

ISBN:



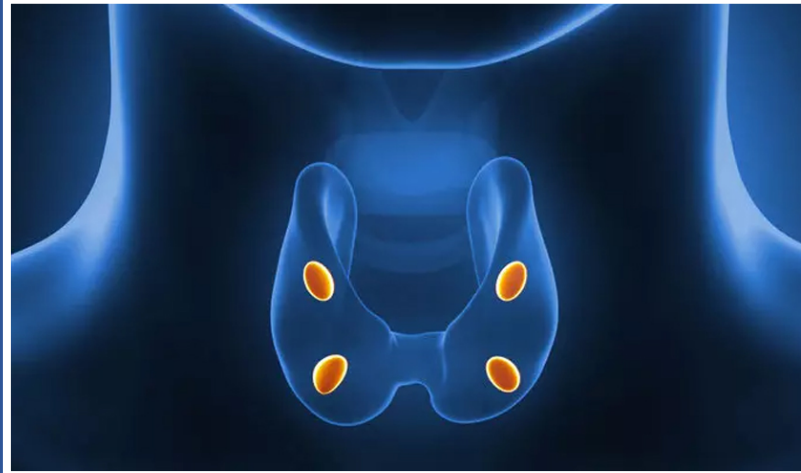
SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ



GÜLHANE
TIP FAKÜLTESİ

MEZUNİYET SONRASI EĞİTİM SERİSİ

PARATİROİD HASTALIKLARI



EDİTÖRLER

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK

Prof. Dr. Sedat YILMAZ

Prof. Dr. Neşe ERSÖZ GÜLÇELİK

Prof. Dr. Meltem AYLI

Prof. Dr. Özgür KARTAL

SAYI EDİTÖRÜ

Prof. Dr. Neşe ERSÖZ GÜLÇELİK



Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yayınları

Kitap Adı

Paratiroid Hastalıkları

Editörler

Prof. Dr. Mehmet Ali GLCELİK

Prof. Dr. Sedat YILMAZ

Prof. Dr. Neşe ERSÖZ GLCELİK

Prof. Dr. Meltem AYLI

Prof. Dr. Özgür KARTAL

Sayı Editörü

Prof. Dr. Neşe ERSÖZ GLCELİK

ISBN:

Baskı-Cilt

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Gülhane Basımevi – Ankara

ANKARA 2025

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI

PARATİROİD HASTALIKLARI

EDİTÖR

Prof. Dr. Neşe ERSÖZ GÜLÇELİK

YAZARLAR

Prof. Dr. Neşe ERSÖZ GÜLÇELİK

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK

Prof. Dr. Coşkun MERİÇ

Prof. Dr. Cem HAYMANA

Prof. Dr. Şafak AKIN

Prof. Dr. Hülya PEKER

Doç. Dr. Gökhan Giray AKGÜL

Uzm. Dr. Zühal DAĞ

Uzm. Dr. Yusuf KIR

Uzm. Dr. Burak UFLAZ

Uzm. Dr. Gülşah ATBİNER EROĞLU

Uzm. Dr. Ayşenur ÇIRAK GÜRSOY

Uzm. Dr. Pınar AKKUŞ GÜNDÜZ

İÇİNDEKİLER

Ön Söz

Prof. Dr. Neşe ERSÖZ GÜLÇELİK

6 Kalsiyum ve D Vitamini Metabolizması

Uzm. Dr. Yusuf KIR

Prof. Dr. Neşe ERSÖZ GÜLÇELİK

23 Hiperkalsemi

Uzm. Dr. Ayşenur ÇIRAK GÜRSOY

Prof. Dr. Şafak AKIN

39 Hipokalsemi

Uzm. Dr. Burak UFLAZ

Prof. Dr. Coşkun MERİÇ

57 Primer Hiperparatiroidi

Uzm. Dr. Gülşah ATBİNER EROĞLU

Prof. Dr. Cem HAYMANA

76 Sekonder ve Tersiyer Hiperparatiroidi

Uzm. Dr. Dr. Ayşenur ÇIRAK GÜRSOY

Prof. Dr. Neşe ERSÖZ GÜLÇELİK

88 Hipoparatiroidi

Uzm. Dr. Gülşah ATBİNER EROĞLU

Prof. Dr. Şafak AKIN

117 Paratiroid Kanseri

Uzm. Dr. Gülşah ATBİNER EROĞLU

Prof. Dr. Cem HAYMANA

122 Gebelikte Hiperkalsemi ve Hipokalsemi

Uzm. Dr. Zuhale DAĞ

Prof. Dr. Coşkun MERİÇ

145 Paratiroid Görüntüleme Nükleer Tıp Yöntemleri

Uzm. Dr. Pınar AKKUŞ GÜNDÜZ

Prof. Dr. Hülya PEKER

153 Paratiroid Hastalıklarında Cerrahi Tedavi

Doç. Dr. Gökhan Giray AKGÜL

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK

ÖN SÖZ

Değerli meslektaşlarım,

Paratiroid bezleri, küçük boyutlarına rağmen insan fizyolojisi üzerindeki etkileri büyük olan, kalsiyum ve fosfat dengesinin sağlanmasında merkezi rol oynayan endokrin organlardır. Paratiroid hormonunun (PTH) sekresyonundaki bozukluklar; hiperkalsemi, hipokalsemi, osteoporoz, böbrek taşları, nöropsikiyatrik belirtiler ve kardiyovasküler risklerde artış gibi çok çeşitli ve bazen hayatı tehdit edebilen klinik tablolarla kendini gösterebilir. Bu hastalıkların doğru tanı ve tedavisi, multidisipliner bir yaklaşımı ve güncel bilimsel veriler ışığında hareket etmeyi gerektirir.

Elinizdeki bu kitap, paratiroid hastalıklarına ilişkin temel bilgileri ve güncel klinik yaklaşımları; sade, anlaşılır ve sistematik bir biçimde sunmayı amaçlamaktadır. Kitapta, paratiroid fizyolojisinden patofizyolojiye, tanı algoritmalarından cerrahi ve medikal tedavi seçeneklerine kadar geniş bir yelpazede bilgi sunulmaktadır. Meslektaşlarımızdan oluşan bir yazar grubu ile hazırlamış olduğumuz bu kitabın hem uzmanlık eğitimi alan hekimlere hem de klinik pratiğinde paratiroid hastalıkları ile karşılaşan tüm sağlık profesyonellerine değerli bir kaynak olacağına inanıyoruz.

Bu kitabın çıkmasında emeği geçen tüm meslektaşlarımıza teşekkür ediyorum.

Sevgi ve saygılarımla.

Prof. Dr. Neşe ERSÖZ GÜLÇELİK

Editor

KALSIYUM VE D VİTAMİNİ METABOLİZMASI

Uzm. Dr. Yusuf KIR

Prof. Dr. Neşe ERSÖZ GÜLÇELİK

KALSIYUM METABOLİZMASI

GİRİŞ

Kalsiyum, vücut ağırlığının yaklaşık %1-2'sini oluşturan ve insan vücudunda en bol bulunan mineraldir. Toplam kalsiyumun yaklaşık %99'u kemiklerde ve dişlerde hidroksiapatit kristalleri halinde depolanmış şekilde bulunur. Geri kalan %1'lik kısım ise hücre içi ve ekstrasellüler sıvılarda yer alır. Serum ve diğer ekstrasellüler sıvılardaki total kalsiyumun yaklaşık %50 'si iyonize formda olup geri kalanı ise albümine bağlı (%40 civarı), ya da fosfat ve sitrat gibi anyonlarla kompleks oluşturmuş haldedir (%10). Tablo-1'de vücut sıvılarındaki normal kalsiyum konsantrasyonları gösterilmiştir.

Kalsiyum, kemik mineralizasyonunun yanı sıra kas kasılması, sinirsel iletim, hormonal sekresyon, enzimatik reaksiyonlar ve kanın pıhtılaşması gibi pek çok fizyolojik süreçte önemli rol oynamaktadır (1). Serum kalsiyumunun proteine bağlı ve kompleks oluşturmuş fraksiyonları metabolik olarak etkin olmamakla birlikte hormonlar tarafından regüle edilmezler ve sadece iyonize kalsiyum regülatuar bir rol oynar ve bu regülasyonun sağlanmasında paratiroid hormonu (PTH), D vitamininin aktif formu olan kalsitriol ve kalsitonin başlıca rol oynayan hormonlardır (2). Bu sistemlerin birinde meydana gelen bozukluklar, hipokalsemi veya hiperkalsemi gibi önemli klinik tablolarla sonuçlanabilir.

Tablo-1 Vücut sıvılarındaki kalsiyum konsantrasyonları

Total serum kalsiyum	8,5-10,5 mg/dL (2,1-2,6 mmol/L)
İyonize kalsiyum	4,4-5,2 mg/dL (1,1-1,3 mmol/L)
Hücre içi serbest kalsiyum	0,00018 mmol/L

KALSİYUMUN FİZYOLOJİK GÖREVLERİ

Kemik Sağlığı

Kalsiyumun en önemli rolü iskelet sisteminin yapısal bütünlüğünü sağlamaktır. Kemikler, vücudun kalsiyum deposu olarak işlev görür. Kalsiyum, fosfatla birlikte hidroksiapatit kristalleri şeklinde depolanır ve kemiklere sertlik kazandırır. Kemik yapımı ve yıkımı (remodeling), yaşam boyunca devam eden bir süreçtir. Bu süreçte osteoblastlar kemik yaparken, osteoklastlar kalsiyumu kemikten serbestleştirir. Vücut kalsiyum dengesi bozulduğunda, kemiklerden kalsiyum mobilize edilerek plazma düzeyleri korunur, bu da uzun vadede osteoporoz gibi hastalıklara neden olabilir (3).

Kas Kasılması

Kalsiyum iyonları, kas hücrelerinde kasılma mekanizmasının merkezindedir. İskelet kası hücrelerinde aksiyon potansiyeli sonrası sarkoplazmik retikulumdan salınan Ca^{2+} , troponin C'ye bağlanarak tropomiyozin kompleksini değiştirir ve aktin-miyozin etkileşimini mümkün kılar. Kalp kası ve düz kas hücrelerinde de benzer mekanizmalarla kalsiyum, kasılma için gereklidir (4).

Sinir İletimi

Sinir hücrelerinin sinapslarında, aksiyon potansiyeli sonucu voltaj kapılı kalsiyum kanallarından hücreye giren Ca^{2+} , nörotransmitterlerin sinaptik veziküllerden salınmasını tetikler. Bu, nöronlar arası iletişimin temelini oluşturur. Kalsiyum eksikliğinde sinirsel iletim bozulabilir, nöromusküler irritabilite artar ve tetani gibi klinik tablolar gelişebilir (5).

Kan Pıhtılaşması

Kalsiyum, pıhtılaşma kaskadında yer alan birçok reaksiyonda kofaktör olarak görev yapar. Faktör II (protrombin), VII, IX ve X gibi K vitaminine bağımlı faktörlerin aktivasyonunda Ca^{2+} gereklidir. Kalsiyumun bu rolleri, hemostazın sağlanmasında kritik öneme sahiptir (6).

Hücre İçi Sinyal İletimi

Kalsiyum, hücre içi bir ikinci haberci olarak görev yapar. Hücre dışından veya hücre içi depolardan salınan Ca^{2+} iyonları, kalmodulin, protein kinazlar ve fosfatazlar gibi proteinleri aktive ederek hücre yanıtlarını düzenler. Bu sinyaller hücre büyümesi, farklılaşması ve gen ekspresyonu gibi pek çok olayı etkiler. Kalsiyumun hücre bölünmesi, kas kontraksiyonu, hücre motilitesi, membrane trafiği ve sekresyonunun düzenlenmesinde ikinci mesajcı olarak görev yapabilmesi için, hücre içi kalsiyum seviyesi hücre dışındakinin 10 000 kat altında olacak şekilde kontrol altında tutulur (5).

KALSİYUM EMİLİMİ, DAĞILIMI ve ATILIMI

Kalsiyum alımı, diyet yoluyla gerçekleşir. Süt ve süt ürünleri, yeşil yapraklı sebzeler, sert kabuklu yemişler ve bazı balık türleri başlıca kaynaklardır. Yetişkin bireylerde önerilen günlük kalsiyum alımı miktarı 1000-1200 mg'dır. Bu ihtiyaç yaş, cinsiyet, gebelik, emzirme ve menopoz gibi fizyolojik durumlara göre değişiklik gösterir. Gıda ile alınan kalsiyumun biyoyararlanımı, kalsiyum tuzunun formu, eşlik eden besin ögeleri (fitat, oksalat, D vitamini) ve mide asiditesinden etkilenir. Tablo-2'de kalsiyum içeren besin kaynakları gösterilmiştir. Günlük alınması gereken kalsiyum miktarı günlük 1000-1200 mg/gün olmakla birlikte yaşlara göre alınması gereken kalsiyum miktarları Tablo-3'te gösterilmiştir (7).

İnce bağırsaklarda gerçekleşen kalsiyum emilimi aktif transselüler taşıma ve pasif paraselüler difüzyon olmak üzere iki ana mekanizmayla sağlanmaktadır. Aktif transelüler taşıma, özellikle duodenumda D vitamini ($1,25(OH)_2D$) aracılığıyla uyarılan TRPV6, calbindin ve PMCA1b gibi taşıyıcı proteinlerin aracılığıyla gerçekleşir. Pasif taşıma ise jejunum ve ileumda, lümendeki kalsiyum konsantrasyonuna bağlı olarak difüzyonla gerçekleşir. D vitamini, kalsiyum emiliminin en güçlü düzenleyicisidir. Öte yandan, yüksek lif içeriği, oksalat ve fitat gibi besinler emilimde azalmalara neden olabilir (8).

Tablo-2 Kalsiyum içeren besin kaynakları

Besinler	Kalsiyum miktarı (mg/100 g)	Besinler	Kalsiyum miktarı (mg/100 g)
İnek sütü (yağsız)	123	Roka-Nane-Maydonoz	200
İnek sütü (yarım yağlı)	122	Pekmez (üzüm)	400
İnek sütü (yağlı)	119	Badem	234
Yoğurt (yağlı)	111	Bamya	678

Beyaz peynir (yağlı)	162	Fasülye	480
Cheddar	721	Ispanak	93
Kars Peyniri	731	Kuru incir	126
Kaşar Peyniri	700	Soya fasülyesi	226

Tablo-3 Günlük önerilen kalsiyum miktarı

Yaş (yıl)	Günlük önerilen kalsiyum (mg)
19-50 yaş	1000 mg
51-70 yaş kadın	1200 mg
51-70 yaş erkek	1000 mg
71 yaş üzeri	1200 mg

Kalsiyum atılımı başlıca böbrekler yoluyla olur. Günlük glomerüler filtrat ile filtre edilen kalsiyumun %98'i tübüllerde geri emilir. Proksimal tübül, Henle kulpu ve distal tübüllerdeki Na^+/Ca^{2+} exchanger ve kalsiyum kanalları bu süreçte rol oynar. Paratiroid hormon (PTH), distal tübüllerdeki kalsiyum geri emilimini artırarak idrarla atılımı azaltır. Gastrointestinal sistemden dışkı ve ter ile atılım da mevcuttur (9,10).

KALSİYUM HOMEOSTAZI: HORMONLARIN ROLÜ

Kalsiyum homeostazisi, organizmanın fizyolojik ihtiyaçlarına göre serum kalsiyum düzeylerini dar bir aralıkta korumak üzere işleyen kompleks bir sistemdir. Bu sistemin temel amacı, hücresel işlevler için gerekli olan iyonize kalsiyumun stabil düzeyde tutulmasını sağlamaktır. Homeostaz, bağırsak emilimi, kemiklerden mobilizasyon ve böbreklerden geri emilim-atılım mekanizmalarının koordinasyonu ile PTH, kalsitriol ve kalsitonin hormonları aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. Tablo-4 ile kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesi gösterilmiştir.

Paratiroid Hormonu (PTH):

PTH, paratiroid bezlerinden salgılanan 84 aminoasitlik bir peptid hormondur. Kalsiyum metabolizmasını düzenleyen esas hormondur. Serum iyonize kalsiyum düzeyindeki düşüş, paratiroid hücrelerinde bulunan kalsiyum-duyarlı reseptör (CaSR) aracılığıyla algılanır. Düşük kalsiyum düzeylerinde CaSR aktivitesi azalır, bu da PTH sekresyonunu artırır (11). PTH'nin etkileri üç ana hedef organda gerçekleşir:

Kemikler: Osteoblastlar aracılığıyla RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand) üretimini artırır. RANKL, osteoklast prekürsörlerini aktive ederek osteoklastların sayısını ve aktivitesini artırır, böylece kemikten kalsiyum salınımı sağlanır (12,13).

Böbrekler: Distal tübüllerde kalsiyum geri emilimini artırır, fosfat atılımını teşvik eder (fosfatüri) ve 1-alfa-hidroksilaz enzimini uyatarak D vitamininin aktif formu olan kalsitriolün sentezini artırır (14).

Bağırsak: Kalsitriol üretiminin artması sonucu gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimini dolaylı olarak artırır (14).

Kalsitriol (1, 25-dihidroksivitamin D3):

D vitamininin aktif formudur ve esas olarak böbreklerde sentezlenir. 25-hidroksivitamin D, 1-alfa-hidroksilaz enzimi tarafından 1, 25(OH)₂D₃'e çevrilir. Bu süreç PTH tarafından uyarılırken, yüksek serum fosfor düzeyleri tarafından baskılanır. Kalsitriol'ün başlıca etkileri şunlardır:

Bağırsak: Enterositlerde kalsiyum taşıyıcı proteinlerin (TRPV6, calbindin-D9k) ekspresyonunu artırarak kalsiyum emilimini uyarır.

Kemik: Mineralizasyonu desteklemekle birlikte, PTH ile birlikte osteoklast aktivitesini artırarak kemikten kalsiyum mobilizasyonuna katkı sağlar.

Böbrek: Minimal etkisi vardır; kalsiyum reabsorpsiyonuna katkısı ikincildir (9).

Kalsitonin:

Tiroid parafoliküler C hücrelerinden salgılanan kalsitonin, özellikle hiperkalsemi durumlarında salınır. Ana etkisi osteoklast aktivitesini inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu baskılamaktır. Böylece serum kalsiyum düzeyi düşer. Ancak insanlarda fizyolojik rolü sınırlı kabul edilir; farmakolojik olarak kısa süreli hiperkalsemi tedavisinde kullanılır (15).

Diğer Mekanizmalar:

Kalsiyum-duyarlı reseptör (CaSR): Paratiroid bezleri ve böbreklerde bulunur. Kalsiyum homeostazisinin ince ayarını sağlar (16).

Fosfat homeostazisi: Kalsiyum metabolizması ile yakın ilişkilidir. Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23), fosfat düzeyini düzenleyerek dolaylı olarak kalsiyum dengesine katkı sağlar (17).

Tablo-4 Kalsiyum metabolizmasının düzenlenmesi

Hormon	Kemik (rezorbsiyon)	Böbrek (reabsorpsiyon)	Bağırsak (emilim)
PTH	Kalsiyum artar Fosfor artar	Kalsiyum artar Fosfor azalır	Kalsiyum artar
1,25-OH D vit	Kalsiyum artar Fosfor artar	Kalsiyum artar Fosfor artar	Kalsiyum artar Fosfor artar
Kalsitonin	Kalsiyum azalır Fosfor azalır	Kalsiyum azalır Fosfor azalır	-

KALSİYUM DENGESİZLİĞİNİN KLİNİK SONUÇLARI

Kalsiyum dengesindeki bozukluklar hipokalsemi ve hiperkalsemi olarak sınıflandırılır. Bu durumların klinik belirtileri, nedenleri ve tedavi yaklaşımları farklılık gösterir.

Hipokalsemi: Serum kalsiyum düzeyinin 8.5 mg/dL'nin altına düşmesiyle tanımlanır. En sık nedenleri arasında hipoparatiroidizm, D vitamini eksikliği, magnezyum eksikliği ve böbrek yetmezliği bulunur. Klinik olarak perioral parestezi, kas krampları, tetani, Chvostek ve Trousseau bulguları ve kardiyak aritmi görülebilir. Tedavide klinik ve laboratuvar durumuna göre kalsiyum glukonat IV veya oral kalsiyum ve D vitamini desteği verilebilir.

Hiperkalsemi: Serum kalsiyum düzeyinin 10.5 mg/dL üzerinde olmasıdır. Primer hiperparatiroidizm ve maligniteler en sık nedenleridir. Klinik belirtiler bulantı, kusma, kabızlık, mental durum değişiklikleri ve polidipsi-poliüriyi içerir. Şiddetli durumlarda hiperkalsemik kriz görülebilir. Tedavi sıvı hidrasyonu, bifosfonatlar, kalsitonin ve gerekirse diyaliz içerir (18,19,20).

D VİTAMİNİ METABOLİZMASI

GİRİŞ

D vitamini, güneş ışığı ile temas sonucu deride üretilebilen yağda çözünen, prohormon özelliği gösteren secosteroid (kırılğan halkalı) yapıda bir vitamindir. İnsan vücudunda sentezlenebilen tek vitamindir. D vitamini esas olarak güneş ışığının etkisi ile deriden sentezlenmekte (%80-90) ise de bazı besinler ve D vitamini ile güçlendirilmiş takviyeler ile de elde edilebilir (21).

D vitamininin kemik mineralizasyonu, kalsiyum ve fosfor dengesinin sağlanması başta olmak üzere günümüzde bağışıklık sisteminden kardiyovasküler fonksiyonlara, nörolojik

işlevlere kadar birçok alanda önemli etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Tablo-5 ile D vitamini içeren besinler ve miktarları gösterilmiştir.

Tablo-5 D vitamini içeren besinler

Gıdalar	100 gr başına D vitamini
Süt ürünleri	
Peynir (çedar)	1 mikrogram (40 IU)
Süt (yağsız, tam yağlı)	1,2-1,3 mikrogram (50 IU)
Yoğurt	0,9-1,3 mikrogram
Kaymak	0,8 mikrogram
Deniz ürünleri	
Somon	13,1-17,1 mikrogram (570-620 IU)
Ton balığı	6,7 mikrogram
Sardalya	4,8 mikrogram
Diğerleri	
Yumurta	2,2 mikrogram (88 IU)

D Vitamini Türleri

D vitamini etkisi gösteren on kadar farklı bileşik bilinmekte olup bunlar arasında biyolojik ve kimyasal yönden en önemlileri D3 vitamini (kolekalsiferol) ve D2 vitamini (ergokalsiferol)'dir (22). D2 vitamini, bitkisel kaynaklı olup en çok maya ve mantarlarda bulunan ergosterolün morötesi ışınlarla maruz kalmasıyla oluşur. Ancak doğada pek fazla bulunmaz. Daha çok süt ürünlerinin güçlendirilmesi amacıyla kullanılır. D3 vitamini hayvansal kaynaklı ve ciltte güneş ışığıyla sentezlenir (23,24). D2 vitamini karbon 22 (C22) ile karbon 24 (C24) arasında çift bağa sahip olması ve karbon 24'te (C24) metil grubu içermesiyle D3 vitamininden ayrılır (25). D vitamininin tüm şekilleri serumda D vitamini bağlayıcı proteine (DVBP) bağlanarak taşınır; sadece %1-3'ü serbest olarak bulunur (26). Her iki form da biyolojik olarak etkisizdir ve aktif hale gelmek için metabolize edilmeleri gerekir (23).

D VİTAMİNİ SENTEZİ ve METABOLİZMASI

Kolekalsiferol (D3 vitamini) sentezi 290-315 nm dalga boyundaki ultraviyole ve/veya güneş ışınlarının etkisiyle deride başlar. Güneş ışığının dalga boyu ve açısı ve cilde temas süresi sentez için kritik parametrelerdir. Güneş ışınlarının dünya yüzeyine ulaştığı açı Solar zenith angle (Zenith açısı) D vitamini sentezinde etkilidir. Solar zenith açısı enlem ile ilişkilidir.

Maksimum zenith açısına güneş en tepede iken ulaşılır. Kış ayları, sabah ve akşam zamanları D vitamin sentezi gerçekleşmez. Türkiye'nin bulunduğu coğrafi konumda (36°-42° kuzey enlemi) vitamin D sentezi yıl içinde mart ortasından ekim ortasına kadar gerçekleşir. Bu yıl aralığında uygun ışın açısına saat 10.00-16.00 arasında erişildiğinden, D vitamini sentezi için Mart-Ekim aylarında bu saatlerde güneşe çıkılması önerilir (27).

Ülkemizin bulunduğu enlemde yaz, bahar ve sonbahar aylarında aktif Ultraviyole B (UVB) zaman dilimlerinde koruyucu krem kullanmadan haftada 3-4 kez, minimum 12 ve maksimum 34 dakika (cilt tipine bağlı olarak) güneşlenmek, D vitamini ihtiyaçlarını karşılamak için yeterli olabilmektedir. 15 dk'dan uzun sürelerde koruyucu krem sürülmeden güneşlenme, cilt malignite riskini arttırmaktadır. Güneş koruma faktörü (SPF) 15 veya üzerindeki güneş koruyucu kremlerin kullanılması %99 oranında güneş ışınlarının deriye ulaşmasını engellemektedir. Cam ve tül arkasından güneşlenme de vitamin D sentezini engelleyebilmektedir (28,29).

Ultraviyole B ışınları cildin epidermis tabakasındaki 7-dehidrokolesteröl, previtamin D3'e dönüştürür. Bu molekül ısı aracılığıyla vitamin D3'e izomerize olur. Sonrasında D vitamini bağlayan proteinlere (DVBP) bağlanarak hedef organlara taşınırlar. Yine benzer şekilde diyetle alınan D vitaminleri de enterositlerden absorbe edildikten sonra şilomikronlar içinde taşınır. Çölyak, Crohn hastalığı, pankreas yetmezliği, kistik fibrozis ve kolestazla seyreden karaciğer hastalığı gibi yağ malabsorpsiyonu ile ilişkili hastalıklar D vitamini eksikliğine neden olabilir. Şilomikronlar portal dolaşım aracılığıyla karaciğere ulaşır. D vitamini karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi tarafından hidroksilasyona uğrar ve 25-hidroksivitamin D (25OHD) oluşur. 25-hidroksilaz enzimi D vitamini sentezindeki en önemli enzimdir. 25-hidroksi vitamin D, vücudun D vitamin düzeyi hakkında en iyi bilgi veren parametresidir. 25-hidroksi vitamin D3 dolaşımdaki D vitaminleri içerisinde en baskın olanıdır. Aynı zamanda 25-hidroksi vitamin D3, karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusunda en fazla depolanan formdur.

Böbreklere taşınan 25-hidroksi vitamin D3, 1- α -hidroksilaz enzimi (CYP27B1) tarafından 1. karbonundan hidroksilasyonla aktif metaboliti 1,25 dihidroksi kolekalsiferol veya 24. karbonunun hidroksilasyonu ile inaktif metaboliti, 24,25-dihidroksi vitamin D3'ü oluşturur. 1,25-dihidroksi kolekalsiferol, 24- hidroksilaz aktivitesini uyarıp 1- α -hidroksilaz aktivitesini engelleyerek kendi sentezini kontrol eder. Son zamanlarda 1-alfa hidroksilaz enziminin, böbrek dışında bağırsak, epidermis, makrofajlar, prostat, meme, pankreas ve paratiroid bezinde de bulunduğu belirlenmiş bu sebeple böbrek dışı dokularda da 25-OH-D düzeylerinin yeterli düzeylerde olmasının aktif D vitamini üretimi için gerekli olduğu vurgulanmaktadır.

Dolaşımdaki 25(OH)D yarı ömrü 2-3 hafta daha suda çözünen bir molekül olan 1,25(OH)₂D molekülünün yarı ömrü 5-8 saattir (27,30).

D VİTAMİNİ ETKİ MEKANİZMASI

D vitamini, aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D (kalsitriol) aracılığıyla etkilerini gösterir. Kalsitriol klasik (iskelet sistemi) ve non-klasik (immün sistem, kardiyovasküler sistem vb.) birçok dokuda etki gösterir (Tablo-6). D vitaminin başlıca etki mekanizmaları aşağıdaki gibidir.

Nükleer Reseptör Aracılı Gen Ekspresyonu

Ana mekanizma, vitamin D reseptörü (VDR) üzerinden gerçekleşir. 1,25(OH)₂D, hücre içine girdikten sonra nükleer VDR'ye bağlanır. VDR, retinoid X reseptörü (RXR) ile heterodimer oluşturur. Bu kompleks, DNA'da bulunan vitamin D response element (VDRE) bölgelerine bağlanarak belirli genlerin transkripsiyonunu uyarır veya baskılayarak kalsiyum ve fosfor hemeostazı sağlar (31).

Bağırsak Üzerine Etkisi

1,25(OH)₂D calbindin, TRPV6 (kalsiyum kanalı) ve NaPi-IIb (fosfat taşıyıcı) gibi proteinlerin ekspresyonu aracılığıyla ince bağırsağın özellikle duodenum kısmında kalsiyum ve fosfat emilimini artırır.

Kemik Üzerine Etkisi

Yüksek dozda 1,25(OH)₂D, osteoblastları RANKL üretmeye teşvik ederek osteoklast aktivasyonunu arttırarak kemik rezorpsiyonunu sağlamakta iken dolaylı etki olarak kalsiyum ve fosfor emilimini arttırarak kemik mineralizasyonunu desteklemektedir.

Paratiroid Bezine Etkisi

1,25(OH)₂D, paratiroid hücrelerindeki VDR'leri aktive ederek PTH gen ekspresyonunu baskılar.

Böbrek Üzerine Etkisi

Kalsiyum ve fosfat reabsorpsiyonunu artırır. Ayrıca D vitamini 1-alfa-hidroksilaz enziminin inhibisyonu yoluyla kendi üretimini negatif feedback ile sınırlar (32,33).

D vitamini ayrıca; edinsel ve doğal bağışıklık sistemi üzerinde destekleyici etkilere sahip olmakla birlikte kas hücrelerinde kalsiyum akışını ve protein sentezini düzenleyerek güç ve dengeye katkı sağlar. Hücre döngüsünü durdurarak bazı kanser türlerinde tümör büyümesini baskılayabilir (30).

Tablo-6 D vitamini etki mekanizmaları

Doku/Sistem	Mekanizma	Etki
Bağırsak	TRPV6, calbindin gen ekspresyonu	Ca ²⁺ ve fosfat emilimini artırır
Böbrek	NaPi-IIa ekspresyonu	Fosfat reabsorpsiyonunu artırır
Kemik	RANKL ↑ → osteoklast aktivasyonu	Ca ²⁺ mobilizasyonu
Paratiroid	PTH gen ekspresyonunu baskılar	PTH üretimi azalır
İmmün sistem	Antimikrobiyal peptidler ↑, T hücre modülasyonu	İmmün yanıtın dengelenmesi
Kas	VDR ile hücre içi kalsiyum regülasyonu	Kas gücü ve koordinasyon
Kalp ve damar	Endotelial fonksiyon ve hipertrofi kontrolü	Potansiyel kardiyoprotektif etki

D VİTAMİNİ DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Vitamin D durumunu gösteren en uygun biyobelirteç serum 25(OH) D vitamin düzeyidir (27). 25-OH D vitamin düzeyinin optimal değeri ile görüş birliği bulunmamakla birlikte düzeyinin 20 ng/mL'nin altında olmasının kemik sağlığını olumsuz etkilediği yönünde veriler bulunmaktadır. Özellikle 25-(OH) D vitamin düzeyinin 10-12 ng/mL altında olmasının önemli hastalıklar olan rikets/osteomalazi ile ilişkili olabileceği değerlendirilmiştir (34,35). 25(OH)D vitamini düzeylerinin 20-50 ng/mL arasında olması sağlıklı genel popülasyonda iskelet sağlığı için yeterli ve güvenli olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (36). Ayrıca 25-OH D vitamini düzeyinin eksikliği tip 2 diyabet gelişimi, mortalite, alt ve üst solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili olabileceği birçok çalışmada gösterilmiştir (37,38,39). Türkiyede erişkin popülasyonda D vitamini eksik sıklığı % 60 civarında olduğu izlenmektedir. Bu oran Avrupa ve Kuzey Amerika popülasyonlarından daha yüksektir (40). Tablo-7'de D vitamini eksikliği nedenleri

gösterilmiştir. Vitamin D toksisite riski 25(OH)D düzeyleri 100 ng/mL üzerinde artar, 150 ng/mL üzerinde hiperkalsemi semptomları görülür (41).

Tablo-7 D vitamini eksikliği nedenleri

Yetersiz emilim veya alım
Besinlerle yetersiz alım
Yetersiz güneş ışığı maruziyeti (kuzey enlemler, hava kirliliği, koyu cilt, güneş koruyucu kullanımı, kapalı giyim tarzı...)
Yağ malabsorbsiyonu Gastrektomi İnce barsak hastalıkları (Çölyak hastalığı, inflamatuvar barsak hastalıkları...) Pankreas yetersizliği
Defektli 25-hidroksilasyon
Kronik Karaciğer Hastalıkları (Siroz..)
Vitamin D'nin inaktif metabolitlere artmış yıkımı
Antikonvülzanlar (fenitoin, fenobarbital) Antifungal ilaçlar (ketokonazol) Antitüberküloz ilaçları (rifampisin, izoniazid) Anti-retroviral ilaçlar Glukokortikoidler
Vitamin D bağlayan protein kaybı
Nefrotik sendrom
Defektli 1-alfa 25- hidroksilasyon
Hipoparatiroidi Renal yetmezlik 1-alfa-hidroksilaz eksikliği (vitamin D-bağımlı rikets tip 1)

D Vitamini Eksikliğinin Klinik Bulguları

Vitamin D eksikliğinin derecesi ve süresine bağlıdır. Çoğu hasta asemptomatiktir ve serum kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfat düzeyi bu hastalarda normaldir. 25-OH D vitamin düzeyi 20 ng/ml altında olan hastaların yaklaşık %40 'ında PTH seviyelerinde artış olmaktadır. (20,37,38) Ağır ve uzamış vitamin D eksikliğinde kemik mineral yoğunluğunda azalmanın yanı sıra osteomalazi, yaygın kemik-kas ağrısı, kemik hassasiyeti, kas güçsüzlüğü, yürüme zorluğu ve kırıklar gelişebilir (20).

25-Hidroksi Vitamin D Düzeyleri Kimlerde Ölçülmelidir?

Genel sağlıklı yetişkin popülasyonda D vitamini taraması önerilmemektedir. 25-hidroksi vitamin D ölçümünün sadece vitamin D eksikliği yönünden riskli gruplarda yapılması önerilir. Gebelerde de rutin ölçülmesi önerilmemektedir (27,34). Vitamin D eksikliği riski yüksek olan gruplar aşağıda gösterilmiştir (44,45).

- Yaşlılar
- Evden çıkmayan kişiler
- Güneş maruziteyi az olanlar
- Uzun süre kapalı alanda çalışanlar (Ofis, fabrika çalışanları, gece çalışanlar gibi)
- Kronik hastalıklar: Diyabet, kronik böbrek yetmezliği, gastrointestinal malabsorptive sendromlar, paratiroid hastalıkları, karaciğer hastalıkları
- Obezite özellikle bel çevresi geniş olanlar
- Bariyatrik cerrahi sonrası
- Vitamin D katabolizmasını arttıran ilaç kullanımı: fenobarbiton, karbomezapin, deksametazon, rifampin, nifedipine, spironalakton, ritonavir, siproteron asetat Osteoporozu olanlar
- Frajilite kırık öyküsü olanlar
- Osteomalazi şüphesi olanlar

D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN ÖNLENMESİ ve TEDAVİSİ

Tedavide daha etkin olması ve tedaviyi standardize etmek açısından D vitamini replasmanı için kolekalsiferol tedavisi önerilmektedir. Kalsidiol ve kalsitriol standart D vitamini replasmanı için önerilmez. Spesifik durumlarda kullanımı endikedir. Karaciğer hastalarında kalsidiol kullanılması önerilirken hipoparatiroidi tedavisinde ve kronik böbrek yetmezliğinde kalsitriol önerilen dozlarında kullanılmalıdır (20).

Kemikleri korumak için 19-70 yaş arasındaki kişilere minimum günlük D vitamini (kolekalsiferol) önerisi 600 IU, 71 yaş ve üstü için 800 IU'dur. Yaşlılarda ve vitamin D eksikliği yönünden diğer riskli kişilerde daha yüksek günlük D vitamini dozu gerekebilir. Bu nedenle, 65 yaş ve üzerindeki erişkinlerde kırık riskini azaltmak için daha yüksek vitamin D dozları (800-1000 IU/gün) önerilir (46).

TEMD Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu tarafından 19-70 yaş arasındaki erişkinlere kemik ve kas sağlığı için gerekli minimum günlük D vitamini ihtiyacı

600 IU, serum 25(OH) vitamin D düzeyini 30 ng/mL düzeyinde tutacak ihtiyaç ise 1500-2000 IU olarak belirlenmiştir.

Gebelerde D vitamini taraması önerilmemekle birlikte amprik vitamin D takviyesi önerilmektedir (47).

D vitaminin oral uygulama yolu güvenli, etkili ve güçlü klinik veriye sahip olduğundan replasman tedavisi olarak oral D vitamini önerilmektedir. Parenteral aralıklı veya tek sefer yüksek doz uygulamalar düşme ve kırık riskini arttırdığı için önerilmemektedir (48). Parenteral olarak aralıklı vitamin D boluslarının uygulanması, oral alıma uygun olmayan, inflamatuvar bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı, pankreas yetmezliği, kısa bağırsak sendromu ve bariatrik cerrahi sonrası gibi malabsorpsiyon hastalıkları olan hastalarda önerilebilir (27,49).

Oral D vitamini preparatları kapsül, damla, tablet olarak piyasada bulunmakadır. Benzer dozlarda etkinlikleri benzerdir. Kapsül formları 1000IU, 2000IU, 5000IU, 10000IU, 20000IU 50000IU; damla formları 50000 IU/15cc, 50000 IU/10cc, 150000IU/10 cc; ve tablet formu 2000IU ve 20000IU şeklinde bulunmaktadır. Normal kilolu ve sağlıklı bir bireyde verilen her 100 IU (2.5 mikrogram) D vitamini, serum 25(OH) vitamin D düzeyini 0.7-1 ng/mL arttırmaktadır.

Günümüz klinik uygulamalarında D vitamini suplementasyon uygulamalarında dozları "yükleme" ve "idame" olarak verilmektedir. 25(OH) vitamin D düzeyi 12 ng/mL altında olan yetişkinlere, osteomalazi vakalarında yükleme ile tedaviye başlanması önerilir. D vitamini düzeyi 20 ng/ml altında olan hastalarda da yükleme yapılabilir. Yüklemeye dozu olarak kolekalsiferol 50000IU/hafta, 6-8 hafta süre ile verilip idame dozu ile devam edilir. 50.000 IU/hafta dozundan daha yüksek doz verilmemelidir (20).

Tedavi hedefi olarak serum 25-hidroksi vitamin D düzeyinin 30-50 ng/mL düzeyine erişilmesi hedeflenmelidir. Hedeflenen serum vitamin D düzeyine ulaştıktan sonra, vitamin D günlük idame dozu ile devam edilmelidir.

Vitamin D eksikliği nedeniyle yüklemeye tedavisi başlanan hastalarda tedavinin başlangıcından 8-12 hafta sonra serum 25(OH) D düzeyi ölçülmelidir. Sonucuna göre yüklemeye tedavisinin yeterliliği veya idame dozuna geçilmesi yönünden karar verilmelidir (20,50,51).

SONUÇLAR

- Kalsiyum, kemik mineralizasyonunun yanı sıra kas kasılması, sinirsel iletim, hormonal sekresyon, enzimatik reaksiyonlar ve kanın pıhtılaşması gibi çok çeşitli fizyolojik süreçlerde etkili bir mineraldir.

- Serum ve diğer ekstraselüler sıvılardaki total kalsiyumun yaklaşık %50 'si iyonize formda olup geri kalanı ise albümine bağlı (%40 civarı), ya da fosfat ve sitrat gibi anyonlarla kompleks oluşturmuş haldedir (%10).
- Serum kalsiyum düzeyinin normal aralığı 8.5-10.5 mg/dL'dir.
- Kalsiyum metabolizmasında esas etkili hormonlar; Parathormon, Kalsitriol (aktif D vitamini) ve Kalsitonindir.
- Kalsiyum aktif transselüler taşıma ve pasif paraselüler difüzyon ile ince bağırsaklardan emilir ve kalsiyum emiliminin esas düzenleyicisi D vitamindir.
- Kalsiyum atılımı başlıca böbrekler yoluyla olmakta olup günlük glomerüler filtrat ile filtre edilen kalsiyumun %98'i tübüllerde geri emilmektedir.
- Parathormon kalsiyum düzeyinde doğrudan kemik ve böbrekler üzerinden dolaylı olarak bağırsaklar üzerinde etkili olarak artışa neden olur.
- 1,25 OHD2 (Kalsitriol) bağırsak, böbrek ve kemikler üzerinde etkili olarak kalsiyum düzeyinde artışa neden olur.
- Kalsiyum vücuda esas olarak diyet ile alınmakta olup özellikle çocuk yaşlardan başlanarak başta kemik ve iskelet gelişiminin ve doruk kemik kütlelerinin gelişimi için 800-1200 mg/gün kalsiyum alınmalıdır.
- Kalsiyum dengesindeki bozukluklar hipokalsemi ve hiperkalsemi olarak sınıflandırılmakta olup kalsiyum düzeyinin 8.5 mg/dL altında olması hipokalsemi olarak tanımlanırken, 10.5 mg/dL üzerindeki değerler hiperkalsemi olarak tanımlanmaktadır.
- D vitamini, güneş ışığı ile temas sonucu deride üretilebilen (%80-90) ve besinlerle de alınabilen (%10-20) yağda çözünen, prohormon özelliği gösteren secosteroid (kırılmalı yapıda) bir vitamindir
- D vitamininin kemik mineralizasyonu, kalsiyum ve fosfor dengesinin sağlanması başta olmak üzere bağışıklık sisteminden kardiyovasküler fonksiyonlardan nörolojik işlevlere kadar birçok alanda önemli etkileri vardır.
- Biyolojik ve kimyasal yönden en önemli D vitamini türleri; D3 vitamini (kolekalsiferol) ve D2 vitamini (ergokalsiferol)'dir. Her iki form da biyolojik olarak etkisizdir ve aktif hale gelmek için metabolize edilmeleri gerekir.
- Vitamin D durumunu gösteren en uygun biyobelirteç serum 25(OH) D vitamin düzeyi olup 20-50 ng/ml arasındaki değerler başta iskelet ve kemik sağlığı olmak üzere önerilen düzeydir.

- 25-(OH) D vitamin düzeyinin 10-12 ng/mL altında olmasının önemli hastalıklar olan rikets/osteomalazi ile ilişkili iken 25(OH)D düzeyleri 100 ng/mL üzerinde olan değerlerde vitamin d toksisite riski artmaktadır.
- Genel sağlıklı yetişkin popülasyonda ve gebelerde rutin D vitamini taraması yapılması önerilmemektedir.
- Gebelerde D vitamini taraması önerilmemekle birlikte amprik vitamin D takviyesi önerilmektedir.
- 25(OH) vitamin D düzeyi 12 ng/mL altında olan yetişkinlere, osteomalazi vakalarında yükleme ile tedaviye başlanması önerilir. Yükleme dozu olarak kolekalsiferol 50000IU/hafta, 6-8 hafta süre ile verilip idame dozu ile devam edilmesi önerilir.
- Tedavi hedefi olarak serum 25-hidroksi vitamin D düzeyinin 30-50 ng/mL düzeyine erişilmesi hedeflenmelidir
- Vitamin D eksikliği nedeniyle yükleme tedavisi başlanan hastalarda tedavinin başlangıcından 8-12 hafta sonra serum 25(OH) D düzeyi ölçülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Bushinsky, D. A., and R. D. Monk. "Electrolyte quintet." *Lancet* 352 (1998): 306-311.
2. Sutton, R. "Disturbances of calcium and magnesium metabolism." *The kidney* (1996): 1563-1629.
3. Wang L, Nancollas GH, Henneman ZJ, Klein E, Weiner S. Nanosized particles in bone and dissolution insensitivity of bone mineral. *Biointerphases*. 2006 Sep;1(3):106-11. doi: 10.1116/1.2354575. PMID: 20408623.
4. Terrell, Kristofer, Suyun Choi, and Sangyong Choi. "Calcium's role and signaling in aging muscle, cellular senescence, and mineral interactions." *International Journal of Molecular Sciences* 24.23 (2023): 17034.
5. Berridge, Michael J., Martin D. Bootman, and H. Llewelyn Roderick. "Calcium signalling: dynamics, homeostasis and remodelling." *Nature reviews Molecular cell biology* 4.7 (2003): 517-529.
6. Mikaelsson, M. E. "The role of calcium in coagulation and anticoagulation." *Coagulation and Blood Transfusion: Proceedings of the Fifteenth Annual Symposium on Blood Transfusion, Groningen 1990, organized by the Red Cross Blood Bank Groningen-Drenthe*.
7. Ross, A. Catharine, et al. "The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96.1 (2011): 53-58.
8. Bronner, Felix. "Mechanisms of intestinal calcium absorption." *Journal of cellular biochemistry* 88.2 (2003): 387-393.
9. Hall, J.E., Hall, M.E. (2021). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* (14th edition). Elsevier.
10. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*; 2010; 5(Suppl. 1), 23–30. Doi: 10.2215/CJN.05910809.
11. Goltzman, D. (2018). Physiology of parathyroid hormone. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 47(4), 743-758.
12. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423:337–42.
13. Yang D, Singh R, Divieti P, et al. Contributions of parathyroid hormone (PTH)/PTHrelated peptide receptor signaling pathways to the anabolic effect of PTH on bone. *Bone* 2007;40:1453–61.

14. Khan M, Jose A, Sharma S. Physiology, Parathyroid Hormone. 2022 Oct 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 29763115.
15. Felsenfeld AJ, Levine BS. Calcitonin, the forgotten hormone: does it deserve to be forgotten? *Clin Kidney J.* 2015 Apr;8(2):180-7. doi: 10.1093/ckj/sfv011. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25815174; PMCID: PMC4370311.
16. Katie L, Fadil MH, Tracy MJ, et al. Calcium-sensing receptor Nomenclature, Pharmacology, and Function, *Pharmacol Rev.* 2020;72(3):558–604
17. Jüppner H. Phosphate and FGF-23. *Kidney Int Suppl.* 2011 Apr;79(121):S24-7. doi: 10.1038/ki.2011.27. Epub 2011 Feb 23. PMID: 21346724; PMCID: PMC3257051.
18. Walker MD, Shane E. Hypercalcemia: A Review. *JAMA* 2022; 328:1624
19. Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcemia. *BMJ* 2008;336:1298
20. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2025
21. Holick MF. Photosynthesis of vitamin D in the skin: effect of environmental and life-style variables. *Fed Proc.* 1987 Apr;46(5):1876-82.
22. Öngen, B., Kabaroğlu, C., & Parıldar, Z. D. (2008). Vitamini'nin biyokimyasal ve laboratuvar değerlendirmesi. *Türk klinik biyokimya dergisi*, 6(1), 23-31
23. Glerup, H., Mikkelsen, K., Poulsen, L., Hass, E., Overbeck, S., Thomsen, J., ... & Eriksen, E. F. (2000). Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *Journal of internal medicine*, 247(2), 260-268
24. Akkoyun, H. T., Bayramoğlu, M., EkİN, S., & Çelebi, F. (2014). Vitamin D and its importance for the metabolism.
25. Armas LA., Hollis BW., Heaney RP., 2004. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89, 5387-5391
26. Özkan, B., & Döneray, H. (2011). D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 54(2), 99-119.
27. Giustina, Andrea, et al. "Consensus statement on vitamin D status assessment and supplementation: whys, whens, and hows." *Endocrine reviews* 45.5 (2024): 625-654.
28. Kallioğlu MA, Sharma A, Kallioğlu A, Kumar S, Khargotra R, Singh T. UV index-based model for predicting synthesis of (pre-)vitamin D3 in the mediterranean basin. *Sci Rep.* 2024 Feb 12;14(1):3541. doi: 10.1038/s41598-024-54188-5. PMID: 38347060; PMCID: PMC10861575.
29. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007 Jul 19;357(3):266-81. doi: 10.1056/NEJMra070553. PMID: 17634462.
30. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1109-1151
31. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH) $_2$ vitamin D $_3$: genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011 Aug;25(4):543-59. doi: 10.1016/j.beem.2011.05.010. PMID: 21872797.
32. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 10 edition.
33. Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L., & Carmeliet, G. (2016). Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiological reviews*, 96(1), 365-408.
34. Shah VP, Nayfeh T, Alsawaf Y, Saadi S, Farah M, Zhu Y, Firwana M, Seisa M, Wang Z, Scragg R, Kiely ME, Lips P, Mitchell DM, Demay MB, Pittas AG, Murad MH. A Systematic Review Supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Jul 12;109(8):1961- 1974. doi: 10.1210/clinem/dgae312. PMID: 38828942.
35. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(8):466–479.

36. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal MZ, M'akitie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMeglio LA, Atapattu N, Cassinelli H, Braegger C, Pettifor JM, Seth A, Idris HW, Bhatia V, Fu J, Goldberg G, S'avendahl L, Khadgawat R, Pludowski P, Maddock J, Hyppönen E, Oduwole A, Frew E, Aguiar M, Tulchinsky T, Butler G, Hoegler W. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(2):394–415.
37. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, Povoroznyuk V, Balaska N, Barbosa AP, Karonova T, Rudenka E, Misiorowski W, Zakharova I, Rudenka A, Łukaszkiwicz J, Marcinowska-Suchowierska E, Łaszcz N, Abramowicz P, Bhattoa HP, Wimalawansa SJ. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;175:125-135.
38. Pittas AG, Kawahara T, Jorde R, et al. Vitamin D and risk for type 2 diabetes in people with prediabetes : a systematic review and meta-analysis of individual participant data from 3 randomized clinical trials. *Ann Intern Med.* 2023;176(3):355-363.
39. Çolak Y, Nordestgaard BG, Afzal S. Low vitamin D and risk of bacterial pneumonias: Mendelian randomisation studies in two population-based cohorts. *Thorax.* 2021;76(5):468-478.
40. Gogas Yavuz D, Ersoy R, Altuntaş Y, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and hypervitaminosis D among adult patients admitted to the tertiary care hospitals in Turkey. *Turk J Endocrinol Metab* 2022;26(2):79-84. DOI: 10.5152/tjem.2022.22031.
41. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356:i6583
42. van der Meer IM, Middelkoop BJ, Boeke AJ, Lips P. Prevalence of vitamin D deficiency among Turkish, Moroccan, Indian and sub-Sahara African populations in Europe and their countries of origin: an overview. *Osteoporos Int.* 2011 Apr;22(4):1009-21. doi: 10.1007/s00198-010-1279-1
43. Valcour, A., et al. "Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97.11 (2012): 3989-3995.
44. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-1930.
45. Roizen JD, Long C, Casella A, et al. Obesity decreases hepatic 25-hydroxylase activity causing low serum 25-hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res.* 2019;34(6):e3686.
46. Institute of Medicine. Report at a Glance, Report Brief: Dietary reference intakes for calcium and vitamin D, released 11/30/2010. <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx> (Accessed on December 01, 2010)
47. 2013 Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis <http://nof.org/files/nof/public/content/resource/913/files/580.pdf> (Accessed on January 23, 2014).
48. Lips P, Bilezikian JP, Bouillon R. Vitamin D: giveth to those who needeth. *JBMR Plus.* 2019;4(1):e10232.
49. Sanders KM, Seibel MJ. Therapy: new findings on vitamin D3 supplementation and falls—when more is perhaps not better. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12(4):190-191.
50. Dawson-Hughes, Bess, et al. "Estimates of optimal vitamin D status." *Osteoporosis international* 16 (2005): 713-716.
51. Bleizgys A. Vitamin D dosing: basic principles and a brief algorithm (2021 update). *Nutrients.* 2021;13(12):4415.

HİPERKALSEMİ

Uzm. Dr. Ayşenur ÇIRAK GÜRSOY

Prof. Dr. Şafak AKIN

GİRİŞ

Serum kalsiyum konsantrasyonu fizyolojik koşullarda 8.5–10.5 mg/dL olup bunun yaklaşık %45'i iyonize halde bulunmaktadır. Geriye kalan %45, pH'a bağlı bir şekilde negatif yüklü proteinlere (esas olarak albümin ve immünoglobulinler) iyonik olarak bağlanırken, %10'u fosfat, karbonat, sitrat, sülfat veya diğer anyonlarla kompleks halde bulunur (1). İyonize kalsiyum konsantrasyonu, ekstraselüler matrikste belli bir aralıkta tutulur ve bu durum sürekli kontrol altındadır. Bu düzenleme, kalsiyumun özellikle protein sekresyonu, kas kasılması, nöronal uyarılabilirlik ve sinyal iletimi ile ilgili olan çoklu hücresel işlevlerde oynadığı temel rol nedeniyle kritiktir. Kalsiyum homeostazı asıl olarak kemikler, böbrekler ve bağırsak tarafından kontrol edilir. Total vücut kalsiyumunun %99'u kemiklerde bulunmaktadır (2).

Endokrinolojik Regülasyon

Ekstraselüler matrikste kalsiyumun azalması, paratiroid glandın parathormon (PTH) salınımını uyarır. PTH daha sonra kemik rezorpsiyonunu aktive eder ve kemiklerden hem kalsiyum hem de fosforu serbestleştirir. PTH ayrıca osteositlerden fosfatürik hormon FGF-23'ün salınımını artırır (3). Aynı zamanda, PTH böbrekte kalsiyum reabsorpsiyonunu artırır ve fosfat reabsorpsiyonunu azaltarak fosfatüriye yol açar. PTH ayrıca inaktif D vitamini, 25-hidroksivitamin D'nin (25OHD) aktif metabolit 1,25(OH)2D'ye dönüşümünü uyarır (4), bu da daha sonra bağırsak kalsiyum emilimini ve daha az ölçüde böbrek fosforunun reabsorpsiyonunu artırır. Kemikten kalsiyum salınımının, bağırsaktan kalsiyum emiliminin artmasının ve nefron boyunca filtrelenmiş kalsiyumun yeniden emiliminin artmasının kolektif etkisi, ekstraselüler sıvı kalsiyum konsantrasyonunu artırmaktır. Hiperkalsemi, ekstraselüler sıvı ile iskelet, bağırsak veya böbrek veya bu bölmelerin bir kombinasyonu arasındaki kalsiyum akışındaki bir anormallikten kaynaklanır. Bu nedenle, hızlandırılmış kemik rezorpsiyonu, aşırı gastrointestinal emilim veya böbreklerden kalsiyum atılımının azalması olduğunda, dolaşıma kalsiyum girişi, idrarla kalsiyum atılımını veya kemiğe birikimini aşar. Önemli nokta, birden fazla mekanizmanın dahil olabilmesidir. Örneğin, primer hiperparatiroidizmde, kemik rezorpsiyonu, böbreklerden kalsiyum reabsorpsiyonu, 1,25(OH)2D sentezi ve bağırsaktan kalsiyum emilimi aynı anda uyarılır (5).

Hiperkalsemi, serum total kalsiyum düzeyinin 10.5 mg/dL'nin üzerinde olduğu durumdur. Hiperkalsemi tanısı konulmadan önce yanlış pozitiflik yapabilecek nedenler dışlanmalıdır. Bu nedenler kan numunelerinin toplanması sırasında meydana gelen hemokonsantrasyon ve albümin seviyelerindeki yükselmedir. Hiperkalsemi şiddetini belirlemede evrensel olarak kabul edilmiş standart bir skala bulunmamakla birlikte, klinikte genellikle serum total kalsiyum düzeylerine göre hafif, orta ve şiddetli hiperkalsemi olarak sınıflandırma yapılmaktadır. Hafif hiperkalsemi; Ca <12 mg/dL; orta hiperkalsemi; Ca 12-14 mg/dL ve şiddetli hiperkalsemi >14 mg/dL olarak tanımlanır.

KLİNİK

Hiperkalseminin Semptomları ve Bulguları

Hastalardan kapsamlı bir anamnez alınması büyük önem taşır. Öyküde, D vitamini, A vitamini, multivitaminler, tiazid diüretikler ve lityum gibi ilaçların kullanımı sorgulanmalıdır. Ayrıca immobilizasyon, tirotoksikoz gibi hiperkalsemi etiyolojisinde rol oynayabilecek durumlara ait semptomlar ile kronik böbrek yetmezliği varlığı da ayırıcı tanı açısından dikkate alınmalıdır. Familial hipokalsiürik hiperkalsemi ise genellikle belirti vermez ve çoğunlukla tesadüfen saptanır. Hiperkalsemi ilişkili semptomların süresi ve şiddeti sorgulanmalıdır. Hafif hiperkalsemisi olan hastalar (kalsiyum <12 mg/dL) asemptomatik olabileceği gibi yorgunluk ve/veya kabızlık gibi semptomlar gösterebilir. Orta şiddette hiperkalsemisi (kalsiyum 12-14 mg/dL) olan hastalarda; bu durum eğer kronikse iyi tolere edilebilir. Ancak akut bir kalsiyum yükselmesi varsa ciddi semptomlara neden olabilir. Şiddetli hiperkalsemide (kalsiyum >14 mg/dL) pek çok sisteme ait bulguların yanı sıra konfüzyon/koma meydana gelebilir. Hiperkalsemiyle ilişkili semptomlar ve bulgular genellikle etiyolojiden bağımsızdır (6). Hiperkalsemiyle ilişkili olabilecek semptomlar Tablo-1'de özetlenmiştir.

Gastrointestinal

Gastrointestinal semptomlar arasında karın ağrısı, kabızlık, bulantı, iştahsızlık sık görülür. Kabızlığın nedeninin düz kasların tonusundaki değişikliklerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (7). Pankreatit ve peptik ülser hastalığı daha nadir olmakla birlikte meydana gelebilir. Peptik ülser hastalığı, kalsiyum kaynaklı gastrin salgılanmasındaki artışlardan kaynaklanabilir (8).

Renal

Hiperkalsemi; nefrona doğrudan etki eder ve tübüler su reabsorbsiyonunu azaltır. Bu nedenle hiperkalsemi vakalarının yaklaşık %20'sinde poliüri ve nefrojenik diyabetes insipitus saptanmaktadır. Artan kalsiyum seviyesinin doğrudan tübüler etki yapmasının yanı sıra; renal interstisyumda kalsiyum fosfat tuzları çöker. Bu durum hastaların yarısından fazlasında interstisyel fibrozise neden olur. Oluşan fibrosiz, tübüler nekroz ve sonrasında böbrek yetmezliği tablosunun gelişmesine yol açabilir (9). Tüm bu etkilere ek olarak, hiperkalsemi, nefrolitiazis, obstrüktif üropati ve/veya nefrokalsinozis sonucu böbrek yetmezliğini hızlandırabilir. Ayrıca, kronik hiperkalsemi nadiren tip 1 (distal) renal tübüler asidoza da neden olabilir (10).

Nöropsikiyatrik

Hiperkalsemi, hücre membranı boyunca elektriksel potansiyel farkını artırır ve depolarizasyon eşliğini yükseltir. Bu mekanizma santral ve periferik nöronların uyarılabilirliğini zorlaştırır. Hastalarda anksiyete, depresyon, kognitif bozukluklar meydana gelebilir. Akut ve ani kalsiyum yükselmesinde konfüzyon, epileptik nöbetler ve koma gelişebilir. Nörolojik işlevin bozulmasına yol açan belirli bir serum kalsiyum seviyesi yoktur. Nörolojik semptomlar kalsiyum seviyesinin yükselme hızına, yaşa ve hastanın temel nörolojik durumuna bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (11).

Kardiyovasküler

Hiperkalsemide miyokardiyal aksiyon potansiyeli düşer ve elektrokardiyografide QT mesafesi kısalır. Bu elektriksel değişiklik başta ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, ikinci ve üçüncü derecede AV blok olmak üzere aritmilere neden olabilir (12). Ayrıca ST segment yükselmesi ile miyokard enfarktüsünü taklit edebilir. Ek olarak, kronik hiperkalsemi sürecinde kardiyak valvüler ve arteriyovenöz (koroner arterler dahil) dokularda kalsiyum fosfat birikimi meydana gelir. Tüm bu mekanizmalar kardiyomiyopatiye yol açabilmektedir (13). Hiperkalseminin önemli bir sekonder hipertansiyon nedeni olduğu unutulmamalıdır.

Kemik

Hiperkalsemi yaygın kemik ve eklem ağrılarına, proksimal myopatiye, osteoporoz ve kemik kırıklarına sebep olabilir. Hiperparatiroidizme bağlı hiperkalsemide klinik olarak kemik ağrısına ek radyografik bulgular görülebilir. Klasik tablo, direkt grafilerde distal falanksların radyal yüzünde subperiostal kemik rezorbsiyonu, distal klavikulanın incilmesi, kafa

kemiklerinde “tuz- biber” görüntüsü, kemik kistleri ve uzun kemiklerde oluşan Brown tümör ile karakterize osteitis fibrosa sistikadır (14). Brown tümör aşırı osteoklast aktivitesi nedeniyle meydana gelmektedir. Bunlara ek olarak hiperkalsemik hastalarda vertebra ve femur kırık riskinin arttığı bilinmektedir. Hastalarda kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü hastalığın yönetiminin önemli bir parçasıdır ve lomber vertebra, femur ile radius bölgelerini kapsayacak şekilde yapılmalıdır (15).

Tablo-1 Hiperkalsemi semptom ve bulguları

	Semptom ve Bulgular
Genel	Halsizlik / Yorgunluk Dehidratasyon Poliüri Ektopik kalsifikasyon
Oküler	Band keratopati Konjunktivit Konjunktival kalsifikasyon
Santral sinir sistemi	Bilişsel fonksiyonlarda azalma Depresyon Psikoz Apati Anksiyete Bilinç bozukluğu (konfüzyon, koma)
Kardiyovasküler	Hipertansiyon Kardiyomyopati Aritmi (VT, VF, dal blokları)
Kas-iskelet	Proksimal miyopati Osteopeni Osteoporoz Kemik kırıkları Kemik ağrısı Eklem ağrısı Hipotoni Kondrokalsinozis
Gastrointestinal	İştahsızlık Kilo kaybı Bulantı, kusma Kabızlık Gastroduodenal ülser Pankreatit
Üriner sistem	Poliüri Azalmış glomeruler filtrasyon hızı Hiperkalsiüri Nefrolitiyazis/nefrokalsinozis

AYIRICI TANI

Tüm hiperkalsemi vakalarının %90'ında neden primer hiperparatiroidi ve malignite ilişkili hiperkalsemidir. İnsidental saptanan, asemptomatik hastalarda neden genellikle primer hiperparatiroidi iken, ciddi semptomatik ve hastane yatışı gerektiren hastalarda genellikle malignite ilişkili hiperkalsemi saptanmaktadır.

Hiperkalsemi tablosundaki bir hastada ayırıcı tanı önem arz eder. Parathormon (PTH), albümin, fosfor (P), alkalin fosfataz (ALP), 25-hidroksi vitamin D düzeyi (25-OH Vit D), 1-25-hidroksi vitamin D [1,25(OH)₂-Vit D] düzeyleri ayırıcı tanıda yol gösterici parametrelerdir. Hiperkalsemiyi PTH bağımlı ve PTH bağımsız olarak ayırmak tanı ve tedavi yaklaşımında önemli bir noktadır. Kalsiyum yüksekliğiyle birlikte yüksek veya yeterince baskılanmamış uygunsuz normal PTH düzeyi varlığı PTH bağımlı hiperkalsemiyi işaret eder. Tablo-2'de hiperkalsemi nedenleri gösterilmiştir.

Tablo-2 Hiperkalsemi nedenleri

Parathormon Bağımlı	Parathormon Bağımsız
Primer hiperparatiroidizm	Malignite
Sporadik	Hümorale hiperkalsemi
Paratiroid adenomu/hiperplazisi/karsinomu	Lokal osteolitik hiperkalsemi
Ailesel	Artmış 1 α -hidroksilaz aktivitesi
MEN1, MEN 2A, MEN 4, Paratiroid-çene tümörü sendromu	Vitamin D ilişkili
Sekonder hiperparatiroidizm	Vitamin D intoksikasyonu
Tersiyer hiperparatiroidizm	Artmış 1 α -hidroksilaz aktivitesi
Kronik böbrek yetmezliği	Granülatöz Hastalıklar
Familiyal hipokalsiürik hiperkalsemi	Tüberküloz
Paratiroid karsinomu	Sarkoidozis, Berilyozis
İlaçlar	Histoplazmozis
Lityum	Kriptokokus
Malignite ilişkili ektopik PTH salınımı (çok nadir)	Leptospiroz
Küçük hücreli akciğer kanseri	İnflamatuar bağırsak hastalıkları
Nazofarenks rabdomyosarkomu	Endokrin Hastalıklar
Gastrik kanser	Tirotoksikoz
Over kanseri	Feokromasitoma
	Akromegali
	Addison hastalığı ve krizi
	VIPoma

	İlaçlar Vitamin D Tiyazid diüretikler Vitamin A Total parenteral beslenme Paratiroid hormon tedavisi Diğer İmmobilizasyon Paget hastalığı Süt alkali sendromu
--	--

Primer Hiperparatiroidizm

Primer hiperparatiroidizm (PHP), hiperkalseminin en yaygın nedeni olarak kabul edilir ve çoğunlukla yaşlı nüfusu (≥ 65 yaş) ve kadınları daha sık etkiler (16). PHP’de, PTH’nın kalsiyum düzeyinden bağımsız olarak paratiroid adenomu/hiperplazisine bağlı olarak otonom sekresyonu hiperkalsemiye sebep olur. Fosforun genellikle düşük olması beklenir ancak zeminde böbrek fonksiyon bozukluğu varsa normal de görülebilir. PHP; yaklaşık %80-85 vakada tek bezdeki adenomdan kaynaklanır (17). 35 yaşın altındaki hastalarda, ailede hiperkalsemi öyküsü olan ve/veya diğer endokrin neoplazilerle birlikte hiperkalsemi saptandığında; otozomal dominant (OD) geçiş gösteren MEN 1 ve MEN 2A, MEN 4 ve hiperparatiroidizm– çene tümör (HPT-JT) sendromu akla gelmelidir. PHP’nin bir başka nadir nedeni paratiroid karsinomu olup sıklığı $<1\%$ ’dir. Paratiroid karsinomu olan hastalar, paratiroid adenomu bulunan hastalarla karşılaştırıldığında; belirgin hiperkalsemi ve hiperkalsemi ilişkili semptomlar daha sık görülmektedir. Ek olarak bozulmuş renal fonksiyon, osteoporoz ve çok yüksek paratiroid hormon konsantrasyonları da izlenebilir. Normokalsemik PHP ise sekonder hiperparatiroidi sebepleri ekarte edildikten sonra normal albümine göre düzeltilmiş total ve iyonize kalsiyum düzeyleriyle birlikte yüksek PTH düzeyinin saptandığı tablodur (16).

Familiyal Hipokalsiürik Hiperkalsemi (FHH)

Otozomal dominant geçiş gösteren ailesel hipokalsiürik hiperkalsemide (FHH), paratiroid bezlerde ve renal toplayıcı tübül epitelinde bulunan kalsiyum duyarlı reseptörün (CasR) farklı genetik mutasyonlar sonucunda ekstraselüler sıvıdaki kalsiyum düzeyine duyarlılığı azalır. Bu durumda yüksek serum kalsiyum seviyelerine rağmen PTH sekresyonunda supresyon sağlanamaz (18). Hiperkalsemiye rağmen renal CasR aracılı kalsiyum geri emilimi devam eder

ve hipokalsiüri ile sonuçlanır. Genetik mutasyon tipine bağlı olarak üç farklı FHH tanımlanmıştır. En sık tip %65 oranında görülen tip 1 FHH'dır (19). Primer hiperparatiroidinin aksine, etkilenen aile üyelerinde hiperkalsemi genellikle ilk dekatta saptanır. PHP'den ayırımında en önemli basamak ise idrar fraksiyone kalsiyum atılımıdır. FHH vakalarında 24 saatlik fraksiyone kalsiyum klirensi hastaların %65-80'inde %1'in altındadır. Ancak Vitamin D eksikliğinin eşlik ettiği PHP vakalarında da bu klerens <%1 olabilir. Bu nedenle vitamin D replasmanı yapıldıktan sonra fraksiyone kalsiyum klirensi hesaplanmalıdır. FHH'da paratiroid bezleri genellikle normal boyuttadır. Hastaların tedavi ihtiyacı yoktur ve paratiroidektomi hiperkalsemiyi düzeltmez (20). FHH'ın yanı sıra, CaSR'ye karşı sonradan gelişen otoantikörlerden kaynaklanan nadir bir edinilmiş hipokalsiürik hiperkalsemi formu da tanımlanmıştır (21).

Lityum İlişkili Hiperkalsemi

Bipolar bozukluk ve majör depresyon gibi pek çok psikiyatrik hastalıkta kullanılan lityum; tedavi edilen hastaların yaklaşık %10'unda hiperkalsemiye neden olmaktadır (22). Bu durum parathormon bağımlı olarak meydana gelir. Lityum, paratiroid glandında bulunan CaSR'e etki ederek kalsiyumun parathormon sentezini baskılamasını engeller. Yine böbrekte bulunan CaSR lityum tarafından uyarılır ve idrardaki kalsiyum atılımı azaltılır (23). Kısa süreli lityum kullanımında gelişen hiperkalsemi genellikle ilacın bırakılmasıyla düzelir. Ancak ilacın uzun süreli kullanımı paratiroid dokusundaki sürekli uyarıma bağlı olarak; paratiroid bezi hiperplazisine veya adenomlara yol açabilir.

Parathormon Tedavisi ilişkili Hiperkalsemi

Paratiroid hormonu veya paratiroid hormonu analogları osteoporoz tedavisinde kullanıldığında, hastaların küçük bir kısmında hiperkalsemi gelişebilir. Bu durumda osteoporoz nedeniyle kullanılmakta olan ek kalsiyum dozunda bir azalmaya gidilebileceği gibi çoğu zaman tedavi gerektirmez (24).

Malign Hiperkalsemi

Malignitelere bağlı hiperkalsemi %20 sıklıkta görülmektedir (25). Genel itibariyle, TNF α , IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerdeki artış, kemikte osteolizis olması, PTH ilişkili peptid (PTHrP), artmış 1 alfa hidroksilaz [1 α (OH)az] aktivitesi sonucu artmış 1,25(OH) $_2$ -Vit D üretimi ve nadiren de ektopik PTH salınımı altta yatan sebeplerdir (26). Temelde 3 mekanizma ile hiperkalsemi meydana gelmektedir. Bunlardan ilki; tümör hücrelerinin osteoklast

farklılaşmasını uyaran sitokinler üreterek neden olduğu lokal osteolizistir. Bu mekanizmayla hiperkalsemiye neden olan en sık malignite multiple myelom olup, solid tümörler içerisinde en sık meme ve akciğer kanseri görülür. İkinci mekanizma, tümör tarafından PTHrP salgılanmasıdır, bu aynı zamanda malignitenin hümorale hiperkalsemi olarak da bilinir. PTHrP salınımı baş boyun tümörleri, akciğer, özofagusun skuamöz hücreli tümörleri, over tümörü, renal hücreli kanser, karsinoid tümör, feokromasitoma ve diğer nöroendokrin tümörlerle de görülebilir. Malign hiperkalsemide üçüncü mekanizma, tümörden kalsitriol üretimidir. Bu senaryoda, özellikle makrofajlar olmak üzere aktif mononükleer hücreler tarafından kalsidiolden -böbrek dışı ve PTH'den bağımsız- kalsitriol üretimi söz konusudur. Bu mekanizma Hodgkin ve non Hodgkin lenfomalarında sık görülmektedir (27). Malign hiperkalsemi kötü prognoz göstergesi olup, agresif tedavi verilmediğinde beklenen yaşam süresi 6 aydan daha kısadır.

Vitamin D İlişki Hiperkalsemi

Vitamin D İntoksikasyonu

Vitamin D preparatlarının çoğunlukla hatalı şekilde yüksek dozda kullanımı sonucunda artmış gastrointestinal absorpsiyona bağlı hiperkalsemi nedenidir. Genellikle, D vitamininin fizyolojik ihtiyacın 40-100 katı kadar kronik alımı (>40.000-100.000 IU/gün) genellikle sağlıklı bir kişide hiperkalsemiye neden olan doz olarak tanımlanabilir. Tanı, 25(OH)D >100 ng/mL seviyeleriyle doğrulanır. Önemli nokta, D vitamininin lipofilik özelliği nedeniyle yağ dokuda bulunması ve intoksikasyonun ilaç kesildikten sonra haftalarca devam etmesidir (28).

Granümatöz Hastalıklar

Granümatöz hastalıklarda endojen 1 α (OH)az aktivitesi olan makrofajların artmış aktivasyonu PTH kontrolünden bağımsız ve substrata bağlı olarak 1,25 (OH)₂ -Vit D üretimine sebep olur. En yaygın bozukluk sarkoidozdur. Tüberküloz, berilyoz, histiyositoz X, histoplazmoz, pneumocystis, koksidiomikoz, inflamatuvar bağırsak hastalığı, yabancı cisim granülomları ve granümatöz leptospirozda yüksek 1,25(OH)₂D seviyeleri saptanabilmektedir (29). Düşük PTH ve PTHrP varlığında kalsitriol normal/yüksek bulunduğunda lenfoproliferatif ve granümatöz hastalıklar düşünülmelidir.

Diğer Endokrinolojik Nedenler

Diğer bazı endokrinolojik nedenlerle de hafif ve altta yatan hastalığın tedavisi ile düzelen geçici hiperkalsemi gelişebilir. Tirotoksikozda artmış kemik döngüsü nedeniyle %20 hastada

hiperkalsemi gelişebilmektedir. Addison hastalığında dehidratasyona ve/veya altta yatan tüberküloza bağlı; akromegalide artmış insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ve/veya büyüme hormonuna bağlı artmış $1\alpha(\text{OH})_2\text{D}_3$ aktivitesine bağlı hiperkalsemi görülebilir (23). Feokromasitomada eşlik eden PHP (MEN 2 sendromları) varlığı, salgılanan katekolaminlere bağlı artmış kemik yıkımı ya da tümörden salgılanan PTH, PTHrP gibi maddelere bağlı hiperkalsemi gelişebilir. Daha nadir olarak A vitamini intoksikasyonu, kemik döngüsünün arttığı Paget hastalığı, spinal kord hasarı gibi uzamış immobilizasyon ile mekanik uyarının azalması da hiperkalsemi nedenleri arasındadır.

LABORATUVAR VE GÖRÜNTÜLEME

Hiperkalsemi ayırıcı tanısında serum üre, kreatinin, kalsiyum, albümin, total protein, fosfor, magnezyum, alkalin fosfat (ALP), PTH, 25-OH Vit D, TSH, hemogram ve sedimentasyon ilk basamakta istenecek tetkiklerdir. Hipoalbuminemi durumunda hiperkalseminin maskelenebileceği, atlanabileceği akılda tutulmalı ve düzeltilmiş kalsiyum değeri hesaplanmalıdır. Buna ek olarak özellikle multiple myelom gibi paraproteinemilerde hipergamaglobulinemiye bağlı psödohiperkalsemi de görülebilmektedir. Hiperkalsemi tanısı doğrulandıktan sonra elektrokardiyografi çekilmelidir (30). Hastanın eşlik eden bulgularına göre diğer biyokimyasal incelemeler (tümör belirteçleri, serum protein elektroforezi), periferik yayma, malignite açısından görüntülemeleri (boyun, toraks, meme, abdominal ve pelvik görüntülemeler), endoskopiler, nefrolitiyazis için hasta asemptomatik de olsa renal ultrasonografi planlanmalıdır. 24 saatlik üriner kalsiyum atılımının hesaplanması, primer hiperparatiroidizmi asıl ayırıcı tanısı olan familial hipokalsiürik hiperkalsemiden ayırmada faydalıdır. 24 saatlik idrar örneğinde >300 mg/gün kalsiyum atılımı hiperkalsiüriyi, günde <100 mg/gün hipokalsiüriyi düşündürmelidir. 24 saatlik eksresyon sonucunda <0.01 'lik bir sonuç familial hipokalsiürik hiperkalsemiyi, >0.01 'lik bir sonuç ise primer hiperparatiroidizmi gösterir (31). Görüntüleme tetkiklerinin primer hiperparatiroidizmi teşhis etmek için gerekli olmadığını, ancak etkilenen paratiroid glandı bulmak ve cerrahi planlama için yapılabileceğini vurgulamak önemlidir. Kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi için dansitometri yapılmalıdır. Böbrek fonksiyon testleri normal olan hastada fosfor düzeyinin yüksek olması vitamin D intoksikasyonu ayırıcı tanısında anlamlıdır. Maligniteyle ilişkili hiperkalsemi vakalarının çoğu PTHrP üretimiyle ilişkili olsa da tanı koymak için PTHrP'yi değerlendirmek nadiren gereklidir. Ayrıca, PTHrP değerlendirmesi pahalıdır, uygulanması zordur ve yaygın olarak bulunmamaktadır (32, 33). Sarkoidoz düşünülen hastalarda (respiratuvar semptomlar, akciğerde hiler lenfadenopati, nonkazeifiye granülom gibi bulguların varlığında)

serum anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) düzeyi; ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, solunum semptomları, akciğer filminde kavite varlığı gibi bulguların olduğu hastalarda tüberküloz için PPD veya Quantiferon testi ayırıcı tanıda yardımcı olacaktır.

HİPERKALSEMİ TEDAVİSİ

Asemptomatik ve kalsiyum <12 mg/dL olduğu hafif hiperkalsemi durumlarında asıl tedavi altta yatan bozukluğun düzeltilmesidir. Bununla birlikte, günlük diyetle 1000 mg'nin üzerinde kalsiyum alımından ve immobilizasyondan kaçınılmalıdır. Mümkünse, tiyazid diüretikleri kesilmeli, günlük ortalama 3 litre sıvı alınması önerilmelidir (34).

Kalsiyum düzeyinin 12-14 mg/dL olduğu orta hiperkalsemi tablosunda ise öncelikle semptomlar ve hiperkalseminin gelişme süresi sorgulanmalıdır. Kronik şekilde orta hiperkalsemik düzeydeki bir hastada acil tedavi gerekmez çünkü bu düzey kronik vakalarda iyi tolere edilebilir. Fakat serum kalsiyumunun bu düzeylere akut olarak yükselmesi, sensörde belirgin değişikliklere yol açarak semptomlara neden olabilir ve bu durum acil tedaviyi gerektirebilir. Serum kalsiyum düzeyi 14 mg/dL ve üzerinde olduğunda (ciddi ve hayatı tehdit eden hiperkalsemi) semptom varlığına bakılmaksızın acil tedavi gerekir. Hiperkalsemi tedavisinde 3 temel hedef vardır. Bunlar renal kalsiyum ekskresyonunun artırılması, kemik rezorpsiyonunun inhibisyonu ve 1,25(OH)₂D üretimini arttıran hastalarda intestinal kalsiyum emiliminin azaltılmasıdır (35).

Hidrasyon

Hiperkalsemide tedavinin ilk amacı, renal fonksiyonu düzeltmek ve dolayısıyla idrar kalsiyum ekskresyonunu arttırmaktır. Bu amaçla hastalarda ilk yapılması gereken, hidrasyon durumunun değerlendirilmesidir. Hiperkalsemiye bağlı bulantı, kusma ve nefrojenik diabetes insipidus nedeniyle ciddi hipovolemi meydana gelebilir. Tedavide ilk basamak övoleminin sağlanmasıdır. Burada tercih edilecek yöntem %0.9 sodyum klorür (izotonik salin) ile hastanın hidrate edilmesidir. Hidrasyon, kalsiyumun glomerüler filtrasyonunu artırarak ve sodyum ile kalsiyumun tübüler reabsorpsiyonunu azaltarak kalsiüriyi sağlar (36). Hidrasyona 24-48 saat boyunca devam edilmelidir. Ödem saptanmayan hastada, 200-300 mL/saat izotonik infüzyonu ile volüm genişlemesinin sağlanması ve sonrasında izotonik tedavisine idrar çıkışı 100-150 mL/saat olacak şekilde devam edilmesi genellikle yeterlidir. Mayi replasmanı yapılırken kardiyak yetmezlik ve/veya böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda dikkatli olunmalıdır. Hafif vakalarda tek başına hidrasyon tedavisi normokalsemiyi sağlayabilir ancak ciddi vakalarda kalsiyum normalizasyonu için yeterli olmayabilir.

Loop Diüretikleri

Loop diüretikleri Henle kulpunun çıkan kolunda sodyum ve kalsiyum reabsorbsiyonunu bloke ederler. Daha eski yıllarda hiperkalsemi tedavisinde sıklıkla kullanılan bu ajanlar, günümüzde popülerliğini yitirmiştir. Etkinliklerinin sınırlı olduğu ve sıklıkla dehidratasyonu arttırdıkları gösterilmiştir. Loop diüretiklerinin kullanımı, renal veya kardiyak yetmezliği olan hastalarda volüm yükünü engellemek dışında günümüzde önerilmemektedir (37).

Kalsitonin

Kalsitonin, parathormonun etkisine karşı etki gösteren ve hiperkalsemi tedavisinde kullanılan bir ajandır. Renal kalsiyum atılımını artırır ve kemik rezorpsiyonunu azaltır. Etkisinin hızlı başlaması nedeniyle özellikle acil vakalarda (örneğin kardiyak aritmi gibi ciddi hiperkalsemide) sıklıkla kullanılmaktadır. İntramüsküler veya subkutan yolla 12 saatte bir 4 IU/kg dozunda uygulanır; gerekirse doz artırılabilir. Osteoporoz tedavisinde yer alan nazal formu hiperkalsemi tedavisinde etkili değildir (38). Kalsitonin serum kalsiyumunu genellikle 1-2 mg/dL düşürür ve etkisi 4-6 saatte başlar, 12-48 saat içinde maksimum etkiye ulaşır. Ancak 48-72 saat sonra etkisi azalır (taşıflaksi). Bu nedenle genellikle bifosfonat veya denosumab ile kombine kullanılması tedavi başarısını artırır (39). En sık yan etkisi bulantıdır. Diğer yan etkiler arasında baş dönmesi, tat bozuklukları ve eklem ağrısı sayılabilir.

Kemik Rezorbsiyonun İnhibisyonu

Hiperkalsemiden primer sorumlu mekanizma artan kemik rezorbsiyonudur. Günümüzde bu rezorbsiyonu inhibe eden ilaçlara ulaşmak kolaylaşmıştır.

Bisfosfonatlar

Bisfosfonatlar inorganik pirofosfat analoglarıdır ve özellikle yüksek kemik döngüsü olan alanlarda hidroksiapatit yüzeyine bağlanarak etkilerini gösterirler. Bu ilaçlar, osteoklastların kemik rezorbsiyonunu engeller, hücre içi yolları etkileyerek osteoklast apoptozunu tetikler ve RANKL aracılığıyla oluşan osteoklast aktivasyonunu baskılar. Aynı zamanda osteoblast hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını destekleyerek apoptozlarını engeller. Sonuç olarak, kemikten kana kalsiyum geçişini azaltırlar. Ancak böbrek tübüllerinde kalsiyum geri emilimi üzerine doğrudan bir etkileri yoktur (40). Bisfosfonatlar; malignite ilişkili hiperkalsemi de dahil olmak üzere, artmış kemik rezorbsiyonunun neden olduğu çeşitli hiperkalsemi türlerinde etkili bir tedavi seçeneğidir. Özellikle orta ve ağır hiperkalsemi olgularında bisfosfonat güçlü bir ajan olması nedeniyle tercih edilir ancak etkisinin başlaması genellikle 2 ila 4 günü bulur. Bu

nedenle, hızlı etkili ajanlarla birlikte (örneğin kalsitonin) başlamak önerilir. Tedavi sonrası serum kalsiyum düzeyleri genellikle 7–10 gün içinde kontrol edilmelidir. Şayet bisfosfonatlara yanıt alınamazsa, denosumab tedavisi alternatif olarak gündeme gelebilir.

Hiperkalseminin acil tedavisinde intravenöz bisfosfonatlar tercih edilir. En sık tercih edilenler zolendronik asit ve pamidronattır. Hastanın glomerüler filtrasyon hızına göre doz ayarlamasına dikkat edilmeli, renal hasara neden olabileceği unutulmamalıdır. Tedavi sırasında renal fonksiyon testlerinin takibi önerilmektedir. Bisfosfonatların yan etkileri arasında en sık ateş ve kemik ağrısı görülür. Nadiren ciddi ve semptomatik hipokalsemi gelişebilir. Akut hipokalsemi tedavisinde uzun süreli bisfosfonat kullanılmayacağı için çene osteonekrozu ve atipik femur fraktürü gibi yan etkiler genellikle beklenmez (39).

Denosumab

Denosumab, RANK liganda bağlanan bir monoklonal antikordur. Osteoklast aktivasyonunu engelleyerek kemik rezorpsiyonunu durdurur. Malign hiperkalsemi, paratiroid karsinomu ve cerrahiye uygun olmayan primer hiperparatiroidi olgularında da endikedir. Subkutan 120 mg dozda uygulanır ve etkisi 4–10 gün içinde başlar. En sık yan etkisi artralji, bulantı ve diyaredir. Çene osteonekrozu, atipik femur kırığı ve hipokalsemi gibi bifosfonatlara benzer ciddi yan etkilere neden olabilir ancak kısa süreli kullanımlarda bu yan etkiler genellikle beklenmez. Böbrekten atılmadığı için renal fonksiyon bozukluğu olan hastalarda güvenle kullanılabilir ve doz ayarlaması gerektirmez. Ancak GFR düşük hastalarda önceden var olan hipokalsemiyi derinleştirebileceği akılda tutulmalıdır (41).

Glukokortikoidler

Glukokortikoidler esas olarak gastrointestinal kalsiyum reabsorpsiyonunu engeller. Bu nedenle aşırı kalsiyum emilimiyle meydana gelen hiperkalsemi tablosunda kullanılmaktadırlar. Kalsiyum emiliminin artması genellikle fazla miktarda D vitamini alımı, süt-alkali sendromu ve aktif D vitamini olan kalsitriolün endojen aşırı senteziyle meydana gelir (42). Kronik granüloamatöz hastalıklar ve lenfomada artan endojen kalsitriol sentezi neticesinde oluşan hiperkalsemi bu duruma örnek verilebilir. Bu hastalarda glukokortikoidler (40-60 mg/gün prednizon veya 200–300 mg/gün hidrokortizon), akciğer ve lenf nodlarındaki aktive mononükleer hücreler tarafından kalsitriol üretimini azaltarak genellikle 3-5 gün içinde serum kalsiyum konsantrasyonlarını düşürür. Ancak, normokalsemiyi korumak için genellikle uzun süreli tedavi gerekir. Başka bir tedavi stratejisiyle birlikte kullanılmalı ve 10 gün içinde tatmin edici bir yanıt alınamazsa tedaviye ara verilmelidir (43). Ketokonazol, 25(OH)D'nin

makrofajlarca 1-alfa hidroksilasyonunu inhibe eden bir imidazol antifungaldir. Paraneoplastik hiperkalsemi de serum ve idrar kalsiyumunu düşürmede etkindir. Glukokortikoidlerin idame dozunun azaltılmasına ve/veya kesilmesine olanak sağlayabilir (44).

Kalsimimetikler

Kalsiyum duyarlı reseptör (CasR), paratiroid dokuda, nefronlarda ve daha az olarak diğer dokularda bulunur. Sinakalset, CasR'nin hücre dışı kalsiyuma duyarlılığını artırarak PTH salgılanmasını ve serum kalsiyum konsantrasyonlarını azaltan ajandır. Sinakalsetin kronik böbrek hastalığı ile sekonder hiperparatiroidizmi olan hastalarda ve paratiroidektomi uygulanamayan şiddetli primer hiperparatiroidizmi olan hastalarda kullanım endikasyonu vardır (17). Ek olarak, tersiyer hiperparatiroidizmden veya paratiroid karsinomundan kaynaklanan şiddetli hiperkalsemiyi tedavi etmek için de kullanılmaktadır (45). Ayrıca tedaviye dirençli malignite ilişkili hiperkalsemisi olan hastaların sinakalset ilavesine yanıt verdiği birkaç vaka raporu mevcuttur (46).

Renal Replasman Tedavisi

Standart tedaviye dirençli hastalar, ciddi böbrek hasarı veya konjestif kalp yetmezliği olan, hidrasyonun güvenli bir şekilde yapılamadığı veya ciddi nörolojik semptomları olan hastalar gibi acil kalsiyum azaltımının gerekli olduğu hastalar için diyaliz bir alternatiftir (47).

Özetle, yukarıda açıklanan genel tedavi yaklaşımları, şiddetli hiperkalsemisi olan tüm hastalar için geçerlidir. Ayaktan görülen hastalarda hafif hiperkalseminin en yaygın nedeni olan primer hiperparatiroidizm, özellikle ağır hasta veya yatağa bağımlı hastalarda bazen şiddetli hiperkalsemi ile birlikte ortaya çıkabilir. Primer hiperparatiroidizmde tedavi genellikle altta yatan nedeni düzeltmek için paratiroidektomiye odaklanır. Cerrahi kılavuzlara uymayan hastalar, primer hiperparatiroidizmin komplikasyonları açısından izlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Matikainen, Niina, et al. "Physiology of calcium homeostasis: an overview." *Endocrinology and Metabolism Clinics* 50.4 (2021): 575-590.
2. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;10(7):1257-72.
3. Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, Silver J, Naveh-Many T. PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010;299(4):F882-9
4. Fraser DR, Kodicek E. Regulation of 25-hydroxycholecalciferol-1-hydroxylase activity in kidney by parathyroid hormone. *Nat New Biol*. 1973;241(110):163-6.

5. Brown E. Physiology of calcium homeostasis. The parathyroids: basic and clinical concepts. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2001. p. 167.
6. Inzucchi SE. Understanding hypercalcemia. Its metabolic basis, signs, and symptoms. *Postgrad Med.* 2004;115(4):69–70. 3-6
7. Mirrakhimov, Aibek E. "Hypercalcemia of malignancy: an update on pathogenesis and management." *North American journal of medical sciences* 7.11 (2015): 483.
8. Whitcomb, David C., and North American Pancreatitis Study Group. "Pancreatitis: TIGAR-O version 2 risk/etiology checklist with topic reviews, updates, and use primers." *Clinical and translational gastroenterology* 10.6 (2019): e00027.
9. Lins LE. Reversible renal failure caused by hypercalcemia. A retrospective study. *Acta Med Scand.* 1978;203(4):309–14
10. Caruana RJ, Buckalew VM Jr. The syndrome of distal (type 1) renal tubular acidosis. Clinical and laboratory findings in 58 cases. *Medicine (Baltimore).* 1988;67(2):84–99.
11. Walker MD, McMahon DJ, Inabnet WB, Lazar RM, Brown I, Vardy S, et al. Neuropsychological features in primary hyperparathyroidism: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):1951–8.
12. Trewick, David, et al. "Is hypercalcaemia immediately life-threatening? A prospective study." *Endocrine Connections* 14.2 (2025).
13. Nishi SP, Barbagelata NA, Atar S, Birnbaum Y, Tuero E. Hypercalcemia-induced ST-segment elevation mimicking acute myocardial infarction. *J Electrocardiol.* 2006;39(3):298–300.
14. De Geronimo S, Romagnoli E, Diacinti D, D'Erasmus E, Minisola S. The risk of fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2006 Sep;155(3):415-20.
15. Kongsaree N, Thanyajaroen T, Dechates B, Therawit P, Mahikul W, Ngaosuwan K. Skeletal Effect of Parathyroidectomy on Patients With Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Sep 16;109(10):e1922-e1935.
16. Potts Jr, John T., and Harald Jüppner. "Disorders of the parathyroid gland and calcium homeostasis." *Harrison's Principles of internal medicine* 2 (2012): 3096-3129.
17. Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism.* 2018;32(5):593-607.
18. Lee JY, Shoback DM. Familial hypocalciuric hypercalcemia and related disorders. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism.* 2018;32(5):609-619
19. Newey PJ. Hereditary Primary Hyperparathyroidism. *Endocrinology and metabolism clinics of North America.* 2021;50(4):663- 681.
20. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nature reviews Endocrinology.* 2018;14(2):115-125.
21. Magno, Aaron L., Bryan K. Ward, and Thomas Ratajczak. "The calcium-sensing receptor: a molecular perspective." *Endocrine reviews* 32.1 (2011): 3-30.
22. Bollerslev, Jens, et al. "European expert consensus on practical management of specific aspects of parathyroid disorders in adults and in pregnancy: recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders (PARAT 2021)." *European journal of endocrinology* 186.2 (2022): R33-R63.
23. Wermers, Robert A., and Ejigayehu G. Abate. "Medication-Induced Hypercalcemia." *Hypercalcemia: Clinical Diagnosis and Management.* Cham: Springer International Publishing, 2022. 209-222.
24. McCarroll K, Carroll T, Neville M, Fitzpatrick D, Lannon R. Delayed and significant hypercalcaemia due to teriparatide therapy: a case report and review. *Osteoporos Int.* 2024 Jul;35(7):1299-1302.
25. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(4):373–9.
26. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, et. al. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *Bmj.* 2015;350:h2723

27. Burtis WJ, Brady TG, Orloff JJ, Ersbak JB, Warrell RP Jr, Olson BR, et al. Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone-related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer. *N Engl J Med.* 1990;322(16):1106–12.
28. Lowe H, Cusano NE, Binkley N, Blaner WS, Bilezikian JP. Vitamin D toxicity due to a commonly available “over the counter” remedy from the Dominican Republic. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):291–5.
29. Barbour GL, Coburn JW, Slatopolsky E, Norman AW, Horst RL. Hypercalcemia in an anephric patient with sarcoidosis: evidence for extrarenal generation of 1,25-dihydroxyvitamin D. *N Engl J Med.* 1981;305(8):440–3.
30. Ashraf F, Iraj B, Nematollahi P, Darakhshandeh A. Pseudohypercalcemia in multiple myeloma: a case report. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2017;11(3):246–9
31. Turner JJO. Hypercalcaemia – presentation and management. *Clin Med.* 2017;17(3):270-73
32. Endres DB. Investigation of hypercalcemia. *Clin Biochem.* 2012;45(12):954-63
33. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbańska M, Łukaszkiwicz J, et al. Vitamin D toxicity – a clinical perspective. *Front Endocrinol.* 2018;9:550
34. Hosking DJ, Cowley A, Bucknall CA. Rehydration in the treatment of severe hypercalcemia. *Q.J. Med.* 1981;200:473–481.
35. Goldner W. Cancer-related hypercalcemia. *J Oncol Pract* 2016;12:426-432.
36. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. *New Engl J Med.* 1992;326(18):1196–1203.
37. Mirrakhimov AE. Hypercalcemia of malignancy: An update on pathogenesis and management. *N Am J Med Sci.* 2015;7:483-493.
38. Dumon JC, Magritte A, Body JJ. Nasal human calcitonin for tumor-induced hypercalcemia. *Calcif Tissue Int.* 1992;51(1):18-19
39. Sternlicht H, Glezerman IG. Hypercalcemia of malignancy and new treatment options. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1779-1788
40. Carano A, Teitelbaum SL, Konsek JD, et al. Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts in vitro. *J Clin Invest.* 1990;85(2):456-461.
41. Bilezikian JP, Khan AA, Clarke BL, Mannstadt M, Potts JT, Brandi ML. The Fifth International Workshop on the Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2290–2292.
42. Tebben PJ, Singh RJ, Kumar R. Vitamin D-mediated hypercalcemia: mechanisms, diagnosis, and treatment. *Endocr Rev.* 2016;37:521–47.
43. Goldner W. Cancer-related hypercalcemia. *J Oncol Pract.* 2016;12(5):426-32
44. Jacobs TP, Kaufman M, Jones G, et al. A lifetime of hypercalcemia and hypercalciuria, finally explained. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:708–12.
45. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:3803–8.
46. Asonitis N, Kassi E, Kokkinos M, Giovanopoulos I, Petychaki F, Gogas H. Hypercalcemia of malignancy treated with cinacalcet. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2017;2017:17-0118.
47. Basok AB, Rogachev B, Haviv YS, Vorobiov M. Treatment of extreme hypercalcaemia: The role of haemodialysis. *BMJ Case Rep.* 2018;2018:bcr2017223772.

HİPOKALSEMİ

Uzm. Dr. Burak UFLAZ

Prof. Dr. Coşkun MERİÇ

GİRİŞ

Hipokalsemi, klinisyenler tarafından dikkatli değerlendirme gerektiren en yaygın elektrolit bozukluklarından biridir. Hipokalsemi, düzeltilmiş serum toplam kalsiyum düzeylerinin <2.12 mmol/l (8.5 mg/dl) olması olarak tanımlanır. Klinik uygulama açısından, serum albümin konsantrasyonuna göre serum kalsiyum düzeylerinin düzeltilmesi birçok durumda faydalı olmakla birlikte, asit-baz dengesi veya serum protein konsantrasyonlarında bozulma olan hastalarda bu düzeltme her zaman doğru sonuç vermeyebilir (1, 2). Bu gibi durumlarda, iyonize kalsiyumun ölçümü (normal değerler 1.17–1.33 mmol/L), tanı için altın standarttır (3, 4); ancak bu ölçüm, örnek alındıktan sonraki 2 saat içinde yapılmalı ve oda sıcaklığı 4°C 'de korunmalıdır (5).

Albümine göre düzeltilmiş serum kalsiyumu hesaplama formülü şu şekildedir:

Toplam serum kalsiyum konsantrasyonu (mg/dL) + $0.8 \times [4 - \text{serum albümin konsantrasyonu (g/L)}]$ (4).

Hipokalsemili hastalar, düşük serum kalsiyum düzeylerinin neredeyse tüm organ ve sistemleri etkileyebilmesi nedeniyle çeşitli semptom ve bulgularla başvurabilirler. Yeni gelişen hipokalsemi, acil müdahale gerektiren hayatı tehdit edici bir durumu temsil edebilirken, serum kalsiyum düzeylerindeki kronik düşüş bazen asemptomatik ya da hafif semptomludur. Her durumda, hipokalseminin tanımlanması, klinik değerlendirmesi ve yönetimi eş zamanlı olarak ve mümkün olan en kısa sürede ele alınması gereken temel noktalardır. Özellikle, hipokalseminin nedenlerinin değerlendirilmesi, tanısal yaklaşımın ve başarılı tedavi girişimlerinin yönlendirilmesinde temel belirleyicidir. Hipokalsemi, çeşitli organ ve sistemlerin hem genetik hem de edinsel bozukluklarında bildirilmiştir. Özellikle, paratiroid bezleri, iskelet sistemi, bağırsaklar ve böbrekleri etkileyen hastalıklar — ki bu organlar serum kalsiyum düzeylerinin hassas düzenlenmesinden sorumludur — hipokalsemiye neden olabilir (3).

HİPOKALSEMİ NEDENLERİ

Hipokalsemiye neden olan bozukluklar, paratiroid hormon (PTH) aracılı ve PTH dışı nedenler olarak iki gruba ayrılabilir; bu durum Tablo 1'de özetlenmiştir. İlk grupta, paratiroid bezinin işlev bozukluğuna bağlı olarak PTH üretiminin azaldığı ya da tamamen yok olduğu

durumlar yer alır. İkinci grupta ise diğer organlar ve sistemler etkilenmiştir. Tablo 1'de gösterildiği üzere, böbrekler, karaciğer, iskelet sistemi, bağırsaklar ve D vitamini metabolizması bu grupta önemli rol oynar ve bu durumlar genellikle PTH düzeylerinde ikincil bir artışla ilişkilidir.

Hipoparatiroidizm, nadir bir hastalık olarak sınıflandırılır ve görülme sıklığı, incelenen popülasyona bağlı olarak yılda 100.000 kişide 5.3 ile 37 arasında değişmektedir (6, 7). Hipokalsemi, hiperfosfatemi ve uygunsuz şekilde düşük ya da düşük-normal serum PTH düzeyleri ile ilişkilidir. Cerrahi sonrası hipoparatiroidizm hastalığın en yaygın formudur ve cerrahiden sonraki ilk günler veya aylar içinde düzeldiğinde geçici, 6 aydan uzun sürdüğünde ise kronik (veya kalıcı) olarak sınıflandırılır (8). Bu bağlamda, boyun cerrahisi sonrası erken dönemde yapılan serum kalsiyum ve PTH ölçümlerinin, kalıcı cerrahi sonrası hipoparatiroidizmin iyi birer belirteci olduğu gösterilmiştir (9, 10).

Tablo 1 Hipokalsemi nedenleri

Parathormon İlişkili Nedenler	
Genetik	Edinsel
<p>Ailesel İzole Hipoparatiroidizm Sendromları</p> <ul style="list-style-type: none"> - 22q11 Del (DiGeorge Sendromu) - Hipoparatiroidizm, Duyusal Sinirsel İşitme Kaybı, Böbrek Displazisi Sendromu (HDR) - Kearns–Sayre Sendromu - Kenny–Caffey Sendromu Tip 1 ve 2 - Laktik Asidoz ve İnme Benzeri Ataklar İle Giden Mitokondriyal Ensefalomiyopati (MELAS) Sendromu - Sanjad Sakati Sendromu (SSS) - Mitokondriyal Trifonksiyonel Protein (MTP) Eksikliği Sendromu <p>Otozomal Dominant Hipokalsemi (ADH) 1 ve 2</p> <p>Pseudohipoparatiroidizm 1A ve 1B</p> <p>Wilson hastalığı</p> <p>Hemokromatozis</p>	<p>Cerrahi Sonrası Hipoparatiroidizm</p> <p>Hipomagnezemi</p> <p>Hipermağnezemi</p> <p>Otoimmün poliendokrin sendrom tip 1 (APS1)</p> <p>Kan transfüzyonu (hemozideroz)</p> <p>Radyoterapi</p> <p>Sklerotik metastazlar</p>
Parathormon İlişkili Olmayan Nedenler	

Genetik	Edinsel
Vitamin D Bağımlı Rikets(VDDR)tip 1 ve 2 Hipokalsemik vitamin D dirençli Rikets (HVDRR) Osteopetroz Maternal Hiperparatiroidizm	Vitamin D Eksikliği Malabsorpsiyon Kronik Böbrek Hastalığı “Aç Kemik” Sendromu Son Evre Karaciğer Hastalığı Kritik Hastalık Akut Pankreatit Sitrattan (Kan Transfüzyonu) İlaçlar: <ul style="list-style-type: none"> - Loop diüretikler - Fosfat - Foskarnet - EDTA - Antikonvülzanlar - Magnezyum sülfat - Kalsitonin - Bisfosfonatlar - Denosumab - Sinakalset

Cerrahi sonrası hipoparatiroidizmin görülme sıklığı, yılda 100.000 kişide 1.4–22 olarak bildirilirken, cerrahi dışı nedenlere bağlı hipoparatiroidizm yılda 100.000 kişide 1.3 ila 2.3 oranında bildirilmiştir (7, 11).

Hipomagnezemi, fonksiyonel hipoparatiroidizmin nispeten yaygın bir nedenidir; buna karşın hipermagnezemi klinik pratikte daha nadir görülür. Her iki bozukluk da muhtemelen kalsiyum algılayıcı reseptörün (CASR) uyarılması yoluyla paratiroid bezlerinden PTH salgısının azalmasına neden olur (8).

Pseudohipoparatiroidizm, PTH etkisine periferik direnç ile karakterize nadir bir bozukluktur; hipokalsemi, hiperfosfatemia ve yüksek serum PTH seviyeleri ana biyokimyasal bulgulardır (8).

İlaç kaynaklı hipokalsemi klinik uygulamada nadir olmayan bir durumdur ve böbreklerden kalsiyum atılımının artması (loop diüretikler), D vitamini metabolizmasının bozulması (antikonvülzanlar), kalsiyumun çökmesi (sitrik asit, fosfat, EDTA) veya kemik rezorpsiyonunun inhibisyonu (bisfosfonatlar, denosumab) ile ilişkilendirilebilir (Tablo 1).

Şiddetli vitamin D eksikliği genellikle hipofosfatemi ve yüksek serum PTH ile birlikte olan hipokalsemiye neden olabilir. Malabsorpsiyon sendromları (Çölyak Hastalığı; bariatrik cerrahi komplikasyonları; inflamatuvar hastalıklar vb.) tipik olarak hipokalsemi ve vitamin D eksikliği ile ilişkilidir. Ayrıca, bazı otoimmün hipoparatiroidizm formları çölyak hastalığı ile ilişkilendirilebilir ve bu durum kalsiyum emilimindeki bozulma nedeniyle serum kalsiyum düzeylerinde daha da azalmaya yol açar.

Son olarak, hipokalsemi kritik hastalık sırasında veya büyük cerrahiden sonra PTH-D vitamini aksında bozulma nedeniyle ya da akut pankreatit sırasında serbest kalan yağ asitlerinin kalsiyumla sabunlaşması (kalsiyum saponifikasyonu) yoluyla oluşabilir (8, 12).

KLİNİK BULGULAR

Hipokalseminin klinik tablosunu etkileyen faktörler arasında serum kalsiyum düşüşünün şiddeti ve zamanlaması (akut veya kronik), hastanın yaşı, komplikasyonlar ve eşlik eden hastalıklar yer alır. Hipokalseminin birçok belirti ve semptomun hem akut hem de kronik hipokalsemide görülebileceğini unutmamak önemlidir. Hipokalseminin semptom ve bulguları Tablo 2’de özetlenmiştir. Bu vakalarda, akut ve kronik hipokalsemi arasındaki gerçek fark genellikle belirti ve/veya semptomların şiddeti ile ortaya çıkar.

Tablo 2 Hipokalseminin klinik semptom ve bulguları

Kardiyovasküler	QT de uzama 2:1 AV blok / 2.-3. Derece AV Blok Hipotansiyon Kardiyomiyopati Kalp Yetmezliği
Solunum	Laringeal Stridor, Bronkospazm
Sinir Sistem	Nöbet Parestezi (peroral ve ekstremitelerde) (Chvostek bulgusu ve Trousseau bulgusu) Tetani Koma Ekstrapiramidal Bozukluklar (Fahr Hastalığı) Psödötümör Serebri Nöropsikiyatrik Bozukluklar (Anksiyete, Depresyon, Bipolar Bozukluk)
Oftalmolojik	Katarakt

	Kornea Kalsifikasyonu Papilödem
Renal	Hiperkalsiüri Azalmış Filtrasyon Hızı Taş Nefrokalsinozis
Dental	Diş morfolojisinde değişiklik Diş mine hipoplazisi
Dermatolojik	Alopesi Kuru cilt

AKUT HİPOKALSEMİ

Akut hipokalsemi, şiddetli semptomlarla kendini gösterebilir; ancak düşük serum kalsiyum düzeylerine karşı klinik yanıtı etkileyen kişiler arası geniş bir eşik farkı vardır (8, 13, 14).

Kalsiyum, kas kasılması ve nörotransmitter salınımı için gereklidir ve hipokalseminin klinik bulguları neredeyse tüm organ sistemlerini etkileyebilir (15); bu durum Tablo 2' de özetlenmiştir.

En sık görülen klinik belirtiler, perioral bölgede (ağız çevresi), ellerde veya ayaklarda parestezi, uyuşma ya da karıncalanma hissi gibi nöromusküler irritabilite belirtileridir. Bu belirtiler, karpopedal spazm, nöbet, tetani ve nadiren laringospazm gibi durumlara kadar değişkenlik gösterebilir (5, 15). Hipokalsemi asemptomatik olabilir. Bu durumlarda, latent tetani iki klinik belirti ile ortaya çıkarılabilir. Bunlar Chvostek ve Trousseau belirtisidir ve hipokalsemik hastalarda her zaman kontrol edilmelidir (5, 15). Pozitif Chvostek belirtisi sağlıklı bireylerin %25'inde gözlemlenebilirken, hipokalsemili hastaların %29'unda pozitif bir belirti bulunmaz. Serum kalsiyum düzeyinde her 1 g/dL'lik artış için, pozitif Chvostek belirtisi görülme olasılığı %4 artar (16). Öte yandan, Trousseau belirtisi daha spesifik olarak bilinmekte olup sağlıklı bireylerin sadece %1 'inde pozitifdir (8).

Akut ve şiddetli hipokalsemi genellikle acil servise başvuruyu gerektirir. Akut hipokalsemili hastalara ait vaka raporlarından elde edilen veriler, torsades de pointes, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon gibi aritmilerin görülebildiğini ortaya koymaktadır. Bu aritmiler sıklıkla QT aralığının uzamasına bağlı olarak tetiklenir (15). Yaklaşık 40.000 hastayı kapsayan (ort. yaş 65, %48 erkek) retrospektif bir çalışma, kalsiyum düzeylerinin 1.69 mmol/l'nin altında olmasının QTc aralığında 20.4 milisaniyelik bir uzamayla

ilişkili olduğunu göstermiştir (17). Üç yıllık, 41.823 yetişkin acil servis hastasını kapsayan retrospektif gözlemsel bir çalışmada, olguların %8.3'ünde kalsiyum düzeylerinin <2.2 mmol/l olduğu bildirilmiştir. Hipokalsemik bireylerin %2.2'sinde yaşamı tehdit eden kardiyak tablolar görülmüştür. Ancak yazarlar, klinik tablonun oluşumunda diğer komorbiditeler ve elektrolit bozukluklarının da katkısı olduğunu belirtmişlerdir (18).

İlginç bir şekilde, Jentzer ve arkadaşları kalsiyumun düz kas damar fonksiyonlarının düzenlenmesinde bir rolü olabileceğini öne sürmüş ve hipokalseminin refrakter vazodilatör şokun patogenezinde rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir (19). Ancak, bu özel bağlamda düşük serum kalsiyum düzeylerinin rolünü daha iyi anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (20).

Hipokalsemi, yüksek mortalite oranı ile ilişkilendirilen dilate kardiyomyopatinin çok nadir bir nedenidir. Bu ilişki yalnızca vaka raporlarıyla bildirilmiş olsa da, nedeni açıklanamayan sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda serum kalsiyum düzeyi ölçülmelidir; çünkü kalsiyum düzeyinin düzeltilmesi kardiyomyopatiyi iyileştirebilir (21).

Nöbet, genellikle şiddetli hipokalsemi ile ilişkili olarak yaşamı tehdit eden bir durum olarak belirtilmektedir (22, 23), ancak bu konudaki kanıtlar çelişkilidir (24). Kalsiyum iyonları nörotransmisyonunda hayati bir rol oynamaktadır (25), ancak nöbetlerin patogenezinin ilişkin mekanizmalar hâlâ tam olarak anlaşılmamıştır (24). Düşük kalsiyum düzeylerinin, CASR sinyalizasyonu aracılığıyla gerçekleşen bir modülasyon etkisiyle (26), iyon kanallarını ve yüzey yükünü değiştirebileceği öne sürülmüştür (24). Bu durum, voltaj bağlı sodyum kanalları aracılığıyla sodyum girişini artırır ve glutamat salınımına yol açarak nöron hücrelerinin aktivitesinde bir artışa neden olur; bu da epilepsi yatkinliğini artırabilir (24). Yaşamı tehdit eden nörolojik durumlar koma ve nöbet için sırasıyla %2 ve %8 olacak şekilde bildirilmiştir (27). ABD'de 0-5 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışma, nöbet, aritmi ve laringospazm gibi potansiyel olarak yaşamı tehdit eden komplikasyonlarla ilişkili hipokalsemi insidansını 100.000 kişi-yılda 6.1 olarak göstermiştir (27).

Yetişkinlerde laringospazm sık gözlenmemekle birlikte, genellikle boyun ameliyatını takiben gelişen hipoparatiroidizm (28) veya yapısal larinks anormallikleri (29) bağlamında tanımlanmıştır. Bu durum, laringospazmın patogenezinin tetikleyen, hipokalsemi ile ilişkili birden fazla faktörün birlikte etkili olabileceği olasılığını düşündürmektedir. Her durumda, nedeni bilinmeyen laringospazm vakalarında elektrolit bozuklukları (özellikle kalsiyum) araştırılmalıdır (29).

KRONİK HİPOKALSEMİ

Parestezi, uyuşma ve karıncalanma hissi, özellikle cerrahi sonrası kronik hipoparatiroidizm durumunda gelişen kronik hipokalseminin en sık görülen klinik bulgularıdır (20, 21). Bu durumlarda, düşük serum kalsiyum düzeyleri ve düşük PTH hastalığın ayırt edici özellikleridir ve genellikle kalsiyum ile aktif D vitamini tedavisi uygulanır. Dolayısıyla klinik belirtiler hem hipokalsemiye hem de düşük PTH düzeylerine, ayrıca tedaviye bağlı olarak ortaya çıkabilir. PTH eksikliği, idrarla kalsiyum atılımını artırır ve kalsiyum x fosfat çarpanının yüksek olması ektopik kalsifikasyonlara yol açabilir. Underbjerg ve arkadaşları (11), cerrahi sonrası hipoparatiroidisi olan hastalarda kalsifikasyon veya renal hasar açısından komplikasyon riskinin dört kat arttığını bulmuşlardır. Uzun süren hipokalsemi sırasında beyin kalsifikasyonları (30) gelişebilir ve asemptomatik hastalarda tesadüfen saptanabilir. Bu kalsifikasyonların epileptogenezde rolü olabileceği düşünülmektedir (31). Kronik hipoparatiroidisi olan hastalarda nöbet görülme sıklığı (kalsifikasyonların varlığına bakılmaksızın) %30 ile %70 arasında değişmektedir (32, 33).

Cerrahi sonrası hipoparatiroidizmde depresyon ve bipolar bozukluk gibi nöropsikiyatrik bozukluklar da bildirilmiştir (11, 34).

Katarakt kronik hipokalsemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Lens kapsülünün altında yer alan anterior ve posterior korteksinde bulunan noktasal, iridesan opasitelerden oluşan spesifik bilateral lens anormallikleri karakteristiktir (35).

431 hipoparatiroidi hastasını kapsayan Danimarka çalışmasında, iyonize kalsiyum düzeyi en düşük üçte birlik grupta (<1.15 mmol/L) olan bireylerde, orta düzeydeki gruba (1.16–1.19 mmol/L) kıyasla kardiyovasküler hastalık riski artmış olarak bulunmuştur (düzeltilmiş OR: 3.01; %95 CI, 1.03–8.82) (36). Ayrıca, kardiyovasküler otonom sistemi bozan ve mortaliteyi artıran bozukluk, hipoparatiroidi hastalarının %59.1'inde görülürken, kontrol grubunda bu oran %2.4 olarak saptanmıştır (37).

Uzun süreli hipokalsemi sırasında konjestif kalp yetmezliği nadiren görülebilir (38). Serum kalsiyum düzeyinin normale dönmesiyle düzelen, hipokalsemiye bağlı kardiyomiyopati vakaları da bildirilmiştir (39, 40).

Genel veriler hem akut hem de kronik hipokalseminin klinik tablosunun değişkenlik gösterebileceğini ve bu durumun hastaneye başvuru oranlarında belirgin artışa ve yaşam kalitesinde azalmaya yol açabileceğini ortaya koymuştur (7, 41).

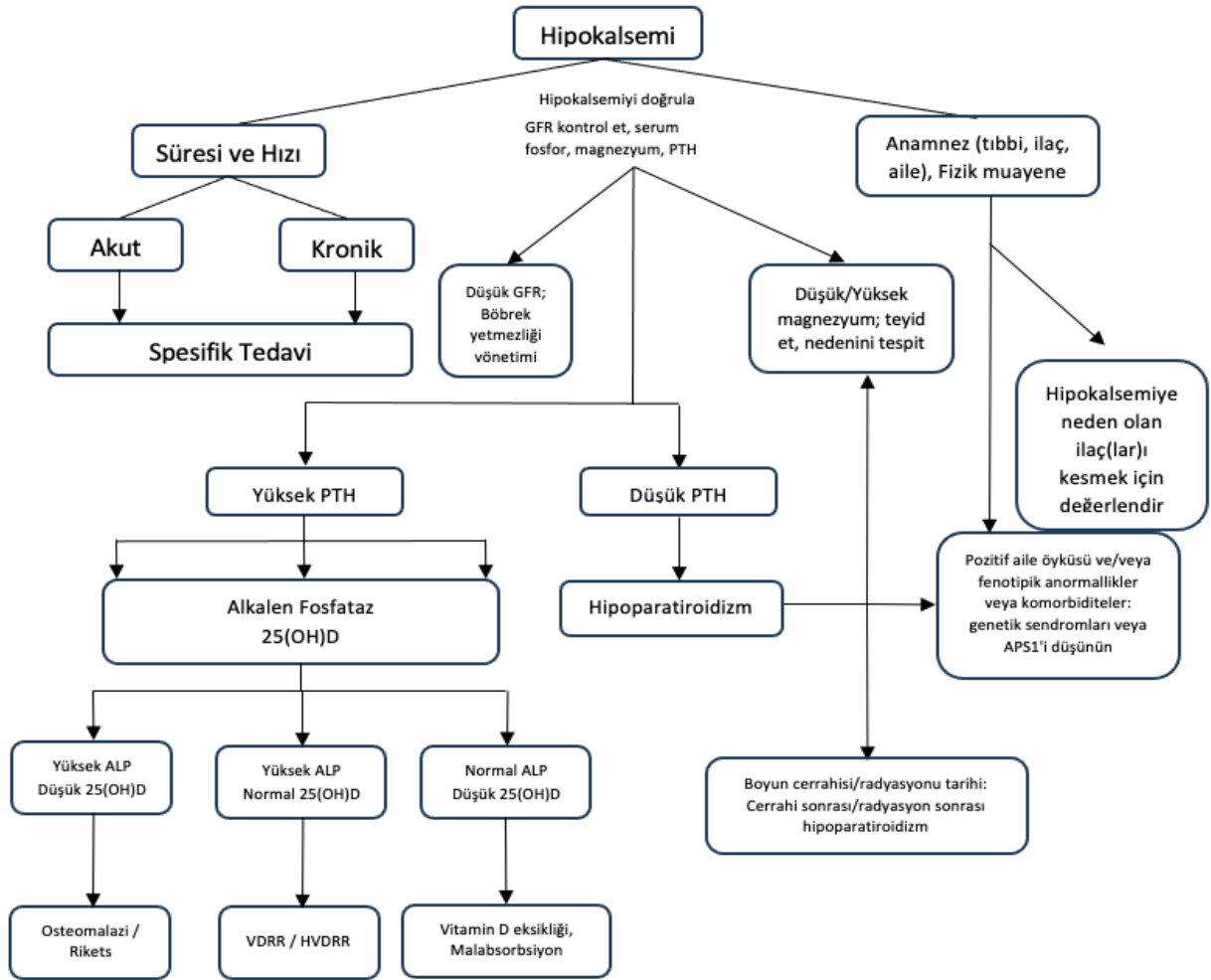
AYIRICI TANI

Hipokalseminin ayırıcı tanısında ilk adım, serum albümin düzeyine göre düzeltilmiş kalsiyumun formül aracılığıyla hesaplanarak doğrulanmasıdır. Mümkün olduğunda ve özellikle asit-baz bozukluğu olan hastalarda, iyonize kalsiyum düzeyinin ölçülmesi büyük önem taşır.

Hipokalsemi doğrulandıktan sonra, hastaya yaklaşım; ayırıcı tanıyı ve tedavi edici müdahaleleri yönlendirmek için gerekli olan klinik ve laboratuvar bulguların eş zamanlı değerlendirilmesini içerir (Şekil 1).

Hekimlerin hipokalseminin süresini ve şiddetini değerlendirmesi, aynı zamanda özgül klinik ve subklinik belirti ve semptomları da göz önünde bulundurması gerekir. Bu yaklaşım, akut ve kronik hipokalsemi vakalarının ayırt edilmesi ve uygun tedavi yönteminin belirlenmesi açısından son derece önemlidir.

Şekil 1. Hipokalsemi ayırıcı tanısı



Gerekli laboratuvar testleri arasında serum fosfat, magnezyum, PTH ve GFR yer alır. Böbrek fonksiyonlarındaki bozulma genellikle özel bir tedavi gerektiren yüksek serum fosfat

düzeyleri ile ilişkilidir (42). Sekonder hiperparatiroidizm yaygındır, ancak hastalarda ayrıca dinamik kemik hastalığı ve/veya osteomalazi de görülebilir (42).

Her hastada serum magnezyum düzeyinin değerlendirilmesi gereklidir, çünkü hipomagnezemi PTH salgısının azalmasını sık görülen bir nedendir (8). Bu nedenle, magnezyum takviyesi yapılmaksızın hipokalseminin düzeltilmesi, paratiroid fonksiyonundaki azalmayı tersine çevirmeyecektir. Ayrıca, hipomagnezeminin nedeni belirlenmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidir (43). Hipomagnezeminin en yaygın nedenleri, gastrointestinal emilim bozukluklarıyla ilişkili olanlardır (yetersiz diyet alımı, ishal, steatore, alkolizm), organlar veya hücreler tarafından sekestrasyon (akut pankreatit, aç kemik sendromu, refeeding sendromu, masif kan transfüzyonu) ve renal kayıplardır (Fanconi sendromu, tübüler nekroz, diyabet, ilaç toksisitesi) (43). Hipermağnezemi ise çoğu vakada böbrek yetmezliği ile ilişkilidir. Yüksek serum magnezyum düzeyleri PTH üretim ve salgısının azalmasına neden olabileceğinden, hipokalseminin düzeltilmesi için mutlaka magnezyum düzeyinin de düzeltilmesi gerekmektedir.

Hipokalsemi hastalarında tıbbi, ailesel ve farmakolojik öykünün değerlendirilmesi ile fizik muayene son derece önemlidir. Hipokalsemiye neden olan ilacın tespit edilmesi (Tablo 1) ve mümkünse bu ilacın kesilmesi, bozukluğun düzelmesini sağlayabilir. Bu bağlamda her hastada dikkatli bir değerlendirme yapılması gereklidir. İlacın devam ettirilmesi ile kesilmesi veya dozunun azaltılması ile artırılmaması arasındaki risk/fayda oranının değerlendirilmesi önemlidir (örneğin kalp yetmezliğinde loop diüretikler). Bazı durumlarda, mümkünse hipokalsemiye neden olmayan alternatif ilaçlara geçiş düşünülmelidir (örneğin antikövsülanlar, foskarnet vb.), bu süreç hastadan sorumlu uzmanla birlikte yürütülmelidir.

Kemik üzerine etkili ajanlar söz konusu olduğunda, özellikle denosumab tedavisinin kesilmesine karar verilirken dikkatli olunmalıdır. Çünkü denosumabın kesilmesine bağlı olarak kemik döngüsünde bir artış (rebound) meydana gelir ve bu durum kemik kaybıyla birlikte vertebra kırıklarında artışa neden olabilir (44). Denosumab kesildikten sonra kemik kaybını önlemek amacıyla 5 mg'lık tek doz zoledronik asit infüzyonunun etkili olduğu gösterilmiştir [45]. Zoledronik asit uygulamasına bağlı ortaya çıkabilecek hipokalseminin yönetimi bu durumlarda mutlaka yapılmalıdır. Her durumda, vitamin D düzeyinin değerlendirilmesi ve hipovitaminoz D'nin düzeltilmesi hem denosumab hem de bifosfonatlara bağlı hipokalsemiyi önleyici bir strateji olarak önem taşımaktadır (46, 47).

Komorbiditelere ilişkin olarak, hipokalsemi ve düşük serum PTH düzeyine sahip hastalarda adrenal yetersizlik öyküsünün pozitif olması, otoimmün poliendokrin sendrom tip 1 (APS1) tanısını düşündürür. Tanı için hastalığın üç bileşeninden en az ikisinin (mukokutanöz

kandidiyazis, Addison hastalığı ve hipoparatiroidizm) bulunması gereklidir (8). Buna karşılık, genç hastalarda hipoparatiroidizm, otoimmün hastalık, bilişsel ve/veya psikiyatrik bozukluklar, gastrointestinal ve renal anormalliklerin eş zamanlı olarak bulunması, daha nadir görülen 22q11.2 delesyon sendromunu (DiGeorge sendromu) düşündürür (48).

Fizik muayene, hipoparatiroidizmle ilişkili genetik hastalıkları karakterize eden komorbiditelerin varlığını ortaya koyabileceği gibi, psödohipoparatiroidizm bulgularını da gösterebilir. Psödohipoparatiroidizm, PTH etkisine karşı direnç ile karakterize genetik bir hastalıktır (8). Kısa boy, yuvarlak yüz, brakidaktili, ektopik ossifikasyonlar, obezite ve bilişsel bozukluklar yaygın olarak gözlemlenirken; hipokalsemi, hiperfosfatemi ve yüksek serum PTH düzeyleri başlıca laboratuvar bulgularıdır (49).

Son olarak, hipokalsemiyle birlikte serum fosfat düzeylerinin düşük olduğu, genellikle alkalemi ve yüksek ve 25-hidroksi-vitamin D [25(OH)D] düzeyinin ciddi şekilde azalmış olduğu (serum düzeyi <10 ng/ml) vakalar osteomalazi/raşitizm tanısını düşündürür (Şekil 1). Çocuklarda hipokalsemi, hipofosfatemi, yüksek PTH düzeyi ve raşitizm bulguları mevcutken 25(OH)D düzeyi normal ise, D vitamini bağımlı raşitizm (VDDR) veya hipokalsemik D vitamini dirençli raşitizm (HVDRR) olasılığı düşünülmelidir (50, 51).

TEDAVİ

Hem akut hem de kronik hipokalsemide tedavinin amacı, serum kalsiyum düzeyini normal aralığa yükselterek semptomları gidermek veya en aza indirmektir. Hipokalseminin etiolojisinin belirlenmesi, en uygun tedavinin planlanması açısından büyük önem taşır. Örneğin, hipomagnezemiye bağlı hipokalsemi vakalarında magnezyum verilmelidir (52). Hafif hipomagnezemi oral takviyelerle tedavi edilebilirken, şiddetli hipomagnezemi durumunda (<0.05 mmol/L) parenteral magnezyum tedavisi gereklidir. 1 gram (8 mEq) intravenöz magnezyum uygulaması, serum magnezyum düzeyini 18–30 saat içinde yaklaşık 0.15 mEq/L artırır. Magnezyum takviyesi genellikle 2 gramlık bir bolusla başlatılır, ardından sürekli infüzyonla devam edilir ve serum magnezyum düzeyi normale dönene kadar 24 saat içinde maksimum 16 gram (130 mEq) verilebilir (53).

Şiddetli vitamin D eksikliğine bağlı hipokalsemi (yani osteomalazi), kalsiyum takviyeleri ile birlikte vitamin D takviyeleri kullanılarak tedavi edilmelidir (54). Kalsiyumun bağırsaklardan emiliminde bozukluk varsa, malabsorpsiyonun nedeni tedavi edilmelidir.

Akut Tedavi

Akut hipokalsemi, serum kalsiyum düzeyi 7,62 mg/dl' nin altına düştüğünde, iyonize kalsiyum seviyesi < 4,02 mg/dl olduğunda veya hastalar semptomatik olduğunda genellikle intravenöz kalsiyum uygulanır (52). İntravenöz kalsiyum çözeltileri hiperosmolar olup, mümkünse büyük bir santral veni üzerinden verilmelidir. 1 gram kalsiyum glukonat 93 mg elemental kalsiyum içerirken, 1 gram kalsiyum klorür 273 mg elemental kalsiyum içerir. Yetişkinlerde, 10 dakika içinde 100 mL dekstroza içinde yaklaşık 100 ila 300 mg elemental kalsiyum (1–3 g kalsiyum glukonat veya 0.5–1 g kalsiyum klorür) uygulanır; bu uygulamayı 10-20 dakikalık infüzyon izler ve ardından saat başına kilogram başına 0.5–1.5 mg elemental kalsiyumun sürekli infüzyonu yapılır.

Stabil bir oral kalsiyum tedavi rejimi sağlanana kadar kan kalsiyum düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi gereklidir (12). Kalsiyum ölçümlerinin zamanlaması hastanın semptomlarına göre belirlenir. Digoksin kullanan hastalarda kalsiyum infüzyonu hayati tehlike arz eden kalp aritmilerini tetikleyebileceğinden, EKG takibi önerilmektedir (55).

Kronik Tedavi

Kronik tedavinin amacı, hipokalsemiye bağlı semptomları kontrol altına alırken komplikasyonları en aza indirmektir. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, tiroid ameliyatı yapılan hastalarda kalsiyum ve D3 vitamini ile rutin takviyenin, sadece kalsiyum düzeylerinin ölçümüne dayalı yaklaşıma kıyasla daha düşük hipokalsemi riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (56).

Günlük en az 1 gram kalsiyum alımını hedefleyerek yeterli düzeyde diyetle kalsiyum alımı önerilmektedir. Ancak bu yaklaşım, hipoparatiroidi hastalarında hipokalsemiyi önlemek için genellikle yeterli değildir; bu nedenle oral takviye önerilir. Kronik hipoparatiroidi hastalarında genellikle önerilen kalsiyum dozları, 3–4 doza bölünmüş şekilde günde 1–3 gram elementel kalsiyumdur. En sık kullanılan formlar kalsiyum sitrat ve kalsiyum karbonattır.

Kalsiyum karbonat, optimal emilimi sağlamak için yemeklerle birlikte veya yemekten sonra alınmalıdır. Ancak kalsiyum karbonat, örneğin L-tiroksin gibi diğer ilaçların emilimini engelleyebilir; bu nedenle bu durumda hastalara özel öneriler verilmelidir. Kalsiyum sitrat ise besin alımından bağımsız olarak ve mide asidinin olmadığı (aklorhidri) durumlarda bile optimal emilim avantajına sahiptir. Hipokalsemik semptomları en aza indirmek için, eşlik eden hipomagnezemi varlığında oral magnezyum takviyesi verilmelidir.

Kalsitriol geniş bir doz aralığında uygulanabilir (0.25–2.0 µg/gün) [57]. Böbrekten kalsiyum geri emilimini artıran tiazid diüretikler, idrar kalsiyum düzeyini <4 mg/kg/gün

seviyesine düşürmek için gerekebilir. Hidroklorotiyazid ile düşük dozdan başlanır (günde bir kez 12.5 mg) ve genellikle günde iki kez 12.5 mg'ı aşmayacak şekilde, idrar kalsiyum düzeyi <4 mg/kg/gün olacak şekilde doz ayarlanır. 25(OH)D yetersizliği olan hastalarda, kolekalsiferol de eklenebilir. Bu uygulamanın gerekçesi, insan dokularının 1,25-dihidroksivitamin D ve diğer D vitamini metabolitlerini üretme kapasitesine sahip olması ve bu bileşiklerin iskelet dışı potansiyel faydalı etkilerinin bulunmasıdır.

Son zamanlarda, postoperatif hipoparatiroidizmin yönetimine ilişkin çeşitli kılavuzlar yayımlanmıştır ve bunlar çoğunlukla kronik hipokalseminin tedavisine odaklanmaktadır (58–60). Kronik hipokalsemi yönetiminin hedeflerinden biri, hiperkalsüriden kaçınmak ve kalsiyum-fosfat çarpımını $55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ ($4.4 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$) altında tutarak nefrolitiazis (böbrek taşı) ve diğer iskelet dışı kalsifikasyonlar gibi komplikasyonların önlenmesini sağlamaktır (61). Başarılı bir tedavi için her 6 ayda bir rutin biyokimyasal kontrol önerilmektedir [59]. Gerçekten de biyokimyasal göstergeler ile komplikasyon riski arasında bir ilişki vardır. Göreceli olarak yüksek plazma fosfat düzeyi ve/veya yüksek kalsiyum×fosfat çarpımı ile mortalite, böbrek hastalıkları ve enfeksiyon riski arasında pozitif bir ilişki gözlemlenmiştir (36).

Kronik hipoparatiroidi yönetiminde önemli bir gelişme, PTH peptitlerinin uygulanmasıdır (62–64). FDA tarafından rekombinant insan PTH'si [rhPTH (1–84)] onaylanmadan önce, konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen hipoparatiroidi hastalarında teriparatid kullanılmıştır (65). Teriparatid, rekombinant teknolojiyle üretilen bir PTH analogudur (PTH 1–34) ve genellikle osteoporoz tedavisinde günde 20 µg subkutan enjeksiyon şeklinde, en fazla 2 yıl süreyle reçete edilir (66). Kronik hipoparatiroidi tedavisinde ise, erişkinlerde dozaj günde iki kez 20 µg ile 2 yıl (61) ya da günde iki kez 40 µg ile 3 yıl (59) arasında değişmektedir. Bir sistematik derleme, hem rhPTH (1–84) hem de teriparatidin serum kalsiyum düzeylerini düzeltmede etkili olduğunu ve plaseboya kıyasla günlük kalsiyum ve aktif D vitamini takviyesi ihtiyacını anlamlı ölçüde azalttığını göstermiştir (67). Teriparatid, konvansiyonel tedaviye kıyasla idrarla kalsiyum atılımını azaltmıştır; ancak PTH 1–84 ile bu değer değişmemiştir. Teriparatid ayrıca genetik hipoparatiroidili çocuklardan oluşan bir kohortta uzun vadeli etkinlik ve güvenliliğine dair olumlu veriler sunmuştur (68). Son olarak, teriparatid tedavisinin kesilmesi, geçici olarak kalsiyum ve kalsitriol ihtiyacında artışla ilişkilendirilmiştir (69). Rekombinant insan PTH (1–84), teorik olarak hipoparatiroidi tedavisinde ömür boyu kullanılacak bir tedavi seçeneğidir. Farklı dozlarda her gün subkutan olarak uygulanır. Şimdiye kadar, 10 yıl boyunca tedavi edilen hastaların geriye dönük analizlerinden elde edilen veriler, serum kalsiyum düzeylerinde stabil bir düzelme sağlandığını

ve kalsiyum ile kalsitriol takviyesi ihtiyacında sırasıyla yaklaşık %50 ve %75 oranında azalma olduğunu göstermiştir (70). Ayrıca, yaşam kalitesinde anlamlı bir iyileşme bildirilmiştir (41).

Hem kalsiyum ve kalsitriol ile yapılan standart tedavi hem de yeni rhPTH tedavisi bazı yan etkilere sahiptir. Uzun süreli tedavi gören kişilerde kalsiyum takviyeleri gastrointestinal toleransı düşük olabilir. Ayrıca, tiazidlerin de hipokalemi ve serum ürik asit düzeylerinde artış gibi izlenmesi gereken yan etkileri vardır. rhPTH ile bildirilen olası olumsuzluklar/yan etkiler ise çoğunlukla literatürde tartışmalı olan hiperkalsiüri ile ilişkilidir (58–61, 66) ve rhPTH 1–34 ile bildirilen hipositatüri riskiyle de bağlantılıdır (71).

PTH peptidlerinin uzun dönem güvenliğiyle ilgili, özellikle kemik neoplazmı gelişimi açısından, literatürde şu ana kadar hipoparatiroidi hastalarında PTH 1–34 ve PTH 1–84 kullanımıyla osteosarkom vakası bildirilmemiştir. Ancak, PTH 1–84 ile yapılan çalışmaların takip süresi 10 yılı aşmamaktadır (38).

rhPTH(1–84) tedavisinin yüksek maliyeti, bu tedaviden fayda görebilecek hipoparatiroid hastaların belirlenmesini zorunlu kılmaktadır. Güncel kılavuzlar, rhPTH(1–84) tedavisinin yalnızca konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen, serum kalsiyum düzeyi düzensiz kontrol edilen ve sık sık hipokalsemi veya hiperkalsemi atakları yaşayan hastalara verilmesini önermektedir (59). Ayrıca, nefrolitiazis veya nefrokalsinozis, eGFR <60 mL/dakika, hiperkalsiüri ve/veya böbrek taşı riski taşıyan diğer biyokimyasal göstergeleri olan hastalar da bu tedavi için adaydır. Bunun yanı sıra, serum fosfat düzeyinin ve/veya kalsiyum-fosfat çarpımının (>55 mg²/dL² veya >4.4 mmol²/L²) yüksek olması rhPTH(1–84) tedavisinin endikasyonları arasında yer almaktadır. Son olarak, günlük 2,5 mg'dan fazla kalsiyum ve/veya 1,5 µg'dan fazla aktif vitamin D dozu gerektiren, malabsorbsiyon veya diğer gastrointestinal hastalıklarla ilişkili durumlar da potansiyel endikasyonlardır.

SONUÇ

Hipokalseminin değerlendirilmesi, klinisyenler tarafından dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Serum kalsiyum düzeylerinin düşüklüğü doğrulandıktan sonra, özgül nedenlerin tanımı ve yönetimine dikkat edilmesi gerekir. Hipokalseminin başlıca genetik ve edinsel nedenlerinin bilinmesi, buna eşlik eden klinik ve laboratuvar değerlendirmeleriyle birlikte, hipokalsemik hastaların yönetimi ve takibinde büyük önem taşır. Klinik açıdan hipokalseminin başlangıç zamanındaki farklılıklar genellikle hastalığın klinik tablosunu belirler. Akut hipokalsemi vakaları genellikle daha şiddetli belirti ve bulgularla, daha yüksek akut komplikasyon riskiyle ilişkilidir; buna karşın kronik hipokalsemi daha az belirti verir ya da belirti göstermeyebilir. Her iki durumda da tedavideki başlıca hedefler, serum kalsiyum

düzeylerini en kısa sürede yükseltmek, semptomları kontrol altına almak ve komplikasyonları önlemektir.

KAYNAKLAR

1. R.B. Payne, A.J. Little, R.B. Williams, J.R. Milner, Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum proteins. *Br. Med. J.* 4(5893), 643–646 (1973).
2. F.R. Bringhurst, D.M., Kronenberg, Bone and mineral metabolism in health and disease. In: Larry, J. (ed.) *Harrison's principles of internal medicine*, McGraw-Hill, New York, NY (*Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20 Eds)
3. F.M. Hannan, R.V. Thakker, Investigating hypocalcaemia. *Bmj* 346, f2213 (2013).
4. S. Minisola, J. Pepe, S. Piemonte, C. Cipriani, The diagnosis and management of hypercalcaemia. *Bmj* 350, h2723 (2015). <https://doi.org/10.1136/bmj.h2723>
5. F. Ferrone, J. Pepe, V.C. Danese, V. Fassino, V. Cecchetti, F. De Lucia, F. Biamonte, L. Colangelo, G. Ferrazza, E. Panzini, A. Scillitani, L. Nieddu, F. Blocki, S.D. Rao, S. Minisola, C. Cipriani, The relative influence of serum ionized calcium and 25 hydroxyvitamin D in regulating PTH secretion in healthy subjects. *Bone* 125, 200–206 (2019).
6. B.L. Clarke, E.M. Brown, M.T. Collins, H. Juppner, P. Lakatos, M.A. Levine, M.M. Mannstadt, J.P. Bilezikian, A.F. Roma nischen, R.V. Thakker, Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 101(6), 2284–2299 (2016).
7. C. Cipriani, J. Pepe, F. Biamonte, R. Manai, P. Biondi, L. Nieddu, L. Cianferotti, M.L. Brandi, S. Minisola, The epidemiology of hypoparathyroidism in Italy: an 8-year register-based study. *Cal cif. tissue Int.* 100(3), 278–285 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00223-016-0222-7>
8. E. Bove-Fenderson, M. Mannstadt, Hypocalcemic disorders. *Best practice & research. Clin. Endocrinol. Metab.* 32(5), 639–656 (2018).
9. J.J. Diez, E. Anda, J. Sastre, B. Perez Corral, C. Alvarez-Escola, L. Manjon, M. Paja, M. Sambo, P. Santiago Fernandez, C. Blanco Carrera, J.C. Galofre, E. Navarro, C. Zafon, E. Sanz, A. Oleaga, O. Bandres, S. Donnay, A. Megia, M. Picallo, C. Sanchez Rag narsson, G. Baena-Nieto, J.C.F. Garcia, B. Lecumberri, M.S. de la Vega, A.R. Romero-Lluch, P. Iglesias, Prevalence and risk factors for hypoparathyroidism following total thyroidectomy in Spain: a multicentric and nation-wide retrospective analysis. *Endocrine* 66 (2), 405–415 (2019).
10. G.L. Canu, F. Medas, A. Longheu, F. Boi, G. Docimo, E. Erdas, P.G. Calo, Correlation between iPTH Levels on the First post operative day after total thyroidectomy and permanent hypoparathyroidism: our experience. *Open Med.* 14, 437–442 (2019).
11. L. Underbjerg, T. Sikjaer, L. Mosekilde, L. Rejnmark, Cardio vascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J. Bone Miner. Res.* 28(11), 2277–2285 (2013).
12. A. Kelly, M.A. Levine, Hypocalcemia in the critically ill patient. *J. Inten. Care Med.* 28(3), 166–177 (2013).
13. M.N. Rao, D.M. Shoback, Hypocalcemia. In: K.R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, K. Dungan, A. Grossman, J.M. Hershman, G. Kaltsas, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, R. McLachlan, J.E. Morley, M. New, L. Perreault, J. Purnell, R. Rebar, F. Singer, D.L. Trencce, A. Vinik, D.P. Wilson (eds.) *Endotext*, South Dartmouth (MA) (2000)
14. D.M. Shoback, J.P. Bilezikian, A.G. Costa, D. Dempster, H. Dralle, A.A. Khan, M. Peacock, M. Raffaelli, B.C. Silva, R.V. Thakker, T. Vokes, R. Bouillon, Presentation of hypoparathyroidism: etiologies and clinical features. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 101(6), 2300–2312 (2016).
15. G. Marcucci, L. Cianferotti, M.L. Brandi, Clinical presentation and management of hypoparathyroidism. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 32(6), 927–939 (2018).

16. I.A. Hujuel, The association between serum calcium levels and Chvostek sign: a population-based study. *Neurol. Clin. Pract.* 6(4), 321–328 (2016).
17. C.P.M. Heemskerk, M. Pereboom, K. van Stralen, F.A. Berger, P. van den Bemt, A.F.M. Kuijper, R.T.M. van der Hoeven, A.K. Mantel-Teeuwisse, M.L. Becker, Risk factors for QTc interval prolongation. *Eur. J. Clin. Pharm.* 74(2), 183–191 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2381-5>
18. M. Duval, K. Bach, D. Masson, C. Guimard, P. Le Conte, D. Trewick, Is severe hypocalcemia immediately life-threatening? *Endocr. Connect* (2018).
19. J.C. Jentzer, S. Vallabhajosyula, A.K. Khanna, L.S. Chawla, L.W. Busse, K.B. Kashani, Management of refractory vasodilatory shock. *Chest* 154(2), 416–426 (2018).
20. S. Minisola, C. Cipriani, L. Colangelo, F. Biamonte, J. Pepe, Serum calcium values and refractory vasodilatory shock. *Chest* 155(1), 242 (2019).
21. P.V. Jariwala, B. Sudarshan, M.S. Aditya, L. Praveer, K.S. Chandra, Hypoparathyroidism—a cause of reversible dilated cardiomyopathy. *J. Assoc. Physicians India* 58, 500–502 (2010)
22. D.M. Mitchell, S. Regan, M.R. Cooley, K.B. Lauter, M.C. Vrla, C.B. Becker, S.A. Burnett-Bowie, M. Mannstadt, Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97(12), 4507–4514 (2012).
23. R. Nardone, F. Brigo, E. Trinka, Acute symptomatic seizures caused by electrolyte disturbances. *J. Clin. Neurol.* 12(1), 21–33 (2016).
24. P. Han, B.J. Trinidad, J. Shi, Hypocalcemia-induced seizure: demystifying the calcium paradox. *ASN Neuro.* 7(2) (2015).
25. E. Iacovelli, F. Gilio, M.L. Mascia, A. Scillitani, E. Romagnoli, F. Pichiorri, S. Fucile, S. Minisola, M. Inghilleri, Acute and chronic effects of hypercalcaemia on cortical excitability as studied by 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *J. Physiol.* 589, 1619–1626 (2011).
26. C.G. Phillips, M.T. Harnett, W. Chen, S.M. Smith, Calcium sensing receptor activation depresses synaptic transmission. *J. Neurosci.* 28(46), 12062–12070 (2008). <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4134-08.2008>
27. A.J. Aul, P.R. Fischer, J.S. O'Grady, K.C. Mara, J.A. Maxson, A. M. Meek, T.M. Petterson, T.D. Thacher, Population-based incidence of potentially life-threatening complications of hypocalcemia and the role of vitamin D deficiency. *J. Pediatr.* 211(98–104), e104 (2019).
28. G.T. Williams, M. Brown, Laryngospasm in hypoparathyroidism. *J. Laryngol. Otol.* 88(4), 369–373 (1974). <https://doi.org/10.1017/s0022215100078804>
29. C.T. Chou, B. Siegel, D. Mehta, Stridor and apnea as the initial presentation of primary hypoparathyroidism. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 80, 30–32 (2016).
30. N.E. Cusano, J.P. Bilezikian, Signs and symptoms of hypoparathyroidism. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 47(4), 759–770 (2018).
31. R. Fjaer, E. Brodtkorb, A.M. Oye, Y. Sheng, M.D. Vigeland, K.A. Kvistad, P.H. Backe, K.K. Selmer, Generalized epilepsy in a family with basal ganglia calcifications and mutations in SLC20A2 and CHRN2. *Eur. J. Med. Genet.* 58(11), 624–628 (2015).
32. S.K. Bhadada, A. Bhansali, V. Upreti, S. Subbiah, N. Khandelwal, Spectrum of neurological manifestations of idiopathic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Neurol. India* 59(4), 586–589 (2011).
33. L.S. Basser, F.C. Neale, A.W. Ireland, S. Posen, Epilepsy and electroencephalographic abnormalities in chronic surgical hypoparathyroidism. *Ann. Intern Med* 71(3), 507–515 (1969). <https://doi.org/10.7326/0003-4819-71-3-507>
34. A. Maiti, S. Chatterjee, Neuropsychiatric manifestations and their outcomes in chronic hypocalcaemia. *J. Indian Med Assoc.* 111(3), 174–177 (2013)
35. S.I. Rosenfeld, J.C. Bobrow, et al. Lens and cataracts. In: T.J. Leisenberg, G.L. Skuta, L.B. Couter (eds), *Basic and Clinical Science Course. American Academy of Ophthalmology, Section 1*, 45–69 (2004)

36. L. Underbjerg, T. Sikjaer, L. Rejnmark, Long-term complications in patients with hypoparathyroidism evaluated by biochemical findings: a case-control study. *J. Bone Miner. Res.* 33(5), 822–831 (2018).
37. G. Tabacco, A.M. Naciu, D. Maggi, A. Santonati, C. Pedone, R. Cesareo, D. Bosco, G. Gaspa, N. Napoli, P. Pozzilli, S. Manfrini, A. Palermo, Cardiovascular autonomic neuropathy as a new complication of postsurgical chronic hypoparathyroidism. *J. Bone Min. Res* 34(3), 475–481 (2019).
38. S. Velayuthan, N. Gungor, R. McVie, Hypocalcemic cardio myopathy as initial presentation of primary hypoparathyroidism. *Pediatrics Int.* 56(4), e23–25 (2014).
39. A. Avsar, A. Dogan, T. Tavli, A rare cause of reversible dilated cardiomyopathy: hypocalcemia. *Echocardiography* 21(7), 609–612 (2004). <https://doi.org/10.1111/j.0742-2822.2004.03149.x>
40. D.B. Newman, S.S. Fidahusseini, D.T. Kashiwagi, K.A. Kennel, K.B. Kashani, Z. Wang, O. Altayar, M.H. Murad, Reversible cardiac dysfunction associated with hypocalcemia: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Heart Fail. Rev.* 19(2), 199–205 (2014).
41. G. Tabacco, Y.D. Tay, N.E. Cusano, J. Williams, B. Omeragic, R. Majeed, M.G. Almonte, M.R. Rubin, J.P. Bilezikian, Quality of life in hypoparathyroidism improves with rhPTH(1-84) through out 8 years of therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 104(7), 2748–2756 (2019).
42. KDIGO, KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int.* 7 (Suppl.), 1–59 (2017).
43. P.C. Pham, P.A. Pham, S.V. Pham, P.T. Pham, P.M. Pham, P.T. Pham, Hypomagnesemia: a clinical perspective. *Int. J. Nephrol. Renovascular Dis.* 7, 219–230 (2014). <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S42054>
44. E. Tsourdi, B. Langdahl, M. Cohen-Solal, B. Aubry-Rozier, E.F. Eriksen, N. Guanabens, B. Obermayer-Pietsch, S.H. Ralston, R. Eastell, M.C. Zillikens, Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: a systematic review and position statement by ECTS. *Bone* 105, 11–17 (2017).
45. J. Everts-Graber, S. Reichenbach, H.R. Ziswiler, U. Studer, T. Lehmann, A single infusion of zoledronate in postmenopausal women following denosumab discontinuation results in partial conservation of bone mass gains. *J. Bone Miner. Res.* (2020).
46. V. Kreutle, C. Blum, C. Meier, M. Past, B. Muller, P. Schutz, K. Borm, Bisphosphonate induced hypocalcaemia-report of six cases and review of the literature. *Swiss Med. Wkly.* 144, w13979 (2014).
47. C. Thongprayoon, P. Acharya, N.R. Aeddula, A. Torres-Ortiz, T. Bathini, K. Sharma, P. Ungprasert, K. Watthanasuntorn, M.L.G. Suarez, S.A. Salim, W. Kaewput, J. Chenbhanich, M.A. Mao, W. Cheungpasitporn, Effects of denosumab on bone metabolism and bone mineral density in kidney transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Osteoporos.* 14(1), 35 (2019).
48. D.M. McDonald-McGinn, K.E. Sullivan, B. Marino, N. Philip, A. Swillen, J.A. Vorstman, E.H. Zackai, B.S. Emanuel, J.R. Vermeesch, B.E. Morrow, P.J. Scambler, A.S. Bassett, 22q11.2 deletion syndrome. *Nature reviews. Dis. Prim.* 1, 15071 (2015).
49. A. Linglart, M.A. Levine, H. Juppner, Pseudohypoparathyroidism. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 47(4), 865–888 (2018).
50. P.J. Malloy, D. Feldman, Genetic disorders and defects in vitamin D action. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 39(2), 333–346 (2010).
51. P.J. Malloy, D. Feldman, Genetic disorders and defects in vitamin D action. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 38(1), 93–106 (2012).
52. J. Fong, A. Khan, Hypocalcemia: updates in diagnosis and management for primary care. *Can. Fam. Phys. Med. de. famille canadien* 58(2), 158–162 (2012)
53. Hammond, D.A., Stojakovic, J., Kathe, N., Tran, J., Clem, O.A., Erbach, K., King, J.: Effectiveness and Safety of Magnesium Replacement in Critically Ill Patients Admitted to the Medical Intensive Care Unit in an Academic Medical Center: A Retrospective, Cohort Study. *J. Inten. Care Med.* 885066617720631 (2017).

54. S. Minisola, J. Pepe, P. Donato, E. Vigna, M. Occhiuto, F. Ferrone, F. Biamonte, V. Cecchetti, V.C. Danese, C. Sonato, B.I. P, L. Colangelo, C. Cipriani, Replenishment of vitamin D status: theoretical and practical considerations. *Hormones* 18(1), 3–5 (2019).
55. W.T. Clusin, Calcium and cardiac arrhythmias: DADs, EADs, and alternans. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 40(3), 337–375 (2003). <https://doi.org/10.1080/713609356>
56. A. Sanabria, A. Rojas, J. Arevalo, Meta-analysis of routine calcium/vitamin D3 supplementation versus serum calcium level based strategy to prevent postoperative hypocalcaemia after thyroidectomy. *Br. J. Surg.* 106(9), 1126–1137 (2019). <https://doi.org/10.1002/bjs.11216>
57. O. Edafe, C.E. Mech, S.P. Balasubramanian, Calcium, vitamin D or recombinant parathyroid hormone for managing post thyroidectomy hypoparathyroidism. *Cochrane Database Syst. Rev.* 5, CD012845 (2019).
58. J. Bollerslev, L. Rejnmark, C. Marcocci, D.M. Shoback, A. Sitges-Serra, W. van Biesen, O.M. Dekkers, European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur. J. Endocrinol.* 173(2), G1–20 (2015).
59. M.L. Brandi, J.P. Bilezikian, D. Shoback, R. Bouillon, B.L. Clarke, R.V. Thakker, A.A. Khan, J.T. Potts Jr, Management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 101(6), 2273–2283 (2016).
60. L.A. Orloff, S.M. Wiseman, V.J. Bernet, T.J. Fahey III, A.R. Shaha, M.L. Shindo, S.K. Snyder, B.C. Stack Jr, J.B. Sunwoo, M. B. Wang, American thyroid association statement on postoperative hypoparathyroidism: diagnosis, prevention, and management in adults. *Thyroid.* 28(7), 830–841 (2018). <https://doi.org/10.1089/thy.2017.0309>
61. E. Coudenys, T. Van Meerhaeghe, D. Unuane, R. Buyl, B. Bravenboer, Long-term treatment with calcitriol in postsurgical hypoparathyroidism leads to renal function decline. *Horm. Metab. Res.* 51(6), 362–366 (2019).
62. M. Mannstadt, B.L. Clarke, T. Vokes, M.L. Brandi, L. Ranganath, W.D. Fraser, P. Lakatos, L. Bajnok, R. Garceau, L. Mosekilde, H. Lagast, D. Shoback, J.P. Bilezikian, Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 1(4), 275–283 (2013).
63. K.K. Winer, C.W. Ko, J.C. Reynolds, K. Dowdy, M. Keil, D. Peterson, L.H. Gerber, C. McGarvey, G.B. Cutler Jr, Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88(9), 4214–4220 (2003).
64. K.K. Winer, N. Sinaii, J. Reynolds, D. Peterson, K. Dowdy, G.B. Cutler Jr, Long-term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: a randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95(6), 2680–2688 (2010). <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2464>
65. A. Palermo, A. Santonati, G. Tabacco, D. Bosco, A. Spada, C. Pedone, B. Raggiunti, T. Doris, D. Maggi, F. Grimaldi, S. Manfredini, F. Vescini, PTH(1-34) for surgical hypoparathyroidism: a 2-year prospective, open-label investigation of efficacy and quality of life. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 103(1), 271–280 (2018).
66. S. Minisola, C. Cipriani, G.D. Grotta, L. Colangelo, M. Occhiuto, P. Biondi, C. Sonato, E. Vigna, M. Cilli, J. Pepe, Update on the safety and efficacy of teriparatide in the treatment of osteoporosis. *Therapeutic Adv. Musculoskelet. Dis.* 11, 1759720X19877994 (2019).
67. Y. Ramakrishnan, H.C. Cocks, Impact of recombinant PTH on management of hypoparathyroidism: a systematic review. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol* 273(4), 827–835 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00405-014-3484-6>
68. Tuli, G., Buganza, R., Tessaris, D., Einaudi, S., Matarazzo, P., de Sanctis, L.: Teriparatide (rhPTH 1-34) treatment in the pediatric age: long-term efficacy and safety data in a cohort with genetic hypoparathyroidism. *Endocrine* (2019). <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02128-z>
69. R.I. Gafni, L.C. Guthrie, M.H. Kelly, B.A. Brillante, C.M. Christie, J.C. Reynolds, N.A. Yovetich, R. James, M.T. Collins, Transient increased calcium and calcitriol requirements after discontinuation of human synthetic parathyroid

- hormone 1-34 (hPTH 1-34) replacement therapy in hypoparathyroidism. *J. Bone Miner. Res.* 30(11), 2112–2118 (2015).
70. Y.D. Tay, G. Tabacco, N.E. Cusano, J. Williams, B. Omeragic, R. Majeed, M. Gomez Almonte, J.P. Bilezikian, M.R. Rubin, Ther apy of hypoparathyroidism with rhPTH(1-84): a prospective, 8 year investigation of efficacy and safety. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 104(11), 5601–5610 (2019).
71. R.I. Gafni, C.B. Langman, L.C. Guthrie, B.A. Brillante, R. James, N.A. Yovetich, A.M. Boyce, M.T. Collins, Hypocitraturia is an untoward side effect of synthetic human parathyroid hormone (hpth) 1-34 therapy in hypoparathyroidism that may increase renal morbidity. *J. Bone Min. Res* 33(10), 1741–1747 (2018). <https://doi.org/10.1002/jbmr.3480>

PRİMER HİPERPARATIROİDİ

Uzm. Dr. Gülşah ATBİNER EROĞLU

Prof. Dr. Cem HAYMANA

GİRİŞ

Primer hiperparatiroidi (PHPT), paratiroid bezlerinden otonom ve uygunsuz şekilde paratiroid hormon (PTH) salınması ile karakterize bir endokrin bozukluktur (1). PHPT en sık hiperkalsemi ile birliktelik gösterir ve klinik spektrum asemptomatik hiperkalsemiden ciddi kemik ve böbrek komplikasyonlarına kadar değişkenlik gösterir.

Primer hiperparatiroidili hastaların çoğunda tek adenomatöz (%80) veya çoklu hiperplastik (%15 ile %20) paratiroid dokusu vardır. Multiglandüler hastalık genellikle iki ve çok nadiren de üç adenom olarak kendini gösterebilir. Paratiroid karsinomu oldukça nadir olup tüm PHPT olgularının <math><1\%</math>’ini oluşturur (2).

Normal Paratiroid Fizyolojisi

Paratiroid hormon, serum kalsiyum düzeyinin düzenlenmesinde temel rol oynar. Paratiroid bezlerindeki kalsiyum-duyarlı reseptörler (calcium-sensing receptors, CaSR) aracılığıyla, serum iyonize kalsiyum konsantrasyonuna göre PTH salınımı düzenlenir (1). Düşük serum kalsiyum düzeyleri, PTH salınımını stimüle ederken; artmış serum kalsiyum konsantrasyonu, PTH salınımını inhibe eder. PTH; kemik, böbrek ve bağırsak olmak üzere üç ana hedef organ üzerinden etkisini gösterir.

Kemiklerde PTH, osteoblastlar üzerindeki reseptörleri aracılığıyla osteoklast aktivasyonunu uyarır ve kemik rezorpsiyonunu artırarak kalsiyum ve fosfat salınımını teşvik eder. Böbrekte ise distal tübüllerde kalsiyum geri emilimini artırırken, aynı zamanda fosfat atılımını artırır; ayrıca 25-hidroksivitamin D'nin 1,25-dihidroksivitamin D'ye (kalsitriol) dönüşümünü stimüle ederek aktif vitamin D üretimini destekler. Bağırsakta ise, kalsitriol aracılığıyla kalsiyum ve fosfat emilimi artırılır.

Primer Hiperparatiroidi Fizyopatolojisi

Primer hiperparatiroidi patogeneğinde, paratiroid bezlerindeki hücrel proliferasyonun artması ve CaSR ekspresyonunun azalması temel rol oynamaktadır. Çoğu vakada bir paratiroid adenomunun varlığı, hücrel düzeyde siklin D1 aşırı ekspresyonu ve MEN1 gen mutasyonları

gibi moleküler değişiklikler ile ilişkilidir (1). Bu moleküler anomaliler hücre döngüsünün kontrolsüz ilerlemesine ve otonom PTH üretimine yol açar.

Ayrıca, CaSR'nin fonksiyonel kaybı sonucu paratiroid hücreleri, serum kalsiyum düzeyinden bağımsız şekilde PTH sentezlemeye devam eder. Bu durum, serum kalsiyum düzeylerinin artmasına rağmen PTH baskılanamamasına neden olur. Bununla birlikte, oksidatif stres, hipoksi ve lokal büyüme faktörlerinin etkisiyle paratiroid hücrelerinde proliferasyonun arttığı da düşünülmektedir (3).

Paratiroid adenomları, PTH gen ekspresyonunun düzenlenmesinde bir dizi moleküler mekanizma aracılığıyla etkili olur. Adenomatöz paratiroid hücrelerinde PTH geninin transkripsiyonel aktivitesi artmıştır. Bu artış, özellikle paratiroid spesifik transkripsiyon faktörü olan GCM2'nin aşırı ekspresyonu ile ilişkilidir (1). GCM2'nin artışı, PTH gen promotör bölgesindeki transkripsiyonu aktif hale getirir ve hormon sentezinde sürekli bir artışa yol açar. Ayrıca, adenomatöz dokularda 1,25(OH)₂D₃ reseptör ekspresyonunun da azaldığı, bunun sonucunda vitamin D aracılı negatif regülasyonun etkinliğini kaybettiği gösterilmiştir. Tüm bu faktörlerin birleşmesiyle PTH gen ekspresyonu artmakta ve PHPT'ye yol açan patolojik hormon salınımı desteklenmektedir.

Klonal olarak anormal ve aşırı aktif paratiroid dokusuna bağlı olarak düzenlenemeyen PTH fonksiyonu, PHPT'nin klasik biyokimyasal özelliği olan hiperkalsemiye yol açar (4-7). Birçok hastada hiperkalsemi, genellikle normalin üst sınırının 1 mg/dL üzerinde olacak şekilde, yıllar boyunca stabil seyredebilir (8). Ancak, serum kalsiyum düzeylerinde hızlı bir artış da meydana gelebilir (9, 10). Volüm depleksiyonu, immobilizasyon veya eşlik eden hastalıklar bu hızlı artış için önemli predispozan faktörlerdir. Günümüzde anlaşıldığı üzere, PHPT hiperkalsemi olmaksızın da (normokalsemik PHPT) ortaya çıkabilir (4). Biyokimyasal açıdan daha benign görünmesine rağmen, normokalsemik PHPT de PTH'nin hedef organlarına yönelik önemli sorunlarla ilişkilidir.

PHPT'deki bu anormal patofizyolojik süreçlerin klinik sonuçları çok sayıda potansiyel komplikasyona yol açmaktadır. Artmış kemik rezorpsiyonu, distal radius ve kalça gibi kortikal kemik bölgelerinde kemik kaybına neden olur (11). Kırık riskindeki genel artış, bu belirgin kortikal etkilerin yanı sıra, trabeküler kemikteki yapısal anormalliklere de bağlıdır (12-15). Böbreklerde 1-alfa hidroksilaz enziminin aşırı stimülasyonu, gastrointestinal sistemden artmış kalsiyum emilimine bağlı olarak hiperkalsiürinin gelişiminde rol oynayan 1,25(OH)₂D üretimini artmasına yol açar. Renal kalsiyum akışının artması, bu hastalarda nefrolityazis ve nefrokalsinozis gelişimi riskini artırır (16, 17). Ayrıca, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve metabolik bozukluklar gibi hedef dışı organ tutulumu da söz konusu olabilir.

Primer Hiperparatiroidide Genetik

Sendromik ve sendromik olmayan ailesel PHPT formlarının çalışılması, paratiroid tümör gelişiminde rol oynayan genetik anormalliklerin tanımlanmasına yardımcı olmuştur. PHPT'li hastaların %10'undan fazlasında, tümör oluşumu ile ilişkilendirilmiş 10 farklı genden birinde mutasyon saptanmıştır (18, 19). Bu genlerdeki mutasyon testi günümüzde rutin olarak çoğu merkezde erişilebilir olmasa da sendromik veya sendromik olmayan PHPT formlarının tanısına yardımcı olarak hasta ve aile üyelerinin klinik yönetimini kolaylaştırmaktadır. PHPT'nin ailesel formlarının klinik özellikleri, gen ürünleri ve kalıtım paterni Tablo 1'de gösterilmiştir.

PHPT tanısının genetik testlerle doğrulanması tanı için gerekli değildir ve tanı kriteri olarak da kullanılmaz. Ancak genetik anormalliklerin ortaya konması aşağıdaki klinik yönlerden yarar sağlayabilir:

- Tanı, hiperkalsemi-çene tümörü sendromu (HPT-JT) ise, artmış paratiroid karsinom riski nedeniyle erken dönemde bilateral paratiroidektomi önerilmektedir.
- Tanı, Multipl Endokrin Neoplazi Tip 1 (MEN1) veya Tip 2 (MEN2) ise, multiglandüler hastalık varlığı nedeniyle selektif paratiroidektomi kontrendikedir; bu hastalarda bilateral boyun eksplorasyonu gereklidir.
- Genetik test sonucu ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH) saptanan hastalarda, genellikle cerrahi tedavi kontrendikedir.
- Genetik testler, risk altında olan veya olmayan aile üyelerinin belirlenmesine yardımcı olur. Bu nedenle, 30 yaş altı PHPT hastaları, öykü veya görüntüleme ile multiglandüler hastalık saptananlar, hiperkalsemi veya sendromik hastalık (MEN1, MEN2A, MEN4, HPT-JT) yks olanlar ve atipik paratiroid adenom veya paratiroid karsinomu olan hastalar için genetik danışmanlık ve değerlendirme dşnlmelidir (18-21).

PHPT'nin genetik patogenezi çoğu hastada belirsizdir fakat son yıllarda yapılan alışmalar, PHPT'nin çeşitli biçimlerinin moleküler temeli için heyecan vericidir. Sporadik paratiroid adenomlarının klonal doğası göz önüne alındığında, hücre döngüsünü düzenleyen genlerin önemli rolü olduğu düşünülmektedir (22). Bu çalışmaların en çarpıcı bulgusu, bu tümörlerde tümör başına ortalama olarak kabaca 5 ekzon mutasyonu (genetik instabiliteyi arttırdığı bilinen telomer 1 geninin [POT1] korunmasındaki bir mutasyonla ilişkili 110 mutasyonlu bir tümör hariç) olmasıdır (23). PHPT'nin gelişimine katkıda bulunduğu belgelenen bu tür iki gen, CCND1 (Siklin D1) ve MEN1 (Menin) genleridir. Paratiroid adenomlarının patogenezinde yer almasıyla keşfedilen Siklin D1/PRAD1 onkogeni, onkoloji

ve hücre döngüsü biyolojisinde geniş bir etkiye sahiptir. MEN1 geni, sporadik olduğu kadar ailesel hiperparatiroidizmde de önemli bir rol oynar ve bu genin protein ürününün işlevi aktif bir şekilde izlenmektedir (24). MEN1'deki somatik mutasyonlar sporadik adenomların %12-35'inde meydana gelirken, CCND1'in yeniden düzenlenmesi veya aşırı ekspresyonu %20-40'ında meydana gelebilir (25).

Primer Hiperparatiroidinin ailesel formlarının klinik özellikleri, gen ürünleri ve kalıtım paterni Tablo 1'de gösterilmiştir (22). MEN tip 1 sendromu tümör baskılayıcı MEN1 geni; MEN 2A sendromu proto-onkogen RET; MEN 4 sendromu CDKN1B; ailesel izole primer hiperparatiroidi (AIPHPT) MEN1 geni, CASR genindeki inaktive edici mutasyonlar ve GCM2, hiperparatiroidizm-çene tümörü sendromu paratiroid karsinomu riskinin artmasıyla ilişkili olan CDC73 geni ile ilişkilidir (26). Ek olarak Protein prune homolog 2'yi kodlayan PRUNE2 genindeki mutasyonlar da paratiroid kanserinin gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (27).

Şaşırtıcı bir şekilde, paratiroid adenomlarında CASR'yi kodlayan gende hiçbir mutasyon bulunmamıştır (22). Siklin D1'in aşırı ekspresyonunun PHPT ile sonuçlandığı deneysel modelde, CASR'nin azalmış ekspresyonu ancak hücre proliferasyonu bir süre arttırıldıktan sonra meydana gelir (28). Bu nedenle, paratiroid adenomlarında CASR'nin azalmış ekspresyonunun, tümör oluşumu sırasında meydana gelen ikincil bir yanıt olması muhtemeldir. Paratiroid hücrelerinde CASR geninin ekspresyonunun kanıtlanmış bir düzenleyicisi, gelişim düzenleyicisi olan GCM2'dir (29).

Tablo 1 PHPT'nin kalıtsal formları

Ailesel Sendrom	Klinik Manifestasyonlar	Gen (Protein)	Kalıtım Paterni
MEN 1	PHPT (%95), ön hipofiz adenomları (%30), pankreas nöroendokrin tümörleri (%40); diğer özellikler arasında adrenal adenomlar, karsinoid, lipomlar, anjiyofibromlar ve kollajenomlar yer alabilir.	MEN1 (menin)	Otozomal dominant
MEN 2A	Medüller tiroid kanseri (%90), feokromositoma (%50), PHPT (%20)	RET (proto-oncogene c-Ret)	Otozomal dominant
MEN 4	PHPT (~%80), ön hipofiz tümörleri (~%40), pankreas nöroendokrin tümörleri; diğer	CDKN1B (p27)	Otozomal dominant

	özellikler karsinoid, adrenokortikoid tümörler, tiroid tümörleri, üreme organı tümörleri ve renal anjiyomiyolipomları içerebilir.		
AIPHPT	İzole PHPT	MEN1 (menin), CASR (CASR), GCM2 (GCM motif protein 2, hGCMb olarak da)	Otozomal dominant
Hiperparatiroidi-çene tümörü sendromu	PHPT (%80), sıklıkla paratiroid karsinomu (>%15), çene tümörleri (>%30); diğer özellikler arasında böbrek anomalileri, rahim tümörleri, pankreas adenokarsinomu, testiküler mikst germ hücreleri ve Hürthle hücreli tiroid adenomları sayılabilir.	CDC73 (HRPT2 olarak da bilinir; parafibromin)	Otozomal dominant

MEN : Multiple Endokrin Neoplazi, AIPHPT: Ailesel İzole Primer Hiperparatiroidizm

Primer Hiperparatiroidi Epidemiyolojisi

Erişkin popülasyonda en sık görülen endokrin bozukluklardan biri olan PHPT'nin prevalansı %0.1–0.4 arasında değişmektedir (30). Kadınlarda, özellikle postmenopozal dönemde, erkeklere göre yaklaşık üç kat daha sık rastlanmaktadır. Tipik olarak 50–70 yaş arasında tanı konulmaktadır (26).

Hastalık, çoğu vakada asemptomatik olarak saptanmakta, semptomatik olgularda ise klasik olarak kemik (osteopeni, osteoporoz), böbrek (nefrolitiazis) ve gastrointestinal sistem (kabızlık, dispepsi) tutulumuna bağlı bulgular görülmektedir. Ayrıca kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile de ilişkilendirilmiştir (26).

Primer hiperparatiroidi sıklığında coğrafi farklılıklar da belirgindir. Örneğin, ABD ve Avrupa'da prevalans daha yüksekken, bazı Asya ve Afrika ülkelerinde bildirilen prevalans daha düşüktür. Bu durum, hem genetik farklılıklar hem de sağlık hizmetlerine erişim ve tarama politikalarındaki değişikliklerle ilişkilendirilmektedir (31).

PRİMER HİPERPARATİROİDİDE KLİNİK

Asemptomatik Hiperkalsemik Primer Hiperparatiroidi

Günümüzde biyokimyasal taramanın rutin bir uygulama haline geldiği bölgelerde, PHPT hastalarının büyük bir kısmı, altta yatan farklı bir klinik durumun araştırılması sırasında ya da tamamen rutin kontroller esnasında tesadüfen saptanan hiperkalsemi ile tanı almaktadır. Serum parathormon düzeyinin yüksek ya da normal sınırlarda bulunması durumunda, en olası tanı asemptomatik hiperkalsemik PHPT olarak kabul edilir (1).

Bu terminolojinin doğru şekilde kullanılması, özellikle hastaların değerlendirilmesi sonrasında saptanan hedef organ tutulumlarının yorumlanmasında önem arz etmektedir. Örneğin, çift enerjili X-ışını absorpsiyometri (DEXA) ile düşük kemik mineral yoğunluğunun veya ultrasonografi ile böbrek taşı varlığının tespit edilmesi, hastanın "semptomatik" olarak yeniden sınıflandırılmasını gerektirmez. Bu tür bulguların varlığı, yalnızca terminolojinin "hedef organ tutulumu olan asemptomatik PHPT" şeklinde modifiye edilmesini sağlar (1).

Dolayısıyla asemptomatik hiperkalsemik PHPT, klinik değerlendirme sonrasında hedef organ tutulumu olan veya olmayan hastalar olarak iki alt gruba ayrılabilir. Her iki grup da "asemptomatik" kategorisinde yer almaktadır; çünkü bu bireyler, klinik olarak belirgin bir hedef organ semptomatolojisi nedeniyle değil, başka bir nedenle veya rastlantısal olarak sağlık sistemine başvurmuşlardır. Bu ayırım, gerçekten klinik belirtilerle seyreden olgular için ayrılmış olan "semptomatik PHPT" teriminin korunmasına da olanak sağlamaktadır (1).

Normokalsemik Primer Hiperparatiroidi

Parathormon düzeyleri; osteoporoz, düşük kemik kütlesi veya nefrolitiazis gibi tıbbi durumların değerlendirilmesi sırasında ölçülebilmektedir. Normokalsemik primer hiperparatiroidi (NPHPT), albumine göre düzeltilmiş total ve iyonize serum kalsiyum düzeylerinin sürekli olarak normal bulunması, buna eşlik eden PTH düzeylerinin ise en az iki ardışık ölçümde, 3 ila 6 aylık bir süre boyunca yüksek saptanması ile karakterizedir (2).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, kemik mineral yoğunluğu (BMD) ölçümü için başvuran bireyler arasında NPHPT prevalansını yaklaşık %0,18 olarak bildirmiştir (2). Ancak bu hastalar sıklıkla böbrek taşı veya düşük kemik yoğunluğu nedeniyle değerlendirildikleri için, seçim yanlılığı bu tahminlerin doğruluğunu etkileyebilir. Ayrıca, sekonder hiperparatiroidizm gibi PTH yüksekliğine yol açabilecek diğer hastalıklar ve ilaç etkileri mutlaka dışlanmalıdır. Bu hastalarda 24 saatlik idrarla kalsiyum atılımı genellikle normaldir (32).

Normokalsemik primer hiperparatiroidili bireylerde, osteoporoz veya nefrolitiazis gibi iskelet veya renal sistem tutulumuna dair bulgular saptanabilmektedir. Ancak bu klinik tablonun doğal seyri tam olarak net değildir. Bunun temel nedenleri arasında, mevcut çalışmaların tanı kriterlerinde tutarsızlıklar bulunması ve olası hiperkalsemi progresyonunu değerlendirmek amacıyla düzenli takip protokollerinin kullanılmamış olması yer almaktadır (30, 33, 34).

Bu klinik durumu tanımlarken dikkat edilmesi gereken bir diğer husus, bazı çalışmaların klasik hiperkalsemik PHPT'li hastaları da kapsama olasılığıdır. Bazı çalışmalarda zaman içerisinde hastaların bir kısmında hiperkalsemi geliştiği gösterilmişken, diğerlerinde böyle bir ilerleme gözlenmemiştir. Klinik olarak, NPHPT'nin belirtileri klasik PHPT'ye benzer şekilde iskelet ve renal komplikasyonlar ile nonklasik bulguları içerebilmektedir.

Primer Hiperparatiroidide Klinik Bulgular

Primer Hiperparatiroidinin klasik semptom ve belirtileri, artmış PTH sekresyonu ve hiperkalseminin etkilerine bağlıdır. Hiperparatiroidizm ile ilişkili anormallikler nefrolitiazis ve kemik hastalığıdır. Hiperkalsemiye bağlı semptomlar arasında anoreksi, bulantı, kabızlık, polidipsi ve poliüri bulunur. PHPT'deki semptomlar mutlaka serum Ca seviyeleri ile ilişkili değildir, ancak hiperkalseminin hızlı geliştiği hastalarda daha yaygın görülmektedir (35).

Klinik paratiroid kemik hastalığı olarak da tanımlanan osteitis fibrosa sistica, artık hastaların %5'inden daha azında görülmektedir ve nefrolitiazis insidansı da son birkaç dekatta azalmıştır (8). Bununla birlikte, bazı ülkelerde PHPT'nin klasik belirtileri hala yaygındır (36, 37). Hindistan'da dört farklı coğrafi bölgeden 464 hastayı içeren bir çalışmada, PHPT'li hastaların %95'inin semptomatik olduğu ve en sık görülen semptomların kemik ağrısı (%56), böbrek taşı (%31) ve halsizlik/yorgunluk (%59) olduğu belirtilmiştir (37). PHPT'nin klinik belirtilerindeki coğrafi farklılıklar kısmen bazı ülkelerdeki D vitamini eksikliğinin daha yaygın olmasıyla açıklanabilir. D vitamini eksikliğinin yaygın olduğu ülkelerde PHPT, aşikar, şiddetli kemik ve taş hastalığı ile karakterizedir (38). D vitamini eksikliği ve hiperparatiroidizmi olan bireylerde, daha büyük adenomlar, daha yüksek PTH konsantrasyonları, artmış kemik döngüsü ve daha sık kırıklar dahil olmak üzere klinik olarak daha ciddi bir hastalık tablosu vardır (39).

Primer Hiperparatiroidide Kemik Bulguları

Primer Hiperparatiroidiye bağlı kemik hastalığının klasik görünümü osteitis fibrosa sistica'dır. Kemik ağrısı ve radyografik olarak orta falankların radial kısmında subperiosteal

kemik rezorpsiyonu, klavikuların distal kısımlarının gittikçe incilmesi, kafatasında tuz ve karabiber görünümü, kemik kistleri ve uzun kemiklerde kahverengi tümörler (Brown tümör) ile karakterizedir. Kahverengi tümörler aşırı osteoklast aktivitesinden kaynaklanır. Fibröz doku, zayıf mineralize kemik ve osteoklast birikiminden oluşur. Kahverengi renklenme hemosiderin birikiminden kaynaklanmaktadır. Osteitis fibrosa sistica şiddetli hastalığı olan hastalarda, özellikle paratiroid karsinomu olanlarda daha tipik olarak ortaya çıkar (40).

Primer hiperparatiroidili hastalarda, hem vertebral hem de vertebral olmayan bölgelerde kırık riski artmıştır (4, 12). Direkt grafiler veya DEXA ile yapılan ölçümlerde, kırık öyküsü bulunmayan hastalarda asemptomatik kırıklar saptanabilmektedir (41).

Parathormonun iskelet üzerindeki bilinen etkileriyle uyumlu olarak, DEXA ile değerlendirildiğinde kortikal kemik oranının yüksek olduğu bölgelerde, özellikle distal radiusun üçte birlik bölümünde, kemik mineral yoğunluğu (KMY) azalması daha belirgindir (11),(13). Trabeküler kemik yapısının baskın olduğu lomber omurgada ise KMY'nin genellikle daha iyi korunduğu gözlenmektedir. Buna karşın çalışmaların çoğu PHPT'li hastalarda vertebral kırık riskinin arttığını ve birçok vertebral kırığının klinik olarak sessiz olduğunu göstermektedir (24,25). On iki çalışmanın meta-analizinde, vertebral (odds ratio [OR] 3.00, 95% CI 1.41-6.37), önkol (OR 2.36, 95% CI 1.64-3.38) ve kalça (OR 1.27, 95% CI 0.97-1.66) kırık riskinde artış izlenmiştir (26). PHPT'de kalça kırığı riskindeki artış kesin değildir. İsveç'te yapılan popülasyon bazlı bir çalışma, PHPT'li kadınların kalça kırığı açısından yüksek risk altında olmadığını göstermiştir (42).

PHPT'nin kırık insidansı üzerindeki etkisi karmaşık görünmektedir ve bölgeye özgü olabilir. Bu ilişki muhtemelen bölgesel kemik yoğunluğu, kemik boyutu ve mikro yapıdaki değişikliklerden etkilenir. PHPT'de aşırı PTH, endosteal kemik rezorpsiyonuna bağlı olarak kortikal incelmeye neden olur, ancak aynı zamanda periost apozisyonunu artırarak kemik çapını arttırır. Azalan kemik yoğunluğu kırık riskini artırırken, artan kemik çapı ve korunmuş trabeküler mikromimari kırıklara karşı koruma sağlar (35).

Normokalsemik primer hiperparatiroidide aynı DEXA paterninin mevcut olup olmadığı ise henüz kesin olarak ortaya konmamıştır. Her ne kadar PHPT'de kortikal kemiğe özgü bir kaybın varlığı klasik dansitometrik bir özellik olarak tanımlansa da, farklı paternler de görülebilmektedir. Özellikle, bazı postmenopozal kadınlarda, lomber omurgada daha belirgin KMY azalması gibi çelişkili bulgular izlenebilmektedir (43). Bazen sadece distal radiusun üçte birlik bölümünde T-skorunun ≤ -2.5 olduğu olgular da bildirilmiştir.

PHPT'nin doğal seyri üzerine yapılan çalışmalarda, KMY'nin birkaç yıl boyunca stabil kalabildiği, ancak gözlem süresi 10 yılı aştığında kalça ve radius bölgelerinde anlamlı BMD kaybının ortaya çıkabileceği gösterilmiştir.

Primer Hiperparatiroidide Böbrek Fonksiyonları

Primer hiperparatiroidinin böbrek fonksiyonu üzerinde olumsuz etkiler göstermeye başladığı kreatinin klirens eşik değeri kesin olarak belirlenememiştir. Ayrıca, PHPT tanısıyla başvuran bireylerde saptanan böbrek fonksiyon bozukluğunun doğrudan hastalığın kendisine mi yoksa bağımsız faktörlere mi bağlı olduğu da net değildir. Yaygın olarak kabul edilen bir eşik değer 60 mL/dk'dır. Bu değer, esas olarak paratiroidektomi (PTX) sonrası yapılan gözlemlerden elde edilmiştir. Başarılı PTX sonrası kreatinin klirens değeri 60 mL/dk'nın altında olan hastalarda renal fonksiyonun stabilize olduğu, buna karşın cerrahi uygulanmayan hastalarda böbrek fonksiyonlarında ilerleyici bozulma gözlemlendiği bildirilmiştir (44, 45).

Nefrolitiazis veya nefrokalsinozis ile tekrarlayan üriner enfeksiyonlar ve uygulanan ürolojik girişimler de böbrek fonksiyonlarının bozulmasına katkıda bulunabilir (46). Azalmış tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ise özellikle kortikal kemik bölgelerinde olmak üzere, KMY daha büyük azalmalarla ilişkilidir (47). Bu nedenle, hafif düzeydeki eGFR düşüşleri dahi PHPT'de olumsuz renal ve iskelet etkileriyle ilişkilendirilebilir. Ayrıca, eGFR'nin daha da azalması ile birlikte PTH düzeylerinde ilave bir yükselmenin ortaya çıkıp çıkmadığı da henüz net olarak gösterilememiştir.

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kılavuzları, ardışık ölçümlerde yıllık 3 mL/dk'lık düşüşlerin 1–2 yıl içinde anlamlı kabul edilmesi gerektiğini önermektedir (48). Böbrek fonksiyonunun 60 mL/dk'nın altına düşmesi, kırık riskinde artışla ilişkilendirilmiştir (49, 50); ancak bu gözlemler PHPT hastalarına özgü değildir.

Primer Hiperparatiroidi ve Nefrolitiazis İlişkisi

Hiperkalsüri, renal taşlar için bir risk faktörüdür, ancak tek başına PHPT'li tüm hastalarda nefrolitiazis riskindeki artışı tam olarak açıklamamaktadır. Bu durum, hiperürikosüri, hipomagnezüri, hiperoksalüri, hipositatüri veya sistinüri gibi risk faktörlerinin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir (17, 51). PHPT'deki nefrolitiazisin nedeni muhtemelen çok faktörlüdür. Hiperkalsemiden kaynaklanan glomerülde filtrelenen Ca miktarındaki artış, PTH'nin Ca geri emilimini kolaylaştıran fizyolojik etkilerine rağmen hiperkalsüriye yol açabilir. PTH'nin 1,25-dihidroksivitamin (1,25(OH)₂D) sentezini arttırması nedeniyle bağırsak Ca emilimi artar. Glomerüler filtrattaki artan Ca seviyeleri için bir başka olası kaynak iskelettir.

Artan kemik rezorpsiyonu hiperkalsiüriye ve nefrolitiazise katkıda bulunabilir (52). Bununla birlikte, 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı, nefrolitiazis gelişen PHPT hastalarında, taş geliştirmeyenlere göre belirgin şekilde daha yüksektir (53),(54).

Primer hiperparatiroidili ve böbrek taşı bulunan hastaların yaklaşık üçte birinde belirgin hiperkalsiüri saptanmaktadır (54). Bu bulgular temel alınarak hiperkalsiüri eşik değerinin kadınlar için >250 mg/gün, erkekler için ise >300 mg/gün olarak tanımlanması önerilmektedir (1). Her ne kadar hiperkalsiüri PHPT’de taş riskini büyük ölçüde açıklıyor gibi görünse de, özellikle belirgin hiperkalsiüri göstermeyen taş hastalarında, başka taş risk faktörlerinin de değerlendirilmesi gerektiği açıktır. Bu nedenle, PHPT’li ve böbrek taşı bulunan tüm hastalarda daha kapsamlı bir metabolik değerlendirme yapılması uygun bir yaklaşımdır. Ayrıca, her böbrek taşı olgusunda PHPT’nin tek başına etiyolojik faktör olmayabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (55) ve PHPT tanısı alan hastalarda renal görüntüleme (spiral bilgisayarlı tomografi (BT), ultrasonografi veya üriner sistem grafisi) yapılması önerilmektedir (1).

Primer Hiperparatiroidi ve Nöropsikiyatrik Bulgular

Primer hiperparatiroidinin en sık görülen, ancak klasik olmayan belirtilerinden biri nörokognitif ve nöropsikiyatrik işlevlerle ilişkilidir. Şiddetli hiperkalsemi ile seyreden semptomatik PHPT olgularında mental durum değişikliklerinin görülebileceği konusunda şüphe bulunmamaktadır (56). Ancak, serum kalsiyum düzeylerinin belirgin şekilde yüksek olmadığı durumlarda daha hafif nörokognitif belirtilerin doğrudan PHPT ile ilişkili olup olmadığı konusu belirsizliğini korumaktadır.

Primer hiperparatiroidili hastalarda nöropsikiyatrik semptomlar genel popülasyona göre daha yaygın görünmektedir (57). En sık görülen şikayetler güçsüzlük ve kolay yorulmadır (58). Klasik PHPT’de tip II kas liflerinin atrofisi ile karakterize bir nöromusküler sendrom görülür. Bu sendrom kolay yorulma, simetrik proksimal kas güçsüzlüğü ve kas atrofisinden oluşur. Klinik ve elektromiyografik özellikleri paratiroid cerrahisinden sonra geri döner. Hastalığın günümüzde yaygın olan daha hafif, daha az semptomatik formunda bu bozukluk nadiren görülür (59).

Çoğu uzman bilişsel veya psikiyatrik semptomları paratiroidektomi için tek endikasyon olarak kabul etmemektedir. Bunun nedenleri arasında randomize kontrollü çalışmalarda tersine çevrilebilirliğin açıkça gösterilememesi, hangi hastaların iyileşebileceğinin tahmin edilememesi ve net bir mekanizmanın olmaması sayılabilir (60).

Primer Hiperparatiroidide Kardiyovasküler Bulgular

Primer hiperparatiroidi; hipertansiyon, aritmi, ventriküler hipertrofi, vasküler ve valvüler kalsifikasyon dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olabilir (61). PHPT'de hafif hiperkalsemik bireylerde genel ve kardiyovasküler mortalite azalırken, serum kalsiyumu en yüksek çeyrekte olanlarda kardiyovasküler mortalitenin arttığı belirtilmektedir (62). Asemptomatik PHPT'de çalışmalar sınırlı olmakla birlikte mortalitede herhangi bir artış gösterilmemiştir (62).

Primer hiperparatiroidili hastalarda, hatta hafif hastalığı olanlarda bile hipertansiyon yaygındır (63). Hipertansiyon, PHPT tedavisi ile düzelmediğinden, multipl MEN olmayanlarda bu ilişkinin nedeni belirsizdir. Hem Ca hem de PTH'nin bağımsız olarak koroner kalp hastalığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (64). PHPT'de koroner arter hastalığı mevcut olduğunda, büyük olasılıkla hastalığın kendisinden ziyade geleneksel risk faktörlerine bağlıdır.

Gözlemsel çalışmalarda PHPT ile sol ventrikül hipertrofisi ve diyastolik disfonksiyon arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir (65, 66). Bir metaanalizde, paratiroidektominin sol ventrikül kütlelerinde bir azalma ile ilişkili olduğu ve ameliyat öncesi daha yüksek PTH seviyelerinin daha büyük bir kardiyovasküler fayda öngördüğü gösterilmiştir (67). Çelişkili veriler göz önüne alındığında, çoğu uzman kardiyovasküler hastalığı paratiroidektomi için bir endikasyon olarak görmemektedir. PHPT tanısı konan hastalarda rutin kardiyovasküler değerlendirmeyi destekleyecek veri yoktur.

Primer Hiperparatiroidi ve Gastrointestinal Bulgular

Semptomatik PHPT'de görülen klasik gastrointestinal bulgular arasında abdominal ağrı, kabızlık, bulantı, kusma, peptik ülser hastalığı, safra taşları ve pankreatit yer almaktadır. Ancak daha sık rastlanan PHPT formları olan asemptomatik PHPT ve NPHPT olgularında mevcut veriler, gastrointestinal bulguların hastalıkla doğrudan ilişkili olduğunu desteklememektedir (1). Bu durumun istisnası ise, MEN1 sendromu ve Zollinger-Ellison sendromu olan hastalardır. Bu hastalıklarda gastrointestinal semptomlar yaygın görülmekte ve altta yatan patofizyolojik mekanizmalarla doğrudan ilişkilendirilebilmektedir (18). PHPT tedavisinin Zollinger-Ellison sendromlu hastalara fayda sağladığı bildirilmiştir (68). Buna rağmen, mevcut öneriler Zollinger-Ellison sendromunun bir arada bulunmasının paratiroidektomi için yeterli endikasyon oluşturmadığını, çünkü medikal tedavinin çok başarılı olduğunu belirtmektedir (68).

PRİMER HİPERPARATİROİDİ TANISI

Primer hiperparatiroidi tanısı biyokimyasal analizler temelinde konur. Tanı için gerekli temel tetkikler şunlardır:

Serum Total Kalsiyum: PHPT'de serum total kalsiyum düzeyi yüksektir. Total serum Ca konsantrasyonunun, başlıca Ca bağlayıcı protein olan albümindeki herhangi bir anormalliği yansıtacak şekilde düzenlenmesi gerekir. Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL) = Total kalsiyum + [0.8 × (4 - serum albümin)] olacak şekilde ölçüm yapılır. Tanı koydurucu hiperkalsemi genellikle 10.5 mg/dL'nin üzerindedir.

Serum Parathormon (PTH): Yüksek veya normalin üst sınırında bulunur. Hiperkalsemi varlığında normal PTH bile "uygunsuz" olarak kabul edilir.

Serum fosfor (P): PHPT'de PTH'nin renal fosfatürik etkisi nedeniyle hipofosfatemi sık görülür. Fosfor düzeyleri genellikle düşük ya da düşük-normal aralıklardadır.

25-Hidroksivitamin D: D vitamini eksikliği, PTH düzeylerini yükseltebileceği için ayırıcı tanıda mutlaka değerlendirilmelidir. Düşük 25(OH)D düzeyi, sekonder hiperparatiroidiyle primer hiperparatiroidiyi ayırt etmeyi zorlaştırabilir. PHPT tanısı için 25(OH)D düzeyi ≥ 20 ng/mL olması tercih edilir.

24 Saatlik İdrar Kalsiyumu: PHPT ile familial hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH) ayırımında 24 saatlik idrarla kalsiyum atılımı kritik önemdedir. PHPT'de genellikle idrar kalsiyumu >200 mg/24 saat iken, FHH'de <100 mg/24 saat olarak saptanır.

AMELİYAT ÖNCESİ GÖRÜNTÜLEME

Primer hiperparatiroidide, tanı laboratuvar temelli olup, görüntüleme yöntemleri tanıdan çok cerrahi lokalizasyon amacıyla kullanılmaktadır. Cerrahi planlama için hiperfonksiyonel paratiroid dokusunun anatomik yerleşiminin belirlenmesi, minimal invaziv paratiroidektomi gibi hedefe yönelik yaklaşımlar açısından kritik öneme sahiptir. Ancak görüntüleme yöntemlerinin duyarlılıkları farklılık gösterebilir ve hiçbir modalite tek başına %100 doğruluk sağlamaz (60).

Boyun Ultrasonografi

Boyun ultrasonografisi, PHPT'de ilk basamak görüntüleme yöntemi olup, yaygın olarak kullanılır. Paratiroid adenomları tipik olarak hipoekoik, düzgün sınırlı, oval yapılar şeklinde tiroid loblarının postero inferiorunda izlenir. Yüzeysel, tiroid komşuluğundaki lezyonlar için yüksek sensitivite (~70–80%) gösterse de, ektopik yerleşimli bezlerde (mediasten, retroözofagus vb.) sensitivitesi düşüktür (69).

Avantajları: Radyasyon içermemesi, kolay ulaşılabilirlik, tiroid patolojilerinin eşzamanlı değerlendirilmesi

Sınırlılıklar: Operatöre bağımlılık, derin yerleşimli ya da retrosternal adenomların saptanamaması

99mTc-Sestamibi Sintigrafisi

Teknesyum-99m sestamibi (MIBI) paratiroid sintigrafisi, paratiroid adenomlarının lokalizasyonunda en sık başvurulan nükleer tıp yöntemidir. Paratiroid dokusu mitokondri açısından zengin olduğu için radyoaktif işaretli sestamibi tiroid dokusundan daha uzun süre tutar. Bu fark, erken ve geç faz görüntüleme ile saptanır.

- Duyarlılık tek adenom varlığında %80–90 civarındadır; multiglandüler hastalıkta duyarlılığı düşer.
- USG ile birlikte kullanıldığında cerrahi başarıyı belirgin artırır (70).

Dört Fazlı Kontrastlı Bilgisayarlı Tomografi

Dört fazlı bilgisayarlı tomografi (4D-BT), paratiroid adenomlarının yüksek çözünürlüklü kontrastlı görüntülemesinde kullanılır. Adını zamana bağlı olarak elde edilen dört faz (non-kontrast, arteriyel, venöz ve geç faz) görüntüden alır. Adenomlar başlangıçta kontrastsız bir çalışma, ardından boyun ile mediastende arteriyel ve venöz kontrastlanma sırasında kontrast madde gösterilmesi ile tanıya gidilir. Hem USG hem MIBI negatif ise, bu aşamada 4D-BT yarar sağlayabilir.

- Avantaj: Yüzeysel olmayan ya da ektopik yerleşimli adenomların saptanmasında üstünlük sağlar.
- Dezavantajları: Yüksek radyasyon dozu ve kontrast nefropati riskidir (71).

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MR), özellikle iyonize radyasyonun kontrendike olduğu durumlarda (gebelik, çocukluk dönemi gibi) tercih edilen bir alternatiftir. Paratiroid lezyonları genellikle T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens görülür. Ancak sensitivitesi 4D-BT'ye kıyasla daha düşüktür.

- Avantaj: Yumuşak doku kontrastı, radyasyonsuz görüntüleme
- Dezavantaj: Ektopik bezlerde sınırlı duyarlılık, maliyet ve erişilebilirlik sorunları

Pozitron Emisyon Tomografisi Görüntüleme

Pozitron emisyon tomografisi (PET/BT) genellikle tekrarlayan veya persistan PHPT vakalarında, diğer görüntüleme yöntemleriyle lokalize edilemeyen bezlerin tespiti amacıyla kullanılır. Özellikle 18F-Fluorocholine (FCH) PET/BT, son yıllarda paratiroid lokalizasyonunda umut vaat eden bir yöntem haline gelmiştir. Duyarlılığı, sestamibi-negatif olgularda bile %85'in üzerindedir.

- Avantaj: Ektopik ve multiglandüler hastalıkta yüksek başarı
- Dezavantaj: Yüksek maliyet, sınırlı erişim, radyasyon dozu (8,9)

PRİMER HİPERPARATİROİDİDE TEDAVİ

Primer hiperparatiroidi, çoğu olguda cerrahi tedavi ile kür sağlanabilen bir endokrin hastalıktır. Tedavi yaklaşımı, hastanın semptom durumu, yaş, biyokimyasal parametreler ve eşlik eden komplikasyonlara göre şekillendirilir. Asemptomatik bireylerde izlem ya da medikal tedavi seçenekleri gündeme gelirken, belirli kriterleri karşılayan hastalarda cerrahi önerilir.

Cerrahi Tedavi

Cerrahi, PHPT için tek küratif tedavi seçeneğidir. Başarılı bir paratiroidektomi sonrası normokalsemi oranı %95'lerin üzerindedir. Cerrahi sırasında hedef, hiperfonksiyonel bezin eksizyonudur; bu bez genellikle tek bir adenomdur. Ancak yaklaşık %10–15 olguda multiglandüler hastalık söz konusudur.

Asemptomatik hastalar ise cerrahi tedavi endikasyonları varlığında değerlendirilmelidir. Paratiroidektomiyle biyokimyasal bulgular ve KMY'de düşüş düzelmekle birlikte, PHPT'li her hastaya cerrahi tedavi uygulanmamaktadır. Asemptomatik vakalarda cerrahi tedavi endikasyonları aranmalıdır.

Asemptomatik PHPT'li hastalarda aşağıdaki kriterlerin en az birinin varlığında operasyon düşünülmelidir (22):

A. Serum kalsiyumu normalin üst sınırının >1 mg/dL üzerinde olanlar.

B. İskelet tutulumu olanlar:

- a. Vertebral grafi veya diğer görüntüleme yöntemleri ile kırık veya,
- b. Herhangi bir bölgede T-skoru ile KMY $\leq -2,5$ olanlar.

C. Böbrek tutulumu olanlar:

- a. eGFR veya kreatinin klirensi <60 mL/dak olanlar veya
- b. Röntgen, ultrason veya diğer görüntüleme yöntemleri ile nefrokalsinoz veya nefrolitiazisi olanlar veya

c. Üriner kalsiyum atılımı: hiperkalsiüri (kadınlarda >250 mg/gün, erkeklerde >300 mg/gün).

D. Yaş <50 olanlar

Medikal Tedavi

Primer hiperparatiroidi hastalarında, asemptomatik ya da hafif semptomlu olgularda cerrahi dışı yaklaşımlar değerlendirilebilir. Paratiroidektomi, kür sağlayan tek tedavi yöntemi olmakla birlikte, bazı hasta gruplarında medikal tedavi bir alternatif olarak kullanılabilir.

Medikal tedavi, aşağıdaki hasta gruplarında düşünülmelidir (1):

- Ciddi komorbiditeler nedeniyle cerrahi riski yüksek olan hastalar
- Cerrahi reddeden hastalar
- Başarısız cerrahi müdahale geçirenler ve tekrarlayan hastalığı olanlar
- Minimal semptomatik ya da asemptomatik hastalar
- Yaşlı ve kırılabilir bireyler
- Paratiroidektomi kriterlerini karşılamayan hastalar
 - Serum kalsiyum <1 mg/dL üst sınırın üzerinde
 - T skorları > -2.5
 - Böbrek fonksiyonu normal ve hiperkalsiüri yok

Medikal Tedavi Seçenekleri

Kalsimimetikler (Cinacalcet)

Kalsiyum-duyarlı reseptör agonistidir; paratiroid hücrelerinde CaSR'ye bağlanarak PTH salınımını azaltır. Cerrahiye uygun olmayan veya cerrahi istemeyen ve serum kalsiyumu belirgin yüksek olan hastalarda tercih edilir. Serum kalsiyum düzeylerini normale yaklaştırabilir ancak KMY'yi artırmaz. Kemik mineral yoğunluğunu arttırmak için bifosfonat verilebilir ve birlikte kullanılabilir. Genellikle 30 mg/gün ile başlanır ve serum kalsiyum düzeylerine göre titre edilir (72).

Bifosfonatlar (Alendronat, Risedronat, Zoledronik Asit)

Osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek kemik mineral yoğunluğunu artırır. Osteopeni veya osteoporozu olan PHPT hastalarında önerilir. KMY'yi özellikle lomber vertebra ve femur boynunda artırır; serum kalsiyumunu genellikle etkilemez (73)

Denosumab

Denosumab, RANK ligandını (RANKL) inhibe eden bir monoklonal antikordur. Osteoklast aktivitesini baskılayarak kemik rezorpsiyonunu azaltır ve böylece KMY'yi artırır. Osteoporoz tedavisinde onaylı bir ilaç olan denosumab, PHPT'nin özellikle kemik yönünden belirgin etkili olduğu olgularda bir seçenek olarak öne çıkmaktadır.

Yapılan çalışmalarda yaşlı postmenopozal primer hiperparatiroidisi olan kadın hastalarda vertebra, total kalça ve distal radius kemik mineral yoğunluğunda anlamlı düzelme görülmüştür (8). Cerrahi düşünülmeyen olgularda denosumab tedavisi de bir seçenek olabilir.

Konservatif İzlem

Paratiroidektomi küratif olsa da, belirli hastalarda konservatif izlem (aktif takip) bir yönetim stratejisi olabilir. Bu yaklaşım özellikle:

- Cerrahi kriterlerini karşılamayan asemptomatik hastalarda,
- Cerrahi istemeyen hastalarda,
- Cerrahi riski yüksek bireylerde tercih edilir.

Kılavuzlar konservatif olarak izlem yapılacak PHPT'li hastalar için yıllık iyonize kalsiyum, PTH düzeyi ve periyodik aralıklarla DEXA ölçümü önermektedir (22). Konservatif izlem, multidisipliner ve düzenli kontrol gerektirir; hastalığın ilerleyebileceği, komplikasyon gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GE, Marcocci C, Minisola S, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2293-314.
2. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16033.
3. Osteoporoz AA. Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 15. Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara. 2020:119-28.
4. El-Hajj Fuleihan G, Chakhtoura M, Cipriani C, Eastell R, Karonova T, Liu JM, et al. Classical and Nonclassical Manifestations of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2330-50.
5. Reiss M, Santoro V, de Jonge RR, Vellucci VF. Transfer of chromosome 18 into human head and neck squamous carcinoma cells: evidence for tumor suppression by Smad4/DPC4. *Cell Growth Differ.* 1997;8(4):407-15.
6. Singh P, Bhadada SK, Dahiya D, Arya AK, Saikia UN, Sachdeva N, et al. Reduced Calcium Sensing Receptor (CaSR) Expression Is Epigenetically Deregulated in Parathyroid Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(9):3015-24.
7. Corbetta S, Mantovani G, Lania A, Borgato S, Vicentini L, Beretta E, et al. Calcium-sensing receptor expression and signalling in human parathyroid adenomas and primary hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;52(3):339-48.
8. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):3993-4004.
9. Mihai R, Sitges-Serra A. Multigland primary hyperparathyroidism--frequently considered, seldom encountered. *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400(8):863-6.

10. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: a clinical review. *Am J Med.* 2015;128(3):239-45.
11. Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, Dempster DW, Feldman F, Seldin D, et al. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 1989;4(3):283-91.
12. Khosla S, Melton J, 3rd. Fracture risk in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2002;17 Suppl 2:N103-7.
13. Lewiecki EM, Miller PD. Skeletal effects of primary hyperparathyroidism: bone mineral density and fracture risk. *J Clin Densitom.* 2013;16(1):28-32.
14. Muñoz-Torres M, Manzanares Córdova R, García-Martín A, Avilés-Pérez MD, Nieto Serrano R, Andújar-Vera F, et al. Usefulness of Trabecular Bone Score (TBS) to Identify Bone Fragility in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2019;22(2):162-70.
15. Stein EM, Silva BC, Boutroy S, Zhou B, Wang J, Udesky J, et al. Primary hyperparathyroidism is associated with abnormal cortical and trabecular microstructure and reduced bone stiffness in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2013;28(5):1029-40.
16. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):351-65.
17. Ejlsmark-Svensson H, Bislev LS, Rolighed L, Sikjaer T, Rejnmark L. Predictors of Renal Function and Calcifications in Primary Hyperparathyroidism: A Nested Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(9):3574-83.
18. Minisola S, Arnold A, Belaya Z, Brandi ML, Clarke BL, Hannan FM, et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Genetics of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022;37(11):2315-29.
19. Marini F, Cianferotti L, Giusti F, Brandi ML. Molecular genetics in primary hyperparathyroidism: the role of genetic tests in differential diagnosis, disease prevention strategy, and therapeutic planning. A 2017 update. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2017;14(1):60-70.
20. Cetani F, Pardi E, Marcocci C. Parathyroid Carcinoma. *Front Horm Res.* 2019;51:63-76.
21. Cetani F, Marcocci C, Torregrossa L, Pardi E. Atypical parathyroid adenomas: challenging lesions in the differential diagnosis of endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26(7):R441-r64.
22. ÇAKIR B. Paratiroid Hastalıkları: Akademisyen Kitabevi; 2023.
23. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology*: Elsevier Health Sciences; 2015.
24. Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA, Marcocci C, Silverberg SJ, Potts JT. *The parathyroids: basic and clinical concepts*: academic Press; 2014.
25. Costa-Guda J, Arnold A. Genetic and epigenetic changes in sporadic endocrine tumors: parathyroid tumors. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;386(1-2):46-54.
26. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(2):115-25.
27. Costa-Guda J. Commentary: Next-Generation Sequence Analysis of Parathyroid Carcinoma. *J Endocr Soc.* 2019;3(3):560-2.
28. Mallya SM, Gallagher JJ, Wild YK, Kifor O, Costa-Guda J, Saucier K, et al. Abnormal parathyroid cell proliferation precedes biochemical abnormalities in a mouse model of primary hyperparathyroidism. *Mol Endocrinol.* 2005;19(10):2603-9.
29. Mizobuchi M, Ritter CS, Krits I, Slatopolsky E, Sicard G, Brown AJ. Calcium-sensing receptor expression is regulated by glial cells missing-2 in human parathyroid cells. *J Bone Miner Res.* 2009;24(7):1173-9.
30. 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.* 2013;98(3):1122-9.
31. Yu N, Donnan PT, Flynn RW, Murphy MJ, Smith D, Rudman A, et al. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;73(1):30-4.

32. Silverberg SJ, Bilezikian JP. "Incipient" Primary Hyperparathyroidism: A "Forme Fruste" of an Old Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(11):5348-52.
33. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom*. 2013;16(1):33-9.
34. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3001-5.
35. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med*. 2005;257(1):6-17.
36. Sun B, Guo B, Wu B, Kang J, Deng X, Zhang Z, et al. Characteristics, management, and outcome of primary hyperparathyroidism at a single clinical center from 2005 to 2016. *Osteoporos Int*. 2018;29(3):635-42.
37. Bhadada SK, Arya AK, Mukhopadhyay S, Khadgawat R, Sukumar S, Lodha S, et al. Primary hyperparathyroidism: insights from the Indian PHPT registry. *J Bone Miner Metab*. 2018;36(2):238-45.
38. Bilezikian JP, Meng X, Shi Y, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism in women: a tale of two cities--New York and Beijing. *Int J Fertil Womens Med*. 2000;45(2):158-65.
39. Rao DS, Honasoge M, Divine GW, Phillips ER, Lee MW, Ansari MR, et al. Effect of vitamin D nutrition on parathyroid adenoma weight: pathogenetic and clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(3):1054-8.
40. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(6):2036-40.
41. 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*. 2009;94(7):2306-12.
42. Larsson K, Ljunghall S, Krusemo UB, Naessén T, Lindh E, Persson I. The risk of hip fractures in patients with primary hyperparathyroidism: a population-based cohort study with a follow-up of 19 years. *J Intern Med*. 1993;234(6):585-93.
43. Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, Shane E, Siris E, Staron RB, et al. Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(3):729-34.
44. Tassone F, Guarnieri A, Castellano E, Baffoni C, Attanasio R, Borretta G. Parathyroidectomy Halts the Deterioration of Renal Function in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(8):3069-73.
45. Tay YK, Khoo J, Chandran M. Surgery or no surgery: What works best for the kidneys in primary hyperparathyroidism? A study in a multi-ethnic Asian population. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20(1):55-61.
46. Agrawal K, Arya AK, Sood A, Kumari P, Singh P, Sapara M, et al. A detailed appraisal of renal manifestations in primary hyperparathyroidism from Indian PHPT registry: Before and after curative parathyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;94(3):371-6.
47. Gianotti L, Tassone F, Cesario F, Pia A, Razzore P, Magro G, et al. A slight decrease in renal function further impairs bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):3011-6.
48. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):825-30.
49. Dukas L, Schacht E, Stähelin HB. In elderly men and women treated for osteoporosis a low creatinine clearance of <65 ml/min is a risk factor for falls and fractures. *Osteoporos Int*. 2005;16(12):1683-90.
50. Nickolas TL, McMahon DJ, Shane E. Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(11):3223-32.
51. Eyre KS, Lewis F, Cui H, Grout E, Mihai R, Turney BW, et al. Utility of blood tests in screening for metabolic disorders in kidney stone disease. *BJU Int*. 2021;127(5):538-43.
52. Pak CY, Nicar MJ, Peterson R, Zerwekh JE, Snyder W. A lack of unique pathophysiologic background for nephrolithiasis of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;53(3):536-42.
53. Odvina CV, Sakhaee K, Heller HJ, Peterson RD, Poindexter JR, Padalino PK, et al. Biochemical characterization of primary hyperparathyroidism with and without kidney stones. *Urol Res*. 2007;35(3):123-8.

54. Castellano E, Attanasio R, Latina A, Visconti GL, Cassibba S, Borretta G. Nephrolithiasis In Primary Hyperparathyroidism: A Comparison Between Silent And Symptomatic Patients. *Endocr Pract.* 2017;23(2):157-62.
55. Curhan GC, Taylor EN. 24-h uric acid excretion and the risk of kidney stones. *Kidney Int.* 2008;73(4):489-96.
56. Ramakant P, Verma AK, Chand G, Mishra A, Agarwal G, Agarwal A, et al. Salutary effect of parathyroidectomy on neuropsychiatric symptoms in patients with primary hyperparathyroidism: evaluation using PAS and SF-36v2 scoring systems. *J Postgrad Med.* 2011;57(2):96-101.
57. McAllion SJ, Paterson CR. Psychiatric morbidity in primary hyperparathyroidism. *Postgrad Med J.* 1989;65(767):628-31.
58. Chiodini I, Cairolì E, Palmieri S, Pepe J, Walker MD. Non classical complications of primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(6):805-20.
59. Turken SA, Cafferty M, Silverberg SJ, De La Cruz L, Cimino C, Lange DJ, et al. Neuromuscular involvement in mild, asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 1989;87(5):553-7.
60. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3561-9.
61. Iwata S, Walker MD, Di Tullio MR, Hyodo E, Jin Z, Liu R, et al. Aortic valve calcification in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(1):132-7.
62. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Grant CS, Hodgson SF, O'Fallon WM, et al. Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: a population-based study. *Am J Med.* 1998;104(2):115-22.
63. Lind L, Hvarfner A, Palmér M, Grimelius L, Akerström G, Ljunghall S. Hypertension in primary hyperparathyroidism in relation to histopathology. *Eur J Surg.* 1991;157(8):457-9.
64. Lind L, Skarfors E, Berglund L, Lithell H, Ljunghall S. Serum calcium: a new, independent, prospective risk factor for myocardial infarction in middle-aged men followed for 18 years. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(8):967-73.
65. Stefenelli T, Abela C, Frank H, Koller-Strametz J, Globits S, Bergler-Klein J, et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(1):106-12.
66. Piovesan A, Molineri N, Casasso F, Emmolo I, Ugliengo G, Cesario F, et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50(3):321-8.
67. McMahon DJ, Carrelli A, Palmeri N, Zhang C, DiTullio M, Silverberg SJ, et al. Effect of Parathyroidectomy Upon Left Ventricular Mass in Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4399-407.
68. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5658-71.
69. Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(6):1706-15.
70. Kunstman JW, Kirsch JD, Mahajan A, Udelsman R. Clinical review: Parathyroid localization and implications for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):902-12.
71. Stack BC, Jr., Bimston DN, Bodenner DL, Brett EM, Dralle H, Orloff LA, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Disease State Clinical Review: Postoperative Hypoparathyroidism--Definitions And Management. *Endocr Pract.* 2015;21(6):674-85.
72. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):135-41.
73. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2003;349(13):1207-15.

SEKONDER VE TERSİYER HİPERPARATİROİDİ

Uzm. Dr. Ayşenur ÇIRAK GÜRSOY

Prof. Dr. Neşe ERSÖZ GÜLÇELİK

SEKONDER HİPERPARATİROİDİZM

GİRİŞ

Paratiroid bezinden salgılanan parathormon (PTH) kalsiyum–fosfor homeostazının sağlanmasında önemli bir rol oynar. İyonize kalsiyumdaki minimal bir değişiklik, paratiroid hücrelerinde bulunan kalsiyum algılayan reseptörler (CaSR) tarafından algılanır ve PTH salgılanmasını düzenler (1).

Sekonder hiperparatiroidi (SHPT), D vitamini eksikliği, hiperfosfatemi ve hipokalsemi gibi nedenlere bağlı olarak PTH sekresyonundaki artıştır. Artan PTH, böbrek, bağırsak ve kemik üzerine etki ederek aktif D vitamini sentezini indükler, serum kalsiyum düzeyini artırır. SHPT'nin dünya genelindeki en sık nedeni kronik böbrek yetmezliğidir. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) sürecinde, böbreğin tübüler ve glomerüler hasarı nedeniyle kalsiyum–fosfor mineral dengesinin kontrolü bozulur. Fosforun vücuttan uzaklaştırılmaması ve aktif D vitamini sentezlenememesi nedeniyle hipokalsemi gelişir. Hipokalsemi; PTH sentez ve sekresyonunu uyarır ve hiperparatiroidi oluşur. PTH sentezi, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) azaldıkça artış gösterir. SHPT; GFR >80 ml/dk/1,73 m² olan hastalarda %12 civarında görülürken GFR <60 ml/dk/1,73 m² olan hastalarda yaklaşık %60 oranında görülmektedir (2). İkinci en sık neden D vitamini eksikliğidir. Dünya nüfusunun %50'si vitamin D eksikliğinden etkilenmektedir (3). Etiyolojide D vitamini eksikliğinin dışlanması için serum 25-OH D vitamini düzeyinin >30 ng/mL olması önerilmektedir (4). SHPT'nin diğer nedenleri arasında; Çölyak hastalığı, yağ malabsorbsiyonuyla giden pankreatik hastalıklar, obezite cerrahisi, osteomalazi, lityum kullanımı ve pseudohipoparatiroidi sayılabilir.

Pek çok çalışmada SHPT'nin kemik yapım-yıkım döngüsü bozukluklarının yanı sıra kardiyovasküler hasar ve vasküler kalsifikasyonlara da yol açtığı gösterilmiştir (5). Bu nedenle SHPT'nin yönetimi hem mortalite hem morbidite açısından çok önemlidir. Son yıllarda keşfedilen fibroblast büyüme faktörü-23 (FGF-23) ve Klotho, bu karmaşık metabolik bozukluğa ilişkin yeni bakış açıları kazanmamızı sağlamıştır. Öncelikle SHPT patogenezinde yer alan faktörler incelenecektir.

PATOGENEZ

Kalsiyum ve Kalsiyum Algılayıcı Reseptör “CaSR”

Hücre dışı kalsiyum konsantrasyonu, PTH salgılanmasını regüle eden asıl faktördür. Bu regülasyon CaSR'nin ekstraselüler kalsiyumu doğru algılamasıyla sağlanmaktadır. Fizyolojik şartlarda CaSR tarafından algılanan kalsiyum yüksekliği paratiroid hücrelerinin PTH salgısını yaklaşık %50 oranında azaltır ve PTH-Ca eğrisi sağa kayar (6). Sekonder hiperparatiroidide kalsiyum düşme eğilimindedir. Bunun nedenleri arasında kalsitriol düzeyinin düşük olmasına bağlı intestinal kalsiyum emiliminin azalması, PTH'nin kalsiyumu yükseltici etkisine kemiklerde direnç gelişmesi ve yüksek serum fosfor seviyelerine bağlı CaHPO₄ komplekslerinin dokularda çökmesi sayılabilir. Bu mekanizmalar sonucunda oluşan hipokalsemi PTH sentezini artırır.

Hem hiperparatiroidi hem de KBY sürecinde artan üremik toksinler nedeniyle CaSR'nin ekspresyonu azalmıştır. CaSR ekspresyonunun azaldığı paratiroid glandında PTH salgılama kapasitesi ve hücrel proliferasyon artar (7). Bu durumda PTH salgılanmasının baskılanması için daha yüksek düzeyde kalsiyum gereksinimi doğar yani PTH-Ca eğrisi sola kayar (8).

CaSR'yi, aktif D vitamini olan kalsitriol, diyetle alınan fosfor, paratiroid glandının oluşması için gerekli olan “glial cell missing-2” adlı transkripsiyon faktörü ve kalsimimetikler regüle eder. Bir çalışmada, KBY sürecinde SHPT gelişen ve paratiroidektomi yapılan hastalarda, kalsimimetik kullanma öyküsü olan hastaların paratiroid bezlerindeki CaSR biyosentezinin kalsimimetik kullanmayanlara göre daha fazla olduğu saptanmıştır (9).

Kalsitriol ve Vitamin D Reseptörü

Aktif D vitamini olan kalsitriol paratiroid fonksiyonun en önemli negatif düzenleyicilerinden biridir. Etkisini vitamin D reseptör (VDR) ve retinoik asit kompleksine bağlanarak gösterir (10). Çalışmalarda, kalsitriolün hücre döngüsü düzenleyicisi c-myc için transkripsiyon faktörlerinin baskılanması (11), dönüştürücü büyüme faktörü- α 'nın (TGF- α) inhibe edilmesi ve hücre döngüsünün bir inhibitörü olarak p21'in indüklenmesi yoluyla paratiroid hücre çoğalmasını azalttığı gösterilmiştir (12). Bu mekanizmalar nedeniyle, aktif D vitaminindeki azalmanın paratiroid dokuda proliferasyona neden olduğu bilinmektedir. Bu yolaklara ek olarak düşük kalsitriol ve kalsiyum düzeyleri, paratiroid hücrelerde VDR ekspresyonunda azalmaya neden olmaktadır. VDR'deki bu azalmanın SHPT'nin difüz hiperplaziden nodüler hiperplaziye ilerlemesi yani progrese olmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (10,12).

Kronik böbrek yetmezliğine bağlı SHPT olan hastalarda VDR gen polimorfizmi gösterilmiştir. Hem KBY olan hem de renal transplantasyon yapılmış hastalarda bb gen polimorfizmi bulunmaktayken düşük dereceli SHPT olanlarda BB ve Bb gen polimorfizmi tespit edilmiştir. Bu polimorfizm hastalığın transplantasyon öncesi ve sonrası şiddetini etkilemektedir (13).

Fosfor Retansiyonu

Hiperfosfatemi SHPT'nin etyopatogenezinde rol alan en önemli nedendir. Fosfor birikimi, kronik böbrek yetmezliğinin erken evrelerinde başlamaktadır. Renal yolla atılamayan fosfor, doğrudan paratiroid dokuyu uyararak hem PTH sekresyonunu hem de hücre proliferasyonunu artırır (14). Bu doğrudan etkiye ek olarak fosfor, proksimal tübülde yer alan 1α -hidroksilazı inhibe etmektedir. Aktif D vitamini seviyesindeki düşme PTH sekresyonunun artmasına katkı sağlamaktadır.

Bazı hayvan modellerinde, normal ve bozulmuş renal fonksiyon gösteren deneklerde diyetle yüksek fosfor alımının paratiroid hücre proliferasyonunu doğrudan uyardığı gösterilmiştir (15).

FGF-23 ve Klotho

Son yıllarda kromozom 12'de bulunan Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23) geninin keşfi SHPT patogenezinin aydınlatılmasına büyük fayda sağlamıştır (16). FGF-23, osteositlerden sentezlenen bir proteindir. Asıl görevi fosfor seviyesinin kontrolüdür. Bu kontrolü, proksimal renal tübülden fosfor geri emilimini ve bağırsaklardan kalsiyum emilimini azaltarak sağlar. Ayrıca 1α -hidroksilaz aktivitesini inhibe eder ve aktif D vitamini oluşamaz. FGF-23'ün sentezi vitamin D, fosfor, PTH ve kalsiyum ile kontrol edilir. Bu uyarının mekanizması net olarak bilinmemektedir (17).

FGF-23'ün etkisini gösterebilmesi için transmembran protein olan α -Klotho'ya ihtiyaç vardır. α -Klotho esas olarak böbreklerden sentezlenmekle birlikte daha az düzeyde paratiroid dokuda da bulunur. KBY sürecinde artan fosfor nedeniyle FGF-23- α -Klotho kompleksinin oluşumu indüklenir ve fosfatürik etki sağlanır. GFR'deki düşüşle birlikte; FGF-23'ün hem sentezi artar hem de renal ekskresyonu azalır sonuçta serum düzeyi artmış olur. Ancak GFR'deki azalmayla birlikte α -Klotho'nun renal sentezi de azalır, FGF-23- α -Klotho kompleks oluşumu sekteye uğrar (18). Bu nedenle KBY'nin erken evrelerinde bulunan fosfatürik etkiye karşı direnç oluşur ve fosfor kontrolü giderek zorlaşır. Tüm bunların yanı sıra; α -Klotho temelde

ilk olarak yaşlanma engelleyici bir molekül olarak tanınmıştır. Artmış ekspresyonunun yumuşak doku kalsifikasyonunu azalttığı gösterilmiştir (19).

Diğer Faktörler

Son yıllarda, SHPT patogenezi ile ilişkili yeni faktörler üzerinde çalışılmaktadır. Bunlar arasında rapamisin hedefi aracılığıyla sinyal iletimi (20) ve parathormon sentezinde transkripsiyon sonrası düzenlemeyle ilişkili mikroRNA ümit verici moleküllerdir (21).

KLİNİK

Sekonder hiperparatiroidi sürecinde öncelikle kas ve kemikler etkilenmekle birlikte yumuşak doku ile ciltte de hasar meydana gelebilir. Kemik üzerindeki asıl etki; kemiğin mineralizasyonu ve remodellingin bozulmasıdır. Yüksek PTH, artmış kemik yapım-yıkım döngüsünden sorumludur. Yeterince mineralize olamamış kemik yapısı nedeniyle zaman içerisinde kemik kırılabilirliği artar. Hastalarda kemik ağrısı sık bir bulgudur. Genelde sinsiz olup, vücut pozisyonunu değiştirmekle ağrıya olur. Lomber ve pelvik bölgeler ile bacaklarda ağrı ve deformiteler meydana gelebilir (22). SHPT sürecinde oluşan kalsifikasyonlar arter duvarlarını, periartiküler dokuyu, deriyi, kornea ve konjonktivayı etkiler. Bu nedenle kas güçsüzlüğünden, kırmızı göz sendromundan ve kaşıntıdan sorumludurlar. Kalsifikasyonlar kalpte, aort ve mitral kapaklarda, miyokarda da meydana gelebilir. İskemi, sol ventrikül disfonksiyonu, konjestif kalp yetmezliği, aritmi ve ölüm gibi artmış kardiyovasküler olaylara yol açabilir (23, 24). Daha nadiren visseral metastatik kalsifikasyonlar da görülebilir. Kalsiflaksi, arteriyel obstrüksiyondan kaynaklanan cilt ülserasyonu ve ekstremitelerin deri nekrozu olarak kliniğe yansır (25). Yüksek kalsiyum, PTH ve fosfor seviyeleri nedeniyle oluşur. Kalsiflakside, şiddetli intimal hiperplazi ile küçük arteriol ve venüllerin kalsifikasyonu söz konusudur. Tabloya eklenen trombozlar ağrılı cilt nekrozuna yol açabilir. İskemi nedeniyle artan enfeksiyon ve sepsis riski, morbidite ve mortaliteyi artırır (26). Sekonder hiperparatiroidizmdeki diğer belirtiler arasında iştahsızlık, psikiyatrik ve nörolojik semptomlar görülebilir.

TANI

Sekonder hiperparatiroidi düşünülen hastaların tanısında klinik ve laboratuvar sonuçlarının birlikte değerlendirilmesi önerilir. Değerlendirme yapılırken, serum PTH, kalsiyum, fosfor, D vitamini düzeyleri ve böbrek fonksiyonunun laboratuvar değerleri göz önüne alınmalıdır. Primer ve sekonder hiperparatiroidinin ayırımı genellikle yüksek veya düşük kalsiyum seviyelerine göre yapılmaktadır.

Kronik böbrek hastalığı olan hastaların çoğunda düşük veya normal kalsiyum düzeyi bulunmaktadır. Normal renal fonksiyonları olan sekonder hiperparatiroidili hastalarda PTH etkisiyle fosfor seviyeleri düşük görülebilirken KBY hastalarında olmayabilir. KBY erken dönemlerinde de yüksek fosfor seviyeleri görülebilir. Bu hastalarda kemik mineral bozukluklarının görülebilmesi ve kas-iskelet sisteminin etkilenebilmesi nedeniyle Kidney Disease for Improving Global Outcomes (KDIGO) 2017; patolojik kırıkların değerlendirilmesi için kemik mineral bozukluğu olan diyaliz hastalarında kemik mineral ölçümünün yapılmasını önermektedir (27). KBY zemininde gelişen sekonder hiperparatiroidizmde bir grup kemik mineral bozukluğu “renal osteodistrofi” başlığı altında tanımlanmıştır. Renal osteodistrofide bazı çarpıcı radyolojik özellikler vardır. Osteoskleroz, özellikle aksiyel iskelette artmış kemik yoğunluğunu ifade eder ancak kemik yapısal olarak zayıftır ve stres kırıklarına eğilimlidir. SHPT’de osteosklerozun en tipik özelliği omurgada “Rugger Jersey” (vertebralarda ardışık sklerotik-lüsen-sklerotik görünüm) işaretidir (28).

Osteomalazi, yeni oluşan osteoidin zayıf mineralizasyonu nedeniyle kemikteki yumuşamayı ifade eder. Görüntülerde osteomalazik kısımda radyolüsen kaybı görülebilir. Sekonder hiperparatiroidizmde görülen Brown tümör, artmış osteoklastik aktivite ve fibroblast proliferasyonuna bağlı olarak ortaya çıkan litik kemik lezyonudur. Radyografide iyi sınırlı hipodens bir lezyon olarak kendini gösterir. Genellikle eller, ayaklar, yüz kemikleri ve kafatasında oluşur. Brown tümör, kemik mineral bozukluğunun son evreye geldiğini işaret eder ve bazı başka kemik tümörleri ile karışabilmektedir (29). Osteitis fibrosa cystica, düz grafide özellikle distal falanksalar, klavikula, distal ulna ve kafatasında subperiostal rezorbsiyon, erozyon olarak görülmektedir. Ayrıca uzun kemiklerde kortikal incelme, kemik kisti ve trabeküler kemikte yoğunlaşma da görülebilir (28).

TEDAVİ

Sekonder hiperparatiroidide son yıllarda medikal tedavinin başarısı artmıştır. Medikal tedavilerin yeterli olmadığı, ilaçların yan etkileri nedeniyle kullanılmadığı, tedaviye yönelik ajana erişimin mümkün olmadığı durumlarda cerrahi tedavi gündeme gelmektedir (30).

Medikal Tedaviler

Fosforun Kontrolü

Sekonder hiperparatiroidinin tedavisinde en önemli nokta, anormal kalsiyum–fosfor metabolizmasının kontrolüdür. Burada kalsiyum ve fosfor normal aralıkta tutulurken; beraberinde parathormon ve vitamin D’nin de kontrol edilmesi kritiktir. İlk basamak gazlı

içecekler, et ve peynir gibi fosfor açısından zengin yiyeceklerin diyetle kısıtlanmasıdır. Bu kısıtlama, beraberinde malnütrisyon riskini taşımaktadır. Bu nedenle fosfor kısıtlamasının yanı sıra fosfat bağlayıcılar da kullanılmaktadır. Fosfat bağlayıcılar arasında kalsiyum içeren kalsiyum karbonat ile kalsiyum içermeyen sevelamer hidroklorür, sevelamer karbonat ve lantan karbonat bulunur (31). Kalsiyum içeren fosfat bağlayıcıların vasküler ve yumuşak doku kalsifikasyonunu artırdığı bilinmektedir. Kalsiyum içermeyen fosfat bağlayıcıların daha yüksek sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (32). SHPT’de ilk ve en yaygın tercih edilen ajan sevelamerdir. Sevelamer, kan fosfor konsantrasyonunu hızla düşürerek paratiroid hücre proliferasyonunu engeller ve PTH seviyelerini azaltır. Bununla birlikte kusma ve karın ağrısı gibi yan etkileri nedeniyle hasta uyumu düşüktür (33).

Kalsiyum içermeyen ve oral yeni bir fosfor bağlayıcı olan PA21, polinükleer demir hidroksit, sakkaroz ve nişastadan oluşur. Hiperfosfatemiye etkili bir şekilde azaltır, PTH seviyelerini önemli ölçüde düşürdüğü gösterilmiştir. SHPT için potent bir ajan olup gelecekte hiperfosfatemi tedavisinde öncelikle tercih edilen molekül haline geleceği öngörülmektedir (34).

Vitamin D ve Analogları

D vitamini eksikliği yetersiz kalsiyum emilimine yol açarak PTH sekresyonunda artışa neden olabilir. Bu nedenle, D vitamini ve analogları SHPT'yi D vitamini eksikliğini düzelterek tedavi eder. D vitamini analoglarının kronik böbrek hastalığında kullanımının PTH seviyelerini düşürdüğü ve inflamasyonu azalttığı bilinmektedir. Buna ek olarak, tübulo-interstisyel fibrozisin azalması, endotel fonksiyonunun iyileşmesi, renin-anjiyotensin sisteminin inhibisyonu ve vasküler kalsifikasyonun önlenmesi gibi olumlu etkileri de vardır. Tüm bu etkiler sonucunda KBY hastalarında D vitamini analoglarının kullanılmasının; kardiyovasküler nedenlerle hastaneye yatışların azalması ve mortalitenin iyileşmesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (35).

Sıklıkla kullanılan ilaçlar kalsitriol, parikalsitriol ve al fakalsidoldür. Kalsitriol, intestinal kalsiyum absorpsiyonunu artırır. Ayrıca osteoklastların inhibisyonunu ve osteoblastların aktivasyonunu sağlayarak kemik metabolizmasını iyileştirir. SHPT’de hem oral hem de intravenöz kullanımı mevcuttur (36). Kalsitriol, PTH seviyesini azaltmada al fakalsidole göre daha etkindir ancak hiperkalsemi ve hiperfosfatemi gibi yan etkilere yol açabilmektedir. Parikalsitriol, kalsiyum ve fosfor seviyelerini etkilemeden PTH salgısını önemli ölçüde azaltan seçici bir D vitamini reseptör aktivatörüdür (37). Nadiren hiperkalsemi ve hiperfosfatemi

meydana gelse bile bu yan etkilerin görülme sıklığı kalsitriolden daha azdır. Bu nedenle, gelecekte SHPT için en uygun D vitamini analogu olabileceği düşünülmektedir.

DP001 (2MD), kemik ve paratiroid bezleri için yüksek seçiciliğe sahip oral, yeni selektif D vitamini analogudur. D vitamini reseptörlerine bağlanır ve PTH senteziyle salgılanmasını engeller. Mevcut aktif D vitamini analoglarından daha güvenlidir çünkü hedef dokulara hızla ve yaygın bir şekilde dağılır. Uzun bir yarı ömre sahiptir. Bu nedenle, gelecekte daha geniş bir uygulama alanına sahip olması muhtemeldir (38).

Kalsimimetikler

Kalsimimetikler, paratiroid bezindeki CaSR duyarlılığını artıran ve PTH üretiminin azalmasını sağlayan ajanlardır. Sinakalset, en yaygın kullanılan kalsimimetiktir. Diyalize giren SHPT'li hastalarda sinakalsetin uzun süreli kullanımı, yüksek kemik dönüşümünü azaltır ve kemik mineralizasyonunu iyileştirir (39). Ek olarak fragilite kırıklarını azaltır. Ayrıca, sinakalset SHPT'nin kardiyovasküler komplikasyonlarını azalttığı için mortaliteyi düşürür (40). Sinakalsetin önemli yan etkileri arasında bulantı, hipokalsemi, QT uzaması, aritmi, kalp yetmezliğinin ağırlaşması ve konvülsiyonlar sayılabilir. Etelkalsetid, mide bulantısı ve kusmaya neden olmadan hemodiyalizdeki hastalarda PTH seviyelerini sinakalsetten daha etkili bir şekilde azaltan başka bir kalsimimetik ajandır (41).

Cerrahi Tedavi

SHPT'de medikal tedaviler yaygın kullanılmakla birlikte cerrahi tedavi de bir seçenektir. Kimlerin ameliyata verilmesi gerektiği halen tartışmalıdır. KDIGO rehberine göre, medikal tedaviye cevap vermeyen, dirençli hiperparatiroidisi olan hastalara paratiroidektomi önerilmelidir (27). Medikal tedaviye direnç olması, patolojik kırıklar, yoğun kemik ağrısı, yoğun kaşıntı, kognitif bozukluk, kalsifilaksi, eritropoetin tedavisine dirençli anemi, şiddetli hiperkalsemi ($Ca > 10.2$ mg/dL) veya şiddetli hiperfosfatemi ($P > 5.5$ mg/dL), kardiyomyopati ve işlevsel renal grefti olup ilerleyici hiperkalsemi saptanan hastalarda da cerrahi seçenek düşünülebilir (31). Literatürde SHPT'nin cerrahi tedavisinde 4 farklı yaklaşım bildirilmiştir:

1. Subtotal paratiroidektomi ve servikal timektomi (Subtotal PTX); burada üç buçuk paratiroid bezi çıkarılır ve yarım bez yerinde bırakılır.
2. Total paratiroidektomi ile birlikte paratiroid ototransplantasyonu ve bilateral servikal timektomi (TPTX+AT+BCT)
3. Ototransplantasyonsuz ve timektomisiz total paratiroidektomi (TPTX)

4. Ototransplantasyonsuz total paratiroidektomi ve bilateral servikal timektomi (TPTX+BCT); PTH sentezi tamamiyle ortadan kalkar.

Ameliyat sonrası dönemde geçici veya kalıcı rekürren sinir felci, devam eden hiperparatiroidi veya aç kemik sendromu gibi komplikasyonlar gelişebilir.

TERSİYER HİPERPARATİRODİZM

Tersiyer hiperparatiroidizm (THPT) genellikle uzun süreli PTH hipersekresyonu sonrasında meydana gelir. Uzun yıllardır hemodiyalize giren hastalarda veya renal transplantasyon sonrası gelişir (42). Genellikle renal transplantasyon sonrası devam eden PTH yüksekliği için kullanılan bir terminolojidir. Bazı çalışmalarda, başarılı nakil yapılmış bir greft varlığında bile hastalarda uzun vadede yüksek PTH düzeyleri saptanmıştır (43,44). Renal nakilden önce yüksek PTH seviyesine sahip hastaların uzun süreli kalıcı hiperparatiroidi yaşama olasılığı yüksektir (45).

THPT etiyopatogenezinde rol oynayan mekanizmalar SHPT ile benzerdir. KBY hastalarında yüksek fosfat, düşük kalsitriol ve hipokalsemi nedeniyle paratiroid hücre büyümesinin uzun süreli uyarılması durumu, nodüler hiperplaziye neden olur. Nodüler paratiroid bezleri devam eden uyarıcılar nedeniyle otonomi kazanarak PTH'yi aşırı salgılamaya devam eder. Bu durumda, yükselmiş serum kalsiyum seviyeleri bile PTH salgılanmasını önleyemez. Aktif D vitamini veya kalsimimetik tedavileri genellikle başarısız olur (42,46). Tersiyer hiperparatiroidide SHPT'den farklı olarak normal veya yüksek kalsiyum düzeyi mevcuttur. THPT'de dört bezin de tümüyle etkilenip hiperplaziye uğramış olması bu durumun ayırt edici özelliğidir. Bu duruma ek olarak; hiperplazinin monoklonal proliferasyon yoluyla gelişmiş olması da THPT için spesifik bulgudur. Monoklonal proliferasyonun nedeni tam bilinmemekle beraber; nodüler alanlarda VDR kaybı üzerinde durulmaktadır. Ön planda azalan VDR nedeniyle kalsitriolün PTH salgılanmasını inhibe edemediği ve dokuda proliferasyonun arttığı düşünülmektedir (47).

Nakil sonrası dönemde THPT etiyopatogenezinde rol oynayan diğer bir neden 25-hidroksivitamin D eksikliğidir. 25-OH-D vitamin eksikliğinin olası nedenleri; güneş ışığı maruziyetinin azalması, yoğun ve yüksek faktörlü güneş koruyucu kremlerin kullanılması, greftin kısmi veya total rejeksiyonu, steroidler başta olmak üzere immünsüpresif ilaçların kullanımı, metabolik sendrom ve obezitedir. Nakil sonrası erken dönemde, hastaların yaklaşık %80'inde ciddi 1,25-OH₂-D eksikliği gözlemlenmiştir (48). Bu dönemde, serum FGF-23 seviyesi ile 1,25-OH₂-D seviyesinin negatif ilişkili olduğu, nakil sonrası fizyolojik olarak artan

FGF-23'ün kalsitriol sentezini baskıladığı gösterilmiştir. Nakilden 9-12 ay sonrasında yalnızca işlevsel grefte sahip olan hastalarda kalsitriol düzeylerinin normale geldiği izlenmiştir (49).

THPT'nin tek tedavisi cerrahidir. Cerrahi uygulanamayacak vakalarda ise radyofrekans ablasyon yöntemi bir seçenek olarak değerlendirilebilir. Ciddi hiperkalsemisi olan PTH yüksek vakalarda transplantasyon hazırlık sürecinde cerrahi yapılması uygun olacaktır. Cerrahinin en net endikasyonu uzun süreli ve kalıcı hiperkalsemi gelişmesidir ($Ca > 11.5$ mg/dL) (50). Normokalsemi varlığında bile; sürekli normalin üst sınırının 2 - 9 katı üzerinde saptanan PTH düzeyleri (tek bir ölçümden ziyade bir sürekliliğin olması), paratiroidektomiye akla getirmelidir. Cerrahi sonrasında paratiroid kitlesi ve hücre sayısı azalır ve serum kalsiyum düzeyi normalize olur. Renal transplantasyon geçirmiş hastalarda hafif hiperkalsemi veya PTH yüksekliği, transplantasyon sonrası 12 aya kadar devam ettiğinden, paratiroid cerrahisi kararı vermeden önce serum kalsiyum, fosfor ve D vitamini homeostazının sağlanması için 1 yıl süre tanınmalıdır. Ek olarak, transplantasyon sonrası erken dönemde hipofosfatemide beklenen bir durumdur ve hiperkalsemi varlığında dikkatle replase edilmelidir. THPT'de cerrahi endikasyonları 2017 KDIGO klavuzuna göre şunlardır (27):

1. Nakil sonrası 3. ayda serum kalsiyum değerinin 11.5 mg/dL, birinci yılda 10.2 mg/dL'nin üzerinde olması
2. Hastanın hiperparatiroidizm ve hiperkalsemi ilişkili semptomunun olması (yaygın kaşıntı, yorgunluk, peptik ülser, mental değişiklik, renal taş öyküsü, vb)
3. Ciddi kemik ağrısı, osteoporoz veya patolojik kemik fraktürü olması

Hiperkalsemi ile ilişkili yüksek morbidite ve mortalite oranları nedeniyle, tedavinin temel amacı ameliyattan sonra normokalsemi elde etmektir. Postoperatif izole PTH yüksekliği tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmemelidir. Operasyon sırasında bezler çıkarıldıktan en az 10 dakika sonra ölçülen PTH düzeyinin %50'den fazla düşmesi operasyonun başarılı olduğu anlamına gelir. Makroskopik olarak anormal ve büyümüş görülen tüm paratiroid bezlerinin çıkarılması ikincil hedef olmalıdır. Cerrahi olarak farklı yaklaşımlar bulunmakla birlikte, total paratiroidektomi ile birlikte paratiroid dokunun ototransplantasyonunda daha düşük nüks oranları ve serum kalsiyum-fosfor seviyelerinde daha erken normalleşme olduğunu gösterilmiştir (51).

KAYNAKLAR

1. Piergiorgio M, Carlo MA.(2019). Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. Brandi ML (ed): Parathyroid Disorders. Focusing on Unmet Needs (2019, vol 51, pp 91–108). Front Horm Res. Karger, Basel

2. Tsai, Shin-Hwa, et al. "Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: A narrative review focus on therapeutic strategy." *Clinical Medicine* (2024): 100238.
3. Bouillon R, Norman AW, Lips P. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(19):1980–1
4. Brandenburg, Vincent, and Markus Ketteler. "Vitamin D and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: a critical appraisal of the past, present, and the future." *Nutrients* 14.15 (2022): 3009.
5. Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, Yarlagadda S, Weiner DE, Gutiérrez OM, Bansal V, Rosas SE, Nigwekar S, Yee J, Kramer H. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis*, 2017;70(6):737-751.
6. Brown EM. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:572–81.
7. Canadillas S, Canalejo A, Santamaria R et al. Calcium-sensing receptor expression and parathyroid hormone secretion in hyperplastic parathyroid glands from humans. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2190–7.
8. Portillo MR, Rodríguez-Ortiz ME. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, diagnosis, preventive and therapeutic strategies. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017;18(1):79–95.
9. Breitwieser GE. Pharmacoperones and the calcium sensing receptor: exogenous and endogenous regulators. *Pharmacol Res* 2014;83:30–7.
10. Janoušek, Jiří, et al. "Vitamin D: sources, physiological role, biokinetics, deficiency, therapeutic use, toxicity, and overview of analytical methods for detection of vitamin D and its metabolites." *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 59.8 (2022): 517-554.
11. Kremer R, Bolivar I, Goltzman D et al. Influence of calcium and 1,25-dihydroxycholecalciferol on proliferation and proto-oncogene expression in primary cultures of bovine parathyroid cells. *Endocrinology* 1989;125:935–41.
12. Cozzolino M, Lu Y, Finch J et al. p21WAF1 and TGF- α mediate parathyroid growth arrest by vitamin D and high calcium. *Kidney Int* 2001;60:2109–17.
13. Messa P, Sindici C, Cannella G, Miotti V, Risaliti A, Gropuzzo M, Di Loreto PL, Bresadola F, Mioni G: Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int*, 1998;54:1704–1713.
14. Portillo MR, Rodríguez-Ortiz ME. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, diagnosis, preventive and therapeutic strategies. *Rev Endocr Metab Disord*, 2017;18(1):79–95.
15. Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N et al. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, and vitamin D. *J Clin Invest* 1995;96:1786–93.
16. Elias RM, Dalboni MA, Coelho AC, Moysés RM: CKD-MBD: from the pathogenesis to the identification and development of potential novel therapeutic targets. *Curr Osteoporos Rep*. 2018, 16:693-702
17. Meir T, Durlacher K, Pan Z, Amir G, Richards WG, Silver J, Naveh-Many T: Parathyroid hormone activates the orphan nuclear receptor Nurr1 to induce FGF23 transcription. *Kidney Int*. 2014, 86:1106-15.
18. Larsson T, et al. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int*, 2003;64:2272–9.
19. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al.: Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997, 390:45-51.
20. Volovelsky O, Cohen G, Kenig A et al. Phosphorylation of ribosomal protein S6 mediates mammalian target of rapamycin complex 1-induced parathyroid cell proliferation in secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:1091–101.9
21. Shilo V, Silver J, Naveh-Many T. Micro-RNAs in the parathyroid: a new portal in understanding secondary hyperparathyroidism. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2016;25:271–7.

22. Gonzalez EA, Martin KJ. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 875-85.
23. Wilkieson TJ, Rahman MO, Gangji AS, Voss M, Ingram AJ, Ranganath N, Goldsmith CH, Kotsamanes CZ, Crowther MA, Rabbat CG, Clase CM. Coronary artery calcification, cardiovascular events, and death: a prospective cohort study of incident patients on hemodialysis. *Can J Kidney Health Dis.* 2015;2:29
24. Llach F, Fernández E. Overview of renal bone disease: causes of treatment failure, clinical observations, the changing pattern of bone lesions, and future therapeutic approach. *Kidney Int Suppl.* 2003;87:S113–9.
25. Oprisiu R, Hottelart C, Ghitsu S, Said S, Westeel PF, Morinière P, el Esper N, Pruna A, Fournier A. Renal osteodystrophy (1): invasive and non-invasive diagnosis of its pathologic varieties. *Nephrologie.* 2000;21(5):229–37.
26. El-Kishawi AM, El-Nahas AM. Renal osteodystrophy: review of the disease and its treatment. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2006;17(3):373–82.
27. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl (2011).* 2017;7(1):1-59.
28. Lacativa PG, Franco FM, Pimentel JR, Patrício Filho PJ, Gonçalves MD, Farias ML. Prevalence of radiological findings among cases of severe secondary hyperparathyroidism. *Sao Paulo Med J.* 2009;127(2):71–7.
29. Chew FS, Huang-Hellinger F. Brown tumor. *AJR Am J Roentgenol.* 1993;160(4):752.
30. Palmer SC, Nistor I, Craig JC et al. Cinacalcet in patients with chronic kidney disease: A cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med.* 2013;10 e1001436. VE Neagoe RM, Muresan M, Voidazan S et al. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplant in secondary hyperparathyroidism: a single-centre prospective cohort of 43 patients. *Endokrynol Pol.* 2016;67:202- 9.
31. Saliba, Wissam, and Boutros El-Haddad. "Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment." *The Journal of the American Board of Family Medicine* 22.5 (2009): 574-581.
32. Phosphate-Binding Agents in Adults With CKD: A Network Meta-analysis of Randomized Trials Palmer, Suetonia C. et al. *American Journal of Kidney Diseases*, Volume 68, Issue 5, 691 – 702.
33. Lai T, Frugoli A, Barrows B, Salehpour M. Sevelamer carbonate crystal-induced colitis. *Case Rep Gastrointest Med (2020)* 2020:4646732.
34. Yaguchi A, Tatemichi S, Takeda H, Kobayashi M. PA21, a novel phosphate binder, improves renal osteodystrophy in rats with chronic renal failure. *PLoS One (2017)* 12(7):e0180430.
35. Gravellone L, Rizzo MA, Martina V, Mezzina N, Regalia A, Gallieni M. Vitamin D receptor activators and clinical outcomes in chronic kidney disease. *Int J Nephrol.* 2011;2011:419–524.
36. Thadhani RI, Rosen S, Ofsthun NJ, Usvyat LA, Dalrymple LS, Maddux FW, et al. Conversion from intravenous vitamin d analogs to oral calcitriol in patients receiving maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol (2020)* 15(3):384–91.
37. Rauscher S, Lafrance JP, Pichette V, Bell RZ, Desforges K, Lepage L, et al. Conversion of oral alfacalcidol to oral calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic hemodialysis patients. *Int Urol Nephrol (2017)* 49 (2):325–8.
38. Pandey R, Zella JB, Zhu JG, Plum LA, Clagett-Dame M, Blaser WJ, et al. Pharmacokinetics of a new oral vitamin d receptor activator (2-Methylene-19-Nor- (20S)-1a,25-Dihydroxyvitamin D(3)) in patients with chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. *Drugs R D (2017)* 17(4):597–605.
39. Behets GJ, Spasovski G, Sterling LR, Goodman WG, Spiegel DM, De Broe ME, D'Haese PC: Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2015, 87:846-56.
40. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, et al.: Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2012, 367:2482-94.

41. Cozzolino M, Galassi A, Conte F, Mangano M, Di Lullo L, Bellasi A. Treatment of secondary hyperparathyroidism: the clinical utility of etelcalcetide. *Ther Clin Risk Manag.* 2017;13:679-689.
42. Hirai T, Nakashima A, Takasugi N, et al. Association of nodular hyperplasia with resistance to cinacalcet therapy for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2010; 14:577-582.
43. Evenepoel P, Meijers BK, de Jonge H, et al. Recovery of hyperphosphatemia and renal phosphorus wasting one year after successful renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1829-1836.
44. Muirhead N, Zaltman JS, Gill JS, et al. Hypercalcemia in renal transplant patients: prevalence and management in Canadian transplant practice. *Clin Transplant* 2014; 28:161-165.
45. Dewberry LC, Tata S, Graves S, et al. Predictors of tertiary hyperparathyroidism: Who will benefit from parathyroidectomy? *Surgery* 2014; 156:1631-1637.
46. Okada M, Tominaga Y, Izumi K, et al. Tertiary hyperparathyroidism resistant to cinacalcet treatment. *Ther Apher Dial* 2011; 15:33-37
47. Kilgo M, Pirsch J, Warner T, et al. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: surgical strategy. *Surgery* 1998; 124:677.
48. Yin, Saifu, et al. "Prevalence of vitamin D deficiency and impact on clinical outcomes after kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis." *Nutrition Reviews* 80.4 (2022): 950-961
49. Edmonston, Daniel, and Myles Wolf. "FGF23 at the crossroads of phosphate, iron economy and erythropoiesis." *Nature Reviews Nephrology* 16.1 (2020): 7-19.
50. Tang JA, Friedman J, Hwang MS, et al. Parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism: A systematic review. *Am J Otolaryngol* 2017; 38:630-635. 31)
51. Dream, Sophie, et al. "The American association of endocrine surgeons guidelines for the definitive surgical management of secondary and tertiary renal hyperparathyroidism." *Annals of surgery* 276.3 (2022): e141-e176.

HİPOPARATİROİDİ

Uzm. Dr. Gülşah ATBİNER EROĞLU

Prof. Dr. Şafak AKIN

GİRİŞ

Paratiroid bezleri, endokrin sisteminin çok küçük bezleridir, normalde yaklaşık 25g ağırlığındadır ve tipik olarak tiroid bezinin yanında ve arkasında yer alırlar. Çoğu bireyde dört paratiroid bezi vardır, ancak nadiren görüntüleme veya ameliyat sırasında ek boyun veya ektopik paratiroid bezleri keşfedilebilir. Bu bezlerin rolü paratiroid hücrelerinde bulunan kalsiyum algılayan reseptörler (CaSR'ler) aracılığıyla düşük serum kalsiyum seviyesini algılayarak PTH salınımı yoluyla serum kalsiyum düzeyi sıkı bir şekilde takip edilir ve düzenlenir (1).

Paratiroid hormonu, sıkı bir şekilde kontrol edilen bir sistemle kalsiyum homeostazını düzenler. PTH, kalsiyumun esas olarak depolandığı kemiklerden mobilizasyonunda ve böbrekten kalsitriol (1,25-dihidroksivitamin D) sentezini artırarak bağırsaktan kalsiyum emilimini artırmada önemli bir rol oynar. 25-hidroksivitamin D'nin 1,25-dihidroksivitamin D'ye dönüşümü proksimal renal tübülde artar. PTH ayrıca nefronların kalın çıkan kolundan kalsiyum geri emilimini artırır ve böbrekler yoluyla fosfor atılımını kolaylaştırır (1).

PTH üretimi azaldığında veya olmadığında, düşük PTH normokalsemi ve normofosfatemiye korumak için yetersizdir, böylece hastalığın biyokimyasal bulguları olan hipokalsemi, hiperfosfatemi ve düşük PTH ortaya çıkar. Hipoparatiroidizmin en yaygın nedeni, tiroid cerrahisi sırasında paratiroid bezlerine yanlışlıkla verilen hasardır (2, 3). Hipokalseminin ekarte edilmesi gereken diğer nedenleri arasında magnezyum eksikliği ve D vitamini eksikliği bulunur. Magnezyum, paratiroid bezleri tarafından PTH salgılanması için gereklidir ve eksikliği veya fazlalığı hipoparatiroidizme ve daha sonra hipokalsemiye neden olabilir. Bunun, paratiroid bezlerinde PTH sentezi ve salgılanmasını etkileyen defektif siklik AMP (cAMP) oluşumunda rol oynayan magnezyum eksikliğinden veya fazlalığından kaynaklandığı düşünülmektedir (4).

Hipoparatiroidizm semptomları, düşük serum kalsiyum düzeyinin akut gelişmesi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Örneğin, çocukluktan beri kronik hipoparatiroidizmi olan bir hasta, 7.0 mg/dL kadar düşük kalsiyum seviyelerine bile uyum sağlayabilir ve asemptomatik kalabilir. Semptomlar değişkenlik gösterebilir. Hafif semptomlar arasında, ekstremitelerde ve perioral bölgede uyuşma ve karıncalanma, kas krampları ve yorgunluk bulunur ve şiddetli vakalarda tetani, nöbet, mental durum bozukluğu, kalp ritim bozuklukları, refrakter konjestif kalp

yetmezliği, bronkospazm ve laringospazm görülebilir (5, 6). Çoğu hastada, semptomlar albüminle düzeltilmiş serum kalsiyumu 7.5-8.0 mg/dL'nin altında olduğunda gelişir (4).

PREVELANS

Hipoparatiroidi prevalansı Kuzey Amerika'da 100 000'de 37, Avrupa'da 100 000'de 22 olarak rapor edilmiştir (1). Ülkemizdeki prevalansı bilinmemekte olup nadir bir hastalıktır.

ETİYOLOJİ

Hipoparatiroid etiyolojisi temelde paratiroid gland intrensik defektleri ve sekonder nedenler olarak iki ana başlık altında toplanabilir. Paratiroid bezlerin ablasyonu ve harabiyeti gibi sekonder nedenler klinikte en sık karşılaşılan sebeplerdir. Boyun cerrahisi sonrası gelişen hipoparatiroidi vakaların %75'inde hastalığın nedenidir. Kazanılmış faktörler içerisinde ikinci en sık neden ise paratiroid bezleri ve/veya multipl endokrin bezleri etkileyen otoimmün harabiyettir. Kazanılmış hipoparatiroidi nedenleri içinde infiltratif hastalıklar, metastazlar ve demir/bakır birikimi, radyasyon maruziyeti üçüncü sırada yer alır (7). Türkiye'den yayımlanan çok merkezli bir çalışmada hipoparatiroidi vakalarında etyolojik nedenlerin %82.6'sının boyun cerrahisi kaynaklı olduğu bildirilmiştir. Multinodüler guatr ve Graves hastalığı tedavisi için uygulanan total tiroidektomiler sonrası kazanılmış hipoparatiroidi en sık hipoparatiroidi nedeni olarak bildirilmiştir. Cerrahi dışı hipoparatiroidi vakalarının %71'i ise idiopatik olarak saptanmıştır (8).

Hipoparatiroidi Nedenleri (9):

- Genetik Hastalıklar
 - ✓ Anormal paratiroid gland gelişimi
 - ✓ Anormal PTH sentezi
 - ✓ Kalsiyum sensing reseptör aktive edici mutasyonu (otozomal dominant hipokalsemi veya sporadik izole hipoparatiroidi)
- Cerrahi Sonrası
 - ✓ Tiroidektomi, paratiroidektomi, radikal boyun diseksiyonu
- Otoimmün
 - ✓ Otoimmün poliglandüler sendrom (kronik mukokutanöz kandidiazis ve primer adrenal yetmezlik)
 - ✓ İzole hipoparatiroidi (kalsiyum sensing reseptör aktive edici antikolar)

- Paratiroid Gland İnfiltrasyonu
 - ✓ Demir, bakır infiltrasyonu
 - ✓ Metastaz
- Radyasyona Bağlı Destruksiyon
- Aç Kemik Sendromu (cerrahi sonrası)
- HIV

Cerrahi Sonrası Hipoparatiroidi

Ameliyat sonrası hipoparatiroidizm, tiroidektomi sırasında paratiroid bezlerinin çıkarılması veya devaskülarizasyonundan sonra ortaya çıkar. Bezlerin ototransplantasyon için rutin olarak kasıtlı olarak çıkarılması, ameliyat sonrası hipoparatiroidizm riskinin daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilmiştir (10). Ototransplante edilen bezlerin sayısı, ameliyat sonrası hipoparatiroidi gelişimiyle doğru orantılıdır ve bezlerin çıkarılması veya devaskülarizasyonunun sonucunu yansıtabilir. Ameliyat sonrası hipokalsemi, bilateral tiroid cerrahisi, reoperatif tiroid ve paratiroid cerrahileri ve geniş boyun diseksiyonlarından sonra en sık görülen komplikasyondur.

Geçici ve kalıcı hipoparatiroidizmin tahmini yaygınlığı sırasıyla %14 ila %43 ve %1 ila %25 arasında değişmektedir. Çeşitliliğin çoğu, ameliyat sonrası hipoparatiroidizmin tek bir tanımının olmamasından, biyokimyasal izlemenin değişken zamanlamasından, eksik takipten, Ca ve D vitamini takviyesi için farklı ameliyat sonrası protokollerden, tek kurumsal/cerrah retrospektif serilerinden ve iPTH değerlerinin doğrulanmamasından kaynaklanmaktadır (10). Geçici hipoparatiroidi beze kan akımının azalması veya paratiroid bez eksizyonuna bağlı olabilir. İntermitan hipoparatiroidi paratiroid bez rezervinin azalması ile ilişkilidir. Boyun cerrahisi sonrası kalıcı hipoparatiroidi cerrahi sonrası 6. aydan sonra sebat eden hipoparatiroidi tablosudur. Postoperatif geçici hipoparatiroidi insidansı yaklaşık %8 arasında iken kalıcı kronik hipoparatiroidi sıklığı yaklaşık %2 dir (7). Ameliyat sonrası hipoparatiroidi gelişimi için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar arasında hasta faktörleri (yani D vitamini eksikliği), altta yatan hastalık (malignite, tirotoksikoz, tiroidektomi sırasında tanımlanan paratiroid bezlerinin boyutu) ve ameliyat ile ilgili faktörler (ameliyatın kapsamı, cerrahın tecrübesi) yer alır (7).

Cerrahi Dışı Hipoparatiroidi

Cerrahi olmayan hipoparatiroidinin etiyolojisi, altta yatan nedenin belirlenmesiyle dikkatli bir değerlendirme gerektirir. Genetik, otoimmün ve metabolik faktörlerden

kaynaklanabilir. Genetik bozukluklar izole hipoparatiroidi olarak veya bir sendromun parçası olarak ortaya çıkabilir. Genetik hipoparatiroidi, paratiroid bezi oluşumu, PTH salgılanması ve paratiroid bezi hasarı bozukluklarından kaynaklanabilir (11). Hipoparatiroidi vakalarının %10'dan azını genetik hastalıklar oluşturur. Yenidoğan ve çocukluk çağında anormal paratiroid gland gelişimi, izole hipoparatiroidi, konjenital multisistem anomaliler, konjenital metabolik anomaliler, paratiroid hormon direnç sendromlarının bir parçası olarak tanı alabilirler. Değerlendirme, kapsamlı bir aile öyküsü ve sendromik hipoparatiroidi formlarının özelliklerinin varlığına dikkat etmeyi içerir. Genetik testler, her bir aday geni tek tek incelemek için ya da bir panelde yer alan etkilenmiş genleri bir arada test etmek için kullanılabilir (10). Otoimmün hipoparatiroidi edinilmiş bir hastalık olarak veya otoimmün poliendokrinopati-kandidiyazis-ektodermal distrofi sendromunun (APECED) bir bileşeni olarak ortaya çıkabilir.

Cerrahi olmayan hipoparatiroidi için nadir görülen etyolojiler arasında paratiroid dokusunda bakır, demir veya alüminyum birikimi veya neoplastik hastalıklar veya granülomatöz veya amiloid protein tarafından paratiroid bezlerinin infiltre edilmesi yer alır (12). İlaçlar da nadiren hipoparatiroidi ile sonuçlanabilir. Kalsimimetik bir ajan olan sinakalset, CaSR'nin ekstraselüler kalsiyuma duyarlılığını artırır ve PTH'yi ve ayrıca serum kalsiyumunu azaltır. İmmün kontrol noktası inhibitörleri ayrıca kalsiyum algılayan reseptöre karşı otoantikörleri aktive ederek hipoparatiroidiyi indükleyebilir (13). Tablo-1'de kalıtsal hipoparatiroidi nedenleri ve Tablo-2'de sendromik olmayan hipoparatiroidi nedenleri gösterilmektedir.

Tablo-1 Kalıtsal hipoparatiroidi nedenleri

Hastalık	Kalıtım	Gen/Protein	Kromozomal Anomaliler	Eşlik Eden Bulgular
Otoimmün poliglandüler sendrom tip 1 (OPS-1)	Otozomal resesif	AIRE gen mutasyonu	21q22.3	Addison hastalığı, pernisiyöz anemi, tip 1 diyabet, hipoparatiroidizm, kandidiazis, primer hipogonadizm, otoimmün tiroid hastalığı, alopesi, vitiligo
DiGeorge tip 1	Otozomal dominant	TBX1, NEBL	22q11.2 / tbx1	Konjenital anomaliler, yüz anomalileri, timik aplazi, yarı damak, hipokalsemi,

				immün yetmezlik, konjenital kalp defektleri, kulak, burun ve ağız anomalileri
CHARGE	Otozomal dominant	CHD7, SEMA3E	8q12.1–q12.2, 7q21.11	Göz kolobomu, kalp malformasyonu, koanal atrezi, büyüme ve gelişme geriliği, genital ve kulak anomalileri, gonadotropin eksikliği, anosmi
Kalıtsal sağırılık ve renal displazi sendromu (HDR)	Otozomal dominant	GATA3	10p14	Sağırılık, renal displazi
Kenny–Caffey sendromu tip 1, Sanjad–Sakati sendromu	Otozomal dominant / resesif	TBCE	1q42.3	Kısa boy, osteoskleroz, uzun kemiklerin kortikal kalınlaşması, ön fontanel kapanmasında gecikme, bazal gangliyon kalsifikasyonu, hipermetropi
Kenny–Caffey sendromu tip 2	Otozomal dominant	FAM111A	11q12.1	Mikrosefali, kısa boy, anormal yüz görünümü, orta düzeyde zihinsel gerilik
Dubowitz sendromu	Otozomal resesif	Bilinmiyor	?	Mikrosefali, kısa boy, anormal yüz, hafif-orta zihinsel gerilik
Bartter sendromu tip 5	Otozomal dominant	CaSR	3q21.1	Hipokalemi ve metabolik alkaloz eşlik edebilir
Kearns–Sayre sendromu (KSS) MELAS	Maternal	Mitokondriyal genom	?	Kas defekti: oftalmopleji, proksimal kas güçsüzlüğü, pigmenter retinopati, kardiyak ileti defekti, serebellar ataksi, ensefalopati

Tablo-2 Sendromik olmayan hipoparatiroidizm nedenleri

Hastalık	Kalıtım	Gen/Protein	Kromozomal Anomaliler	Eşlik Eden Bulgular
İzole hipoparatiroidizm	Otozomal dominant	PTH, GCMB	11p15, 6p24.2	
	Otozomal resesif	SOX3	Xq26–27	
ADH1	Otozomal dominant	CaSR	3q21.1	Hipokalsemi, hiperkalsüri, normal veya düşük PTH, düşük magnezyum
ADH2	Otozomal dominant	GNA11	19p13	

AIRE: autoimmune regulator 1, GCMB: glial cell missing 2, CaSR: calcium-sensing receptor
TBX1: T-box 1, NEBL: nebulin, CHD7: chromodomain helicase DNA-binding protein 7
SEMA3E: semaphorin 3E, GATA3: GATA-binding protein 3, TBCE: tubulin folding cofactor E
FAM111A: family with sequence similarity 111 member A, SOX3: Sry-related HMG box,
GNA11: G protein subunit alpha 11, ADH: autosomal dominant hypocalcemia,
MELAS: mitochondrial encephalopathy, stroke-like episodes and lactic acidosis,
MTPDS: mitochondrial trifunctional protein deficiency syndrome

Otoimmün Poliglandüler Sendrom Tip 1

Otoimmün Hipoparatiroidizm ya izole olarak ya da APECED'in bir parçası olarak ortaya çıkabilir. Bu sendrom, otoimmün düzenleyici gen (AIRE) üzerindeki genetik mutasyonlardan kaynaklanır. APECED, paratiroid hasarı nedeniyle hipoparatiroidizm ile ilişkilidir; bu hasar, dolaşımdaki otoantikörler ve lenfosit infiltrasyonu sonucu oluşur. Üç major klinik özellik, kronik mukokütanöz kandidiyaz, hipoparatiroidizm ve adrenal yetmezliktir. Hipoparatiroidizm, APECED'li hastaların %80'inden fazlasında mevcuttur ve bu, mevcut olan tek endokrinopati olabilir. Hastalar ayrıca OPS1'in minör bulgularına da sahip olabilirler. OPS1 tanısı, en az bir majör bulgunun ve tip 1 interferona karşı pozitif antikörlerin (hastaların %95'inde mevcut) varlığında olasılıklıdır. 21-hidroksilaz antikörlerinin varlığı, adrenal yetersizlikle ilişkilidir (14). NALP5 antijenine karşı antikörlerin varlığı, hipoparatiroidizm gelişimiyle ilişkilidir (15). Moleküler tanı, patojenik varyantlar mevcutsa AIRE geninin DNA analizi ile doğrulanabilir.

Kalsiyum duyarlı reseptöre karşı aktive edici antikörlerin, PTH salgısını inhibe ettiği ve otoimmün hipoparatiroidizmlili bireylerde bildirildiği de rapor edilmiştir (15). Bu antikörler, OPS1'li bireylerde bildirilmiş olup, OPS1 olmadan da izole olarak görülebilir.

Zamanla, antikör titreleri azaldıkça bazı bireylerde iyileşme bildirilmiştir. Fakat, CaSR'ye karşı antikörlerin varlığı için şu anda standart bir tanısal test mevcut değildir.

Otoimmün Poliglandüler Sendrom Tip 1 özellikleri (10);

Majör Özellikler

- Mukokutanöz kandidiyazis
- Hipoparatiroidizm
- Adrenal yetersizlik

Minör Özellikler

- Keratit
- Otoimmün hepatit
- Primer over yetmezliği
- Mine hipoplazisi
- Kronik ishal veya kabızlıkla seyreden enteropati
- Döküntü ile birlikte periyodik ateş
- Pnömonit
- Nefrit
- Pankreatit
- Tip 1 diyabet
- Fonksiyonel aspleni
- Çölyak hastalığı
- Tiroidit
- Retinit
- Saf kırmızı hücre aplazisi
- Poliartrit

Fonksiyonel Hipoparatiroidi

Hipomagnezemi ve hipermagnezemi her ikisi de paratiroid fonksiyonunu bozabilir ve fonksiyonel hipoparatiroidizme yol açabilir. Magnezyum, kalsiyum algılayan reseptörü aktive edebilir ve PTH sentezini ve salgılanmasını azaltabilir (20). Hipomagnezemi ayrıca, hücre içi magnezyumun adenilat siklaz için bir kofaktör olması nedeniyle PTH'ye karşı bir direnç oluşturur (16).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Hipoparatiroidi vakalarında klinik semptomlar hipokalseminin şiddeti ve gelişme süresi ile bağlantılı olarak geniş bir spektrumda izlenir. Yavaş gelişen hipokalsemide asemptomatik hastalar olabileceği gibi hızlı gelişen veya şiddetli hipokalsemide hayatı tehdit edecek boyutlarda kasılma, laringospazm, refrakter kalp yetmezliği izlenebilir (9).

Akut semptom ve bulgular: Akut gelişen hipokalsemiye bağlı (boyun cerrahisi sonrası) ve nöromusküler irritabilite ile ilişkilidir. Akut hipokalseminin tipik klinik bulgusu tetanidir. Hafif tetani perioral uyuşma, ellerde-ayaklarda parestezi, kas krampları, şiddetli tetani karpopedal spazm, laringospazm, fokal generalize epileptik atak şeklindedir. Akut semptom olarak uzamış QT intervali, aritmi ve kalp yetmezliği izlenebilir. Daha az spesifik semptomlar halsizlik, hiperirritabilite ve anksiyetedir (17).

Kronik semptom ve bulgular: Hipokalseminin semptom ve bulguları etyolojiden bağımsız olarak benzer izlenmekle birlikte hipoparatiroidiye özgü kronik hipokalsemi bulguları olan bazal ganglion kalsifikasyonu, katarakt, dental anomaliler, ektodermal bulgular da sıklıkla görülür (3).

Nöromusküler semptomlar: Hipoparatiroidi majör semptomları nöromusküler irritabilite kaynaklıdır. Serum kalsiyum düzeylerine ve değişim hızına bağlıdır. Benzer kalsiyum düzeylerinde semptom varlığı ve şiddeti farklı olabilir. Alkaloz ve hipomagnezemi varlığında hipokalsemi semptomları şiddetlenir. Latent hipokalseminin fizik muayene bulgusu Chvostek ve Trousseau bulgularıdır. Chvostek bulgusunda, kulak önünde masseter kası üzerine parmakla vurulduğunda fasiyal sinir uyarımı sonucunda yüz kaslarında ağız ve burun kenarında kasılma meydana gelir. Trousseau bulgusunda ise tansiyon aletinin manşonu sistolik kan basıncının hemen üzerinde olacak şekilde üç dakika tutulur, el bileği ve metakarpofalangeal eklemlerde fleksiyon, proksimal ve distal interfalangeal eklemlerde ekstansiyon ve parmaklarda adduksiyon görülür ve bu görünüm ebe eli olarak da adlandırılır (18). Trousseau bulgusunun özgüllük ve duyarlılığı yüksektir, hipokalsemik vakaların %90'ından fazlasında görülür.

SİSTEMİK ETKİLER

Hipoparatiroidizm, birden fazla organ sistemini etkileyen semptomlar ve komplikasyonlarla ilişkilidir.

Renal Etkiler

Böbrek fonksiyonlarının bozulması hipoparatiroidizm tedavisi gören hastalarda en yaygın komplikasyondur. Bu durum, hastanın yaşı, hastalığın süresi ve tedavi sırasında hiperkalsemi seviyesi ile ilişkilidir. PTH'nin yokluğu, böbrek tübüllerinden kalsiyumun geri emilim yeteneğini kaybetmesine neden olarak hiperkalsiüri ve nefrokalsinozise yol açar (1). Hipoparatiroidizmin aşırı tedavisi, kalsitriol ve kalsiyum ile nefrolitiazise yol açabilir, bu nedenle böbreklerden kalsiyum atılımının izlenmesi gereklidir. Bir çalışmada, hipoparatiroidizimli hastalarda kronik böbrek hastalığı Evre 3 veya daha ileri olanların, 7 yıl boyunca takip edilen normal bireylere göre 2-17 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (11). Ayrıca, bu çalışmada hipoparatiroidizimli hastaların %50'sinde 24 saatlik idrar kalsiyumu artmış, %25'inde ise hiperkalsiüri görülmüştür. Böbrek görüntülemesi yapılan hastalarda, %31'inde BT taraması veya böbrek ultrasonunda nefrokalsinozis tespit edilmiş ve %2-17'sinde böbrek fonksiyon bozukluğu görülmüştür (19). Cerrahi dışı nedenlere bağlı hipoparatiroidide renal komplikasyonlara cerrahi sonrası kalıcı hipoparatiroidi gelişen hastalardan daha sık rastlanır. Bu durumun nedeni cerrahi dışı nedenlere bağlı hipoparatiroidi vakalarında hastalık süresinin daha uzun olmasıdır (9).

Nörolojik Etkiler

Bazal ganglion kalsifikasyonu, hipoparatiroidizmde genel popülasyona kıyasla daha sık görülmüştür; genel popülasyonda prevalansı yaklaşık %12 civarındadır (47,64-68). Artmış kalsiyum- fosfor çarpımı kalsifikasyonun ana nedeni olarak gösterilmektedir. Klinik sonuçları radyolojik varlığından daha az sıklıkta izlenir. Parkinsonizm benzeri motor disfonksiyon ve serebellar disfonksiyon az bir grup hastada görülür. Depresyon ve diğer psikiyatrik hastalıklar topluma kıyasla iki kat fazla rapor edilmiştir. Kognitif fonksiyonlar hastalığın süresi, kalsiyum- fosfor çarpımı ve kalsiyum düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (7, 11). Birçok hasta, bilişsel işlev bozukluğundan, özellikle beyin sisi, yorgunluk ve kolay yorulma şikayetinde bulunur. Hipoparatiroidizimli hastalarda, normal kontrol gruplarına kıyasla anksiyete, depresyon ve genel yaşam kalitesinde azalma daha yüksek oranda görülmektedir (5, 20, 21). Ancak, bir sistematik derleme, PTH ile bilişsel işlev bozukluğu ve demans arasında bir bağlantı göstermediği için (22), bu durumların çoğunlukla kalsiyum bozukluğundan kaynaklandığı kabul edilmektedir.

Kardiyovasküler Etkiler

Hipokalsemi ile ilişkili EKG anormallikleri arasında düzeltilmiş uzun QT intervali (QTc) yer alır. Uzamış QT intervali polimorfik ventriküler aritmilere (torsades de pointes) yol açabilir. Hipokalsemi durumunda nadir görülen kardiyomyopati ve konjestif kalp yetmezliği, vakalarla yapılan çalışmalarda tanımlanmıştır. 180 cerrahi dışı hipoparatiroidizmlili hasta ve 540 kontrol grubunu içeren Danimarka ulusal kayıtlarından elde edilen verilere göre, kardiyovasküler hastalıklar için artmış bir risk bulunmuştur. Mortalite artışı gözlemlenmemiştir (23). Kronik hipoparatiroidizmde kardiyovasküler hastalık riskinin artışı, daha düşük serum iyonize kalsiyum seviyeleri, artan hiperkalsemi epizotları sayısı ve hipoparatiroidizmin daha uzun süresi ile ilişkilidir. Hipokalseminin bu komplikasyonların birçoğunda varsayılan etiyolojik faktör olduğu kabul edilse de (24), PTH'nin arteriyel vasküler düz kas, endotel hücreleri, kardiyomyositler ve kardiyak ileti sistemi üzerindeki etkisinin kaybının da etkili olabileceği öne sürülmüştür (16).

Kemik Sağlığı Üzerine Etkiler

Hipoparatiroidizm yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi ile eşleştirilmiş kontrollere kıyasla, ortalamanın üzerinde kemik mineral yoğunluğu değerleri ile ilişkilidir (25). Kemik mikro mimarisi anormal olup, hem kortikal hem de trabeküler kemikler etkilenmiştir (26). Hipoparatiroidi varlığında kemik remodellingi önemli ölçüde azalır. Dolaşımdaki kemik yapım (prokollajen tip1 amino terminal, osteokalsin, kemik spesifik alkalen fosfataz) ve kemik yıkım belirteçleri (serum C telopeptide, tartarat resistan asit fosfataz) normalin alt sınırında izlenir (9). Düşük döngü nedeni ile DXA ile ölçülen kemik dansitometre değerleri benzer yaş ve cinsiyete kıyasla daha yüksek izlenebilir. Düşük PTH düzeylerinin kemik üzerindeki etkilerinin kırık riskini arttırdığına dair güçlü veri bulunmamaktadır (26).

Diğer Klinik Etkiler

Katarakt, kronik hipoparatiroidizmin bir komplikasyonu olarak daha sık görülür (8, 38, 57) ve kronik hipoparatiroidizmde 2-4 kat daha yüksek bir risk taşır. Operasyon, ortalama 35 yaş gibi daha erken bir yaşta gerekebilir (27, 28, 29). Katarakta yol açan mekanizmalar tam olarak belirlenmemiştir. Göz içi sıvısının elektrolit bileşiminin değişmesi, lens fiberlerinin çözünürlüklerinde bir değişikliğe yol açabilir (30, 31). Katarakt gelişimi için risk faktörleri ise cerrahi dışı hipoparatiroidizm olması ve hipoparatiroidizmin daha uzun süresi dahil olmak üzere çeşitli faktörleri içermektedir.

Kronik hipoparatiroidizm, enfeksiyonlar için artmış bir risk ile ilişkilidir. Bir çalışmada cerrahi dışı ve cerrahi sonrası hipoparatiroidizmlili hastalarda tüm enfeksiyon türlerinin daha

yüksek bir insidansı gözlemlenmiştir (23). İdrar yolu enfeksiyonları ve solunum yolu enfeksiyonları, genel popülasyona kıyasla daha sık görülmüştür (23). Risk faktörleri arasında artmış hastalık süresi, hiperfosfatemi ve artan hiperkalsemi atakları yer almaktadır. Artmış enfeksiyon riski ile ilişkili mekanizmalar net olarak anlaşılamamıştır. Fakat kalsiyum sinyal yolağının; mast hücreleri, T hücreleri ve NK hücreler tarafından sitokin üretiminde, sitotoksik T hücreleri tarafından hedef hücre lizisinde ve lenfosit farklılaşmasında önemli bir rol oynadığı bilindiğinden, anormal serum kalsiyum seviyelerinin neden olduğu bağışıklık fonksiyonundaki bozulma da rol oynuyor olabilir (32). Ciltte kuruluk, kaşıntı, tırnaklarda kırılma, saçlarda incelme, püstüler psoriasis görülebilir. Otoimmün hipoparatiroidide kandidiasis spesifik bulgudur (7).

TANISAL YAKLAŞIM

Persistan hipokalsemiye eşlik eden düşük veya uyumsuz normal PTH düzeyleri ve hiperfosfatemi (hipomagnezemi yokluğunda) hipoparatiroidi için tanısaldır. Tanı eş zamanlı olarak serum total kalsiyum, albumin, magnezyum ve intakt PTH düzeylerinin ölçümü ile doğrulanır (7). Hipoparatiroidinin ana bulgusu olan hipokalsemi tekrar laboratuvar ölçümü ile doğrulanmalıdır. Serum kalsiyum ölçümü için albümin düzeyleri dikkate alınmalı, hipoalbuminemi durumunda düzeltilmiş kalsiyum değeri dikkate alınmalıdır. Serum albumin düzeyindeki her 1 mg/dL düşme için serum kalsiyum ölçümüne 0.8 mg/dL eklenerek düzeltilmiş kalsiyum hesaplanabilir. Hipokalsemi doğrulanması için iyonize kalsiyum düzeyleri de kullanılabilir (11).

Tiroid ve paratiroid cerrahisi sonrası PTH düzeyi <15 pg/mL ise, hipokalsemi gelişeceğinin göstergesidir (2). Kalsiyum düzeylerindeki değişiklikler PTH azalmasından çok daha sonra ortaya çıkar. Kalsiyum düzeylerine ameliyat günü akşamı ve ertesi gün sabah bakılmalıdır. Gerekirse daha sonra, 6-12 saatte bir bakılabilir (2). Kronik hipoparatiroidi tanısı için hipokalsemi ve PTH düşüklüğünün 6 ay içinde en az iki kez tespit edilmesi gereklidir (11). Laboratuvar sonuçları ile hipoparatiroidi tanısı konulan hastada ayırıcı tanı için öykü, fizik muayene, ayrıntılı biyokimyasal değerlendirme yapılmalıdır. Hipoparatiroidi hastalarında kılavuzlarda önerilen klinik ve laboratuvar parametreler Tablo-3'te gösterilmiştir (9).

24 saatlik idrarda kalsiyum atılımının periyodik ölçümü tedavi dozunun ayarlanması ve nefrolitiazis riskinin azaltılması için önerilmektedir. Renal taş ve nefrokalsinoz için batın USG tetkiki rutindir. Bazal ganglion veya serebal kalsifikasyon tespiti için özellikle nörolojik bulguları olan hastada kranial görüntüleme endikedir (7, 33).

Tablo-3 Hipoparatiroidi hastalarının klinik ve laboratuvar değerlendirmesi

Öykü	Boyun, paratiroid, tiroid cerrahisi Boyuna ışınlama öyküsü Diğer endokrin hastalıkların varlığı Böbrek taşı öyküsü Kırık öyküsü Ek kalsiyum ve D vitamini kullanımı Ailede paratiroid, otoimmün ve diğer endokrin hastalık öyküsü
Fizik Muayene	Trousseau ve Chvostek bulguları Katarakt varlığı Boyunda cerrahi skarı Ciltte mukokutanöz kandidiasis, fungal infeksiyonlar, vitiligo Artrit
Biyokimya Değerlendirme	Serum kalsiyum, albumin, kreatinin, iyonize kalsiyum (gerekli ise) PTH P, Mg 25(OH) vitamin D, 1,25(OH) vitamin D eGFR 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı
Hedef Organ Değerlendirmesi	Kemik dansitometrisi Batın USG veya CT Kranial görüntüleme
Genetik Değerlendirme	Aile ve kişisel öyküsü uyumlu ise

PTH: paratiroid hormon, P: fosfor, Mg: magnezyum, eGFR: tahmini glomerüler filtrasyon hızı, USG: ultrasonografi, BT: bilgisayarlı tomografi.

Kronik Hipoparatiroidizm Tanısı ve Değerlendirilmesinde Genetik Testlerin Rolü

Cerrahi dışı hipoparatiroidizmi olan ve ailesinde cerrahi dışı hipoparatiroidizm öyküsü bulunan, sendromik özelliklere sahip olan veya 40 yaşın altında olan hastalarda rehberler, genetik test yapılmasını önerir (10). Cerrahi dışı hipoparatiroidizm olan ve APECED'e dair diğer klinik özelliklere sahip hastalarda rehberler, AIRE varyantları için genetik test yapılmasını önerir (10). Rehberler, APECED hastalığı olmayan hastalar için "otoimmün

hipoparatiroidizm" tanımının kullanılmasından kaçınılmasını tavsiye eder, çünkü poligenik otoimmün hipoparatiroidizm için kesin bir tanısal test şu anda mevcut değildir.

HİPOPARATIROIDİ YÖNETİMİ VE TEDAVİSİ

Hipoparatiroidi genellikle kronik bir hormon sorunu olmakla beraber, hastalar akut hipokalsemi ile de baş vurabilmektedirler. Hipoparatiroidinin standart tedavisi oral aktif vitamin D ve kalsiyum replasmanından oluşmaktadır. Hipokalsemi tedavisinin etkin bir şekilde yapılabilmesinde önemli bir nokta, eğer mevcutsa öncelikle magnezyum eksikliğinin düzeltilmesidir. Aktif vitamin D ve kalsiyum replasmanı ile birlikte böbreklerde kalsiyum birikiminin sonucu olarak, takipte nefrolithiazis, renal fonksiyonlarda bozulma ve böbrek yetmezliği gelişebilmektedir (34).

Hipoparatiroidide tedavi hedefleri şunlardır:

1. Semptomatik hipokalsemi gelişimini engellemek
2. Serum kalsiyum düzeylerini düşük-normal aralıkta tutmak
3. Serum fosfor düzeylerini normale yakın seviyelerde tutmak
4. Normal serum magnezyum seviyelerini sağlamak
5. Serum kalsiyum ve fosfor çarpımını $55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ 'in altında tutmak
6. Hiperkalsiüriyi önlemek
7. İskelet sistemi dışı komplikasyonları (nefrokalsinozis, nefrolithiazis, beyin kalsifikasyonu gibi) engellemek
8. Yaşam kalite skorlarını yükseltmek

Konvansiyonel tedavi, oral kalsiyum ve aktif vitamin D içerir (Tablo-4). Total tiroidektomi sonrasında düşük PTH seviyelerine sahip hastalarda ($<10 \text{ pg/mL}$ (1.05 pmol/L)), tedavi olarak günlük 2-3 g elementel kalsiyum ve 0,5-1,5 μg kalsitriol önerilmektedir (16). Postoperatif paratiroid yetmezliği olan bireylerin yaklaşık %70-80'i, tiroidektomi sonrası bir ay içinde iyileşmektedir (35) ve tıbbi tedavi, yakın izlemeyle kademeli olarak sonlandırılabilir. 25(OH) vit D düzeyini normal aralıkta tutmak için kolekalsiferol veya ergokalsiferol sıklıkla gerekebilir. Kalsiyum ve/veya aktif vitamin D dozu ayarlanırken, stabil serum kalsiyum düzeylerine ulaşana kadar, serum ve idrar kalsiyumu ile serum fosfor düzeyleri haftalık veya hastanın kliniğine göre aylık ölçülmelidir. Kalsiyum ve vitamin D replasmanının en önemli yan etkisi hiperkalsemi ve hiperkalsiüridir. Bu durum kronikleşirse, nefrolithiazis, nefrokalsinozis ve böbrek yetmezliğine neden olabilmektedir (36). Hiperkalsiüri riski yüksek görünen hastalarda, 24 saatlik idrar kalsiyum ölçümü yapılması önerilmektedir. Hiperkalsiüri, hiperkalsemi olmadan da gelişebilmektedir ve toksisitenin en erken bulgusudur. Hipoparatiroidi hastalarında,

PTH'nın renal tübüler kalsiyum reabsorpsiyonu üzerindeki uyarıcı etkisi kaybolmuştur. Bu nedenle aynı serum kalsiyum seviyelerine sahip bireylere göre, idrarla daha fazla kalsiyum kaybederler. İdrar kalsiyum düzeyleri yüksekse (> 300 mg/24 saat) kalsiyum ve aktif vitamin D dozları azaltılmalıdır. Kalsiyum ve aktif vitamin D replasman dozlarının azaltılmasına rağmen, hiperkalsiüri sorunu düzelmeyen hastalarda, diyetle sodyum kısıtlamasıyla birlikte, tedaviye tiyazid diüretikleri eklenmesi (hidroklorotiyazid 12.5-50 mg/günde 1 ya da 2 kez) önerilmektedir. 24 saatlik idrar kalsiyumu 250 mg ulaştığında, tiyazidler eklenebilmektedir (37). Replasman dozu stabilleşen hastalarda kalsiyum parametrelerine yılda bir ya da iki kez bakılması yeterli iken, hedefe ulaşamayanlarda izlem sık aralıklarla yapılmalıdır. Renal fonksiyonların takibi açısından yılda bir defa 24 saatlik idrarda kalsiyum, kreatinin ölçümleri, kreatinin klirensi bakılmalıdır. Uzun süreli takiplerinde 24 saatlik idrar kalsiyumu normal sınırlarda seyreden olgularda, yıllık 24 saatlik idrar kalsiyum ölçümü gerekmez. Renal kalsinozis öyküsü olan olgularda ve asemptomatiklerde 5 yılda bir kez, semptomatik olgularda çok daha sık ölçüm önerilmektedir.

Tablo-4 Hipoparatiroidinin konvansiyonel tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları

Tedavi	Doz
Kalsiyum	1000-2000 mg/gün elemental kalsiyum bölünmüş dozlarda (kalsiyum karbonat ya da kalsiyum sitrat)
Vitamin D	Serum 25(OH)D > 20 ng/mL olmalı
Kalsitriol	Başlangıç: 0.25-0.5 mcg/gün İdame: 0.5-2 mcg/gün
Alfa kalsidiol	Başlangıç: 0.25 mcg/gün İdame: 0.5-1 mcg/gün
Dihidrotaşisterol	0.2-1.2 mg/gün
Hidroklorotiyazid (hiperkalsiüri varsa)	12.5-50 mg/gün

Konvansiyonel Tedavi ile Kontrol Altına Alınamayan Hastada Diğer Tedavi Seçenekleri

Konvansiyonel hipoparatiroidi tedavisinde kullanılan oral aktif D vitamini ve kalsiyum, hipokalsemi semptomlarını baskılayabilir, ancak normal fizyolojiyi taklit edemez. Yüksek renal kalsiyum yükü ile nefrolitiazis, nefrokalsinozis ve kronik renal yetmezlik riskinde artış yanında, yaşam kalite skorlarında bozukluk gibi sorunlar gelişebilir (11, 36). Klasik hipoparatiroidi tedavisinin yeterli olmadığı durumlar şu şekildedir (37):

- Serum kalsiyum düzeylerinin kontrol altına alınamaması ya da 2.5 gr/gün üzerinde elementer kalsiyum veya yüksek dozlarda aktif D vitamini gereksinimi olması
- Hiperfosfatemisi varlığı ve/veya kalsiyum-fosfat çarpımının yüksek olması
- Hiperkalsiüri, nefrolitiazis, nefrokalsinozis varlığı ya da renal fonksiyonlarda bozulma
- Yaşam kalite skorlarında (QoL) anlamlı bozukluk olması
- Malabsorbsiyonla karakterize gastrointestinal sistem bozukluğu varlığı

Hipoparatiroidizmde PTH (1–34) ile yapılan klinik çalışmalar, PTH replasman tedavisinin olumlu etkilerini ortaya koymuştur. Sentetik PTH (1–34), serum kalsiyum düzeylerini artırmada, idrarla kalsiyum atılımını azaltmada ve fosfat atılımını artırmada etkili bulunmuştur (38, 39). PTH (1–34)'ün yaklaşık 1 saatlik kısa yarı ömrü nedeniyle günde iki kez uygulama, günde tek dozluk rejimlere kıyasla daha düşük toplam günlük doz gereksinimiyle 24 saat boyunca ökalseminin daha iyi korunmasını sağlamıştır (40,41).

Tam uzunluktaki molekül olan rekombinant insan PTH (1–84), rhPTH (1-84) değerlendirilmiştir. Subkutan rhPTH (1–84)'ün yarı ömrü yaklaşık 3 saat olup, günde tek doz şeklinde uygulanabilir. rhPTH (1–84) iyi tolere edilmekte, kalsiyum ve kalsitriol gereksinimini azaltmakta, serum fosfor düzeylerini düşürmekte ve uzun dönem çalışmalarda idrarla kalsiyum atılımını azaltmaktadır. rhPTH (1–84) ve PTH (1–34) ile tedavi, tedavinin başlangıcında belirgin kemik turnover markerı artışı ile ilişkilendirilmiştir. Bu belirteçler belli bir platoya ulaştıktan sonra azalma gösterse de tedavi öncesi değerlere kıyasla daha yüksek ve normal referans aralığında kalan yeni bir denge durumuna ulaşırlar (42, 43). Sıçanlarda uzun dönem, yüksek dozda PTH (1-34) ve rhPTH (1-84) kullanımı ile osteosarkom gelişebildiği gösterilmiştir. Bu konuda, kullandığı PTH (1-34) 20 mcg/gün ile, insanda güvenlik sorunu yok olmadığı düşünülmektedir, rhPTH (1-84) ile ilgili veri bulunmamaktadır (7).

Geliştirilmekte olan yeni PTH analogları bulunmaktadır; TransCon PTH (1-34), AZP-3601 (PTH 1-84 analogu) ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. Trans-Con PTH, günde bir kez uygulama ile 24 saatlik periyotta, fizyolojik dozlarda PTH'nın yerine geçmek üzere düzenlenmiş henüz araştırma aşamasında uzun etkili bir ön ilaçtır. Bu yeni formda, PTH (1-34) gevşek şekilde bir taşıyıcıya bağlıdır. Taşıyıcı, ön ilacın reseptöre bağlanmasını, renal klirensini ve enzimatik yıkımını önler. Subkutan enjeksiyonu sonrası, fizyolojik koşullar altında, PTH taşıyıcıdan ayrılır. Ortalama yarı ömrü 60 saattir. Yakın zamanda yayınlanan etkinlik ve güvenilirliğinin incelendiği faz 3 çalışmasında, TransCon PTH 18 µg/gün ile plasebo karşılaştırmalı, kronik hipoparatiroidili 84 hastada ilacın güvenliliği ve etkinliği

değerlendirilmiştir. 26. hafta sonunda, katılımcıların %93'ünde aktif D vitamini tedavisine son verilmesine rağmen serum kalsiyum düzeyleri normal aralıkta korunmuştur. Ayrıca, plaseboya kıyasla 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. TransCon PTH, 26 haftalık tedavi sürecinde güvenli, etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi olarak değerlendirilmiştir (44). Bu bulgular, TransCon PTH'nin erişkin hipoparatiroidi hastalarında potansiyel bir hormon replasman tedavisi olarak kullanımını desteklemektedir (45).

Ciddi Akut Hipokalsemi Tedavisi

Şiddetli akut hipokalsemiye acil müdahale, kardiyak, solunum veya önemli nörolojik semptomların varlığında veya albüminle düzeltilmiş kalsiyum değeri <7.0 mg/dL (1.75 mmol/L) olduğunda önerilir. Intravenöz (iv) kalsiyum tedavisi, 10–20 dakika içinde 90–180 mg elemental kalsiyum verilmesi şeklinde yapılır ve kardiyak monitorizasyon gerektirir. Ardından kalsiyum glukonat infüzyonuna (0.5-1 mg/kg/saat) 8-10 saatlik aralıklarla devam edilmelidir (46). Hasta oral alabilmeye başladığında, oral kalsitriol (günde 2 defa 0.5 mcg olarak) ve kalsiyum (elementer kalsiyum glukonat 1-4 gr, bölünmüş dozlarda) tedaviye eklenmelidir. Serum kalsiyum düzeyi 7.5 mg/dL üzerine çıktığında ve hastanın semptomları ortadan kalktığında intravenöz kalsiyum replasmanı kesilmelidir.

PSÖDOHIPOPARATIROIDİZM

Tanım ve Tipleri

Psödohipoparatiroidi (PHP), PTH'nin biyolojik olarak aktif olmasına rağmen hedef dokularda etkisinin azalmasıyla karakterize nadir bir genetik endokrin bozukluktur. En belirgin özelliği, hipokalsemi ve hiperfosfatemiyeye eşlik eden yüksek PTH düzeyidir. PTH reseptörünün adenilil siklazı aktive edebilmesi için ara bağlayıcı protein olarak heterodimerik G proteinine ihtiyaç vardır. PTH direnci GNAS gen bozukluğu ve stimulan G proteinin alfa-subünitesi (Gs) ile birleşen reseptörlerin hormonal sinyalizasyonunu azaltan moleküler bozukluklar sonucu gelişmektedir (16, 47). 1942 yılında Albright ve arkadaşları tarafından PHP, hipokalsemi ve hiperfosfateminin paratiroid hormonuna azalmış doku yanıtı sonucu geliştiği yeni bir hormon direnci bozukluğu olarak tanımlanmıştır. AHO özelliklerini taşıyan ancak PTH direnci olmayan bir durum da yine Albright tarafından bildirilmiş ve psödopsödohipoparatiroidi (PPHP) olarak tanımlanmıştır (48,43). PHP, Tip 1A,1B,1C ve PHP Tip 2 şeklinde birden fazla formda bulunabilmektedir. Tablo-5'te PHP tipleri ve genel özellikleri tanımlanmıştır (49).

Tablo-5 Psödohipoparatiroidizm Sınıflaması

Alt Tip	Hormon Direnci	Klinik Tablo	In vitro Gsα Aktivitesi	Genetik Lezyon
PHP1A	PTH, TSH, gonadotropinler, GHRH	AHO, süperfisiyal HO	Kontrollerden düşük	Maternal LOF GNAS genetik varyantları
PPHP	Yok	AHO, süperfisiyal HO	Kontrollere benzer	Paternal LOF GNAS genetik varyantları
PHP1C	PTH, TSH, gonadotropinler, GHRH	AHO, süperfisiyal HO	Kontrollere benzer	Ekson 13'te az sayıda LOF GNAS genetik varyantları bildirilmiştir
PHP1B	PTH, TSH	Yok	Kontrollere benzer	Primer veya sekonder (STX16 ve/veya NESP içerisinde UPD(20)pat; delesyonları) GNAS epigenetik bozuklukları

PHP: Psödohipoparatiroidizm, PPHP: Psödopsödohipoparatiroidizm, AHO: Albright'ın herediter osteodistrofisi, HO: Heterotopik ossifikasyonlar, LOF: Loss-of-function (fonksiyon kaybı), UPD (20), pat: Paternal uniparental disomi, TSH: Tiroid stimulan hormon, GHRH: Büyüme hormonu salgılatıcı hormon

Patofizyoloji

Psödohipoparatiroidinin temel patofizyolojik mekanizması, PTH'nin hücrel etkilerini gerçekleştirdiği G protein aracılı sinyal iletim yolunun bozulmasıdır (50). Özellikle, GNAS geni (20q13.32) tarafından kodlanan Gsα proteinindeki mutasyonlar başlıca sorumludur.

- Gsα, PTH reseptörüne bağlanmanın ardından adenilil siklazı aktive ederek hücre içinde cAMP artışına neden olur.
- cAMP, hücrel düzeyde kalsiyum emilimi, fosfat atılımı ve diğer biyolojik etkilerin düzenlenmesini sağlar.
- Gsα fonksiyonunun kaybı veya eksikliği durumunda, PTH sinyali hücre içine doğru şekilde iletilemez; bu da hücrel yanıt eksikliğine yol açar (51).

Bu mekanizma sadece PTH değil, aynı zamanda tiroid stimulan hormon (TSH), gonadotropinler ve büyüme hormonu saliverici hormon (GHRH) gibi diğer hormonların da etkilerinin azalmasına sebep olabilir (52).

Organ Düzeyinde Patofizyoloji

Böbrek: PTH'nin proksimal tübüler hücrelerdeki etkisi bozulur; bu da fosfat retansiyonuna ve hiperfosfatemiye yol açar. Ayrıca distal nefronda kalsiyum geri Emilimi azalır ve hipokalsemi gelişir (53).

Kemik: PTH'nin kemik üzerindeki etkileri genellikle korunmuştur; bu nedenle kemikte resorpsiyon normale yakın kalabilir (49).

Tiroid ve Gonadlar: TSH ve gonadotropin hormonlarına direnç nedeniyle hipotiroidi ve hipogonadizm gibi sekonder endokrin bozukluklar görülebilir (52).

Klinik Özellikler

Psödohipoparatiroidi, genetik ve epigenetik temelli bir hastalık grubu olup, klinik bulguları PTH direncine ve genetik alt tipe göre değişiklik gösterir (49). En belirgin klinik bulgu hipokalsemiye bağlı semptomlardır. Bunlar arasında kas krampları, pareteziler, tetani, konvülsiyonlar ve kardiyak aritmilere bağlı belirtiler sayılabilir (54). Hipokalsemiye eşlik eden hiperfosfatemide önemli bir biyokimyasal bulgudur. Serum PTH düzeyleri ise sekonder olarak artmıştır; bu, PTH'nin biyolojik etkisinin eksikliğine rağmen paratiroid bezlerinin kompensatuar aktivitesini yansıtır (51).

Özellikle Psödohipoparatiroidi Tip1a (PHP1a) hastalarında, hipokalsemiye ek olarak AHO fenotipi izlenir. AHO, kısa boy, obezite, yuvarlak yüz, brakidaktili (özellikle 4. ve 5. metakarpal kemiklerde kısalık) ve mental retardasyon gibi özelliklerle tanımlanır (52). Bununla birlikte, Psödohipoparatiroidi Tip 1b (PHP1b) olgularında AHO fenotipi genellikle bulunmaz; klinik tablo daha çok izole PTH direnci ile sınırlıdır (51). PHP1a hastalarında yalnızca PTH değil, TSH, gonadotropinler ve GHRH gibi diğer hormonlara karşı da direnç gelişebilir. Bu durum hipotiroidizm, hipogonadizm ve büyüme geriliği gibi ek klinik bulguların ortaya çıkmasına yol açar (49). PHP tiplerine göre klinik bulgular Tablo -6'da verilmiştir (55).

Tablo-6 Psödohipoparatiroidinin temel klinik özellikleri

	PHP1A	PHP1B	PPHP
Büyüme	Progresif azalan büyüme hızı Erişkin kısa boy	Makrosomi Ortalama erişkin boyu	İntrauterin gelişme geriliği Progresif azalan büyüme hızı Erişkin kısa boy
Obezite	Erken başlangıçlı	Erken başlangıçlı	Normal ağırlıkta veya zayıf
Brakidaktili	%70–80	%15–33	%<30
İleri kemik yaşı	%70–80	%15–33	Bilinmiyor
Ektopik ossifikasyon	%30–60	%0–40	%18–100
PTH rezistansı (progresif)	%100	%100	Nadir ve hafif
TSH rezistansı	%100	%30–100	Nadir ve hafif
Nörolojik semptomlar	• Nörokognitif azalma •Serebral kalsifikasyonlar	Serebral kalsifikasyonlar	Bilinmiyor
Gonadlar	Gonadotropin rezistansı	Normal	Normal

Laboratuvar ve Tanı Yöntemleri

Psödohipoparatiroidi tanısı, karakteristik biyokimyasal değişikliklerin ve fiziksel bulguların tanımlanmasıyla başlar. Tipik laboratuvar bulguları şunlardır:

- Hipokalsemi
- Hiperfosfatemi
- Yükselmiş serum PTH düzeyleri
- Normal veya hafif düşük serum magnezyum düzeyleri

Bu biyokimyasal profil, özellikle yüksek PTH düzeyine rağmen hipokalseminin devam etmesi ile birlikte düşünülmelidir (54). Psödohipoparatiroidi tiplerinin biyokimyasal özellikleri Tablo-7’de verilmiştir (56). Fizik muayenede AHO fenotipinin tespiti önemli bir ipucu sağlar. Özellikle brakidaktili varlığı, PHP1a ve PPHP olasılığını kuvvetlendirir (52). Kesin tanı için genetik ve epigenetik analizler gereklidir. PHP1a ve PPHP hastalarında GNAS geninde heterozigot inaktivasyon mutasyonu saptanabilir (51). PHP1b olgularında ise GNAS lokusunda epigenetik değişiklikler (imprinting kusurları) gösterilebilir (52). Moleküler analizler, GNAS gen mutasyonlarının belirlenmesi veya spesifik metilasyon defektlerinin gösterilmesi yoluyla

yapılır. Ayrıca, hormonlara karşı hücrel yanıtı ölçen testler de (örneğin cAMP yanıt testleri) araştırma amaçlı çalışmalarda kullanılabilir (50). Görüntüleme yöntemleri (el röntgeni ile brakidaktili saptanması gibi) ve ekokardiyografi (kalsifikasyonlar veya kalp yetmezliği bulguları için) destekleyici tanı araçları olarak kullanılabilir (54).

Tablo-7 Psödohipoparatiroidizm biyokimyasal özellikleri

Tip	Serum Fosfat	PTH	25(OH)D	1,25(OH) ₂ D	PTH'ya cAMP Yanıtı	İdrar Fosfat	Çoklu Hormon Direnci
PHP1A	↑	↑	–	↓	↓	↓	Var
PHP1B	↑	↑	–	↓	↓	↓	Var/Yok
PHP1C	↑	↑	–	↓	↓	↓	Var
PHP2	↑	↑	–	↓	–	↓	Var

↑ : Artmış, ↓ : Azalmış, – : Normal veya etkilenmemiş

ALBRIGHT'IN HEREDİTER OSTEODİSTROFİSİ

Tanım

Albright'ın Herediter Osteodistrofisi, 1942 yılında Fuller Albright ve arkadaşları tarafından tanımlanan, psödohipoparatiroidi ile ilişkili nadir bir genetik sendromdur (54). Bu sendrom, GNAS geninde meydana gelen inaktivasyon mutasyonları sonucu G α protein fonksiyonunun kaybı ile karakterizedir (51). GNAS geni 20q13.32 lokasyonunda bulunur ve G protein aracılı hücrel sinyal iletiminde kritik rol oynar. AHO genellikle anneden kalıtılan GNAS mutasyonları ile ortaya çıkar ve çoğunlukla hormon direnci (psödohipoparatiroidi tip 1a) ile birliktelik gösterirken, babadan kalıtımda hormon direnci olmaksızın yalnızca fenotipik özellikler gözlenir (psödopsödohipoparatiroidi) (56).

Klinik Bulgular

Albright'ın Herediter Osteodistrofisi, oldukça karakteristik bir klinik tablo sergiler. Hastalarda büyüme geriliği dikkat çekicidir ve bu durum, ilerleyen yaşla birlikte erişkin dönemde kısa boy ile sonuçlanır. Ayrıca, özellikle çocukluk döneminde başlayan santral tip obezite yaygın olarak gözlenir (50). Brakidaktili, AHO'nun iskelet sistemi bulgularının en belirgin özelliğidir; özellikle dördüncü ve beşinci metakarpal/metatarsal kemiklerin rölatif kısalığı dikkat çeker ve bu durum radyografik incelemelerle doğrulanabilir (54). Yüz görünümü tipik olarak yuvarlak ve dolgun olup, bu fenotipik özellik hastalığın tanısında yardımcı olabilir. Mental gelişim sıklıkla etkilenmiştir ve hafiften orta dereceye kadar değişen bilişsel gerilik

vakaların önemli bir kısmında bildirilmiştir(52). Yumuşak dokularda ektojik ossifikasyonlar, yani deri ve subkutan dokularda anormal kemikleşme, AHO'nun diğer önemli klinik bulgularındandır. Ayrıca, bazal gangliyonlarda kalsifikasyonlara bağlı nörokognitif semptomlar gelişebilir. Endokrinolojik açıdan değerlendirildiğinde, AHO hastalarında gonadotropin direnci nedeniyle hipogonadizm gelişebilir ve buna bağlı olarak puberte gecikmesi ya da infertilite görülebilir (50). Bunun yanı sıra TSH direnci, GHRH direnci ve gonadotropin direnci gibi diğer hormon dirençleri de tabloya eşlik edebilir.

Genetik ve Moleküler Özellikler

AHO'nun patogenezi, GNAS geninin inaktivasyonuna dayanır. Bu genetik değişiklikler, heterozigot fonksiyon kaybı mutasyonları şeklindedir. Klinik fenotipin şiddeti ve hormon direncinin varlığı, mutasyonun hangi ebeveynden geçtiğine bağlı olarak değişiklik göstermektedir (51).

Psödohipoparatiroidi Tipleri

Psödohipoparatiroidi 1a

PHP1a'nın temel patofizyolojik mekanizması, GNAS geninde meydana gelen heterozigot inaktivasyon mutasyonudur (50). GNAS, Gs α kodlar ve bu protein, hormon reseptörlerinin aktivasyonu sonrasında adenilil siklazı tetikleyerek cAMP üretimini artırır. PHP1a'da Gs α fonksiyon kaybı nedeniyle adenilil siklaz yeterince aktive olamaz, bu da hücresele düzeyde cAMP üretiminde azalma ve hormonlara karşı yanıtsızlıkla sonuçlanır (52). Gs α gen ekspresyonu dokuya özgü olarak anneden kalıtılan allelele baskın olduğundan, anneden geçen mutasyonlar klinik fenotipin ortaya çıkmasına neden olur (51). AHO ve inaktive edici Gs $^{+}$ mutasyonları bulunan hastalarda PTH'nın etkilerine hedef organ direnci olduğunda PHP 1A olarak isimlendirilir (47, 56, 57). PHP1A başlangıçta çoklu hormon direnci, AHO özelliklerinin varlığı ve Gs $^{+}$ aktivitesinde azalma olarak tanımlanmıştır. Egzojen PTH verilmesi sonrası idrar cAMP artışı olmaması ve idrar fosfor atılımının artmaması klasik özelliğidir. Bu durum renal proksimal tübüllerde PTH direnci olduğunu göstermektedir (53, 56, 58).

PHP1a hastalarında hipokalsemi ve hiperfosfatemi gibi klasik PTH direnci bulgularına ek olarak, Albright'ın Herediter Osteodistrofisi fenotipi görülür. Bu fenotip, kısa boy, santral obezite, yuvarlak yüz, brakidaktili ve mental retardasyon ile karakterizedir (51). PHP1a olgularında sadece PTH değil, aynı zamanda TSH, gonadotropinler ve GHRH gibi diğer G protein aracılı sinyal ileten hormonlara karşı da direnç gelişebilir. Bu durum hipotiroidi, hipogonadizm ve büyüme geriliği gibi ek klinik sonuçlara yol açar (50). Brakidaktili PHP1A

hastalarında % 70-80 oranında bildirilmektedir (56, 53, 59, 60, 61). Metakarpal ve metatarsal kemiklerin kısalığı PHP 1A'da en sık görülen iskelet özelliğidir. Tipik olarak dördüncü ve beşinci metakarpal/tarsal kemikleri (brakidaktili tip E) ve başparmağın distal falanksını tutar (brakidaktili tip D). Büyüme plaklarının hızlı kapanması sonucunda gelişir. Bu duruma Gs+ aktivitesinin azalmasının kondrositlerdeki PTHrP sinyalizasyonunu bozması neden olmaktadır. GNAS inaktivasyonu olan hastalarda brakidaktili doğumda yoktur, zaman içerisinde gelişir ve sıklıkla puberte sırasında aşikar olur (9, 62). Bu olay uzun kemiklerde de görülebilir ve kısa boy ile sonuçlanır. Etkilenen hastaların doğuştan orta dereceli boy kısalığı olabilir.

PHP1a hastalarında görülen heterotopik ossifikasyonların patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, Gs α proteininin eksikliği nedeniyle mezenkimal kökenli hücrelerin osteoblastik diferansiyasyonunun artmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (63). Normal şartlarda Gs α aracılığıyla iletilen cAMP sinyali, mezenkimal hücre proliferasyonu ve farklılaşmasının düzenlenmesinde kritik rol oynar. Gs α fonksiyonunun kaybı ile bu sinyalizasyon bozulur ve osteoblastik yönelim artar; sonuçta kas, deri veya bağ dokusunda normal dışı kemik dokusu oluşumu meydana gelir (51). Bu ossifikasyonlar sıklıkla subkutan nodüller şeklinde ortaya çıkar. Genellikle ağrısızdır ve yavaş büyürler. Zamanla sertleşerek palpabl kalsifik nodüller haline gelir. Çoğunlukla dirsek, diz çevresi veya ekstremitelerin dorsal yüzeylerinde lokalizedir. Radyolojik incelemelerde yumuşak dokularda ektopik kemik oluşumu olarak izlenir (50). PHP1a hastalarında obezite, özellikle çocukluk döneminde başlayarak dikkat çeker. Bu obezite genellikle santral dağılımlı olup, karın bölgesinde yağ birikimi ile karakterizedir. PHP1a hastalarında obezite gelişimi, temel olarak GNAS genindeki mutasyonun yol açtığı Gs α protein fonksiyon kaybına dayanır. Gs α , adenilil siklazın aktivasyonu aracılığıyla hücre içi cAMP üretimini düzenler ve enerji metabolizmasında anahtar bir rol oynar. Gs α 'nın işlevindeki azalma, bazal metabolizma hızında düşüğe neden olarak hastaların istirahat halinde daha az enerji harcamasına yol açar (50). Bu azalmış enerji tüketimi, kilo alımına biyolojik bir zemin hazırlar. Ayrıca, adipositlerde Gs α aracılı lipolitik sinyalizasyonun bozulması nedeniyle yağ yıkımı azalır ve sonuç olarak yağ depolanması artar(54). Bu durum, PHP1a hastalarında görülen santral tip obezitenin biyokimyasal temelini oluşturur. Hipotalamik düzeyde de Gs α işlev kaybı, enerji homeostazının düzenlenmesinde bozulmaya neden olur. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, hipotalamustaki Gs α eksikliğinin iştah artışı ve tokluk sinyallerinin azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (51). Dolayısıyla PHP1a hastalarında, yalnızca enerji harcamasının azalması değil, aynı zamanda enerji alımının artması da obezite gelişimine katkıda bulunur. Yalnızca obeziteye bağlı olmayan insülin direnci ve tip 2 diyabet PHP1A hastalarında bildirilmiştir. PHP1A ve PHP1B'li

hastalarda postprandiyal hiperglisemi siktir. Lipid bozuklukları görölmezken hipertansiyon verileri çelişkilidir (55, 64).

Psödohipoparatiroidi Tip 1b

Psödohipoparatiroidi tip 1b, PTH'ya hedef dokularda gelişen direnç ile karakterize, nadir görülen bir endokrin bozukluktur. Klinik olarak hipokalsemi, hiperfosfatemi ve yüksek serum PTH düzeyleri ile tanınır. PHP1b, PHP1a ile bazı benzer biyokimyasal özellikler taşır, ancak fenotipik olarak AHO bulgularının bulunmaması veya çok hafif olması ile ayrılır (50, 54). PHP1b'nin temel patofizyolojik mekanizması, GNAS genindeki mutasyonlardan ziyade epigenetik değişiklikler sonucu gelişir. GNAS kompleksi, çeşitli dokuya özgü imprinting (epigenetik baskılama) mekanizmalarıyla kontrol edilir. PHP1b hastalarında, özellikle maternal allelde meydana gelen metilasyon kusurları nedeniyle GNAS'ın alternatif transkriptlerinin (özellikle G α 'nın) ekspresyonu bozulur (51).

PHP1b hastaları, biyokimyasal olarak hipokalsemi ve hiperfosfatemi ile karakterizedir. Serum PTH düzeyleri artmış olup, sekonder hiperparatiroidizm tablosu izlenir (50). Ancak, klinik olarak PHP1a'dan farklı olarak AHO fenotipi PHP1b'de genellikle bulunmaz veya çok hafif bir formda bulunur (63). AHO fenotipinin yokluğu, özellikle brakidaktili, obezite, yuvarlak yüz, kısa boy gibi iskeletsel ve fenotipik anormalliklerin görölmemesi ile belirgindir. Bununla birlikte, nadir durumlarda hafif boy kısalığı veya hafif AHO özellikleri bildirilmiştir (54). Çoğu PHP1b hastasında PTH dışında diğer hormonlara (TSH, LH/FSH, GHRH gibi) karşı belirgin bir direnç gözlenmez. Ancak bazı vakalarda hafif TSH direnci gelişebilir ve bu durum hafif hipotiroidi bulgularına neden olabilir (51). Klinik seyir sırasında hipokalsemiye bağlı semptomlar (paresteziler, kas krampları, tetani, konvülziyonlar) gelişebilir. Bu nedenle PHP1b hastaları hipokalsemi bulgularının izlenmesi ve yönetimi açısından dikkatle takip edilmelidir.

Psödohipoparatiroidi Tip 1c

Psödohipoparatiroidi tip 1c, PTH direnç ile karakterize, nadir bir psödohipoparatiroidi alt tipidir. Klinik ve biyokimyasal olarak PHP1a oldukça benzerdir. PHP1c hastalarında da AHO fenotipi gözlenir, ancak moleküler düzeyde bazı farklılıklar bulunmaktadır (50, 54). PHP1c'nin patofizyolojik mekanizması, PTH reseptör aktivasyonundan sonra adenilil siklaz yolunun bozulması ile ilişkilidir, ancak PHP1a'dan farklı olarak, adenilil siklaz aktivitesi korunmuştur. PHP1c hastalarında GNAS geninde klasik G α fonksiyon kaybına neden olan mutasyonlar bulunmaz (51). Bunun yerine, G α proteininin hormon reseptörleri ile etkileşimindeki bir kusur söz konusudur. PHP1c hastaları, biyokimyasal olarak hipokalsemi ve hiperfosfatemi ile

karakterizedir; buna eşlik eden serum PTH düzeyleri artmıştır. Klinik tabloda, hastaların önemli bir kısmında AHO fenotipi bulunur. Bu fenotip kısa boy, santral tip obezite, dolgun ve yuvarlak yüz yapısı, ayrıca özellikle dördüncü ve beşinci metakarpal/metatarsal kemiklerin kısalmasıyla belirginleşen brakidaktili gibi iskeletsel anormallikleri içerir (54). Zihinsel gelişim açısından ise hafif derecede mental retardasyon veya öğrenme güçlüğü bildirilmiştir.

Çoklu hormon direnci PHP1c hastalarında da sık gözlenir. TSH direnci nedeniyle hafif hipotiroidi gelişebilirken, LH/FSH direnci üreme fonksiyonlarını etkileyebilir ve GHRH direnci büyüme geriliğine katkıda bulunabilir (50),(51). Ayrıca bazı hastalarda yumuşak dokularda heterotopik ossifikasyonlar ve bazal ganglionlarda kalsifikasyonlar gibi ek anormallikler de bildirilmiştir (63). Önemli bir ayırt edici özellik, PHP1c hastalarında PTH'ya karşı yapılan cAMP yanıt testlerinde normal düzeyde cAMP üretiminin saptanmasıdır. Ancak hücre düzeyde PTH etkisinin eksik olması nedeniyle hormon direnci kliniği gelişir. Bu farklılık, PHP1c'nin PHP1a'dan moleküler düzeyde ayrılmasına yardımcı olur.

Psödohipoparatiroidi Tip 2

Psödohipoparatiroidi Tip 2'de, plazma düzeylerinde PTH yüksek olmasına rağmen, böbrekler PTH'ye yanıt olarak yeterli cAMP üretimini gerçekleştirebilmekte, fakat bu yanıt downstream (aşağı akış) etkilerde, özellikle renal tübüler fosfat atılımı ve kalsiyum reabsorpsiyonu gibi hedef işlevlerde yetersiz kalmaktadır (65). Bu durum, Tip 1 formlarında görülen GNAS gen mutasyonlarının aksine, hücre içi sinyal iletiminin daha distal basamaklarında bir defekt olduğu görüşünü destekler. Bununla birlikte, Tip 2'nin moleküler temelinde henüz net bir genetik anomali saptanamamıştır (50). Özetle;

- cAMP yanıtı normaldir (idrarla cAMP atılımı artar).
- İdrarda fosfat atılımı azalmıştır (fosfatüri yetersizdir).
- Hipokalsemi ve hiperfosfatemi bulunur.
- PTH düzeyleri yüksektir.

Psödopsödohipoparatiroidi

Psödopsödohipoparatiroidi (PPHP), PHP1a ile genetik olarak ilişkili, ancak biyokimyasal anormallikler olmaksızın AHO fenotipinin varlığıyla karakterize nadir bir hastalıktır. PPHP, paternal olarak GNAS gen mutasyonları ile ilişkilidir ve endokrin hedef organlarda PTH direnci gelişmez (50, 65). Bunun sonucunda; PTH düzeyleri normaldir, kalsiyum ve fosfor metabolizması normaldir. Ancak iskelet ve yumuşak doku gelişimini etkileyen Gsa eksikliği nedeniyle AHO fenotipi ortaya çıkar. Bu hastalarda kısa metakarpallar ve metatarsallar, kısa

boy, yuvarlak yüz, değişken derecelerde nörokognitif bozukluklar görülürken, obezite sıklıkla görülmemektedir (49, 66).

Psödohipoparatiroidi Tanısı

Fizik muayenede AHO fenotipinin tespiti önemli bir ipucu sağlar. Özellikle brakidaktili varlığı, PHP1a ve PPHP olasılığını kuvvetlendirir (52). Kesin tanı için genetik ve epigenetik analizler gereklidir.

- PHP1a ve PPHP hastalarında GNAS geninde heterozigot inaktivasyon mutasyonu saptanabilir (51).
- PHP1b olgularında ise GNAS lokusunda epigenetik değişiklikler (imprinting kusurları) gösterilebilir (52).

Moleküler analizler, GNAS gen mutasyonlarının belirlenmesi veya spesifik metilasyon defektlerinin gösterilmesi yoluyla yapılır. Ayrıca, hormonlara karşı hücrel yanıtı ölçen testler de (örneğin cAMP yanıt testleri) araştırma amaçlı çalışmalarda kullanılabilir (50). Görüntüleme yöntemleri (el röntgeni ile brakidaktili saptanması gibi) ve ekokardiyografi (kalsifikasyonlar veya kalp yetmezliği bulguları için) destekleyici tanı araçları olarak kullanılabilir (54).

Psödohipoparatiroidi Tedavisi ve Takibi

Hipokalseminin düzeltilmesi, tedavinin temelini oluşturur. Bu amaçla hastalara oral kalsiyum takviyeleri başlanır. Genellikle kalsiyum karbonat veya kalsiyum sitrat gibi formlar tercih edilir. Kalsiyum replasmanına ek olarak, aktif D vitamini analoglarının kullanımı gereklidir. Özellikle 1,25-dihidroksivitamin D (kalsitriol) veya alfalcidol gibi aktif formda D vitamini preparatları uygulanır. Bunun nedeni, PHP'li bireylerde renal hidroksilasyon kapasitesinin yeterli olmaması ve inaktif D vitamini formlarının (örneğin kolekalsiferol) etkin bir şekilde aktive edilememesidir (63). Tedavi sırasında serum kalsiyum düzeyinin hedef aralıkta, yani alt normal sınırdaki (yaklaşık 8.0–8.5 mg/dL) tutulması önerilir. Çünkü kalsiyum düzeyinin fazla yükseltilmesi nefrokalsinoz ve nefrolitiazis gibi komplikasyonlara yol açabilir (67). Hipokalsemiye eşlik eden hiperfosfateminin kontrolü de tedavinin önemli bir bileşenidir. Diyetle fosfat alımının kısıtlanması, özellikle fosfor içeriği yüksek işlenmiş gıdalardan kaçınılması önerilir. Hiperfosfateminin persiste ettiği durumlarda, kalsiyum bazlı (örneğin kalsiyum asetat) ya da kalsiyum içermeyen (örneğin sevelamer) fosfat bağlayıcı ajanların kullanımı gerekebilir. Bu yaklaşım, sekonder hiperparatiroidizmi de kontrol altına alarak PTH düzeylerinin normalize edilmesine yardımcı olur. Hastaların düzenli takibi, komplikasyonların önlenmesi açısından büyük önem taşır. Serum kalsiyum, fosfor ve PTH düzeyleri genellikle 3

ila 6 ayda bir kontrol edilmelidir. Ayrıca hiperkalsiüri riskinin belirlenebilmesi amacıyla 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı ölçülmelidir. Hiperkalsiüri saptanması durumunda, kalsiyum ve D vitamini dozlarının yeniden düzenlenmesi gerekebilir. Böbrek fonksiyonlarının korunması için serum kreatinin ve glomerüler filtrasyon hızının yılda bir kez izlenmesi önerilmektedir. İskelet sağlığının değerlendirilmesi de takibin bir parçasıdır. Uzun vadede osteopeni ve osteoporoz gelişme riski olduğundan, gerek duyulduğunda kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılmalıdır. Ayrıca büyüme ve gelişmenin dikkatle izlenmesi, özellikle çocuk hastalarda boy ve kilo persentillerinin takibi ile puberte başlangıcı ve progresyonunun değerlendirilmesi önemlidir (63). Psödohipoparatiroidi hastalarında, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık riski de artmış olabileceğinden, düzenli aralıklarla kan basıncı ölçümü ve lipid profili değerlendirilmesi önerilmektedir. Obezite yönetimi, yaşam tarzı değişiklikleri, diyet düzenlemeleri ve fiziksel aktivite teşviki ile desteklenmelidir.

Sonuç olarak, psödohipoparatiroidi tedavisi ömür boyu sürer ve hastaların multidisipliner bir ekip tarafından izlenmesi önerilir. Endokrinoloji, nefroloji, diyetisyen ve gerektiğinde genetik danışmanlık birimlerinin eşgüdümlü çalışması, hasta sonuçlarını iyileştirmede önemli rol oynamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Abate EG, Clarke BL. Review of Hypoparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016;7:172.
2. Stack BC, Jr., Bimston DN, Bodenner DL, Brett EM, Dralle H, Orloff LA, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Disease State Clinical Review: Postoperative Hypoparathyroidism--Definitions And Management. *Endocr Pract*. 2015;21(6):674-85.
3. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, Dempster D, Dralle H, Khan AA, et al. Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2300-12.
4. Rude RK, Oldham SB, Singer FR. Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1976;5(3):209-24.
5. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, Jr., Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res*. 2011;26(10):2317-37.
6. Hadker N, Egan J, Sanders J, Lagast H, Clarke BL. Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the PARADOX study. *Endocr Pract*. 2014;20(7):671-9.
7. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(6):1722-36.
8. Konca Degertekin C, Gogas Yavuz D, Pekkolay Z, Saygili E, Ugur K, Or Koca A, et al. Identifying Clinical Characteristics of Hypoparathyroidism in Turkey: HIPOPARATURK-NET Study. *Calcif Tissue Int*. 2022;110(2):204-14.
9. ÇAKIR B. Paratiroid Hastalıkları: Akademisyen Kitabevi; 2023.
10. Khan AA, Bilezikian JP, Brandi ML, Clarke BL, Gittoes NJ, Pasiaka JL, et al. Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop. *J Bone Miner Res*. 2022;37(12):2568-85.

11. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, Lauter KB, Vrla MC, Becker CB, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4507-14.
12. Khan AA, Koch CA, Van Uum S, Baillargeon JP, Bollerslev J, Brandi ML, et al. Standards of care for hypoparathyroidism in adults: a Canadian and International Consensus. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(3):P1-p22.
13. Khan A, Bilezikian J, Bone H, Gurevich A, Lakatos P, Misiorowski W, et al. Cinacalcet normalizes serum calcium in a double-blind randomized, placebo-controlled study in patients with primary hyperparathyroidism with contraindications to surgery. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(5):527-35.
14. Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med.* 2018;378(12):1132-41.
15. Al-Azem H, Khan AA. Hypoparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26(4):517-22.
16. Pasiaka JL, Wentworth K, Yeo CT, Cremers S, Dempster D, Fukumoto S, et al. Etiology and Pathophysiology of Hypoparathyroidism: A Narrative Review. *J Bone Miner Res.* 2022;37(12):2586-601.
17. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Jüppner H, Lakatos P, Levine MA, et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2284-99.
18. Osteoporoz AA. Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 15. Baskı, Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara. 2020:119-28.
19. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, Brandi ML, Ranganath L, Fraser WD, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(4):275-83.
20. Cusano NE, Rubin MR, Irani D, Sliney J, Jr., Bilezikian JP. Use of parathyroid hormone in hypoparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2013;36(11):1121-7.
21. Arlt W, Fremerey C, Callies F, Reincke M, Schneider P, Timmermann W, et al. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. *Eur J Endocrinol.* 2002;146(2):215-22.
22. Lourida I, Thompson-Coon J, Dickens CM, Soni M, Kuźma E, Kos K, et al. Parathyroid hormone, cognitive function and dementia: a systematic review. *PLoS One.* 2015;10(5):e0127574.
23. Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Long-Term Complications in Patients With Hypoparathyroidism Evaluated by Biochemical Findings: A Case-Control Study. *J Bone Miner Res.* 2018;33(5):822-31.
24. Tan JJ, Carten RV, Babiker A, Abulafi M, Lord AC, Brown G. Prognostic Importance of MRI-Detected Extramural Venous Invasion in Rectal Cancer: A Literature Review and Systematic Meta-Analysis. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics.* 2021;111(2):385-94.
25. Abugassa S, Nordenström J, Eriksson S, Sjöden G. Bone mineral density in patients with chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(6):1617-21.
26. Silva BC, Rubin MR, Cusano NE, Bilezikian JP. Bone imaging in hypoparathyroidism. *Osteoporos Int.* 2017;28(2):463-71.
27. Vadiveloo T, Donnan PT, Leese CJ, Abraham KJ, Leese GP. Increased mortality and morbidity in patients with chronic hypoparathyroidism: A population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90(2):285-92.
28. Saha S, Gantyal SP, Aggarwal S, Sreenivas V, Tandon R, Goswami R. Long-term outcome of cataract surgery in patients with idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with their calcemic status. *J Bone Miner Metab.* 2017;35(4):405-11.
29. Takahashi H. [Ca(2+)-ATPase activity in the hypocalcemic cataract]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1994;98(2):142-9.
30. Willett CG. Sphincter preservation in rectal cancer. Local excision followed by postoperative radiation therapy. *Semin Radiat Oncol.* 1998;8(1):24-9.
31. Bunce GE, Kinoshita J, Horwitz J. Nutritional factors in cataract. *Annu Rev Nutr.* 1990;10:233-54.

32. Puliani G, Hasenmajer V, Sciarra F, Barbagallo F, Sbardella E, Pofi R, et al. Impaired Immune Function in Patients With Chronic Postsurgical Hypoparathyroidism: Results of the EMPATHY Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(5):e2215-e27.
33. Goswami R, Sharma R, Sreenivas V, Gupta N, Ganapathy A, Das S. Prevalence and progression of basal ganglia calcification and its pathogenic mechanism in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(2):200-6.
34. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):G1-20.
35. Ponce de León-Ballesteros G, Velázquez-Fernández D, Hernández-Calderón FJ, Bonilla-Ramírez C, Pérez-Soto RH, Pantoja JP, et al. Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy: Importance of the Intraoperative Management of the Parathyroid Glands. *World J Surg.* 2019;43(7):1728-35.
36. Tabacco G, Bilezikian JP. New Directions in Treatment of Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(4):901-15.
37. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker RV, et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2273-83.
38. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, Dowdy K, Keil M, Peterson D, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(9):4214-20.
39. Winer KK, Yanovski JA, Cutler GB, Jr. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *Jama.* 1996;276(8):631-6.
40. Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, Cutler GB, Jr. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(10):3480-6.
41. Winer KK, Sinaï N, Peterson D, Sainz B, Jr., Cutler GB, Jr. Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 therapy in children with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3389-95.
42. Winer KK, Zhang B, Shrader JA, Peterson D, Smith M, Albert PS, et al. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):391-9.
43. Linglart A, Rothenbuhler A, Gueorgieva I, Lucchini P, Silve C, Bougnères P. Long-term results of continuous subcutaneous recombinant PTH (1-34) infusion in children with refractory hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3308-12.
44. Khan AA, Rubin MR, Schwarz P, Vokes T, Shoback DM, Gagnon C, et al. Efficacy and Safety of Parathyroid Hormone Replacement With TransCon PTH in Hypoparathyroidism: 26-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial. *J Bone Miner Res.* 2023;38(1):14-25.
45. Khan AA, Rejnmark L, Rubin M, Schwarz P, Vokes T, Clarke B, et al. PaTH Forward: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of TransCon PTH in Adult Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(1):e372-e85.
46. Tohme JF, Bilezikian JP. Hypocalcemic emergencies. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993;22(2):363-75.
47. Jüppner H. Molecular Definition of Pseudohypoparathyroidism Variants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(6):1541-52.
48. Michot C, Le Goff C, Goldenberg A, Abhyankar A, Klein C, Kinning E, et al. Exome sequencing identifies PDE4D mutations as another cause of acrodysostosis. *Am J Hum Genet.* 2012;90(4):740-5.
49. Mantovani G, Elli FM. Inactivating PTH/PTHrP Signaling Disorders. *Front Horm Res.* 2019;51:147-59.
50. Mantovani G. Clinical review: Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):3020-30.

51. Turan S, Bastepe M. The GNAS complex locus and human diseases associated with loss-of-function mutations or epimutations within this imprinted gene. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(4):229-41.
52. Elli FM, Linglart A, Garin I, de Sanctis L, Bordogna P, Grybek V, et al. The Prevalence of GNAS Deficiency-Related Diseases in a Large Cohort of Patients Characterized by the EuroPHP Network. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(10):3657-68.
53. Bastepe M, Gensure RC. Hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, et al., editors. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2025, MDText.com, Inc.; 2000.
54. Jameson JL, De Groot LJ. *Endocrinology: adult and pediatric E-Book:* Elsevier Health Sciences; 2015.
55. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, de Sanctis L, Thiele S, Usardi A, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14(8):476-500.
56. Bastepe M, Jüppner H. Pseudohypoparathyroidism, Albright's hereditary osteodystrophy, and progressive osseous heteroplasia: disorders caused by inactivating GNAS mutations. *Endocrinology:* Elsevier; 2010. p. 1223-35.
57. Tafaj O, Jüppner H. Pseudohypoparathyroidism: one gene, several syndromes. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(4):347-56.
58. Mosca M, Bernardor J, Lemoine S, Bertholet-Thomas A, Bacchetta J. Rare diseases of phosphate and calcium metabolism: Crossing glances between nephrology and endocrinology. *Ann Endocrinol (Paris).* 2021;82(1):30-5.
59. Linglart A, Silve C, Rothenbuhler A. Multiple hormonal resistances: Diagnosis, evaluation and therapy. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015;76(2):98-100.
60. Bastepe M. GNAS mutations and heterotopic ossification. *Bone.* 2018;109:80-5.
61. Turan S, Bastepe M. GNAS Spectrum of Disorders. *Curr Osteoporos Rep.* 2015;13(3):146-58.
62. Virágh K, Tőke J, Sallai A, Jakab Z, Rácz K, Tóth M. Gradual development of brachydactyly in pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1945-6.
63. Linglart A, Levine MA, Jüppner H. Pseudohypoparathyroidism. *Endocrinology and Metabolism Clinics.* 2018;47(4):865-88.
64. Shoemaker AH, Jüppner H. Nonclassic features of pseudohypoparathyroidism type 1A. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(1):33-8.
65. Bastepe M. The GNAS locus and pseudohypoparathyroidism. *Adv Exp Med Biol.* 2008;626:27-40.
66. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, de Sanctis L, Thiele S, Ahmed SF, et al. Recommendations for Diagnosis and Treatment of Pseudohypoparathyroidism and Related Disorders: An Updated Practical Tool for Physicians and Patients. *Horm Res Paediatr.* 2020;93(3):182-96.
67. Thiele S, de Sanctis L, Werner R, Grötzinger J, Aydin C, Jüppner H, et al. Functional characterization of GNAS mutations found in patients with pseudohypoparathyroidism type 1c defines a new subgroup of pseudohypoparathyroidism affecting selectively Gsa-receptor interaction. *Hum Mutat.* 2011;32(6):653-60.

PARATIROID KANSERİ

Uzm. Dr. Gülşah ATBİNER EROĞLU
Prof. Dr. Cem HAYMANA

GİRİŞ

Paratiroid karsinomu (PK), paratiroid bezlerinin nadir görülen, genellikle fonksiyonel olan ve çoğunlukla hipersekresyonla seyreden malign bir tümördür. Genellikle hiperparatiroidizmin malign formu şeklinde karşımıza çıkar. Hiperparatiroidiye neden olan paratiroid neoplazilerinin %1'inden azını oluşturur. Paratiroid kanseri son derece nadirdir; yıllık insidansı 1/10 milyon civarındadır. Primer hiperparatiroidi olgularının %0.5–1'inden sorumludur. Kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür. Tipik tanı yaşı: 45–55 yaş aralığıdır (1).

ETİYOLOGENEZ

Paratiroid karsinomu etyolojisinde hem genetik hem de çevresel faktörlerin etkileşimi bulunmaktadır. Çalışmalarda, çocukluk döneminde özellikle baş boyun bölgesine radyoterapi alan bireylerde tiroid hastalıklarıyla beraber benign paratiroid hastalıklarında da artış saptanmıştır, fakat bunun PK gelişimi açısından bir faktör olup olmadığı tartışmalı bir konudur (2).

Paratiroid karsinomu genellikle sporadik olarak görülür, bununla birlikte Multiple Endokrin Neoplazi (MEN)-1, MEN-2A gibi sendromlarla ve otozomal dominant olan hiperparatiroidi çene tümör sendromuna da eşlik edebilir. Hiperparatiroidi-çene tümör sendromundan sorumlu olan gen HRPT2/CDC73 geni olup, bu genin mutasyonunda parafibromin adlı proteinin aşırı ekspresyonu gelişir. Parafibrominin fazla ekspresyonu hücre proliferasyonunun inhibisyonuna ve hücre siklus duraklamalarına neden olur (3). Paratiroid kanserlerinin %70'inde HRPT2/CDC73 geninde mutasyon saptanır.

KLİNİK BULGULAR

Paratiroid karsinomu olgularında klinik belirtilerin önemli bir kısmı hiperkalsemiye bağlı olarak gelişir. Halsizlik, yorgunluk, sinirlilik, depresyon, kilo kaybı, kemik hastalığı, karın ağrısı, nefrolitiazis, pankreatit ve peptik ülser gibi belirtiler görülebilir ve benign Primer Hiperparatiroidi ile benzerdir.

Fizik muayene bulguları spesifik değildir. Boyunda palpe edilebilir kitle ve laringeal sinir invazyonu nedeniyle oluşan ses kısıklığı paratiroid karsinomunu düşündürür. Palpe edilebilir kitle hastalığının başlangıcında %70'e varan oranlarda, lenf nodu metastazı ise %15-30 hastada görülebilmektedir. Hastaların yaklaşık olarak üçte birinde akciğer, karaciğer ve kemik başta olmak üzere uzak metastaz bulunabilmektedir (3). Ayrıca non fonksiyonel tümörler de tanımlanmıştır fakat çok nadirdir.

Eğer PK, sendromik bir hastalığın komponenti ise sendromun diğer bulguları da görülebilir. Hiperparatiroidi çene tümör sendromunda mandibula ve maksillada fibroosseöz lezyonlar, MEN-2 sendromlu vakalarda medüller tiroid karsinomu, feokromasitoma, mukozal nöroganglioma, marfanoid görünüm, Hirschsprung hastalığı ve kutanöz liken amiloidoz ve MEN-1 sendromlularda ise hipofiz ve pankreas tümörleri de görülebilmektedir (3).

TANI YÖNTEMLERİ

Laboratuvar

Paratiroid karsinomu tanısı, hastaların önemli bir kısmında postoperatif olarak histolojik incelemeyle konmaktadır. Aşağıdaki bulgular PK olasılığını arttırmaktadır (4):

- Semptomatik hiperkalsemi (Bu hastalarda bulantı, kusma, karın ağrısı, kabızlık, yorgunluk, miyopati, disoryantasyon ve nörokognitif defisitler olabilir.)
- Çok yüksek serum PTH konsantrasyonları (üst sınırın 5, 10 katı, PTH seviyeleri 500 mg/dl üzerinde seyreder),
- Serum kalsiyum değerinin 14 mg/dl'nin üzerinde olması,
- Paratiroid krizi varlığı,
- Boyunda palpe edilebilir kitle

Alkalen fosfataz değerinin >300 IU/L olması ve paratiroid lezyonunun > 3 cm olması da PK olasılığını arttırmaktadır (3).

Görüntüleme

Ultrasonografi: Boyunda düzensiz kenarlı, hipoekoik, intranodal vaskülarite gösteren adenoma göre daha büyük kitle olarak görülebilir.

Sestamibi sintigrafisi: Paratiroid adenomu gibi tutulum gösterir ama kanserden ayırt edemez.

BT/MRG: Lokal invazyon ve lenf nodu/metastaz değerlendirmesinde kullanılabilir.

18F-FDG PET-CT: Şüpheli metastatik veya rekürren hastalıkta yardımcı olabilir. PET-CT, 6 mm'den daha küçük tümörleri atlayabilir. İnflamasyon ve enfeksiyon ile ilişkili durumlarda yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir.

TEDAVİ

Cerrahi

Paratiroid kanserinin tedavisinde temel amaç, hem tümörün lokal kontrolünü sağlamak hem de yaşamı tehdit eden hiperkalsemi komplikasyonlarını engellemektir. Tedavi multidisipliner yaklaşım gerektirir. Cerrahi, primer tedavi yöntemidir; sistemik tedavi seçenekleri sınırlıdır.

Cerrahi yöntem olarak en-blok rezeksiyon, ipsilateral tiroid lobunu da içerecek şekilde yapılmalıdır. Profilaktik lenf nodu diseksiyonu rutin olarak önerilmez ancak palpabl veya görüntüleme ile saptanan lenf nodları varlığında yapılır. Tümör hücrelerinin ekiminin rekürrense yol açabilmesi nedeniyle tümörün kapsülünün rüptüründen ve neoplastik hücrelerin yayılımından kaçınılmalıdır. Tümörün inkomplet çıkarılması yüksek lokal rekürrens oranları ile sonuçlanacaktır. Bu nedenle paratiroid kanserinde şüphe varsa ilk cerrahinin agresif yapılması önerilmektedir (5).

Radyoterapi

Paratiroid kanseri genellikle radyoterapiye dirençli bir tümör olarak kabul edilmiştir. Ancak, son yıllarda yapılan retrospektif çalışmalar, lokal kontrolün artırılması ve rekürrens riskinin azaltılması açısından bazı hasta gruplarında adjuvan radyoterapinin potansiyel faydalar sağlayabileceğini ortaya koymuştur.

R1 veya R2 rezeksiyon durumlarında (pozitif cerrahi sınır), cerrahiye uygun olmayan lokal nüks varlığında palyatif olarak radyoterapi sık olarak kullanılır. Profilaktik amaçlı radyoterapi, negatif sınırlarla (R0) rezeksiyon yapılmış olgularda rutin önerilmez.

Kemoterapi

Standart bir kemoterapi protokolü yoktur. Adriamisin, 5-FU, dacarbazine gibi ajanlar denense de genellikle etkisizdir. Yalnızca ileri evre, yaygın metastatik olgularda palyatif amaçla denenebilir. Yeni hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi PK tedavisinde ufukta görünen yeni seçeneklerdir.

Yine güncel olarak bir multikinaz inhibitörü olan sorafenib; CDC73 germline mutasyonu taşıyan metastatik PK olan genç bir kadında başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Bu hastada

sorafenib kalsiyum ve PTH'nın normalleşmesini sağlamış, akciğer metastazlarının boyutlarında anlamlı küçülme sağlamış ve hastanın progresyonunu önlemiştir (6). Sorafenibin CDC73 mutasyonlu tüm olgularda etkinliğinin aydınlatılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

PARATIROID KANSERİ İZLEM VE REKÜRRENS YÖNETİMİ

Paratiroid kanseri, yüksek lokal nüks ve geç metastaz eğilimi nedeniyle uzun süreli, dikkatli ve multidisipliner izlem gerektiren nadir bir malignitedir. Nükslerin %50'si ilk 2–3 yıl içinde görülse de, 10 yıl ve üzeri geç rekürrensler de bildirildiğinden izlem ömür boyudur (7).

Tablo 1 Paratiroid kanseri izleminde öneriler

	Sıklık	İzlem Amacı
Serum total kalsiyum	3 ayda bir (ilk 2 yıl), sonra 6 ayda bir	Hiperkalsemi nüksü ve biyokimyasal rekürrens takibi
Parathormon (PTH)	3–6 ayda bir	Subklinik nükslerin erken saptanması
Serum kreatinin / eGFR	Yılda bir	Böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi
Boyun USG veya BT	Yılda bir veya klinik şüphe durumunda	Lokal nüks veya lenf nodu metastazlarının saptanması
Toraks BT / PET-CT	Klinik şüphe veya biyokimyasal nüks varsa	Pulmoner veya uzak metastaz araştırması

PROGNOZ

Paratiroid kanseri nadir görülmesine rağmen, yüksek nüks oranı ve tedaviye dirençli hiperkalsemi nedeniyle ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabilen agresif bir tümördür. Tanı anında tümör genellikle lokalize olsa da, hastaların yaklaşık %30–50'sinde cerrahi sonrası lokal rekürrens veya uzak metastaz gelişebilir. En sık metastaz organları akciğer, karaciğer ve kemik dokusudur (5).

Paratiroid kanserinin 5 yıllık sağkalım oranı %85 civarında iken, 10 yıllık sağkalım oranı %49–70 arasında bildirilmektedir (5). Uzun dönem sağkalım, genellikle hiperkalsemi kontrolü başarısı ile ilişkilidir, zira malignitenin kendisinden çok, hiperkalsemiye bağlı komplikasyonlar

(renal yetmezlik, kardiyak aritmi, nöropsikiyatrik bozukluklar) yaşamı tehdit eder. İlk cerrahinin radikalite düzeyi prognozun en belirleyici faktörüdür; R1 veya R2 rezeksiyon yapılan hastalarda rekürrens ve mortalite oranı anlamlı derecede artmaktadır. Ayrıca CDC73 gen mutasyonu taşıyan hastalarda nüks ve kötü prognoz riski daha yüksektir (8).

KAYNAKLAR

1. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1999;86(3):538-44.
2. McMullen T, Bodie G, Gill A, Ihre-Lundgren C, Shun A, Bergin M, et al. Hyperparathyroidism after irradiation for childhood malignancy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73(4):1164-8.
3. ÇAKIR B. Paratiroid Hastalıkları: Akademisyen Kitabevi; 2023.
4. Machado NN, Wilhelm SM. Parathyroid Cancer: A Review. *Cancers (Basel)*. 2019;11(11).
5. Talat N, Schulte K-M. Clinical presentation, staging and long-term evolution of parathyroid cancer. *Annals of surgical oncology*. 2010;17:2156-74.
6. Rozhinskaya L, Pigarova E, Sabanova E, Mamedova E, Voronkova I, Krupinova J, et al. Diagnosis and treatment challenges of parathyroid carcinoma in a 27-year-old woman with multiple lung metastases. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2017;2017.
7. Bilezikian JP, Silverberg SJ, Bandeira F, Cetani F, Chandran M, Cusano NE, et al. Management of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2022;37(11):2391-403.
8. Givi B, Shah JP. Parathyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010;22(6):498-507.

GEBELİKTE HİPERKALSEMİ VE HİPOKALSEMİ

Uzm. Dr. Zuhal DAĞ
Prof. Dr. Coşkun MERİÇ

GEBELİKTE HİPERKALSEMİ

GİRİŞ

Gebelerde hiperkalsemi nadir görülen bir durumdur ancak hem anne hem de fetüs üzerinde ciddi sonuçlar doğurabilir. Primer hiperparatiroidizm (PHPT), gebelikte hiperkalseminin en yaygın nedenidir. PHPT tanısı koymadan önce, diğer hiperkalsemi nedenlerinin değerlendirilmesi ve dışlanması gerekmektedir (1). Bu nedenler;

- Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH)
- Süt-alkali sendromu
- Paratiroid hormonu ile ilişkili protein (PTHrP) kaynaklı gebelik hiperkalsemisi
- Malignite ilişkili hiperkalsemi
- Anormal D vitamini metabolizması

Gebelik sırasında serum paratiroid hormonu (PTH) seviyelerinde fizyolojik azalma, PHPT tanısını zorlaştırabilir. Gebe olmayan hastalarda hiperkalsemi tedavisinde kullanılan ilaçların gebelikte uzun vadeli güvenliği hakkında yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle tedavi seçenekleri sınırlıdır ve genellikle yeterli hidrasyon sağlanmasına ve serum kalsiyum seviyesini artırabilecek ilaçlardan kaçınılmasına dayanır.

Gebelikte tıbbi tedavi ile paratiroidektominin (PTX) karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Bu nedenle mevcut yönetim stratejileri kısıtlı bilimsel kanıtlara dayanmaktadır.

Gebelikte Kalsiyum Metabolizmasının Fizyolojisi

Kalsiyum, Magnezyum ve Fosfor

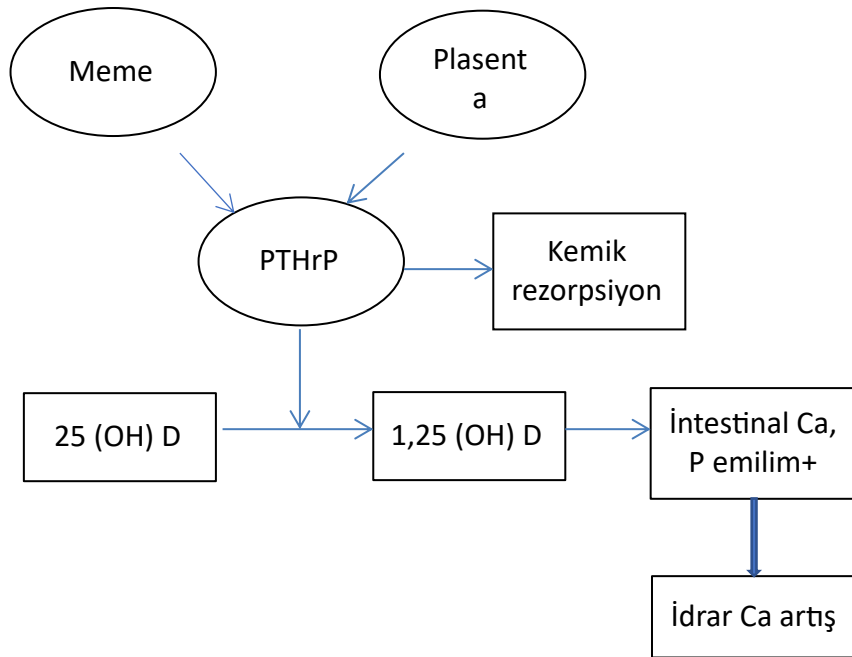
Gebelik sırasında, toplam serum kalsiyum seviyesi yaklaşık %10 oranında azalır. Bu azalma, intravasküler hacim genişlemesine bağlı olarak serum albümindeki seyreltici etkiye bağlıdır (2). Ancak bu görünür azalma yanıltıcıdır, çünkü albümine göre düzeltilmiş kalsiyum ve iyonize kalsiyum seviyeleri gebelik boyunca tüm trimesterlerde stabil kalır. Bunun yanı sıra, serum fosfor ve magnezyum seviyeleri de gebelik boyunca değişmeden sabit kalır.

Paratiroid Hormonu (PTH)

Gebeliğin ilk trimesterinde, PTH seviyesi düşük-normal aralığa veya hafifçe normalin altına düşer. Bu durum, PTHrP seviyelerinin artmasına bağlı olarak gerçekleşir(3). Gebelik ilerledikçe (terme doğru), PTH seviyesi ya baskılanmış kalır ya da orta normal değerlere geri döner. D vitamini eksikliği veya yetersiz kalsiyum alımı varsa, PTH yeterince baskılanmayabilir ve sekonder hiperparatiroidizm gelişebilir.

Paratiroid Hormonla İlişkili Protein (PTH-rP)

PTH-rP, meme dokusu ve plasenta tarafından sentezlenir (Şekil 1). Ayrıca anne ve fetüse ait bazı dokularda (paratiroid, amniyon, desidua, miyometrium ve göbek kordonu) da üretilebilir (1). Gebeliğin 3. ila 13. haftaları arasında artmaya başlar. Üçüncü trimesterde zirveye ulaşır.



Şekil 1. Gebelikte PTHrP'nin Rolü

PTHrP, plasenta ve meme dokusu tarafından üretilir. Kemik rezorpsiyonunu artırarak kan dolaşımına daha fazla kalsiyum ve fosfor salınmasına neden olur. Kalsitriol seviyelerini artırarak bağırsaktan kalsiyum emilimini yükseltir. Sonuç olarak, serum kalsiyum ve fosfor seviyeleri artar. Bu mekanizma, gebelik sırasında annenin kalsiyum dengesini sağlamasına ve fetüse yeterli kalsiyum geçişini sağlar (5).

Kalsitriol (Aktif D Vitamini)

Gebeliğin ilk trimesterinde artmaya başlar ve üçüncü trimesterde zirveye ulaşır. PTHrP, östrojen, prolaktin ve insan plasental laktojeni (hPL), böbrekte 1 α -hidroksilaz enziminin aktivitesini artırarak kalsitriol üretimini yükseltir (1).

Kalsidiol (25(OH)D3 – D Vitamini Depo Formu)

Gebelik boyunca sabit kalır, artan kalsitriol üretimine ve fetüse transplasental D vitamini transferine rağmen seviyesinde belirgin bir değişiklik olmaz.

Kalsitonin

Çoğu çalışma, gebelikte kalsitonin seviyelerinin arttığını göstermektedir (1). Ancak, bazı çalışmalar stabil kaldığını veya azaldığını bildirmiştir (4).

Kalsiyum Dengesi

Bağırsaktan kalsiyum emilimi, gebeliğin 12. haftasından itibaren iki katına çıkar ve doğuma kadar bu şekilde devam eder (4). Bu durum, pozitif bir kalsiyum dengesi oluşmasını sağlar. Artan kalsitriol seviyeleri, bu adaptif mekanizmanın önemli bir parçasıdır. Ancak, prolaktin, plasental laktojen ve büyüme hormonu da bağırsak hücrelerinin kalsiyum emilim kapasitesini artırabilir (1). Gebelikte glomerüler filtrasyon hızının artması, kalsiyum emiliminin artışıyla birleşerek absorptif hiperkalsiüriye neden olabilir (4). Ortalama olarak, gebeliğin orta dönemlerinde pozitif kalsiyum dengesi sağlanır (1). Kemik rezorpsiyonu ilk trimesterde düşük seviyelerde olup, üçüncü trimesterde artış gösterir.

GEBELİKTE HİPERKALSEMİ NEDENLERİ

Primer Hiperparatiroidizm (PHPT)

Gebelikte hiperkalseminin en yaygın nedeni PHPT'dir. Ancak, kesin görülme sıklığı bilinmemektedir. PHPT'nin en sık görüldüğü yaş aralığı 65-74 yaş arasındadır, bu nedenle gebelik sırasında PHPT nadir görülen bir durumdur. Büyük bir retrospektif çalışmada, 20-40 yaş arasındaki 290.000'den fazla kadının rutin kalsiyum taraması incelenmiş ve üreme çağındaki kadınların %0.05'inde PHPT tespit edilmiştir (6). Ayrıca, kadınların %0.03'ü aktif PHPT ile gebe kalmıştır (6).

PHPT'nin Klinik Alt Tipleri: %85-90 olasılıkla tek bir paratiroid adenomu olarak ortaya çıkar. Yaklaşık %15 olasılıkla çoklu bez hiperplazisi şeklinde görülür. %1'den az bir olasılıkla paratiroid karsinomu olabilir (6).

PHPT'nin Kalıtsal Nedenleri: PHPT, bazı genetik sendromların bir parçası olarak ortaya çıkabilir: Multipl Endokrin Neoplazi (MEN1, MEN2A, MEN4), Hiperparatiroidizm-çene tümörü sendromu, Ailesel izole PHPT. Genetik PHPT, sporadik vakalara göre daha genç yaşta görülme eğilimindedir ve üreme çağındaki kadınlarda daha sık olabilir. Bu nedenle, 40 yaş altındaki PHPT hastalarında genetik testler düşünülmelidir. Eşlik eden hastalıklar için klinik ve biyokimyasal taramalar yapılmalıdır.

Gebeliğin orta dönemlerinde sağlanan fizyolojik pozitif kalsiyum dengesi, hiperkalsemiyi daha da kötüleştirebilir ve PHPT ile ilişkili komplikasyon riskini artırabilir. Buna karşın, gebeliğin son döneminde fetüse yüksek düzeyde kalsiyum geçişi, annenin serum kalsiyum seviyelerinin aşırı yükselmesini kısmen engelleyebilir. Bu mekanizma, neden bazı hiperkalsemik kriz vakalarının postpartum dönemde ortaya çıktığını açıklar. Doğumdan sonra fetüse kalsiyum geçişi durduğu için, anne vücudundaki fazla kalsiyumun atılımı azalır ve bu durum hiperkalsemik krize yol açabilir.

Ailesel Hipokalsiürik Hiperkalsemi (FHH)

FHH, nadir görülen, otozomal dominant bir hastalıktır ve ömür boyu süren, ilerlemeyen, asemptomatik, hafif ila orta dereceli hiperkalsemi ile karakterizedir. PTH seviyesi normal ya da hafifçe yükselmiş olabilir ve kısmi hipokalsiüri gözlemlenir. FHH'nin 3 farklı varyantı bulunur ve hepsi de kalsiyum algılama reseptörünün anormal çalışmasına yol açar. Gebelikte yalnızca 6 FHH vakası bildirilmiştir (7), ancak gerçek insidans daha yüksek olabilir, çünkü asemptomatik hiperkalsemi rutin kan testlerinde fark edilmedikçe gözlemlenmeyebilir. FHH ile ilişkili hiperkalsemi genellikle hafif ila orta derecelidir, ancak rapor edilen 3 vakada, serum kalsiyum seviyeleri 3 mmol/L ve daha yüksek değerlere ulaşmıştır (7). FHH, gebelik sırasında anne için risk oluşturmaz (7). FHH'nin fetüs üzerindeki etkisi, kalıtılan genotipe bağlıdır. Heterozigot taşıyıcılar, asemptomatik hiperkalsemiye neden olur ve olumsuz sonuçlar beklenmez (7). Fetus mutasyonu taşııyorsa, maternal hiperkalsemi geçici veya kalıcı hiperparatiroidizme yol açabilir ve bunun sonucunda neonatal hipokalsemi gelişebilir.

Paratiroid Hormonla İlişkili Protein (PTH-rP) Aracılı Hiperkalsemi

PTH-rP'nin meme ve plasenta tarafından salınımı, serum kalsiyum seviyelerinden bağımsız ve otonom olarak gerçekleşir (1). Bu durum, aşırı fizyolojik salgının hiperkalsemiye yol açabileceği şeklinde tanımlanmıştır. Beş vaka raporunda, meme dokusu aşırı PTH-rP kaynağı olarak tanımlanmıştır (8). Bunlardan birinde şiddetli meme hiperplazisi gelişmiş ve hasta her iki meme için mastektomi yapılmıştır. Diğer vakalarda, hiperkalsemi, emzirmenin

sonlandırılmasıyla düzelmiş, ancak PTH-rP seviyeleri postpartum dönemde aylarca yüksek kalmıştır. Bir vakada ise plasental kaynaklı fazla PTH-rP nedeniyle üçüncü trimesterde hiperkalsemik kriz gelişmiş, ancak acil sezaryen sonrası birkaç saat içinde PTH-rP seviyeleri tespit edilemeyecek kadar düşmüştür. PTH-rP kaynaklı hiperkalsemi vakalarında, PTH-rP'in spesifik kaynağını ancak doğum sonrası tespit etmek mümkündür.

Anormal 1,25-Dihidroksivitamin D Metabolizması

Kalsitriolün inaktif metaboliti 1,24,25(OH)₂D'ye katabolizması, Cyp24a1 tarafından kodlanan vitamin D-24-hidroksilaz enzimi tarafından düzenlenir (1). Bu enzim, aynı zamanda 25(OH)D'yi 24,25(OH)₂D'ye dönüştürmeyi de kontrol eder. Cyp24a1'deki homozigot ve bileşik heterozigot fonksiyon kaybı mutasyonları, hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve düşük ila düşük-normal PTH seviyeleri ile başvuran hastalarda tanımlanmıştır. Cyp24a1 mutasyonları, gebe olmayanlarda hafif hiperkalsemiye yol açabilirken, gebelikte kalsitriol üretimindeki fizyolojik artış ile katabolizmanın patolojik azalışı, şiddetli hiperkalsemiye yol açabilir. Gebelikte şiddetli hiperkalsemi, nefrolitiazis ve pankreatit gibi komplikasyonlarla birlikte görülebilir (9).

Süt-Alkali Sendromu

Süt-alkali sendromu, hiperkalsemi, metabolik alkaloz ve böbrek hasarı üçlüsü ile tanımlanır ve bu durum, aşırı kalsiyum ve emilebilir alkali alımı ile ilişkilidir. Gebelerde süt-alkali sendromu ile ilgili en az on iki vaka bildirilmiştir (10). Bu kadınlardan bazıları, pankreatit ve eklampsi gibi komplikasyonlarla birlikte şiddetli, hayatı tehdit eden hiperkalsemi ile başvurmuşlardır. Bu nedenle, şiddetli hiperkalseminin olası bir nedeni olarak süt-alkali sendromu göz ardı edilmemelidir.

Maligniteye Bağlı Hiperkalsemi

Maligniteye bağlı hiperkalsemi, gebelerde nadiren rapor edilmiştir. Pankreatik nöroendokrin tümörler, metastatik meme kanserleri, over kanseri, renal hücreli kanser, uterin leiomyom ve multipl miyelom gibi kanser türleri, gebelik sırasında hiperkalsemi ile kendini gösterebilir. Rapor edilen vakaların çoğu, tümoral PTH-rP üretimi ile ilişkili görünmektedir ve bu hastaların tamamı şiddetli hiperkalsemi ile başvurmuştur.

Tablo 1 Gebelikte hiperkalsemi bozuklukları

PTH Bağımlı Hiperkalsemi	PHPT FHH
PTH Bağımsız Hiperkalsemi	Gebelikte PTH-rP Aracılı Hiperkalsemi Malignite ilişkili hiperkalsemi Süt alkali sendromu 1,25-(OH) ₂ Vitamin D bozulmuş metabolizma
Diğer Nedenler	Granümatöz hastalıklar Hipertiroidizm Adrenal yetmezlik Feokromositoma İmmobilizasyon A ve D vitamini fazlalığı

HİPERKALSEMİ KLİNİĞİ VE KOMPLİKASYONLARI

Gebelikte hiperkalsemi sıklıkla asemptomatik olabilir. PHPT vakalarının bir serisinde, vakaların neredeyse yarısı tesadüfen teşhis edilmiştir (11). Semptomlar mevcut olduğunda, genellikle belirgin olmayan ve gebeliğin fizyolojik değişiklikleri olarak yanlış teşhis edilebilecek özellikler taşır.

Tablo 2 Hiperkalsemi belirtileri

Semptom ve bulgular	Nörokognitif belirtiler
Yorgunluk	Depresyon
Kabızlık	Duygusal dalgalanma
Bulantı ve kusma	Baş ağrısı
Hiperemesis gravidarum	Ajitasyon
Poliüri	
Polidipsi	
Kemik ağrısı	
Renak kolikleri	
Karın ağrısı	

Nefrolitiazis, PHPT'nin en sık görülen komplikasyonu olarak tanımlanmıştır. Gebelikte PHPT, hipertansiyon ve preeklampsi ile tutarlı bir şekilde ilişkilendirilmiştir ve preeklampsi insidansı yaklaşık %25 olarak tahmin edilmektedir(12). Bir kayıt tabanlı çalışmada, paratiroid adenomunun varlığı ile preeklampsi arasında önemli bir ilişki olduğu gösterilmiş ve

preeklampsi riski, başarılı müdahale sonrasında bile 5 yıl boyunca yüksek kalmıştır(12). Tedavi edilmeyen hiperkalsemi, gebelikte akut pankreatit, böbrek yetmezliği, kardiyak aritmiler, peptik ülser, zihinsel durum değişikliği gibi organ hasarına yol açabilir.

Düşük kemik kütlesi ve kemik kırıkları, PHPT'li gebelerin %10'undan daha azında görülmektedir. Poliüri ile ilişkili fetal polihidramniyos vakaları, tanı konmamış gebelik hiperkalseminde rapor edilmiştir(13). Fetal komplikasyonlar arasında neonatal hipokalsemi yer alır, bu durum fetal paratiroid baskılanması nedeniyle oluşur ve nöbetlere, tetaniye yol açabilir. Diğer olumsuz fetal sonuçlar şunlardır; intrauterin büyüme geriliği, erken doğum, ölü doğum, fetal ölüm.

Primer Hiperparatiroidizm için Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi: Gebelikte ilk tercih edilen ve en güvenli görüntüleme yöntemi olarak kabul edilir. Paratiroid adenom tanımlamada duyarlılık %69 ve özgüllük %94'tür(14). Multiglandüler hastalık için duyarlılık daha düşüktür, %15-35 arasında bildirilmiştir (15). Ektopik hiperfonksiyonel paratiroid dokusu tespiti ultrasonla yapılmaz.

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Boyun BT düşük dozda fetal radyasyon içerdiği düşünülmektedir (0.001–0.01 mGy). Amerikan Jinekologlar ve Kadın Doğum Uzmanları Derneği (ACOG) tarafından, fetal radyasyon maruziyetinin 5 mGy'den az olmasının güvenli olduğu belirtilmiştir (16).

99mTc-MIBI Sintigrafisi: 99mTc-MIBI hayvanlarda plasentayı geçebildiği gösterilmiştir ve gebelikte kategori C olarak sınıflandırılmaktadır. Gebelikte kullanımıyla ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. Ancak, ilk trimesterde 5 mGy'den düşük dozda 99mTc maruz kalan 100'den fazla kadının kaydını içeren prospektif bir araştırma, doğum kusurları veya diğer olumsuz sonuçların artmadığını bildirmiştir (17).

Özetle gebelikte ultrasonografi genellikle ilk tercih edilen ve en güvenli görüntüleme yöntemidir. BT ve 99mTc-MIBI gibi alternatif yöntemler, özellikle düşük doz kullanıldığında güvenli olabilir, ancak sınırlı veri ve düşük dozlarla ilgili belirli riskler vardır.

TEDAVİ

Genel Önlemler

- **Hidrasyon:** Tüm gebelerde, serum kalsiyum seviyelerinin daha da yükselmesini engellemek için yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Ağır vakalarda intravenöz sıvı tedavisi yapılabilir ve elektrolit bozuklukları düzeltilmelidir.
- **Furosemid Kullanımı:** Furosemid, idrarla kalsiyum atılımını artırmak için kullanılır. Furosemid gebelikte kategori C bir ilaçtır. Teratojenik bir risk oluşturmadığı düşünülse de, uteroplantal sirkülasyonu düşürme riski ile ilgili endişeler bulunmaktadır (18). Bu nedenle, Konjestif kalp yetmezliği riski olan hastalarda sınırlı olarak kullanılmalıdır.
- **Kalsiyum takviyeleri kesilmelidir.**
- **Tiyazid diüretikler ve Lityumdan Kaçınılması:** Bunlar hiperkalsemiye yol açabilir.
- **Vitamin D Düzeylerinin düzeltilmesi:** PHPT'li hastalarda vitamin D yetersizliği daha yaygındır ve gebe olmayanlarda vitamin D takviyesi, PTH seviyelerinde hafif bir azalma ile ilişkilidir, ancak serum kalsiyum veya idrarla kalsiyum seviyelerinde artışa yol açmaz. Vitamin D yetersizliği düzeltmek için kolekalsiferol takviyesi önerilmektedir. Serum ve idrarla kalsiyum atılımı yakından izlenmeli ve vitamin D seviyeleri 50-125 nmol/L arasında tutulmalıdır (19).

Farmakolojik Tedavi

Kalsitonin: Kalsitonin, kemik rezorpsiyonunu doğrudan baskılayarak ve idrar yoluyla kalsiyum atılımını artırarak kalsiyum seviyelerini düşürür. Plasentayı geçmez ve gebelikte B Kategorisi ilaç olarak sınıflandırılır, bu da genellikle güvenli olduğunu gösterir. Gebelikte, her 12 saatte bir subkutan olarak 4-8 IU/kg dozunda kullanımı güvenli bir şekilde yapılmıştır ve akut kalsiyum seviyelerinin düşürülmesinde faydalı olmuştur. Ancak, sürekli kullanımı taşifilaksiye (hızlı tolerans gelişimi) yol açarak etkinliğini hızla azaltabilir.

Bifosfonatlar: Kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek serum kalsiyum seviyelerini düşürür. Plasentayı geçer ve hayvan çalışmalarında yüksek dozlarda teratojenik olabileceği bildirilmiştir, bu nedenle gebelikte C Kategorisi ilaç olarak sınıflandırılır. Bifosfonatların gebelik sırasında kullanımı, doğrudan fetal ciddi yan etkilere yol açmamış, ancak geçici neonatal hipokalsemi ve düşük doğum ağırlığı gibi yan etkiler bildirilmiştir (20). Ancak uzun dönem veriler eksiktir. Bu yüzden, gebelikte hayati tehlike oluşturan durumlarla sınırlı olarak kullanılmalıdır.

Sinekalset: Sinekalset, bir kalsimimetik ajan olup, kalsiyum algılama reseptörünün kalsiyum tarafından aktive edilmesine duyarlılığını artırarak, PTH üretim ve salınımını azaltır. C Kategorisi olarak sınıflandırılır. Gebelikte kullanımı bazı PHPT vakalarında bildirilmiş, 30 mg ile 360 mg/gün arasında dozlarla kullanılmıştır (21). Hayvan çalışmalarında fetal zarara dair bir bulgu yoktur, ancak plasentayı geçer. Sinekalset kullanımıyla neonatal hipokalsemi bildirilmiştir, ancak bunun maternal hiperkalsemi ile ilişkili olup olmadığı net değildir.

Denosumab: Kemik rezorpsiyonunu inhibe eden bir RANKL inhibitörü olup, serum kalsiyum seviyelerini düşürür. D Kategorisi ilaçtır, plasentayı geçerek fetal mortaliteyi artırabilir (22). Denosumab, gebelerde kesinlikle kaçınılması gereken bir ilaçtır çünkü fetal gelişime ciddi zararlar verebilir.

Oral Fosfat Takviyesi: Serum kalsiyum seviyelerini düşürmek için kullanılmıştır. Gebelikte PHPT hastalarında etkinliği sınırlıdır ve intravasküler ve ekstrasvasküler kalsifikasyonlar riski nedeniyle kullanımı önerilmez.

Primer Hiperparatiroidizm Cerrahi Tedavisi

Eğer hastada ciddi semptomlar yoksa, hafif hiperkalsemi durumunda konservatif takip önerilebilir. Hafif PHPT vakaları genellikle cerrahi veya farmakolojik müdahale olmaksızın yönetilebilir. Ancak, PHPT tedavisinde paratiroidektomi (PTX) tek tedavi edici seçenektir ve ciddi hiperkalsemi (düzeltilmiş kalsiyum düzeyi 3.0 mmol/L) ya da belirgin hiperkalsemi semptomları olan hastalarda düşünülmelidir. PTX, gebeliğin ikinci trimester ilk yarısında yapılması tercih edilir. Bununla birlikte, ilk ve üçüncü trimesterde başarılı cerrahi müdahalelere dair birkaç rapor bulunmaktadır (23). PTX için önerilen cerrahi müdahale eşikleri 2.7 mmol/L ile 3.0 mmol/L arasında değişmektedir. Ancak, gebelikte cerrahi müdahale ile tıbbi yönetim arasındaki karşılaştırmaları yapan randomize çalışmalar bulunmamaktadır.

Eski seriler, tıbbi tedavi edilen PHPT hastalarında neonatal komplikasyonlar oranının cerrahi tedavi edilenlere göre daha yüksek olduğunu (53% vs 12.5%) ve neonatal ölüm oranının daha fazla olduğunu (16.0% vs 2.5%) belirtmiştir (24). Bununla birlikte, bu verilerin daha şiddetli vakaları yansıttığı düşünülmektedir. Daha yeni bir kohort çalışmasında, hastaların çoğunluğunun serum kalsiyumunun 2.85 mmol/L'den düşük olduğu ve tıbbi tedavi gören hastalarda herhangi bir anne ya da geç fetal ölüm bildirilmediği görülmüştür (25). Tıbbi tedaviye kıyasla cerrahi müdahalede ana komplikasyon, preeklampsi ve buna bağlı preterm doğum oranının daha yüksek olmasıydı (30% vs 0%).

Hirsch ve arkadaşları tarafından yapılan büyük bir retrospektif çalışmada, gestasyonel PHPT'li kadınların gebelik sonuçları, aynı dönemde test edilen normokalsemik gebe kadınlarla karşılaştırıldı (6). PHPT grubunun ortalama serum kalsiyum seviyesi 2.67 ± 0.15 mmol/L idi. Çalışmada, PHPT'li kadınlar ile kontrol grubu arasında düşük yapma oranı ya da gebelikle ilişkili komplikasyonlar açısından fark bulunmamıştır (6). Bu da, hafif hiperkalseminin genellikle obstetrik komplikasyon riskini artırmadığını göstermektedir.

Mevcut verilerin büyük kısmı, düzeltilmiş total kalsiyum seviyelerinin 3.0 mmol/L'yi aşması durumunda ikinci trimesterde cerrahi müdahalenin tercih edilmesi gerektiğini desteklemektedir. Ameliyat öncesi görüntüleme ultrason taramasıyla sınırlı olmalıdır. Diğer tarama yöntemleri plasentayı geçen radyasyon veya kontrast maddeler nedeniyle kabul edilemez riskler taşır. Hamilelik sırasında PTX yaptırmayanlarda hasta eğitimi ve iyi hidrasyonun sürdürülmesi önemli önlemlerdir. PTX çoğu uzman tarafından doğumdan sonra önerilir. Özellikle, başka bir gebelik isteniyorsa, bir sonraki gebelikten önce PTX yaptırmak daha da güçlü bir öneridir.

Konservatif tıbbi yönetimle izlenen PHPT'li gebeler, doğum sırasında fetüse kalsiyum akışının durmasıyla serum kalsiyum düzeylerinde ani bir artışın önlenmesi için doğum sonrası yakından izlenmelidir. Doğumdan sonra, fetal paratiroid bezlerinin intrauterin baskılanması nedeniyle neonatal hipokalsemi ortaya çıkabilir. Yenidoğanın doğum sırasında ve doğumdan sonra serum kalsiyum düzeylerinin düzenli aralıklarla yakın takibi uygundur.

KLİNİK ÖNERİLER

- Gebelikte, serum kalsiyumunun düzeyleri düşük olduğundan her zaman albuminle düzeltilmiş serum kalsiyumu veya iyonize kalsiyum kullanılmalıdır.
- Gebelikte kalsiyum homeostazı ve kalsiyum düzenleyici hormonlarda, PTH'nın baskılanması gibi değişiklikler görülür. Hiperkalsemi durumunda baskılanmamış PTH, PTH kaynaklı hiperkalsemi için şüpheli bir bulgudur.
- Hiperkalsüriyi değerlendirmek için 24 saatlik idrar örneği önerilir. Spot idrar örneği, absorptif hiperkalsüri gelişimi nedeniyle yanıltıcı olabilir.
- Gebelikte CCCR (kalsiyum-kreatinin klirens oranı), PHPT ile FHH'yi ayırt etmede güvenilir olmayabilir. FHH olasılığı varsa, DNA analizi düşünülmelidir.
- PHPT biyokimyasal bir tanıdır. Görüntüleme, sadece cerrahi yaklaşımı yönlendirmek amacıyla yapılmalı ve tanısız araç olarak kullanılmamalıdır.

- Gebeliğin ikinci trimesterinde, PHPT nedeniyle belirgin hiperkalsemi (albuminle düzeltilmiş kalsiyum 3.0 mmol/L) varsa, PTX düşünölmelidir.
- Hiperkalsemi dikkatlice değeriendirilmelidir; altında yatan tanı doğrulanmalı ve mümkünse, gebelik planlanmadan önce kesin tedavi uygulanmalıdır.
- Hafif PHPT vakalar hidrasyon ve kalsiyum seviyelerinin izlenmesiyle yönetilmelidir.
- Bifosfonatlar ve denosumab kullanılmamalıdır.
- Sinakalset kullanımına ilişkin veriler oldukça sınırlıdır.
- Serum kalsiyum seviyesi normalin üst sınırının >1 mg/dL (>0,25 mmol/L) üzerinde olan ve cerrahi müdahalenin kontrendike olmadığı hastalarda ikinci trimesterde cerrahi müdahaleyi düşünün.
- Ameliyat öncesi görüntüleme ultrasonla sınırlı olmalıdır.
- Ameliyat ertelenirse, yenidoğanın hipokalsemi açısından yakından izlenmesi gerekir.
- Ameliyat ertelenirse, PTX doğumdan sonra ve sonraki gebelikten önce yapılmalıdır.

ÖZET

Gebelikte hiperkalsemi, önemli maternal ve fetal morbiditeye yol açabilir, etkili ve zamanında müdahale gerektirir. Gebelikte hiperkalseminin nonspesifik belirtileri ve semptomları, bu durumu tanımlamayı zorlaştırmaktadır. PTH'ye bağlı hiperkalsemi tanısı düşünölmürken, FHH dışlanmalıdır çünkü bu durumda cerrahi müdahale asla önerilmez. Uygun tedavi, hiperkalseminin derecesine, semptomların ve komplikasyonların varlığına ve gebelik yaşına bağlı olarak belirlenir. Gebeliğin ilk trimesterinde tanı konan PHPT, mümkünse konservatif bir şekilde yönetilmeli ve ikinci trimesterde güvenli bir şekilde paratiroidektomi yapılana kadar izlenmelidir. Gebeliğin üçüncü trimesterinde PHPT, cerrahiden önce anne ve fetus için risk ve faydaların dikkatlice değeriendirilmesini gerektirir. Doğum sonrası dönemde, anne veya yenidoğanda hiperkalsemik kriz yaşanmasının önlenmesi veya etkili bir şekilde yönetilmesi için anne ve fetusün yakın izlenmesi önemlidir.

Mevcut literatür, vakalarla ilgili raporlar ve vaka serileriyle sınırlıdır ve bu önerilerin dayandığı kanıt kalitesi malesef çok düşüktür. Bu tür karmaşık vakaların optimal yönetimi, endokrinolog, jinekolog ve pediatrist arasında yakın bir iş birliği gerektirir.

GEBELİKTE HİPOKALSEMİ

GİRİŞ

Kalsiyum seviyeleri, birçok hücre dışı ve hücre içi süreci etkiler. Bunlar arasında sinirsel iletim, zar stabilitesi, kemik yapısı, kan pıhtılaşması, kas hareketi ve hücre içi sinyal iletimi bulunur. Ayrıca, endokrin organlarda hormonal salgı için önemli bir kofaktördür. Bu süreçlerin optimal ve normal şekilde işleyebilmesi için toplam serum kalsiyum konsantrasyonlarının çok dar bir aralıkta, 8.5 ile 10.5 mg/dL (2.12 ila 2.62 mmol/L) arasında korunması gerekmektedir (26).

Hipokalsemi, hastaneye yatırılan hastalarda sık gözlenen bir metabolik bozukluktur ve dolaşımdan kalsiyum kaybı veya dolaşıma yeterli miktarda kalsiyum girişi olmaması nedeniyle ortaya çıkar. Kalsiyum, kemik mineralizasyonunun temel bileşenidir. Kalsiyum alımı yetersiz olduğunda veya kalsiyum kaybı aşırı olduğunda, kemik kütlesi oluşturulamaz veya korunamaz.

İnsan vücudundaki kalsiyumun %99'undan fazlası kemiklerde hidroksiapatit formunda depolanırken, geri kalan 5-6 gramlık kısmı hücre içi ve hücre dışı bulunur. Bunun yalnızca 1.3 gramı hücre dışında yer alır. Plazma kalsiyumunun yarısı serbest (iyonize) halde bulunur ve yalnızca bu iyonize kalsiyum metabolik olarak aktiftir ve vücut fonksiyonlarını etkiler. Geriye kalan plazma kalsiyumunun %40'ı, plazma proteinlerine (bu proteinin %90'ı albümindir) kısmen bağlı olarak taşınırken, kalan kısım fosfat, karbonat, sitrat, laktat ve sülfat gibi küçük anyonlara bağlıdır (27).

Kadınlarda Kalsiyum Eksikliği

Kalsiyum eksikliği, fetal dönemden yaşlılık ve menopoz sonrası döneme kadar kadınlar için çeşitli olumsuz etkilere yol açabilir. Büyüme atakları, gebelik ve emzirme dönemlerinde vücut artan kalsiyum ihtiyacı duyar. Yetersiz kalsiyum alımı, özellikle büyüme çağındaki çocuklar ve ergenlerde ciddi sorunlara neden olabilir. Bu durum, büyümenin duraklamasına, düşük doruk kemik yoğunluğuna ve ilerleyen yaşlarda osteoporoz riskinin artmasına yol açabilir.

Gebelik ve Emzirme Döneminde Kalsiyum Eksikliği

Gebelik boyunca total serum kalsiyum seviyeleri doğal olarak düşer. Bu nedenle, sağlıklı ve dengeli bir beslenme düzeni, annenin hem kendi besin ihtiyaçlarını karşılaması hem de büyüyen fetüsün sağlıklı gelişimini desteklemesi açısından hayati önem taşır. Ayrıca, anne

vücudunun besin depolarını koruması ve doğum sonrası emzirme süreci için yeterli besin alımını sağlaması gerekir (28).

Gebelik sırasında, eritrositler ve plazma hacmi artarken, mikro besinler ve dolaşımdaki besin bağlayıcı proteinler azalır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde, yetersiz beslenme ve gebelikteki fizyolojik değişiklikler birleşerek kalsiyum eksikliği gibi mikro besin yetersizliklerine yol açabilir.

Kalsiyum eksikliği, kemik sağlığı üzerinde olumsuz etkiler oluşturabilir, çünkü kemikler vücuttaki en büyük kalsiyum deposudur ve hücre dışı sıvı kayıplarını karşılamak için kalsiyum sağlar. Hipokalsemisi olan kadınlar hem kendi vücutlarının kalsiyum ihtiyacını hem de gebelik ve emzirme sürecinde artan gereksinimleri karşılamada zorlanabilir ve bu durum, anne sağlığı için ciddi riskler oluşturabilir.

Maternal Uyum

Anne, gebelik ve emzirme sürecinde artan kalsiyum ihtiyacını karşılamak için çeşitli fizyolojik uyum mekanizmaları geliştirir. Gebelik ve emzirme dönemindeki kalsiyum ihtiyacı benzer olsa da bağırsaktan kalsiyum Emilimi ve atılımında, kemiklerden kalsiyum mobilizasyonunda ve kemik kalsiyum döngüsünde farklı değişiklikler meydana gelebilir (29). Gebelik sırasında annenin kalsiyum ihtiyacını karşılamasının en önemli yolu, bağırsaktan kalsiyum Emiliminin yaklaşık iki katına çıkmasıdır. Bu süreç, gebeliğin 12. haftası gibi erken bir dönemde kalsitriol ve diğer faktörler tarafından tetiklenerek başlar (29). Erken dönemde artan bağırsak Emilimi, annenin kemiklerinde daha fazla kalsiyum depolamasına yardımcı olabilir, böylece üçüncü trimesterde zirveye ulaşan fetal kalsiyum ihtiyacına hazırlık yapılır.

24 saatlik idrarda kalsiyum miktarı da 12. haftadan itibaren artar ve normal sınırların üzerine çıkabilir. Ancak, açlık durumunda idrar kalsiyum seviyesi normal veya düşük olabilir. 24 saatlik idrar kalsiyumunun artması, bağırsak kalsiyum Emiliminde meydana gelen artışın bir göstergesidir. Ayrıca, gebelikte kalsitonin yükselmesi, böbreklerden kalsiyum atılımını artırarak idrarda daha fazla kalsiyum kaybına yol açabilir.

Gebelik ve emzirmenin kadınlarda ciddi kalsiyum eksikliğine yol açabileceği yönündeki düşüncelerin aksine, yapılan bir çalışma, artan idrarla kalsiyum kaybına rağmen annenin bağırsak kalsiyum Emiliminin arttığını ve bu durumun fetüsün kemik mineralizasyonu için gerekli kalsiyumu sağladığını göstermektedir (30). Bu süreç, anne iskeletinde önemli bir mineral kaybı olmadan gerçekleşmektedir. Hatta, fareler üzerinde yapılan hayvan çalışmalarında gebelik sırasında kemik mineral içeriğinin %5-10 oranında arttığı gösterilmiştir. Bu artış, anne iskeletinin aşırı demineralizasyondan korunmasına ve emzirme döneminde

kemiklerin daha dayanıklı kalmasına yardımcı olabilir. Ancak, insanlar üzerinde benzer çalışmaların yapılması radyasyon riskleri nedeniyle sınırlıdır. Mevcut çalışmaların çoğunda karşılaştırmalı bazal değerler eksiktir. Gebeliğin ilk trimesterinde sonlandırılan gebeliklerden elde edilen bazı veriler, kemik rezorpsiyonunun arttığını göstermektedir, ancak gebeliğin tamamını geçiren kadınlar için karşılaştırmalı ölçümler bulunmamaktadır (31). Bu sınırlamalara rağmen, mevcut veriler ışığında kemik döngüsünün gebeliğin 10. haftası gibi erken bir dönemde artmaya başladığı ve özellikle üçüncü trimesterde, fetüse kalsiyum transferini desteklemek için en yüksek seviyeye ulaştığı sonucuna varılabilir.

Yapılan sistematik bir inceleme, anne iskeletinden fetüse kalsiyum transferi gerçekleşmesine rağmen, doğum sonrası dönemde anne kemik mineral yoğunluğunun (BMD) gebelik öncesi değerlerine geri döndüğünü ve bu nedenle kemik kaybının kalıcı olmayabileceğini ortaya koymuştur (32). Emzirme sırasında annelerin kemik yoğunluğunun %3-7 oranında geçici olarak azaldığı, ancak süttten kesilme sonrası (emzirme süresi ve doğum sonrası adet görmeme süresine bağlı) geri kazanıldığı belirtilmiştir. Ayrıca, bu kaybın farklı kemik bölgelerine göre değişebileceği ifade edilmektedir.

Birçok çalışma, gebelik sırasında kemik mineral yoğunluğunda azalma olduğunu ve emzirmeye devam eden annelerde doğumdan sonra dokuzuncu aya kadar bu kaybın devam ettiğini göstermektedir (33). Ancak, kemik mineral yoğunluğu, emzirme süresinden bağımsız olarak, doğumdan sonra 19. ayda gebelik öncesi seviyelere geri dönmektedir (33). Hatta, sık gebelik geçiren kadınlarda bile kemik yapısının çoğunlukla tamamen iyileştiği rapor edilmiştir. Ekstra kalsiyum alımı ise, emzirme sırasında kemik kaybını önlememekte veya süttten kesilme sonrası kemiklerin daha hızlı toparlanmasını sağlamamaktadır.

Gebelik ve emzirmenin osteoporotik kırık riskini artırdığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Aksine, kemik mineral yoğunluğu gebelik ve emzirme sonrası artış gösterebilir ve bu yapısal yeniden yapılanmanın uzun vadede koruyucu bir etkisi olabilir (34). Erken gebelik döneminde bağırsak kalsiyum emilimi önemli ölçüde artmaktadır. Gebelik ilerledikçe serumda proteine bağlı kalsiyum miktarı azalırken serbest iyonize kalsiyum seviyeleri sabit kalmaktadır. Bu süreçte vitamin D, kalsitonin ve PTH birlikte çalışarak gebelik ve emzirme süresince iyonize kalsiyum dengesinin korunmasını sağlamaktadır. Erken emzirme döneminde, anne sütündeki kalsiyum, artan böbrek kalsiyum tutulumu ve kemikten kalsiyum mobilizasyonu yoluyla sağlanmaktadır. Adet döngüsünün yeniden başlamasından sonra, böbreklerin kalsiyum tutma kapasitesinin devam ettiği ve omurga kemik mineral yoğunluğunun iyileşmeye başladığı gözlemlenmiştir.

Anne ile fetüs arasındaki kalsiyum transferi

Yenidoğan, fetal iskelet mineralizasyonu için ihtiyaç duyulan ve gebelik boyunca normal fizyolojik süreçleri sürdürmek için anne kalsiyum depolarından çekilen yaklaşık 30 g kalsiyum içerir (35). Bu aktif taşıma, ilk trimesterde sadece birkaç miligramdan başlayarak son trimesterde günde > 250 mg'a kadar çıkar ve bu durum annenin kemiklerinin ve dişlerinin sağlığını riske atabilir (35). Göbek kanındaki toplam kalsiyum konsantrasyonunun anne serumuna göre belirgin şekilde yüksek olması, doğumda fetal iskelette bulunan kalsiyumun %80'inin üçüncü trimesterde plasentayı geçerek büyük ölçüde gebelik sırasında diyetteki kalsiyum emiliminden kaynaklandığını göstermektedir.

Emziren yenidoğan, altı ay süresince yalnızca anne sütüyle beslenirken fetal gereksiniminden daha fazla kalsiyuma ihtiyaç duyar ve bebek, emzirme süresi boyunca kalsiyumu anneden emzirme yoluyla almaya devam eder. Anne sütüyle kalsiyum kayıpları, emzirme dönemi boyunca yaklaşık 260 mg/L'dir.

Gebelikte Hipokalsemi Prevalansı

Gebelikte hipokalsemi literatürde sıkça bildirilmemekle birlikte, hipoparatiroidizm vakalarında ve ciddi diyet yetersizliği olan annelerde görülmektedir (36). Düşük kalsiyum ve magnezyum seviyelerinin hipertansif gebelik hastalıkları ile ilişkilendirildiği, MJ Keirse'in 2000 yılına ait yayımlanmamış gözlemlerine göre bildirilmiştir, ancak nedensel bir ilişki henüz ortaya konmamıştır (37).

Hindistan'da yapılan bir çalışmada, gebe kadınlarda hipokalsemi prevalansı yaklaşık %66 (n = 362/545) olarak bulunmuş ve hepsinin asemptomatik olduğu görülmüştür (38). Bu grup için günlük ortalama diyet kalsiyum alımı ve düzeltilmiş serum kalsiyum seviyesi sırasıyla 325±198 mg ve 8.1±1.5 mg/dL olarak ölçülmüştür. Günlük diyet kalsiyum alımının önerilen diyet alım miktarlarının altında olması, hipokalseminin en olası nedeni olarak kabul edilmiştir. Cezayir'de yapılan bir çalışmada, gebe kadınlarda hipokalsemi prevalansı %70 olarak bulunmuştur (39).

Kalsiyum Ölçümü

Gebe kadınlarda serum kimyasındaki değişiklikler ve kalsiyotropik hormon seviyeleri kolayca bir kalsiyum bozukluğu olarak yanlış yorumlanabilir. Gebelik sırasında, hemodilüsyon nedeniyle serum albümin ve hemoglobin seviyeleri düşerken, albümin doğuma kadar düşük kalır. Albümin seviyesindeki bu düşüş, toplam serum kalsiyumunun semptomatik hipokalsemi ile ilişkilendirilen seviyelere düşmesine neden olabilir. Bununla birlikte, gebelik sırasında

serum fosfat ve magnezyum seviyeleri normal kalır ve iyonize kalsiyum seviyeleri sabit olur. Bu durum, toplam kalsiyum seviyesindeki düşüşün gebeliğe bağlı olduğunu ve klinik olarak gözardı edilebileceğini gösterir. Eğer anne adayında hipokalsemi olup olmadığı konusunda şüphe varsa, albüminle düzeltilmiş total kalsiyum seviyesi hesaplanmalı veya doğrudan iyonize kalsiyum ölçülmelidir.

HİPOKALSEMİ KOMPLİKASYONLARI

Son çalışmalar, hipokalsemi ile yüksek kan basıncı arasındaki ilişkiyi rapor etmiştir (40). Gebelikte kalsiyum alımı ile gebelik kaynaklı hipertansiyon sıklığı arasında ters bir ilişki bildirilmiştir. Gebelik sırasında düşük kalsiyum alımı, PTH salınımını tetikleyebilir, hücre içi kalsiyum düzeylerini artırarak düz kas uterin kasılabilirliğini artırabilir ve bu da erken doğum, abortus ve böbrekten renin salınımına yol açarak vazokonstriksiyon, sodyum ve sıvı tutulumuna neden olabilir. Bu fizyolojik değişiklikler, gebelik kaynaklı hipertansiyon ve preeklampsi gelişimine yol açabilir. Araştırma sonuçları, preeklampsi tanısı konan kadınlarda düşük serum kalsiyum seviyelerini göstermiştir ve kalsiyum takviyesinin preeklampsi riskini ve nadir görülen anne ölüm veya morbiditesini azaltma potansiyeline sahip olduğu sonucuna varmıştır (41).

Çalışmalar, çok düşük kalsiyum alımının yenidoğanlarda düşük kemik kütlesi riski oluşturabileceğini öne sürmektedir. Başka bir çalışma, düşük kalsiyum alımı veya yetersiz D vitamini yerine, anne kalsiyum metabolik stresinin fetal büyüme üzerinde olumsuz bir etkisi olduğunu belirtmektedir (42). Sistemik bir derleme, hipertansif bozuklukları önlemek amacıyla kalsiyum takviyesi yapılan gebelerde bebek doğum ağırlıklarının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu göstermiştir. Dokuz çalışmadan altısında doğum ağırlığı daha yüksek bulunmuş, bunlardan ikisinde fark istatistiksel olarak anlamlı olmuştur (43). 2234 kadını kapsayan 10 çalışmanın meta-analizi, düşük dozda kalsiyum takviyesinin preeklampsi riskini önemli ölçüde azalttığını ortaya koymuştur. Ayrıca hipertansiyon, düşük doğum ağırlığı ve yenidoğanın yoğun bakıma kabul edilme oranlarında azalma gözlenmiştir (44).

Anne serum iyonize kalsiyum seviyeleri ile yenidoğanın baş-topuk uzunluğu arasındaki pozitif korelasyon, anne D vitamini eksikliğinin fetal büyümeyi anne kalsiyum homeostazı üzerindeki etkisiyle engelleyebileceğini düşündürmektedir. Neonatal hiperparatiroidizm, anne hipokalsemisine bağlı olarak gelişebilir ve fetal kemik demineralizasyonuna ve büyüme kısıtlanmasına neden olabilir.

Ortalama doğum boyu, doğum ağırlığı ve birinci dakika Apgar skoru, yeterli kalsiyum ve D vitamini alan annelerin bebeklerinde, yetersiz alan annelerin bebeklerine kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

TEDAVİ

Preeklampsi, kardiyak aritmi veya tetani (kalsiyum seviyesi < 1.9 mmol/L (7.0 mg/dL) veya iyonize kalsiyum seviyesi < 0.8 mmol/L) bulunan akut semptomatik hipokalsemili hastalar, hızlı bir şekilde intravenöz kalsiyum replasmanı ile ve dikkatli elektrokardiyografi (EKG) izleminde tedavi edilmelidir. Eğer magnezyum eksikliği veya alkaloz mevcutsa, önce bu durum düzeltilmelidir. Çoğu hasta, gebelik ve emzirme döneminde önerilen günlük oral elementer kalsiyum dozu (1-3 g/gün) ile ayaktan tedavi edilebilir. Serum kalsiyum seviyesinin düşük-normal aralıkta (8.0 mg/dL veya 2.00-2.12 mmol/L) tutulması, serum fosfor seviyesinin normal aralıkta kalması ve kalsiyum-fosfat ürününün 4.4 mmol/L (55 mg/dL) altında tutulması hedeflenmelidir. Bu parametrelerin kontrolü hiperkalsiüri gelişimini önlemek için önemlidir, çünkü hiperkalsiüri, nefrokalsinoz, nefrolitiazis ve böbrek yetmezliğine yol açabilir.

İlaç Doz Ayarı

Doğumdan sonra, eğer emzirme planlanmıyorsa, ilaç dozu gebelik öncesi seviyeye düşürülebilir. Ancak, emziren anneler için, kalsitriol dozu, prolaktin ve PTH-rP üretiminin artması nedeniyle, gebelik öncesi dozun yarısına düşürülmelidir.

Hipoparatiroidizm hastalarında, 1,25-dihidroksivitamin D takviyesi yalnızca kesin gereklyse kullanılmalıdır. Bu ilaçlar vitamin D analogu olarak bulunur (örneğin, kalsitriol, kalsifediol, dokserkalsiferol ve parikalsitol) ve gebelik ilaç kategorisi C'ye girer. Kalsitriol ve 1 α -kalsidiol daha kısa yarı ömre, daha düşük toksisite riskine ve klinik deneyime sahip oldukları için önerilmektedir (45).

Gebelik sırasında kalsitriol kullanımıyla ilgili klinik deneyim sınırlı olsa da, vaka raporları, hipoparatiroidizm tedavisinde kalsitriol ve kalsiyum kullanımının, serum kalsiyum seviyeleri alt normal aralıkta tutulduğu ve kalsitriol konsantrasyonlarının gebeliğin fizyolojik ihtiyaçlarına göre uyarlanmışsa uygulanabilir olduğunu göstermektedir. Frontal fontanellerin erken kapanması ve 20. haftada fetüs malformasyonu nedeniyle ölü doğum gibi yan etkiler, iki retrospektif çalışmada rapor edilmiştir. Ancak, her iki durumda da kalsitriol uygulamasının neden olduğu rol oldukça tartışmalıdır. Bununla birlikte, şu ana kadar prospektif çalışmalarda ciddi yan etkiler rapor edilmemiştir (46).

Hipoparatiroidizm tedavisi gören gebelerde önerilen günlük kalsitriol dozu, 3 µg/gün'e kadar ve kalsiyum için günlük dozlar ise 9 g/gün'e kadar çıkabilmektedir. Laktasyon döneminde de bu ilaçlar anne sütüne geçmektedir, bu nedenle komplikasyonları önlemek amacıyla dikkatli kullanılmalı ve sık izlem yapılmalıdır.

Rekombinant PTH (teriparatid), yüksek dozlarda çocuklarda hafif büyüme geriliği ve motor aktivite azalışı gibi riskler nedeniyle hipoparatiroidizm hastalığına sahip gebeler ve emziren kadınlarda kontrendikedir. Bir vaka raporu, gebelik sırasında hipoparatiroidizm tedavisinin rekombinant PTH (1–34) sürekli subkutan infüzyonu ile yapılabilirliğini göstermektedir (47). Ancak, gebelerde yeterli ve kontrollü çalışmalara rastlanmamıştır. Bu nedenle, PTH (1–34), güvenliğini kanıtlayan yeterli ve kontrollü veriler elde edilene kadar rutin tedavi olarak verilmemelidir. Rekombinant PTH, emzirme döneminde kontrendikedir ve gebelik kategorisi C sınıfı ilaç olarak sınıflandırılmaktadır. İnsan sütüne geçip geçmediği bilinmemekle birlikte, hayvan çalışmalarında bu ilacın kanserojenik potansiyeli olduğu gösterilmiştir.

Kalsiyum seviyelerinin izlenmesi hem anne hem de fetus için normal seviyelerin sağlanması açısından her 3–4 haftada bir gebelik boyunca ve doğum sonrası bir hafta içinde yapılmalıdır. Ayrıca, izlem, emzirme döneminde 4–6 haftada bir ve anne sütünden kesilme döneminde de devam etmeli ve anne kalsiyum seviyelerinin stabil olduğu doğrulanmalıdır.

ÖZET

Kadınlar, hipokalsemiye sahip olduklarında ve gebelik ve emzirme sırasında kalsiyumun ek ihtiyaçlarını karşılamak için vücutları üzerinde bir yük oluşturduklarında risk altındadırlar. Birçok çalışma, gebelik sırasında BMD kaybı olduğunu ve emziren annelerde dokuz ay postpartum kemik mineral yoğunluğu kaybının devam ettiğini göstermektedir. Ancak bu kayıp, emzirme süresinden bağımsız olarak, postpartum 19. ayda tüm bölgelerde eski değerlerine geri döner. Anne, bu ek gereksinime uyum sağlasa da bu ihtiyaç, artan diyet kalsiyum alımı ve kalsiyum takviyesi ile karşılanabilir ve böylece bir kadının yaşamı boyunca, özellikle gebelik ve emzirme dönemlerinde optimal kemik sağlığı sağlanabilir. Hipoparatiroidizimli kadınların tedavisinde özel bir dikkat gerekir. Hipoparatiroidizimli hastalarda, 1,25-(OH)₂ D vitamini replasman tedavisi yalnızca gerektiğinde kullanılmalıdır. Uygun tedavi ve optimal sonuçların sağlanabilmesi için endokrinologlar ve kadın doğum uzmanlarından oluşan multidisipliner bir ekip gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Kovacs CS. Maternal mineral and bone metabolism during pregnancy, lactation, and post-weaning recovery. *Physiol Rev* 2016;96(2):449–547.
2. Dahlman T, Sjoberg HE, Bucht E. Calcium homeostasis in normal pregnancy and puerperium. A longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73(5):393–8.
3. Moller UK, Strey S, Mosekilde L, et al. Changes in calcitropic hormones, bone markers and insulin-like growth factor I (IGF-I) during pregnancy and postpartum: a controlled cohort study. *Osteoporos Int* 2013;24(4):1307–20.
4. Ritchie LD, Fung EB, Halloran BP, et al. A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses. *Am J Clin Nutr* 1998;67(4):693–701.
5. Khan AA, Clarke B, Rejnmark L, Brandi ML. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Hypoparathyroidism in pregnancy: review and evidence-based recommendations for management. *Eur J Endocrinol*. 2019 Feb 1;180(2):R37-R44.)
6. Hirsch D, Kopel V, Nadler V, et al. Pregnancy outcomes in women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(5):2115–22.
7. Jones AR, Hare MJ, Brown J, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia in pregnancy: diagnostic pitfalls. *JBMR Plus* 2020;4(6):e10362.
8. Winter EM, Appelman-Dijkstra NM. Parathyroid hormone-related protein-induced hypercalcemia of pregnancy successfully reversed by a dopamine agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(12):4417–20.
9. Hedberg F, Pilo C, Wikner J, et al. Three sisters with heterozygous gene variants of CYP24A1: maternal hypercalcemia, new-onset hypertension, and neonatal hypoglycemia. *J Endocr Soc* 2019;3(2):387–96.
10. Kolnick L, Harris BD, Choma DP, et al. Hypercalcemia in pregnancy: a case of milk-alkali syndrome. *J Gen Intern Med* 2011;26(8):939–42.
11. DiMarco AN, Meeran K, Christakis I, et al. Seventeen cases of primary hyperparathyroidism in pregnancy: a call for management guidelines. *J Endocr Soc* 2019; 3(5):1009–21.
12. Hultin H, Hellman P, Lundgren E, et al. Association of parathyroid adenoma and pregnancy with preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(9):3394–9.
13. Shani H, Sivan E, Cassif E, et al. Maternal hypercalcemia as a possible cause of unexplained fetal polyhydramnion: a case series. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(4):410.e1–5.
14. Vitetta GM, Neri P, Chiecchio A, et al. Role of ultrasonography in the management of patients with primary hyperparathyroidism: retrospective comparison with technetium-99m sestamibi scintigraphy. *J Ultrasound* 2014;17(1):1–12.
15. Sepahdari AR, Bahl M, Harari A, et al. Predictors of multigland disease in primary hyperparathyroidism: a scoring system with 4D-CT imaging and biochemical markers. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36(5):987–92.
16. Jain C. ACOG Committee Opinion No. 723: guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2019;133(1):186.
17. Schaefer C, Meister R, Wentz R, et al. Fetal outcome after technetium scintigraphy in early pregnancy. *Reprod Toxicol* 2009;28(2):161–6.
18. Kaye AB, Bhakta A, Moseley AD, et al. Review of cardiovascular drugs in pregnancy. *J Womens Health (Larchmt)* 2019;28(5):686–97.
19. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, et al. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(10):3607–18.
20. Machairiotis N, Ntali G, Kouroutou P, et al. Clinical evidence of the effect of bisphosphonates on pregnancy and the infant. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2019; 40(2). <https://doi.org/10.1515/hmbci-2019-0021>.

21. Bashir M, Mokhtar M, Baagar K, et al. A case of hyperparathyroidism treated with cinacalcet during pregnancy. *AAACE Clin Case Rep* 2019;5(1):e40–3.
22. Boyce RW, Varela A, Chouinard L, et al. Infant cynomolgus monkeys exposed to denosumab in utero exhibit an osteoclast-poor osteoporotic-like skeletal phenotype at birth and in the early postnatal period. *Bone* 2014;64:314–25.
23. Tachamo N, Timilsina B, Dhital R, et al. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: successful parathyroidectomy during first trimester. *Case Rep Endocrinol* 2018;2018:5493917.
24. Kelly TR. Primary hyperparathyroidism during pregnancy. *Surgery* 1991;110(6): 1028–33 [discussion: 1033–4].
25. Rigg J, Gilbertson E, Barrett HL, et al. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: maternofetal outcomes at a quaternary referral obstetric hospital, 2000 through 2015. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(3):721–9
26. Pu F, Chen N, Xue S. Calcium intake, calcium homeostasis and health. *Food Science and Human Wellness* 2016; 5(1):8-16.
27. Jafri L, Khan AH, Azeem S. Ionized calcium measurement in serum and plasma by ion selective electrodes: comparison of measured and calculated parameters. *Indian J Clin biochem* 2014 Jul;29(3):327-332.
28. Mridula D, Mishra CP, Chakraverty A. Dietary intake of expectant mother. *Indian J Nutr Diet* 2003;40(1):24-30.
29. Cross NA, Hillman LS, Allen SH, Krause GF, Vieira NE. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 1995 Mar;61(3):514-523.
30. Ritchie LD, Fung Eb, Halloran bP, Turnlund Jr, Van Loan MD, Cann CE, et al. A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses. *Am J Clin Nutr* 1998 Apr;67(4):693-701.
31. Ensom MH, Liu PY, Stephenson MD. Effect of pregnancy on bone mineral density in healthy women. *Obstet Gynecol Surv* 2002 Feb;57(2):99-111.
32. Møller UK, Við Streyrn S, Mosekilde L, rejnmark L. Changes in bone mineral density and body composition during pregnancy and postpartum. A controlled cohort study. *Osteoporos Int* 2012 Apr;23(4):1213-1223.
33. Bjørnerem A, Ahmed LA, Jørgensen L, Størmer J, Joakimsen rM. breastfeeding protects against hip fracture in postmenopausal women: the Tromsø study. *J bone Miner res* 2011 Dec;26(12):2843-2850.
34. Woodrow JP, Noseworthy CS, Fudge NJ, Hoff AO, Gagel rF, Kovacs CS. Calcitonin/calcitonin gene-related peptide protect the maternal skeleton from excessive resorption during lactation (abstract). *J bone Miner res* 2003;18(Suppl 2):S37.
35. Schauburger CW, Pitkin rM. Maternal-perinatal calcium relationships. *Obstet Gynecol* 1979 Jan;53(1):74-76.
36. Mahadevan S, Kumaravel V, bharath r. Calcium and bone disorders in pregnancy. *Indian J Endocrinol Metab* 2012 May;16(3):358-363.
37. Ladipo OA. Nutrition in pregnancy: mineral and vitamin supplements. *Am J Clin Nutr* 2000 Jul;72(1)(Suppl):280S-290S.
38. Kumar A, Agarwal K, Devi SG, Gupta rK, batra S. Hypocalcemia in pregnant women. *biol Trace Elem res* 2010 Jul;136(1):26-32.
39. Benali A, Demmouche A. Calcium deficiency among pregnant women and their newborns in Sidi bel Abbes region, Algeria. *J Nutr Food Sci* 2014;4:6.
40. Sibai bM, Moretti MM. PIH: Still common and still dangerous. *Contemp Ob Gyn* 1988;(February):57-70.
41. Sadaf S, Amna J, Fareeha r, Faseeha r, Ahmad J. Frequency of hypocalcemia in women with preeclampsia at a tertiary care hospital. *Pakis J Med Heal Sci* 2017;11(2):773-776.
42. Scholl TO, Chen X, Stein TP. Maternal calcium metabolic stress and fetal growth. *Am J Clin Nutr* 2014 Apr;99(4):918-925.
43. Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy to prevent hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst rev* 2006;(3):CD001059.
44. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni Mr. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst rev* 2014 Jun;(6):CD001059.

45. Kovacs CS. Calcium metabolism during pregnancy and lactation. [Updated 2015 Mar 10]. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold Kr, Grossman A, Hershman JM, et al, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc; 2000. [cited 2018 September 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NbK279173/>.
46. Callies F, Arlt W, Scholz HJ, reincke M, Allolio b. Management of hypoparathyroidism during pregnancy—report of twelve cases. *Eur J Endocrinol* 1998 Sep;139(3):284-289.
47. Ilany J, Vered I, Cohen O. The effect of continuous subcutaneous recombinant PTH (1-34) infusion during pregnancy on calcium homeostasis - a case report. *Gynecol Endocrinol* 2013 Sep;29(9):807-810.
48. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A et al. European expert consensus on practical management of specific aspects of parathyroid disorders in the adults and in pregnancy: recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders (PARAT 2021). Review. *European Journal of Endocrinology*. 2022; 186:2, R33–R63

PARATIROID GÖRÜNTÜLEMEDE NÜKLEER TIP YÖNTEMLERİ

Prof. Dr. Hülya PEKER

Uzm.Dr. Pınar AKKUŞ GÜNDÜZ

GİRİŞ

Paratiroid radyonüklid görüntüleme, hiperfonksiyone paratiroid bezlerinin saptanmasında, sayısının ve lokalizasyonun belirlenmesinde kullanılan oldukça duyarlı non-invaziv bir fonksiyonel görüntüleme yöntemidir. Sintigrafik yöntemler veya pozitron emisyon tomografisi (PET) ile paratiroid lojunda veya ektopik yerleşimli hiperfonksiyone bezlerin saptanması tedavi planında hekimlere yol göstermektedir. Bu bölümde paratiroid görüntülemede kullanılan Nükleer Tıp yöntemleri anlatılacaktır. Bu yöntemleri başlıca; gama kamera ile yapılan sintigrafik görüntülemeler (planar, SPECT, SPECT/BT) ve PET ile yapılan görüntüleme yöntemleri olarak sınıflandırabiliriz.

Sintigrafik Görüntüleme Yöntemleri

Paratiroid Sintigrafisi

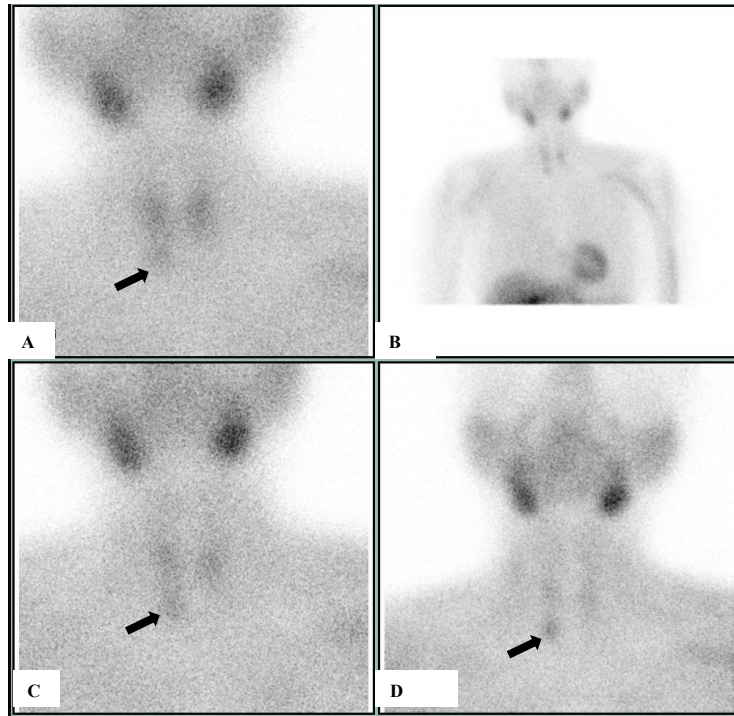
Paratiroid sintigrafisi için ilk başlarda Talyum (^{201}Tl) klorid (TlCl) ile Teknesyum ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) perteknetat (NaTcO_4) birlikte dual görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktaydı. Ancak [^{201}Tl] TlCl ; uzun fiziksel yarı ömrü (73 saat) nedeniyle radyasyon dozu maruziyetinin yüksek olması, düşük gama foton enerjisi ile (69-81 keV) suboptimal bir görüntüleme ajanı olması ve siklotronda üretildiği için daha pahalı olması gibi nedenlerle günümüzde artık paratiroid görüntülemede kullanılmayan bir radyonüklittir (1). Onun yerini daha ideal bir gama kamera görüntü ajanı olan teknesyum bağlı bileşikler almıştır. En sık kullanılan radyofarmasötikler $^{99\text{m}}\text{Tc}$ işaretli MIBI (2-methoxy-2-isobutyl isonitrile) (sestamibi) ve onunla benzer özelliklere sahip olan $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - tetrofosmin (1,2-bis[bis (2-ethoxyethyl) phosphino] ethane) bileşikleridir.

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, lipofilik ve katyonik yapısı sayesinde mitokondri içeriği zengin hücrelerde yoğun tutulum gösterir (2). Tiroid parankiminde de aktivite tutulumu görülür ancak; paratiroid adenomlarında oksifilik hücrelerden kaynaklı yüksek mitokondri yoğunluğu sayesinde normal tiroid dokusuna göre daha uzun süre ve daha yoğun MIBI tutulumu görülür. Ayrıca paratiroid kan akımı, kapiller geçirgenlik, hücre siklusu, serum kalsiyum seviyesi, P-glikoprotein

ekspresyonu ve multidrug resistance associated protein (MDR) gibi faktörler de paratiroid bezindeki tutulumu ve retansiyonu etkilemektedir (3). Son zamanlarda, vasküler endotelyal büyüme faktörü tip 2 (VEGFR-2) ekspresyonunun ^{99m}Tc -MIBI negatif paratiroid adenomlarında önemli ölçüde daha az olduğu bildirilmiştir (4). Ancak vasküler geçirgenliğin sestamibi alımında rol oynayıp oynamadığı henüz belirlenmemiştir. Sestamibi, paratiroid hastalığına özgü bir biyobelirteci hedeflememektedir.

MIBI, paratiroid adenomunda daha yoğun tutulmasının yanı sıra aynı zamanda tiroid bezine göre daha geç boşalır. Böylece tek ajanla dual fazlı görüntüleme yapmaya olanak sağlamış olur (Şekil 1). Ancak bu durumun istisnaları da vardır. Her hiperfonksiyone paratiroid dokusunda retansiyon olmayabilir ve bazen de tiroid bezinden atılımı beklendiği kadar hızlı gerçekleşmeyebilir. Bu gibi durumlarda başka protokollerle görüntüleme yapmak gerekebilir. Örneğin hızlı washout durumunda standart erken ve geç görüntüler arasında ek görüntü almak veya yavaş washout durumunda tiroid sintigrafisi ile birlikte değerlendirme yöntemi olan subtraction (çıkarma) görüntülemesi yapılabilir.



Sekil 1: ^{99m}Tc -MIBI paratiroid sintigrafisi planar görüntülerinde erken faz 20.dakika boyun (A) ve toraks (B) görüntülerinde tiroid bezi sağ lob inferiorunda paratiroid adenomu ile uyumlu fokal artmış aktivite tutulumu (siyah oklar) geç faz 1.saat (C) ve 2.saat (D) görüntülerinde sebat etmektedir.

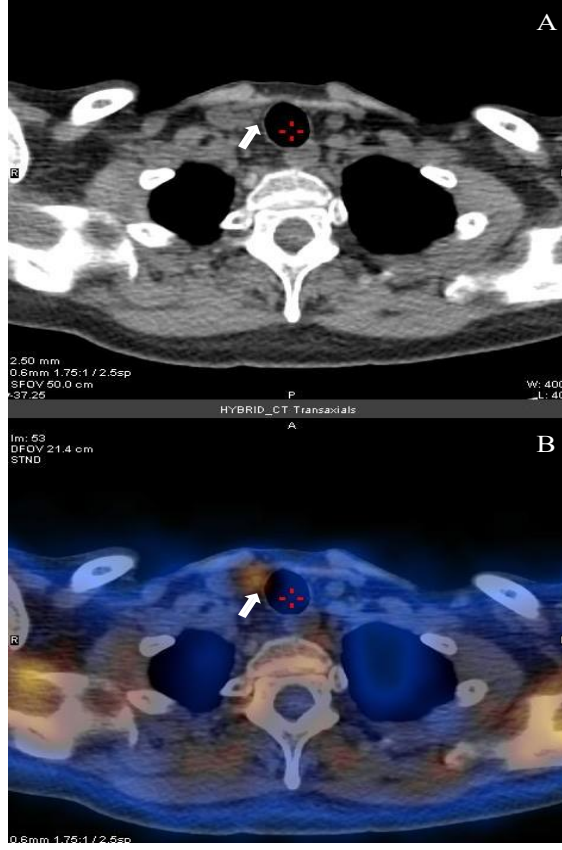
MIBI sintigrafisi kolay ve yaygın olarak ulaşılabilen, nispeten ucuz bir görüntüleme yöntemidir. Boyunla birlikte toraks bölgesi de görüntü alanına dahil edildiği için ektopik bezlerin tespitine olanak sağlamaktadır (5). Ancak; tiroid nodülleri, inflamatuvar tiroidit ve lenfadenopati yanlış pozitif görüntülemeye neden olabilirken, 600 ila 800 mg'dan daha hafif paratiroid adenomları için yanlış negatif görüntüleme sonuçları ortaya çıkabilir (6, 7). Sintigrafi duyarlılığı, çalışmalarda %60 ila %90 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Bunun başlıca sebebi olarak çalışma protokollerindeki ve hastalık özelliklerindeki farklılıklar gösterilmektedir (8, 9). Paratiroid hiperplazisi veya çoklu adenomu olan hastalarda ise duyarlılık yaklaşık %30 ila %45 oranlarına kadar belirgin şekilde azalmaktadır (10).

^{99m}Tc- tetrafosmin

Paratiroid sintigrafisinde kullanılabilen bir diğer gama kamera ajanı olan ^{99m}Tc-tetrafosmin, MIBI ile benzer tutulum mekanizmasına sahip lipofilik bir katyondur. Tiroid ve paratiroid dokusunda hücre zarından pasif difüzyon ile geçerek mitokondrilerde lokalize olur. Ancak tiroid ve paratiroid dokuları arasında washout süresinde belirgin farklılık olmadığı için sadece dual faz subtraction yöntemi ile görüntüleme yapılmasına olanak sağlar (11).

SPECT/BT

Paratiroid sintigrafisinin duyarlılığını artırmak ve ek anatomik bilgi elde etmek için SPECT/BT ile birlikte kullanılması yaygınlaşmış ve tanısal değer gösterilmiştir (12). Planar sintigrafiye SPECT/BT'nin eklenmesi duyarlılığı artırır (şekil 2). Ayrıca sağladığı anatomik bilgi ile paratiroid lezyonlarını tiroid nodülleri ve servikal lenf nodları gibi diğer yanlış pozitif MIBI tutulum odaklarından ayırt etmeyi sağlayarak özgülüğü de artırmaktadır (13, 14). Bir meta-analizde, ^{99m}Tc-MIBI-SPECT/BT hibrit görüntülemenin duyarlılığı %86 saptanarak planar (%70) ve sadece SPECT (%74) görüntüleme ile karşılaştırıldığında daha üstün olarak bildirilmiştir (15). Ancak; multiglandüler hastalık, ektopik adenom, düşük PTH seviyeleri veya normokalsemik hiperparatiroidili vakalarda duyarlılığı azalabilmektedir (16, 17). Yine de çeşitli sınırlılıklarına rağmen ^{99m}Tc-MIBI-SPECT/BT, günümüzde birinci basamak görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır (18,19).



Sekil 2: ^{99m}Tc -MIBI paratiroid sintigrafisi 1.saatte alınan transaksiyal BT (A) ve SPECT/BT füzyon (B) görüntülerinde tiroid bezi sağ lob inferior posterior komşuluğunda paratrakeal bölgede paratiroid adenomu ile uyumlu nodüler lezyonda fokal artmış aktivite tutulumu (beyaz oklar).

PET Görüntüleme Yöntemleri

Kolin Radyofarmasötikleri

^{99m}Tc -MIBI SPECT/BT ile karşılaştırıldığında daha yüksek hassasiyete sahip alternatif görüntüleme yöntemi son yıllarda kullanımı artan ^{18}F -florokolin (^{18}F -FCH) PET/BT'dir. PET görüntüleme tekniğinin yüksek çözünürlüğü sayesinde primer/sekonder hiperparatiroidi vakalarında standart görüntüleme yöntemleri negatif veya belirsiz olduğu durumlarda bile yüksek tanısal doğruluk gösterir (20). Bir meta-analizde, ^{18}F -FCH PET/BT'nin duyarlılığı %97 oranında bildirilmiştir (21). Ayrıca günümüzde daha yaygın olarak kullanılmaya başlanan dijital PET sistemlerinin tanısal performansı analog sistemlere kıyasla daha yüksektir. Sadece dijital PET/BT ile tespit edilen paratiroid bezleri genellikle 10 mm'den küçük boyutludur ve paratiroid hiperplazisi ile ilişkili olan küçük bezleri saptamada önemlidir. Sintigrafik yöntemlere kıyasla PET/BT'nin diğer avantajları arasında daha az radyasyon maruziyeti, gelişmiş çözünürlük ve daha kısa görüntüleme süresi de yer almaktadır (22). MIBI sintigrafisinde bahsedildiği gibi

tiroid nodülleri ve reaktif lenf nodları yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir. Ayrıca ^{18}F -FCH PET/BT, geleneksel sintigrafik yöntemlere kıyasla daha pahalıdır. Ancak yine de, genellikle negatif veya kesin olmayan birinci basamak sintigrafik görüntüleme yöntemleri durumunda ek ikinci basamak görüntülemeye ihtiyaç duyulması FCH PET/BT'yi ön plana çıkarmaktadır (23). Paratiroid cerrahisi öncesi sık kullanılan 4D-BT ile birlikte de kullanılabilir ve mevcut verilere göre bu hibrit yöntem, ^{18}F -FCH PET veya 4D-BT'nin tek başına kullanılmasından daha üstün görünmektedir (24). Ayrıca ^{18}F -FCH, PET/MR sistemlerinde de kullanılmaktadır. Bu yöntem, MR görüntülemenin daha yüksek yumuşak doku kontrastı ve daha düşük radyasyon maruziyeti ile başarılı tanısal performansı sayesinde birinci ve ikinci basamak görüntülemede gelecekte önemli bir yere sahip olabilecektir vaat eden umut vericidir (25, 26). Özellikle ^{18}F -FCH tutulumu düşük düzeyde olan lezyonların tespitinde fayda sağlayabilir.

^{11}C (karbon)-kolin (^{11}C -CH), ^{18}F -FCH analogu gibi davranarak paratiroid bezlerinde aynı mekanizmayla tutulur ve oldukça benzer tanısal performansa sahiptir. ^{11}C -CH PET görüntülemenin sintigrafik yöntemlere ve ^{18}F -FCH PET/BT'ye kıyasla avantajı, enjeksiyondan 30 dakika sonra erken görüntü almaya olanak sağlaması ve ^{11}C 'in kısa fiziksel yarı ömrü sayesinde önemli ölçüde düşük radyasyon maruziyetidir. Ancak, kısa yarı ömrü nedeniyle on-site siklotron olması gerekir bu durum da kullanımını sınırlandırmaktadır. Ayrıca ^{11}C , ^{18}F 'e göre daha yüksek pozitron enerjisine sahiptir ve bu da görüntülerde daha fazla gürültüye ve daha düşük çözünürlüğe neden olur (27).

^{11}C -metiyonin (^{11}C -MET)

^{11}C -metiyonin(^{11}C -MET) PET/BT, negatif veya belirsiz birinci basamak görüntülemeden sonra ikinci basamak görüntülemede kullanılabilen bir PET ajanıdır. PTH öncülünün sentez sürecine dahil olarak hiperfonksiyone paratiroid bezlerinde tutulduğu düşünülmektedir (28). Primer hiperparatiroidili hastalarda ^{18}F -FCH PET/BT ile ^{11}C -MET PET/BT'nin tanısal performansını karşılaştıran bir meta-analizde; ^{18}F -FCH PET/BT'nin duyarlılığı (%92) ^{11}C -MET PET'e (%80) kıyasla daha yüksek bildirilmiştir, PPV değerleri ise benzer şekilde yüksek saptanmıştır (sırasıyla %94 ve %95) (29). ^{11}C -MET'in başlıca dezavantajları; ^{11}C -CH ile benzer şekilde ^{11}C 'nin çok kısa fiziksel yarı ömrü nedeniyle on-site siklotron gerektirmesi, ^{18}F 'e kıyasla daha yüksek pozitron enerjisine sahip olması ve bu sebeple görüntünün fazla gürültülü olması, geri ödeme ve lisans problemleri olarak sıralanabilir. Ayrıca, tiroid nodülleri de yüksek ^{11}C -MET tutulumu göstererek yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir (30).

Paratiroid Karsinomunda Moleküler Görüntüleme

Paratiroid karsinomu, yüksek hiperkalsemi ve çok yüksek PTH seviyeleri ile karakterizedir. Ancak, onu paratiroid adenomu veya hiperplazisinden ayırabilecek spesifik bir biyokimyasal belirteç bulunmamaktadır. Paratiroid karsinomu ve metastazlarında genellikle ^{99m}Tc-MIBI tutulumu ve retansiyonu adenomlara göre daha yüksektir (31). ¹⁸F-FCH de paratiroid karsinomu ve metastazlarında tutulum gösterir, tanıda ve takipte kullanılabilir (32). Onkolojik vakalarda en sık kullanılan moleküler görüntüleme yöntemi olan ¹⁸F-FDG PET/BT ise az diferansiye lezyonların değerlendirmesinde, bölgesel ve uzak metastazların tespitinde faydalı olabilmektedir (33).

KAYNAKLAR

1. Ferlin G, Borsato N, Camerani M, Conte N, Zotti D. New perspectives in localizing enlarged parathyroids by technetium-thallium subtraction scan. *J Nucl Med.* 1983;24(5):438–4.
2. Carpentier A, Jeannotte S, Verreault J, Lefebvre B, Bisson G, Mongeau CJ, et al. Preoperative localization of parathyroid lesions in hyperparathyroidism: relationship between technetium-99mMIBI uptake and oxyphil cell content. *J Nucl Med.* 1998 Aug [cited 2019 Dec 9];39(8):1441–4.
3. Treglia G, Sadeghi R, Schalin-Jäntti C, Caldarella C, Ceriani L, Giovannella L, et al. Detection rate of 99m Tc-MIBI single photon emission computed tomography (SPECT)/CT in preoperative planning for patients with primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *Head Neck.* 2016 Apr 1 [cited 2019 Nov 7];38(S1):E2159–72.
4. Erovic BM, Goldstein DP, Asa SL, Janik S, Mete O, Irish JC. VEGFR-2 Is Downregulated in Sestamibi-Negative Parathyroid Adenomas. *Head Neck* (2019) 41:3564–9. doi: 10.1002/hed.25871.
5. Kunstman JW, Kirsch JD, Mahajan A, Udelsman R. Clinical review: parathyroid localization and implications for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:902-12.
6. Vattimo A, Bertelli P, Cintonino M, Burrioni L, Volterrani D, Vella A, et al. Hurthle cell tumor dwelling in hot thyroid nodules: preoperative detection with technetium-99m-MIBI dual-phase scintigraphy. *J Nucl Med* 1998;39:822-5.
7. Erbil Y, Barbaros U, Tukenmez M, Issever H, Salmaslioglu A, Adalet I, et al. Impact of adenoma weight and ectopic location of parathyroid adenoma on localization study results. *World J Surg* 2008;32:566-71.
8. Lavelly WC, Goetze S, Friedman KP, Leal JP, Zhang Z, Garret-Mayer E, et al. Comparison of SPECT/CT, SPECT, and planar imaging with single and dual-phase (99m)Tc-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med* 2007;48:1084-9.
9. Chien D, Jacene H. Imaging of parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:399-415.
10. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:359-72.
11. Apostolopoulos DJ, Houstoulaki E, Giannakenas C, Alexandrides T, Spiliotis J, Nikiforidis G, et al. Technetium-99m-tetrofosmin for parathyroid scintigraphy: comparison to thalliumtechnetium scanning. *J Nucl Med.* 1998;39(8 SUPPL):1433–41.
12. Krausz Y, Bettman L, Guralnik L, Yosilevsky G, Keidar Z, Bar-Shalom R, et al. Technetium-99m-MIBI SPECT/CT in primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2006;30:76-83.
13. Kim YI, Jung YH, Hwang KT, Lee HY. Efficacy of 99mTc-sestamibi SPECT/CT for minimally invasive parathyroidectomy: comparative study with 99mTc-sestamibi scintigraphy, SPECT, US and CT. *Ann Nucl Med* 2012;26:804-10.

14. Akram K, Parker JA, Donohoe K, Kolodny G. Role of single photon emission computed tomography/computed tomography in localization of ectopic parathyroid adenoma: a pictorial case series and review of the current literature. *Clin Nucl Med* 2009;34:500-2.
15. Wong KK, Fig LM, Gross MD, Dwamena BA. Parathyroid adenoma localization with 99mTc-sestamibi SPECT/CT: a meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2015;36:363-75.
16. Tay D, Das JP, Yeh R. Preoperative localization for primary hyperparathyroidism: a clinical review. *Biomedicines* 2021;9:390.
17. Gomez-Ramirez J, Gomez-Valdazo A, Luengo P, Porrero B, Osorio I, Rivas S. Comparative prospective study on the presentation of normocalcemic primary hyperparathyroidism: is it more aggressive than the hypercalcemic form? *Am J Surg* 2020;219:150-3.
18. Boccalatte LA, Higuera F, Gomez NL, de la Torre AY, Mazzaro EL, Galich AM, et al. Usefulness of 18F-fluorocholine positron emission tomography-computed tomography in locating lesions in hyperparathyroidism: a systematic review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;145:743-50.
19. Petranović Ovčariček P, Giovanella L, Carrió Gasset I, Hindié E, Huellner MW, Luster M, Piccardo A, Weber T, Talbot JN, Verburg FA. The EANM practice guidelines for parathyroid imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Aug;48(9):2801-2822. doi: 10.1007/s00259-021-05334-y. Epub 2021 Apr 10. PMID: 33839893; PMCID: PMC8263421.
20. Petranović Ovčariček P, Giovanella L, Hindié E, et al. An essential practice summary of the new EANM guidelines for parathyroid imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging [Internet]*. 2022 [cited 2023 Nov 27];66(2):93–103.
21. Whitman J, Allen IE, Bergsland EK, et al. Assessment and Comparison of 18 F-Fluorocholine PET and 99m Tc-Sestamibi Scans in Identifying Parathyroid Adenomas: A Metaanalysis. *J Nucl Med [Internet]*. 2021 [cited 2021 Jan 16]; Available from 62(9):1285–1291.
22. López-Mora DA, Sizova M, Estorch M, et al. Superior performance of 18F-fluorocholine digital PET/CT in the detection of parathyroid adenomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(3):572–578. doi:10.1007/s00259-020-04680-7.
23. Imperiale A, Taïeb D, Hindié E. 18F-Fluorocholine PET/CT as a second line nuclear imaging technique before surgery for primary hyperparathyroidism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45 (4):654–657. doi: 10.1007/s00259-017-3920-0.
24. Piccardo A, Bottoni G, Boccalatte LA, et al. Head-to-head comparison among 18 F-choline PET/CT, 4D contrast-enhanced CT, and 18F-choline PET/4D contrast-enhanced CT in the detection of hyperfunctioning parathyroid glands: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine [Internet]*. 2021 [cited 2022 Jan 23];74 (2):404–412.
25. Noltes M, Rotstein L, Eskander A, et al. 18F-fluorocholine PET/MRI versus ultrasound and sestamibi for the localization of parathyroid adenomas. *Langenbecks Arch Surg [Internet]*. 2023 [cited 2023 Nov 23];408.
26. Huellner MW, Aberle S, Sah B-R, et al. Visualization of Parathyroid Hyperplasia Using 18F-Fluorocholine PET/MR in a Patient With Secondary Hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med [Internet]*. 2016 [cited 2020 Aug 3];41(3):e159–61.
27. Noltes ME, Kruijff S, Jansen L, et al. A retrospective analysis of the diagnostic performance of 11C-choline PET/CT for detection of hyperfunctioning parathyroid glands after prior negative or discordant imaging in primary hyperparathyroidism. *EJNMMI Res* 2021 [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 14];11(1):1–9.
28. Otto D, Boerner AR, Hofmann M, et al. Pre-operative localisation of hyperfunctional parathyroid tissue with 11C-methionine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004;31(10):1405–1412. doi: 10.1007/s00259-004-1610-1.
29. Bioletto F, Barale M, Parasiliti-Caprino M, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of 18F-Fluorocholine PET and 11C-Methionine PET for parathyroid localization in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol [Internet]*. 2021 [cited 2022 Jan 23];185(1):109–120.
30. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, et al. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2018;391(10116):168–178. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31430-7.

31. Zhang M, Sun L, Rui W, et al. Semi-quantitative analysis of ^{99m}Tc-sestamibi retention level for preoperative differential diagnosis of parathyroid carcinoma. *Quant Imaging Med Surg.* 2019;9 (8):1394–1401. doi: 10.21037/qims.2019.07.02.
32. Deandreis D, Terroir M, Al Ghuzlan A, et al. ¹⁸F-fluorocholine PET/CT in parathyroid carcinoma: a new tool for disease staging? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(12):1941–1942. doi: 10.1007/s00259-015-3130-6.
33. Hatzl M, Röper-Kelmayer JC, Fellner FA, et al. ¹⁸F-Fluorocholine, ¹⁸F-FDG, and ¹⁸F-Fluoroethyl tyrosine PET/CT in parathyroid cancer. *Clin Nucl Med.* 2017;42(6):448–450. doi: 10.1097/RLU.0000000000001652.

PARATİROİD HASTALIKLARINDA CERRAHİ TEDAVİ

Doç. Dr. Gökhan Giray AKGÜL

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK

GİRİŞ

Paratiroid bezleri, kalsiyum-fosfor dengesi ve D vitamini metabolizmasını düzenleyen parathormon (PTH) salınımıyla vücudun kalsiyum homeostazında kilit rol oynar. Aşırı PTH üretimi farklı klinik tablolara yol açabilir. Primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere üç temel hiperparatiroidizm türü tanımlanmıştır. Primer hiperparatiroidizm (PHPT), genellikle tek bir paratiroid bezindeki benign adenomun otonom PTH salgılaması sonucu gelişir; vakaların >%80'inde tek adenom, %15–20'sinde birden fazla bez tutulumu (çift adenom veya dört bezli hiperplazi) söz konusudur, paratiroid kanseri ise <%1 ile çok nadirdir (1). Kontrolsüz PTH salınımına bağlı hiperkalsemi ile seyreden PHPT'nin tek kesin küratif tedavisi, adenom(lar)ın cerrahi olarak çıkarılması yani paratiroidektomidir (1, 2). Özellikle belirti ve komplikasyonları olan hastalarda paratiroidektomi altın standart tedavidir; sekonder veya tersiyer hiperparatiroidizm olgularında ise öncelikle altta yatan neden düzeltilmeye çalışılır, ancak farmakolojik tedavi yetersiz kaldığında cerrahi düşünülür (3, 4).

Sekonder hiperparatiroidizm (SHPT), kronik böbrek yetmezliğinin kaçınılmaz bir sonucudur. İleri evre böbrek yetmezliğinde D vitamini aktivasyonunun azalması, hipokalsemi ve hiperfosfatemide gelişmesiyle birlikte paratiroid bezleri kompensatuvar olarak hiperplaziye uğrar ve PTH seviyeleri yükselir (5). Klinik olarak SHPT'li hastalarda hipokalsemi, hiperfosfatemide, yüksek PTH düzeyleriyle birlikte kemik ve eklem ağrıları, kas güçsüzlüğü, ciltte kaşıntı gibi belirtiler görülebilir. Uzun dönemde renal osteodistrofi (kemik deformiteleri, patolojik kırıklar), yumuşak doku ve damar kalsifikasyonları ve kardiyovasküler komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Nitekim diyalize giren hastalarda PTH'nin çok yükseldiği durumlarda tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler ölümlerin belirgin arttığı gösterilmiştir (6).

Tersiyer hiperparatiroidizm (THPT) ise başarılı böbrek nakli sonrası sekonder HPT'nin düzelmemesiyle gelişir. Uzun süreli SHPT nedeniyle paratiroid bezlerindeki nodüler hiperplazi otonomi kazanmıştır; böbrek fonksiyonları normale dönmüş olsa da aşırı PTH salınımı devam eder ve hiperkalsemi ortaya çıkar. Böbrek transplantı yapılmış hastalarda kalıcı hiperparatiroidizm insidansı değişkendir; farklı serilerde %30–50, hatta %80'e varan oranlar bildirilmiştir (7, 8). THPT genellikle hiperkalsemiye yol açarak nakledilen böbrek üzerinde olumsuz etki yapabilir (örn. kalsiyum nefropatisi, taş oluşumu) ve ayrıca kardiyovasküler riskleri, kemik kaybını ve greft kaybı ihtimalini artırır.

PRİMER HİPERPARATİROİDİ

Primer hiperparatiroidizmde kesin tedavi paratiroidektomidir. Semptomatik PHPT vakalarında (ör. tekrarlayan böbrek taşı, osteoporoz ve kırıklar, kas güçsüzlüğü, depresyon gibi) cerrahi müdahale altın standart olarak kabul edilir (2). Asemptomatik hastalarda ise uluslararası kılavuzlar belirli kriterler mevcutsa ameliyat önermektedir. Aşağıdaki bulguların herhangi birinin varlığında cerrahi düşünülmelidir (2):

- **Yaş <50:** Genç hastalarda, ileride komplikasyon gelişme riskini önlemek adına paratiroidektomi önerilir.
- **Böbrek fonksiyon bozukluğu:** Glomerüler filtrasyon hızı veya kreatinin klerensi <60 mL/dk ise cerrahi endikedir.
- **Nefrolityazis veya nefrokalsinozis:** Görüntüleme ile böbrek taşı veya renal kalsifikasyon saptanmışsa.
- **Hiperkalsiüri:** 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımının erkeklerde >300 mg, kadınlarda >250 mg olması.
- **Kemik mineral yoğunluğunda azalma:** Dual enerji X-ray absorpsiyometrisi (DEXA) ile herhangi bir bölgede T-skorunun ≤ -2.5 (osteoporoz) olması.
- **Yüksek serum kalsiyum:** Serum total kalsiyumun normal üst sınırından >1.0 mg/dL fazla olması.
- **Vertebral fraktür:** Radyolojik olarak vertebra kompresyon kırığı saptanması.

Yukarıdaki kriterlerden birini dahi karşılayan asemptomatik hastalarda da paratiroidektomi yapılması önerilir (2). PHPT cerrahisinin başarı oranı (biyokimyasal kür) %95'in üzerindedir (3). Cerrahi tedavi sonrası PTH ve kalsiyum düzeylerinin kalıcı olarak normale dönmesiyle birlikte kemik mineral yoğunluğunda belirgin artış sağlanır ve yeni böbrek taşı oluşumu riski azalır (4).

PHPT'de cerrahi planlamadan önce preoperatif lokalizasyon görüntülemeleri önerilir. Tanı koymak için görüntüleme şart olmasa da ameliyat öncesi yapılan tetkikler, adenom(lar)ın yerini belirleyerek cerraha yol haritası sunmayı amaçlar. En sık kullanılan yöntemler boyun ultrasonografisi (USG) ve ^{99m}Tc-sestamibi sintigrafisi olup, deneyimli merkezlerde her iki yöntem de tek başına yaklaşık %80 doğrulukla tek adenomu saptayabilir ve hiperfonksiyone paratiroid dokusunu bulmada başarılıdır (5). Ancak çoklu bez tutulumu durumunda sintigrafinin duyarlılığı belirgin düşer: Dört bezli hiperplazide yaklaşık %44, çift adenomda %30 civarında kalır (5). Paratiroid 4D-BT (dört fazlı kontrastlı BT) ise USG ve sintigrafi ile lezyon bulunamadığında veya sonuçlar uyumsuzsa başvurulacak bir ileri görüntüleme metodudur.

Dezavantajı yüksek radyasyon maruziyeti ve kontrast gereksinimi olup, seçilmiş olgularda kullanılır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise paratiroid lokalizasyonunda rutin değildir fakat özellikle mediastinal ektopik bezlerin aranmasında yararlı olabilir. Son yıllarda, ¹⁸F-florokolin PET/BT görüntüleme ön plana çıkmıştır; çalışmalar bu yöntemin hiperfonksiyonel paratiroid odaklarını yakalamada %90'a varan duyarlılığa ulaşabildiğini göstermiştir (6). Avrupa Nükleer Tıp Derneği güncel kılavuzunda, uygun hastalarda florokolin PET/BT'nin preoperatif ilk basamak nükleer görüntüleme olarak değerlendirilebileceği belirtilmiştir (6).

PHPT'de cerrahi strateji, hastalıklı bez sayısına ve görüntüleme sonuçlarına göre belirlenir. Klasik yaklaşım genel anestezi altında bilateral boyun eksplorasyonu ile tüm paratiroid bezlerini bularak patolojik olanları çıkarmaktır. Ancak günümüzde vakaların çoğunda tek adenom bulunduğundan, sınırlı eksplorasyonla hedefe yönelik çıkarım yani minimal invaziv paratiroidektomi (MIP) tercih edilmektedir. MIP, preoperatif görüntüleme ile yeri belirlenmiş tek adenomun küçük bir kesiyile (genellikle 2–3 cm) çıkarılması işlemidir. Bu yöntem, operasyon süresini ve doku hasarını azaltıp hastanede kalış süresini kısaltırken daha küçük bir cilt izi bırakma avantajı sağlar; uygun olgularda başarı (kür) oranları geleneksel cerrahiyle eşdeğerdir (7). Çoklu bez hastalığı düşünülmeyen ve görüntüleme ile tek adenomu saptanmış hastalarda, MIP günümüzde yeni standart haline gelmektedir (3, 7).

İntraoperatif PTH (ioPTH) takibi, minimal invaziv cerrahide özellikle kritik önemdedir. PTH'nin plazma yarı ömrünün çok kısa (~3-4 dakika) olması sayesinde, ameliyat sırasında adenom çıkarıldıktan 10 dakika sonra PTH düzeyinde belirgin bir düşüş olup olmadığı kontrol edilir. Miami kriteri olarak bilinen ölçüte göre, ioPTH düzeyinin preoperatif değerine kıyasla %50'den fazla düşmesi ve normal sınırlara inmesi başarılı eksizyon göstergesidir (8). Bu hızlı düşüş gözlenirse ameliyat sonlandırılır; beklenen düşüş olmazsa aynı seansta karşı taraf eksplorasyonu gibi ek aramalar yapılarak atlanmış ikinci bir adenom olup olmadığı araştırılır. İoPTH kullanımı, odaklanmış paratiroidektomilerde gizli çift adenom olasılığını azaltarak başarısızlık oranlarını belirgin biçimde düşürmüştür. Nitekim ioPTH uygulanmayan fokal cerrahilerde yaklaşık %5–10 hastada hastalık devam ederken, ioPTH ile bu oran <%1'lere kadar inmektedir (8).

Paratiroid karsinomu şüphesi olan PHPT vakalarında (çok yüksek serum PTH ve kalsiyum düzeyleri, belirgin boyun kitle bulgusu, invazyon işaretleri gibi) cerrahi tedavi daha radikal planlanır. Şüpheli paratiroid bezi etraf komşu dokularla birlikte blok halinde (en bloc) çıkarılır ve gerektiğinde tiroid lobektomisi de eklenebilir. Paratiroid kanseri nadir olmakla birlikte, tümör çıkarıldıktan sonra bile nüks olasılığı yüksek olduğundan yakın takip gerekir.

Son olarak, PHPT’de cerrahiye alternatif olarak minimal invaziv ablasyon yöntemleri araştırılmaktadır. Ameliyat için yüksek risk taşıyan veya cerrahiye reddeden, tek adenomlu seçilmiş hastalarda ultrason eşliğinde radyofrekans ablasyon (RFA) uygulanmasına dair küçük hasta serileri bildirilmiştir. Bu vakalarda RFA ile adenomatöz dokunun tahrip edilmesi sonucu PTH ve kalsiyum seviyelerinde düzelme sağlanabildiği gösterilmiştir (9). Ancak ablasyon yöntemleri henüz standart tedavi kabul edilmemekte ve uzun dönem sonuçları belirsizdir. Dolayısıyla primer hiperparatiroidide birinci seçenek tedavi halen cerrahidir.

SEKONDER HİPERPARATİROİDİ

Kronik böbrek yetmezliğinin ileri evrelerinde SHPT gelişimini öncelikle medikal tedavi ile kontrol etmek hedeflenir. Serum fosfat düzeyini düşürmek için fosfat bağlayıcılar, D vitamini eksikliğini gidermek ve PTH sentezini baskılamak için aktif D vitamini analogları (örn. kalsitriol, parikalsitol) ve paratiroid bezlerindeki kalsiyum reseptörlerini duyarlılığını artırarak PTH salınımını azaltan kalsimimetik ilaçlar (örn. sinakalset) kullanılır (10). Ancak ilerlemiş olgularda medikal tedaviyle hedef PTH seviyelerine ulaşmak güç olabilir. 2009 KDIGO ve 2017 KDIGO kılavuzları, evre 3a-5 kronik böbrek hastalığında tüm konservatif önlemlere rağmen PTH seviyeleri çok yüksek seyreden hastalarda paratiroidektomi önermektedir (10, 11). Eski KDOQI 2003 kılavuzunda diyaliz hastalarında “persistan iPTH >800 pg/mL” eşiği cerrahi açısından değerlendirme kriteri olarak belirtilmiştir. Güncel pratikte, diyalize giren hastalarda PTH’nin referans üst sınırının yaklaşık 2–9 katı aralığında tutulması hedeflenir (10, 11). Buna rağmen medikal tedavi ile kontrol edilemeyen, PTH’nin binler pg/mL seviyelerine ulaştığı olgularda cerrahi müdahale kaçınılmaz hale gelir.

Sekonder HPT’de cerrahi tedavi, altta yatan böbrek yetmezliği sürdüğü için tüm hiperplastik paratiroid dokuyu uzaklaştırmayı amaçlar. İki temel yöntem vardır:

- **Subtotal paratiroidektomi (SPTX):** Dört bezin 3’ü tamamen çıkarılır, dördüncü bezin yaklaşık yarısı yerinde bırakılır (3½ bez çıkarılması). Amaç, küçük de olsa bir parça paratiroid dokusu bırakarak tam aplazi ve kalıcı hipoparatiroidi riskini önlemektir.
- **Total paratiroidektomi + ototransplantasyon (TPTX+AT):** Tüm paratiroid bezleri çıkarılır; ardından çıkarılan dokudan küçük bir parça genellikle önkolun kasa içine nakledilir (ototransplant). Bu sayede bir miktar paratiroid fonksiyonunun vücutta (ektopik alanda) devam etmesi hedeflenir.

Hangi tekniğin üstün olduğuna dair tartışmalar sürmekle birlikte, literatürde total paratiroidektominin uzun vadede nüks riskini azalttığına dair veriler vardır. Örneğin bir seride SPTX uygulanan hastalarda hiperparatiroidizmin tekrar etme oranı %34 iken, TPTX+AT

yapılanlarda %17'ye düşmüştür (12, 13). Bununla birlikte, total paratiroidektomi sonrasında erken dönemde şiddetli hipokalsemi gelişme riski (yani “hungry bone” sendromu) subtotal yönteme kıyasla daha yüksek bulunmuştur (12,14). Uzun dönemde ise iki yöntem arasında toplam yaşam süresi, kardiyak olaylar veya mortalite açısından belirgin fark saptanmamıştır (12 ,14). Genel olarak SPTX yöntemi kalıcı hipoparatiroidi riskini en aza indirirken, TPTX+AT boyunda geride hiperplastik doku bırakmayarak gelecekte ikinci bir boyun ameliyatı gerektirme olasılığını azaltır (7,12).

Sekonder HPT nedeniyle paratiroidektomi geçiren hastalarda, ameliyat sonrası dönemde hipokalsemi sık görülen bir durumdur. Paratiroid bezlerinin aşırı PTH üretimine alışmış vücutta, cerrahiyle PTH'nin ani çekilmesi kemiklere yoğun kalsiyum girişi ve serum kalsiyumunun keskin düşüşüyle sonuçlanır. “Hungry bone sendromu” olarak adlandırılan bu tablo, özellikle diyaliz hastalarında (sekonder HPT) primer HPT'ye kıyasla daha sık görülür. Ciddi olgularda haftalarca, hatta aylarca sürebilen derin hipokalsemi ve hipofosfatemi gelişebilir. Bu nedenle sekonder HPT cerrahisi sonrası hastaların yakın elektrolit takibi ve yoğun kalsiyum/D vitamini replasmanı gerekebilir. Ameliyatın bir diğer potansiyel komplikasyonu rekürren laringeal sinir zedelenmesidir; ancak deneyimli cerrahların elinde kalıcı vokal kord paralizisi riski %1–2'nin altında rapor edilmektedir. Genel olarak paratiroidektomi ameliyatlarının morbidite ve mortalitesi düşüktür ve ileri evre SHPT'de cerrahi, medikal tedaviye kıyasla hastaların yaşam kalitesini ve sağkalımını anlamlı derecede iyileştirebilir (10, 11, 15). Nitekim cerrahi tedavi, medikal yaklaşımla kıyaslandığında semptomları belirgin ölçüde azaltmakta ve kardiyovasküler riskleri ile mortaliteyi düşürmektedir (10, 15).

Öte yandan, dirençli SHPT olgularında cerrahiye alternatif olarak geliştirilen minimal invaziv ablasyon teknikleri de son yıllarda uygulanmaya başlamıştır (örn. USG eşliğinde etanol enjeksiyonu, lazer veya mikrodalga ablasyon, radyofrekans ablasyonu gibi). Bu yöntemler ameliyatın yüksek riskli olduğu veya reddedildiği durumlarda, aşırı PTH üreten paratiroid dokularını ameliyatsız küçültmeyi amaçlar. Ablatif tedaviler cerrahiye göre daha az invaziv olup, hipokalsemi veya sinir hasarı riski daha düşüktür; ancak başarı oranları cerrahi kadar yüksek değildir ve hastalık genellikle nüks edebilir (9, 10). Bu nedenle günümüzde ilaç tedavisine dirençli sekonder hiperparatiroidizmin kalıcı tedavisinde cerrahi paratiroidektomi ilk sırada yer almaya devam etmektedir.

TERSİYER HİPERPARATİROİDİ

Böbrek transplantasyonu sonrasında persiste eden hiperparatiroidi vakalarında yönetim, öncelikle medikal tedaviyi içerir. Kalsimimetik ajan sinakalset, tersiyer HPT'ye resmi endikasyonu olmasa da post-transplant hiperkalsemiyi kontrol altına almak için sıklıkla kullanılır ve bir kısım hastada normokalsemi sağlar. Ancak sinakalset ile durum kontrol edilemez veya hasta ilacı tolere edemezse cerrahi tedavi gündeme gelir. Amerikan Endokrin Cerrahları Derneği (AAES) kılavuzları, böbrek nakli yapılmış ve hiperkalsemik tersiyer HPT'si olan hastalarda nakilden sonraki 12 ay içinde paratiroidektomi planlanmasını önermektedir (hiperkalseminin düzelmesi beklenmeden) (8, 16). Bu yaklaşım, uzun süre bekleyip bezlerin daha da büyümesini engelleyerek sorunu erken dönemde çözmeyi hedefler.

Cerrahi tedavide sekonder HPT'deki tekniklerin aynısı uygulanır (ya SPTX ya da TPTX+AT). Bir kısım cerrah tüm bezleri çıkarıp otoplastasyon yapmayı tercih ederken, bazıları 3.5 bez çıkarıp yarım bez in situ bırakmayı seçebilir. Hangi yöntem uygulanırsa uygulansın amaç, aşırı PTH salgılayan dokuları ortadan kaldırarak hiperkalsemi ve yüksek PTH düzeylerini kalıcı olarak normale indirmektir. THPT cerrahisi sonrasında genellikle serum kalsiyum ve PTH değerleri hızla normalleşir; çoğu olguda nakledilen böbreğin fonksiyonlarında belirgin bir bozulma olmaz. Aksine, yakın tarihli veriler, hiperkalsemik tersiyer HPT'nin etkin tedavisinin (cerrahi veya ilaçla) nakil böbreğinin uzun dönem sağkalımına olumlu katkı sağladığını göstermektedir. 2015–2019 dönemini kapsayan retrospektif bir çalışmada, böbrek nakli sonrası hiperkalsemik hiperparatiroidizm gelişen 280 hasta incelenmiş; paratiroidektomi yapılan veya sinakalset verilen hastalarda, tedavi almayanlara kıyasla allograft kaybı riskinin anlamlı ölçüde daha düşük olduğu rapor edilmiştir (16). Bu bulgu, transplant alıcılarında persistan hiperparatiroidizmin ihmal edilmemesi ve gerekirse agresif biçimde tedavi edilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Sonuç olarak tersiyer HPT'de de küratif tedavi paratiroidektomidir. Cerrahi girişimle dirençli paratiroid hiperplazisi ortadan kaldırılarak hiperkalsemi düzeltilir ve yüksek PTH'nin kemik ile böbrek üzerindeki zararlı birikim etkileri engellenir. Transplant hastalarında, uygun endikasyon varsa paratiroidektomi geciktirilmemelidir.

Preoperatif Görüntüleme Yöntemleri

Paratiroid cerrahisi öncesi yapılan görüntüleme tetkiklerinin amacı, hastalıklı paratiroid bezlerinin yerini tespit ederek cerrahiye yol göstermektir. PHPT ve THPT olgularında ilk tercih edilen görüntüleme yöntemleri USG ve sestamibi sintigrafisidir (5). USG, non-invaziv bir tetkiktir; yaklaşık >1 cm boyutundaki paratiroid adenomlarını deneyimli ellerde yüksek

doğrulukla saptayabilir. Ek olarak tiroid nodülü gibi eşlik eden patolojileri de gösterebilir. Ancak paratiroid bezleri ektopik lokalizasyonlu ise (örn. mediastende, retroözofageal alanda) veya hasta obez ise USG ile tespit güçleşebilir. Sestamibi sintigrafisi ise hiperfonksiyonel paratiroid dokusunun radyonüklid tutulumu esasına dayanarak çalışır. Çift fazlı planara ek olarak SPECT-CT tekniği kullanılarak adenomun boyun ya da mediasten yerleşimi belirlenebilir. Sintigrafinin özgülüğü yüksek olmakla birlikte, tiroid dokusu da radyofarmasötik tutabileceğinden yanlış pozitif sonuçlar görülebilir; ayrıca birden fazla bezin hasta olduğu durumlarda duyarlılığı düşmektedir (5, 17). Bu nedenle primer HPT’de tek adenomlu olgularda USG ve sintigrafi birlikte kullanıldığında başarı oranı artar. İki yöntem birden, uyumlu şekilde tek bir odak gösteriyorsa cerrahi o bölgeye odaklanarak yapılabilir. Eğer görüntülemeler ile lezyon bulunamaz veya birden fazla şüpheli odak saptanırsa ileri tetkikler gerekebilir.

4D-BT, paratiroid adenomlarının yerini belirlemede son yıllarda değeri artan bir yöntemdir. Dört boyutlu ifadesi, zamana bağlı kontrastlanma farklarını da inceleyen bir BT protokolünü tanımlar. Paratiroid adenomları tipik olarak kontrastlı BT’de hızlı tutulup hızlı yıkama paternine sahip olabildiğinden, 4D-BT ile normal lenf nodu veya tiroid dokusundan ayırım yapılabilir. Özellikle önceki cerrahiye rağmen bulunamamış (persiste) veya nüks etmiş hiperparatiroidi olgularında ya da diğer yöntemlerle lokalize edilemeyen adenomlarda 4D-BT başarılı sonuçlar verebilir. Bu yöntem, yüksek çözünürlüklü anatomik detay sağlasa da yüksek radyasyon dozu nedeniyle her hastada değil, seçilmiş vakalarda uygulanır.

MRG, paratiroid lokalizasyonu için nadiren kullanılır; ancak özellikle mediastinal ektopik paratiroidleri aramada yararlı olabilir. 3 Tesla cihazlarla yapılan dinamik kontrast sekansları, paratiroid dokusunu ayırt etmeyi kolaylaştırabilir.

Pozitron emisyon tomografisi (PET) yöntemleri de paratiroid adenomlarını saptamada giderek ön plana çıkmaktadır. Özellikle ¹⁸F-florokolin PET/BT, primer ve sekonder/tersiyer hiperparatiroidizm vakalarında yüksek duyarlılık göstermiştir. Yapılan çalışmalarda florokolin PET’in paratiroid lezyonlarını yakalamada duyarlılığı %85–90’lara ulaşmış; hatta önceki cerrahilerden kalma skar dokusu varlığında dahi başarılı olabildiği gösterilmiştir (6, 17). Avrupa Nükleer Tıp Derneği’nin 2021 tarihli kılavuzunda, florokolin PET’in imkan dahilinde uygun hastalarda ilk basamak nükleer görüntüleme olarak düşünülebileceği belirtilmiştir (6, 17). PET’in dezavantajları her merkezde bulunmaması ve maliyetinin yüksek olmasıdır; bu nedenle genellikle diğer yöntemlerle sonuç alınamayan olgularda devreye girer.

Hiçbir görüntüleme modalitesi ile net lokalizasyon sağlanamazsa ve özellikle reoperasyon planlanıyorsa nadiren selektif venöz örnekleme yöntemi düşünülebilir. Bu invaziv

yöntemde, boyun ve mediastendeki çeşitli venlerden kan örnekleri alınarak bölgesel PTH düzeyleri ölçülür. Belirli bir bölgeden gelen venöz kanda PTH aşırı yüksek bulunursa, o tarafta hiperfonksiyone bir bez olduğu anlaşılabilir. Ancak günümüzde gelişmiş görüntüleme tekniklerinin başarı oranı arttığından venöz örnekleme çok ender başvurulan bir yöntemdir.

İntraoperatif PTH Takibi

Özellikle primer ve tersiyer HPT ameliyatlarında, operasyon sırasında hastalıklı bezlerin tamamının çıkarıldığını teyit etmek amacıyla yaygın olarak kullanılır. PTH hormonunun kanda çok kısa yarı ömre sahip olması (2–4 dakika) yöntemin temelini oluşturur. İşlem sırasında hasta anestezi altındayken önce preoperatif PTH düzeyi için bir kan örneği alınır. Adenom veya hiperplastik bez(ler) çıkarıldıktan yaklaşık 10 dakika sonra tekrar kan örneği alınarak PTH düzeyi ölçülür. Miami kriterine göre PTH değeri başlangıca kıyasla %50'den fazla düşmüş ve normal aralığa inmiş ise bu cerrahi eksizyonun başarılı olduğunu gösterir (8). Bu durumda ameliyat sonlandırılır. Beklenen düşüş görülmezse hâlâ aşırı PTH salgılayan doku kaldığı düşünülerek eksplorasyona devam edilir (örneğin başka bir adenom aramak üzere karşı tarafa geçilebilir). İoPTH izlemi, minimal invaziv girişimlerde çok yararlıdır; tek bez hedeflenerek yapılan ameliyatta eğer ikinci bir adenom varsa bunu ortaya çıkarmayı sağlar. Çalışmalar ioPTH kullanımının primer hiperparatiroidi cerrahisinde başarısızlık oranlarını anlamlı şekilde azalttığını göstermiştir. İoPTH kullanılmayan fokal paratiroidektomilerde %5–10 olguda hastalık devam ederken, ioPTH kullanılan merkezlerde bu oran <%1 düzeylerine kadar inmiştir (8). Sekonder HPT ameliyatlarında ise tüm bezler çıkarılacağından ioPTH rutini tartışılabilir; fakat belirgin bir PTH düşüşü gözlenmesi (özellikle ektopik bez ihtimali varsa) cerrah için güven vericidir.

Genellikle ameliyathane yakınındaki laboratuvarlarda PTH düzeyi 10–20 dakika içinde ölçülebilir. Bu süre zarfında cerrah, kesiyi açık tutarak sonucu bekler veya hazırlıklarına devam edebilir. Bazı merkezler “Quick-PTH” cihazları ile 8–10 dakikada sonuç alabilmektedir. Yeterli PTH düşüşü saptanırsa işleme son verilir; beklenen düşüş olmazsa cerrahi eksplorasyon genişletilir. İoPTH'nin dezavantajları ek süre ve maliyet getirmesidir; ayrıca bazı vakalarda PTH düşüş dinamikleri beklenenden farklı olabilir (ör. kronik böbrek yetmezliği hastalarında PTH yarı ömrü uzayabilir) (8).

PARATIROID CERRAHİSİNDE TEKNİKLER

Paratiroid bezlerinin cerrahi tedavisinde, klasik açık cerrahiden minimal invaziv girişimlere ve endoskopik/robotik tekniklere uzanan çeşitli yöntemler mevcuttur. Hangi

teknikğin seçileceği, hastalığın tipine (primer vs sekonder/tersiyer), tutulan bez sayısına, lezyon lokalizasyonuna ve cerrahın deneyimine göre belirlenir.

Klasik Açık Cerrahi (Bilateral Boyun Eksplorasyonu)

Paratiroid cerrahisinde geleneksel yöntem, boyunda yaklaşık 6–8 cm'lik bir cilt kesisi yapılarak her iki taraftaki paratiroid bezlerinin bulunup değerlendirilmesidir. Bu “dört bez eksplorasyonu” tekniği uzun yıllar altın standart olarak uygulanmıştır. Avantajı, tüm bezlerin gözlenebilmesi sayesinde ameliyat sırasında adenom veya hiperplazi tanısının konabilmesi ve gerekiyorsa birden fazla bezin aynı seansta çıkarılabilmesidir. Özellikle MEN1 gibi kalıtsal endokrinopatilerde veya sekonder hiperparatiroidide tüm bezler etkilenebileceğinden bu yöntem tercih edilir. Ayrıca preoperatif görüntüleme ile adenom lokalize edilememişse ya da sonuçlar çelişkili ise güvenli yaklaşım tüm bezleri görmektir.

Açık cerrahide hasta genel anestezi altındayken, boyun orta hattından yapılan bir kesi ile platizma ve kaslar ayrılır; tiroid lobları mediale çekilerek normalde arka yüzlerde yer alan üst ve alt paratiroid bezleri aranır. Tecrübeli cerrahlar, normal paratiroidlerin yaklaşık bir pirinç tanesi boyutunda, yumuşak kıvamlı ve soluk kahverengi olduğunu; patolojik (adenomatöz veya hiperplastik) bezlerin ise genellikle büyümüş (santimetre boyutlarına ulaşabilir), daha sert ve sarımsı-kahverengi renkli olduğunu ayırt edebilir. Hangi bezin adenom/hiperplazi olduğu genellikle boyut ve görünümünden anlaşılır, ancak gerektiğinde frozen-section patoloji incelemesi ile doğrulanabilir. Adenom saptandığında o bez dikkatlice çevre dokulardan sıyrılarak bütün halinde çıkarılır. Hiperplazi durumunda, yukarıda anlatıldığı gibi subtotal veya total+ototransplantasyon şeklinde işlem yapılır.

Bilateral boyun eksplorasyonunun dezavantajı, insizyon boyutunun büyük olması ve sağlıklı bezlere de diseksiyon uygulanması nedeniyle teorik olarak komplikasyon riskinin biraz daha yüksek oluşudur. Örneğin her iki tarafta rekürren laringeal sinir ortaya konacağı için yaralanma riski –çok düşük de olsa– iki sinir için de söz konusu olur. Ayrıca operasyon süresi MIP'ye göre genellikle daha uzundur ve postoperatif iyileşme dönemi biraz daha rahatsızlık verici olabilir. Bununla birlikte deneyimli cerrahlarda klasik yöntemde de komplikasyon oranları son derece düşüktür ve başarı oranı yüksektir. Günümüzde çok bezli hastalık şüphesi olan, görüntüleme ile adenom bulunamayan veya ilk ameliyatında başarı sağlanamamış (persistan hiperparatiroidi) hastalarda açık eksplorasyon yaklaşımı uygulanmaktadır.

Minimal İnvaziv Paratiroidektomi (MIP)

Minimal invaziv paratiroidektomi, 1990'ların sonlarından itibaren gelişen ve yaygınlaşan bir yaklaşımdır. Bu yöntem, ameliyat öncesi lokalize edilmiş tek bir adenomu çıkarmak için yapılan küçük ve hedefe yönelik bir kesiyi içerir. MIP genellikle genel anestezi altında gerçekleştirilse de uygun olgularda lokal veya rejyonel anesteziyle de yapılabilir. Boyunda 2–3 cm'lik küçük bir kesi açılır (genellikle orta hattın bir tarafında, adenomun yakınında) ve yalnızca ilgili taraftaki tiroid çevresi diseke edilerek şüpheli paratiroid adenomu bulunur. Bu esnada karşı tarafa veya gereksiz derin bölgelere girilmez. Adenom tespit edildiğinde etraf dokulardan dikkatlice çıkarılır.

Adenom çıkarıldıktan sonra ioPTH ölçümü yapılır; PTH'de yeterli düşüş saptanırsa (Miami kriteri), operasyon sonlandırılır. Tüm işlem genellikle 30–60 dakika sürer ve hastaların çoğu aynı gün veya ertesi gün taburcu edilebilir. MIP'nin avantajları arasında daha küçük ameliyat izi, daha az doku travması, daha kısa operasyon süresi ve daha hızlı iyileşme sayılabilir. Başarı oranı, doğru seçilmiş hastalarda (tek adenomu olan ve diğer bezleri normal) klasik cerrahi ile aynıdır (7, 18). Hatta bazı merkezlerde MIP ile %97–99 oranında kür bildirilmektedir. Önemli bir gereklilik, preoperatif görüntülemenin adenomu net şekilde işaret etmiş olmasıdır. Eğer USG ve sintigrafi birbirini tutmuyorsa veya adenomu bulamamışsa MIP denemek uygun olmaz; çünkü küçük kesiden körlemesine bez aramak başarısızlıkla sonuçlanabilir. Yine MEN1 sendromu veya uzun süre lityum kullanımı gibi multiglandüler tutulum olasılığı yüksek hastalar MIP için aday değildir.

Minimal invaziv yaklaşımın birkaç varyasyonu da geliştirilmiştir. Örneğin bazı cerrahlar nükleer tıp kılavuzluğunda MIP uygular; ameliyat öncesi düşük doz sestamibi verilip elde taşınan gamma prob ile adenomun yeri saptanabilir. Bazıları ise video-yardımlı şekilde, küçük kesiden endoskopik kamera kullanarak görüntülemeyi iyileştirir (MIVAP: Minimally Invasive Video-Assisted Parathyroidectomy). Hangi teknik kullanılırsa kullanılsın temel prensip, sınırlı bir alanda çalışmak ve gereksiz yaygın diseksiyondan kaçınmaktır.

MIP'nin dezavantajlarından biri, cerrahın paratiroid anatomisine çok hâkim olmasını ve görüntüleme bulgularına güvenmesini gerektirmesidir. Ayrıca ameliyat sırasında beklenmedik bir durum gelişirse (ör. farklı bir bezde de büyüme saptanması gibi), küçük kesiden çalışmaya devam etmek zorlaşabilir; böyle bir durumda insizyon genişletilerek klasik eksplorasyona geçilmelidir. Hasta açısından bakıldığında ise MIP sonrasında boyun hareket kısıtlılığı veya ağrı daha az, kozmetik sonuç ise oldukça tatmin edicidir.

Endoskopik ve Robotik Cerrahi Teknikler

Boyunda hiç iz bırakmamak veya izleri en aza indirmek amacıyla paratiroid cerrahisinde endoskopik ve robotik yöntemler de uygulanmıştır. Endoskopik paratiroidektomi, tamamen endoskopik (kapalı) veya video-yardımlı (küçük insizyondan kamera desteğiyle) olarak yapılabilir. Tamamen endoskopik yöntemde genellikle koltuk altı veya göğüs duvarında açılan birkaç küçük kesi yoluyla endoskop ve cerrahi aletler sokulur; boyun bölgesine CO₂ gazı verilerek bir çalışma boşluğu oluşturulur ve büyütme kamerası görüntüsü altında adenom bulunup çıkarılır. Video-yardımlı teknikte ise boyunda yaklaşık 1.5–2 cm'lik bir kesi yapılır, bu kesiden küçük bir kamera ve aletler sokularak doğrudan görüş yerine monitörde büyütülmüş görüntü eşliğinde işlem gerçekleştirilir. Her iki yaklaşımda da amaç, minimal skar ile hedefe ulaşmak ve daha iyi görüntü sayesinde hassas diseksiyon yapmaktır.

Endoskopik teknikler deneyimli ellerde ve uygun hastalarda klasik cerrahiye benzer başarı sağlayabilir. 27 vakalık bir seride, endoskopik paratiroidektominin güvenli ve mümkün olduğu; preoperatif lokalizasyon ve ioPTH ile kombine edildiğinde yüksek kür oranına ulaşıldığı bildirilmiştir. Ancak paratiroid bezleri çok küçük olduğu ve boyunda minimal invaziv kesi ile zaten iyi sonuç alınabildiği için endoskopik yaklaşımın avantajı tiroid cerrahisindeki kadar belirgin olmamıştır. Teknik olarak zorlu olması ve öğrenme eğrisinin uzun olması da yaygın kullanımını sınırlamıştır.

Robotik cerrahi, özellikle Güney Kore ve ABD'de bazı merkezlerde tiroid ve paratiroid ameliyatlarında kullanılmaya başlanmıştır. Robotik paratiroidektomide en sık uygulanan yöntem, transaksiller (koltuk altı) yaklaşımdır. Bu teknikte hastanın koltuk altından ~5–6 cm'lik bir kesi ile giriş yapılır, boyun bölgesine robotik kamera ve enstrümanlar ilerletilerek paratiroid bezi çıkarılır. Robotun sağladığı üç boyutlu yüksek çözünürlüklü görüntü ve bilekli enstrümanlar sayesinde titiz bir diseksiyon yapmak mümkün olur. 12 olguluk bir seride, transaksiller robotik paratiroidektominin seçilmiş primer HPT hastalarında başarılı bir şekilde uygulanabildiği, özellikle kozmetik açıdan boyunda hiç iz kalmamasının hasta memnuniyetini artırdığı rapor edilmiştir (18). Bu çalışmada 12 hastanın hepsinde tek bir adenomu çıkarmak mümkün olmuş; ameliyat süresi açık cerrahiye kıyasla uzun olsa da majör bir komplikasyon yaşanmamıştır (18). Robotik cerrahinin bir diğer varyasyonu, transoral vestibüler yaklaşımdır; bu yöntemde alt dudak iç kısmında yapılan küçük kesilerden robot kolları yerleştirilerek boyundaki paratiroid bezi çıkarılır. Transoral yaklaşım henüz deneysel olup boyunda hiçbir iz bırakmaması en büyük avantajıdır.

Robotik ve uzak insizyonlu yaklaşımların dezavantajları, operasyon süresinin belirgin şekilde daha uzun olması, özel ekipman ve eğitim gerektirmesi, yüksek maliyet ve yeni riskleri

(ör. koltuk altı yolunda sinir hasarı veya ağız içi yolunda enfeksiyon riski) içermesidir. Bu nedenle robotik paratiroidektomi rutin bir uygulama haline gelmemiştir ve yalnızca kozmetik kaygıların çok ön planda olduğu seçilmiş hastalarda veya araştırma protokolleri kapsamında uygulanmaktadır. Genel hasta popülasyonu için küçük bir boyun insizyonunun sonuçları oldukça başarılı olduğundan, robotik/endoskopik tekniklerin paratiroid cerrahisinde yaygınlaşması sınırlı kalmıştır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Paratiroid hastalıklarının cerrahi tedavisi, günümüzde deneyimli ekipler tarafından uygulandığında son derece başarılı sonuçlar veren, oturmuş bir yöntemler bütünüdür. Primer hiperparatiroidizmde paratiroidektomi, semptomatik hastalarda mutlak endikasyon olup asemptomatik hastalarda da uygun kriterlerin varlığında tedavide tek küratif seçenektir (1, 2). Sekonder ve tersiyer hiperparatiroidizmde ise medikal tedavi ilk basamak olmakla birlikte, ilaç tedavisine dirençli olgularda cerrahi müdahale hastaların yaşam kalitesini ve sağkalımını belirgin şekilde iyileştirmektedir (10, 11, 15). Cerrahi öncesinde doğru lokalizasyon için USG, sintigrafi ve gerektiğinde ileri görüntüleme yöntemleri kullanılmalı; özellikle primer HPT’de deneyimli merkezlerde minimal invaziv yaklaşımlar tercih edilmelidir (5, 7). İntraoperatif PTH takibi, çıkarılan dokunun yeterliliğini ameliyat anında değerlendirme olanağı sağlayarak eksik rezeksiyon olasılığını en aza indirir ve günümüzde standart hale gelmiştir (8). Paratiroidektomi, deneyimli cerrahlar elinde düşük komplikasyon oranları ile %90–95’in üzerinde kalıcı kür sağlar (3). En sık görülen komplikasyon geçici hipokalsemi olup nadiren kalıcı hipoparatiroidizm ve ses kısıklığı (rekürren sinir hasarı) gibi sorunlar görülebilir. Sonuç olarak, paratiroid hastalıklarında cerrahi tedavi hem klasik açık tekniklerle hem de minimal invaziv/teknolojik yeniliklerle sürekli gelişmekte ve hastalara güvenli, etkili tedavi imkânı sunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Marocci C., Cetani F. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism *The New England Journal of Medicine*. N Engl J Med. 2011 Dec 22;365(25):2389-97. doi: 10.1056/NEJMcp1106636.
2. Bilezikian J.P., Brandi M.L., Eastell R., et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(10): 3561–3569.
3. Wilhelm S.M., Wang T.S., Ruan D.T., et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2016; 151(10): 959–968. (PHPT cerrahisinde başarı oranları ve öneriler)

4. Rubin M.R., Bilezikian J.P., McMahon D.J., et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(9): 3462–3470.
5. Johnson N.A., Tublin M.E., Ogilvie J.B. Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative localization of parathyroid adenomas and hyperplasia. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 188(6): 1706–1715.
6. Petranović Ovčariček P., Giovanella L., Carrió Gasset I., et al. The EANM practice guidelines for parathyroid imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021; 48(9): 2801–2822.
7. Iorga C., Iorga R.C., Andreiana I., et al. Advantages of total parathyroidectomy in patients with secondary hyperparathyroidism induced by end-stage renal disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14: 1191914.
8. Sunkara B., Cohen M.S., Miller B.S., et al. Influence of concurrent chronic kidney disease on intraoperative parathyroid hormone monitoring during parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2018; 163(1): 42–47.
9. Qiu X., Gao M., Zhang D., et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for primary and secondary hyperparathyroidism: a retrospective study. *Sci Rep.* 2023; 13: 16949.
10. Tsai SH. Secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: A narrative review focus on therapeutic strategy. *Clin Med (Lond).* 2024 Aug 30;24(5):100238.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of CKD–MBD. *Kidney Int Suppl.* 2017; 7(1): 1–59.
12. Zhu J. Efficacy and safety of total parathyroidectomy with autotransplantation vs. subtotal parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism: A retrospective study. *Heliyon.* 2023 Apr 25;9(5):e15752. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15752
13. Richards M.L., Wormuth J., Bingener J., Sirinek K. Parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism: is there an optimal operative management? *Surgery.* 2006; 139(2): 174–180.
14. Vucak-Dzumhur M., McGee-Dee J., Shadbolt C., et al. Subtotal versus total parathyroidectomy: retrospective patient-centric outcomes in a chronic dialysis population. *BMC Nephrol.* 2025; 26(1): 14.
15. Wang K., Chen L., Yu S., et al. Long-term mortality after parathyroidectomy among chronic kidney disease patients with secondary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2016; 38(7): 1050–1058.
16. Wang R.Z., Reed R.D., Price G., et al. Treatment of hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation is associated with improved allograft survival. *The Oncologist.* 2024; 29(1): e467–e474.
17. Imperiale A. Does ¹⁸F-Fluorocholine PET/CT add value to positive parathyroid scintigraphy in the presurgical assessment of primary hyperparathyroidism? *Front Med (Lausanne).* 2023 Apr 27;10:1148287. doi: 10.3389/fmed.2023.1148287.
18. Lee JS. Robotic parathyroidectomy is a feasible technique for primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* 2023 Dec 16;409(1):10.