



# Primer Hiperparatiroidili Hastalarımız: Son İki Yılın Değerlendirmesi

## *The Patients with Primary Hyperparathyroidism: Evaluation of the Last Two Years*

Gülhan Akbaba, Dilek Berker, Serhat Işık, Ufuk Özüğüz, Yasemin Tütüncü, Kerim Küçükler, Deniz Cılız\*, İrfan Peksoy\*\*, Serdar Güler

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

\*Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

\*\*Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Klinik deneyimimizi paylaşmak için primer hiperparatiroidizm (PHPT) ile takip ettiğimiz hastaların demografik ve klinik özelliklerini bildirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Mart 2008-Temmuz 2010 tarihleri arasında Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde PHPT tanısı konan 171 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların serum total kalsiyum (Ca<sup>2+</sup>), fosfor (P), albümin, kreatinin, parathormon (PTH), 25-hidroksivitamin D3 ve 24 saatlik idrar Ca<sup>2+</sup>, P ve kreatinin değerleri ile ultrasonografi (US), 99mTc-sestamibi (MIBI), single photon emission computed tomography (SPECT), manyetik rezonans (MR), kemik mineral dansitometri, üriner US, uygulanan tedaviler ve opere olan hastaların postoperatif patoloji sonuçları değerlendirildi.

**Bulgular:** 171 hastanın 137'si kadın (%80,1), 34'ü erkekti (%19,9). Hastaların yaş ortalaması 55,3±11,6 yıl (25-80), ortalama serum total Ca<sup>2+</sup> 11,3±0,8 mg/dl, P 2,6±0,5 mg/dl, PTH 27,9±33,6 pmol/L, 25-hidroksivitamin D3 13,5±12,3 ng/ml, 24 saatlik idrar Ca<sup>2+</sup> 350,8±277,2 mg/24 saat idi. Hastaların 34'ünde (%19,9) nefrolitiazis, 96'sında (%56,1) osteoporoz mevcuttu. Üç hastada PHPT Multiple Endokrin Neoplazi Sendromu komponenti idi. Ultrasonografi ile %84,2 paratiroid patolojisi görüntülenebilirken, MIBI ile %61,0, SPECT ile %66,4 ve MR ile %55,3 görüntülenebildi. Paratiroid adenomlarının en sık yerleşim yeri sol alt paratiroid loju (%50,0) iken %2,9 ektopik (mediastinal) paratiroid adenomu saptandı. Patolojide %89,7 hastada adenom, %4,4 hastada hiperplazi ve %1,5 hastada karsinom saptandı. Altı hastada (%4,4) operasyonda lezyon bulunamadı.

**Tartışma:** Kalsiyum ölçümlerinin rutin olarak pekçok merkezde kullanılmasıyla asemptomatik PHPT sıklığı artmıştır. Primer hiperparatiroidinin kesin tedavisi cerrahidir. Görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı cerrahi başarısını artırmaktadır. *Türk Jem 2012; 16: 64-8*

**Anahtar kelimeler:** Primer hiperparatiroidi, görüntüleme yöntemleri, paratiroid adenomu

### Abstract

**Purpose:** We aimed to report demographic and clinical characteristics of patients with primary hyperparathyroidism (pHPT) that we followed up in order to share our clinical experience.

**Material and Method:** 171 patients, who were followed up between March 2008 and July 2010 in our Endocrinology and Metabolic Diseases Clinic with the diagnosis of PHPT, were included in the study. Serum total calcium (Ca<sup>2+</sup>), phosphorus (P), albumin, creatinine, parathormone (PTH), 25-hydroxyvitamine D3, results of ultrasonography (US), 24-hour Ca<sup>2+</sup>, P and creatinine measurements, 99mTc-sestamibi (MIBI), single photon emission tomography (SPECT), magnetic resonance imaging (MRI), bone mineral densitometer, urinary US, treatments that were administered as well as postoperative pathological results of the patients, were evaluated.

**Results:** Of the 171 patients, 137 were women (80,1%) and 34 were men (19,9%). The mean age of the patients was 55.3±11.6 years (25-80), and the mean serum total Ca<sup>2+</sup> was 11.3±0.8 mg/dl, P was 2.6±0.5 mg/dl, PTH was 27.9±33.6 pmol/L, 25-hydroxyvitamine D3 was 13.5±12.3 ng/ml, 24 hour urine Ca<sup>2+</sup> was 350.8±277.2 mg. 34 (19,9%) patients had nephrolithiasis while 96 (56,1%) had osteoporosis. In three patients, PHPT was the component of multiple endocrine neoplasia syndromes. Parathyroid pathology was detected in 84.2% of patients by US, in 61.0% by MIBI, in 66.4% by SPECT, and in 55.3% using MRI. While the most common location for parathyroid adenoma was the left lower lob of parathyroid (50.0%), ectopic (mediastinal) parathyroid adenoma was detected in 2.9% of patients. Pathological analysis revealed adenoma in 89.7%, hyperplasia in 4.4% and carcinoma in 1.5% of patients. In six patients (4,4%), no lesion was detected at surgery.

**Discussion:** As a result of the routine measurements of calcium levels in many centers, the incidence of asymptomatic PHPT seems to be increased. Surgery is the only definitive treatment for primary hyperparathyroidism. Widespread use of imaging techniques increases the success rate of surgery. *Türk Jem 2012; 16: 64-8*

**Key words:** Primary hyperparathyroidism, imaging techniques, parathyroid adenoma

## Giriş

Primer Hiperparatiroidi (PHPT) paratiroid bezlerinden otonom olarak aşırı parathormon (PTH) salgısı sonucunda gelişen hastalık tablosudur. Primer Hiperparatiroidi insidansı gerek erkekte gerekse kadında 50 yaşından sonra artar, kadınlarda 2-4 kat daha fazla görülür (1). PHPT prevalansı ise 1-4/1000'dir (2).

Primer hiperparatiroidi vakalarının çoğu sporadik olmasına rağmen, %10'u MEN1, MEN 2A, çene tümörlü ailesel hiperparatiroidi sendromu, familyal izole hiperparatiroidi ve yenidoğanın ciddi hiperparatiroidisi gibi nadir ailevi sendromlarla birlikte olabilir (2,3). Primer hiperparatiroidi patolojisine bakıldığında ise yaklaşık %90'ından tek paratiroid adenomu, %5'inden paratiroid hiperplazisi, %2-3'ünden birden fazla paratiroid adenomu, %1'inden daha azından ise paratiroid karsinomu sorumludur (4). İntratorasik yerleşim gibi ektopik paratiroid adenom lokalizasyonları da bildirilmiştir (5).

Primer hiperparatiroidinin tipik başvuru şekli ve klinik bulguları son 20 yılda değişiklik göstermiştir. Kalsiyum ölçümünün yaygın kullanıldığı günümüzde asemptomatik hiperparatiroidili hastalarla (serum kalsiyumu hafif yüksek, PTH normalin 1.5-2 katı kadar yüksek ya da kalsiyum düzeyi ile uyumsuz olarak normalin üst sınırına yakın PTH düzeyi olan hastalar) daha sık karşılaşılmaktadır (6). Hastalığın erken farkedilmesi ile klasik bulgular daha az görülmeye başlamıştır (6). Primer hiperparatiroidili hastalarda nefrolithiazis sıklığı %15-20 iken (7), hiperkalsiüri PHPT'li hastaların %35-40'ında görülür (8). Primer hiperparatiroidili hastalar özellikle kortikal kemiklerde olmak üzere azalmış kemik mineral yoğunluğuna sahiptir. Kemik kaybının derecesi hiperparatiroidinin şiddetini yansıtır ve hiperparatiroidi ile ilgili tedavi kararı verilirken kullanılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda kortikal kemikte görülen kemik yoğunluk kaybı sonucu fraktür riskinin arttığı gösterilmiştir (9).

Primer hiperparatiroidinin kesin tedavisi paratiroidektomidir (10). Deneyimli cerrah tarafından gerçekleştirilen konvansiyonel cerrahi vakaların %95'den fazlasında başarılı olmaktadır (11). Cerrahi tedavinin yüksek başarısına rağmen cerrahi tedavi endikasyonu olmayan, komorbid durumları nedeni ile cerrahi uygulanamayan, cerrahi tedaviyi kabul etmeyen ya da cerrahi sonrası kür sağlanamayan hastalarda medikal tedavi söz konusu olabilir (10,12). Bu çalışmada PHPT ile ilgili klinik deneyimimizi paylaşmak için iki yıllık süre içinde yeni tanı konan hastaların demografik ve klinik özelliklerini bildirmeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Mart 2008-Temmuz 2010 tarihleri arasında Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği'nde PHPT tanısı konan 171 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların serum total kalsiyum (Ca<sup>2+</sup>), iyonize Ca<sup>2+</sup>, fosfor (P), albümin, kreatinin, PTH, 25-hidroksivitamin D3 ve 24 saatlik idrar Ca<sup>2+</sup>, P ve kreatinin değerleri ile lomber, femur

ve radius kemik mineral yoğunluğu ölçüldü. Üriner sistem ultrasonografisi (US) yapıldı. Preoperatif tüm hastalara US yapılırken, 159 hastaya 99mTc-sestamibi (MIBI), 143 hastaya single photon emission computed tomography (SPECT) ve 103 hastaya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmıştı. Hastalara uygulanan tedaviler ve opere olan hastaların postoperatif patoloji sonuçları değerlendirildi.

Paratiroid volümü patoloji preparatından adenom boyu x adenom eni x adenom derinliği x  $\pi/6$  formülüne göre hesaplandı.

Verilerin analizi SPSS for Windows 13.0 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalama değerler yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle incelendi. Sürekli değişkenler arasında anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testiyle araştırıldı. p<0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Yüzyetmişbir hastanın 137'si kadın (%80,1), 34'ü erkekti (%19,9). Hastaların yaş ortalaması 55,3±11,6 yıl (25-80), ortalama serum total Ca<sup>2+</sup> 11,3±0,8 mg/dl, iyonize Ca<sup>2+</sup> 5,6±0,6 mg/dl, P 2,6±0,5 mg/dl, PTH 27,9±33,6 pmol/L, 25-hidroksivitamin D3 13,5±12,3 ng/ml, 24 saatlik idrar Ca<sup>2+</sup> 350,8±277,2 mg/24 saat, P 676,4±318,4 mg/24 saat ve kreatinin 1384,9±1201 mg/24 saat, L1-4 total T skoru -2,1±1,5, femur T skoru -1,4±1,4 ve ön kol T skoru -2,3±1,5 idi (Tablo 1).

Paratiroid adenom volümü ile fosfor düzeyleri arasında negatif yönde (r=-0,193, p=0,034), total Ca<sup>2+</sup>, iyonize Ca<sup>2+</sup> ve PTH düzeyleri arasında pozitif yönde (r=0,256, p=0,004; r=0,224, p=0,004 ve

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri

Değişkenler	Sonuçlar
Kadın/erkek (%)	137/34 (80,1/19,9)
Yaş (yıl)	55,3±11,6 (25-80)
Total Ca <sup>2+</sup> (8,4-10,6 mg/dl)	11,3±0,8
İyonize Ca <sup>2+</sup> (4,2-5,2 mg/dl)	5,6±0,6
Fosfor (2,5-4,6 mg/dl)	2,6±0,5
PTH (1,6-6,9 pmol/L)	27,9±33,6
25-OHD (ng/ml)	13,5±12,3
24 saatlik idrar Ca <sup>2+</sup> (50-300 mg/24 saat)	292 (112-2400)
Nefrolithiazis (%)	19,9
Osteoporoz (%)	56,1

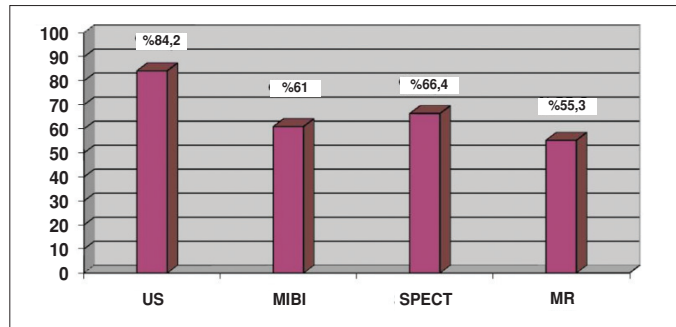
$r=0,420$ ,  $p<0,001$ ) korelasyon mevcuttu. Ancak paratiroid adenom volümü ile yaş ve vitamin D düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı (Tablo 2).

Hastaların 34'ünde (%19,9) nefrolithiazis, 96'sında (%56,1) osteoporoz mevcuttu. Üç hastada PHPT Multiple Endokrin Neoplazi Sendromu komponenti idi.

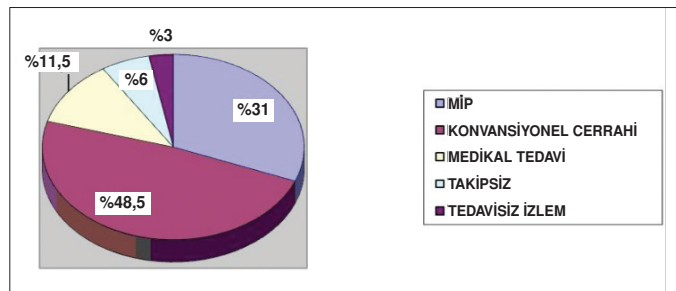
Hastaların tümüne US yapılırken, 159 hastaya MIBI, 143 hastaya SPECT ve 103 hastaya MR yapılmıştı. Ultrasonografi yapılan 144 hastada (%84,2) paratiroid patolojisi görüntülenebilirken, MIBI ile 97 hastada (%61,0), SPECT ile 95 hastada (%66,4) ve MR ile 57 hastada (%55,3) görüntülenebildi (Şekil 1). İki vakada bilateral paratiroid adenomu saptandı. Paratiroid adenomlarının en sık yerleşim yeri sol alt paratiroid loju (%50,0) iken, 5 hastada ektopik (mediastinal) paratiroid adenomu saptandı. Hastaların 136'sına paratiroid cerrahisi [53 hastaya minimal invaziv cerrahi (%39,0), 83 hastaya konvansiyonel cerrahi (%61,0)] uygulanırken, 30 hasta operasyonu kabul etmedi. Beş hasta ise tedavisiz izleme alındı (Şekil 2).

**Tablo 2. Adenom volümü ile laboratuvar parametreleri arasındaki korelasyon**

	ADENOM VOLÜMÜ	
	r	p
Yaş	-0,002	0,098
25OHD	0,037	0,069
Total Ca <sup>2+</sup> (mg/dl)	0,256	0,004
İyonize Ca <sup>2+</sup> (mg/dl)	0,224	0,004
Fosfor (mg/dl)	-0,193	0,034
PTH (pmol/L)	0,420	<0,001



**Şekil 1.** Görüntüleme yöntemlerinin paratiroid patolojisi saptama yüzdeleri



**Şekil 2.** Hastalara uygulanan tedavi seçenekleri

Operasyonu kabul etmeyen 20 hastaya medikal tedavi verildi (10 hastaya alendronat, 10 hastaya raloksifen), 10 hasta takipten çıktı. Hastaların tümüne ilk defa paratiroid cerrahisi (primer) yapıldı. Opere olan hastaların patoloji sonuçları incelendiğinde 122 (%89,7) hastada adenom, 6 (%4,4) hastada hiperplazi ve 2 (%1,5) hastada karsinom saptandı. Altı hastada (%4,4) operasyonda lezyon bulunamadı.

## Tartışma

Primer hiperparatiroidizm, polikliniğe başvuran hastalarda en sık hiperkalsemi nedenidir (1). Primer hiperparatiroidi insidansı gerek erkekte gerekse kadında 50 yaşından sonra artar, kadınlarda 2-4 kat daha fazla görülür (1). Hastalarımızın yaş ortalaması 55,3±11,6 yıl, kadın/erkek oranı ise 4/1 idi.

Literatürde adenom ağırlığı ile serum Ca<sup>2+</sup> ve PTH düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (13-15). Çalışmamızda da bu verilere benzer şekilde paratiroid adenom volümü ile total Ca<sup>2+</sup>, iyonize Ca<sup>2+</sup> ve PTH düzeyleri arasında pozitif yönde ( $r=0,256$ ,  $p=0,004$ ;  $r=0,224$ ,  $p=0,004$  ve  $r=0,420$ ,  $p<0,001$ ) korelasyon, fosfor düzeyi arasında negatif yönde ( $r=-0,193$ ,  $p=0,034$ ) mevcuttu.

Primer hiperparatiroidinin tipik başvuru şekli ve klinik bulguları son 20 yılda değişiklik göstermiştir. Hastalığın erken farkedilmesi ile klasik bulgular daha az görülmeye başlamıştır (6). Primer hiperparatiroidili hastalarda nefrolithiazis sıklığı %15-20 iken (7), hiperkalsiüri PHPT'li hastaların %35-40'ında görülür (8). Primer hiperparatiroidili hastalar özellikle kortikal kemiklerde olmak üzere azalmış kemik mineral yoğunluğuna sahiptir. Literatürle uyumlu olarak hastalarımızın %19,9'unda nefrolithiazis, %56,1'inde osteoporoz mevcuttu.

Primer hiperparatiroidide standart cerrahi yaklaşım bilateral boyun eksplorasyonudur. Ancak son yıllarda minimal invaziv paratiroidektomi (MIP) daha fazla tercih edilmeye başlamıştır. MIP konvansiyonel cerrahiye benzer kür oranları göstermektedir, operasyon ve hastanede yatış süresini kısaltması, lokal anestezi ile uygulanabilmesi, kalıcı hipoparatiroidi riskini azaltması ve daha iyi kozmetik sonuçlar sağlama gibi avantajları olmasına rağmen, bu yöntemin başarısı preoperatif görüntüleme yöntemlerine bağlıdır (16). Lokalizasyon için kullanılan görüntüleme yöntemleri US, MIBI, SPECT ve MR'dir. Ultrasonografi paratiroid adenomlarını saptamada oldukça sensitif bir yöntemdir, sensitivitesi çalışmalarda %51-90 oranında bildirilmiştir. Tecrübeli ellerde yapıldığında yüksek rezolüsyonlu doppler USG'nin sensitivitesi oldukça artmaktadır (17). Çalışmamızda US ile görüntüleme başarısı %84,2 idi. 99mTc-sestamibi hem tiroid hem de paratiroid dokular tarafından tutulur. Tiroid iki saatte bu maddeden hızla temizlendiğinden kalan aktivite paratiroide ait olmaktadır. Yapılan çalışmalarda sensitivitesi %68-95 olarak bildirilmiştir. MIBI fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olup, başarısı US'den daha az operatöre bağımlıdır (18). Single-photon emission computed tomography (SPECT) özellikle mediasten yerleşimli, küçük tümörler ve ektopik lezyonlarda 99mTc- MIBI'nin sensitivitesini arttırmaktadır (19). Single-photon emission computed tomography MIBI VE USG ile paratiroid patolojisi görüntülenemeyen hastalarda ilk seçenek olmalıdır. Hastalarımızın %61,0'inde MIBI ile paratiroid patolojisi görüntülenirken SPECT uygulaması ile görüntüleme başarısı %66,4 idi. Manyetik rezonans görüntüleme yumuşak doku detaylarını ve boyun anatomisini daha iyi

görüntüleme imkanı sağlar, ancak pahalı olması ve zor ulaşılabilir olması dezavantajlarıdır. Sensitivitesi yapılan çalışmalarda %57-82 olarak bildirilmiştir, ancak bu çalışmalar sınırlı sayıda hastayla yapılmıştır (20-22). Özellikle rekürren hiperparatiroidi vakalarında tercih edilmektedir. MR ile paratiroid adenomu görüntüleme başarımları %55,3 idi. İki vakada bilateral paratiroid adenomu saptandı.

İntraoperatif PTH ölçümü MIP ile tüm hiperfonksiyone paratiroid dokusunun çıkarılıp çıkarılmadığını öngören bir yöntemdir. Operasyon öncesinde ve anormal paratiroid dokusu çıkarıldıktan sonra intraoperatif 5, 10 ve 15 dakikalarda periferik venöz kan alınır. İntraoperatif üç ölçümün birinde PTH düzeyinin %50'den daha fazla azalma göstermesi kür olarak kabul edilir. Minimal invaziv paratiroidektomi esnasında kullanımı hala tartışmalıdır. Preoperatif lokalizasyon çalışmalarının MIP başarısını artırdığı ve intraoperatif PTH ölçümü uygulamasının gerekli olmadığını belirten yayınlar mevcut olduğu gibi (23-26), aksini bildirenler de vardır. İntraoperatif PTH ölçümü eklenmesi başarı oranını artırabilse de maliyeti de belirgin yükseltmektedir. Ultrasonografi ve MIBI aynı lokalizasyonu gösterdiğinde MIP %95 başarılı olmaktadır. Sekonder-terciyer hiperparatiroidi, ilk cerrahinin başarısız olduğu PHPT'li hastalar ve rekürren hastalıkta intraoperatif PTH ölçümü faydalı olabilir (27).

Paratiroid lezyonlar sıklıkla tiroidin posterior kapsülünde lokalize olurlar ancak daha nadir olarak ektopik lokalizasyonlarda da yerleşebilirler. Embriyolojik gelişim esnasında paratiroid bezlerin anormal göçü paratiroid bezlerin ektopik yerleşimlerine neden olmaktadır. Nadiren üst paratiroid bezler retrofarengeal (%1), retroözofagiyal (%1) ya da tiroid glandı içinde yerleşebilirler. Sıklıkla alt paratiroid bezler ektopik yerleşme eğilimindedir. En sık ektopik yerleşim yeri anterior mediastinumdur, daha az sıklıkta da mediastenın visseral kompartmanında, paraözofagiyal, trakeal bifurkasyonun yakınında aortopulmoner pencerede de bulunabilirler (28). Hastalarımızın paratiroid adenomlarının en sık yerleşim yeri sol alt paratiroid loju (%50,0) iken, USG ile görüntülenemeyen 5 hastada ektopik (mediastinal) paratiroid adenomu saptandı.

Primer hiperparatiroidi patolojisine bakıldığında ise yaklaşık %90'ından tek paratiroid adenomu, %5'inden paratiroid hiperplazisi, %2-3'ünden birden fazla paratiroid adenomu, %1'inden daha azından ise paratiroid karsinomu sorumludur (4). İntratorasik yerleşim gibi ektopik paratiroid adenom lokalizasyonları da bildirilmiştir (5). Literatürle uyumlu olarak hastalarımızın %89,7'sinde adenom, %4,4'ünde hiperplazi ve %1,5'inde ise karsinom saptandı. Hastalarımızda paratiroid karsinomu tanısı histopatolojik kriterlere göre konmuştur. Metastatik hastalık yokluğunda mikroskopik histopatolojik kriterler kullanılarak paratiroid adenom ve karsinomu ayırımı yapılması zordur. Paratiroid adenomu ve karsinomu ayırıcı tanısında kullanılan temel histopatolojik kriterler Schantz ve Castleman tarafından tanımlanmıştır (29); parankimal mitoz, trabeküle parankim yapısı, kapsüller ve vasküler invazyon varlığı karsinom lehine bulgulardır. Ancak atipik adenomlarda da benzer histopatolojik özellikler görülebilmektedir, kapsüller ve lenfovasküler invazyon karsinom için en spesifik histopatolojik özelliklerdir (30).

Literatürde geniş hasta sayılı bir çalışmada cerrahi başarısızlık oranı %3-5 olarak bildirilmiştir (31). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak altı hastada (%4,4) operasyonda lezyon bulunamadı.

Cerrahi uygulanamayan, cerrahi tedaviyi kabul etmeyen ya da cerrahi sonrası kür sağlanamayan hastalarda medikal tedavi söz konusu olabilir. Primer hiperparatiroidi medikal tedavisinde östrojen replasman tedavisi (östrojen, progesteron, selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM): raloksifen), kalsitonin, bifosfonatlar (alendronat, klodronat, etidronat) ve kalsimimetik ajanlar kullanılmıştır (10,12). Alendronat çalışmalarda en sık kullanılan bifosfonattır, etkisini kemik döngüsünü yavaşlatarak ve üriner kalsiyum atılımını azaltarak gösterir. Bir çalışmada alendronatın kemik mineral yoğunluğunu plaseboya kıyasla lomber vertebralarda %6,9, kalçada %3,7 anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir (32). Bu çalışmada bazal serum kalsiyum, PTH ve idrar kalsiyum atılımında anlamlı değişiklik gösterilmemiştir. İki yıl süren ve 32 PHPT hastası ile yapılan başka bir çalışmada lomber kemik mineral yoğunluğu alendronat tedavisiyle belirgin düzelme gösterirken, kalça ve önkolda anlamlı fark bulunmamıştır. Serum kalsiyum ve PTH düzeylerinde de çalışmanın sonunda anlamlı fark gözlenmemiştir (33). Bifosfonatlarla benzer olarak östrojen, postmenopozal PHPT'li kadınlarda kemik rezorpsiyonunu azaltır ve kemik dansitesini düzeltir. Serum kalsiyum düzeyini minimal azaltırken (0,5 mg/dL), PTH düzeylerini değiştirmedikleri görülmüştür (34,35). Sinakalset kalsiyuma duyarlı reseptörün (CaSR) transmembran kısmıyla etkileşim gösteren ve kalsiyuma afinitesini artıran oral kalsimimetik bir ajandır. Sinakalset renal yetmezliği olan hastalarda PTH sekresyonunu azaltır (36,37) ve günümüzde bu endikasyonla kullanılmaktadır. Primer hiperparatiroidili hastalarda sinakalsetin kalsiyum düzeylerini düşürdüğü gösterilmiştir (38). Randomize, plasebo kontrollü, küçük bir çalışmada hastalara 15 gün boyunca günde iki kez sinakalset (30 mg, 40 mg ya da 50 mg) verilmiş, uygulamadan bir gün sonra serum kalsiyum değerlerinin normale geldiği, uygulamadan 2-4 saat sonra ise serum PTH düzeylerinin düştüğü ve bu etkilerin tedavi boyunca devam ettiği gösterilmiştir. Doz yanıt ilişkisi olmadığı ve günde iki kez verilen 40-50 mg ile serum kalsiyumunda belirgin azalma olduğu bulunmuştur (39). Randomize, plasebo kontrollü, daha geniş kapsamlı başka bir çalışmada ise PHPT'li 78 hastaya bir yıl süreyle 30-50 mg/gün günde iki kez sinakalset verilmiş (40), hastaların %73 kadarında normokalsemi sağlanmış ve tedavi süresince bu etki devam etmiştir. Hastaların %90'ında günde iki kez 30 mg ile kalsiyum normalizasyonu sağlanmıştır. Serum PTH düzeyinin ise uygulamadan iki saat sonra %37 azaldığı ve sekiz saat içinde yavaş yavaş uygulama öncesi değerlere döndüğü gösterilmiştir. Çift kör, plasebo kontrollü çok merkezli bir çalışmada bir yıl günde iki kez 30 mg sinakalset verilen 45 hasta sinakalset doz titrasyonu yapılarak (kalsiyum >10.3 mg/dL olan hastalara 50 mg günde iki kez verilmiş) 4,5 yıl daha takip edilmiş, beş buçuk yıl boyunca sinakalset ile normokalseminin sağlandığı, plazma PTH düzeylerinin düştüğü, ancak kemik dansitesinde anlamlı değişikliği olmadığı gösterilmiştir (41). Operasyonu kabul etmeyen 20 hastaya medikal tedavi verildi (10 hastaya alendronat, 10 hastaya raloksifen), 10 hasta takipten çıktı. Medikal tedavi verdiğimiz hastalarımızın serum Ca<sup>+2</sup> düzeyleri ılımlı yüksekti ve sinakalset verdiğimiz hastamız olmadı.

Kalsiyum ölçümlerinin rutin olarak pekçok merkezde kullanılmasıyla günümüzde asemptomatik primer hiperparatiroidi sıklığı artmıştır. Primer hiperparatiroidinin kesin tedavisi cerrahidir. Görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanımı minimal invaziv cerrahinin de başarılı olarak uygulanabilmesine olanak sağlamıştır.



**Kaynaklar**

- Pallan S, Khan A. Primary hyperparathyroidism: Update on presentation, diagnosis, and management in primary care. *Can Fam Physician* 2011;57:184-9.
- Khan A, Bilezikian J. Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone. *CMAJ* 2000;163(2):184-7.
- Eastell R, Arnold A, Brandi ML, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(2):340-50.
- 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(3):359-72.
- Souza ER, Scignoli JA, Bezerra FC, Ribeiro SL, Passos LF. Devastating skeletal effects of delayed diagnosis of complicated primary hyperparathyroidism because of ectopic adenoma. *J Clin Rheumatol* 2008;14(5):281-4.
- Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2004;350(17):1746-51.
- Peacock M. Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum. *J Bone Miner Res* 2002;17 Suppl 2:N87-94.
- Gesek FA, Friedman PA. On the mechanism of parathyroid hormone stimulation of calcium uptake by mouse distal convoluted tubule cells. *J Clin Invest* 1992;90(3):749-58.
- Mishra SK, Agarwal G, Kar DK, et al. Unique clinical characteristics of primary hyperparathyroidism in India. *Br J Surg* 2001;88(5):708-14.
- Weigel RJ. Nonoperative management of hyperparathyroidism: present and future. *Curr Opin Oncol* 2001;13(1):33-8.
- Sosa JA, Powe NR, Levine MA, Udelsman R, Zeiger MA. Profile of a clinical practice: Thresholds for surgery and surgical outcomes for patients with primary hyperparathyroidism: a national survey of endocrine surgeons. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(8):2658-65.
- Farford B, Presutti RJ, Moraghan TJ. Nonsurgical management of primary hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc* 2007;82(3):351-5.
- Locchi F, Tommasi M, Brandi ML, Tonelli F, Meldolesi U. A controversial problem: is there a relationship between parathyroid hormone level and parathyroid size in primary hyperparathyroidism. *Int J Biol Markers* 1997;12(3):106-11.
- Bindlish V, Freeman JL, Witterick IJ, Asa SL. Correlation of biochemical parameters with single parathyroid adenoma weight and volume. *Head Neck* 2002;24(11):1000-3.
- Mozes G, Curlee KJ, Rowland CM, et al. The predictive value of laboratory findings in patients with primary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 2002;194(2):126-30.
- Grant CS, Thompson G, Farley D, van Heerden J. Primary hyperparathyroidism surgical management since the introduction of minimally invasive parathyroidectomy: Mayo Clinic experience. *Arch Surg* 2005;140(5):472-8; discussion 478-9.
- Huppert BJ, Reading CC. Parathyroid sonography: imaging and intervention. *J Clin Ultrasound* 2007;35(3):144-55.
- Kaczirek K, Prager G, Kienast O, et al. Combined transmission and (99m) Tcsestamibi emission tomography for localization of mediastinal parathyroid glands. *Nuklearmedizin* 2003;42(5):220-3.
- Lorberboym M, Minski I, Macadziob S, Nikolov G, Schachter P. Incremental diagnostic value of preoperative 99mTc-MIBI SPECT in patients with a parathyroid adenoma. *J Nucl Med* 2003;44(6):904-8.
- Akbağa G, Berker D, Isik S, et al. A Comparative Study of Preoperative Imaging Methods in Patients With Primary Hyperparathyroidism: US, MIBI, SPECT and MRI. *J Endocrinol Invest*. 2011 May 27 [Epub ahead of print]
- McDermott VG, Fernandez RJ, Meakem TJ, et al. Preoperative MR imaging in hyperparathyroidism: results and factors affecting parathyroid detection. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166(3):705-10.
- Ruf J, Lopez Hänninen E, Steinmüller T, et al. Preoperative localization of parathyroid glands. Use of MRI, scintigraphy, and image fusion. *Nuklearmedizin* 2004;43(3):85-90.
- Jacobson SR, van Heerden JA, Farley DR, et al. Focused cervical exploration for primary parathyroidism without intraoperative parathyroid hormone monitoring or use of the Gamma probe. *World J Surg* 2004;28:1127-31.
- Miura D, Wada N, Arici C, et al. Does intraoperative quick parathyroid hormone assay improve the results of parathyroidectomy? *World J Surg* 2002;26: 926-30. Epub 2002 Apr 30.
- Sprouse LR 2nd, Roe SM, Kaufman HJ, Williams N. Minimally invasive parathyroidectomy without intraoperative localization. *Am Surg* 2001;67:1022-9.
- Ollila DW, Caudle AS, Cance WG, et al. Successful minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism without using intraoperative parathyroid hormone assays. *Am J Surg* 2006;191:52-6.
- Sokoll LJ, Drew H, Udelsman R. Intraoperative parathyroid hormone analysis: A study of 200 consecutive cases. *Clin Chem* 2000;46:1662-8.
- Phitayakorn R, McHenry CR. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *Am J Surg* 2006;191:418-23.
- Schantz A, Castleman B. Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Cancer* 1973;31:600-5.
- Sharretts JM, Kebebew E, Simonds WF. Parathyroid cancer. *Semin Oncol* 2010;37:580-90.
- Norman J, Lopez J, Politz D. Abandoning unilateral parathyroidectomy: why we reversed our position after 15,000 parathyroid operations. *J Am Coll Surg* 2012;214(3):260-9. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.12.007. Epub 2012 Jan 23.
- Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3319-25.
- Parker CR, Blackwell PJ, Fairbairn KJ, Hosking DJ. Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroid-related osteoporosis: a 2-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4482-9.
- Zanchetta JR, Bogado CE. Raloxifene reverses bone loss in postmenopausal women with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2001;16:189-90.
- Rubin MR, Lee KH, McMahan DJ, Silverberg SJ. Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1174-8.
- Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005;68:1793-800.
- Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, et al. Achieving NKF/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005;67:760-71.
- Dillon ML, Frazee LA. Cinacalcet for the treatment of primary hyperparathyroidism. *Am J Ther* 2011;18:313-22.
- Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, et al. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5644-9.
- Nemeth EF, Heaton WH, Miller M, et al. Pharmacodynamics of the type II calcimimetic compound cinacalcet HCl. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308:627-35.
- Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M, et al. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4860-7.