için (saatler), akut hipokalseminin yönetiminde yararlıdır ve başlangıç tedavide sıklıkla kullanılır. Kanis ve Russell'in çalışmalarında kalsitriolün kesilmesi sonrası hiperkalseminin yarılanma zamanının alfakalsidiolle karşılaştırıldığında daha kısa olduğu (1,5 güne karşın 3,4 gün) bulunmuştur (79). En yüksek yarılanma zamanının ergokalsiferol (ortanca 29,5 gün) ve dihidrotakisterol (ortanca 44 gün) kullanımında olduğu görülmüştür. Uzamış hiperkalsemi tüm vitamin D analoglarında ciddi bir risk olduğundan, kalsitriol tedavisi sonrası hiperkalseminin hızlı geri dönüşümü bu ajanı ergokalsiferol ve alfakalsidiolle tercih edilebilir yapar. Çocuk ve adolesanlar için kalsitriol dozu 20-60 ng/kg/gündür (74).

Serum ve idrar kalsiyum ve serum fosfat monitörizasyonu: Serum kalsiyum ve fosfatı başlangıç doz ayarlamaya periyodunda haftalık veya haftada iki kez, serum kalsiyumu stabil olduğu zaman her 3-6 ayda bir monitörize edilmelidir. PTH yokluğu kalsiyumun renal tübüler reabsorbsiyonunu azaltır ve böylece hipoparatiroidi için tedavi verilen hastalarda ürolitiazis ve böbrek ve yumuşak dokuda kalsifikasyon riski doğurur. Yumuşak doku kalsifikasyonu herhangi bir dokuda meydana gelebilir; böbreğe ek olarak kan damarları ve beyin gibi vital organların tutulumu önemli morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilir. Bu riskler tedavi monitörizasyonunda serum kalsiyum düzeyini düşük normal aralıkta tutmak yoluyla minimize edilebilir. İdrar kalsiyumu hastaların hiperkalsiüri geliştirmemesi için periyodik olarak ölçülmelidir. 24 saatlik idrarda kalsiyum en azından yıllık olarak denetlenmelidir. Çocuk ve adolesanlarda hiperkalsiüri kalsiyum atılımının 4 mg/kg/24 saatte fazla olmasıdır. Hiperkalsiüri olan hastalarda kalsiyum alımında azalma, sodyum kısıtlı diyet ve/veya tiyazid diüretiklerle tedavi tavsiye edilir (80).

Aktif vitamin D metabolit ve analogları intestinal fosfat emilimini de artırır; hiperfosfate-

mi meydana geldiği zaman, diyetle fosfat alımını azaltmak gerekir. Ekstrem durumlarda fosfat bağlayıcılar kullanılabilir. Hastalar fosfat zengin gıda ve içeceklerden kaçınmalıdır; süt (süt iyi bir kalsiyum kaynağı olmasına karşın hiperfosfatemi durumunda kaçınılmalıdır), diğer süt ürünleri, konserve gıdalar gibi. Hiperfosfatemi tedavisi ve tedavinin etkinliği üzerine ileri araştırmalar gereklidir (80).

Hastalar katarakt taraması için göz hekimi tarafından düzenli muayene edilmelidir (80).

Parathormon Replasman Tedavisi (PTH-RT)

Pediyatrik hipoparatiroidili vakaların büyük bir kısmı kalsiyum ve vitamin D analoglarından oluşan konvansiyonel tedavi ile iyi kontrol edilir. Fakat bu tedavi özellikle otoimmün poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal distrofi hastalarda ve CaSR aktive edici mutasyonu olan hastalarda etkisiz kalabilir (80).

Son 2 dekad boyunca, teriparatide [PTH(1-34)] ve paratiroid bezlerin full uzunluklu doğal sekretuar ürünü [(PTH(1-84)] hipoparatiroidi yönetiminde gündeme gelmiştir. 2015'de, FDA hipoparatiroidi yönetimi için rekombinan insan (rh) PTH(1-84) kullanımını onaylamıştır. Hipoparatiroidi yönetiminde rh PTH'nin konvansiyonel tedaviye potansiyel avantajları; idrar kalsiyum düzeyinde azalma, kalsiyum ve vitamin D gereksiniminde azalma, ektoptik yumuşak doku kalsifikasyonunda azalma ve kemik remodeling dinamiklerinde ve yaşam kalitesinde düzelmedir. Birkaç klinik çalışmada replasman tedavisi olarak rhPTH değerlendirilmiştir (81). Rat toksikoloji çalışmalarında rhPTH (1-34) ile osteosarkom oluşumuna bağlı, pediatrik popülasyonda uzun dönem kullanımına ilişkin bazı endişeler vardır. Yine de, yakın zamanda yapılan çalışmalarda 3 yıla kadar olan periyod için hipokalsemiyi kontrol etmede rhPTH kullanımının avantajları gösterilmiştir (82,83).

Çocuk ve erişkinleri içeren 5 randomize klinik çalışmanın sonuçları gözden geçirildiğinde PTH (1-34) tedavisinin plazma kalsiyum düzey-

lerini kabul edilebilir düzeylere stabilize ettiği ve vitamin D analog tedavisine ihtiyacı ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (84). Fakat rhPTH'ya yanıtta idrar kalsiyum atılımında tutarsız sonuçlar rapor edilmiş, çoğu çalışmada önemli bir etkinin olmadığı gösterilmiştir (84). Bu çalışmalar hipoparatiroidinin farklı nedenlerine sahip hastaları içermektedir, içlerinde bir kısmı CaSR aktive edici mutasyona sahip hastaları da içermektedir. Günde iki kez rhPTH verilmesi plazma kalsiyum düzeylerini günde bir kez verileden daha iyi kontrol etmiştir (85). Üç hasta (bu hastalardan ikisi geneleneksel tedaviye dirençlidir) rhPTH (1-34)'nın uzun dönem devamlı subkutan verilmesi ile başarıyla tedavi edilmiştir (86).

Theman ve ark. ve Diaz-Soto ve ark. rhPTH ile bir hastayı 13.5 yıl, diğer bir hastayı 5 yıl komplikasyon olmaksızın tedavi etmişlerdir (hastalardan biri CaSR aktive edici mutasyona bağlı kalıtsal hipoparatiroidili 6 yaşındaki kız hasta; diğer hasta refrakter hipoparatiroidili 53 yaşında bir kadın). rhPTH replasman tedavisi kemik turnoverında belirgin artışa ve aşırı mineralize kemik durumuna karşı koyan BMD'de azalmaya neden olur. Uzun dönem tedavide bu durum çok daha fizyolojik kemik metabolizmasına yol açabilir (81).

Hipoparatiroidide rhPTH (1-84) kullanım mantığı (rhPTH (1-34) karşıt olarak) bu hastalıkta gerçekte kayıp olan doğal hormonu yerine koymaktır. rhPTH (1-84)'ün etkin yarı ömrü rhPTH (1-34)'den daha uzundur, günde bir doz verilmesi etkindir. Erişkinlerde uzun dönemde etkin ve güvenilir olan uzun etki süreli rhPTH (1-84) mole-

külünün çocuklarda benzer etkili olup olmayacağı henüz netlik kazanmamıştır (87).

Sonuç olarak, hipoparatiroidi tedavisi zordur ve tüm hastalar için güvenli olduğu gösterilmiş bir tedavi yoktur. Hipoparatiroidinin optimal yönetimi hipokalsemiyi, hiperkalsiüriyi ve renal fonksiyonda bozulma riskini minimize etmeyi içermelidir. Akut hipokalsemide tedavi genellikle kolayken, kronik hipokalsemi çok zor bir tedavi problemi olarak kalır. Yaygın kabul edilen konsensuslar; 1) Hipoparatiroidi için en iyi replasman tedavisi aktif vitamin D analogları ile birlikte kalsiyum tuzlarıdır. Fakat, en iyi vitamin D analogu tavsiyesi hakkında fikir birliği yoktur. Aktif vitamin D analogları elde edilemiyorsa, kalsiferol (tercihen D₃) tavsiye edilir. Aktif vitamin D analogları ile tedavi edilen hastalara günlük 400-800 IU vitamin D takviyesi tavsiye edilir. Bu tavsiyenin mantığı vitamin D eksikliğinin kemik dışı etkileri kadar kemik üzerinde de olumsuz etkilerle ilişkili olmasıdır. Kalsiyum ve vitamin D analoglarıyla tedavi edilen hipoparatiroidili hastalarda hiperkalsiüri riski artar; hiperkalsiüri nefrokalsinosis, nefrolitiazis ve renal fonksiyonda bozulma için bir risk faktörüdür. Tiazid diüretikler (distal renal tübüler kalsiyum reabsorpsiyonunu arttırmak) bazen adjuvan tedavi olarak kullanılır. Renal USG yoluyla renal kalsifikasyon monitörizasyonu ve çok daha formal olarak kreatinin klirens ölçümü yapılabilir. Renal riskleri azaltmak için vitamin D analogları ve kalsiyum dozları serum kalsiyumunu tolere edilebilen en alt düzeyde tutacak şekilde azaltılmalıdır (80).

Kaynaklar

- Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009;374:145-158.
- Kruse K. (1995). Disorders of calcium and bone metabolism: in Charles Brook (ed): *Clinical Pediatric Endocrinology* (pp.735-778). London: Blackwell Science.
- Mallet E. Working Group on Calcium Metabolism: Primary hyperparathyroidism in neonates and childhood. The French experience (1984-2004). *Horm Res* 2008;69:180-188.
- Harman CR, van Heerden JA, Farley DR et al. Sporadic primary hyperparathyroidism in young patients: a separate disease entity? *Arch Surg* 1999;134:651-655.
- Loh KC, Duh QY, Shoback D, et al. Clinical profile of primary hyperparathyroidism in adolescents and young adults. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:435-443.
- Alagaratnam S, Kurzawinski TR. Aetiology, diagnosis and surgical treatment of primary hyperparathyroidism in children: New Trends. *Horm Res Paediatr* 2015;83:365-375.
- Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:508-515.
- Meier DE, Snyder WH, III, Dickson BA, et al. Parathyroid carcinoma in a child. *J Pediatr Surg* 1999;34:606-608.
- DeLellis RA, Mazzaglia P, Mangray S. Primary hyperparathyroidism: a current perspective. *Arch*

- Pathol Lab Med 2008;132:1251-1262.
10. Kandil E, Alabbas HH, Lum YW, et al. Familial isolated primary hyperparathyroidism with double adenoma. *South Med J* 2010;103:236-238.
 11. Kollars J, Zarroug AE, Heerden J, et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics* 2005;115:974-980.
 12. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, et al. Discriminative power of three indices of renal calcium excretion fort he distinction between familial hypocalcemic hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;69:713-720.
 13. Patel CN, Scarsbrook AF. Multimodality imaging in hyperparathyroidism. *Postgrad Med J* 2009;85:597-605.
 14. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack-BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:359-372.
 15. George J, Acharya SV, Bandgar TR, et al. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *Indian J Pediatr* 2010;77:175-178.
 16. Libansky P, Astl J, Adamek S, Nanka O, et al. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism in children: report of 10 cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:1177-1182.
 17. Alagaratnam S, Brain C, Spoudas HA, et al. Surgical treatment of children with hyperparathyroidism: single centre experience. *J Pediatr Surg* 2014;49:1539-1543.
 18. Patel CN, Salahudeen HM, Lansdown M, et al. Clinical utility of ultrasound and ^{99m}Tc sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Radiol* 2010;65:278-287.
 19. Waller S, Kurzawinski T, Spitz L, et al. Neonatal severe hyperparathyroidism: genotype/phenotype correlation and the use of pamidronate as rescue therapy. *Eur J Pediatr* 2004;163:589-594.
 20. Sagsak E, Savas Erdeve S, Keskin M, et al. The use of pamidronate for acute vitamin D intoxication, clinical experience with three cases. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015;28(5-6):709-712.
 21. Savas Erdeve S, Sagsak E, Keskin M, et al. Treatment experience and long-term follow-up data in two severe neonatal hyperparathyroidism cases. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29(9):1103-1110.
 22. Kurnaz E, Savas Erdeve S. Kalsiyum metabolizma bozuklukları. *Akelma Z, Pediatri* 2021 (614-620). Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.
 23. Stalberg P, Carling T. Familial parathyroid tumors: diagnosis and management. *World J Surg* 2009;33:2234-2243.
 24. Scholten A, Schreinemakers JM, Pieterman CR, et al. Evolution of surgical treatment of primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Endocr Pract* 2011;17:7-15.
 25. Landry CS, Waguespack SG, Perrier ND. Surgical management of nonmultiple endocrine neoplasia endocrinopathies: state-of-the-art review. *Surg Clin North Am* 2009;89:1069-1089.
 26. Augustine MM, Bravo PE, Zeiger MA. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2011;17(suppl 1):75-82.
 27. Lobe TE, Wright SK. The transaxillary, totally endoscopic approach for head and neck endocrine surgery in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2011;21:97-100.
 28. Gagner M. Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1996;83:875.
 29. Miccoli P, Bendinelli C, Conte M, et al. Endoscopic parathyroidectomy by a gasless approach. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 1998;8:189-194.
 30. Westra WH, Pritchett DD, Udelsman R. Intraoperative confirmation of parathyroid tissue during parathyroid exploration: a retrospective evaluation of the frozen section. *Am J Surg Pathol* 1998;22:538-544.
 31. Nussbaum SR, Thompson AR, Hutcheson KA, et al. Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. *Surgery* 1988;104:1121-1127.
 32. Carter AB, Howanitz PJ. Intraoperative testing for parathyroid hormone: a comprehensive review of the use of the assay and the relevant literature. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:1424-1442.
 33. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(6):2284-2299.
 34. Hannan FM, Babinsky VN, Thakker RV. Disorders of the calcium-sensing receptor and partner proteins: insights into the molecular basis of calcium homeostasis. *J Mol Endocrinol* 2016;57(3):R127-R142.
 35. Silva BC, Bilezikian JP. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Curr Opin Pharmacol* 2015;22:41-50.
 36. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17080.
 37. Hannan FM, Thakker RV. Investigating hypocalcaemia. *BMJ* 2013;346:f2213.
 38. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(6):1-15.
 39. Siraj N, Hakami Y, Khan A. Medical hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;47(4):797-808.
 40. Nair KS, Holdaway IM, Evans MC, et al. Influence of magnesium on the secretion and action of parathyroid hormone. *J Endocrinol Invest* 1979;2(3):267-270.
 41. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(6):2284-2299.
 42. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17080.
 43. Kazzaure HS, Sosa JA. Surgical hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;47(4):783-796.
 44. Halperin I, Nubiola A, Vendrell J, et al. Late-onset hypocalcaemia appearing years after thyroid surgery. *J Endocrinol Invest* 1989;12(6):419-420.
 45. Cho JN, Park WS, Min SY. Predi-

- ctors and risk factors of hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Int J Surg* 2016;34:47-52.
46. Kim JH, Shin YL, Yang S, et al. Diverse genetic aetiologies and clinical outcomes of paediatric hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;83(6):790-796.
 47. Weinzimer SA. Endocrine aspects of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med* 2001;3(1):19-22.
 48. Ferre EM, Rose SR, Rosenzweig SD, et al. Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *JCI Insight* 2016;1:e88782.
 49. Pearce SH, Williamson C, Kifor O, et al. A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor. *N Engl J Med* 1996;335(15):1115-1122.
 50. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, et al. Mutations affecting G-protein α subunit 11 in hypercalcemia and hypocalcemia. *N Engl J Med* 2013;368(26):2476-2486.
 51. Ali A, Christie PT, Grigorieva IV, et al. Functional characterization of GATA3 mutations causing the hypoparathyroidism-deafness-renal (HDR) dysplasia syndrome: insight into mechanisms of DNA binding by the GATA3 transcription factor. *Hum Mol Genet* 2007;16(3):265-275.
 52. El-Hattab AW, Adenisa AM, Jones J, et al. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab* 2015;116(1-2):4-12.
 53. Abraham MB, Li D, Tang D, et al. Short stature and hypoparathyroidism in a child with Kenny-Caffey syndrome type 2 due to a novel mutation in FAM111A gene. *Int J Pediatr Endocrinol* 2017;2017:1.
 54. Bowl MR, Mirczuk SM, Grigorieva IV, et al. Identification and characterization of novel parathyroid-specific transcription factor Glial Cells Missing Homolog B (GCMB) mutations in eight families with autosomal recessive hypoparathyroidism. *Hum Mol Genet* 2010;19(10):2028-2038.
 55. Bowl MR, Nesbit MA, Harding B, et al. An interstitial deletion-insertion involving chromosomes 2p25.3 and Xq27.1, near SOX3, causes X-linked recessive hypoparathyroidism. *J Clin Invest* 2005;115(10):2822-2831.
 56. Ertl Da, Sary S, Streubel B, et al. A novel homozygous mutation in the parathyroid hormone gene (PTH) in a girl with isolated hypoparathyroidism. *Bone* 2012;51(3):629-632.
 57. Han P, Trinidad BJ, Shi J. Hypocalcemia-induced seizure: demystifying the calcium paradox. *ASN Neuro* 2015;7(2).
 58. Hoffman E. The Chvostek sign; a clinical study. *Am J Surg* 1958;96(1):33-37.
 59. Fonseca OA, Calverley JR. Neurological manifestations of hypoparathyroidism. *Arch Intern Med* 1967;120(2):202-206.
 60. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(12):4507-4514.
 61. Goswami R, Millo T, Mishra S, et al. Expression of osteogenic molecules in the caudate nucleus and gray matter and their potential relevance for basal ganglia calcification in hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(5):1741-1748.
 62. Abe S, Tojo K, Ichida K, et al. A rare case of idiopathic hypoparathyroidism with varied neurological manifestations. *Intern Med* 1996;35(2):129-134.
 63. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. Postsurgical hypoparathyroidism-risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. *J Bone Miner Res* 2014;29(11):2504-2510.
 64. Aggarwal S, Kailash S, Sagar R, et al. Neuropsychological dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcification and serum total calcium. *Eur J Endocrinol* 2013;168(6):895-903.
 65. Peacock M. Hypoparathyroidism and the kidney. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;47(4):839-853.
 66. Rubin MR. Skeletal manifestations of hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;47(4):825-837.
 67. Rubin MR, Dempster DW, Sliney J Jr, et al. PTH(1-84) administration reverses abnormal bone-remodeling Dynamics and structure in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2011;26(11):2727-2736.
 68. Abugassa S, Nordenström J, Eriksson S, et al. Bone mineral density in patients with chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(6):1617-1621.
 69. Chen Q, Kaji H, Iu MF, et al. Effects of an excess and a deficiency of endogenous parathyroid hormone on volumetric bone mineral density and bone geometry determined by peripheral quantitative computed tomography in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(10):4655-4658.
 70. Chawla H, Saha S, Kandasamy D, et al. Vertebral fractures and bone mineral density in patients with idiopathic hypoparathyroidism on long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(1):251-258.
 71. Newman DB, Fidahusseini SS, Kashiwagi DT, et al. Reversible cardiac dysfunction associated with hypocalcemia: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Heart Fail Rev* 2014;19(2):199-205.
 72. Saha S, Gantyal SP, Aggarwal S, et al. Long-term outcome of cataract surgery in patients with idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with their calcemic status. *J Bone Miner Res* 2017;35(4):405-411.
 73. Chawla H, Saha S, Kandasamy D, et al. Vertebral fractures and bone mineral density in patients with idiopathic hypoparathyroidism on long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(1):251-258.
 74. Root AW, Diamond FB. (2014). Disorders of mineral homeostasis in children and adolescents hypocalcemia in children and adolescents. In: Sperling MA. *Pediatric Endocrinology*, fourth edition, (pp.734-755). Elsevier-Saunders, Philadelphia.
 75. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008;359:391-403.
 76. Bailie GR, Johnson CA. Comparative review of the pharmacokinetics of vitamin D analogues. *Semin*

- Dial 2002;15:352-357.
77. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008;88:582S-586S.
 78. Holick FH. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19:73-78.
 79. Kanis JA, Russell RGG. Rate of reversal of hypercalcaemia and hypercalciuria induced by vitamin D and its 1 α -hydroxylated derivatives. *Br Med J* 1977;1:78-81.
 80. Di Maio S, Soliman AT, De Sanctis V, et al. Current treatment of hypoparathyroidism: theory versus reality waiting guidelines for children and adolescents. *Acta Biomed* 2018;89:122-131.
 81. Cusano NE, Rubin MR, Bilezikian JP. Parathyroid hormone therapy for hypoparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29:47-55.
 82. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4214-4220.
 83. Vahle JL, Sato M, Long GC, et al. Skeletal changes in rats given Daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 2002;30:312-321.
 84. Sikjaer T, Rejnmark L, Mosekilde L. PTH treatment in hypoparathyroidism. *Curr Drug Saf* 2011;6:89-99.
 85. Winer KK, Zhang B, Shrader JA, et al. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:391-399.
 86. Linglart A, Rothenbuhler A, Gueorgieva I, et al. Long-term results of continuous subcutaneous recombinant PTH (1-34) infusion in children with refractory hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3308-3312.
 87. Sikjaer T, Amstrup AK, Rolighed L, et al. PTH (1-84) replacement therapy in hypoparathyroidism: a randomized controlled trial on pharmacokinetic and dynamic effects after 6 months of treatment. *J Bone Miner Res* 2013;28:2232-2243.

■ Ayşe Filiz YAVUZ¹

Giriş

Gebelik her ne kadar fizyolojik bir kadın hayatı dönemi de olsa, hormonların etkisi ile tüm sistemlerde değişiklikler meydana gelmektedir. Bu durum hem kadını hem fetüsü etkilemekte ve daha farklı boyutta ele alınmaktadır. Yapılacak tedavinin, görüntüleme yöntemlerinin seçimi de ayrıca başka önemli bir konuyu oluşturur.

Gebelik kadın için hormon yükü oluşturan bir durumdur. Dolayısı ile endokrin organ olan paratiroid hormonlarının az veya fazla çalışması ya da adenom ve malignite varlığında daha dikkatli tedavi ve takip gerekliliği ortaya çıkar. Paratiroid ile ilişkili hastalıklar gebelikte sık görülmemekle birlikte tanı konulamaması ve tedavi edilmemesi halinde maternal morbidite ve mortalite açısından ciddi bir risk teşkil edebilir(1).

Paratiroid hormonu (PTH) jinekolojide de önemli görev üstlenir. Osteoblastik aktivitede uyarıcı etki yapar. Gerekli durumlarda osteoporoz varlığında bu etkisi dolayısı ile kullanımı mümkündür.

Gebelikte Paratiroid Fizyolojisi

Gebelik ve laktasyon artmış kalsiyum (Ca) ihtiyacı ile (*fetal ihtiyaç ve emzirme sırasındaki kayıp*) seyreder. Diğer yandan Ca'un idrar yoluyla atılımında da artış olur. Bu yüzden gebelikte bu ihtiyacın iyi karşılanması gerekir. Gebelikte plazma hacminde artış olması dolayısı ile albumin seviyeleri azalır, buna bağlı olarak toplam Ca yoğunluğunda düşme meydana gelir. Serbest olan Ca yoğunluğunda çoğu zaman değişim görülmez. Gebelikte D vitamin seviyeleri artar. Barsaktan D vitamin aracılığı ile Ca emilimi iki katına çıkar(2).

Gebelikte annedeki Ca fetusa aktif transport ile taşınır. Miadına ulaşmış (37 ve üstü haftada) bir fetusta kemik mineralizasyonu için toplamda 25-30 gr Ca'a ihtiyaç vardır. Gebelik süresince serumdaki Ca'nın toplam miktarı doğumdan sonraki düzeylerin %8 altındadır. Bunun bir sebebi gebelikteki serum hacminin fizyolojik olarak artmasına bağlı olan dilüsyondur. Ayrıca fizyolojik hipalbuminemi ile de bu durum daha belirgin olarak meydana gelir.

¹ Prof. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD., afy60@hotmail.com

Kalsiyum için normalin üst sınırı 9.5 mg/dl dir. Ayrıca iyonize Ca seviyesi gebelik süresince çoğunlukla değişmez. Serumdaki fosfat ve fosforun böbrek tübüler emilimi de gebelik boyunca normal kalır. Anne serumundaki PTH seviyeleri hassas ölçümlerle bakıldığında gebeliğin ilk yarısında hafifçe düşerken (*gebelik öncesi dönemin % 20 si kadar*) gebelik ortasında normale döner (3).

Düşük Ca alan gebelerde insülin benzeri büyüme faktörü-1'in (İGF-1) annedeki Ca hemotazi ve kemik döngüsü üzerinde etkisi olduğu da belirtilmiştir(4).

Kalsitriolun kandaki düzeyleri gebelikte artan estrogen, plasental laktojen, PTH tarafından böbrekteki 1-alfa hidrosilaz etkinliğinin uyarılması, beraberinde plasentadan kalsitriol yapımı sonucunda, gebeliğin başlarında artmaktadır (5). Vitamin D bağlayan proteindeki artış da bu artışa katkı sağlar (6). Bir gün içinde idrarda Ca atılımı, gebelik boyunca artar ve doğumdan sonra düşer (3,7). Gebeliğe bağlı ortaya çıkan hipertansiyon muhtemelen serum 1,25(OH)₂D seviyelerindeki azalma ile de izah edilebilen, idrar yoluyla atılan Ca miktarının azalması ile birlikte seyrederek (8).

PTH bağlantılı protein (PTHrP) pek çok malign tümörde bulunur. Hiperkalsemiden sorumlu bir peptittir; gebeliğin erken döneminde artar. Gebeliğin tümünde ve postpartum dönemde venöz kanda tespit edilmiştir (9). Postpartum dönemde emzirmeye bağlı olarak miktarı değişebilir. Gebedeki PTHrP nin kaynağı hem fetal hem plasental olabilir (*plasenta, amnion, desidua, fetal paratiroid bezler, meme, umbilikal kordon*). PTHrP plasental kalsiyum transportunda rol oynar ve gebelik sırasında anne iskeletinin korunmasında görev üstlenir. Çünkü PTHrP'nin karboksil terminal bölümünün -osteokalsin- osteoklastik kemik rezorpsiyonunu engellediği gösterilmiştir (10, 11). PTHrP annedeki Ca'un süte transferinde etkili olabilir (11-14).

Serum kalsitonin düzeyleri gebelik boyunca ve doğumdan sonra daha yüksek bulunmuştur. Hastaların % 20 sinde gebe olmayan normal kadınlara göre daha fazla bulunur (15). Kalsitoninin kaynağı tiroid C hücreleri, meme ve plasentadır.

Anne iskeletini aşırı Ca emiliminden korumasına rağmen gebelikteki etkisi net olarak bilinmemektedir (16).

Osteokalsin, osteoblastlardan salgılanır, kemik büyümesi - yeniden yapılanması- ile ilgili bir proteindir. Gebeliğin ortadaki üç aylık döneminde az miktarda düşer ve doğumdan sonra yine yükselir (3, 17). Kemik rezorbe eden etkenler ise gebelik süresince artar, son aylarda normalin iki katına çıkar. Bunun anlamı anne Ca'unun fetusa taşınması ile ilgili olmasıdır.

Doğumdan sonra idrardaki Ca atılımı düşer. İyonize serum Ca'u normal düzeyde kalır; top-lamdaki Ca, 1,25(OH)₂D, serum PTH gebelikten önceki seviyelerine döner. 1,25(OH)₂D miktarındaki normale geliş sonucunda, barsaklardan Ca emilimi gebelik öncesi seviyelerine döner(10).

Diğer taraftan magnezyum da gebelikte önemli fonksiyonlara sahiptir. Bu mineralin emilim, atılım ve kullanımında PTH'nın önemli görevi vardır.

Gebelik sürecinde annede ve fetusta, doğum sonrası yenidoğanda Ca metabolizmasındaki ve Ca metabolizmasını etkileyen hormon seviyelerindeki değişiklikler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Hormon Seviyeleri:

1997 yılında, prospektif longitudinal bir çalışmada gebe olan 40 kadın, postpartum 6. haftada olan 18 kadın ve gebe olmayan 280 kadın üzerinde PTH seviyeleri incelenmiştir. Gebe olmayanda 8-11 pg/ml; birinci trimesterde 10-15 pg/ml; ikinci trimesterde 18-25 pg/ml; üçüncü trimesterde 9-26 pg/ml olarak ölçülmüştür (18). Paratiroid hormon ile ilişkili protein, yine birinci, ikinci ve üçüncü trimesterde sırasıyla 0.7-0.9 pg/ml; 1.8-2.2 pg/ml ve 2.5-2.8 pg/ml olarak bulunmuştur (18). Ancak bu değerler kullanılan kit ve yöntem ile çalışılan topluluk özelliklerine göre farklılık gösterebilir.

Gebelikte Hiperparatiroidi

Hiperparatiroidizm (HPT) genellikle paratiroid adenomlarından ortaya çıkmakla birlikte etyolojide hiperplazi ve karsinomun da yer alır.

Tablo 1: Anne, fetus ve yenidoğanda kalsiyum üzerine etkili mineral ve hormon seviyelerindeki değişiklikler

Mineral ve hormonlar	Anne	Fetus	Yenidoğan
Toplam kalsiyum	Düşük	Yüksek	Azalır
İyonize kalsiyum	Düşük, normal	Yüksek	Azalır
Magnezyum	Düşük, normal	Yüksek, normal	Azalır
Fosfor	Düşük	Yüksek	Artar
PTH	Düşük	Düşük	Artar
Kalsitonin	Normal, yüksek	Yüksek	Azalır
25(OH)D	Değişken	Değişken	Değişken
1,25(OH)2D	Yüksek	Düşük	Artar
PTHrP	Yüksek	Yüksek	Belli değil

Gebelikteki hiperparatiroidizmin en sık görülen sebebi tek bir paratiroid adenomudur (yaklaşık %80). Dört bezin birden hiperplazisi ancak %15 vakada görülür. Vakaların %3'ünde ise birden fazla adenom tespit edilmiştir. Şüphe edildiği zaman araştırılması gerekmele beraber her zaman etyoloji bulunamaz.

Ektopik paratiroid hormon üretimi ve paratiroid kanseri olguları da nadir olarak gebelikte bildirilmiştir (19).

Schnatz ve Thaxton 2005'deki derlemelerinde 200'den fazla olguda gebelikte hiperparatiroidinin komplike olduğunu yayınlamışlardır (20).

İnsidans

Primer hiperparatiroidizm diyabet ve tiroid hastalığından sonra görülen 3. sıklıktaki endokrin bozukluktur. Doğurganlık döneminde 100.000 kadında 8 civarında, yani oldukça azdır.

Gebelikteki insidansı tam belli değildir. Oldukça nadir görülür. Vakalar olgu bazında tespit edilmektedir. Taramalarda genellikle semptomu olmayan vakalar bulunmaktadır. Bunların serum Ca düzeyleri hafif yüksek çıkar. Gebelikte serum Ca düzey ölçümünü gerektirecek durum azdır. Bu yüzden farkedilmesi zor olur.

Klinik

Primer HPT asemptomatik seyredebilir. Asemptomatik vakaların oranı % 20-25 arasındadır.

Klinik belirtiler tanı koyulmuş hastaların % 80'inde vardır; bulantı, kusma, anoreksi, halsizlik, yorgunluk, letarji, baş ağrısı, ajitasyon, emosyonel labilite, konfüzyon, uygunsuz davranışlar, mental semptomlar vardır. Susuzluk, kabızlık, depresyon olabilir. Ancak bunlar normal gebelikte de olabileceği için hastalık gözden kaçabilir.

Diğer taraftan böbrek taşı, kemik hastalıkları, hipertansiyon ve akut pankreatite de rastlanmıştır (21,22).

Gebelikte ortaya çıkan akut pankreatit ayırıcı tanısında akla gelmelidir. Primer HPT'li kadınların %13'ünde akut pankreatit bulunmuştur. Bu oran gebe olmayanlarda %1.5, normal gebelerde %1'den daha düşüktür (23). Bu durumda anne ve bebek mortalitesinde artış görülür. Primiparlarda multiparlardan daha yüksektir. Pankreatit ve HPT en fazla son üç ayda görülür. İlk üç ayda ise hiperemezisi (HEG) taklit edebilir. İnatçı HEG vakalarında serum Ca düzeyine bakılarak HPT araştırılmalıdır.

HPT'nin nadir bir komplikasyonu hiperkalsemik krizdir ve şiddetli bulantı kusma, yaygın güçsüzlük, mental değişiklikler, şiddetli dehidratasyon ile seyredir. Tansiyon yükselebilir ve preeklampsi (PE) ile karışabilir. Serum Ca düzeyi 14 mg/dL'nin üzerindedir. Hipokalsemi ve serum kreatininde yükselme daima görülür. Hemen tanı koyulamazsa üremi, koma ve ölüm ortaya çıkabilir.

HPT gebelikte kemik bulguları da yapabilir; aşırı kas ağrısı, güçsüzlük görülebilir. Radyolojik görüntüleme kemik demineralizasyon bulguları tespit edilebilir.

Gebelik Üzerine Etkileri

Gebelikte fetusa gereken Ca ve idrardan Ca atılımının artması dolayısı ile Ca ihtiyacı artmaktadır; dolayısı ile hiperparatiroidi kliniği gebelik sırasında düzelme gösterebilir.

Asemptomatik seyretse dahi hiperparatiroidinin gebelik ve fetüs üzerine etkileri olduğu bilinmektedir. Gebelik döneminde düşük ve fetal gelişme geriliği risklerini arttırmaktadır (24).

İntrauterin dönemde fetal ölüm, erken doğum eyleminde artış olduğu da görülmektedir (25). Yenidoğan ölümünde önemli bir sebep yenidoğan hipokalsemidir(26).

Ayrıca paratiroid adenomlarının varlığının hiperparatiroidi ve hiperkalsemiyi tetiklemesi yönüyle, preeklampsi açısından risk faktörü olup olmadığı araştırılmış (preeklampsi insidansı % 25) ve istatistik olarak anlamlı bir artış tespit edilmiştir (27).

Annedeki risklerin bilhassa doğum sonrası dönemde ortaya çıkan hiperkalsemik kriz ve akut pankreatit sebebiyle olduğu görülmüştür.

Bebekteki risk ise annedeki yüksek kan Ca seviyelerine bağlı olan fetal PTH baskılanmasının yol açtığı hipokalsemi ve tetanidir. Gerçekten de bir çok maternal hiperparatiroidizm vakasında teşhis retrospektif olarak koyulur. Yenidoğanda ortaya çıkan tetani epizotları sonrası akla gelir ve tanı alır.

Yenidoğana Etkileri

Normalde kordon kanındaki Ca düzeyleri, annedeki düzeylerden yüksektir. Anne hiperparatiroidisinde serum Ca düzeyleri anormal olarak yükselir ve daha sonra fetal paratiroid fonksiyonunu baskılar. Bu nedenle doğum sonrası bu yeni doğanlarda Ca düzeyleri hızla azalır ve yeni doğanların % 15 ile % 25 inde şiddetli tetanili veya tetanisiz hipokalsemi gelişir(28).

Neonatal hipoparatiroidi annedeki hiperparatiroidiye bağlı oluşur ve genellikle geçici olup Ca ve kalsitriol ile tedavi edilmelidir. Kalsitriol preterm bebeklerin barsağında vitamin D reseptör ekspresyonlarının düşük olması nedeniyle etkisiz kalabilmektedir(26). Yenidoğan tetanisi veya nöbetleri annede hiperparatiroidiyi araştırmak için uyarıda bulunabilir (29, 30).

Tanı

Tanı, yüksek PTH seviyeleri ve dirençli serum hiperkalsemisinin varlığı ile koyulur. Ca'un 9,5 mg/dL seviyesinin üzerinde olduğu durumlarda bu tanı akla gelmelidir. 12.0 mg/dL ve üstündeki değerler ise şiddetli hiperkalsemi anlamı taşır. Primer HPT'li gebe kadınların yarısında serum fosforu azalır. Tanı için 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımına bakılabilir. Normal gebeliktekinden daha fazla hiperkalsiüri vardır.

Gebelikte ihtiyaç arttığından hiperkalsemi maskelenebilir ve teşhis zor olabilir. Görünüşte normal olan toplam serum Ca, gebelikteki düşük albumin seviyesi düzeltildikten sonra hesaplandığı zaman yüksek olarak bulunabilir.

Bazen ultrasonografi (USG) paratiroid adenomlarını gösterebilir. Gebelikteki en emniyetli yöntem USG'dir. Ancak paratiroid adenomu-patolojisinin tespitinde çok güvenilir sonuç vermez. Tiroid glandının görüntüsü, teşhisi zorlaştırır.

İzotop çalışmaları gebelikte kontrendikedir. Fakat doğru sonuç verme açısından değeri vardır. Adenomun tek tedavisi cerrahi olduğu için eğer gerekliyse riskler dikkate alınıp değerlendirildikten sonra, hastayla da paylaşılarak Tc-99m sintigrafisi kullanılabilir (31).

Genellikle hiperplazi ve adenomlar, boyun cerrahi eksplorasyonu yapıncaya kadar saptanmazlar.

Paratiroid kanseri, HPT'nin en nadir sebeplerindendir. Serum Ca düzeyleri çok daha yüksektir. Perinatal mortalite ve morbidite belirgindir. Serum Ca düzeylerinin 13 mg/dl üzerinde olduğu ve boyunda palpe edilebilen bir kitle varlığında akla paratiroid kanseri gelmelidir. Aksine hafif hiperkalsemi ve boyun kitlesi varlığında ise se-

bep tiroid nodülüdür. Paratiroid kanserinin diğer bir karakteristik bulgusu ise yoğun hidrasyon ve diüretik tedavisi gibi yaygın uygulanan tedavilere kötü cevap vermesidir. Tek etkili tedavisi cerrahidir.

Takip-Tedavi

Eğer gebelik öncesinde teşhis edilirse tedavi cerrahidir ve en etkili yoldur. İlmli veya asemptomatik ise konservatif yaklaşılabilir(26). Anneye gebelikte sıvı alımını artırması, gerek duyulursa düşük kalsiyumlu (hiperkalsemiye yönelik) bir diyet ve ağızdan fosfat kullanması önerilmektedir. İnorganik fosfor şeklinde oral fosfat 1.5-2.5 g/ gün olarak hiperkalseminin tedavisinde olumlu sonuç verir. (32). Vitamin D ve A, aminofilin ve tiyazid türü diüretiklerin kullanımından, gebelerde sık olan üriner enfeksiyonlardan kaçınılmalıdır. Cerrahi tedavi sonrasında serum Ca günde 4 kez kontrol edilmelidir. Ameliyat sonrası Ca seviyesi düşük çıkarsa kalsiyum glukonat ile tedavi desteklenebilir.

Ca'un serumdaki miktarı tehlikeli seviyelere çıkar ve mental semptomlar (küntlük) görülürse bu kadınların acil tedaviye alınması gerekir. Saatlilik idrar atılımını 150 mL/saat üzerine çıkaracak şekilde diürezisi artırmak için İV normal salin başlanır. Böbrekte tübüler Ca geri emilimini önlemek için alışılmış dozlarda furosemid verilir. Hipokalemi ve hipomagnezemiye önlemek için dikkatli olunmalıdır.

Asemptomatik olanlarda fetal problemler genellikle görülmez. Semptomatik olanlarda yenidoğan komplikasyonları daha belirgindir. Kan Ca seviyesi 11 mg/dL üstünde olan gebelerde cerrahi endikasyonu düşünülmesi uygun olur. Cerrahi ikinci üç aylık dönemde daha uygundur. Son üç ay beklenirse fetal komplikasyon oranı % 50'lere çıkabilmektedir.

Hayati tehlikeye sahip komplikasyonlar serum kalsiyum düzeyleri 14 mg/dL ve üzerindeyken ortaya çıkar. Bulantı, kusma, tremor, dehidratasyon, mental durum değişikliği ile kendini gösterir(33).

28 haftadan sonra tanı koyulmuş olanlarda tedavi stratejisi belli değildir. Klinik duruma göre

karar verilmelidir. Bu haftalardan sonra ameliyata alınan hastalarda anne ve bebek morbidite-mortalite oranı düşük bulunmuştur.

Son üç ayda yapılan elektif boyun diseksiyonu gebelikte sıkıntı çıkarmamıştır(20, 34, 35).

Semptomatik ise gebelikte dahi cerrahi yapılabilir. Gebelik döneminde paratiroid cerrahisi-ne, hem anne hem de fetus açısından fayda/zarar oranı düşünülerek karar verilmesi gerekmektedir. Gebeliğin 23. haftasında mediastenden sternotomi ile çıkarılan bir adenom vakası da literatürde mevcuttur (36). Paratiroid cerrahilerinin genellikle yenidoğan açısından olası riskler göz önünde bulundurularak ertelenmeyip, gebelik döneminde yapılması önerilmektedir(37). Yapılan çalışmalarda cerrahi tedavinin konservatif yaklaşıma göre daha az risk ve daha iyi fetal sonuçlara sahip olduğu tespit edilmiştir(38).

Cerrahi tedavi ile fetal ve yenidoğan morbiditesi azalır. Postpartum paratiroid krizi de engellenebilir (26).

Takip sırasında gebelerde plazma Ca düzeylerinin sık olarak ölçülmesi uygundur; ancak yine de cerrahi tedavi ihtiyacı doğabilir (39).

Gebelik ve Lohusalıkta Diğer Hiperkalsemi Sebepleri

Primer HPT gebelikte en sık hiperkalsemi nedeni olmakla birlikte diğer nedenler de akılda bulundurulmalıdır.

Nadir sebepler: Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH); hipoparatiroidizmde postpartum hiperkalsemi; PTHrP'nin uyardığı hiperkalsemi.

Gebeliğe bağlı olmayan diğer nedenler: Malignite, endokrin olarak tirotoksikoz ve adrenal yetmezlik, aşırı dozda A veya D vitamin alımı, lityum veya tiazid grubu diüretik alımı, sarkoidoz / histoplazmozis / koksidiyomikoz gibi granüloamatöz hastalıklar, süt alkali sendromu, akut ve kronik renal yetmezlik, total parenteral nutrisyon.

FHH olan annelerin yenidoğanlarında farklı klinik bulgular görünebilir. Anne sadece taşıyıcı ise bebekte asemptomatik hiperkalsemi olabilir. Anne FHH hastası ise bebekte şiddetli hipokalsemi olabilir. Bu bebeklerde hipokalsemi şiddetli

olsa bile PTH seviyeleri birkaç hafta sonra normale dönebilir. Ya da FHH açısından homozigot olan çocukta şiddetli yenidoğan hiperkalsemisi görülür. Bazı bebeklerde cerrahi tedavi yapılması bile gerekebilir.

Gebelikte Hipoparatiroidi

Hipoparatiroidizmin en sık sebebi % 0.2 – 3.5 oranında görülen paratiroid bezlerinin, tiroid veya paratiroid cerrahisi sonrası zedelenmesidir. Çoğu ameliyattan sonra geçici olarak meydana çıkar. İdiyopatik olanlar oldukça nadirdir ve diğer otoimmün endokrin hastalıklarla beraber görülebilir. Total tiroidektomi sonrası yapılan incelemelerde %7 oranında hipoparatiroidi görüldüğü de belirtilmiştir (40).

Gebelikte $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ve PTHrP'in artması PTH baskılanması ile sonuçlanır. Barsaklardan Ca emilimi ve plasentadan vitamin D üretimi artar. Dolayısı ile hipoparatiroidizimli kişilerde gebeliğinin ikinci yarısında Ca ve aktif vitamin D ihtiyacı azalır. Hipokalsemik bulgular da gebelik ilerledikçe kısmen azalabilir.

Gebelik döneminde ayrıca plasentadan salgılanan PTHrP etkisiyle ortaya çıkan hormon rezistansı durumu sonucu psödohipoparatiroidizm de meydana gelebilir (41). Bu yalancı hipoparatiroidizm durumuna gebelikte oldukça nadir rastlanır.

Klinik

Hipokalsemi yüz kaslarının spazmı, kas krampları ve dudak, dil, parmaklar ve ayağın parestezisine neden olabilir. Tetani ve konvülsiyon gelişimi görülebilir.

Klinikte hissizlik, irritabilite olabilir. Karpopedal spazm, laringeal stridor, dispne olabilir. Depresyon bulguları, mental bulgular, hafıza zayıflığı olabilir. İdiyopatik olanlarda daha ağır farklı bulgular görülebilir. Fasial sinir üzerine vurulunca ortaya çıkan dudak çekilmesi ve seğirmeler Chvostek's bulgusu olarak adlandırılır ve çoğu hastada görülür. Normal hastalarda bu bulgunun görülme oranı % 10'dur. Ayrıca ele gelen kan akımının azaltılması ile (tansiyon aletinin man-

şonunun sıkılması ile) karpopedal spazm olarak ellerde kasılma bulgusu ise Trousseau olarak adlandırılır.

Tanı

Hipoparatiroidide serum serbest Ca ve PTH seviyesi düşüktür. Kandaki fosfat seviyeleri yüksek çıkar.

Takip ve Tedavi

Tedavi gebe olmayanlar gibidir. Hipoparatiroidizmin tedavisi genellikle vitamin D desteği ve yüksek Ca desteği içeren diyetdir (42). Uygun tedavi edilmemiş hipoparatiroidizm erken doğum, düşük ve ölü doğum oranlarını arttırabilmektedir.

Tedavide oral Ca ve vitamin D verilir. Gebelikte vitamin D dozunu 2-3 kat artırmak gerekebilir. Aylık takip ile kan seviyeleri kontrol edilmelidir. Serum Ca düzeyleri tedavi takibinde önemlidir. Gebelik sırasında Ca düzeyleri düzeltilmiş olarak ölçülmeli ve normal sınırlar içinde tutulmaya çalışılmalıdır. Gebelikte barsaktan Ca emilimi artar, ancak fetusun Ca ihtiyacı artığı için ilave Ca takviyesi gerekir. Ayda bir kez kan Ca seviyesinin ölçülmesi uygun görülmüştür (21, 26).

Vitamin D en iyi alfacalcidol veya kalsitriol olarak verilir. Her ikisinin de yarılanma ömrü kısadır. Maternal Ca seviyelerine göre dozun titrasyonu yapılır.

Gebelikte 1-3 µg/gün kalsitriol, 1.2 g/gün Ca dozu uygundur. Bölünmüş dozlar halinde vitamin D verilirse iyi olur.

Aşırı vitamin D tedavisi, annede hiperkalsemi ve fetal kemiklerde aşırı mineralizasyona neden olabilir.

Vitamin D dozu doğumdan sonra azaltılmalı veya takviye yapılmamalıdır.

Hipoparatiroidinin Gebeliğe Etkisi

İyi tedavi yapılmazsa intrauterin ölüm, düşük, doğum sonrası yenidoğan ölümü oranları artmaktadır (43).

İkinci üç ayda, hipoparatiroidizme maruz kalan süre arttıkça fetal hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidizm, kemik demineralizasyonu,

subperiostal kemik rezorbsiyonu, uzun kemiklerde eğrilik, osteitis fibroza sistika ve ekstremitelerde kosta deformiteleri ve neonatal rikets riski artar.

Kronik hipokalsemik annelerin, neonatal dönemde multiple kemik kırıkları ile sonuçlanan iskelet demineralizasyonlu fetusları olabilir (44).

Maternal hipokalsemi ilk olarak neonatal hipokalsemik krizler sonucunda teşhis edilebilir.

Sonuçta insidansı az olmakla beraber gebelikteki paratiroid bezi patolojilerinde fetal ve maternal mortalite ile morbidite artabileceğinden dikkatli olunmalı ve Tablo'2 deki 2022 yılı önerileri dikkate alınmalıdır (45).

Tablo 2: Gebelik öncesi, gebelik ve lohusalıkta hiperparatiroidi ve hipoparatiroidi için 2022 yılına ait önerilerin özeti (45)		
	Primer HPT	Hipoparatiroidi
Gebelik öncesinde anne	Kalsiyum konsantrasyonu normale dönüncüye ve uygun cerrahi yapıncaya kadar gebelikten kaçınmalıdır.	Vitamin D ve kalsiyum seviyelerinin gebelik sırasında muhtemel değışimleri için sık takip yapılması gerektiği konusunda bilgilendirilmelidir.
Gebelikte anne	Cerrahi yapılabilir. İkinci trimesterde önerilir. Özellikle albumin bağı kalsiyum değeri >2.85 mmol/L (11.42 mg/dL) ve /veya >0.25 mmol/L (>1 mg/dL) ULN ve /veya iyonize kalsiyum >1.45 mmol/L (>5.81 mg/dL) Her 4-8 haftada bir takip	Kalsiyum ve vitamin D desteği yanısıra aktif vitamin D tedavisi kullanılabilir. Amaç, iyonize ve /veya albumine bağı kalsiyum seviyelerinin referans sınırlarının alt sınırında tutmaktır.
Emzirmede anne	Her 4-8 haftada bir takip Cerrahi gerekiyorsa doğumdan bir kaç hafta sonra yapılabilir.	Doğumdan sonraki ilk bir ay içinde ve sonraki dönemde 4 haftada bir takip
Yenidoğan	Hayatın ilk 1-2 haftasında iki günde bir iyonize kalsiyumu ölçmek gerekir. Hipokalsemi varsa aktif vitamin D tedavisi düşünülür	Hayatın ilk haftasında iki günde bir iyonize kalsiyum ölçülmelidir.

HPT: Hiperparatiroidizm; ULN: Normalin üst sınırı

Kaynaklar

- Parkes I, Schenker JG, Shufaro Y. Parathyroid and calcium metabolism disorders during pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2013 Jun;29(6):515-9. doi: 10.3109/09513590.2012.754880. Epub 2013 Jan 25. PMID: 23350730
- Haig D. Evolutionary conflict in pregnancy and calcium metabolism a review: *Placenta.* 2004;25(suppl A): S10-S15
- Dahlman T, Sjöberg HE, Bucht E: Calcium homeostasis in normal pregnancy and puerperium: A longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1994; 73(5): 393-8
- Vargas Zapata CL, Donangelo CM, Woodhouse LR, et al. Calcium homeostasis during pregnancy and lactation in Brazilian women with low calcium intake o longitudinal study. *Am J. Clin Nutr.* 2004; 80:417-
- Seki K, Makimura N, Mitsui C et al: Calcium regulating hormones and osteocalcin levels during pregnancy: A longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 164: 1248-
- Seely EW, Brown EM, De Maggio DM, et al: A prospective study of calciotropic hormones in pregnancy and postpartum reciprocal changes in serum intact parathyroid hormone and 1,25 dihydroxyvitamin D. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 176: 214-
- Gertner JM, Coustan DR, Kliger AS, et al. Pregnancy as a state of physiologic absorptive hypercalciuria *Am. J. Med.* 1986; 81:451-
- Frenkl Y, Barkai G, Mashiach S et al. Hypocalciuria of preeclampsia is independent of parathyroid hormone level. *Obstet Gynecol.* 1991;

- 77: 689-
9. Hirota Y, Anai T, Miyakawa I: Parathyroid hormone related protein levels in maternal and cord blood. *Am J Obstet Gynecol.*1997; 177: 702-
 10. Kovacs CS, Fulethan G: Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation . *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006; 35:21-
 11. Cornish J, Callon KE, Nicholson GC, Reid JR: Parathyroid hormone related protein(107-139) inhibits bone resorptoin in vivo. *Endocrinology.* 1997; 138: 1299-
 12. Grill V, Hillary J, Ho PMW, et al: Parathyroid hormone related protein: A possible endocrine function in lactation . *Clin Endocrinol.*1992; 37: 405-
 13. Van Houten JN, Dann P, Stewart AF, et al: Mammary-specific deletion of parathyroid hormone-related protein preserves bone mass during lactation. *J. Clin Invest.* 2003; 112: 1429-
 14. Van Houten J, Dann P, Mc Geoch G, et al: The calcium -sensing receptor regulates mammary gland parathyroid hormone-related protein production and calcium transport. *J. Clin Invest.* 2004; 113: 5998-
 15. Samaan NA, Anderson GD, Adam-Mayne ME: Immunoreactive calcitonin in the mother, neonate, child and adult. *Am J Obstet Gynecol.* 1975; 121: 622-
 16. Kovacs CS, Kronenberg HM: Maternal fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium and lactation. *Endocr Rev.* 1997; 18: 832-
 17. Gallacher SJ, Fraser WD, Owens OJ, et al.: Changes in calciotropic hormones and biochemical markers of bone turnover in normal human pregnancy. *Eur J, Endocrinol.*1994; 131: 369-
 18. Ardawi MSM, Nasrat H, Ba'Aqueel HS: Calcium-regulating hormones and parathyroid hormone-related peptide in normal human pregnancy and postpartum : a longitudinal study. *Eur J.Endocrinol.*1997; 137: 402-
 19. Montoro MN, Paler RJ, Goodwin TM et al: Parathyroid carcinoma during pregnancy. *Obstet Gynecol.*2000; 96: 841-
 20. Schnatz PF, Thaxton S: Parathyroidectomy in the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.*2005; 60: 672-
 21. Cooper MS: Disorders of calcium metabolism and parathyroid disease . *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol.*2011; 25: 925-
 22. Dahan M, Chang RJ: Pancreatitis secondary to hyperparathyroidism during pregnancy. *Obstet Gynecol.*2001; 98: 923-
 23. Corlett RC, Mishell DR: Pancreatitis in pregnancy. *Am. J Obstet Gynecol.*1972; 113: 281-
 24. Davis C, Nippita T. Hyperparathyroidism in pregnancy. *BMJ Case Rep.* 2020 Feb 16;13(2):e232653. doi: 10.1136/bcr-2019-232653. PMID: 32066577; PMCID: PMC7046386.
 25. Shangold MM, Dor N, Welt SI, et al: Hyperparathyroidism and pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv.*1982; 37: 217-
 26. Kovacs CS: Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation . *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011; 40:795-.
 27. Hultin H, Hellman P, Lundgren E, Olovsson M, Ekblom A, Rastad J, Montgomery SM. Association of parathyroid adenoma and pregnancy with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Sep;94(9):3394-9. doi: 10.1210/jc.2009-0012. Epub 2009 Jun 16. PMID: 19531594.
 28. Molitch ME: Pituitary, throid, adrenal and parathyroid disorders. In Barton WM. Lindheimer MD (eds): *Medical Disorders During Pregnancy.*3rd ed. St.Louis, Mosby, 2000, p 101
 29. Beattie GC, Ravi NR, Lewis M et al. Rare presentation of maternal primary hyperparathyroidism *BMJ.*2000; 321: 223-
 30. Jaafar R, Boo NY, Rasat R et al: Neonatal seizures due to maternal primary hyperparathyroidism. Letters to the Editors. *J. Paediatr Child Health.*2004; 40: 329-
 31. Malheiro E, Chabbert-Buffet N, Talbot JN, Périé S. Hyperparathyroidism in pregnancy and ^{99m}Tc-MIBI scintigraphy. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2019 Nov;136(6):501-503. doi: 10.1016/j.anorl.2019.05.009. Epub 2019 Aug 1. PMID: 31378705.
 32. Montoro M, Collea JU, Mestman JH: Management of hyperparathyroidism in pregnancy with oral phosphate therapy. *Obstet Gynecol.*1980; 55: 431-
 33. Malekar-Raikar S, Sinnott B: Primary hyperparathyroidism in pregnancy –a rare case of life –threatening hypercalcemia: a case report and literature review. *Case Rep Endocrinol.* 2011; 520516:
 34. Graham EM, FreedmanLJ, Forouzan I: Intrauterine growth retardation in a woman with primary hyperparathyroidism. *J. Reprod Med.* 1998; 43:451-
 35. Kort KC, Schiller HJ, Numann PJ: hyperparathyroidism and pregnancy. *Am J Surg.*1999; 177: 66-
 36. Rooney DP, Traub AI, Russell CFJ et al: Cure of hyperparathyroidism in pregnancy by sternotomy and removal of a mediastinal parathyroid adenoma. *Postgrad Med.J.* 1998; 74:233-
 37. Owen RP, Chou KJ, Silver CE, Beilin Y, Tang JJ, Yanagisawa RT, Rinaldo A, Shaha AR, Ferlito A. Thyroid and parathyroid surgery in pregnancy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010 Dec;267(12):1825-35. doi: 10.1007/s00405-010-1390-0. Epub 2010 Sep 28. PMID: 20878196.
 38. Sandler ML, Ho R, Xing MH, Gidumal S, Spitzer H, Levy JC, Chai RL. Primary Hyperparathyroidism During Pregnancy Treated With Parathyroidectomy: A Systematic Review. *Laryngoscope.* 2021 Aug;131(8):1915-1921. doi: 10.1002/lary.29489. Epub 2021 Mar 10. PMID: 33751589.
 39. Leere JS, Vestergaard P. Calcium Metabolic Disorders in Pregnancy: Primary Hyperparathyroidism, Pregnancy-Induced Osteoporosis, and Vitamin D Deficiency in Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019 Sep;48(3):643-655. doi: 10.1016/j.ecl.2019.05.007. Epub 2019 Jun 14. PMID: 31345528.
 40. Shoback D. Hypoparathyroidism *NEJM.*2008; 359: 391-
 41. Kovacs CS. Calcium and Phosphate Metabolism and Related Disorders During Pregnancy and Lactation. 2021 Aug 1. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos

- G, de Herder WW, Dhatriya K, Dungan K, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905396.
42. Sullivan SA. Parathyroid Diseases. *Clin Obstet Gynecol.* 2019 Jun;62(2):347-358. doi: 10.1097/GRF.0000000000000447. PMID: 30921001.
43. Eastell R, Edmonds CJ, de Chazal RC, McFadyen IR. Prolonged hypoparathyroidism presenting eventually as second trimester abortion. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985 Oct 5;291(6500):955-6. doi: 10.1136/bmj.291.6500.955. PMID: 3929977; PMCID: PMC1417228.
44. Alikasifoglu A, Genç EN, Yalcin E, et al. Neonatal hyperparathyroidism due to maternal hypoparathyroidism and vitamin D deficiency; a cause of multiple bone fractures. *Clin Pediatr.*2005; 44: 267-
45. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A et al. European expert consensus on practical management of specific aspects of parathyroid disorders in the adults and in pregnancy: recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders (PARAT 2021). *Review. European Journal of Endocrinology.* 2022; 186:2, R33–R63

BÖLÜM 30

GERİATRİK HASTALARDA PARATIROID HASTALIKLARI

Kamile SILAY¹

Giriş

Yaşlılık zaman içerisinde her düzeyde ortaya çıkan yapısal ve işlevsel dönüşümle beraber bedensel, ruhsal ve sosyal alanlarda kademeli olarak azalmaya neden olan geri dönüşsüz fizyolojik bir süreçtir. Birçok hastalığa karşı artan duyarlılıkla ilişkili, ilerleyici ve büyük ölçüde öngörülebilir değişikliklerle karakterizedir. Yaşlanma, homojen olmayan bir süreçtir. Aksine, aynı kişideki organlar, genetik yapı, yaşam tarzı seçimleri ve çevresel maruziyetler dahil olmak üzere birçok faktörden etkilenen farklı oranlarda yaşlanır.

Paratiroid hormonu (PTH), kalsiyum ve fosfat homeostazını kontrol eden eden üç anahtar hormondan biridir; diğer ikisi 1,25-dihidroksivitamin D ve fibroblast büyüme faktörü 23'tür(1). Kalsitrofik hormon üretimi ve kalsiyum dengesi diğer sistem ve organlarda olduğu gibi yaşlanma ile ilişkili olarak zamanla azalır. İskelet kitlesi 20 yaşına kadar artar ve 35 yaşına kadar pik seviyede kalır, sonra sabit bir şekilde azalır(2). Paratiroid hormonu, vitamin D ve kalsiyum ise bu değişikliklere katkıda bulunur.

Yaşlı bireylerde serum PTH konsantrasyonu gençlere göre hafifçe yüksektir(3). Cinsiyet farkı olmaksızın 20-98 yaş arasında her dekat yaklaşık %5-6 arttığı söylenebilir(4). Bunun sebebi renal fonksiyonda yaşlanma ile meydana gelen azalmanın presipite ettiği fosfor retansiyonu ile beraber hafif vitamin D eksikliğine bağlı serum kalsiyum konsantrasyonunun azalması olabilir. Bununla beraber PTH seviyesi serum vitamin D, kalsiyum ve fosfor seviyelerinden ve azalmış glomerüler filtrasyondan bağımsızdır(5). PTH'daki bu artışın yaşlılarda paratiroid fonksiyonunu değerlendirmeyi etkileyebileceği akıld tutulmalıdır.

Hafif vitamin D yetmezliği yaşlılarda azalmış nutrisyonel alım ve azalmış güneş maruziyetine bağlı olarak sık karşımıza çıkar. Ayrıca endojen vitamin D absorpsiyonu ve ciltteki sentezi yaşlanma ile azalır. Böbreklerde 25-hidroksi vitamin D'nin 1,25-dihidroksi vitamin D'ye dönüşümü azalmıştır. Renal fonksiyon yaşlanma ile azalacağı için kreatin kleransı, glomerül filtrasyon hızı (GFR), fosfor atımı ve 1 alfa hidroksilaz aktivitesi etkilenir. 1 alfa hidroksilaz böbreklerde 25 hidroksi vitamin D'nin aktif metabolit olan 1,25-di-

¹ Doç. Dr., Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD., Geriatri BD., ksilay@ybu.edu.tr

hidroksi vitamin D'ye dönüşümüne yardımcı olur. 1,25-dihidroksi vitamin D düşünce vitamin D bağımlı kalsiyum absorpsiyonu azalır. Vücut kalsiyum ihtiyacını karşılamak için iskelet kemiklerine bağımlı hale gelir ve kemik döngüsü artar(5) Kadınlar ayrıca menopoza sonrası kemik kitlelerini daha yüksek oranda kaybederler. 52-77 yaş arası osteoporoz için taranan kadınlarda düşük 25 hidroksi vitamin D seviyesi, azalmış vertebra kemik yoğunluğu, düşük serum fosfor ve artmış PTH seviyeleri sekonder hiperparatiroidizmi düşündürür(5). PTH indirekt olarak osteoklastik aktiviteyi stimüle ederek kemik rezorpsiyonuna sebep olur, yaşa bağlı kemik kitle kaybında önemli bir rol oynar. Çalışmalar yaşlılar arasında düşme hikayesi olanların olmayanlara göre daha düşük vitamin D ve yüksek serum PTH seviyeleri olduğunu göstermiştir(6). Azalmış kemik mineral yoğunluğu, kötü beslenme ve düşük vitamin D seviyesi sık görülen yaşlı bireyler bunların sebep olduğu osteoporoz, düşmeler ve kırıklara yatkındır.

PTH fizyolojik kalsiyum seviyelerini renal, iskelet ve gastrointestinal sistem üzerine olan etkileri ile idame ettirir. İdrar kalsiyum atımını azaltırken fosfor atımını artırır. Böbreklerde 1 alfa hidroksilaz enzimini stimüle ederek 25 hidroksi vitamin D'den 1,25 dihidroksi vitamin D oluşumunu artırır. Direkt etki ile kemik rezervinden kalsiyum ve fosforu mobilize eder. Kısmen osteoblastları direkt stimüle ederek reseptör aktivator nükleer kapa B ligandını (RANKL) ekspres eder. RANKL osteoblastik kemik rezorpsiyonunu stimüle ederek kalsiyum ve fosfor salınımına sebep olur. 1,25 dihidroksivitamin D yolu ile intestinal kalsiyum ve fosfor absorpsiyonu artar. Kandaki kalsiyum seviyesi sıkı bir şekilde PTH ile kontrol edilir. Paratiroid kalsiyum algılayıcı reseptör (CaSR) ekstrasellüler kalsiyum seviyelerine cevap verir ve PTH salınımını düzenler. Hiperkalsemi CaSR'ü aktive ederek PTH sentez ve salınımını inhibe ederken hipokalsemi aktive eder(6).

Primer Hiperparatiroidizm

Primer hiperparatiroidizm (PHPT), PTH'nın hiperkalsemi, hipofosfatemi ve artan 1,25-di-

hidroksi vitamin D'ye uygunsuz olarak yüksek kaldığı durum olarak tanımlanır. Asemptomatik hiperparatiroidizm yüksek PTH ve hiperkalsemiye özgü klinik semptom ve bulguların olmadığı durumdur. Normokalsemik hiperparatiroidizm başka bir nedene bağlanmayan PTH yüksekliği ile birlikte normal kalsiyum düzeyi, düşük veya normal fosfor düzeyi olarak tanımlanır. Sekonder hiperparatiroidizm bu durumda ekarte edilmelidir(7).

PHPT yaşlı hastalarda sık karşımıza çıkar ve geriatristler için önemli bir tanıdır. Paratiroid adenom, difüz hiperplazi, multipl adenom ve nadiren paratiroid karsinom sonucu paratiroid bezlerde ortaya çıkan defekt sonucu PTH yükselir. Sekonder hiperparatiroidizm vitamin D yetmezliğinde ve kronik böbrek yetmezliğinde hipokalsemik uyarıya bağlı paratiroid stimülasyonu ile ortaya çıkar. Tersiyer hiperparatiroidizm ise son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda kronik sekonder hiperparatiroidizm sonucu oluşan otonom PTH hipersekresyonu ve hiperkalsemi ile karakterizedir.

PHPT insidansı 1000 kişide 1'dir(6). 65-74 yaş arasında pik insidansı yılda 100.000 kişide 3.2 olarak bildirilmiştir. Her iki cinsiyeti etkiler ama kadınlarda erkeklere oranla 2:1 daha fazladır. En sık menapoza sonrası ilk dekatta ortaya çıkar. Rutin kan tetkiklerinde serum kalsiyum düzeylerinin sık bakılması nedeniyle asemptomatik PHPT tanısı artmıştır. Yaşlı hastaların çok sayıda kronik hastalığının bulunması nedeni ile sık doktora gitmeleri asemptomatik ya da hafif semptomatik PHPT'in rutin tetkiklerde sık yakalanmasına ve prevalansının yıllar içinde artmasına neden olmuştur(6).

Vakaların çoğu sporadiktir. PHPT'nin %80-85'inden tek paratiroid adenomu, % 10- 15'inden paratiroid hiperplazisi, %2-3'ünden birden fazla paratiroid adenomu, %0.5-1'inden paratiroid karsinomu sorumludur(8). Geçmişte boyun iyonize radyasyon tedavisi görmek hiperparatiroidizm riskini artırır. Lityum tedavisi gören hastaların %10'nunda hiperkalsemi ve artmış PTH olabilir. Tiyazid diüretik kullananlarda hiperkalsemi gö-

rülebilir, ilacı kestikten 6 hafta sonra hala devam ediyorsa ilacın altta yatan PHPT’i ortaya çıkardığı düşünülür.

Semptom ve Bulgular

Rutin tetkiklerde hiperkalseminin erken tespit edilmesi nedeniyle %80’i henüz semptom ve bulgular ortaya çıkmadan yakalanır. Bununla beraber asemptomatik yaşlı hastalar eşlik eden vitamin D eksikliği nedeniyle azalmış fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesinin bozulması ile başvurabilirler(6).

Semptomatik hastalarda ise semptom ve bulgular halsizlik, yorgunluktan akut hiperkalsemik krize kadar geniş bir yelpazede yer alabilir. Semptomlar kalsiyum düzeyine ve hiperkalseminin gelişme hızına bağlı olarak değişebilir. PHPT yavaş geliştiği zaman hastalar hiperkalsemiye adapte olabilirler. Akut hiperkalsemik kriz nadir görülür. Ani başlangıçlı ve şiddetli gelişen hiperkalsemi ise konfüzyon ve letarjiye sebep olabilir. Bunun yanı sıra altta yatan malignite gibi alternatif tanıları da düşünülmelidir.

Anoreksi, bulantı, kusma, lokalize edilemeyen, müphem karın ağrısı, kabızlık, halsizlik, proksimal kas güçsüzlüğü, poliüri, polidipsi, konfüzyon, nefrolitiazis ve kırıklar görülebilir. Aşırı yükselmiş hiperkalsemi pankreatite neden olabilir. Bozulmuş kognitif fonksiyon, yakın dönem hafıza problemleri, anozmi, depresyon, letarji, koma görülebilir. Yaşlı hastalarda depresyon ve demans ayırıcı tanısında nadir olmakla beraber hiperkalsemi ve hiperparatiroidizm akılda tutulmalıdır(6). %20 nefrolitiazis gelişir. Böbrek taşı olanların %5’inde hiperkalsemi vardır. PTH proksimal renal tübüler asidoza neden olur, bikarbonat kaybını artırır ve hidrojen iyon atımını azaltır, aynı zamanda fosfor reabsorbsiyon eşiğini düşürür. Bu değişiklikler hiperkloremik metabolik asidoza sebep olur ve %30 hastada hipofosfatemisi gelişir. Nefrokalsinozis ve sonrasında GFR’de düşmeye sebep olur. Ciddi hiperkalsemide renal tübül antidiüretik hormona cevapsız hale geleceği için nefrojenik diabetes insipidusa sebep olabilir. Asemptomatik hastalar bile poliüri ve polidipsi dolayısıyla dehidratasyo-

na neden olabilecek idrar konsantre etme yeteneğinde defektlere sahip olabilirler. Dehidratasyon, azalmış böbrek perfüzyonu ve idrarda azalmış kalsiyum atımı dolayısıyla hiperkalseminin kötüleşmesine sebep olur. Geriatrik hastaların bazalde bulunan renal yetmezlikleri, oral alımın yaşlanma ile azalması ve üriner kayıpları kompanse etme yeteneklerinin azalması bu kısır döngüye daha yatkın hale gelmelerine sebep olur. O yüzden bu hasta grubunda hidrasyonun öneminin vurgulanması özellikle önemlidir(6).

Osteitis fibroza sistika ciddi ve uzamış hiperkalsemide görülürken artık daha az karşımıza çıkmaktadır. Daha sık olarak hastalar azalmış kemik mineral yoğunluğu ile karşımıza gelir. Kırık riski ciddi PHPT’de artmıştır. Bununla beraber hafif PHPT’de kırık riskinin kesin olmamakla beraber ön kolda artmış olma ihtimali vardır.

Diğer fizik muayene bulguları nadirdir. Yumuşak doku kalsifikasyonu, pseudogut veya kutanöz kalsifikasyonlar olabilir. Eklemlerde kalsiyum pirofosfat kristal depolanmasına bağlı pseudogut, kalsifik tendinit ve kondrokalsinozis görülebilir. Gözlerde kalsiyum fosfat kristalleri depolanırsa konjunktivit olabilir. Korneada bant keratopati görülebilir. Büyümüş paratiroid bezleri genellikle palpe edilemez. Nodül ele geliyorsa büyük ihtimal tiroide aittir. Nadiren hiperparatiroidizme eşlik eden ele gelen kitle paratiroid karsinoma işaret eder.

Tanı

PHPT tanısı için serum kalsiyumunun normal değerinin 0,1 mg/dl üzerinde olması ve serum intakt PTH düzeyinin laboratuvar normalinden yüksek, yüksek-normal veya hiperkalsemi ile uygun olmayacak düzeyde normal olması gerekir(7). PHPT değerlendirilmesinde serum kalsiyum, fosfor, alkaline fosfat, kan üre nitrojen, kreatin, 25 hidroksi vitamin D ve PTH seviyeleri ölçülmelidir. Kalsiyum ekstraselüler sıvıda albümine bağlanır, sadece %1’i serbest dolaşır. Albümin düzeylerinden etkileneneği için albümin düzeyine göre düzeltilmiş kalsiyum ölçülmesi gerekir. Geriatrik yaş grubunda akılda tutulması gereken bir diğer durum

manyetik rezonans görüntülemesinde kullanılan kontrast madde gadolinyumun kalsiyumun proteine bağlanmasını değiştirerek yalancı hipokalsemiye neden olabileceğidir. Sıklıkla ilk 12 saatte karşımıza çıkmakla beraber renal yetmezliği olan hastalarda daha uzun sürebilir(6)

Hiperkalsemi teyit edildiğinde PTH da beraberinde ölçülerek etiyoloji araştırılmalıdır. Artmış kalsiyum ve normalin üst sınırında ya da aşikar artmış PTH varlığında PHPT düşünülmelidir. Kesin tanı diğer PTH bağımlı hiperkalsemi nedenleri ekarte edilerek yapılmalıdır. PTH seviyesi hiperkalsemiye uygun olarak düşük ise hiperkalsemi nedeni PTH bağımsızdır.

PTH uygunsuz olarak normalin üst yarısında ya da aşikar yüksek ise 24 saatlik idrar kalsiyum, kreatin ve kreatin klirensi bakılmalıdır. Kalsiyum değeri normal-yüksek ya da kalsiyum/kreatin oranı 0.02 den büyük ise PHPT tanısı, ilaçlar ve tersiyer hiperparatiroidizm nedenleri elendikten sonra konur. 24 saat idrar kalsiyumu uygunsuz olarak düşük veya kalsiyum/kreatin oranı 0.01den düşük ise ailesel benign hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH) tanısı düşünülür.

PHPT'de D vitamini yetersizliği sıktır. Bu nedenle 25 hidroksi vitamin D düzey ölçümü rutin olarak yapılmalıdır. Özellikle normokalsemik hiperparatiroidizmde 25 hidroksi vitamin D düzeyleri bilinmelidir.

Serum fosfor seviyeleri normal ya da düşük olabilir. Klor yüksekliği, düşük bikarbonat ve düşük magnezyum seviyeleri gibi elektrolit bozukluklar tanı için spesifik değildir. Alkalin fosfataz gibi kemik dönüşüm belirteçlerinin artması iskelet tutulumunu gösterirken bu belirteçlerin tanı ve takipte kullanılması önerilmemektedir.

Tedaviye karar vermek için renal durum ve kemik sağlığı değerlendirilmelidir. Güncel kılavuzlar asemptomatik vakalarda böbrek taşı değerlendirmesi için görüntüleme (x-ray, ultrasonografi ve tomografi) ve 24 saat idrar tetkiki önerir. Ayrıca vertebra kırık değerlendirmesi röntgen veya kemik mineral yoğunluk ölçümü ile yapılmalıdır. 3 bölge kemik mineral yoğunluğu lomber vertebra, kalça ve 1/3 distal radiusda bakılmalıdır.

PHPT'de uygunsuz artan PTH osteoklastik aktivite ve kemik rezorpsiyonunu arttırarak zamanla osteoporoza sebep olur. Trabeküler kemiği etkileyen diğer metabolik kemik hastalıklarından farklı olarak hiperparatiroidizm özellikle kortikal kemiği etkiler. Bu nedenle kemik dansitometre değerlendirmesinde dominant olmayan distal radiusun üçte bir (predominant olarak kortikal kemik) değerlendirmesi PHPT'de önemlidir(6).

Ayırıcı Tanı

Yaşlılarda hiperkalsemi sıklıkla PHPT'e (PTH bağımlı) ya da maligniteye (PTH bağımsız) sekonder olarak gelişir. Hikaye, fizik muayene ve laboratuvar ile kolaylıkla tanıya gidilebilir. Yaşlılarda en korkulan tanı malignitedir. Hastane dışında hiperkalsemi nedeni olarak en sık PHPT karşımıza çıkarken hastanede yatan hastalarda malignite öncelikli nedendir. Genelde malignitesi olan hastalar ileri evrelerde başvururken nadiren ilk başvuru bulgusu hiperkalsemi olabilir. Yaşa uygun kanser taramasına uygun olarak akciğer grafisi, mamografi, serum ve idrar protein elektroforezi istenmelidir. Hastanın klinik ve muayenesine göre daha ileri tetkikler istenir. Yaşlı kadınlarda PHPT sık görüldüğü için asemptomatik hiperkalsemide aşikar malignite bulgusu yoksa büyük ihtimalle PHPT denilebilir.

Hiperkalseminin diğer nedenleri vitamin D ve A intoksikasyonu, sarkoidoz, tüberküloz, kronik mantar hastalığı gibi granüloamatöz hastalıklar ve endokrin bozukluklar olabilir. Granüloamatöz hastalıklarda 1,25 dihidroksi vitamin D yapımı ve dolayısıyla gastrointestinal sistem emilimi artar. Hipertiroidizm, adrenal yetmezlik ve feokromasitoma ise endokrin nedenler arasındadır.

PTH yüksekliği tespit edildiğinde ise öncelikle ilaçlar gözden geçirilmelidir. Lityum uygunsuz PTH sekresyonuna ve hiperkalsemiye sebep olabilir.

FHH ekarte etmek için 24 saat idrar kalsiyum kreatin atımına bakılmalıdır. FHH kalıtsal CaS-R'nün mutasyonuna bağlıdır. Hafif kalsiyum ve PTH yüksekliği ve düşük idrar kalsiyumuna sebep olur. Ailede hiperkalsemi hikayesi vardır. Ka-

lıtsal olduğu için genellikle erken yaşlarda tanınır ama geriatristler tanı konmamış ya da ihmal edilmiş vakalar konusunda uyanık olmalıdır.

Tersiyer hiperparatiroidizm kronik böbrek yetmezliğinde görülür. Böbrek fonksiyonu kötüleştikçe 1,25 dihidroksi vitamin D azalır. Sonuçta hipokalsemi gelişir ve PTH üretimini stimüle eder (sekonder hiperparatiroidizm). Zamanla kronik stimülasyon otonom PTH üretimine sebep olur.

Normokalsemik hiperparatiroidizmde kalsiyum seviyeleri normal iken PTH seviyesi artmıştır. Asemptomatik primer hiperparatiroidizm gibi takip edilmelidir. Hasta takip edilerek aşikar PHPT'e progrese olup olmadığına bakılmalıdır.

İmmobilizasyon, malignite, tiyazid kullanımı ve aşırı kalsiyum alımı gibi birçok durum PHPT'e superimpoze olarak hiperkalsemiyi kötüleştirir. Bunlar çok sayıda komorbiditesi olan, çoklu ilaç kullanan ve immobilizasyon riski yüksek olan yaşlı hastalarda önemlidir(6).

Tedavi

Hastanın semptomlarına ve prezantasyonuna göre tedavi değişecektir. Ciddi ve akut semptomlar var ise hiperkalseminin öncelikle tedavi edilmesi gerekir. Çoğu hasta dehidrate olacağı için öncelikle iyi bir hidrasyon gerekir. Hasta stabilize edilince diğer tedavi seçenekleri değerlendirilir. Hastalarda dehidratasyondan, tiyazid diüretiklerden ve immobilizasyondan kaçınılmalıdır. Kalsiyum ve vitamin D alınıyorsa kesilmelidir. Laboratuvar olarak hiperparatiroidizm gösterilmiş ve spesifik semptom ve bulgular taşıyan tüm hastalara cerrahi tedavi önerilir. Asemptomatik hastalarda ise cerrahi tedavi endikasyonları varlığında değerlendirilir.

Cerrahi tedavi endikasyonları şunlardır:(9)

1. Semptomatik ve/veya hasta tercihi
2. Serum kalsiyum konsantrasyonunun üst limitin 1 mg/dl üzerinde olması
3. Kemik mineral yoğunluğunun lomber vertebra, total kalça, femoral boyun ve 1/3 radius alanında T skorunun -2.5 SD daha düşük olması veya öncesinde frajilite kırığı varlığı ya da klinik veya radyolojik olarak vertebra kırığı varlığı

4. Kreatinin klirensinin 60cc/min altında olması, 24 saat idrar kalsiyumunun 400mg/dl üzerinde olması ve artmış taş riski (biyokimyasal taş risk analizi ile) veya radyografik olarak (röntgen, ultrasonografi ve tomografi) nefrolitiazis veya nefrokalsinozis varlığı
5. 50 yaş altında olması

Tedavi kriterlerine uygun olan hastalar için paratiroidektomi tercih edilir ve %90-95 kür sağlanır. Cerrahi öncesi sebep olan bezlerin tespiti için boyun ultrasonografi ve Tc99m-sestamibi gibi yöntemlerle görüntüleme yapılmalıdır.

Postoperatif dönemde hipokalsemi gelişebilir. Geçici (cerrahi travma ya da uzamış hiperkalseminin normal paratiroid dokuyu suprese etmesine bağlı) ya da uzamış ve kalıcı (cerrahi travma ciddiye) olabilir. Postoperatif erken dönemde hastalar cerrahi açıdan monitörize edilmelidir. Sinirlilik, perioral titreme, distal ekstremitelerde parestezi ve pozitif Chvostek ya da Trousseau bulguları hipokalsemi varlığını gösterir. Çoğu geçicidir. Kalsiyum takviyesi serum değeri 8mg/dl altında ise yapılmalıdır. Nadiren artmış osteoklastik ve osteoblastik aktivite nedeni ile gelişen hipokalsemi, hipofosfatemi, hipomagnezemi ile karakterize klinik bir tablo olan aç kemik sendromu gelişir. Genellikle kısa sürelidir. Preoperatif 25 hidroksi vitamin D seviyelerini normale getirmek aç kemik sendromu ve hipokalsemiyi engellemeye yardımcı olur. Son olarak hiperparatiroidizm hastalarının düşük magnezyum seviyeleri hipokalsemiye neden olabilir, replase edilmelidir.

İnatçı (>6 ay) postoperatif hipokalsemi, hipofosfatemi ile beraber kalıcı hipoparatiroidizme işaret eder. Tecrübeli bir cerrah tarafından yapıldığında nadir bir komplikasyondur. Paratiroid fonksiyonlarının normale dönüp dönmediğini anlamak için uzun süreli takip gerekir. Genellikle saatler ve günler içinde kalsiyum normale döner ama 6 ay kadar takip edilmelidir.

Postoperatif Dönem

Postoperatif dönemde PTH düzeyinin düşük normal bulunması operasyonun başarılı olduğunu gösterir. PTH düzeyinin yüksek bulunma-

sı halinde, gözden kaçan veya ektopik paratiroid adenoma/hiperplazisi düşünülmelidir(7). Nefrolitiazis olan hastalarda böbrek taşı %90 azalır, kemik kitlesi artar. Bazı hastalarda femoral ve lomber yoğunlukta %12-20 artış görülür. Genellikle cerrahiden sonraki ilk yılda bu iyileşme görülür. Postoperatif dönemde nörokognitif fonksiyonların daha iyiye gittiği görülmüştür ama randomize kontrollü çalışmalarda bu ispat edilememiştir. Sebebi nörokognitif bozukluğun geriatrik hastalarda multifaktöriyel olması olabilir(6).

Medikal Tedavi

Eğer hiperkalseminin tedavisinin fayda göstereceği ve hayat kalitesini olumlu etkileyeceği düşünülüyor ama hastaya paratiroidektomi yapılamıyor ya da hasta istemiyorsa medikal tedavi düşünülebilir. Ayrıca paraidektomi sonrası kür olmaması hastalar için de bir seçenektir. Ama serum kalsiyumunu düşürme ihtiyacı yok ve kemik yoğunluğu iyi ise takip etmek yeterlidir.

Kalsimimetik olan cinacalcet kronik böbrek yetmezliği, sekonder hiperparatiroidizm ve paratiroid kanserinde kullanılır. CaSR'in ekstrasellüler kalsiyum sensitivitesini arttırarak PTH ve kalsiyum seviyelerini düşürür. Cerrahi olmayacak ya da fayda görmemiş ciddi PHPT'de kullanılır. Hiperkalsemiyi kontrol eder ama kemik kitlesi üzerine yararlı etkisi ispat edilmemiştir. Normokalsemi, sporadik hastalarda %65 ve ailesel vakalarda %80 sağlanabilir. PRIMARA çalışması Avrupa'da geriatrik popülasyonda yapılmış bir kohort olup hafif ve orta PHPT'de cinacalcetin 3 ayda kalsiyum ve PTH'yı düşürerek, fosforu arttırdığını göstermiştir(10). Genellikle iyi tolere edilebilen bir ilaç olmakla beraber bulantı, kusma, parestezi ve düşmelerle ilişkili bulunmuştur. Düşme riski geriatrik popülasyonda arttığı için özellikle önemlidir. Ayrıca CYP P450 206'yı inhibe etmesi çoklu ilaç kullanımı olan yaşlı hastalarda ilaç-ilaç etkileşimleri açısından göz önünde bulundurulmalıdır(6).

Bifosfonatlar osteoporoz tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlardır. PHPT kullanımında kemik dönüşüm belirteçlerini azaltır, kemik mineral

yoğunluğunu arttırır ama kırığa karşı koruyucu etkisi yoktur. Kreatinin klirensi 35 ml/dk'dan düşük olan hastalarda kullanılmamalıdır. Özefajit, çene kemiği osteonekrozu ve atipik femur kırıkları yan etkileri arasındadır.

Takip

Uygun endikasyonda paratiroidektomi güvenli ve efektif bir tedavi olmakla beraber genellikle yaşlı hastalar asemptomatiktir. Bu nedenle bu hastaları sadece gözlem altında tutmak yeterli olacaktır. Geriatrik yaş grubunda yaşam kalitesi, cerrahi riskler ve komorbiditelerin varlığı bu kararı verirken göz önünde bulundurulmalıdır.

Kalsiyum seviyesi 11 mg/dL altında olan ve düşük kemik kitlesi ve böbrek taşı gibi komplikasyonlar bulunmayan hastalar güvenli bir şekilde takip edilebilir. Bu hastalar hiperkalsemi semptom ve bulguları açısından eğitilmelidir. Aktif tedavi almayan hastalarda hidrasyonun, diyetle kalsiyum ve vitamin D alımının ve immobilizasyondan kaçınmanın önemi vurgulanmalıdır. Tedavi kararı hastanın her gelişinde tekrar gözden geçirilmelidir. Takip sırasında gelişebilecek kemik kaybı, böbrek taşı oluşumu ve GFR'de azalmayı kestirmek zordur. Bu yüzden hastalar senelik serum kalsiyum, kreatin ve GFR ölçümü, bir ile iki yılda bir kemik mineral yoğunluk ölçümü(7) ve rutin olmamakla beraber nefrolitiazis şüphesi varsa görüntüleme ve 24 saatlik idrar biyokimyası ile takip edilmelidir.

Onbeş yılı bulan uzun takiplerde, özellikle onuncu yıldan sonra kortikal kemik kitlesinin belirgin azaldığı ve hastaların yaklaşık %40'ında paratiroidektomi endikasyonlarından en az birinin geliştiği saptanmıştır. Bu nedenle bu hastalar takipten çıkarılmamalıdır(11). Ama takip edilecek yaşlı hastanın tanı anında cerrahi işlem için uygun iken, belli bir zaman sonra yaşının ve mevcut hastalıklarının ilerlemesi sonucu cerrahi işlemi tolere edemeyecek duruma gelme ihtimali unutulmamalı ve karar verirken göz önünde bulundurulmalıdır(6).

Primer Hiperparatiroidizmde Diyetle Kalsiyum ve Vitamin D Kullanımı

Kemik sağlığı için çok önemli olan kalsiyum alımı PHPT'de kısıtlanmamalıdır. Ne kadar kalsiyum alınması gerektiği belirlenmemiş olmakla beraber genel popülasyona uygulanan öneriler takip edilmelidir. Her ne kadar bazı çalışmalar PHPT'de kalsiyum takviyesinin kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı bazıları ise değiştirmedeği şeklinde çelişkili bilgi verse de, diyetle kalsiyum alımı hafif PHPT'de periyodik takiple önerilmelidir(6).

Yaşlanma ile diyetle vitamin D alımı ve ciltte sentezinin azalması nedeniyle yaşlı bireyler vitamin D eksikliğine yatkındır. PHPT'de kısmen 1,25 dihidroksi vitamin D dönüşümünün 1 alfa hidroksilazın PTH stimülasyonu ile artması ve 24 hidroksilaz degradasyonunun artması sebebiyle 25 hidroksi vitamin D yetmezliği daha sık görülebilir. Vitamin D eksikliği PTH artışını stimüle ederken, kemik kaybı riskini artırır, postoperatif dönemde aç kemik sendromu ve ciddi hipokalsemi gibi komplikasyon riskini artırır. PHPT'de vitamin D replasmanının yararını gösteren büyük ölçekli kontrollü çalışmalar mevcut değildir. Ama düşük 25 hidroksi vitamin D seviyeleri olan hastalarda yavaş ve dikkatlice vitamin D takviyesi verilmesi genel olarak tavsiye edilir. Hiperkalsemi varlığında veriliyorsa serum ve idrar kalsiyum seviyeleri takip edilmelidir. Özellikle böbrek taşı varlığında daha dikkatli olmak gerekir.

Yaşlıda Hipoparatiroidizm ve Hipokalsemi

Geriatrik popülasyonda hiperparatiroidizme göre daha nadir ve az görülen bir tanıdır(4). PTH üretiminde azalma veya daha nadir olarak PTH reseptör direnci sonucu gelişen hipokalsemi ile görülür. PTH eksikliğinde kemikten kalsiyum mobilizasyonu yavaşlar, böbrekte kemik reabsorpsiyonu azalır ve D vitamini aktif formu azalacağı için barsaklardan kalsiyum absorpsiyonu azalarak hipokalsemi gelişir. %75 kuralı uygulanabilir; %75 cerrahiye sekonder, %75 kadınlarda ve %75 45 yaş üzerinde görülür(4). %75 boyun cerrahisi

sonrası ve %25 medikal durumlara sekonder gelişir. En sık neden yaşlılarda iyatrojenik olup tiroid, paratiroid, diğer boyun cerrahileri ve radyoaktif iyot tedavisidir. Otoimmün, genetik, infiltratif hastalıklar (demir, bakır, tümör), radyasyon ve HIV enfeksiyonu medikal nedenler arasındadır(7). Paratiroid hormonun sentezlenmesinde ko-faktör olarak rol alan magnezyumun şiddetli eksikliği ise özellikle yoğun bakım ünitelerinde görülen önemli bir neden olarak karşımıza çıkar.

Yüksek PTH'nın eşlik ettiği hipokalsemi nedenleri ise vitamin D yetmezliği, kronik renal yetmezlik, pseudohipoparatiroidizm, ciddi akut hiperfosfatemi ve akut renal yetmezlik, paratiroidektomi sonrası ve akut pankreatit olarak karşımıza çıkar.

Semptom ve Bulgular

Hipokalsemi belirtilerinin varlığı ile serum kalsiyum seviyesi her zaman paralel değildir. Akut gelişen hipokalsemi durumlarında, serum kalsiyum seviyeleri normalin çok az altında olsa bile semptomlar görülebilir. Diğer tarafta ise, kronik hipokalsemi durumlarında daha düşük serum kalsiyum seviyelerinde hastalarda semptom görülmebilir. Hastalarda hipokalsemiye bağlı semptom ve bulgular görülebilir. Özellikle yaşlı hastalar yaşam kalitelerinde oluşan ve giderek artan kötüleşme ile başvururlar. Yaşlı hastalarda nörolojik ve psikiyatrik semptomlardan depresyon, deliryum ve demans görülebilir. Kramp, parestezi, karpopedal spazm, chovestek bulgusu, disfaji, hiperpigmentasyon, egzama, dermatit, kandida, ST ve QT uzaması, atriyoventriküler blok, aritmi ve ventriküler fibrilasyon, katarakt, papilödem, diplopi diğer semptom ve bulgular arasındadır(4).

Tanı

Hipokalsemi varlığı en az 2 hafta ara ile konfirme edilen albümine göre düzeltilmiş kalsiyum seviyesi ile konulur. Uygunsuz olarak düşük PTH en az iki defa gösterilmelidir. Serum fosfor seviyesi genellikle yüksek olarak saptanır. Psödohipoparatiroidizmde dokularda PTH direnci olduğu için

hipokalsemi ve hiperfosfatemiyle birlikte serum PTH seviyesi yüksek olarak saptanır. Hipokalsemi bir hastada serum vitamin D seviyesi mutlaka ölçülmelidir. D vitamini yetersizliğine bağlı hipokalsemi de serum fosfor seviyesi düşük ve PTH seviyesi yüksektir. Hipoparatiroidizm ile kombine D vitamini eksiklikleri nadir olmayan durumlardır.

Tedavi

Hipoparatiroidizm tedavisi, semptomların varlığına ve derecesine göre düzenlenir(7). Asemptomatik olan hipokalsemi durumlarında tedavi genellikle oral ilaçlar ile yapılırken, yaşamı tehdit eden semptomların varlığında hipokalsemi acil olarak düzeltilmelidir. Tedavinin başlarında serum ve idrar kalsiyum seviyeleri hastalık olarak takip edilirken stabil hale geldikten sonra 8-8,5 mg/dl civarında tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Naveh-Many T, Silver J, Kronenberg HM. (2019). Parathyroid hormone molecular biology. In Bilezikian JP, Martin TJ, Clemens TL, Rosen CJ (Eds), Principles of Bone Biology, (4th ed., p.575) . Elsevier, San Diego, CA.
2. Horace M Perry, III. The Endocrinology of Aging, Clinical Chemistry, 1999; 45(8),1369-1376.
3. Sherman SS, Hollis BW, Tobin JD. Vitamin D status and related parameters in a healthy population: the effects of age, sex, and season. J Clin Endocrinol Metab. 1990;71(2):405-413
4. Corpas E, Larrad-Jiménez A, Vinales K et al. (2020). Physiology and Diseases of the Parathyroid Glands in the Elderly. In Corpas E (ED), Endocrinology of Aging, (1st ed., pp 59-1029). Elsevier, San Diego, CA.
5. Sawlani S, Saini R, Vuppuluri R, et al. Endocrine changes with aging. Endocrinol Metab Int J. 2016; 3(6),133-143
6. Hazzard, WR, Halter, JB. (2017). Organ system and diseases. Halter, JB, Ouslander JG, Studenski S, High KP, Asthana S, Supiano MA, Ritchie C (Eds), In Hazzard's geriatric medicine and gerontology (7th ed. pp.1976-2168). McGraw-Hill Medical, New York.
7. Osteoporoz ve metabolik kemik hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu (2020) (https://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20210104143325-2021tbl_kilavuz5e76bb3d16.pdf)
8. Taniegra ED. Hyperparathyroidism. Am Fam Physician. 2004; 69(2): 333-39
9. Udelsman R, Pasiaka JL, Sturgeon C, Young JE, Clark OH. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94: 366-72
10. Schwarz P, Body JJ, Cáp J, et al. The PRIMARA study: a prospective, descriptive, observational study to review cinacalcet use in patients with primary hyperparathyroidism in clinical practice. Eur J Endocrinol. 2014 Dec;171(6):727-35
11. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R et al. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism: Summary statement from Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 3561-69