



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PRİMER HİPERPARATİROİDİLİ HASTALARIN OPERASYON
SONRASI TAKİP SONUÇLARI**

**Dr. YASEMİN ÖCAL
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ALPARSLAN KEMAL TUZCU
Dr. ÖĞRETİM ÜYESİ ZAFER PEKKOLAY**

DİYARBAKIR – 2019



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PRİMER HİPERPARATİROİDİLİ HASTALARIN OPERASYON
SONRASI TAKİP SONUÇLARI**

**Dr. YASEMİN ÖCAL
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ALPARSLAN KEMAL TUZCU
Dr. ÖĞRETİM ÜYESİ ZAFER PEKKOLAY**

DİYARBAKIR – 2019

TEŞEKKÜR

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten, engin bilgi, birikimlerini ve desteğini bizden hiçbir zaman esirgemeyen, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan, Sayın Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M. Orhan AYYILDIZ' a, yetişmemde büyük emekleri olan değerli öğretim üyeleri; Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Doç. Dr. M. Ali KAPLAN, Doç. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Doç. Dr. Zülfikar YILMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Zuhat URAKÇI, Dr. Öğr. Üyesi Abdullah KARAKUŞ, Dr. Öğr. Üyesi Emre AYDIN, Uzm. Dr. Elif Tuğba TUNCEL, Uzm. Dr. Hüseyin KAÇMAZ, Uzm. Dr. Halis YERLİKAYA, Uzm. Dr. Berat EBİK, Uzm. Dr. Mehmet GÜVEN, Uzm. Dr. Zeynep ORUÇ, Uzm. Dr. Belma Özlem BALSAK, Uzm. Dr. Nadiye AKDENİZ, Uzm. Dr. Cihan URAL' a teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmamın planlanması, yönlendirilmesi ve hazırlanmasında yol gösterici olan ve bana değerli vaktini ayıran tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU ve Dr. Öğr. Üyesi Zafer PEKKOLAY' a,

Rotasyon eğitimim süresince bilgilerini benden esirgemeyen diğer branş hocalarına, asistanlık süreci boyunca çalışmaktan keyif ve mutluluk duyduğum ve özlemle hatırlayacağım çok değerli asistan arkadaşlarıma ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına,

Eğitim hayatım boyunca bana hep destek olan iyiliği, öğrenmeyi ve çalışmayı aşıl原因, varlıkları ile tüm güzellikleri anlamlandıran sevgili anneme, babama ve bana hem kardeş hem de arkadaş olan çok kıymetli kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. YASEMİN ÖCAL
DİYARBAKIR/ 2019

ÖZET

Giriş ve Amaç: Primer hiperparatiroidi kalsiyum yüksekliği ile birlikte parathormonun yüksek veya normal olduğu durumu ifade eder. Primer hiperparatiroidizm otonom faaliyet gösteren bez veya bezlerin yükselmiş kalsiyum düzeylerinden bağımsız olarak aşırı hormon üretmeye devam etmesi ile oluşur. Primer hiperparatiroidiyi önemli yapan durum üçüncü en sık gözlenen endokrin rahatsızlık olmasıdır. Primer hiperparatiroidinin tek küratif tedavisi cerrahidir. Bu kesitsel çalışmamızda birincil amacımız primer hiperparatiroidizm nedeniyle opere olan hastaların operasyon sonrası takiplerinde primer hiperparatiroidiye bağlı oluşan kemik mineral yoğunluğu değişimlerinin olup olmadığını ve hangi kemik bölgesinde daha fazla olduğunu araştırmayı hedefledik. Sekonder amaç olarak primer hiperparatiroidiye bağlı gelişen organ hasarlarına (nefrolitiazis, hipertansiyon, kreatinin yüksekliği gibi) dikkat çekmek ve post operatif laboratuvar bulgularının değişimini değerlendirmektir.

Metod: Bu çalışmamızda 01/01/2012- 01/01/2018 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran veya Endokrinoloji kliniğinde yatan 16 yaş üzerindeki Klasik pHPT (Ca ve PTH yüksek) primer hiperparatiroidisi tanısı ile opere edilen 55 hastada operasyon öncesi ve operasyon sonrası şeklinde ayrılarak GFR, kemik dansitometre değeri, üriner usg değerlendirmesi (nefrolitiazis?) ve kan tetkikleri (kreatinin, Ca, P, D vit, Parathormon), paratiroid sintigrafisi ile lokalizasyon, kemik dansitometre değerleri ve 24 saatlik idrar Ca atılımı bakılarak kür elde edilip edilmediği ve komplikasyonların durumu değerlendirildi.

Bulgular: Bu çalışmadaki vakalar Klasik pHPT (Ca ve PTH yüksek) olan hastalardı ve hastaların 7 si (% 13) erkek, 48'i (% 87) kadındı. Ortalama yaş 51, en genç hasta 24, en yaşlı hasta 79 yaşındaydı. Hastaların ortalama takip süreleri 36 ay idi. Ameliyat öncesi dönemde DEXA yapılan 55 hastaya ameliyat sonrası ortalama 36. ayda tekrar DEXA yapılarak kemik mineral yoğunluğundaki değişiklik değerlendirildi. Paratiroidektomi sonrası proksimal femur BMD değeri ($p<0,013$), Z skoru ($p<0,036$) ve T skorunda ($p<0,029$) ve femur boynu Z skorunda ($p<0,001$) anlamlı derecede artış görüldü. 50 yaşın altındaki hastalar ayrıca değerlendirildiğinde bu artış sadece femur boynu Z skorunda ($p< 0,011$) anlamlı

idi. 50 yaşın üstündeki hastalarda ise sadece femur boynu Z skorundaki ($p<0,038$) artış anlamlıydı.

Sonuç: Klasik pHPT li hastalarda cerrahi tedavi sonrası DEXA ölçümleride femur proximali BMD değeri T ve skorlarında ve femur boynunda ise Z skorlarında iyileşme görölmüşür.

Anahtar kelimeler: Primer hiperparatiroidizm, paratiroid adenomu, kemik mineral yoğunluğu



ABSTRACT

Introduction: PHPT is defined as the state of elevated parathyroid hormone in the combination with high or normal calcium levels. Primary hyperparathyroidism occurs when the gland(s) possessing the autonomous activity produces excess hormones irrespective of high calcium levels. Primary hyperparathyroidism is the third most common endocrine disorder and therefore, it has generated significant attention within research topics. The only curative treatment of primary hyperparathyroidism is surgery. In this cross-sectional study, as a primary goal, considering to the following the postoperative period in patients operated for primary hyperparathyroidism, it is aimed to investigate whether the changes in bone mineral density (BMD) based on the primary hyperparathyroidism and to determine which bone area has more this disease-induced alteration. As the secondary goal, the aim of this study is to emphasize the organ damages (nephrolithiasis, hypertension, creatinine elevation) caused by primary hyperparathyroidism and to evaluate the change of post-operative laboratory findings.

Method: This study included 55 patients over the age of 16 (years) who were hospitalized and operated with the diagnosis of Classic pHPT (Elevated Ca and PTH) at Dicle University Medical Faculty Hospital Endocrinology Department or Endocrinology Policlinic between 01/01/2012- 01/01/2018. The status of the cure and the complications were examined before and after the operation by determining GFR, urinary usg evaluation (nephrolithiasis?), blood tests (creatinine, Ca, P, D vit, Parathormon), the localization with parathyroid scintigraphy, BMD and a 24-hour urinary Ca excretion values.

Results: A total of 55 patients, 7 (%13) of which were male, with a mean age of 51 (24-79) years was included. The mean follow-up was 36 months. Bone mineral density was measured in vivo at the lumbar spine , *proximal femur* and femoral *neck* by dual photon absorptiometry before surgery and mean 36 months after parathyroidectomy in 55 patients with primary hyperparathyroidism and the changes in bone mineral density were evaluated. After parathyroidectomy, the proximal femur BMD value ($p < 0,013$), Z score ($p < 0,036$) and T score ($p < 0,029$) and Femur neck Z score ($p < 0,001$) were significantly increased. When the patients under the age of 50 were evaluated, this increase was only significant in femoral neck Z score ($p < 0,011$) and the patients over

50 years old were evaluated, the increase in femoral neck Z score ($p < 0,038$) was significant.

Conclusion: In patients with classical pHPT, after parathyroidectomy DEXA measurements showed improvement in femoral proximal BMD T and scores and Z scores in femoral neck.

Key words: Primary hyperparathyroidism, parathyroid adenoma, bone mineral density



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tarihçe.....	2
2.2. Embriyoloji.....	3
2.3. Anatomi	5
2.4. Histoloji.....	8
2.5. Fizyoloji.....	9
2.5.1. Parathormon Biyosentezi ve Sekresyonunun Regülasyonu.....	10
2.5.2. Paratiroid Hormon Nasıl Ölçülür?.....	11
2.5.3. Hedef Dokularda Parathormon.....	12
2.5.4. Kalsiyum Metabolizması.....	13
2.6. Primer Hiperparatiroidizm.....	18
2.6.1. İnsidans.....	18
2.6.2. Etyoloji ve Patogenez.....	19
2.6.3. Klinik Prezantasyonu.....	20
2.6.4. Tanı	23
2.6.5. Tedavi.....	32
3. MATERYAL VE METOD.....	39
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	50
6. KAYNAKLAR.....	56

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Paratiroid Bezlerinin Embriyolojik Kökenleri.....	4
Şekil 2: Paratiroid Bezlerinin Genel Yerleşim Yerleri.....	5
Şekil 3: Süperior Paratiroid Bezlerinin Embriyolojik Seyirleri.....	6
Şekil 4: İnferior Paratiroid Bezlerinin Embriyolojik Seyirleri.....	7
Şekil 5: Şef Hücreleri.....	9
Şekil 6: Oksifil Hücreler.....	9
Şekil 7: Waterclear Hücreleri.....	9
Şekil 8: Kalsiyum, Parathormon ve Vitamin D Arasındaki İlişki.....	18
Şekil 9: Normokalsemik Hiperparatiroidili Hastalarda Takipte İzlenecek Yol.....	36
Şekil 10: Boyun Eksplorasyonu Sonrası Paratiroid Adenomunun Lokalizasyonu...	43

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: pHPT' nin Klinik Prezantasyonları ve Tanımları.....	21
Tablo 2: pHPT' nin Biyokimyasal Prezantasyonları ve Tanımları	22
Tablo 3: Parathormon Artışına Sebep Olabilecek Nedenler.....	27
Tablo 4: Asemptomatik Primer Hiperparatiroidide Cerrahi Endikasyonlar.....	34
Tablo 5: Cerrahi Uygulanmayan Asemptomatik Primer Hiperparatiroidili Hastalarda Cerrahi Endikasyonlar.....	34
Tablo 6: Takip Altındaki Asemptomatik Primer Hiperparatiroidili Hastalarda Cerrahi Endikasyonlar.....	35
Tablo 7: Normokalsemik Phpt' li Hastalarda Cerrahi ya da İzlem.....	35
Tablo 8: Hastaların Eşlik Eden Hastalıkları.....	41
Tablo 9: Hastaların Başvuru Şikayetleri.....	41
Tablo 10: Hastaların Post-Operatif Şikayetleri.....	42
Tablo 11: Primer HPPT'ye Sekonder Sık Gelişen Komplikasyonlar.....	42
Tablo 12: Preoperatif ve Postoperatif Laboratuar Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	45
Tablo 13: Preoperatif ve Postoperatif BMI değerlendirilmesi.....	45
Tablo 14: Kemik Dansitometri Bulgularının L1-2-3-4 Düzeyinde Ameliyat Öncesi ve Sonrası Değerlendirilmesi.....	46
Tablo 15: Kemik Dansitometri Bulgularının Proksimal Femur Düzeyinde Ameliyat Öncesi ve Sonrası Değerlendirilmesi.....	46
Tablo 16: Kemik Dansitometri Bulgularının Femur Boynu Düzeyinde Ameliyat Öncesi ve Sonrası Değerlendirilmesi.....	47
Tablo 17: <50 Yaş Olan Hastalarda DEXA ile L1-2-3-4 Bölgesinde BMD, T Skoru ve Z Skoru Ölçümü	47
Tablo 18: <50 Yaş Olan Hastalarda DEXA ile Femur Boynu Bölgesinde BMD, T Skoru ve Z Skoru Ölçümü.....	48
Tablo 19: >50 Yaş Olan Hastalarda DEXA ile L1-2-3-4 Bölgesinde BMD, T Skoru ve Z Skoru Ölçümü.....	48
Tablo 20: >50 Yaş Olan Hastalarda DEXA ile Femur Boynu Bölgesinde BMD, T Skoru ve Z Skoru Ölçümü	49

KISALTMALAR

BT:	Bilgisayarlı tomografi
Ca:	Kalsiyum
CaSR:	İyonize Ca ve kalsiyum algılayıcı reseptör
DEXA:	Dual X ray absorbsiyometri
ESS:	Ekstrasellüler sıvı
FGF:	Fibroblast Growth Factor
FHH:	Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi
FIPH:	Ailesel izole hiperparatiroidizm sendromu
GCM2:	Glial cells missing 2
GFR:	Glomerül filtrasyon oranı
GPCR:	G protein–coupled reseptör
HPT-JT:	Çene tümörü sendromu
HT:	Hipertansiyon
iCa:	İyonize Kalsiyum
KMD:	Kemik dansitometresi
Kre:	Kreatinin
Li:	Lityum
MAFB:	v-maf avian musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog B
MEN:	Multiple Endokrin Neoplazi
MİP:	Minimal invaziv paratiroidektomi
Mg:	Magnezyum
nkHPT:	Normokalsemik Hiperparatiroidizm
NSHPT:	Yenidoğanın şiddetli primer hiperparatiroidizm sendromu
MR:	Manyetik rezonans görüntüleme
P:	Fosfor
PTH:	Parathormon
PTHR:	PTH reseptörü
PTHrP:	Paratiroid hormonu ile ilişkili peptid
Phpt:	Primer Hiperparatiroidi

RLN:	Rekürren laringeal sinir
SHH:	Sonic hedgehog
SPECT:	Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi
US:	Ultrasonografi
VDR:	Vitamin D reseptörü
VKİ:	Vücut kitle indeksi



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer hiperparatiroidi kalsiyum yüksekliği ile birlikte parathormonun yüksek veya normal olduğu durumu ifade eder. Primer hiperparatiroidizm otonom faaliyet gösteren bez veya bezlerin yükselmiş kalsiyum düzeylerinden bağımsız olarak aşırı hormon üretmeye devam etmesi ile oluşur. Primer hiperparatiroidiyi önemli yapan durum üçüncü en sık gözlenen endokrin rahatsızlık olmasıdır. Primer hiperparatiroidinin tek küratif tedavisi cerrahidir. Primer hiperparatiroidide belirgin semptomu olanlar, 50 yaş üzeri ve asemptomatik hastalardan serum kalsiyum değeri normalin 1 mg/dl veya daha fazla üzerinde olanlar, 24 saatlik idrarda kalsiyum değeri > 400 mg olanlar, normale göre kreatin klirensi %30 veya daha fazla azalmış hastalar, kemik mineral dansite T değeri < -2.5 olanlar, tıbbi tedaviye uyumsuz hastalarda kitlenin cerrahi olarak çıkarılması gerekmektedir.

Primer hiperparatiroidizmde parathormon fazlalığı kemik turnoverini artırarak özellikle kortikal kemik başta olmak üzere trabeküler kemikler ve tüm kemiklerde kemik kaybına yol açmaktadır. Kırık oluşumu kolaylaştırır. İlerlemiş vakalarda büyük kemik kırıkları görülebilmektedir.

Primer hiperparatiroidizmin başarılı tedavisinden sonra kemik mineral yoğunluğu ile ilgili parameterelerde düzelme birçok çalışmada ortaya konulmuştur. Bu parametrelerin preoperatif biyokimyasal parametrelerle ilişkisi ortaya konulmuştur.

Cerrahi sonrası kemik mikromimarisindeki düzelmenin lumbal veya femoral bölgede olduğu ile ilgili olarak literatürde yeterli miktarda veri bulunmamaktadır.

Bizim bu kesitsel çalışmamızda birincil amacımız primer hiperparatiroidizm nedeniyle opere olan hastaların operasyon sonrası takiplerinde primer hiperparatiroidiye bağlı oluşan kemik mineral yoğunluğu değişimlerinin olup olmadığını ve hangi kemik bölgesinde daha fazla olduğunu araştırmaktır. Sekonder amaç olarak primer hiperparatiroidiye bağlı gelişen diğer organ hasarlarının (nefrolitiazis, hipertansiyon, kreatinin yüksekliği gibi) geri dönüşümlü olup olmadığını araştırmaktır. Buna bağlı olarak primer hiperparatiroidiye bağlı gelişen komplikasyonların daha iyi anlaşılacağı düşüncesindeyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Paratiroid bezleri, eşsiz anatomik özellikleri nedeniyle, keşfedilen endokrin bezlerin sonuncusudur, bu durum yirminci yüzyılın ilk yıllarına kadar uygun tedaviyi büyük ölçüde engellemiştir (1).

Paratiroid bezleri ilk kez 1850' de Richard Owen tarafından tanımlanmıştır. Fakat yapısı ve işlevi araştırılmamıştır ve adlandırılmamıştır. Owen paratiroid bezlerini gergedanlar üzerinde yaptığı disseksiyon ile tiroidin üzerine yerleşmiş, venlerin sonlandığı noktada bulunan, sarı renkte, küçük, kompakt cisimcikler olarak tariflemiştir (2).

Paratiroid bezlerinin isimlendirilmesi ve histolojik tanımlaması ise İsveçli Ivar Sandstrom' a (1880) aittir. Ivar, paratiroid bezlerini tiroidin gelişmemiş embriyonik kalıntısı olarak düşünmüştür (3).

21. yüzyılın başlangıcında Francesco Generali tiroid bezleri korunarak paratiroid bezleri uzaklaştırılan deney hayvanlarının paralitik ve konvülviz semptomlar göstererek öldüğünü göstermiştir (3).

Ünlü alman patolog Friedrich von Recklinghausen, disfonksiyon kaynağını tanımlamaksızın iskelette yaygın dekalsifikasyon alanları ve kist oluşumu ile karakterize, kemiğin fibrokistik hastalığı olarak adlandırılan durumu tariflemiştir. Hastasını değerlendirirken paratiroid bezindeki artışı tanımlamış, ancak bulgular arasında nedensel bir ilişki kurmamıştır (1).

Nöbet olsun ya da olmasın, ekstremitelerin kendine özgü kontraktürü, tetani terimi ile 1852' de Corvisard tarafından tanımlanmıştır. 1862' de Trousseau, 1876 da Chvostek, kökenini açıklamadan tetaniyi karakterize eden klinik bulguları tanımlamıştır. Trousseau bulgusu, brakial arterin basısı sonrası, el bileği ve metakarpophalangeal eklemlerde fleksiyon, distal falankslarda ve proksimal interfalangeal eklemlerde ekstansiyon ve başparmakta adduksiyon meydana gelmesidir. Chvostek belirtisi, zigomatik bölgesindeki fasiyal sinirin perküsyonuna cevap olarak fasiyal kasta spazmların ortaya çıkmasıdır. Tiroidektomi sonrası tetani semptomlarının kombinasyonu ilk kez 1879' da total tiroidektomi uygulanan bir hastada Anton Wolfer tarafından tanınmıştır (1).

Albright ve Reifenstein 1948 de primer hiperparatiroidizmi; paratiroid hormonunun yüksekliği ile giden waterclear hücre hiperplazisine bağlı gelişen tek veya çoklu adenomun yanı sıra paratiroid karsinomu olarak tanımlamış, sekonder hiperparatiroidizmi kompensasyon amacı ile daha fazla paratiroid hormonunun üretildiği durum olarak tariflemiştir. Daha sonra ‘tersiyer hiperparatiroidizm’ terimini böbrek yetmezliğine veya osteomalazi ile birlikte olan intestinal malabsorbsiyon sendromuna sekonder paratiroid tümörü gelişen hastalar için kullanmıştır (4).

2.2. Embriyoloji

Paratiroid bezleri, omurgalılarıdaki timus ve ultimobranşiyal cisimcikleri de oluşturan farengial poş ve endodermal sinüsden gelişir, 3. Ve 4. farengial poşdan köken alırlar. Gebeliğin beşinci ve altıncı haftalarında kaudala doğru göç etmeye başlarlar (7,8,9).

Yapılan son çalışmalar ile paratiroid organogenezinin kilit moleküler düzenleyicilerinden GCM2 (Glial cells missing 2), GATA3 ve TBX1 (T-box 1) ve SHH (sonic hedgehog) sinyal yolunu içeren bazı transkripsiyon faktörleri ve paratiroid bezinin gelişmesine yol açan bazı morfogenetik olaylar tanımlanmaya başlanmıştır (5). Paratiroid kök hücrelerin endodermal farengial poş dan özelleşmesi sonic hedgehog (SHH) den gelen sinyal ve GCM2 gen ekspresyonunun başlamasına yol açan FGF (Fibroblast Growth Factor) uyarısı ile module edilir (6). Paratiroid bezinin gelişiminde GCM2 anahtar regülatördür (5).

Gcm2 artışı, HOXA3 transkripsiyon faktörüne bağlıdır. GCM2 artışının düzenlenemediği durumlarda, paratiroid hücreleri erken ve koordineli apoptoz geçirir (6).

GCM2 paratiroid hücre farklılaşmasını ve başka bir transkripsiyon faktörü MAFB (v-maf avian musculoaponeurotic *fibrosarcoma oncogene homolog B*) ile PTH gen ekspresyonunu doğrudan düzenler (6).

Üstün paratiroid bezleri, tiroid bezinin bir kısmı ile birlikte dördüncü brankial poştan köken alır. Üçüncü brankial poştan alt paratiroid bezleri ve timus farklılaşır (11,12,13).

Superior paratiroid bezlerinin normal anatomik yerleşimi, inferior paratiroid bezlerinden daha az değişkendir (10).

Üst bezlerin % 80' i, tiroid bezinin arka yüzüne yakın tiroid loblarının üst ve orta kısmının bileşke yerindeki alanda krikoid kıkırdak seviyesinde bulunurken (her birinin kendine ait bağ dokusu kapsülü mevcuttur), üst paratiroid bezlerinin kabaca yüzde biri, parazofageal veya retrosofageal alanda bulunabilir (14,15,16).

Ektopik superior paratiroid bezleri oldukça nadir olup aorta veya posterior mediastende veya aortopulmoner pencerede lokalize olabilir (14).

İnferior paratiroid bezlerin en sık yerleşim gösterdiği bölge inferior tiroid arterin rekürren laringeal siniri (RLN) çaprazladığı noktadan 1 cm uzaklıktaki mesafedir (12).

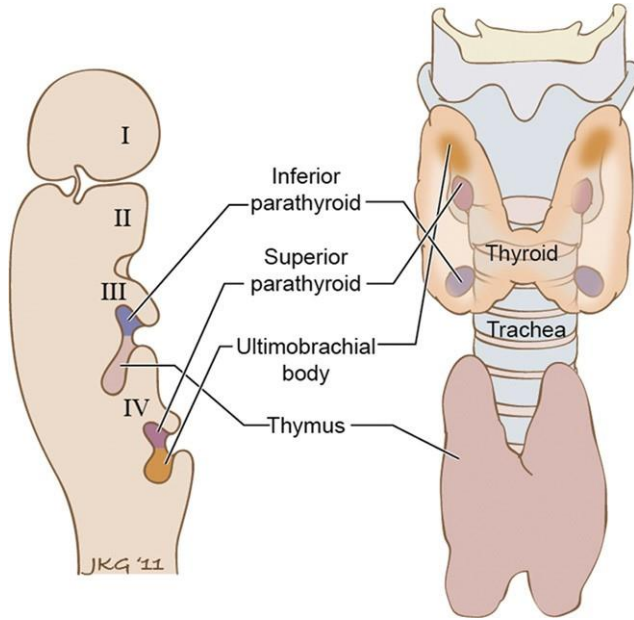
İnferior bezlerin yaklaşık% 15 ila% 50'si timusta bulunur (14, 17).

Bununla birlikte, inferior paratiroid bezlerinin lokalizasyonu, uzun olan göç yollarından dolayı daha değişken olma eğilimindedir.

İnmemiş alt paratiroid bezleri, kafatası tabanının yakınında, mandibula açısının yakınında veya inmemiş timus ile birlikte üst paratiroid bezlerinin üstünde bulunabilir.

Intrathyroidal bezlerin sıklığı yaklaşık % 2' dir (6, 18).

Şekil 1: Paratiroid Bezlerinin Embriyolojik Kökenleri



Süperior paratiroid bezleri, Ultimobrankial cisim ve tiroid bezlerinin bir kısmı ile birlikte 4. brankial poşdan köken alır. İnferior paratiroid bezleri timus ile beraber 3. Brankial poşdan köken almaktadır (7).

2.3. Anatomi

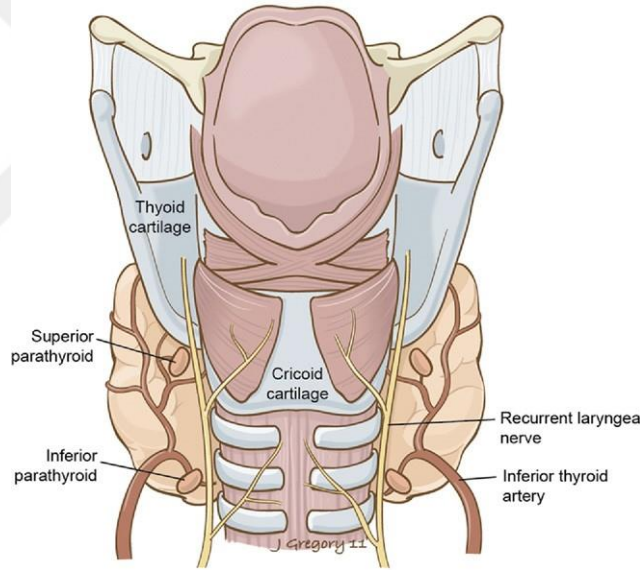
Paratiroid bezleri sarı, karamel ve kızıl-kahverengi ile komşu diğer yapılardan ayırt edilebilen fasulye veya yaprak şeklinde kabaca 35-40 mg ağırlığında ve 3-8 mm genişliğinde, oval bezlerdir (19).

Her bir paratiroid bezi, üçüncü dekada kadar progresif büyüme gösterir, erkeklerde ortalama 0.45 g ve kadınlarda 0.5 g ağırlığına kadar ulaşır (20).

Genel olarak 4 paratiroid bezi vardır. Bununla birlikte, 5 veya daha fazla nadiren 4 bezden daha az görülebilir (9).

Paratiroid bezleri tipik olarak, üst tiroit kıkırdağının alt sınırında ve üst tiroid loblarının dorsal kesiminde bulunurlar (7).(**Şekil 2**)

Şekil 2: Paratiroid Bezlerinin Genel Yerleşim Yerleri
(Recurrent laryngeal sinir ve tiroid bezlerine olan yakınlığına dikkat ediniz.) (7)



Superior paratiroid bezlerin lokalizasyonu, kısa embriyolojik göç yolu nedeniyle inferior paratiroidinkinden daha az değişkendir. Süperior paratiroid bezi, tipik olarak larenksin krikotiroid eklemi seviyesinde, RLN ve inferior tiroid arterinin kesişim noktasından yaklaşık 1 cm yukarısında bulunur. Genellikle superior tiroid in posterolateralinde tiroid kapsülü üzerinde yerleşir. Süperior paratiroid bezinin dağılım alanı Şekil 3' te gösterilmiştir (19).

Şekil 3: Süperior Paratiroid Bezlerinin Embriyolojik Seyirleri



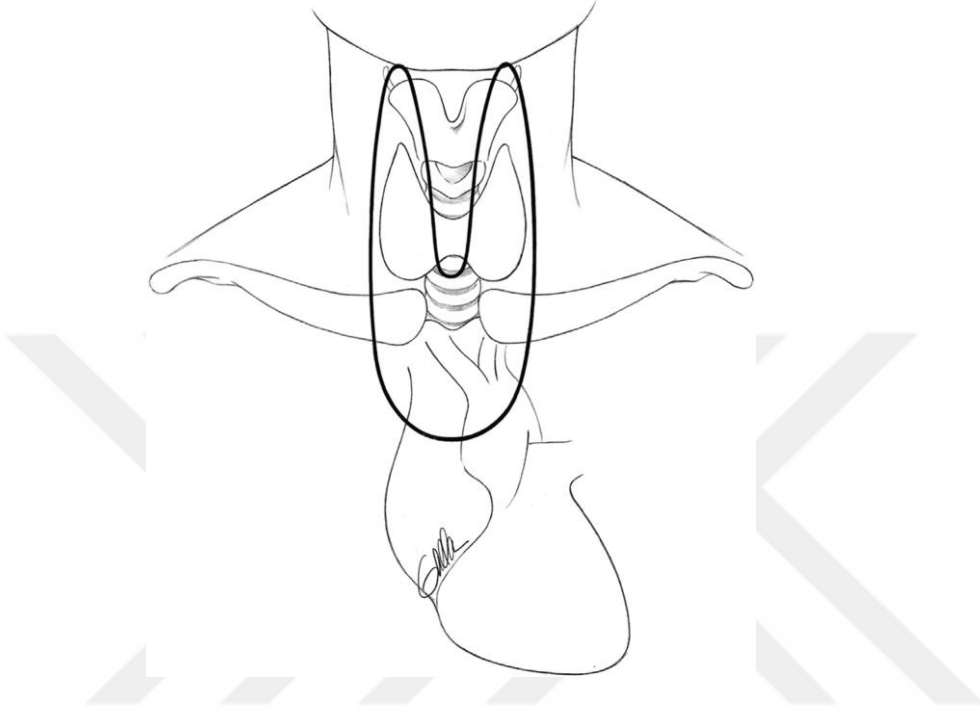
Süperior paratiroid bezler kısa embriyonik seyirleri nedeni sınırlı bir dağılım alanına sahiptir (Randolph G. Tiroid ve paratiroid cerrahisi. Philadelphia: WB Saunders, 2012) (19).

Normal göç yolunda hareket etmesi koşuluyla inferior bezler, süperior bezleri geçerek ve tiroid bezinin alt kutbunun dorsal yüzeyinde veya tirotimik ligament veya timusun hafifçe kaudalinde yer alacaktır (19).

İnferior paratiroid bezleri, timus ile birlikte 3. faringeal poşdan köken alır. Daha önce de belirttiğimiz bu embriyolojik ilişkiden dolayı inferior paratiroid bezleri anatomik olarak daha değişken bir konuma sahiptir, %50 sıklıkla tiroid bezinin lateral alt kutbunda, %15 sıklıkla inferior tiroid lobunun 1 cm altına yerleşirken, mandibula açısı ile üst mediasten arasında herhangi bir bölgeye de yerleşebilirler (7). İnferior paratiroid bezinin dağılım alanı Şekil 4'te gösterilmiştir. (19)

İntrathyroidal paratiroid dokusu insidansı oldukça düşük olup, yaklaşık olarak % 2 sıklıkta görülür (7)

Şekil 4: İnferior Paratiroid Bezlerinin Embriyolojik Seyirleri (İnferior paratiroid bezi uzun embriyonik seyri nedeniyle, mandibula açısından perikardiyuma uzanan geniş bir dağılım alanına sahiptir) (19).



Paratiroid bezleri arteriyel kanlanmalarını inferiyor tiroid arterden sağlar. Özellikle olarak %15 oranında üst paratiroidler süperiyor tiroid arterden ya da %5 oranında bu iki arterin anastomozlarından kanlanır. Eğer süperiyor tiroid arter, üst paratiroidin kanlanmasını sağlarsa mutlaka bezin posteriyorundan giriş yapan bir arter şeklindedir. Venöz drenajları süperiyor, orta ve inferiyor tiroid venlerine olur. Bu venler de derin juguler vene dökülür. Lenfatik drenajı ise tiroid ve timus bezlerinden gelenlerle birlikte derin servikal lenf nodlarına ve paratrakeal lenf bezlerinedir.(21)

Paratiroid bezleri ile nervus rekürrens arasındaki komşuluk önemlidir. Tiroid lobu mediyale devrildikten sonra üst sınırı tiroidin en sefalad kısmı, alt sınırı trakea üzerinde tiroid alt polünden 4 cm uzakta bir nokta, arkada özefagus, önde tiroid lobu olan hayali bir üçgen oluşturulduğunda nervus rekürrens bu üçgeni iki eşit parçaya böler. Üst paratiroid glandlar sinirin posteriyor süperiyorunda, alt paratiroidler de sinirin anteriorunda yer alır (21).

Paratiroid bezlerinin innervasyonu, üst veya orta servikal ganglionlar yoluyla veya tiroid lobunun arka cephesindeki fasyadaki plexusla sağlanır (10).

2.4. Histoloji

Paratiroid bezleri esas hücreler, oksifil hücreler, waterclear hücreleri, fibrovasküler stroma ve yağ dokusundan oluşur. Bezi lobüllere ayıran ince fibröz bir kapsül ile çevrilidir. Preadolesans dönemde paratiroid bezleri büyük ölçüde, paratiroid hormonu üreten esas hücreler tarafından oluşturulur (10).

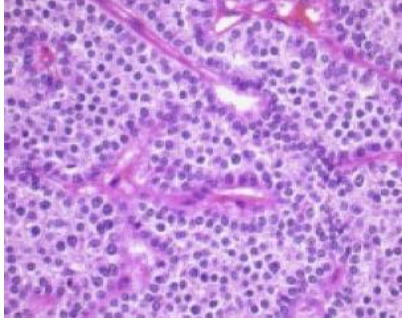
Esas hücreler 6-8 mikron çapında ve merkezi yerleşmiş yuvarlak ve büyük çekirdeğe sahip sitoplazma hacmi küçük poligonal hücrelerdir(26). PTH içeren selektif granülleri bulunmaktadır (23). Hematoksilin ve eozin boyasında koyu mor renkte görünür (24). Esas hücreler, hücre dışı kalsiyum konsantrasyonundaki değişiklikleri algılayarak, kalsiyum seviyesini normal aralıkta korumak için uygun miktarda PTH sekrete eder (22). Esas hücre, paratiroid bezi hücrelerinden serum iyonize kalsiyum konsantrasyonlarındaki değişikliklere en duyarlı olanıdır, aktif ve inaktif olmak üzere iki farklı formda bulunur. İnaktif hücreler küboidal olarak sınıflandırılır ve aktif hücrelerin aksine, az miktarda salgı granüllerine sahiptirler. Esas hücreler düşük kalsiyum serum konsantrasyonlarına karşı cevap olarak aktif hale gelir (25).

Fonksiyonel stres ve yaş artışı ile birlikte paratiroid bezinde bir diğer hücre tipi olan oksifil hücreler ortaya çıkar. Histolojik olarak, oksifil hücreler, esas hücrelerden daha büyüktür ve sitoplazması yoğun mitokondriyal içerik nedeniyle daha eozinofiliktir. Oksifil hücreler kronik böbrek hastalığında belirgin şekilde artmıştır (27). Mitokondri bakımından zengin olan asidofilik oksifil hücreleri, paratiroid bezindeki esas hücrelerden köken alır, puberteye kadar görülmez, puberteden sonra ortaya çıkar ve yaşla beraber çoğalıp sayıları artarak 40 lı yaşlarda noduler hale gelir (23,28). Sekretuar granülleri yoktur (29). Hematoksilen ve eozin ile esas hücreye göre daha açık renkte boyanır (10). Oksifil hücrelerin mitokondrisinde D vitamini metabolize olur. Vitamin D 1 hidroksilaz, oksifil hücrelerde yüksek oranda eksprese edilir(24). Oksifil hücreleri, PTH salgılar ayrıca paratiroid hormonu ile ilişkili peptid (PTHrP) ve kalsitriol gibi otokrin / parakrin faktörleri salgılama yeteneğine de sahiptir (24).

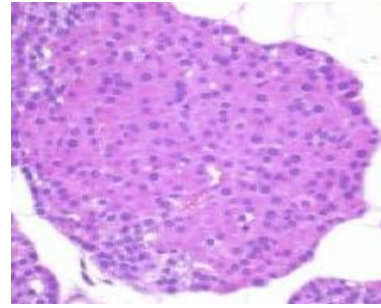
Waterclear hücreleri esas hücrelerden köken alır, az sayıda görülür ve bol miktarda glikojen içerirler. Berrak bir sitoplazmaya sahiptirler. Sitoplazmalarında

membranla çevrili vakuoller bulunur. Paratiroid bezi hiperplazisi hatta paratiroid adenom oluşumu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.(25),(30)

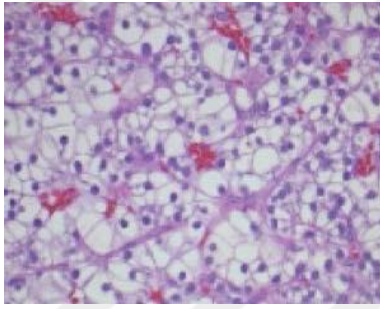
Şekil 5: Şef hücreleri



Şekil 6: Oksifil Hücreler



Şekil7: Waterclear hücreleri



2.5. Fizyoloji

Paratiroid hormonu (PTH), paratiroid bezlerinde esas hücrelerin temel salgı ürünüdür. PTH' yi kodlayan gen, 11.1 kromozom üzerinde bulunur (31).

PTH geni aracılığı ile granüllü endoplazmik 115 amino asit içeren pre-pro-PTH öncül hormon olarak sentezlenir. Sitoplazmaya geçerek granüllü endoplazmik retikulumda 90 aa içeren pro- PTH' ye ve daha sonra golgi cisimciğinde 84 aa içeren ve molekül ağırlığı yaklaşık 9424 dalton olan, intakt PTH' ye dönüşür. İntakt PTH, sekrete edilen, temel depo ve aktif formdur, salgı granüllerinde depolanır (10). 84 aa den oluşan PTH' nin yaklaşık %60-70' i kupffer hücreleri tarafından karaciğerde ve %20-30'u ise böbreklerde metabolize edilir. 38 aa içeren biyolojik aktif form olan N-terminal ve nispeten inaktif C-terminal peptid fragmanlarına ayrılır (32,33). Dolaşımda bunlar dışında birçok farklı PTH parçalarının bulunduğu gösterilmiştir. Böbrek hastalarında bu yıkım ürünlerinin böbrekten klirensi bozulduğundan dolaşımdaki oranı %95' lere ulaşır. C terminal peptid, özellikle KBH 'da artış gösteren

bir formdur. Bu formun PTH etkilerini antagonize eden etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (34,35).

C terminal peptidin renal fonksiyon bozukluklarından daha fazla etkilenecek retansiyona uğraması nedeniyle, günümüzde biyolojik olarak aktif formdaki intakt PTH molekülünün ölçülmesi, analizin yapıldığı andaki paratiroid aktivitesinin belirlenmesi açısından daha yararlı bulunur. Sözü edilen tüm PTH parçaları günlük pratikte kullanılan farklı ölçüm yöntemleri ile farklı etkileşimler gösterirler (36).

N-terminal fragmanları, dolaşımdaki PTH fragmanlarının yaklaşık % 10'unu oluşturur (37).

Biyolojik olarak aktifler ancak kısa bir yarı ömre sahiptirler (4 ila 20 dakika). Buna karşılık, dolaşımdaki PTH fragmanlarının % 80' ini oluşturan C-terminal fragmanları, plazma konsantrasyonu intakt moleküle göre yaklaşık 10 kat daha fazladır. Biyolojik aktiviteye sahip değildir ve intakt PTH' den birkaç kat daha uzun bir yarılanma ömrüne sahiptir ve 25-30 dakika gibi nispeten daha uzun bir süre dolaşımda bulunur ve plazma ölçümü daha kolaydır (38).

Genel olarak, intakt PTH' ın kandaki biyolojik yarı ömrü kısadır (2-5 dakika), dolaşımdaki PTH ile ilişkili peptitlerin % 10'unu oluşturur.

PTH sentezi ve salınımı, her saat yaklaşık altı ila yedi atımlı puls ile sürekli (10). Hipokalsemi durumunda PTH metabolizasyonu azalır ve intakt PTH sekrete edilir. Buna karşılık hiperkalsemi esnasında çoğunlukla biyolojik inaktif form olan C- terminal fragmanlar sekrete edilir (39,40).

2.5.1 PTH Biyosentezi ve Sekresyonunun Regülasyonu Sentezi

Paratiroid hücreleri çeşitli yöntemler ile artmış ihtiyaca uyumu sağlarlar. En hızlı olarak (dakikalar içinde) hipokalsemiye cevap olarak daha önceden oluşmuş hormonun sekresyonudur. İkinci olarak saatler içinde devam eden hipokalseminin neden olduğu artmış PTHmRNA şeklindedir. En son olarak, inatçı durumlar günler içinde hücresel replikasyona neden olarak bezin kitlesini artırır.

PTH gen aktivitesinin transkripsiyonel düzeyde kalsiyum tarafından baskılanması, fizyolojik konsantrasyonlarda maksimale yakındır. Hipokalsemi saatler içerisinde transkripsiyonel aktiviteyi artırır. 1,25(OH)2D3, PTH gen transkripsiyonunu kuvvetle baskılar. Böbrek yetersizliği olan hastalarda, suprafizyolojik düzeylerde 1,25(OH)2D3 ve aktif metabolit analoglarının intravenöz

uygulanması sonucu ciddi sekonder hiperparatiroidi nedeniyle kontrolü zor olan PTH aşırı üretimi dramatik olarak baskılar. Hormon prekürsörünün yapımı ve önceden oluşmuş hormonun proteolitik parçalanmasının regülasyonu (hormon üretiminin postranslasyonel regülasyonu) hormon salgılanmasında hızlı değişiklikler (dakikalar içinde) önemli bir mekanizmadır(41).

PTH sekresyonunun regülasyonu

PTH sekresyonu, kalsiyum konsantrasyonunun normalden 1.9-2.0 mmol/L (7.5-8.0 mg/dL) (total kalsiyum olarak) düzeyine düşmesiyle maksimum olarak bazal sekresyon hızının beş katına kadar artış gösterir. Kan kalsiyumunun iyonize fraksiyonu hormon sekresyonunun önemli belirleyicisidir. Ciddi intraselüler magnezyum eksikliği PTH sekresyonunu bozar.

Ekstraselüler sıvıdaki kalsiyum, PTH sekresyonunu, kalsiyum iyonunun ligand rolü oynadığı bir G protein-coupled reseptör (GPCR) olan kalsiyum sensörü ile etkileşerek kontrol eder. Bu reseptör küçük molekül ligandı yakalamak (clamping) için uygun büyük ekstraselüler domain ile karakterize olan GPCR süperailisinin farklı bir alt üye ailesidir. Reseptörün yüksek kalsiyum düzeyleri tarafından uyarılması, PTH sekresyonun baskılar. Reseptör paratiroid bezler ve kalsitonin salgılayan tiroid hücreleri (C hücreleri), beyin ve böbrekte mevcuttur. Genetik kanıtlar paratiroid bezin kalsiyuma cevabında ve hiç beklenmedik şekilde böbrek kalsiyum klirensinde, kalsiyum algılayan reseptörler için anahtar biyolojik bir rolü ortaya koymuştur. Fonksiyon kaybı ile ilişkili nokta mutasyonları hiperparatiroidiye benzeyen (FHH) fakat hipokalsiürinin görüldüğü bir sendroma neden olur. Diğer taraftan fonksiyon mutasyonlarının kazanılması hipoparatiroidiye benzeyen bir hipokalsemi formuna neden olur (41).

2.5.2 Paratiroid Hormon Nasıl Ölçülür?

İlk paratiroid hormon ölçüm yöntemi 1963 yılında Berson ve arkadaşları tarafından bulunmuş ve klinik kullanıma sunulmuştur (42). Radioimmünoassay ölçüm yönteminin kullanıldığı bu yöntemde, PTH' nin C terminaline veya orta bölgesine yönelik tek antikor kullanılmaktaydı. Serumda bulunan farklı C terminal fraksiyonlarla etkileşimden dolayı bu ölçüm ile elde edilen sonuçlar yeterli klinik fayda sağlayamamıştır (43). Bu sorunu çözebilmek amacıyla PTH' nin iki farklı

bölgesi için geliştirilmiş antikorların kullanıldığı ikinci jenerasyon ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir (44). Bu antikorların biri PTH' nin N terminal orta bölgesini tanıırken diğeri C terminal bölgesini tanımaktadır. Bu ölçüm yöntemiyle sadece biyolojik aktif olan 1-84 PTH molekülünün saptanması hedeflenmiş ve bu ölçüm yöntemleri “intakt PTH” olarak isimlendirilmiştir. Bu yöntemlerle serumda bulunan C terminal parçalarla etkileşim ortadan kaldırılmaya çalışılmıştır. Bu jenerasyon ölçüm yöntemleri ile hem primer hiperparatiroidi hem de sekonder hiperparatiroidinin izlenmesinde klinik açıdan kullanışlı bilgiler elde edilmiştir (45). Buna karşılık bu ölçüm yöntemlerinin N terminal parçası kesilmiş PTH fraksiyonlarından (7-84 PTH gibi) etkilendiği gösterilmiştir (46).

Bunun üzerine geliştirilen 3. Jenerasyon ölçüm yöntemlerinde kullanılan antikorlardan biri özellikle PTH' nin ilk 4-6 aminoasitini hedeflemektedir (47). Bu yeni jenerasyon ölçüm yöntemleri “biointakt PTH” olarak isimlendirilmiştir ve PTH için daha spesifik olduğu düşünülmektedir. Teorik olarak bu ölçüm yöntemi ile klinik açıdan daha iyi sonuçların elde edilmesi beklenirken ne yazık ki yapılan çalışmalar 2. Jenerasyon ölçüm yöntemlerine bir üstünlüğü olduğunu gösterememiştir (48).

Hem intakt PTH hem de biointakt PTH ölçümlerinde kullanılan immünoimetrik yöntemlerde molekülün farklı bölgelerine karşı geliştirilmiş farklı antikorlar kullanılmaktadır (49). PTH' a karşı yüksek afiniteli monoclonal antikor üretmek zordur. Her bir üretici tarafından üretilen antikorun PTH' a karşı olan afinitesi farklıdır. PTH ölçüm yöntemlerinin PTH için farklı duyarlılıkta antikor kullanıyor olması nedeniyle farklı yöntemler ile elde edilen sonuçlar bir diğ erinden farklı olmaktadır.

PTH ölçüm yöntemleri arasında % 45' ten % 123' e varan bias olduğu gösterilmiştir (50). Bir diğ er çalışmada ölçüm yöntemleri arasında 4.2 kata varan farklılıklar olduğu gösterilmiştir (51). Bu açıdan PTH ölçümleri için uluslararası boyutta bir standardizasyonun sağlanması özellikle önem taşımaktadır (47).

2.5.3. Hedef Dokularda PTH

Serum kalsiyumundaki akut azalmaya cevap olarak, PTH, kemikteki osteositleri uyarak kemikten kalsiyum iyonu rezorbsiyonunu artırır. Bu nedenle kısa süreli hipokalsemi dönemleri osteoklastlara bitişik labil kemik alanlarından kalsiyum

mobilizasyonuna neden olur. Bu etki ile plazma fosfat veya kemik rezorbsiyonunda önemli bir artış söz konusu değildir.

PTH ayrıca osteoprogenitör hücrelerin osteoklastlara dönüşümünü sağlayarak kemik oluşumunu artırır. Bu nedenle, PTH fizyolojik düzeyde kemik oluşumu üzerinde anabolik bir etkiye sahiptir ve osteoporozu tedavi etmek için farmakolojik olarak kullanılmasına izin veren bu etkisidir.

Bununla birlikte, kronik kalsiyum eksikliği veya uzun süreli hipokalsemi (örn., Renal osteodistrofi, D vitamini eksikliği veya malabsorpsiyon sendromları) ile sonuçlanan durumlarda, PTH, perilikülar kemikte derin osteositleri harekete geçirir, iyonik ve serbest plazma kalsiyum konsantrasyonlarını normal aralıkta korumaya çalışır. Bu durum kemik rezorpsiyonu ve osteopeni ile sonuçlanır. Böbrekte, PTH 25-(OH) D3' ün 1,25- (OH) 2D3' e dönüşümünü uyarır. Ayrıca kalsiyum reabsorpsiyonu ve fosfat diürezine neden olur.

PTH' nın intestinal kalsiyum emilimini üzerine doğrudan etkisi yoktur. Ancak 1,25- (OH)2-D3 sentezinin indüksiyonu ile bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor absorpsiyonuna dolaylı olarak katkıda bulunmuş olur (52).

2.5.4. Kalsiyum Metabolizması

Kalsiyum (Ca) iskelet mineralizasyonunda ve birçok biyolojik fonksiyonlarında önemli rol alır. Bu element vücuda sadece diyet yoluyla alınmaktadır. Normalde erişkin insan vücudunda (70 yaşında sağlıklı bir erkekte) 1-2 kg kadar kalsiyum (Ca) vardır. Bunun %99' u kemikte hidroksi apatit kristalleri $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ şeklinde bulunur ve bu kalsiyum iskeletin mekanik dengesini temin ettiği gibi, ekstrasellüler sıvıdaki (ESS) kalsiyum konsantrasyonunun devamını sağlar. Kemikteki kalsiyumun 2 iki görevi vardır: İskeletin gücünü sağlamanın yanında intrasellüler ve ekstrasellüler kalsiyum havuzlarının devamını temin için dinamik bir depo görevi görür.

Kalsiyumun kemikte birikimi intrauterin olarak başlar. Fetal yaşamın 3.trimesterinde önemli derecede artmaktadır. Çocukluk ve ergenlik çağında daha da artar ve erken erişkinlik devresinde (20-30 yaşlarda) doruk noktasına ulaşır. Sonrasında yılda %1-2' yi aşmaksızın azalmaya başlar.

Kemikte olmayan Ca, total vücut kalsiyumunun < %1' i dir. Bir erişkinde 10 gr kadardır. Fakat çeşitli Ca havuzlarında sabit, sürekli ve çabuk değişime uğrar. Ayrıca

ekstrasellüler-intrasellüler sinyalizasyonda, sinir uyarı transmisyonunda ve kas kontraksiyonları gibi önemli fonksiyonlarda rol oynamaktadır. Kandan kemiğe ve kemikten kana günde 250-500 mg gibi oldukça fazla Ca geçişleri olur. Bu olay osteoblast ve osteoklast hücrelerinin birbirleriyle olan fizyolojik veya patolojik bağımlılığından etkilenir. İskeletteki kalsiyumun %0.5-1' i ise ESS' de serbest değişim gösterebilir.

İyonize kalsiyumun (iCa) ESS' deki konsantrasyonu çok dar sınırlar içinde tutulur. Zira özellikle nöromusküler aktivite, salgılama veya sinyal iletimi gibi hücrel fonksiyonlarda iyonize kalsiyumun çok kritik rolü vardır. Intrasellüler sitozolik serbest Ca düzeyleri ortalama 100 nmol/L olup, kandaki ve ESS'deki iCa konsantrasyonunun 10.000 katı daha düşüktür. Bu çok yüksek farklı kimyasal gradient nedeniyle çeşitli hücre membranlarındaki Ca kanallarında hormonlar, metabolitler veya nörotransmitterlerle oluşan aktivasyonla Ca çok hızlı olarak hücre fonksiyonlarını değiştirir.

Kanda total Ca konsantrasyonu normalde 8.5-10.5 mg/dl (2.2-2.6 m mol) olup bunun %50' si ionizedir. Geri kalanı iyonik olarak negatif yüklü proteinlere esas olarak da albumin ve immunglobulinlere bağlanır. Bunun yanında PO_4 , CO_3 , sitrat, SO_4 , okzalat veya diğer anyonlarla gevşek olan kompleksler yapar. Bu nedenle serum protein konsantrasyonlarındaki değişimler, direkt olarak kan total Ca konsantrasyonunu, iyonize Ca (iCa) konsantrasyonu normal kalmasına karşın değiştirirler. Bunun için bir algoritma kullanılarak gerçek Ca düzeyleri tayin edilir. Serum albumindeki her 1 gr veya immunoglobulinler için her 0.5 gr düşme için, total serum Ca değerine (mg/dL) 0.8 mg eklenir ve Ca değeri hesaplanır,

$$\text{Düzeltilmiş [Ca]} = \text{Total [Ca]} + (0.8 \times [4.5 - \text{albumin düzeyi}]).$$

Fakat bu düzeltmeler hakiki serbest kalsiyum konsantrasyonlarının kaba tahminleridir. Bazen yanıltıcı olur. Asidoz, kalsiyumun proteinlere bağlanmasını azalttığından, iCa değerlerini değiştirir. Bu nedenle mümkünse iCa düzeyleri kalsiyum hassas elektrotlar kullanan yöntemlerle, direkt olarak ölçülmelidir. Normal serum iCa düzeyi 4.4 -5.2 mg / dl veya (1.1-1.3 mmol / L) dir.

Kalsiyum homeostazı; barsak, böbrek ve kemikteki kalsiyumun transportunu kontrol eden integre bir hormonal sistemle temin edilir. Bu kalsiyum regule edici sistem 2 ana hormon ve onların reseptörleri sayesinde yapılır: Kandaki PTH ve PTH

reseptörü (PTHr), $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ve vitamin D reseptörü (VDR), iyonize Ca ve kalsiyum algılayıcı reseptör (CaSR) bu integre sistemi oluştururlar. Kan İyonize kalsiyumu direkt olarak PTH' yı, paratiroid kalsiyum algılayıcı reseptörü (CaSR) aktive ederek süprese eder. İCa ayrıca PTH salgısını $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ yapımı üzerinden indirekt olarak etkiler. Bu inhibitör etki, aktif D vitamini metabolitinin henüz anlaşılmamış bir mekanizma ile negatif geri tepim mekanizması ile oluşur.

Serum kalsiyumundaki azalma, paratiroid bezinde CaSR inaktive eder ve PTH salgısı artar, böbrekteki PTHr aktive olur, tubuler Ca absorpsiyonunu ve kemikte kemik resorpsiyonunu artırır. Artmış PTH, böbrekten $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ yapımını uyarır ve barsaktaki VDR' yi aktive ederek, barsaktan Ca absorpsiyonunu artırır. Serum kalsiyumu yükseldiğinde ise PTH salgısını azaltır ve kemikte kemik rezorpsiyonu inhibe olur. Serum kalsiyumundaki azalma muhtemelen böbrekteki CaSR' i de inaktive ederek Ca reabsorpsiyonunu artırır ve PTH etkisini güçlendirir. Bu integre hormonal cevaplar serum kalsiyumunu düzeltir ve negatif geri tepimi durdurur. Serum Ca yükselmesiyle bu olaylar tersine döner ve integre hormonal cevabı serum Ca unu düşürür. Bütün bu mekanizmalar sağlıklı bireylerde total serum kalsiyumunu fizyolojik sınırlar içinde %10 oranındaki dar çerçevede tutar.

İntestinal Kalsiyum Absorpsiyonu

Normal diyetel Ca alım miktarı kişiden kişiye göre değişmekle beraber diyetle günde 400-1500 mg kasiyum alınır. Diyetle alınan Ca, %25-60 arasında değişen oranlarda barsaklardan emilir. Bu oran yaş, Ca tüketim alışkanlığı, vücudun vitamin D durumu, homeostatik sistemlerinin çalışma durumu ve gıdalardaki Ca içeriğinden etkilenir. Fraksiyonel Ca absorpsiyonu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ düzeyleri ile pozitif orantılıdır. Ağız yoluyla alınan Ca hem aktif transport (transsellüler), hem de pasif difuzyon (parasellüler) mekanizmalarla emilir. Pasif Ca Emilimi ortalama günlük Ca alımının %5' idir. Aktif Ca Emilimi ise, prensip olarak $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ tarafından temin edilir ve %20-70 arasında olup, düşük Ca alımı hallerinde olur. Pasif difuzyon ise yüksek Ca alımı hallerinde efektifir. Tipik olarak normal Ca alımlarında $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ bağımlı transport absorpsiyonun büyük bir kısmından, pasif difuzyon toplam absorpsiyonun sadece %8-23' ünden sorumludur.

Aktif Ca transportu esas proksimal barsaktan (duodenum ve proksimal jejunum) ise de, bir miktar aktif Ca absorpsiyonu ince barsakların birçok bölgesinden de yapılır. Kalsiyumun optimal emilimi için mide asitinin mevcut olması lazımdır. Özellikle kalsiyum kullanımında, kalsiyum karbonat (CO_3) gibi, zayıf olarak ayrışabilir, kalsiyum preparatları kullanıldığında bu konu önemli olur. Aklorik bireylerde veya gastrik asit inhibisyonu yapan ilaçlar alınıyorsa, yemeklerle birlikte ve alınacak uygun bazı Ca preparatları ile absorpsiyon artırılabilir. Ca-sitrat bu durumlarda tercih edilebilir. Ca emilimi pankreas veya safra akımı eksikliğine neden olan hastalıklarda azalabilir. Zira Ca, emilmemiş yağ asitlerine veya başka gıda artıklarına bağlanabilir.

Büyüme, gebelik, laktasyon, diyetteki Ca azlığı gibi Ca ihtiyacının arttığı durumlarda, renal $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ yapımının artması ile adaptasyon oluşur. Günde 1000 mg diyetsetel Ca alan normal bireylerde ortalama 800 mg Ca gaitada çıkar ve diyetten gelenin 330 mg ve intestinal kanala salgılanan salgılarda ortalama 200 mg Ca bulunmakta ve bunun 70 mg kadarı geri emilir 130 mg ise gaitada çıkar. ESS deki Ca dar bir sınır içinde idame edilir. Ortalama 100-200 mg/gün Ca intestinal salgılarla zorunlu olarak kalsiyotropik hormonların etkisi olmadan atılır.

Diyetteki günlük çok fazla değişiklik gösteren kalsiyum alımına karşın, geri tepimli kontrol edilen hormonal regülasyonla, intestinal absorpsiyon günlük 200-400 mg/gün (5-7.4 mmol) gibi nisbeten sabit değerlerde tutulur. Bu, günlük absorbe edilen Ca yükü yine çok sıkı bir şekilde kandaki iCa tarafından kontrol edilerek böbreklerden atılır.

Renal Kalsiyum Atılımı

Renal kalsiyum atılımı başlıca 2 mekanizma ile temin edilir:

- 1) Tübuler Ca reabsorpsiyonu
- 2) Filtrasyondaki Ca yükü

Bu mekanizmalardan herhangi birindeki bozukluk (kronik böbrek hastalığında olduğu gibi) anormal kalsiyum homeostazına neden olur.

Günlük barsaktan absorbe edilmiş Ca, kandaki iCa konsantrasyonu tarafından düzenlenir. Ortalama olarak her gün 8-10 gr Ca glomerullerden filtre edilir ve bunun sadece %2-3 ü idrarla atılır. Glomerüler ultrafiltratta kalsiyumun %98' i tübülülerde absorpsiyona uğrar. Her gün filtre olan Ca miktarı, ESS de mevcut olan ve

gastrointestinal sistemden absorbe olan net Ca miktarından çok fazladır. Böbreklerde filtre olan kalsiyumun %68-75' i proksimal tüplerden pasif parasellüler yolla ve regüle edilmeyen NaCl eşliğinde geri emilir. Filtre olan kalsiyumun diğer %20' si kortikal henle kulpunun kalın çıkan kolunda yine parasellüler mekanizma ile absorbe olur, geri kalan %5' i de toplayıcı kanaldan emilir. Henleden Ca absorpsiyonu, nefronun bu segmentinin bazolateral membranlarda eksprese olan Parasellin adı verilen bir protein sayesinde olur. Kanda Mg veya kalsiyumun arttığı hallerde CaSR üzerinden inhibe edilir. Filtre olmuş Ca distal kıvrımlı tüplerden transsellüler mekanizma ile reabsorbe olur. Ca hücrenin luminal yüzeyine, apikal bölgedeki sayıları regule edilen spesifik kanallardan girer ve sonra hücre boyunca Ca Kalbindin-D 28 denilen spesifik bir Ca bağlayıcı protein eşliğinde taşınır. Ardından Ca-ATP ase' lar ve Na⁺/Ca değişimcileri ile bazolateral yüzeyden dışarı atılır. Böylece transport edilmiş Ca yükünden kurtulmuş olur ve transsellüler Ca gradienti korunmuş olur. Bütün bu basamaklardaki olaylar, direkt veya indirekt olarak PTH ile artar. Distal kıvrımlı tüpler ayrıca tiyazid diüretiklerinin etki bölgesidir. Bu hücrelerin apikalinde eksprese olan NaCl taşıyıcılarını bloke ederek idrar Ca atılımını azaltır. Tersine diyetdeki sodyum yükü, loop diüretikleri veya salin infuzyonlarının neden olduğu artmış sodyum yükü, distal tüplerden Ca absorpsiyonunu, tiyazidlerin tam tersi bir etki ile azaltır. Dolayısıyla böbrekler, serum Ca konsantrasyonunun düzenlenmesinde en önemli rolü oynar.

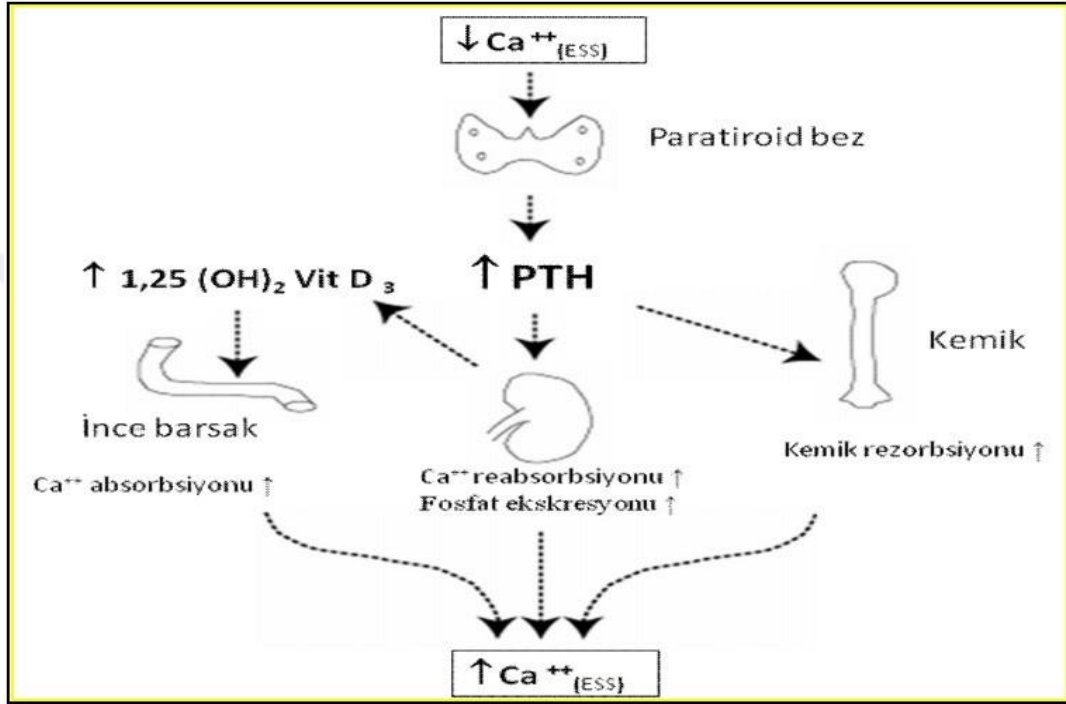
Serum iCa konsantrasyonlarının sabit olarak normal kalmasını temin eden homeostatik mekanizmalar, Ca alımının aşırı arttığı veya ilgili hormonal sistemlerin veya organların bozukluklarında iflas edebilir. Örneğin 200 mg/günden daha düşük Ca alımlarında, vitamin-D (VD) bağımlı intestinal aktif transportun maksimal aktivitesinde bile, barsak, böbrek, ter veya diğer sekresyonlarla zorunlu kayıpları yerine koyabilecek net Ca absorpsiyonu temin edilemez. Bu durumlarda artmış PTH ve 1,25 (OH)₂D, osteoklastik kemik resorpsiyonunu aktive ederek kemikten gerekli kalsiyumu temin etmeye çalışır. Bu da devamlı kemiğin kaybedilmesine ve negatif Ca dengesine neden olur. Artmış PTH ve 1,25 (OH)₂D renal Ca reabsorpsiyonunu ve 1,25 (OH)₂D barsaktan Ca absorpsiyonunu artırır.

Çok yüklü Ca alımlarında ise (günde 4 gr dan fazla, 100 mmol/gün) maksimal olarak downregule edilmiş intestinal aktif transport ve renal tubuler Ca reabsorpsiyonuna rağmen, pasif barsak absorpsiyonu ESS' ye Ca taşımaya devam eder.

Şiddetli hiperkalsiüri, nefrokalsinozis, ilerleyici renal yetmezlik ve hiperkalsemiye neden olur (süt alkali sendromu gibi).

PTH ve D vitamininin eksikliği veya fazlalığı, barsak hastalıkları ve böbrek yetmezliği normal kalsiyum homeostazını derinden etkileyen sorunlar yaratır (53).

Şekil 8: Kalsiyum, Parathormon ve Vitamin D Arasındaki İlişki



2.6. Primer Hiperparatiroidizm (pHPT)

2.6.1. İnsidans

PHPT üçüncü en sık endokrin hastalık olup ayaktan hiperkalseminin en sık nedenidir (53). PHPT' nin günümüzdeki prevalansı, nüfusun yaklaşık olarak %0.25' i ile %0.66' sı arasındadır. Kadınlar, erkeklerden 3:1 oranı ile daha fazla etkilenmiştir. İnsidans yaşla artar ve 50 yaşından sonra dramatik olarak yükselir (54).

Hem Avrupa' da hem de Amerika' da 1920' li yıllarda keşfedilmiştir (53,55). O tarihlerden günümüze pHPT' nin tanısındaki laboratuvar testleri, preoperatif lokalizasyon çalışmaları ve cerrahisinde birçok gelişme yaşanmıştır (55).

Tarihsel olarak birçok hasta ilk zamanlarda genelde ileri kemik bulguları, kemik ağrıları, böbrek taşı veya böbrek yetmezliği gibi klasik pHPT' nin aşikar semptom ve bulgularıyla prezente olmuştur. 1970' li yıllarda otomatik kan

analizörlerinin icadı ve yaygın kullanımı ile beraber, günümüzde çoğunluğu minimal semptomatik ya da asemptomatik olan birçok hastaya diğer amaçlarla yapılan rutin kan testleri aracılığıyla tanı koyulabilmektedir (56). Bu gelişme klasik pHPT' nin klinik bulguları gelişmeden önce hastaların tanınmasına olanak sağlamıştır ve özellikle gelişmiş ülkelerde klasik semptomlu hasta oranları giderek azalmaya başlamış, semptomsuz asemptomatik pHPT' li hastaların oranı giderek artmıştır (53). Kalsiyum (Ca) ve PTH' nin rutin tetkiklerde sık kullanılması ile beraber son yıllarda %80 vakada asemptomatik PHPT olarak karşımıza çıkmaktadır (57). PHPT' nin ABD' deki prevalansı 1995 ile 2010 yılları arasında üçe katlanmıştır (58). Günümüzde pHPT için tek küratif tedavi cerrahidir. Fakat pHPT' li tüm hastalara cerrahi gerekip gerekmediği halen net değildir. Bu nedenle, asemptomatik pHPT tedavisindeki araştırma ve tartışmalar üzerinde uzlaşma sağlamak için 1990, 2002, 2008 ve 2013 yıllarında ardışık çalıştaylar düzenlenmiştir (56). Teşhis oranındaki artışın sonucu olarak, hastaların klinik prezentasyonu ile birlikte biyokimyasal prezentasyonu da değişmiş ve pHPT hakkında yeni kavramlar ortaya çıkmıştır.

2.6.2 Etiyoloji ve Patogenez

PHPT %75-80 paratiroid adenomu, %20 tüm bezlerde hiperplazi veya adenom, nadiren %1-2 paratiroid karsinomu nedeni ile oluşur. Birçok bezde tutulum, Multiple Endokrin Neoplazi (MEN)-1 ve MEN-2 gibi ailesel olgularda daha siktir. Çoğunlukla sporadik vakalar olarak görülmesine rağmen (%90-95), bazen de (%5-10) ailevi kalıtım şeklinde karşımıza çıkar(57). PHPT komponenti ile birlikte olan ailesel sendromlar: Multipl Endokrin Neoplazi (MEN) I, MEN IIA, hiperparatiroidizm çene tümörü sendromu ve şiddetli neonatal pHPT' dir. PHPT' nin prevalansı ve klinik özellikleri, çeşitli kalıtsal sendromlar için farklılık gösterir (59). Bu vakalarda paratiroid patalojisi, hastalık şiddeti, persistansı ve cerrahi sonrası rekürrens oranları farklılık gösterir ve daha genç yaşta ortaya çıkar (57).

PHPT' nin tam olarak sebebi bilinmemektedir. Yapılan bazı çalışmalarda baş ve boyuna radyasyon maruziyeti suçlanmıştır. Radyaktif iyot tedavisi sonrası hastalık sıklığının arttığı da gösterilmiştir. Kronik Ca alım yetersizliğinin paratiroid bezini sürekli uyarması sonucu oluştuğuna dair çalışmalar da mevcuttur.

Paratiroid Adenomu (PA), paratiroid hücre DNA' sında mutasyon nedeni ile oluşur ve pro-onkogen, tümör süpresör gen gibi genlerde anormallikler mevcuttur. Bu

mutasyonlar bulundukları gende fonksiyon kazanmaya (sporadik tümörlerde Cyclin D1/PRAD1, ailesel formlarda RET) ve fonksiyon kaybetmeye (sporadik ve ailesel formlarda MEN1 ve HRPT2) sebep olurlar. CDKN1 gen mutasyonunun hayvan modelinde hiperparatiroidizme neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca tümör süpresör genlerde delesyonlar da tesbit edilmiştir. Bunlardan en sık 1p –pter, 6q, 15q, 11q mutasyonları izlenir.

Vitamin D reseptöründe (VDR) genetik mutasyon saptanmamış olmakla birlikte VDR' yi kodlayan mRNA' lar daha düşük düzeydedir. Ayrıca CaSR proteini kodlayan gende mutasyon saptanmamış ancak CaSR ekspresyonunda azalma olduğu gösterilmiştir. CTNNB1, EZH2, ZFX, POT1 genleri üzerinde araştırmalar da devam etmektedir. Nadiren paratiroid dışı malignitelerde ektopik PTH sekresyonu olduğu tesbit edilmiştir. PHPT hastalarının çoğunda genetik test yapılması gerekli değildir. Genç yaş, aile öyküsünün olması, birçok bezde tutulum, Multiple Endokrin Neoplazi Tip-1 (MEN1) kliniği şüphesi durumunda bakılabilir. Nadiren Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH) ile PHPT' ye vitamin D eksikliğinin eşlik ettiği durumu ayırt etmek için CasR mutasyonu bakılmasını öneren görüşler de mevcuttur.

PTHT de 3 çeşit patolojik bulgu olabilir:

- 1) Adenom: Tek adenom %80-85, iki adenom %2-5 hastada rastlanır. Paratiroid şef hücrelerden oluşur. Çoğunlukla kapsülsüzdür. Büyük adenomlarda oksifilik hücreler de eşlik edebilir. Nadiren timus içinde adenom izlenebilir.
- 2) Hiperplazi: 215 çalışmanın derlendiği bir çalışmada %6 oranda rastlanmıştır. Çoğunlukla şef hücrelerden oluşur. İnferior bezler genellikle daha büyüktür. Berrak hücreli hiperplazi nadirdir.
- 3) Karsinom: PHPT' nin %1-2 sinde tesbit edilir. Tanı için lokal ya da ekstrakapsüler invazyon, lenf nodu ya da uzak metastaz bulgularından en az birisi olmalıdır. Karakteristik patolojik değişiklikler; fibröz trabekül, mitotik figürler, kapsül invazyonudur(57).

2.6.3 Klinik Prezantasyonu

Primer hiperparatiroidinin klinik prezantasyonu, asemptomatik hastalıktan renal ve /veya iskelet sistemi komplikasyonlarının görüldüğü klasik semptomatik hastalığa kadar çeşitlilik gösterir (Tablo-1)(60).

Tablo-1: pHPT'nin klinik prezentasyonları ve tanımları

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

Kısaltmalar: pHPT: primer hiperparatiroidizm, PTH: paratiroid hormone

PHPT' li hastalar önceden uzun süren hastalığa bağlı; nefrolitiazis, osteitis fibrosa sistika, brown tümörleri, band keratopati, ağrılı kemikler, abdominal gurultu, psişik yakınmalar, aşırı yorgunluk, myopati ve kas atrofisi gibi klinik bulgularla prezente olurdu (61,59). Son 40 yılda, pHPT' nin prezentasyonunda değişiklik oluştu. Günümüzde hastaların çoğu, tanı anında pHPT ile ilişkili klasik semptom ya da bulgulara sahip değildir ve sıklıkla insidental bulgularla saptanır.

Asemtomatik pHPT, %72.7 ile %95 aralığındaki prevalansı ile modern batı toplumlarında, pHPT' nin baskın fenotipi olmuştur (62,63). Asemtomatik pHPT, hiperkalsemi ya da PTH fazlalığıyla ilişkili spesifik semptom ya da bulguların yokluğu olarak tanımlanan HPT' dir (64) (**Tablo-1**). Asemtomatik pHPT' li hastalar, altta yatan pHPT ile ilişkili vertebra fraktürleri, renal kalkülleri ve/veya belirsiz nöropsikiyatrik ya da nöromüsküler semptomları taşımayabilecekleri gibi tamamen asemtomatik olmayabilirler (62,65,66). Uygun bir şekilde değerlendirildiğinde, hastalar %80' e varan oranda halsizlik, güçsüzlük, iştahsızlık, hafif kognitif ve nöromüsküler fonksiyon kaybı gibi nonspesifik semptomlarla prezente olur ve bu hastalar sıklıkla asemtomatik olarak düşünülür (67). Gözde

nadiren bant keratopati eşlik edebilir. (57)

Hafif pHPT terimi, son 30 yıl boyunca birçok farklı şekilde yorumlanmıştır. Bununla birlikte literature var olan kesin bir tanıma sahip değildir ve asemptomatik hastalık ya da kalsiyum ve/veya PTH seviyelerinin normalin üzerinde olduğu fakat hafifçe yükseldiği bir hastalık olarak tanımlandığı birçok örnek içermektedir (68). Literatür, hafif veya asemptomatik HPT arasındaki ayrımı ortaya koymakta yetersizdir. Hafif ve asemptomatik pHPT sıklıkla birbirleri yerine kullanılan terimlerdir.

Normokalsemik pHPT kavramı ilk olarak 50 yıl önce kullanıldı. Fakat PTH'nin ölçümündeki zorluklar nedeniyle tartışmalı sayıldı. Son 10 yılda, ABD' de PTH testlerinin mevcudiyeti ve yaygın kullanımı ile bu durum artarak saptanmaya başlandı (73). Normokalsemik pHPT, 2008 yılında asemptomatik pHPT'nin tedavisi hakkındaki üçüncü uluslararası seminerde resmi olarak tanındı (60). Lowe ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada 37 NkPHPT hastada %57 osteoporoz, %11 fragilite kırığı, %14 nefrolitiazis tesbit edilmiştir. Amaral ve ark.'da NkPHPT ve hafif hiperkalsemik hastalar arasında kırık ve nefrolitiazis açısından fark bulamamışlardır. Bir çalışmada %40 hastada hastalık progresyonu izlenirken populasyon çalışmalarında ilerleme görülmemiştir. Hastaların birçoğu semptomatik ya da asemptomatik PHPT' in özelliklerine sahip olabilir, ancak hastalığın progresyonuna etki eden faktörler bilinmemektedir (57).

Tablo-2: pHPT' nin biyokimyasal prezentasyonu

Phpt	Ca	PTH
Klasik pHPT	Yüksek	Yüksek
NormokalsemikpHPT	Normal	Yüksek
Nonklasik pHPT (Normohormonal or nonsüprese)	Yüksek	Normal

Kısaltmalar: pHPT: primer hiperparatiroidizm, PTH: paratiroid hormon, Ca: kalsiyum

Klasik pHPT, yüksek serum kalsiyumu ve PTH seviyeleri ile tanımlanır. (Tablo-2) (60).

2.6.4. Tanı

PHPT en sık asemptomatik hiperkalsemi ile karşımıza çıkar. Rutin tetkiklerde rastlantısal olarak hiperkalsemi tesbit edildiğinde ilk düşünülmesi gereken hastalıklardandır. Biyokimyasal doğrulama gereklidir. Hiperkalseminin ayırıcı tanısı oldukça geniştir. Hiperkalseminin hospitalize hastalarda en yaygın nedeni malignensi iken, ayaktan hastalardaki en yaygın nedeni pHPT olarak devam etmektedir (69, 57). PHPT tanısı; böbrek yetmezliği, D vitamini eksikliği, intestinal emilim anormallikleri ve renal kaçış sendromu gibi sekonder HPT' nin yaygın nedenleri dışlanarak, yüksek serum kalsiyum seviyesine eşlik eden uygunsuz intakt PTH yüksekliği ile doğrulanır (56). Malignensiye bağlı hiperkalsemili hastalar, önceden tanımlanmış ilerlemiş hastalıkla ilişkili tipik semptomlara sahiptirler. Biyokimyasal olarak malignitede PTH seviyeleri genellikle baskılanmıştır. PTH ölçümü için üçüncü kuşak immünoradyometrik testler, pHPT ile malignensi hiperkalsemisinin birbirinden ayırt edilmesini sağlamıştır. Tümörün kendisinden gerçek PTH' nin ektopik sekresyonu, çok nadir olarak bildirilmiştir. Malignite ile ilişkili hiperkalsemi, en yaygın olarak çeşitli tipteki tümörler tarafından salınan paratiroid hormon ilişkili peptid nedeniyle oluşur ve PTH için olan immün testlerle saptanmaz (69).

PHPT' den şüphelenildiğinde yapılması gereken ilk standart biyokimyasal panel; serum total ve iyonize kalsiyumu (hipoalbuminemik hastalar, borderline hastalar), PTH, fosfor, kreatinin, albumin, 25-OH vitamin D (nonklasik prezentasyon ya da şüpheli D vitamin yetersizliği) ve 24 saatlik idrar kalsiyum ekskresyonunu (familial hipokalsiürik hiperkalsemi düşündüren aile öyküsü için) içerir (61).

Tanı konması sıklıkla basit olmasına rağmen, biyokimyasal değerlendirme karmaşık bir tablo ortaya koyabilir. Biyokimyasal olarak öngörülemeyen tipler, pHPT' nin tanı oranının artması sonucunda ortaya çıktı. Bununla birlikte, pHPT normal serum PTH ve/veya Ca seviyeleriyle de prezente olabilir (**Tablo-2**).

Son kılavuz, pHPT tanısının koyulmasında; iyonize Ca ölçümünün yaygın olarak mevcut olmayışı nedeni ile, iyonize Ca' u değil total Ca' nın kullanılması gerektiğini önerir (70).

Total serum Ca serum albumine göre düzeltilmelidir ya da iyonize Ca düzeyi kullanılabilir. Düzeltilmiş Ca hesaplanması için serum albumindeki her 1 gr/dl azalma için total Ca 0.8 mg/dl artırılmalıdır. Hem intakt PTH (2. Kuşak) hem de 1-84 PTH (3. kuşak) kullanılabilir. Hastaların %80-90' ında PTH normal sınırların üzerindedir. %10-20 hastada ise hafif yüksek ya da normal sınırlar içindedir (normal PTH aralığı 10-60 pg/ml olan laboratuarlarda genellikle 35-65 pg/ml arasındadır). PTH düşük ya da normal değerlerin alt sınırında ise PTH bağımlı olmayan hiperkalsemi sebepleri araştırılmalıdır.

24 saatlik idrarda Ca ölçümü PHPT tanısında gerekli değildir. Ancak asemptomatik PHPT' de renal komplikasyon riskini değerlendirmek için ya da normal veya hafif yüksek PTH 'ya eşlik eden hiperkalsemide PHPT ve FHH ayırıcı tanısı için kullanılır. PHPT 'de hastaların %40' ında hiperkalsiüri mevcuttur ve idrar Ca>200 mg/gün olması FHH' yı ekarte ettirir. Ca eksresyonu < 200 mg/gün ise FHH ya da vitamin D eksikliğinin eşlik ettiği PHP düşünülmelidir. Diyet Ca düşüklüğü de bu tabloya sebep olur. FHH hastalarının çoğunda idrar Ca <100 mg/gün olarak görülür.

Kalsiyum /kreatin klirensi: (24 saat idrar Ca xserum kreatinin)/(Serum Ca x 24 saat idrar kreatinin)

Bu değer <0.01 ise FHH

>0.01-<0.02 ise FHH ya da D vitamin eksikliğinin eşlik ettiği PHPT (Ayırıcı tanı için gereğinde genetik test yapılabilir.)

>0.02 ise PHPT tanısı daha muhtemeldir.

Serum 25-hidroksi vitamin D (25(OH)D); FHH ile PHPT' a eşlik eden D vitamini yetersizliğinin (idrara Ca atılımı normal ya da düşük) ayırımında kullanılır. D vitamini replasmanı ile idrar Ca artar. Ayrıca vitamin D eksikliğine bağlı sekonder hiperparatiroidizm ile normokalsemik hiperparatiroidizm (vitamin D normaldir) ayırımında kullanılır. Bazen sekonder hiperparatiroidizm kabul edilen hastalarda D vitamin eksikliği nedeni ile PHP tanısı atlanılabilir. İkinci durumda Ca normal sınırın üst yarısı aralığı içindedir ve D vitamini tedavisi ile beraber hiperkalsemi ve hiperkalsiüri belirgin hale gelir.

PHPT' de 25(OH) vit D daha fazla 1,25 dihidroksivitamin D (kalsitriol)' e çevrilir. Bu nedenle kalsitriol düzeyleri normal veya artmıştır. Ancak tanı için spesifik değildir ve istenmesi gerekli değildir.

Hastaların çoğunda genetik test yapılması gerekmez. Genç yaş, aile hikayesi, birçok bezde tutulum, Multiple Endokrin Neoplazi tip 1 (MEN1) kliniği şüphesi durumunda bakılabilir.

Nadiren FHH ile PHPT' ye D vitamini eksikliğinin eşlik ettiği durumu ayırt etmek için CasR mutasyonu bakılmasını öneren görüşler de mevcuttur. Ayrıca Cyclin D1/PRAD1, RET, MEN1 ve HRPT2 geni bakılabilir.

Hiperparatiroidizmin ailesel formları nadir olmakla birlikte moleküler temelleri iyi anlaşılmıştır. PHPT en sık MEN 1 ve MEN 2 sendromlarına eşlik eder. Ayrıca FHH, MEN 4, hiperparatiroidizm çene tümörü sendromu (HPT-JT), yenidoğanın şiddetli primer hiperparatiroidizm sendromu (NSHPT), ailesel izole hiperparatiroidizm (FIPH) sendromunun da bir bileşenidir (57).

Normokalsemik nkHPT, parathormon seviyesinin artışına neden olabilecek herhangi bir sekonder sebep olmaksızın, total serum kalsiyumu ve iyonize serum kalsiyum düzeylerinin sürekli normal, parathormon düzeyinin yüksek olmasıdır (71,72). İlk kez 2009 yılında tanımlanmıştır, genellikle düşük kemik mineral dansitesi nedeni araştırılırken tesbit edilir (57). Normokalsemik pHPT' den şüpheleniliyorsa, tanı albumine bağlı normal total ve iyonize Ca konsantrasyonları ile doğrulanmalıdır (70,73). Doğru tanı koyabilmek için sekonder hiperparatiroidizm sebeplerinin ekarte edilmesi gerekir.(böbrek yetmezliği, Ca alımı veya emilimini bozan vitamin D eksikliği, gastrointestinal hastalıklar vs) (57). (**Tablo 3**)

NkHPT tanısı koyabilmek için özellikle hem total hem de iyonize kalsiyum düzeyleri normal sınırlarda olmalıdır. Histolojik olarak doğrulanan pHPT' li hastaların %24' üne varan oranı, normal total serum kalsiyumuna fakat yüksek iyonize kalsiyum seviyesine sahiptir (74, 75). Ek olarak, iyonize Ca şüpheli pHPTli hipoalbuminik hastalarda (örneğin siroz ve nefrotik sendromlu hastalar) tanısız olabilir. İyonize Ca, özellikle pHPT' li hastalarda, albumine göre düzeltilmiş total Ca' ya göre gerçek Ca durumunu daha doğru bir şekilde yansıtan serum Ca' sının biyoaktif serbest fraksiyonunu ölçer (74).

Parathormon Artışına Sebep Olabilecek Sekonder Nedenler (Tablo 3):

Vitamin D Yetmezliği: D vitamin yetmezliği dünya genelinde sık bir durumdur (76). Ayrıca Phpt' de de artan metabolik klirensle bağlı 1-25-OH vitamin D

düzeyi düşüklüğü sıktır. Bu nedenle pHPT' li tüm hastalarda 25-OH vitamin D düzeyi ölçülmelidir. PHPT' li hastalarda D vitamini yetersizliği varlığında, D vitamini replasmanı ile serum düzeyinin 20 ng/mL (50 nmol/L) üzerinde tutulması önerilmektedir (77,78). 25-OH vitamin D düzeyi ile parathormon düzeyi arasında ters bir ilişki vardır. D vitamini değeri düştüğü zaman paratiroid bezleri parathormon sentez ve salgısını arttırarak cevap verir. Parathormon artışına neden olan eşik değer halen tartışmalıdır. PHPT'de preoperatif 25-OH vitamin D düzeyinin 20 ng/mL'nin üzerinde tutulması önerilmesine rağmen, nkHPT tanısı koyabilmek için 25-OH vitamin D düzeyinin 30 ng/mL (75 nmol/L)' nin üstüne çıkarılması önerilmektedir (71). Bazen normokalsemik olan hastalar, 25-OH vitamin D düzeyi 30 ng/mL'nin üzerine çıkarıldığında hiperkalsemik hale gelebilmektedirler. Bu durumda tanı nkHPT değil, klasik hiperkalsemik pHPT' dir.

Kreatinin Klirensinde Azalma: Glomerül filtrasyon oranı 60 cc/dk' nın altına düştüğünde parathormon düzeyi artmaya başlar (79). Bu nedenle nkHPT tanısı koyabilmek için glomerül filtrasyon oranının 60 cc/dk' nın üzerinde olması gerekir.

İlaç Kullanımı: Tiazid grubu diüretikler, postmenapozal osteoporozun tedavisinde kullanılan ilaçlardan bifosfonatlar ve osteoklastların farklılaşması ve fonksiyonunu önleyen bir insan monoklonal antikoru olan denosumab psikiyatride kullanılan lityum parathormon artışına neden olduğu bilinen ilaçlardır. Tiyazidler, bifosfanatlar, denosumab parathormon değerini fizyolojik olarak yükseltirler (77). Lityum ise paratiroid bezlerinin dolaşımdaki kalsiyuma duyarlılığını azaltmaktadır. Ayrıca idrardan kalsiyum atılımını da azaltabilir. Sonuçta paratiroid hiperplazisine neden olmaktadır (80). Bifosfanatların kronik kullanımı ile parathormon artışı azalır veya normale döner. Denosumab 6 aylık aralarla enjeksiyon şeklinde uygulanmakta olup, parathormon artışı enjeksiyondan sonraki yaklaşık ilk 3 aylık dönemde görülmektedir (77). Tiazid veya lityum kullanan hastalarda parathormon yüksekliği devam ediyorsa, nkHPT tanısı koyabilmek için tıbbi açıdan tedavi kesilebiliyorsa birkaç ay kesilmelidir. Bundan sonra hasta tekrar değerlendirilmelidir(92).

Böbrekten Kalsiyum Kaybı

İdiyopatik hiperkalsiüri: Hiperkalsiürisi olan hastalarda idiyopatik hiperkalsiüri ile nkHPT' ye bağlı hiperkalsiüriyi ayırmak için düşük doz (12,5-25 mg/gün)

hidroklortiazid tedavisi verilir. Bu tedavi ile idiopatik hiperkalsiürlü hastalarda idrar kalsiyumu düşer, artmış olan parathormon değeri normale döner. nkHPT' li hastalarda ise ise yüksek idrar kalsiyumu ve parathormon yüksekliği devam eder. Hatta bu hastalar hiperkalsemik hale bile gelebilir (81).

Lup diüretikleri: Lup diüretikleri ile tedavi edilen hastalarda idrar kalsiyum atılımı artışı ve parathormon yüksekliği görülebilir. Bu hastalarda nkHPT tanısı koymak için lup diüretik tedavisi kesilmelidir (82).

Kalsiyum Malabsorpsiyonu ile İlgili Gastrointestinal Hastalıklar: Çöliak hastalığı, gluten enteropatisi, bariatrik cerrahi veya diğer nedenlerle yapılan biliopankreatik diversiyon ameliyatları, pankreatik diversiyon ameliyatları, pankreatik hastalıklara ve diğer bazı nadir görülen hastalıklara bağlı kalsiyum malabsorpsiyonu gelişebilir (83,84). Genelde malabsorpsiyonla ilgili hastalıklar klinik bulgular verirler. Bu hastalarda normalin alt sınırına yakın kalsiyum, D vitamini yetmezliği ve düşük idrar kalsiyumu değerleri tanı koymada yardımcı olabilir (71).

Tablo 3: Parathormon Artışına Sebep Olabilecek Nedenler

D vitamin yetmezliği
<20 ng/mL (50 nmol/L) olmasıdır
nkHPT tanısı koyabilmek için D vitamin >30 ng/mL (75 nmol/L) olmalıdır
Böbrek yetmezliği
Glomerül filtrasyon oranı <60 mL/dakika
İlaç kullanımı
Tiazid grubu diüretikler
Bifosfonatlar
Denosumab
Lityum
Böbrekten kalsiyum kaybı
İdiopatik hiperkalsiüri
Loop diüretikleri
Gastrointestinal kalsiyum absorpsiyonunun azalması
Çöliak hastalığı
Gluten enteropatisi
Bariatrik cerrahi

Klasik pHPT: Yüksek serum kalsiyumu ve PTH seviyeleri ile tanımlanır (Tablo-2). Hiperkalsemili ya da referans aralığın üst sınırına yakın Ca seviyeleri olan hastalarda, normal PTH seviyeleri pHPT' yi dışlamaz (85).

Nonklasik pHPT:

Yüksek Ca seviyesine rağmen uygunsuz olarak normal (baskılanmamış) PTH seviyesi, hala hiperkalsemiye karşı olan uygunsuz negatif inhibisyon cevabının göstergesidir ve nonklasik pHPT tanısını doğrular. Nonklasik pHPT basitçe; yüksek serum Ca' sı, fakat uygunsuz olarak normal PTH (PTH 21-65 pg/mL) ile prezente olan pHPT' yi tanımlar (**Tablo-2**) (85).

Asemptomatik PHPT: Genellikle rutin biyokimyasal tetkiklerde hiperkalseminin fark edilmesi sonucu tanı alır. Çoğu hastada Ca normal düzeyin üst sınırından 1 mg/dl' den daha az yüksektir. Ca ve PTH stabil seyrederek ancak %5 hastada zamanla yükselebilir.

Paratiroid Krizi: Nadirdir, tedavi edilemeyen hastalarda %1-2 oranında gelişebilir. Serum Ca genellikle >15 mg/dl olup semptomlar belirgindir. Santral sistemi bozukluğu, karın ağrısı, kusma, peptik ülser ve pankreatit eşlik edebilir.

Ayrıcı Tanı

Malignite: PHPT ile ayrımı çok zor değildir. Bu hastalarda malignite kliniği çoğu zaman vardır. Ca yüksek düzeydedir ve daha semptomatiktir. Malignitede intakt PTH çok düşüktür veya tesbit edilemez. Nadiren PHPT ile eş zamanlı görülebilir ya da PTH salgılayan kanser karşımıza çıkabilir ki bu durumlarda PTH normal/yüksektir.

FHH: Otozomal dominant (OD) geçişli nadir bir hastalıktır. Hafif hiperkalsemi, normal/hafif artmış PTH, düşük idrar Ca atılımı ile karakterizedir. Genellikle genç yaşta tesbit edilir, aile hikayesi mevcuttur ve hiperkalsemi semptomları görülmez. Ca ile beraber idrar magnezyum (Mg) atılımı da azalmıştır.

İlaçlar: Tiyazid diüretikleri idrar Ca atılımını azaltarak hafif hiperkalsemi yapabilirler. PHPT tanısı için ilaç kesildikten 3 ay sonra serum Ca ve PTH tekrar ölçülmelidir. Lityum (Li), paratiroid bezin Ca' a duyarlılığını azaltır ve Ca- PTH eğrisini sağa kaydırır. Aynı zamanda idrar Ca atılımını da azaltır. Hastanın psikiyatrik durumu elverirse lityum kesildikten 1-4 hafta sonra testler tekrarlanmalıdır. Uzun yıllar Li kullanım öyküsü olanlarda ilaç kesilse dahi hiperkalsemi gerilemeyebilir.

Diğer Laboratuvar Bulguları

Fosfor(P): Hastaların çoğunda normal değer alt yarısı içindedir. Ciddi hastalıkta proksimal tübüler absorpsiyon PTH tarafından inhibe olduğundan düşük bulunabilir.

1,25(OH)₂ D Vit: Normal değerin üst sınırında ya da yüksektir.

Magnezyum (Mg): Tübüler reabsorbsiyon PTH ile stimüle edilirken, hiperkalsemi ile inhibe edilir. Bazı hastalarda hafif hipomagnezemi görülebilir.

Asit-baz dengesi: Bikarbonatın tübüler reabsorbsiyonu PTH ile inhibe edilirken hiperkalsemi ile stimüle edilir. Çok ciddi vakalar dışında metabolik asidoza rastlanmaz.

Anemi: Şiddetli vakalarda paratiroidektomi sonrası düzelen normokrom normositik anemi bulunabilir.

Monoklonal gammopati: Bulgular çelişkili olmakla birlikte eşlik edebilir.

Kanser: Bu konudaki veriler de yetersizdir.

Mortalite: Şiddetli klasik PHPT' de kardiyovasküler hastalığa bağlı olarak mortalite artmıştır ancak bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.???

Semptom ve Bulgular

Renal Tutulum: Semptomatik hastalarda en sık karşılaşılan komplikasyon nefrolitiaz ve nefrokalsinozistir. PHPT' li hastaların %15-20' sinde nefrolitiazis bulunurken, nefrolitiazis hastalarının %5' inde PHPT eşlik eder. Nefrolitiazisi olup normokalsemik olan hastalarda serum Ca normal düzeyin üst sınırında ise hiperkalsemi aralıklı olabileceğinden PHPT' den şüphelenilmelidir ve Ca ölçümü aralıklı tekrarlanmalıdır. Renal taşların çoğu kalsiyum oksalat taşıdır ve idrarın hafif alkali olması kalsiyum fosfat taşı presipitasyonuna neden olur. Kalsiyum oksalat taşı oluşumuna etki eden faktörler: hiperkalsiüri, hiperoksalüri, hipositratüri, diyet faktörleri (düşük Ca, yüksek oksalat, yüksek hayvansal protein, yüksek sodyum, düşük sıvı alımı gibi) ve yüksek kalsitriol düzeyleridir.

Kronik böbrek yetmezliği ve tübül fonksiyon bozuklukları özellikle konsantrasyonda azalma bir diğer tutulum şeklidir. Asemptomatik hastaların % 17' sinde GFR' nin 60 ml/dakikanın altına indiği gösterilmiştir. Böbrek yetmezliğinin düzeyi hiperkalseminin derecesi ve süresine bağlıdır.

Kemik Tutulumu: Osteitis fibroza sistika iskelet tutulumunun klasik bulgusudur ancak asemptomatik hastalıkta nadir rastlanır. Karakteristik radyolojik bulgular; kafatasında tuz biber manzarası, klavikulanın distal 1/3 ünde radyolojik kayıp, falangeal subperiostal kemik rezorpsiyonu, kist ve Brown tümörleridir. Kemik ağrıları, iskelet deformiteleri ve patolojik kırıklar gelişebilir. Kırık riski 2-3 kat

artmakla birlikte yaş ve kadın cinsiyet kırık için ek risk faktörleridir. KMD ölçümü hastalığın yönetiminde çok değerlidir ve vertebra, kalça ve ön kol distal uç ölçümü önerilmektedir. Tipik olarak KMD düşüktür ve kemik döngü belirteçleri yüksektir. İskelet tutulumu kortikal kemikte daha belirgindir, bu nedenle 1/3 distal radius dual X ray absorbsiyometri (DEXA) ölçümü komplikasyon değerlendirilmesinde daha doğru sonuçlar verir (26). Lomber vertebralar nisbeten korunmuştur. Bununla birlikte literatürde semptomatik olan ve olmayan gruplar arasında vertebral kırık açısından fark olmadığı ve kortikal kırıklara benzer oranlarda vertebral kırık olduğuna dair bulgular da mevcuttur. DEXA metabolik kemik hastalığını değerlendirmede altın standarttır ancak gerçek kemik mineral dansitesini tam olarak yansıtmaz. Quantitative computed tomography (QCT) gerçek kemik volümetrik KMD ölçer (mg/cm³) ve kortikal ve trabeküler kemik ayrımını yapabilir. Ayrıca high-resolution periferel QCT (HRpQCT) trabeküler ve kortikal kemiğin mikromimarisini değerlendirmede ve distal radius ve tibianın volümetrik BMD' sini ölçmede daha duyarlıdır. HRpQCT ile ayrıca yaşla ilgili kemik kaybı ve osteoporozun medikal tedaviye cevabı da değerlendirilebilir. Bununla birlikte dünyada sadece birkaç merkezde bulunmaktadır. Trabeküler kemik skoru (TBS), DEXA' ya uyarlanabilen yeni bir analiz metodudur. TBS ile kemik mikromimarisi ve fraktür riski belirlenebilir. Aynı KMD' ye sahip ancak farklı trabeküler yapıya sahip kemikleri üç boyutlu olarak birbirinden ayırt edebilir. Yüksek TBS skoru yoğun, homojen trabeküler ağı yansıtırken, düşük skorlar gözenekli ve heterojen bir yapıyı ve düşük kemik kuvvetini temsil eder. Mevcut DEXA sonuçlarından kolayca elde edilebilmesi günlük pratikte kullanımını kolaylaştırır. PHPT' de yapılan birçok çalışmada fraktür ile korele bulunmuştur ve cerrahi sonrası skorlarda yükselme izlenmiştir. Bu yeni teknolojik gelişmeler kortikal ve trabeküler kemik tutulumunu daha iyi değerlendirmemizi sağlayabilir. Aynı zamanda normal DEXA sonuçlarına rağmen vertebral kırıklardaki nisbi artışları açıklayabilir.

Nöromusküler Bozukluklar: Yorgunluk ve güçsüzlük yaygın olup ayrıca periferel nöropati de gelişebilir. Tip II kas liflerinin atrofisi ile seyreden nöromusküler sendrom bugün nadir görülmektedir. Bir çalışmada paratiroidektomiden 4 hafta sonra kas kuvvetinin ve ince motor hareketlerin arttığı gösterilmiştir.

Nöropsikiyatrik Bozukluklar: Letarji, depresif duygu durum, psikoz, kognitif fonksiyon bozukluğu normal popülasyona göre artmıştır. Bu konuda yapılan çalışmalar sınırlı olduğundan henüz cerrahi kriterler arasında bulunmamaktadır.

Kardiyovasküler Tutulum: Hipertansiyon (HT), aritmi, ventriküler hipertrofi, vasküler ve valvüler kalsifikasyon olabilir. Hafif hastalıkta dahi HT eşlik edebilir ve post operatif gerilemez. Kardiyovasküler morbidite ve mortalite artmış olmakla birlikte asemptomatik hastalıktaki önemi henüz kanıtlanamamıştır. Normokalsemik hastalıkta ise bu kardiyometabolik değişikliklerin olup olmadığı kesin değildir. Ancak HT ile ilişkili bulunmuştur. Kardiyovasküler değişikliklerin paratiroidektomi sonrası düzeldiğine dair veriler kısıtlıdır ve ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Glikoz Metabolizması Bozuklukları ve Kilo: Yapılan bazı çalışmalarda bozulmuş glukoz toleransı ve tip II diyabetes mellitus sıklığının arttığı gözlemlenmiştir. Bir meta-analizde bu hastaların yaşlılarından ortalama 3.3 kilo daha ağır, vücut kitle indekslerinin (VKİ) de 1.1 kg/m² yüksek olduğu gözlenmiştir. Paratiroidektomi sonrası VKİ’nde azalma olmamıştır.

Randomize kontrollü bir çalışmada 2 yıl süren bir izlem sonunda hafif PHPT hastalarda hem cerrahi grubunda hem de gözlem grubunda total kolesterol, HDL ve apolipoprotein A da artma gözlenirken kan basıncında azalma olmuştur. Bununla birlikte VKİ, glukoz ve insülin düzeyleri değişmezken adiponektin düzeylerinde artma gözlenmiştir. Endotelial fonksiyon belirteçlerinde (von Willebrand faktörü (vWf), damar hücre yapışma molekülü), C- Reaktif Protein (CRP) ve osteoprotegerinde değişiklik olmamıştır. Başka bir kohort çalışmasında ise kolesterol, Apolipoprotein A-1, Apolipoprotein B, vWf, CRP, homosistein, insülin benzeri büyüme faktörü -1 (IGF-1) ve plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 açısından fark bulunamamıştır.

Romatolojik Bulgular: Hiperürisemi, gut, psödogut eşlik edebilmekle birlikte sık rastlanmamaktadır.

Preoperatif Lokalizasyon Yöntemleri

Preoperatif paratiroid lokalizasyonu minimal invaziv cerrahi için uygun adayları belirlemek ve eş zamanlı tiroid patolojisini tesbit etmek için önemlidir. Görüntülemenin negatif olması tanıyı ekarte ettirmez. Bilateral eksplorasyon ihtimalini azalttığı için görüntüleme yöntemleri maliyet etkin bulunmuştur.

PHPT tanısı esas olarak biyokimyasal testler ile konur. Bu nedenle cerrahi düşünülmeyen hastalarda görüntüleme yapılması gerekli değildir. İnsizyon yerinin belirlenmesi, cerrahi kesiyi sınırlama ve ektopik paratiroid dokuyu lokalize etmede yararlı bulunmuştur. Tekrar opere edilecek hastalar için preoperatif en az iki görüntüleme yöntemi kullanılmalıdır. En sık kullanılan testler ultrasonografi (US), sestamibinin negatif olduğu hastalarda yapılan bir çalışmada dört boyutlu BT (4D-BT) kullanılarak %89 sensiviteye ulaşılmıştır.

99 m Tc –sestamibinin tek adenomlarda duyarlılığı %80-90 olup multigland tutulumunda %50 ye düşer. Tiroid dokusu da sestamibi tuttuğu için % 20 -40 hastada tiroid nodülleri ile paratiroid adenomu karışabilir. 99 m Tc –sestamibinin ayrıca 123 I ile kombine edilmesi ya da tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) kullanılması ile ayırıcı tanı yapılması kolaylaşabilir. Gereğinde BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) da kullanılabilir. Anjiyografi ve PTH için selektif venöz örnekleme invaziv tekniklerdir. US ya da BT eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi ile preoperatif teyid edilebilir (57).

2.6.5 Tedavi

Hastaların tedavileri klinik prezentasyonlarına göre düzenlenebilir:

Semptomatik PHPT

PHPT’ nin tek küratif tedavisi paratiroidektomidir. Paratiroidektomi, hastalığın önemli semptomlarına (renal ve kemik bulgular) sahip hastalar gibi semptomatik olan tüm hastalarda açık olarak endikedir. Bununla birlikte komorbiditeler, cerrahi kontrendikasyonlar ya da önceki başarısız boyun eksplorasyonu nedeniyle klinisyenleri tarafından paratiroidektomi önerilmeyen semptomatik pHPT’ li hastaların medikal olarak tedavisi düşünülebilir. Ek olarak, paratiroidektomiyi reddeden hastaların medikal tedavisi düşünülebilir (60).

Asemtomatik PHPT

Asemtomatik pHPT’ nin tedavisi hakkındaki Dördüncü Uluslararası Çalıştay 2013 yılında yapıldı. Kılavuzlar 2014 yılında yayınlandı. Tablo-4’ de kılavuzun cerrahi yaklaşım önerileri, Tablo-5’ de paratiroid cerrahisi geçirmeyecek hastalar için izleme önerileri sunulmaktadır. Asemtomatik pHPT’ li hastaların izlemi sırasında paratiroidektomi endikasyonları Tablo-6’ da sunulmuştur. Asemtomatik hastalıklı bazı hastalarda, cerrahi zorunlu değildir. Öte yandan paratiroidektomi kriterlerini

karşılamayan bu hastalarda bile cerrahi her zaman bir seçenektir. Çünkü pHPT' nin tek kesin tedavisidir (86). Paratiroidektomi nefrolitiazis riskini azaltır ve kemik mineral yoğunluğunu artırır (87,88). Cerrahinin bu yararı cerrahi kriterleri taşımayan fakat hastanın kendi belirttiği veya ortaya koyulmuş nörokognitif semptomları olan hastalarda daha az kesindir (89). Bazı prospektif çalışmalar, pHPT' nin cerrahi tedavinin; hangi hastaların semptomatik iyileşme deneyimleyeceğini öngörmek mümkün olmamasına rağmen, hastaların bir alt grubunda semptomatik iyileşmeyle sonuçlandığını göstermiştir (90,91). Revize edilen kılavuzlar geçmiş kılavuzlara göre daha sıklıkla paratiroidektomiye önermeye yönelmişe benziyor olmalarına rağmen, cerrahi kriterleri taşımayan asemptomatik hastalar en azından yıllık periyotlar ile güvenle izlenebilirler. Bu hastalar gözlenir (**Tablo-5**). Asemptomatik pHPT' li hastaların medikal tedavisi, cerrahi kriterleri taşıyan fakat komorbiditeler, cerrahi kontrendikasyonlar ya da önceki başarısız boyun eksplorasyonu nedeniyle klinisyenleri tarafından paratiroidektomi önerilmeyen asemptomatik pHPT' li hastalarda düşünülebilir. Ek olarak, medikal tedavi cerrahiyi reddeden hastalarda düşünülebilir (87). Bununla birlikte, birçok yazar cerrahi tedavinin, minimal perioperatif riske sahip ve yeterli yaşam beklentisine sahip asemptomatik pHPT' li tüm hastalarda kronolojik yaştan bağımsız olarak düşünülmesi gerektiğine inanır (85).

Tablo 4: Asemptomatik primer hiperparatiroidide cerrahi endikasyonlar

	1990	2002	2008	2013
Kalsiyum (>normal)	1-1,6 mg/dL (0,25-0,4 mmol/L)	1 mg/dL (0,25 mmol/L)	1 mg/dL (0,25 mmol/L)	1 mg/dL (0,25 mmol/L)
İskelet BMD	Z skor<-2,0 (bölge seçilmemiş)	T skor<-2,5 (herhangi bir bölge)	T skor<-2,5 (herhangi bir bölge) Kolay fraktür öyküsü	A: Perimenopozal ve postmenopozal kadın ve >50 yaş erkek: T skor <-2,5 lomber, total kalça, femur boynu veya radius distal 1/3 Premenapozal kadın ve <50 yaş erkek: Z skor <-2,5 lomber, total kalça, femur boynu veya radius distal 1/3 B: Direkt film, BT, MR'da vertebral fraktür
Renal	A: GFR azalma>%30 B: 24 sa idrar kalsiyum > 400 mg/gün (>10 mmol/gün)	A: GFR azalma>%30 B: 24 sa idrar kalsiyum > 400 mg/gün (>10 mmol/gün)	A: GFR<60 cc/dakika B:24 sa idrar kalsiyumu çıkarıldı	A: Kreatinin klirensi <60 cc/dakika B: 24 sa idrar kalsiyumu >400 mg/gün (>10mmol/gün) ve biyokimyasal analizde artmış taş riski C: Düz grafi, USG veya BT'de böbrek taşı veya nefrokalsinozis riski
Yaş	<50	<50	<50	<50

BMD: Kemik dansitometresi, GFR: Glomerül filtrasyon oranı, BT: Bilgisayarlı tomografi, MR: Manyetik rezonans görüntüleme, USG: Ultrasonografi

Tablo 5: Cerrahi uygulanmayan asemptomatik primer hiperparatiroidili hastalarda takip parametreleri

	1990	2002	2008	2013
Kalsiyum	yılda 2	yılda 2	yıllık	Yıllık
İskelet	BMD yıllık (ön kol)	BMD yıllık (3 bölge)	BMD 1-2 yılda bir (3 bölge)	BMD 1-2 yılda bir (3 bölge) veya klinik endike ise (Ör: boy kısalması, sırt ağrısı) düz grafi veya vertebral fraktür değerlendirmesi
Böbrek	GFR ve kreatinin yıllık	GFR yıllık	Serum kreatinin yıllık	GFR ve serum kreatinin yıllık Eğer böbrek taşı şüphesi varsa 24 sa biyokimyasal taş profili, düz grafi, USG veya BT ile böbrek görüntüleme

BMD: Kemik dansitometresi, GFR: Glomerül filtrasyon oranı, BT: Bilgisayarlı tomografi, USG: Ultrasonografi

Tablo 6: Takip altındaki asemptomatik primer hiperparatiroidili hastalarda cerrahi endikasyonlar

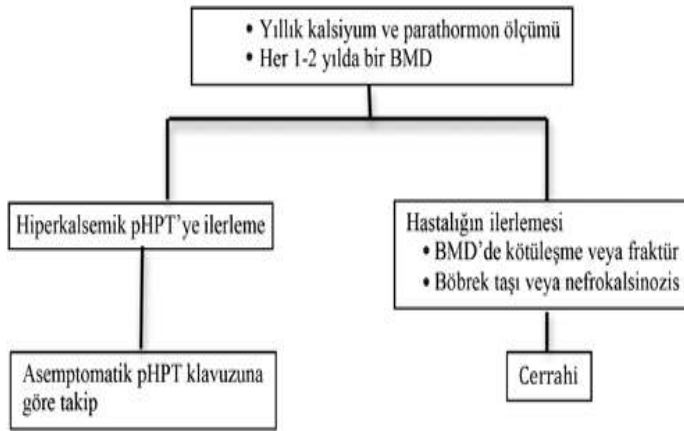
2013 önerileri	
Kalsiyum > normal	1 mg/dl (0,25 mmol/L)
İskelet	A: BMD'de T skor < -2,5 (lomber, total kalça, femur boynu, distal 1/3 radius) veya BMD'de anlamlı azalma* B: Düz grafi, BT, MR veya vertebral fraktür değerlendirmesinde vertebral fraktür varlığı
Böbrek	A: Kreatinin klirensi < 60 cc/dakika B: Klinik olarak veya görüntülemeye (düz grafi, USG, BT) böbrek taşı gelişmesi

BMD: Kemik danditometresi, BT: Bilgisayarlı tomografi, MR: Manyetik rezonans görüntüleme, USG: Ultrasonografi
*Tablo 2'de belirtildiği gibi perimenopozal ve postmenopozal kadın ve 50 yaş üstü erkeklerde T skor, premenopozal kadın ve 50 yaş altı erkeklerde Z skorunun dikkate alınması önerilmektedir.

Normokalsemik pHPT

Normokalsemik pHPT, pHPT' nin geleneksel hiperkalsemik prezentasyonunun bir varyantıdır. Normokalsemik pHPT' li hastaların optimal tedavi stratejisi konmamıştır. Normokalsemik pHPT için tedavi ve izlem önerilerinden, ilk defa asemptomatik pHPT tedavisi için olan 2013 kılavuzunda bahsedilmiştir. Uzmanlar, normokalsemi devam etse bile eğer hastalar osteoporoz, kırılabilirliğin artmasına bağlı fraktürler ya da renal kalküller gibi pHPT' nin progresyon bulgularına ya da kötüleşen komplikasyonlarına sahipse, cerrahiye refere edilmelerini tavsiye etmektedirler (86) (**Tablo-7**). Tanı anında komplikasyonsuz hastalar, hastalık progresyonu için izlenebilirler (**Şekil-9**).

Tablo-7: Normokalsemik pHPT'li hastalarda cerrahi ya da izlem		Tedavi
Normokalsemik pHPT		Cerrahi
Semptomatik		Cerrahi
Asemptomatik	Güncellenmiş uluslararası ilkelerle düzenlenen cerrahi kriterleri karşılayan hastalar (osteoporoz, kırılabilirliğin artışı ile ilişkili fraktürleri ya da renal taşlar)	Takip (Şekil-9)



Şekil 9: Normokalsemik hiperparatiroidili hastalarda takipte izlenecek yol ile ilgili asemptomatik hiperparatiroidizmin tedavisi ile ilgili klavuzdaki öneriler

BMD: Kemik dansitometresi

Cerrahi

Klasik cerrahi yaklaşım bilateral boyun eksplorasyonudur. Ancak son yıllarda Minimal İnvaziv Paratiroidektomi (MİP) ön plana çıkmıştır. MİP açık ya da endoskopik olarak uygulanabilir, lokal anestezi kullanılarak küçük bir insizyon gerektirir ve sadece etkilenen bezin çıkarılmasını sağlar. Böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda bezin çıkarılmasından 10 dk sonra bazal PTH düzeyinin %50 ve daha fazla azalması kür olarak kabul edilmektedir. Ancak multigland tutulumunda bu kriter yeterli olmamaktadır. Mediastinal lezyonlarda ise video eşliğinde torakoskopik rezeksiyon, sternotomiye alternatif olarak kullanılabilir. Paratiroid cerrahisinde kür genellikle % 95 düzeyindedir. Cerrahinin deneyimli ellerde en ciddi komplikasyonu vokal kord paralizi ve kalıcı hipotiroididir. Cerrahi başarısızlığın en önemli sebebi preoperatif tanımlanamamış paratiroid hiperplazisi ya da ektopik paratiroid dokusudur.

Normokalsemik hastada operasyondan 6-12 ay sonra tekrar hastalık oluşması rekürrens olarak kabul edilmektedir %2-16 vakada görülmektedir.

Paratiroidektomi ile renal taş riski ve kırık riski azalır, KMD ve yaşam kalitesinde iyileşme olur.

Medikal Takip

Birçok hasta cerrahi kriterlere uymaz, bir kısmı da kriterlere uyduğu halde cerrahiye kabul etmeyebilir. Bazı hastalar da komorbiteleri nedeni ile cerrahiye uygun olmayabilir. PHPT’ de diyetle Ca kısıtlaması önerilmez, genel popülasyona önerilen diyet geçerlidir. Vitamin D yetersizliği (<30 ng /ml) veya eksikliği (<20ng ml) olan vakalarda D vitamini dikkatlice replase edilmelidir. Hastanın ihtiyacına göre 400-800 Ü/gün verilebilir. Hedef 25(OH) vit D düzeyi 30 ng/ml üzeridir.

Bifosfanatlar

Misirowski’ nin yaptığı bir çalışmada cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalarda 2 yıl boyunca alendronat tedavisi uygulanmış ve lomber vertebra ve femur boynu kemik dansitometrisinde düzelme olduğu gösterilmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalarda serum Ca, PTH ve idrar Ca atılımında değişiklik izlenmemiştir.

Kalsimimetik ajan olan sinekalsetin yararı gösterilmiştir. Sinakalset tedavisi ile serum Ca normale gelir ve PTH düşer. Ancak KMD üzerinde pozitif bir etki görülmemiştir.

Östrojen Progesteron Tedavisi

PHPT’ de postmenopozal kadınlarda ilk tercih olmamakla birlikte meme kanseri, inme, koroner kalp hastalığı açısından yakın takip edilmek şartı ile KMD’ de azalma sağladığı için kullanılabilir.

Raloksifen selektif östrojen reseptör modulatorü olup birçok ülkede osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde kullanılmaktadır. PHPT’ de kullanımı açısından ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Denosumab her ne kadar paratiroid karsinomda dirençli hiperkalsemi için kullanılsa da PHPT’ de kullanımı açısından veri bulunmamaktadır.

Bilinmelidir ki asemptomatik hastalıkta farmakolojik tedavi düşünülmemelidir. Çünkü bu hastalarda KMD düşük değildir ve serum Ca 1 mg /dl den daha yüksek değildir. Bununla birlikte kemik dansitometrisi düşük olduğunda bifosfanat tedavisi, hiperkalsemi varlığında sinekalset tedavisi düşünülmelidir. Gereğinde kombinasyon tedavisi de planlanabilir.(57)

Sonuç olarak primer hiperparatiroidi (pHPT) ayaktan hiperkalseminin en yaygın nedenidir ve pHPT’ li hastaların büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Hafif pHPT, güncellenmiş uluslararası kılavuzlar tarafından düzenlenen cerrahi kriterleri

karşılamayan asemptomatik hastaların hastalığı olarak tanımlanmıştır. PHPT'nin geleneksel hiperkalsemik prezentasyonunun bir varyantı olan normokalsemik pHPT, normal total ve iyonize serum kalsiyumu ve sürekli yüksek PTH konsantrasyonları ile karakterizedir. PHPT' li olguların neredeyse yarısının nonklasik pHPT' li iken, yaklaşık diğer yarısı klasik pHPT' li dir. PHPT için tek küratif tedavi paratiroidektomidir (60).



3. MATERİYAL VE METOD

Bu çalışmamızda 01/01/2012-01/12/2018 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran veya Endokrinoloji kliniğinde yatan klasik pHPT (Ca ve PTH yüksek) primer hiperparatiroidizm tanısı ile opere edilen 16 yaş üzerindeki 55 hasta dahil edildi.

3.1. Çalışmaya dahil edilme kriterleri

Primer hiperparatiroidi nedeniyle opere olan 16 yaşından büyük tüm hastalar çalışmaya alındı.

3.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri

Sekonder ve tersiyer hiperparatiroidi nedenleri (D vitamini eksikliği, kronik böbrek yetmezliği), hiperkalsemiye neden olan başka bir hastalık varlığı (maligniteler, tiazid grubu ilaç kullanımı, sarkoidoz varlığı), test sonuçlarını etkileyebilecek kronik böbrek hastalığı, karaciğer hastalıkları, kronik akciğer hastalıkları, gebelik, laktasyon, inflamatuvar hastalığı olanlar, ağır psikiyatrik bozuklukları olan hastalar çalışma dışında tutuldu.

3.3. Renal fonksiyon ölçümü

Glomerüler fonksiyon hızı (GFR) the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülü $[GFR (ml/dakika/1.73 m^2) = 186 \times \text{serum kreatinin} \times \text{Yaş} \times \text{cinsiyet} \times \text{siyah ırk varlığı}]$ kullanılarak hesaplandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası son takipteki GFR'leri hesaplandı.

3.4 Etik Kurul Formu

Bu tez çalışması Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 14.02.2019 tarihli 92 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

3.5 Laboratuvar Testleri ve Görüntüleme

Retrospektif olan bu çalışmamızda hasta verileri, hastane probel kayıt sistemi üzerinden incelendi. Operasyondan öncesi ve sonrası primer hiperparatiroidinin göstergeleri olan PTH, kalsiyum, fosfor, 25-OH D Vit, albümin, serum kreatinin, DEXA ile BMD değerlerine bakılmış hastalar çalışmaya dahil edildi.

Primer hiperparatiroidizm tanısı ile opere edilen 55 hastanın, demografik özellikleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar verileri, operasyon öncesi ve operasyon sonrası şeklinde ayrılarak GFR düşüklüğü incelendi. Kemik dansitometre

değeri, üriner usg değerlendirmesi (nefrolitiyazis?) ve kan tetkikleri (kreatinin, Ca, P, albumin, D vit., parathormon), 24 saatlik idrarda Ca düzeyi, paratiroid sintigrafisi ile lokalizasyon, kemik dansitometre değerleri ve 24 saatlik idrar Ca değerleri kayıt altına alındı. Preoperatif bulguların postoperatif bulgulara etkisi, tedavi etkinliği ve komplikasyonların durumuna bakıldı. Primer hiperparatiroidizm tanısı; serum kalsiyum, parathormon, 24 saat idrarda kalsiyum düzeylerinin yüksek, serum fosfat değerinin düşük olması ve böbrek fonksiyonlarının normal bulunması sonucunda kondu.

3.6. İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 18.0 istatistik yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Üzerinde durulan özelliklerden (Ca, P, İdrar Ca, PTH, ve Kre gibi) sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler(Cinsiyet, ek hastalık,) sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Ameliyat öncesi-sonrası gibi zamanla değişen bağımlı ölçümlerin karşılaştırılmasında Paired T-Testi kullanıldı. Bu testlerde $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastaların Pre-op Değerlendirilmesi:

Bu çalışmadaki vakalar Klasik pHPT (Ca ve PTH yüksek) olan hastalardı ve hastaların 7 si (13 %) erkek, 48' i (87%) kadındı. Ortalama yaş 51, en genç hasta 24, en yaşlı hasta 79 yaşındaydı.

Tanı anında 23 hasta (%41) asemptomatik insidental olarak hiperkalsemi etyolojisi araştırılırken tanı almıştı. Başvuru şikâyetleri arasında ilk sırada 18 hastada (%32) kas-iskelet sistemine ait rahatsızlıklar (miyalji, kemik ağrıları vb.), 4 hastada (%7) gastrointestinal sistem yakınmaları, yan ağrısı ile başvuran 3 hastada (%6) nefrolitiazis etyolojisi araştırılırken saptanmıştı. 3 hastada (%6) taşikardi, 4 (%7) hastada diğer şikayetler mevcuttu.

Eşlik eden hastalıklar incelendiğinde 21 hastada tiroidde nodül, 7 hastada tip 2 diyabetes mellitus, 6 hastada demir eksikliği anemisi tespit edildi. Hastaların demografisi Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Hastaların eşlik eden hastalıkları

Eşlik eden hastalıklar	Sayı (N)	Yüzdelik (%)
Tiroid nodülü	19	%35
Demir eksikliği anemisi(DEA	4	%7
Tip 2 diyabetes mellitus	3	%5
Tip 2 DM +Tiroidde nodül	2	%4
DEA +Tip 2 DM	2	%4
Yok	25	%45

Tablo 9. Hastaların başvuru şikayetleri

Başvuru Şikayeti	N (55)	%
Asemptomatik	23	%41
Kas-iskelet sistemi	18	%33
Gastrointestinal sistem	4	%7
Nefrolitiazis, yan ağrısı	3	%6
Teşikardi, göğüs ağrısı	3	%6
Diğer	4	%7

Post op ortalama 36. ayda mevcut şikayetleri tekrar sorgulanılan hastalarda 29 hasta (%53) asemptomatik ve şikayeti olmadığını belirtirken, 16 hastada (%29) kas-iskelet sistemine ait şikayetler (miyalji, kemik ağrıları vb.), 5 hastada (%9) gastrointestinal sistem yakınmaları, 4 hastada (%7) göğüs ağrısı-taşikardi şikayetlerinin olduğu tespit edildi.(Tablo 10)

Tablo 10. Hastaların post-operatif şikayetleri

Post-operatif şikayetler	N	%
Kas-iskelet sistemi	16	% 29
Gastrointestinal sistem	5	%9
Göğüs ağrısı-taşikardi	4	%7
Diğer	1	%2
Asemptomatik	29	%53

Primer hiperparatiroidide en sık karşılaşılan komplikasyonlardan nefrolitiazis 13 hastada (%24), femur fraktörü 2 hastada (%4) ve hipertansiyon 25 hastada (%46) tespit edildi. (Tablo 11)

Tablo 11. Primer HPPT' ye sekonder sık gelişen komplikasyonlar

Komplikasyon	N	%
Nefrolitiazis	13	24
Hipertansiyon	25	%46
Femur fraktörü	2	%4

Ameliyat Öncesi Laboratuar Değerleri

Preoperatif dönemde hastaların parathormon ve serum kalsiyumu, 24 saatlik idrar kalsiyum değerleri yüksek bulundu. Buna karşın serum fosfor değerleri düşük bulundu. Ortalama serum parathormon değeri 305±304 pg/ml (Normal değer: 15-65 pg/ml), serum kalsiyum değeri ise 11,4±0,8 mg/dL (Normal değer: 8,4-9,7mg/dL) olarak hesaplandı. Serum P değeri ortalama 2,5±0,5 mg/dL (Normal değer: 2,5-4,5 mg/dL) idi. Bir hastada kreatinin değeri 1,46 olup diğer bütün hastaların üre, kreatinin değerleri normaldi. 14 hastaya washout yapıldı. En yüksek

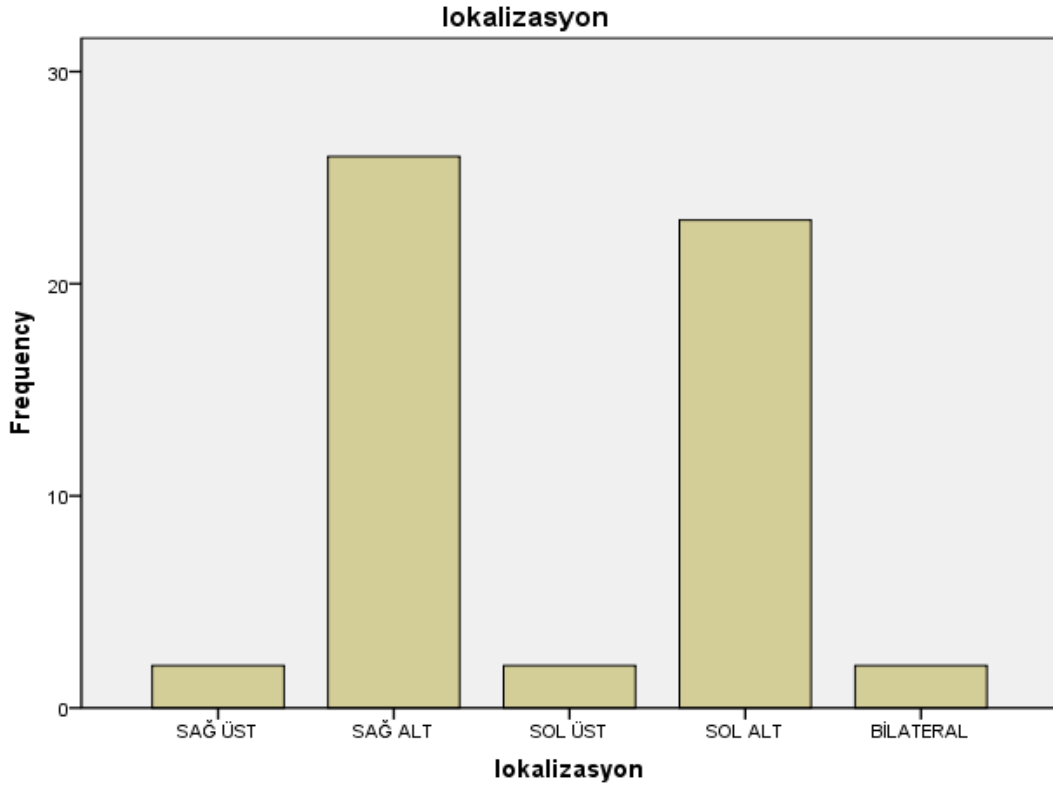
değer 5000 pg/ml, ortalama değer 1210 pg/ml olarak görüldü. Hastaların pre op laboratuvar değerleri Tablo 12’de gösterilmiştir.

32 hastada pre op 24 saat idrar kalsiyum (N:0-250 mg/dL) çalışılmış olup, 23 hastada (%42) 24 saat idrar kalsiyum > 250 mg/dL, 9 hastada (%16) 24 saat idrar kalsiyum < 250 mg/dL olarak ölçüldü. Pre op yapılan sintigrafik inceleme 41 hastada pozitif (%75), 14 % (25) hastada negatif olarak görüldü. Opere edilen 41 hastada (%74) minimal invaziv, 14 hastada (%26) total paratiroidektomi yapıldı. Pre –op 12 hasta (%22) bifosfanat tedavisi almıştı.

Hastaların Post-op Değerlendirilmesi:

Sintigrafi ve boyun eksplorasyonu sonrası paratiroid adenomunun lokalizasyonu ilk sırada 26 hastada (%47) sağ alt lob, 23 hastada (%41) sol alt lob, 2 hastada (%4) sağ üst lob, 2 hastada (%4) sol üst lob, 2 hastada (%4) bilateral olarak değerlendirildi (Şekil 10). Post op yapılan histopatolojik değerlendirilmede 54 hastada paratiroid adenomu, 1 hastada paratiroid hiperplazisi tesbit edildi.

Şekil 10: Boyun eksplorasyonu sonrası paratiroid adenomunun lokalizasyonu



Hastaların post op yapılan takiplerinde 6 hastada (%89) post-op hipokalsemi görüldü, 4 hastada (%8) post-op hipoparatiroidi, 1 hastada (%2) post-op aç kemik sendromu gelişti.

Ameliyat Sonrası Laboratuvar Değerleri

Ameliyat sonrası dönemde hastaların postop erken dönemde (1. Gün) serum PTH, Ca ve P değerlerine bakıldı. PTH değeri ortalama 33 ± 26 pg/ml. ve serum Ca değeri ortalama 9,0 mg/dL olarak hesaplandı. Serum P değeri ortalama $3,0 \pm 0,7$ mg/dL idi.

55 hastada , minimum 4 ay maksimum 79 ay, ortalama 36 ay sonra, 24 saat idrarda Ca, serum kreatinin, eGFR ve D vitamini ölçümü yapıldı.

55 hastada post op 24 saat idrar kalsiyum (N:0-250 mg/dL) çalışılmış olup, 38 hastada (%69) 24 h idrar kalsiyum < 250 mg/dL, 17 hastada (%30) 24 saat idrar kalsiyum >250 mg/dL olarak ölçüldü.

Ayrıca post-operatif, minimum 4 ay maksimum 79 ay, ortalama 36 ay sonra, BMI hesaplanılarak , DEXA ile BMD, T skoru ve Z skoru değerlendirildi. Mevcut şikayetleri sorgulandı.

Pre-op ve post-op parametrelerin karşılaştırılması

Kalsiyum, PTH değeri, postop erken dönemde(1. Gün) preop değerine göre anlamlı düştü. Preop ortalama PTH pg/ml iken, postop erken dönemde pg/ml' ye düştü. Postop fosfor değeri, preop değerine göre arttı.

Tablo 12. Pre –op ve post op laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	N	Preop Ort. ±Std. D (min-max)	Postop Ort. ±Std. D (min-max)	P
VitD (N:20-120 mikrogr/L)	55	16,3±14,2 (3-65)	20,8±10,8 (4-50)	,064
eGFR	55	97±20 (40-140)	91±21 (32-133)	0,001
Serum Kr. (N:0,8-1,2 mg/dL)	55	0,72±0,17 (0,47-1,46)	0,76±0,19 (0,52-1,54)	0,034
PTH (N: 15-65 pg/ml)	55	305±304 (77-1725)	33±26 (3-21)	0,000
Serum Ca (N: 8,4-10,2mg/dL) (düzeltilmemiş)	55	11,4±0,8 (10,1-13,2)	9,0±0,7 (7,4-11,7)	0,000
Serum P (N:2,7-4,5mg/dL)	55	2,5±0,5 (1,2-4,4)	3,0±0,7 (4,9-3,0)	0,000
Serum Albumin (N:4-5 gr/dL)	55	3,79±0,31 (2,76-4,70)	3,67±0,39 (2,60-4,41)	0,033

Pre op hesaplanılan BMI en düşük değer 20,4, en yüksek değer 36.7, ortalama 28,8 olarak görüldü. Post –operatif bakılan BMI’ nin pre –op değerlere göre en düşük değer 20,8, en yüksek değer 52,0, ortalama 31,1 olmak üzere daha yüksek olduğu görüldü ve mevcut artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.013$) (Tablo 13).

Tablo 13: Pre-op ve Post-op BMI değerlendirilmesi:

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Pre-operatif BMI	55	20,4	36,7	28,829	± 4,8767
Post –operatif BMI	55	20,8	52,0	31,153	± 6,2791

Kemik Dansitometri Bulgularının Ameliyat Öncesi ve Sonrası Değerlendirilmesi

PHPT cerrahisi sonrası kemik mineral yoğunluğundaki azalma, T ve Z skorunda oluşan iyileşme pre ve post operatif, 55 hastada L1-4' te değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Tablo 14' te gösterildi.

Tablo 14. Kemik Dansitometri Bulgularının L1-2-3-4 Düzeyinde Ameliyat Öncesi ve Sonrası Değerlendirilmesi

	N	Ameliyat Öncesi Ort. $\pm$Std. D (min/max)	Ameliyat Sonrası Ort. $\pm$Std. D (min/max)	P
DEXA L1-2-3-4 BMD	55	0,820 $\pm$ 0, 169 (0,386/ 1,123)	0,815 $\pm$ 0,165 (0,459/1,177)	0,758
DEXA L1-2--34 T skoru	55	-2,0 $\pm$ 1,5 (-6,0/1,2)	-2,1 $\pm$ 1,4 (-5,2/0,9)	0,649
DEXA L1-2-3-4 Z skoru	55	-1,2 $\pm$ 1,4 (-4,0/1,9)	-1,1 $\pm$ 1,3 (-4,0/-4,0)	0,859

PHPT cerrahisi sonrası kemik mineral yoğunluğundaki, T ve Z skorunda oluşan iyileşme pre ve post operatif proksimal femur için değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tablo 15' te gösterildi.

Tablo 15. Kemik Dansitometri Bulgularının Proksimal Femur Düzeyinde Ameliyat Öncesi ve Sonrası Değerlendirilmesi

	N	Ameliyat Öncesi Ort. $\pm$Std. D (min/max)	Ameliyat Sonrası Ort. $\pm$Std. D (min/max)	P
DEXA proksimal femur BMD	55	0,687 $\pm$ 0,067 (0,618 / 0,805)	1,131 $\pm$ 0,157 (0,727 / 1,131)	0,013
DEXA proksimal femur Z skoru	55	-0,8 $\pm$ 0,6 (-1,7 / 0,1)	0,1 $\pm$ 1,1 (-1,2 / 1,8)	0,036
DEXA proksimal femur T skoru	55	-1,6 $\pm$ 0,8 (-2,7 / -0,6)	-0,6 $\pm$ 1,3 (-1,8 / 1,5)	0,029

PHPT cerrahisi sonrası kemik mineral yoğunluğundaki azalma ve Z skorunda oluşan iyileşme pre ve post operatif femur boynu için değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. T skorunda görülen düşüklük istatistiksel olarak anlamsız olarak tesbit edildi. Tablo 16’ da gösterildi.

Tablo 16: Kemik Dansitometri Bulgularının Femur Boynu Düzeyinde Ameliyat Öncesi ve Sonrası Değerlendirilmesi

	N	Ameliyat Öncesi Ort. $\pm$ Std. D (min/max)	Ameliyat Sonrası Ort. $\pm$ Std. D (min-max)	P
DEXA femur boynu BMD	55	0,837 $\pm$ 0,178 (0,386/1,160)	0,790 $\pm$ 0,147 (0,546/1,214)	0,031
DEXA femur boynu Z skoru	55	-0,2 $\pm$ 1,3 (-5,0/2,0)	0,3 $\pm$ 1,2 (-2,2/3,7)	0,001
DEXA femur boynu T skoru	55	-0,8 $\pm$ 1,4 (-6,0/1,8)	-0,5 $\pm$ 1,2 (-2,7/3,3)	0,182

Hastaların 50 yaş altı ve 50 yaş üstü için Pre-Op ve Post-Op DEXA değerlendirmeleri:

Çalışmaya katılan 55 hastadan 25’ i 50 yaşın altında, 30’u 50 yaşın üzerindeydi. Hastalar 50 yaşın altında ve üstünde olanlar olmak üzere iki gruba ayrılarak T skoru, Z skoru ve BMD değerlerindeki değişim yaş gruplarına göre yeniden değerlendirildi.

Tablo 17: <50 yaş olan hastalarda DEXA ile L1-2-3-4 bölgesinde BMD, T skor ve Z skoru ölçümü

	N	Ameliyat Öncesi Ort. $\pm$ Std. D (min/max)	Ameliyat Sonrası Ort. $\pm$ Std. D (min/max)	P
DEXA L1-2-3-4 BMD	25	0,867 $\pm$ 0,148 (0,560 / 1,120)	0,864 $\pm$ 0,164 (0,620 / 1,150)	0,881
DEXA L1-2-3-4 T skoru	25	-1,6 $\pm$ 1,3 (-4,4 / 0,7)	-1,7 $\pm$ 1,5 (-4,3 / 0,9)	0,717
DEXA L1-2-3-4 Z skoru	25	-1,3 $\pm$ 1,3 (-4,0 / 1,1)	-1,3 $\pm$ 1,4 (-4,0 / 1,4)	0,904

Tablo 18: <50 yaş olan hastalarda DEXA ile femur boynu bölgesinde BMD, T skor ve Z skoru ölçümü

	N	Ameliyat Öncesi Ort. ±Std. D (min/max)	Ameliyat Sonrası Ort. ±Std. D (min/max)	P
DEXA femur boynu BMD	25	0,877 ± 0,139 (0,660 / 1,160)	0,820 ± 0,126 (0,600 / 1,210)	0,047
DEXA femur boynu T skoru	25	-0,5 ± 1,0 (-2,1 / 1,8)	-0,3 ± 1,1 (-2,3 / 3,3)	0,290
DEXA femur boynu Z skoru	25	-0,4 ± 1,0 (-2,1 / 2,0)	0,1 ± 1,2 (-2,2 / 3,7)	0,011

Tablo 19: >50 yaş olan hastalarda DEXA ile L1-2-3-4 bölgesinde BMD, T skor ve Z skoru ölçümü

	N	Ameliyat Öncesi Ort. ±Std. D (min/max)	Ameliyat Sonrası Ort. ±Std. D (min/max)	P
DEXA L1-2-3-4 BMD	30	0,780 ± 0,178 (0,390 / 1,090)	0,774 ± 0,156 (0,460 / 1,180)	0,788
DEXA L1-2-3-4 T skoru	30	-2,3 ± 1,6 (-6,0 / 1,2)	-2,4 ± 1,3 (-5,2 / 0,8)	0,781
DEXA L1-2-3-4 Z skoru	30	-1,1 ± 1,4 (-3,7 / 1,9)	-1,0 ± 1,3 (-3,7 / 1,5)	0,728

Tablo 20: >50 yaş olan hastalarda DEXA ile femur boynu bölgesinde BMD, T skor ve Z skoru ölçümü

	N	Ameliyat Öncesi Ort. $\pm$Std. D (min/max)	Ameliyat Sonrası Ort. $\pm$Std.D (min/max)	P<
DEXA femur boynu BMD	30	0,799 $\pm$ 0,204 (0,390 / 1,140)	0,761 $\pm$ 0,161 (0,550 / 1,110)	0,261
DEXA femur boynu T skoru	30	-1,1 $\pm$ 1,7 (-6,0 / 1,6)	-0,8 $\pm$ 1,3 (-2,7 / 2,0)	0,390
DEXA femur boynu Z skoru	30	-0,1 $\pm$ 1,6 (-5,0 / 2,0)	0,4 $\pm$ 1,3 (-1,8 / 3,2)	0,038

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

PHPT üçüncü en sık endokrin hastalık olup ayaktan hiperkalseminin en sık nedenidir (53). PHPT' nin günümüzdeki prevelansı, nüfusun yaklaşık olarak %0.25' i ile %0.66' sı arasındadır. Kadınlar, erkeklerden 3:1 oranı ile daha fazla etkilenmiştir. İnsidans yaşla artar ve 50 yaşından sonra dramatik olarak yükselir (54). 2017 yılında Nilsson ve arkadaşlarının hiperparatiroidizm tanısı alan ve paratiroid operasyonu geçiren 150 hastada yaptığı prospektif benzer bir çalışmada primer hiperparatiroidizm tanılı 150 hastanın 31 si (%20) erkek 119' u (%80) kadın ve yaşları ortalaması 60 (30–80) olarak bulunmuştur. Yapılan preoperatif analizde 4 hastada (%3) multiglandular hastalık, 14 hastada (%9) renal taş, 69 hastada (%46) osteoporozis, 8 hastada (%5) diyabet saptanmış ve bmi 26 (17–44) kg/m² olduğu görülmüştür (93). Bizim çalışmamızda ise hastaların 7 si (%13) erkek, 48' i (%87) kadındı. Ortalama yaş 51 (24–79) olup vakalar Klasik pHPT (Ca ve PTH yüksek) olan hastalardı. Primer hiperparatiroidide en sık karşılaşılan komplikasyonlardan nefrolitiazis 13 hastada (%24) ,femur fraktörü 2 hastada (%4) ve hipertansiyon 25 hastada (%46) tespit edildi Eşlik eden hastalıklar incelendiğinde 21 hastada tiroide nodül, 7 hastada tip 2 diyabetes mellitus, 6 hastada demir eksikliği anemisi tespit edildi. Pre op hesaplanan BMI ortalama 28.8 (20.4–36.7)olarak görüldü.

PHPT %75–80 paratiroid adenomu, %20 tüm bezlerde hiperplazi veya adenom, nadiren %1–2 paratiroid karsinomu nedeni ile oluşur (57). Çalışmamızda post op yapılan histopatolojik değerlendirilmede 54 hastada paratiroid adenomu 1 hastada paratiroid hiperplazisi tespit edildi.

Primer hiperparatiroidinin klinik prezentasyonu, asemptomatik hastalıktan renal ve /veya iskelet sistemi komplikasyonlarının görüldüğü klasik semptomatik hastalığa kadar çeşitlilik gösterir (60). PHPT' li hastalar önceden uzun süren hastalığa bağlı; nefrolitiazis, osteitis fibrosa sistika, brown tümörleri, bandkeratopati, ağrılı kemikler, abdominal gurultu, psşik yakınmalar, aşırı yorgunluk, myopati ve kas atrofisi gibi klinik bulgularla prezente olurdu (61). Son 40 yılda, pHPT' nin prezentasyonunda değişiklik oluştu. Günümüzde hastaların çoğu, tanı anında pHPT ile ilişkili klasik semptom ya da bulgulara sahip değildir ve sıklıkla insidental bulgularla saptandı. Bizim çalışmamızda da tanı anında 23 hasta (%41) asemptomatik insidental olarak

hiperkalsemi etyolojisi araştırılırken tanı almış başvuru şikâyetleri arasında ilk sırada 18 hastada (%32) kas-iskelet sistemine ait rahatsızlıklar (miyalji, kemik ağrıları vb.), 4 hastada (%7) gastrointestinal sistem yakınmaları, yan ağrısı ile başvuran 3 hastada (%6) nefrolitiazis etyolojisi araştırılırken saptanmış, 3 hastada (%6) taşikardi, 4 (%7) hastada diğer şikâyetler mevcuttu.

PHPT tanısında anemnez ve fizik muayenin yeri kısıtlıdır. PHPT tanısı daha çok biyokimyasal parametreler (serum Ca, P, ALP, PTH, 24 saatlik idrarda Ca atılımı) ve radyolojik görüntüleme yöntemlerine (USG, 99mTc-sestaMiBi sintigrafisi, BT ve MR inceleme) dayanılarak konur (94). PHPT tanısında serum Ca düzeyleri genellikle yüksektir (95). Ancak PHPT hastalarının %10' unda serum Ca⁺⁺ düzeyi normal olabilir (96). Yalnızca PTH düzeyi yüksekliği tanı için yeterli değildir, ancak hiperkalsemi ile birlikte olması tanısız önem taşır (97). PHPT' li hastaların yaklaşık % 50' sinde serum P düzeyi düşük, yaklaşık %30' unda da normalin alt sınırındadır. Yaklaşık %75 PHPT' li hastada hiperkalsiüri vardır (98).

Nakaoka D ve Ark.'nın yaptığı çalışmada preoperatif dönemde bakılan hastaların serum kalsiyum değeri ortalama 11,4, fosfor değeri ortalama 2.6 mg/dL, PTH değeri ortalama 245 pg/ml olarak ölçülmüştür (105).

Bizim çalışmamızda ise preoperatif dönemde hastaların parathormon ve serum kalsiyumu, 24 saatlik idrar kalsiyum değerleri yüksek bulundu. Buna karşın serum fosfor değerleri düşük bulundu. Ca değeri ortalama 11,4±0,8 mg/dL, P değeri ortalama 2,5±0,5 mg/dL, PTH değeri ortalama 305±304 pg/ml olarak hesaplandı. Bir hastada kreatinin değeri 1,46 olup diğer bütün hastaların üre, kreatinin değerleri normaldi. 14 hastaya wasout yapıldı en düşük değer 11 pg/ml en yüksek deger 5000 pg/ml, ortalama değer 1210 pg/ml olarak görüldü 32 hastada pre-op 24 h idrar kalsiyum (N:0-250 mg/dL) çalışılmış olup, 23 hastada (%42) 24h idrarda kalsiyum >250 mg/dl, 9 hastada (%16) 24h idrar kalsiyum < 250 mg/dl olarak ölçüldü.

Ameliyat sonunda PTH ölçümünün ameliyat öncesi PTH değerinin % 50' sinden fazla düşmesi ile cerrahinin yeterli olduğunun en önemli kanıtlarından biridir (99). Bizim çalışmamızda ameliyat sonrası 1.gün bakılan PTH değeri bütün hastalarda normal düzeyde görüldü. Serum Ca düzeyi paratiroidektomi ameliyatından 24-36 saat sonra % 95 oranında normale döner (100). Ameliyat sonrası dönemde hastaların postop erken dönemde (1. Gün) serum PTH, Ca ve P değerlerine bakıldı. PTH değeri

ortalama 33 ± 26 pg/ml, olarak hesaplandı. Serum Ca değeri ortalama 9,0 mg/dL olarak hesaplandı. Serum P değeri ortalama $3,0 \pm 0,7$ mg/dL görüldü. 24 h idrar kalsiyumu 38 hastada (%69) < 250 mg/dl, 17 hastada (%30) > 250 mg /dl olarak ölçüldü.

Adenomlar sıklıkla alt paratiroid bezinden köken alır (101,102). Bizim çalışmamızda boyun eksplorasyonu sonrası paratiroid adenomunun lokalizasyonu ilk sırada 26 hastada (%47) sağ alt lob, 23 hastada (%41) sol alt lob, 2 hastada (%4) sağ üst lob, 2 hastada (%4) sol üst lob, 2 hastada (%4) bilateral olarak değerlendirildi.

Yara yeri enfeksiyonu, drenaj gerektiren hematoma, nervus rekurrens yaralanması, hipokalsemi paratiroid ameliyatları sonrası görülen komplikasyonlardır (103). Bu komplikasyonlar % 5-10 oranında görülürken bu konudaki deneyimli merkezlerde % 1' lere kadar düşmektedir. Literatürde aç kemik sendromunun görülme oranı % 12 olarak bildirilmektedir (104). Bizim çalışmamızda hiçbir hastada enfeksiyon, hematoma veya sinir yaralanması görülmedi, post op yapılan takiplerinde 6 hastada (%89) post-op erken dönemde geçici hipokalsemi görüldü. 4 hastada (%8) post-op hipoparatiroidi, 1 hastada (%2) post-op aç kemik sendromu gelişti.

PHPT' de semptomatik hasta grubunda tedavi yöntemi paratiroidektomidir. Bunun dışında kalan asemptomatik ya da minimal semptomu olup tesadüfi olarak hiperkalsemi saptanan hastaların cerrahi ya da medikal tedavi yapıp yapılamayacağı tartışmalı bir konudur. Cerrahi tedavi uygulanmayan asemptomatik PHPT' li olguların klinik seyri ile ilgili en kapsamlı ve uzun süreli çalışmayı Rubin ve Bilezikian yapmıştır. Bu çalışmada asemptomatik PHPT' li 57 hasta 15 yıl boyunca takip edilmiş ve zaman içinde bu hastaların % 37' sine cerrahi tedavi gerekmiştir (107). Purnell ve Scholz (108)' un benzer hasta grubu üzerinde yaptığı bir çalışmada ise bu hastaların %23' ünde hiperkalseminin artması veya komplikasyonlarının oluşması nedeniyle cerrahi girişim gerekmiştir. Cerrahi girişim gerektiren hastaların önceden tahmin edilmesini sağlayan bir parametre saptanamamıştır. Bu yazarlar, ameliyat gereken hasta oranı düşük olmakla birlikte hangi hastalarda sorun gelişeceğinin önceden tahmin edilememesi, komplikasyonlarla baş etmenin zor olacağı ve hastaların takipten kaçma riskini de göz önüne alarak ameliyat sakıncası olmayan hastalarda takipten ziyade cerrahi tedavi uygulanması gerektiğini vurgulamaktadır (108). Bizim çalışmamızda hastaların %41' i asemptomatik idi. Ameliyatın deneyimli ellerde % 95

başarı ile gerçekleştirildiği ve komplikasyonların % 1 olduğu göz önünde bulundurulduğunda cerrahi tedavinin medikal takibe üstünlüğü olduğu belirtilmektedir.

PHPT tedavisinden sonra kemik mineral yoğunluğundaki değişiklikler ile yapılan çalışmalar sınırlıdır. Nakaoka D ve Ark.'nın yaptığı çalışmada PHPT nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan 44 hastada cerrahiden 1 yıl sonra yapılan kemik dansitometri ölçümlerinde hastaların kemik mineral yoğunluğunda ortalama % 12' lik bir artış saptanırken (105) Abe ve Ark.'nın yaptığı çalışmada bu artışın en fazla ilk 3 ay içinde olduğunu görülmüştür (106).

Bizim çalışmamızda ise ameliyat öncesi dönemde DEXA yapılan 55 hastaya ameliyat sonrası ortalama 36. ayda tekrar DEXA yapılarak kemik mineral yoğunluğundaki değişiklik değerlendirildi. Paratiroidektomi sonrası proksimal femur BMD değeri ($p < 0,013$), Z skoru ($p < 0,036$) ve T skorunda ($p < 0,029$) ve Femur boynu Z skorunda ($p < 0,001$) anlamlı derecede artış görüldü.

50 yaşın altındaki hastalar ayrıca değerlendirildiğinde bu artış sadece femur boynu Z skorunda ($p < 0,011$) anlamlı idi. 50 yaşın üstündeki hastalarda ise sadece femur boynu Z skorundaki ($p < 0,038$) artış anlamlıydı.

Nakaoka D ve Ark.'nın yaptığı çalışmada (105) post op 1. yıl bakılan lumbal T, Z skorları ve BMD değerlerinde anlamlı artış görülmüş olup bizim çalışmamızda L1-4, kemik dansitelerindeki değişiklikler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kısıtlı vaka sayısı, retrospektif tasarım ve bu değerlerin hastalarda düzenli olarak takip edilmemesi nedeniyle anlamlı sonuç elde edilememiş olabilir.

Çalışmamızda pre-operatif 55 hastada ölçülen GFR ortalama 97 ml/min/1.73 m² post-operatif ölçülen GFR değeri ise ortalama 91 ml/min/1.73 m² olarak ölçülmüş olup mevcut azalma istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p < 0,001$). Mizushiri ve arkadaşlarının 2018 yılında non-KBH evre 1 ve 2 (eGFR) ≥ 60 ml/min/1.73 m² olan 380 hastada yaptıkları düşük serum kalsiyum düzeyleri ve eGFR arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada, düşük kalsiyum seviyelerinin GFR'deki hızlı düşüş için risk faktörü olduğu görülmüştür (109). Bizim çalışmamızda gördüğümüz post operatif kalsiyum seviyelerindeki düşme ile beraber GFR'deki azalma arasında benzer bir ilişki olabileceği düşünüldü.

Broulik ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yapılan bir çalışmada primer hiperparatiroidi nedeniyle opere olan 726 hastada pre op ve post op BMI leri bakılmış ve preoperatif 32.8 ± 2.5 (kg/m²), postoperatif 33.1 ± 3.0 olarak bulunmuştur. Ancak artış istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir ($P > 0.05$) (110). Bizim çalışmamızda ise pre operatif hesaplanan BMI en düşük değer 20,4 en yüksek değer 36.7 ortalama 28,8 olarak görüldü. Post –operatif bakılan BMI’ nin pre –op değerlere göre en düşük değer 20,8 en yüksek değer 52,0, ortalama 31,1 olmak üzere daha yüksek olduğu görüldü ve mevcut artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.013$). Kısıtlı vaka sayısı nedeniyle anlamlı sonuç elde edilememiş olabileceği düşünüldü.

Sonuç

PHPT üçüncü en sık endokrin hastalık olup ayaktan hiperkalseminin en sık nedenidir (53). PHPT ’nin günümüzdeki prevalansı, nüfusun yaklaşık olarak %0.25’ i ile %0.66’ sı arasındadır. Kadınlar, erkeklerden 3:1 oranı ile daha fazla etkilenmiştir. İnsidans yaşla artar ve 50 yaşından sonra dramatik olarak yükselir.

Primer hiperparatiroidinin klinik prezentasyonu, asemptomatik hastalıktan renal ve /veya iskelet sistemi komplikasyonlarının görüldüğü klasik semptomatik hastalığa kadar çeşitlilik gösterir. Günümüzde hastaların çoğu, tanı anında pHPT ile ilişkili klasik semptom ya da bulgulara sahip değildir ve sıklıkla insidental bulgularla saptanır.

Asemptomatik ya da minimal semptomu olup tesadüfi olarak hiperkalsemi saptanan hastaların cerrahi ya da medikal tedavi yapıp yapılamayacağı tartışmalı bir konudur. Cerrahi girişim gerektiren hastaların önceden tahmin edilmesini sağlayan bir parametre saptanamamıştır. Ameliyatın deneyimli ellerde % 95 başarı ile gerçekleştirildiği ve komplikasyonların % 1 olduğu göz önünde bulundurulduğunda cerrahi tedavinin medikal takibe üstünlüğü olduğu belirtilmektedir.

PHPT tedavisinden sonra kemik mineral yoğunluğundaki değişiklikler ile yapılan çalışmalar sınırlıdır.

Bizim çalışmamızda

1. Hastaların %41’ i asemptomatik idi. Hiçbir hastada enfeksiyon, hematoma veya sinir yaralanması görülmedi, post op yapılan takiplerinde 6 hastada (%89) post-op erken dönemde geçici hipokalsemi görüldü. 4 hastada (%8) post-op hipoparatiroidi, 1 hastada (%2) post-op aç kemik sendromu gelişti.

2. Paratiroidektomi sonrası proksimal femur BMD değeri ($p < 0,013$), Z skoru ($p < 0,036$) ve T skorunda ($p < 0,029$) ve Femur boynu Z skorunda ($p < 0,001$) anlamlı derecede artış görüldü.

3. 50 yaşın altındaki hastalar ayrıca değerlendirildiğinde bu artış sadece femur boynu Z skorunda ($p < 0,011$) anlamlı idi. 50 yaşın üstündeki hastalarda ise sadece femur boynu Z skorundaki ($p < 0,038$) artış anlamlıydı.

4. Pre-operatif 55 hastada ölçülen GFR ortalama 97 ml/min/1.73 m² post-operatif ölçülen GFR değeri ise ortalama 91 ml/min/1.73 m² olarak ölçülmüş olup mevcut azalma istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p < 0,001$).

5. Pre operatif hesaplanan BMI en düşük değer 20,4 en yüksek değer 36,7 ortalama 28,8 olarak görüldü. Post-operatif bakılan BMI' nin pre -op değerlere göre en düşük değer 20,8 en yüksek değer 52,0 ortalama 31,1 olmak üzere daha yüksek olduğu görüldü ve mevcut artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,013$).

6. KAYNAKLAR

1. Marcelo Garcia Toneto; Shandi Prill¹; Leticia Manoel ebon¹; Fernando Zucuni Furlan¹; Nedio Steffen¹. The history of the parathyroid surgery Rev. Col. Bras. Cir. vol.43 no.3 Rio de Janeiro May. June 2016
2. Dubose J, Ragsdale T, Morvant J. “Bodies so tiny”: the history of parathyroid surgery. Curr Surg. 62(1):91-5. 2005
3. Garabed Eknayan A history of the parathyroid glands Volume 26, Issue 5, Pages 801-807 November 1995
4. Ilias-Dimitrios Kafetzis, Antonis Diamantopoulos, Ioannis Christakis, Basileios Leoutsakos The history of the parathyroid glands Hormones, 10(1): 80-80. 2011
5. Nancy R. Manley Embryology of the Parathyroid Glands Chapter from book Hypoparathyroidism (pp.11-18) .21 January 2015
6. Peissig K, Condie BG, Manley NR. Embryology of the Parathyroid Glands. Endocrinol Metab Clin North Am. 2018 Dec; 47(4): 733-742.
7. Policeni BA, Smoker WR, Reede DL. Anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands. Semin Ultrasound CT MR. 2012 Apr; 33(2): 104-14.
8. Moore KL, Persaud TVN. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology (ed 6). Philadelphia, PA, Saunders, 1998.
9. Safford SD, Skinner MA. Thyroid and parathyroid disease in children. Semin Pediatr Surg. 2006 May;15(2):85-91.
10. Rodrigo Arrangoiz, Fernando Cordera, David Caba, Manuel Muñoz Juárez, Eduardo Moreno, Enrique Luque Parathyroid Embryology, Anatomy, and Pathophysiology of Primary Hyperparathyroidism International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery 06(04):39-58. January 2017
11. Grevellec, A. and Tucker, A. S. The Pharyngeal Pouches and Clefts: Development, Evolution, Structure and Derivatives. Seminars in Cell and Developmental Biology, 21, 325-332. (2010)
12. Fancy, T., Gallagher, D. 3rd, Hornig, J.D. Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. Otolaryngologic Clinics of North America, 43, 221-227. (2010)

13. Zou, D., Silviu, D., Davenport, J., et al . Patterning of the Third Pharyngeal Pouch into Thymus/Parathyroid by Six and Eya1. *Developmental Biology*, 293, 499-512. (2006)
14. Akerstrom, G., Malmaeus, J. and Bergstrom, R. Surgical Anatomy of Human Parathyroid Glands. *Surgery*, 95, 14-21. (1984)
15. LoPinto, M., Rubio, G.A., Khan, Z.F., et al. Location of Abnormal Parathyroid Glands: Lessons from 810 Parathyroidectomies. *Journal of Surgical Research*, 207, 22-26. (2017)
16. Phitayakorn, R. and McHenry, C.R. Incidence and Location of Ectopic Abnormal Parathyroid Glands. *American Journal of of Surgery*, 191, 418-423. (2006)
17. Uno, N., Tominaga. Y., Matsuoka, S., et al . Incidence of Parathyroid Glands Located in Thymus in Patients with Renal Hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery*, 32, 2516-2519. (2008)
18. Goodman, A., Politz, D., Lopez, J., et al . Intrathyroid Parathyroid Adenoma: Incidence and Location.The Case against Thyroid Lobectomy. *Otolaryngology. Head and Neck Surgery*, 144, 867-871. (2011).
19. Joseph Scharpf, Natalia Kyriazidis, Dipti Kamani, Gregory Randolph. Anatomy and embryology of the parathyroid gland. *Operative Techniques in Otolaryngology*, Vol 27, No 3, September. (2016)
20. Prospero JD, Baptista PPRI, Amary MFC, Santos PPC. Parathyroid glands: structure, functions and pathology. *Acta Ortop Bras*. [online]. 17(2):53-7. (2009).
21. Yunus Benli. Paratiroid Bezlerinin Anatomisi, Mediasten Hastalıkları ve Cerrahisi (Sayfa:23-25), TÜSAD Eğitim Kitapları Serisi (2015)
22. Chen, H., Senda, T., Emura, S. and Kubo, K. An Update on the Structure of the Parathyroid Gland. *The Open Anatomy Journal*, 5, 1-9. (2013)
23. Bilezikian, J. *The Parathyroids: Basic and Clinical Concepts*. Academic Press, San Diego. (2015)
24. Ritter, C.S., Haughey, B.H., Miller, B., et al. Differential Gene Expression by Oxyphil and Chief Cells of Human Parathyroid Glands. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 97, E1499-E1505. (2012).

25. Chen, H., Senda, T., Emura, S. and Kubo, K. An Update on the Structure of the Parathyroid Gland. *The Open Anatomy Journal*, 5, 1-9. (2013) .
26. Lu, M., Kjellin, H., Fotouhi, O., Lee, L., Nilsson, I.-L., Haglund, F., Höög, A., Lehtiö, J., Larsson, C., Molecular profiles of oxyphilic and chief cell parathyroid adenoma, *Molecular and Cellular Endocrinology* (2017).
27. Ritter CS(1), Haughey BH, Miller B, Brown AJ. Differential gene expression by oxyphil and chief cells of human parathyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012
28. Isono, H., Shoumura, S. and Emura, S. Ultrastructure of the Parathyroid Gland. *Histology and Histopathology*, 5, 95-112, (1990)
29. Altenahr, E. Ultrastructural Pathology of Parathyroid Glands. In: Altmann, H.W., et al., Eds., *Current Topics in Pathology / Ergebnisse der Pathologie*, Vol. 56, Springer, Berlin, Heidelberg, 1-54. (1972)
30. Roth, S.I. The Ultrastructure of Primary Water-Clear Cell Hyperplasia of the Parathyroid Glands. *The American Journal of Pathology*, 61, 233-248, (1970)
31. David Goltzman, Physiology of Parathyroid Hormone *Medical Journal of Kocaeli*; 4;1: 5-12, (2015).
32. Murray, T.M., Rao, L.G., Divieti, P., et al. Parathyroid Hormone Secretion and Action: Evidence for Discrete Receptors for the Carboxyl-Terminal Region and Related Biological Actions of Carboxyl-Terminal Ligands. *Endocrine Reviews*, 26, 78-113, (2005).
33. Habener, J.F., Kemper, B.W., Rich, A., et al. Biosynthesis of Parathyroid Hormone. *Recent Progress in Hormone Research*, 33, 249-308. (1976)
34. D'Amour P, Brossard JH. Carboxyl-terminal parathyroid hormone fragments: role in parathyroid hormone physiopathology. *Curr Opin Nephrol Hy*; 14:330-6, (2005).
35. 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. *Clinical chemistry*; 44: 805-9, (1998)
36. Buket Kın Tekçe The Factors Affecting Parathyroid Hormone Measurement Results in Chronic Kidney Disease *Medical Journal of Kocaeli*; 4;1: 5-12, 2015

37. D'Amour, P. Circulating PTH Molecular Forms: What We Know and What We Don't. *Kidney International*, 70, S29-S33, (2006).
38. MacGregor, R.R., Hamilton, J.W., Kent, G.N., et al. The Degradation of Proparathormone and Parathormone by Parathyroid and Liver Cathepsin B. *Journal of Biological Chemistry*, 254, 4428-4433, (1979).
39. D'Amour, P., Rakel, A., Brossard, J.H., et al. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91, 283-289. (2006).
40. Potts, J.T. and Juppner, H. Parathyroid Hormone: Molecular Biology and Regulation. In: Bilezikian, J.P., Raisz, L.G. and Rodan, G.A., Eds., *Principles of Bone Biology*, Academic Press, San Diego, 325. (1996)
41. John T. Potts, Jr. Paratiroid Bezi Hastalıkları ve Diğer Hiper- ve Hipokalsemik Durumlar, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, (Sayfa 2377-2378), Nobel Tıp Kitabevleri, (2013).
42. Berson SA, Yalow RS, Aurbach GD, et al. Immunoassay of Bovine and Human Parathyroid Hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*;49:613-7, (1963).
43. 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. *Clinical chemistry*; 44:805-9, (1998).
44. Gao P, D'Amour P. Evolution of the parathyroid hormone (PTH) assay importance of circulating PTH immunoheterogeneity and of its regulation. *Clinical laboratory*; 51:21-9, (2005).
45. Bringhurst FR. Circulating forms of parathyroid hormone: peeling back the onion. *Clinical chemistry*; 49:1973-5, (2003).
46. Zidehsarai MP, Moe SM. Review article: Chronic kidney disease-mineral bone disorder: Have we got the assays right? *Nephrology*;14:374-82, (2009).
47. Souberbielle JC, Roth H, Fouque DP. Parathyroid hormone measurement in CKD. *Kidney international*; 77:93-100, (2010).
48. 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 international Supplement*: S1-130, (2009).
49. Cantor T, Yang Z, Caraiani N, et al. Lack of comparability of intact parathyroid hormone measurements among commercial assays for endstage renal disease patients: implication for treatment decisions. *Clinical chemistry*; 52: 1771-6, (2006).
 50. Souberbielle JC, Boutten A, Carlier MC, et al. Inter-method variability in PTH measurement: implication for the care of CKD patients. *Kidney international*;70:345-50,(2006).
 51. Almond A, Ellis AR, Walker SW, et al. Current parathyroid hormone immunoassays do not adequately meet the needs of patients with chronic kidney disease. *Ann Clin Biochem*;49:63-7,(2012).
 52. Frank L. Schwartz, Parathyroid Hormone, Calcitonin, Vitamin D, and Other Compounds Related to Mineral Metabolism, *Modern Pharmacology with Clinical Applications*, (Sayfa: 756) Lippincott Williams & Wilkins, (2004).
 53. Felger EA, Kandil E. Primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am*; 43: 417-32,(2010).
 54. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab*; 98: 1122-9, (2013).
 55. Malberti F, Macelli D, Conte F, Limido A, Spotti D, Locatelli F. Parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy: an epidemiologic study. *J Am Soc Nephrol*;12:1242-8,(2001).
 56. Callender GG, Udelsman R. Surgery for primary hyperparathyroidism. *Cancer*; 120: 3602-16,(2014).
 57. Omma T. Primer Hiperparatiroidizm. Gürsoy G, editör. *Kalsiyum Metabolizması ve Hastalıkları*. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.34-41.
 58. Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab*; 98: 1122-9,(2013).

59. Felger EA, Kandil E. Primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am*; 43: 417-32, (2010).
60. Mehmet Uludağ, Nurcihan Aygün, Primer Hiperparatiroidi: Klinik ve Biyokimyasal Bulguların Güncel Durumu, *Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni*; 50(3):171-80, (2016).
61. Lal G, Clark OH. Thyroid, parathyroid, and adrenal. In: Brunicaardi FC, Anderson DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, et al. *Schwartz's Principles of Surgery*. 10th ed. New York: McGraw Hill;. pp.1522-96. 2015
62. Vignali E, Viccica G, Diacinti D, Cetani F, Cianferotti L, Ambrogini E, et al. Morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*; 94: 2306-12, (2009)
63. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res*; 21: 171-7. (2006)
64. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr; Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*; 94: 335-9, (2009).
65. Cipriani C, Biamonte F, Costa AG, Zhang C, Biondi P, Diacinti D, et al. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology. *J Clin Endocrinol Metab*; 100: 1309-15,(2015).
66. Grant P, Velusamy A. What is the best way of assessing neurocognitive dysfunction in patients with primary hyperparathyroidism? *J Clin Endocrinol Metab*; 99: 49-55, (2014).
67. Bilezikian JP, Potts JT Jr. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: new issues and new questions bridging the past with the future. *J Bone Miner Res*; 17 Suppl 2: N57- 67, (2002).
68. Applewhite MK, Schneider DF. Mild primary hyperparathyroidism: literature review. *Oncologist*; 19: 919-29. (2014)

69. Pellitteri PK. Evaluation of hypercalcemia in relation to hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am*; 43: 389-97. (2010).
70. 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*; 99: 3570-9. (2014)
71. Cusana NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom*; 16:33-9. (2013)
72. Diaz-Sato G, Julian MT, Puig-Domingo M. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: a newly emerging disease needing therapeutic intervention. *Hormones (Athens)*; 11: 390-6. (2012).
73. Pawlowska M, Cusano NE. An overview of normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*; 22: 413-21. (2015).
74. Ong GS, Wlsh JP, Stuckey BG, Brown SJ, Rossi E, Ng JL, et al. The importance of measuring ionized calcium in characterizing calcium status and diagnosing primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*; 97: 3138-45, (2012).
75. Glendenning P, Gutteridge DH, Retallack RW, Stuckey BG, Kermode DG, Kent GN. High prevalence of normal total calcium and intact PTH in 60 patients with proven primary hyperparathyroidism: a challenge to current diagnostic criteria. *Aust N Z J Med*; 28: 173-8.(1998)
76. Silverberg SJ, Bilezikian JP. "Incipient" primary hyperparathyroidism: a "forme fruste" of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab*; 88: 5348-52. (2003)
77. 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*; 99: 3570-9, (2014).
78. Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D'Amour P, Hanley DA. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*; 94:340-50, (2009).
79. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*; S1-130. (2009)

80. Mallette LE, Khouri K, Zengotita H, Hollis BW, Malini S. Lithium treatment increases intact and midregion parathyroid hormone and parathyroid volume. *J Clin Endocrinol Metab*; 68: 654-60. (1989)
81. Lal G, Clark OH. Thyroid, parathyroid, and Adrenal. In: Brunicaardi FC, Andersen DK, Billar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthers JB, et al (eds). *Schwartz's Principles of Surgery*. 10th ed. New York: McGraw-Hill Education, p.1521-96. (2015)
82. Coe FL, Canterbury JM, Firpo JJ, Reiss E. Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Invest*; 52:134-42. (1973).
83. Martínez Díaz-Guerra G, Jódar Gimeno E, Reyes García R, Gómez Sáez JM, Muñoz-Torres M; Normocalcemic primary hyperparathyroidism: recommendations for management and follow-up]. *Endocrinol Nutr*. (2013).
84. Balsa JA, Botella-Carretero JJ, Peromingo R, Zamarrón I, Arrieta F, Muñoz-Malo T, et al. Role of calcium malabsorption in the development of secondary hyperparathyroidism after biliopancreatic diversion. *J Endocrinol Invest*; 31: 845-50. (2008)
85. Wu JX, Yeh MW. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. Diagnostic pitfalls and surgical Intervention. *Surg Oncol Clin N Am*; 25: 77-90. (2016)
86. 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*; 99: 3561-9. (2014)
87. Dy BM, Grant CS, Wermers RA, Keams AE, Huebner M, Harmsen WS, et al. Changes in bone mineral density after surgical intervention for primary hyperparathyroidism. *Surgery*; 152: 1051-8. (2012)
88. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, Vignali E, Banti C, Vicedi G, et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J Endocrinol Metab*; 92: 3114-21. (2007)
89. Udelsman R, Åkerström G, Biagini C, Duh QY, Miccoli P, Niederle B, et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism:

- proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*; 99: 3595-606. (2014)
90. Pasioka JL, Parsons LL. Prospective surgical outcome study of relief of symptoms following surgery in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg*; 22: 513-8. (1998)
 91. Roman SA, Sosa JA, Pietrzak RH, Snyder PJ, Thomas DC, Udelsman R, et al. The effects of serum calcium and parathyroid hormone changes on psychological and cognitive function in patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg*; 253: 131-7. (2011)
 92. M. Uludağ. Normokalsemik Hiperparatiroidizm: Primer Hiperparatiroidizmin Yeni Bir Klinik Tipi. *Şişli Etfal Hastahanesi Tıp Bülteni*, Cilt: 48, Sayı:4, 2014/ The Medical Bulletin of Şişli Etfal Hospital, Volume: 48, Number 4, (2014)
 93. Nilsson IL, Norenstedt S, Zedenius J, Pernow Y, Bränström R. Primary hyperparathyroidism, hypercalciuria, and bone recovery after parathyroidectomy. *Surgery*. (2017)
 94. Flint RS, Harman C R, Carter J, Snyman G. Primary hyperparathyroidism: referral patterns and outcomes of surgery. *ANZ J Surg* 2002; 72: 200-203.
 95. Ariyan CE, Sosa J A. Assessment and management of patients with abnormal calcium. *Crit Care Med* 2004; 32: 146–54 [Suppl].
 96. Younes NA, Shafagoj Y, Khatib F, Ababneh M. Laboratory screening for hyperparathyroidism. *Clin Chim Acta*. 2005; 353(1-2):1-12.
 97. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med*. 2005; 257: 6-17.
 98. Weisinger JR, Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet* 1998; 352: 391–6.
 - 99- Elanj DM, Remaley AT, Simonds WF, Skarulis NC, Libutti SK, Barkett DL, Venzon DJ, Marx SJ, Alexander HR. Utility of rapid intraoperative parathyroid hormone assay to predict severe postoperative hypocalcemia after reoperation for hyperparathyroidism. *Surgery* 2002;132(6):1028 -34.

100. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2004; 350: 1746-51.
101. Norton JA, Wells SA. The parathyroid glands. In: HK Lysterly, DC Sabiston eds. *Sabiston Essentials of Surgery*. 2. baski, WB Saunders Company, International Edition. 1994 s. 231-239.
102. Shen W, Duren M, Morita E. Reoperation for Persistent or Recurrent Primary Hyperparathyroidism. *Arch Surg* 131:861-67, 1996.
103. Van Heerden JA, Farley DR. Parathyroid. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE; eds. *Principles of Surgery*. 7. Edition, New York, 1999, s. 1671-1715.
104. Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med* 1988; 84:654–60.
105. Nakaoka D, Sugimoto T, Kobayashi T, Yamaguchi T, Kobayashi A, Chihara K. Evaluation of changes in bone density and biochemical parameters after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Endocr J*. 2000 Jun;47(3):231-7. PubMed PMID: 11036865.
106. Abe Y, Ejima E, Fujiyama K, Kiriya T, Ide A, Sera N, Tominaga T, Ashizawa K, Yokoyama N, Eguchi K. Parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism induces positive uncoupling and increases bone mineral density in cancellous bones. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Feb;52(2):203-9. PubMed PMID: 10671948.
107. Rubin MR, Bilezikian JP. McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, Udesky J, Silverberg SJ. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Sep;93(9):3462-70. Epub 2008 Jun 10. PubMed PMID: 18544625; PubMed Central PMCID:PMC2567863.
108. Purnell DC, Smith LH, Scholz DA, Elveback LR. Primary hyperparathyroidism: a prospective clinical study. *Am J Med*. 50 (5): 670-8, 1971
109. Mizushiri S, Daimon M, Murakami H, Kamba A, Osonoi S, Yamaichi M, Matsumura K, Tanabe J, Matsushashi Y, Yanagimachi M, Tokuda I, Kurauchi

- S, Sawada K. Lower serum calcium levels are a risk factor for a decrease in eGFR in a general non-chronic kidney disease population. *Sci Rep*. 2018
110. Broulik PD, Brouliková A, Adámek S, Libanský P, Tvrdoň J, Broulikova K, Kubinyi J. Improvement of hypertension after parathyroidectomy of patients suffering from primary hyperparathyroidism. *Int J Endocrinol*. 2011;2011:309068. doi: 10.1155/2011/309068. Epub 2011.

