

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

HİPERPARATİROİDİLİ HASTALARDA TROMBOSİT
FONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. GöknuY YORULMAZ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2011

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**HİPERPARATİROİDİLİ HASTALARDA TROMBOSİT
FONKSİYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Göknur YORULMAZ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Aysen AKALIN

ESKİŞEHİR

2011

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Gökür YORULMAZ'a ait "Hiperparatiroidili hastalarda trombosit fonksiyonunun değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:07.01.2011

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Aysen AKALIN İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Met. Hastalıkları B. D.
Üye	Prof. Dr. Belgin EFE İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Met. Hastalıkları B. D.
Üye	Doç. Dr. Nur KEBAPÇI İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Met. Hastalıkları B. D.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/...../.....
Tarih ve/.....Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Necmi ATA
Dekan

TEŞEKKÜR

Tezimi hazırladığım süre boyunca ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve emeğini benden esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Aysen AKALIN'a, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları branşında eğitim aldığım 3 yıl boyunca eğitimime her açıdan katkıda bulunan hocalarım Prof. Dr. Belgin EFE ve Doç. Dr. Nur KEBAPÇI'ya, tezimle ilgili katkılarından dolayı Doç. Dr. Olga Meltem AKAY'a, istatistiksel değerlendirmelerde benden yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Cengiz BAL'a teşekkür ederim.

ÖZET

Yorulmaz, G. Hiperparatiroidili hastalarda trombosit fonksiyonunun değerlendirilmesi. Eskisehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Tıpta Yan Dal Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2011. Paratiroid bezleri normal serum kalsiyum konsantrasyonunun sağlanmasında görevli yapılardır. Primer hiperparatiroidi(PHPT) bezlerin hiperfonksiyonuna bağlı olarak kemik, böbrek, kardiyovasküler ve nörolojik bulgular ile seyrederken, sekonder hiperparatiroidide serum kalsiyum düzeyindeki düşmeye paratiroid bezinin fizyolojik bir cevabı söz konusudur. PHPT’ de koagülasyon ve fibrinoliz yollarında bazı bozukluklar tespit edilmiştir. Parathormonun trombosit fonksiyonlarına olan etkisi ile ilgili olarak literatürde çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmamızda parathormonun trombosit fonksiyonları üzerine olan etkilerini primer ve sekonder hiperparatiroidili hasta grupları üzerinde değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmaya primer hiperparatiroidisi olan 25 ve sekonder hiperparatiroidisi olan 25 hasta olmak üzere 50 hasta ve 25 sağlıklı kontrol dahil edildi. Hastaların trombosit fonksiyonları trombosit zengin plazmada trombosit agregasyon testi ile epinefrin, ADP, kollajen, ristosetin ile indüklenen agregasyon yanıtı ve -80 derecede saklanmış hasta serumundan P selektin düzeylerine bakılarak değerlendirildi. Primer hiperparatiroidi ve sekonder hiperparatiroidi ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda trombosit fonksiyonları açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların parathormon değerleri ile de agregasyon parametreleri ve P selektin arasında korelasyon saptanmadı. Primer hiperparatiroidi veya parathotmon yüksekliğinin trombosit fonksiyonları üzerine etkisi olmadığı sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler: Hiperparatiroidi, trombosit fonksiyonu, P selektin

ABSTRACT

Yorulmaz, G. Evaluation of platelet functions in patients with hyperparathyroidism. Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism. Medical Speciality Thesis in Endocrinology Eskisehir, 2011. Parathyroid glands are responsible for the maintenance of normal serum calcium levels. In primary hyperparathyroidism (PHPT) renal, cardiovascular, neurological findings can be seen whereas secondary hyperparathyroidism is a physiological response to decreased serum calcium levels. Coagulation and fibrinolysis defects were observed in PHPT and many researches were performed on this subject. There are conflicting results of studies which interest about the effects of parathormone on platelet function. Our aim was to determine the effects of parathormone on platelet functions in primary and secondary hyperparathyroidism. In our study 25 patients with primary hyperparathyroidism and 25 patients with secondary hyperparathyroidism were included in study. 25 healthy person served as the control group. Platelet functions of the subjects were evaluated by using platelet rich plasma and platelet aggregation tests with epinephrine, ADP, collagen, ristocetin. Also P selectin levels were evaluated in the subjects' serum which were preserved in -80 C. When the effect of parathormone on platelet functions were evaluated there was no significant difference between the groups of primary and secondary hyperparathyroidism and the control group. There was no correlation between parathormone levels and aggregation parameters and also P selectin levels. In conclusion, primary hyperthyroidism or elevated parathormon levels does not have an effect on platelet functions.

Key Words: Hyperparathyroidism, platelet function, P selectin

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Paratiroid Bezleri	3
2.1.1.Tarihçe	3
2.1.2. Paratiroid Bezlerinin Anatomisi Ve Embriyolojisi	3
2.2. Parathormon (PTH)	4
2.2.1. Parathormon Ölçümü	6
2.2.2. Parathormonun Etkileri	6
2.2.3. PTH' un Böbrekler Üzerine Etkileri	6
2.2.4. PTH'un Barsaklar Üzerine Etkisi	7
2.3. Primer Hiperparatiroidi	8
2.3.1. Hiperparatiroidide Etiyoloji	8
2.3.2. Klinik Bulgular	9
2.3.3. Laboratuvar Bulguları	11
2.3.4.Görüntüleme Yöntemleri	13
2.3.5. Tedavi	14
2.4. Sekonder Hiperparatiroidizm	16
2.5. Hemostaz	18
2.5.1. Primer Hemostaz	19
2.5.2. Sekonder Hemostaz	23

	Sayfa
2.6. Trombosit Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	24
2.6.1. Trombosit Agregasyon Testleri ile Değerlendirilmesi	24
2.6.2. Trombosit Aktivasyon Testleri ile Değerlendirilmesi	24
2.7. P seletin	25
2.8. Hiperparatiroidide Hemostatik Anormallikler	26
3.GEREÇ ve YÖNTEM	28
4.BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	65
KAYNAKLAR	

SİMGELER ve KISALTMALAR

ADP	Adenozin Difosfat
ALP	Alkalen Fosfataz
BT	Bilgisayarlı tomografi
C°	Santigrad derece
Ccr	Kreatinin klerensi
FIX	Faktör 9
FX	Faktör 10
CaR	Kalsiyum Sensing Reseptörü
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğunda
MEN	Multiple Endokrin Neoplazi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntülemenin
mRNA	Mesenger Ribonükleik Asit
PTH	Parathormon
t-PA	Doku Plazminojen Aktivatörü
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PTT	Parsiyel tromboplastin zamanı
PHPT	Primer Hiperparatiroidi
PRP	Trombositten Zengin Plasma
TPR	Tübüler Fosfor Reabsorpsiyonu
USG	Ultrason
vWH	von Willebrand hastalığı

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Plazma kalsiyum konsantrasyonuna göre parathormon sekresyonu	4
2.2. Damar hasarı sonrası oluşan hemostaz basamakları	18
2.3. Trombositin şematik görünümü	20
2.4. Trombosit agregasyonu sırasındaki kimyasal reaksiyonları uyaran ve inhibe eden ajanlar.	22
2.5. Koagülasyon kaskadı	23
4.1. Primer , sekonder hiperparatiroidili hasta grubu ve kontrol grubunun ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonu sonuçlarının karşılaştırılması	40
4.2. Primer , sekonder hiperparatiroidili hasta grubu ve kontrol grubunun epinefin ile indüklenen trombosit agregasyonu sonuçlarının karşılaştırılması	41
4.3. Primer , sekonder hiperparatiroidili hasta grubu ve kontrol grubunun kollajen ile indüklenen trombosit agregasyonu sonuçlarının karşılaştırılması	41
4.4. Primer , sekonder hiperparatiroidili hasta grubu ve kontrol grubunun ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu sonuçlarının karşılaştırılması	42
4.5. Primer , sekonder hiperparatiroidili hasta grubu ve kontrol grubunun P selektin düzeylerinin karşılaştırılması	43

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Hiperparatiroidiye bağlı laboratuvar değişiklikleri	13
2.2. Asemptomatik hiperparatiroidili hastalarda paratiroid cerrahisi için eski ve yeni kılavuzların karşılaştırılması	15
2.3. Cerrahiye verilmeyen asemptomatik hastalar için takip sıklığı yönünden eski ve yeni kılavuzların karşılaştırılması	15
2.4. Trombosit fonksiyon bozukluğuna neden olabilen ilaçlar	22
4.1. Primer hiperparatiroidili hastaların ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması	31
4.2. Sekonder hiperparatiroidili hastaların ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması	31
4.3. Primer hiperparatiroidili hastalar ve kontrol grubununun hematolojik parametrelerinin değerlendirilmesi	32
4.4. Sekonder hiperparatiroidili hastalar ve kontrol grubununun hematolojik parametrelerinin değerlendirilmesi	33
4.5. Primer hiperparatiroidili hastalar ve kontrol grubununun biyokimyasal özellikleri	34
4.6. Sekonder hiperparatiroidili hastalar ve kontrol grubununun biyokimyasal özellikleri	35
4.7. Primer ve sekonder hiperparatiroidili hastalar ve kontrol grubununun biyokimyasal özellikleri	36
4.8. Primer hiperparatiroidili hastaların ve kontrol grubunun trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi	37
4.9. Sekonder hiperparatiroidili hastaların ve kontrol grubunun trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi	38
4.10. Primer ,sekonder hiperparatiroidisi olan hastaların ve kontrol grubunun trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi	39
4.11. Primer ve sekonder hiperparatiroidili hastalarla kontrol grubunun trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi	44
4.12. Hastaların kalsiyum düzeyine göre trombosit fonksiyonlarının Değerlendirilmesi	45

	Sayfa
4.13. Hastaların düzeltilmiş kalsiyum düzeyine göre trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi	46
4.14. Primer hiperparatiroidili hastaların düzeltilmiş kalsiyum düzeyine göre trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi	47
4.15. Hiperparatiroidili hastalar içerisinde total vertebra kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporozu olan ve olmayan hastaların trombosit fonksiyonunun değerlendirilmesi.	48
4.16. Hiperparatiroidili hastalar içerisinde femur boynu kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporozu olan ve olmayan hastaların trombosit fonksiyonunun değerlendirilmesi.	49
4.17. Primer ve sekonder hiperparatiroidisi olan grubun kemik mineral yoğunluğu sonuçları görölmektedir.	50
4.18. Primer ve sekonder hiperparatiroidisi olan hastaların kemik yapım ve yıkım belirleyicileri görölmektedir	50

1. GİRİŞ

Paratiroid bezleri normal serum kalsiyum konsantrasyonunun sağlanmasında görevli yapılardır. Parathormon(PTH) kan ve ekstraselüler sıvılarda iyonize kalsiyum seviyesini kontrol eden peptid yapılı bir hormondur.

Primer hiperparatiroidi(PHP), hiperkalsemi, hipofosfatem ve serum paratiroid hormon seviyesinin yükselmesi ile karakterize bir hastalıktır. PHP'nin %85'inde sebep benign adenomlardır. Adenom olmayan hastalarda ise multiglandüler hiperplazi ve nadiren de karsinomdur. Sekonder hiperparatiroidi ise vitamin D eksikliği gibi durumlarda görülen serum kalsiyum düzeyindeki düşmeye paratiroid glandının fizyolojik bir cevabıyla oluşan bir durumdur.

Hemostaz trombosit fonksiyonları üzerinde doğal stimülan ve inhibitörlerin arasındaki denge ile düzenlenir. Damar hasarının olduğu bölgede trombositlerin tıkaç oluşturmasına primer, bunu takiben koagülasyon sisteminin aktif hale gelerek fibrin pıhtısını oluşturmasına sekonder hemostaz adı verilir.Fibrinoliz ile hemostaz sonuçlanır. Hemostazdaki inhibitör ve stimülanların arasındaki dengenin bozulması tromboz yada kanama ile sonuçlanır. Primer hemostazda görevli olan trombositlerin fonksiyonları trombosit agregasyon testleriyle yada trombosit aktivasyon testleri(Platelet faktör 4, beta tromboglobulin, tromboksan A2, P selektin) ile değerlendirilmektedir.

Primer hiperparatiroidi kardiyovasküler hastalıklara bağlı artmış mortalite ve morbidite ile birliktedir. Hiperparatiroidi seyirinde trombotik hastalık birlikteliği ile ilgili yayınlar vardır. Yapılan bir çalışmada PTH'nın trombosit fonksiyonlarını inhibe ettiği gösterilmişken, yapılan diğer bir çalışmada ise PTH'nın trombosit agregasyonunu inhibe etmediği gösterilmiştir. Hiperparatiroidili hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise artmış trombosit sayısı, faktör 7 ve 10 aktivitesi ve D dimer seviyeleri saptanmış ve bu durum potansiyel hiperkoagulabilite ile ilişkilendirilmiştir.

Primer hiperparatiroidili hastalarda hiperkalsemi sık görülmektedir. Sağlıklı kişilerden alınan kan örneklerinde ekstraselüler kalsiyum konsantrasyonunun trombosit agregasyonu, koagulasyon ve tromboelastografi üzerine olan etkisini araştıran çalışma da mevcuttur.

Çalışmamızda primer, sekonder hiperparatiroidili hastalarda trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması planlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Paratiroid Bezleri

2.1.1. Tarihçe

Paratiroid bezlerini ilk defa tarif eden kişinin Richard Owen olduğu bilinmektedir. Owen 1862 tarihinde paratiroid bezlerini gergedan üzerinde yaptığı bir otopsi esnasında keşfetmiş ve bu bezleri; tiroid bezine venlerin girdiği yerde tutunmuş, ufak, sarı, glandüler cisimler olarak tanımlamıştır(1). Paratiroid bezleri insanda; 1877'de Sandström tarafından tiroid kapsülünün posteriorunda küçük yapılar olarak tanımlanmıştır. Von Reclinghausen 1891 yılında osteitis fibrosa sistikayı tanımlamış ve bu durumun paratiroid ile olan ilişkisi 1904 yılında anlaşılmıştır. W.G. MacCallum ve Carl Voetlin tiroid ameliyatlarından sonra gelişen hipokalseminin paratiroid hasarına bağlı olduğundan ilk şüphe duyan araştırmacılar(2-4). Mandl tarafından 1925 yılında bir hastada paratiroid tümörünün alınmasından sonra serum kalsiyum değerlerinde normalleşme olduğu ve kemik hastalığında iyileşme olduğu görülmüştür(5). Hiperparatiroidi kavramı ilk kez 1929 yılında kemik tutulumu, böbrek taşları, myastenia, hiperkalsiüri ve hiperkalsemiyi içeren bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Fuller Albright 1934'de renal yetmezlikli hastalarda paratiroid bezlerinde büyüme olduğunu tanımlamıştır(6).

2.1.2. Paratiroid Bezlerinin Anatomisi Ve Embriyolojisi

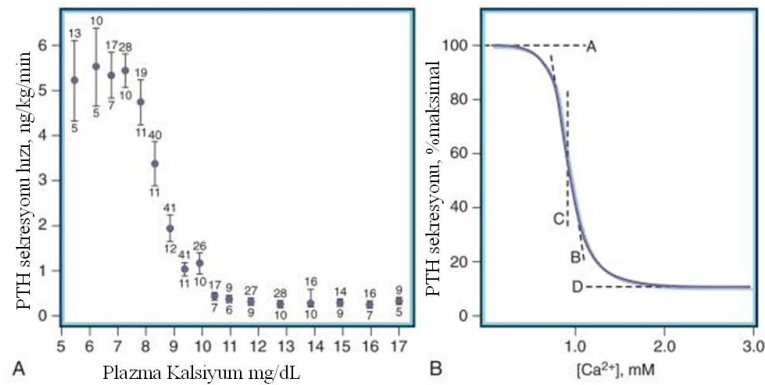
Paratiroid bezleri 3. ve 4. brakial keselerden gelişirler. Populasyonun %80'inde paratiroid bezleri tiroid bezi komşuluğunda yerleşmiş 4 bezden oluşur. Bezlerden herbiri ortalama 40mg ağırlığındadır. Üstteki iki bez tiroid kapsülünün posterior yüzüne yakın bulunurken, alttaki iki bez sıklıkla tiroid alt sınırına yakın bir bölgede yerleşmiştir. Populasyonun %20'sinde ise bezler birden onikiye kadar değişik sayılarda tanımlanmıştır. Paratiroid bezleri normal lokalizasyonunun dışında tiroid içinde, farinks, özofagus arkasında, lateral larinks, ortak karotis arter bifurkasyosunda, paratrakeal bölge, toraks ve timus içerisinde yerleşmiş bulunabilir(7,8).

2.2. Parathormon (PTH)

Parathormon 84 aminoasitten oluşan tek zincirli bir peptiddir. PTH'un öncelikli fonksiyonu ekstraselüler sıvının kalsiyum konsantrasyonunu dar bir aralıkta tutmaktır. Hormon kemik ve böbrek üzerine doğrudan ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sentezi üzerinden barsakta indirekt etki göstererek serum kalsiyum konsantrasyonunu artırır(9).

Kalsiyum iyonu insan fizyolojisindeki hücre içi ve hücre dışı olaylarda kritik bir rol oynar. Değişik dokulardaki fonksiyonların (kalpte ve diğer dokularda eksitasyon-kontraksiyon işi, sinaptik geçiş ve diğer sinir sistemi fonksiyonları, trombosit agregasyonu, koagülasyon, hormon sekresyonu) yerine getirilmesi amacı ile insandaki hücre dışı kalsiyum düzeyleri dar bir fizyolojik aralıkta sıkı bir şekilde düzenlenir. Hücre içi kalsiyum düzeyi de sıkı olarak kontrol edilir. Hücre içi kalsiyum düzeyi hücre dışı kalsiyumdan 10000 kat daha düşük seviyelerde tutulur.

PTH serum kalsiyum konsantrasyonu ile yakın ilişki ile hücre dışı kalsiyum konsantrasyonunu düzenler. PTH ile serum kalsiyum düzeyi arasında negatif feedback ilişkisi dik sigmoidal bir grafik şeklindedir. Eğrinin nispeten dik olan kısmı normal serum kalsiyum değerleri arasına denk gelmektedir, böylelikle serum iyonize kalsiyum seviyeleri belli bir aralıkta tutulabilmektedir.



Şekil1. Plazma kalsiyum konsantrasyonuna göre parathormon sekresyonu(10,11)

Paratiroid hücresi, iyonize kalsiyum düzeyini algılamak ve PTH sekresyonunu düzenlemek için hücre dışı kalsiyum düzeylerine ileri derecede duyarlı olan bir reseptör olan kalsiyum sensing reseptörü(CaR) çalıştırır. CaR 120-kDa büyüklüğünde, G protein bağlı bir reseptördür. CaR beyinde, deride, kemikteki büyüme plaklarında, bağırsakta, midede, tiroidin parafoliküler C hücrelerinde ve diğer dokularda bulunmaktadır. CaR'ler aynı zamanda paratiroid hücrelerinin dolaşan kalsiyum seviyelerine cevabında rol oynayan cAMP oluşumunu da inhibe eder. Artmış kalsiyum düzeyi PTH salınımını inhibe etmek için yeterli olabilir ancak hücre içi depolardan kalsiyum salınımının mı, yoksa hücre dışından devamlı kalsiyum akışının mı daha önemli olduğu bilinmemektedir(8,12).

Ekstrasellüler kalsiyum düzeyi PTH sekresyon hızını etkileyen en önemli belirleyicidir. Ekstrasellüler kalsiyum düzeyinde küçük düşüşler (%1-2) meydana geldiğinde saniyeler içinde başlangıç yanıtı olarak depo granüller içindeki sentezlenmiş olan parathormon salınır, 15-30 dakika içinde de PTH sentez hızında artış olur. Eğer hipokalsemik uyarı devam edecek olursa, PTH-mRNA miktarında artış gözlenir. Uzamış hipokalsemi ise paratiroid bez hücrelerinin günler ve haftalar içinde proliferasyonunu ve hipertrofini başlatır (13).

Kalsiyumun dışında PTH sekresyonunu sağlayan başka düzenleyiciler de bulunmaktadır. Hipermağnezemi PTH'ü inhibe eder. Uzamış magnezyum eksikliği PTH sekresyonunu inhibe ederken, bunun tersine orta şiddette hipomagnezemi PTH salınımını stimule etmektedir. Magnezyum kalsiyuma göre PTH salınımını kontrol etmekte daha az etkindir. Katekolaminler beta adrenerjik reseptörler ve cAMP yolu ile PTH salınımını uyarırlar ancak bu etki klinik olarak anlamlı düzeyde değildir.

PTH gen transkripsiyonu vitamin D tarafından düzenlenir. Yüksek seviyelerdeki D vitamini bu transkripsiyonu inhibe eder. Vitamin D analogları sekonder hiperparatiroidi tedavisinde kullanılmaktadır.(8)

Paratiroid bezinden elde edilen parathormon 2-4 dakikalık bir yarı ömre sahiptir. Hormonun proteolizisinin büyük çoğunluğu karaciğer(%70) ve böbrek(%20) tarafından gerçekleştirilir. Buralarda 33-34 ve 36-37 pozisyonlardan ayrılarak, aminoterminal fragman ve karboksiterminal fragman oluşur. Karboksiterminal fragman renal filtrasyon ile kandan temizlenir ve kronik böbrek

yetmezliğinde birikime uğrayabilir. PTH'un klasik aktiviteleri molekülün aminoterminal parçasında kodlanmış olmasına rağmen, hormonun karboksi terminal bölgeleri de tamamen etkisiz olmayabilir. Son kanıtlar bu fragmanların kendilerine ait reseptörleri olduğu ve biyolojik etkinliğe sahip olduklarını göstermektedir.(8, 9, 12)

2.2.1. Parathormon Ölçümü

Günümüzde kullanılan parathormon ölçümü intakt PTH (1-84) fragmanının ölçümüdür. Bu ölçümlerde iki alanlı immunoradyometrik analiz ve immunokimyasal luminesan analiz kullanılır. Bu yöntemlerde PTH'un normal aralığı 10-60 pg/ml arasındadır.

2.2.2. Parathormonun Etkileri

Kalsiyum homeostazında etkili üç kalsiotropik hormonun (PTH, kalsitonin ve vitamin D) üç hedef organ (kemik, böbrek ve barsaklar) üzerindeki etkileri sonucunda kalsiyum düzeylerinin normal sınırlar içerisinde tutulması sağlanmış olur (13).

2.2.3. PTH' un Böbrekler Üzerine Etkileri

1. Böbreklerde PTH'un başlıca fizyolojik etkisi kalsiyumun geri emilimini arttırmaktır. Bunu Henle kulpunun çıkan kolunda transepiteliyal voltaj gradyentini artırarak kalsiyumun pasif difüzyonu yoluyla ve distal tübülüsün granüler kısmında kalsiyum kanallarının hücre yüzeyine ulaşımını sağlayıp lümendeki kalsiyum geçişini sağlayarak ve toplayıcı tübüllerde sodyum/ kalsiyum değişimini artırarak yapmaktadır.

2. PTH proksimal ve distal tübülüsleri etkileyerek sodyum bağımlı fosfat transportunu inhibe eder ve böylece fosfat sekresyonunu artırır. Filtre edilen fosfatın yaklaşık %80'i proksimal tübüllerde, %8-10'u distal tübüllerde geri emilime uğrar, %10-12'si idrar ile atılır. Bu nedenle tübüler fosfor reabsorbsiyonu yaklaşık %90'dır. Fosfat reabsorbsiyonunu PTH inhibe eder ve proksimal tübüllerdeki etkisi daha belirgindir(12). PTH'nun bu fosfatürik etkisi en iyi olarak fosfatın tübüler

reabsorbsiyonunu (TPR), fosfat ve kreatinin klerensi yolu ile hesaplayarak (TPR: $(1 - \text{Cp/Ccr}) \times 100$, N: %80-97) gösterilebilir(8).

3. PTH proksimal tübül sodyum, su ve bikarbonat reabsorbsiyonunu inhibe eder(12). Bikarbonat klirensini artırır, proksimal tipte renal tübüler asidoza yol açar. Hiperparatiroidik durumlar, bozulmuş bikarbonat reabsorbsiyonu ve PTH'nın Na/H aktivitesini inhibe etmesi sonucu meydana gelen orta düzeyde hiperkloremik metabolik asidoz ile karakterizedir.

4. Serbest su klirensini artırır.

5. Böbrek proksimal tübül hücrelerinde 1α -hidroksilaz aktivasyonu yolu ile $25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ 'ün $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ 'e dönüşümünü artırır.

6. Parathormon aynı zamanda proksimal tübüler glukoneogenezi uyarır(12)

PTH'nun kemikler üzerine etkileri :

1. PTH'un kemikler üzerindeki başlıca etkisi kemik yıkımını arttırarak kalsiyum salınımı artması olarak bilinir. Aslında bu etki doza bağımlıdır(12) Hızlı fazda kalsiyumun kemiklerden mobilizasyonu ile ekstrasellüler sıvılarda dengelenmesine, yavaş fazda ise kemiklerde lizozomal enzimler gibi enzimlerin sentezinin artırılarak geri emilimine ve kemiğin yeniden yapılanmasına yardımcı olur. Yüksek dozda yıkımı arttırıp kalsiyum seviyesini arttırırken düşük dozda yada subkutan enjeksiyon şeklinde PTH'nın aktif aminoterminal fragmanları verildiğinde ise kemik kitlesinde artışa neden olur. Bu durum tam anlaşılammıştır fakat farklı hücre tiplerinin farklı yanıt verdiği ve aynı zamanda PTH'un indirek etkilerinin parakrin ve otokrin yolla olabileceği düşünülmüştür.

2. Osteoblastları inhibe eder ve osteoklast aracılıklı kemik yıkımını uyarır.

3. Alkale fosfataz ve idrar hidroksiprolininin (kemik matriksin yıkım göstergesi) artımına neden olur(14).

2.2.4. PTH'un Barsaklar Üzerine Etkisi

PTH'un kalsiyumun barsaklardan doğrudan emilimi üzerine doğrudan herhangi bir etkisi yoktur. Etkisini böbreklerde $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ sentezini düzenleyerek indirekt yoldan gösterir.

2.3. Primer Hiperparatiroidi

Ayaktan tedavi edilen hastalardaki hiperkalseminin en sık nedeni primer hiperparatiroididir(PHPT) (15). PHPT'li hastaların %75-80'i asemptomatiktir ve semptomatik PHPT'li hastalarda artmış kalsiyum ve PTH düzeylerine bağlı olarak aşikar kemik hastalığı (osteitis fibrosa sistika), renal taş hastalığı ve nonspesifik gastrointestinal, kardiyovasküler ve nöromusküler disfonksiyon şeklinde belirti ve bulgular görülebilir(16). PHPT genellikle sporadik olarak ortaya çıkmasına rağmen familial (ailevi) formlar da tanımlanmıştır (9).

2.3.1. Hiperparatiroidide Etiyoloji

Primer hiperparatiroidi etiyolojisini saptamak sadece küçük bir hasta grubunda (radyasyon yada MEN sendromları) mümkün olmaktadır. 20-40 yıl önce baş-boyun bölgesine radyoterapi alan hastalarda primer hiperparatiroidi gelişebilmektedir, radyoaktif iyot tedavisi alan hastalarda da görüldüğüne dair olgu sunumları olsa da neden sonuç ilişkisini gösteren bir çalışma mevcut değildir.

Gen mutasyonlarına bakıldığında sporadik tümörlerde Cyclin D1/PRAD1 gen mutasyonu, familial tümörler için RET geni yada fonksiyonel mutasyonlardan (MEN1 geni, HRPT2 geni, Vitamin D reseptör geni mutasyonu yada ektopik PTH gen ekspresyonu) bahsedilmektir.

Hiperparatiroidinin herediter formları nadir olarak görülür. Bu grupta yer alan hastalıklar Multiple Endokrin Neoplazi (MEN) 1, MEN 2A, Hiperparatiroidi-Jaw tümör sendromu, familial izole hiperparatiroidi, familial hipokalsiürik hiperkalsemi ve neonatal ağır primer hiperparatiroididir (17).

Primer hiperparatiroidide patolojik açıdan bakıldığında; vakaların %89'dan fazlasında adenom saptanmıştır ve bu hastaların %2-3'ünde birden fazla adenom görülebilir. Adenomlar enkapsüledir ve normal paratiroid dokusunu kuşatır. Glandüler hiperplazi primer hiperparatiroidili vakaların %10-15'inde görülür. Paratiroid karsinomu vakaların %1'inde görülür(18).

Primer hiperparatiroidi ile beraber olan durumlara bakıldığı zaman tiyazid tedavisi ve lityum kullanımı olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Tiyazid diüretikleri kalsiyum atılımını azalttıkları için hafif dereceli hiperkalsemiye yol açabilmektedirler. İlimli hiperparatiroidisi olan bir hastada tiyazid kullanımı sonrası

aşık hiperkalsemi gelişebilir(19,20). Lityum haftalar içinde intakt parathormon, serum total ve iyonize kalsiyum seviyesini artırır fakat bu artış birçok hastada normal serum aralıkları içerisinde kalır. Sürekli lityum kullanımı ile kalsiyum parathormon regülasyonunda sürekli bir bozukluğu tetikleyebilir ve paratiroid bez hacminde artış olur. Lityum kalsiyuma paratiroid hormon yanıtını azaltır, üriner kalsiyum atılımını azaltır. Lityuma bağlı hiperkalsemi ilacın kesilmesi ile düzelir(21-24).

2.3.2. Klinik Bulgular

Primer hiperparatiroidinin tipik başvuru şekli ve klinik bulguları son 20 yılda değişiklik göstermiştir. Günümüzde asemptomatik hiperparatiroidili hastalarla (serum kalsiyumu hafif yüksek, PTH normalin 1.5-2 katı kadar yüksek yada kalsiyum düzeyi ile uyumsuz olarak normalin üst sınırına yakın PTH düzeyi olan hastalar) daha sık karşılaşılmaktadır. Hastalığın erken farkedilmesi ile klasik bulgular daha az görülmeye başlamıştır.

Hiperparatiroidik kemik hastalığı: Hiperparatiroidi kortikal kemiği etkilemektedir(24) ve hiperparatiroidilerde klasik kemik hastalığı osteitis fibroza sistikadır. Osteitis fibroza sistika daha önceleri sık görülürken günümüzde görülme sıklığı %10'dur (8). Osteitis fibroza sistika kemik ağrısına ve kimi zaman patolojik kırığa yol açar. Subperiostal rezorbsiyon sıklıkla orta falankların radial yüzünde görülür ve şiddetli paratiroid kemik hastalığının tipik radyolojik bulgusudur. Diğer bulgular; distal falanklarda rezorbsiyon, klavikuların distal uçlarında incelme ve kafatasında "tuz-biber görünümü"dür. Kemik kistleri ve Brown tümörleri gibi lokal destrüktif lezyonlar hiperparatiroid kemik hastalığının ilerlemiş evrelerinde ortaya çıkar (25). Bu bulgular da aşık hiperparatiroidili hastalarda görülürken hiperparatiroidinin erken farkedilmesi ile daha az görülmektedir.

Asemptomatik hiperparatiroidizmi olan hastalar azalmış kemik mineral yoğunluğuna sahip olabilir. Paratiroidektomi geçirmiş olan hastalarda ilk yılda lumbar vertebralarda ikinci yılda kalçada kemik mineral yoğunluğunda(KMY) artış görülür. Medikal tedavi alan hastalar tanı anında osteoporotik olsalar bile progresif bir kemik kaybı yaşamazlar. Bunun nedeni parathormonun iskelet sistemi üzerine anabolik etkisinin de olmasıdır. Osteoporoz primer hiperparatiroidide cerrahi endikasyonları içinde olsa da morbiditeye katkısını tahmin etmek zordur(8).

Hiperparatiroidik böbrek hastalığı: PHPT'nin en önemli renal sorunları renal taş hastalığı, hiperkalsüri, nefrokalsinozis, kronik renal yetmezlik ve özellikle azalmış üriner konsantrasyon yeteneği ile giden tübüler anormalliklerdir. Günümüzde PHPT'de nefrolitiazis sıklığı %15 yada daha azdır. Bu taşlar genelde kalsiyum oksalat taşlarıdır. Kalsiyum taşı olan hastalar değerlendirildiğinde; ancak %7'sinde PHPT saptanmıştır(8). Hiperkalsüri PHPT'li hastaların yaklaşık %40'ında görülür ve böbrek taşı patogeneğinde önemli bir noktadır. Birçok vakada hiperkalsüriinin derecesi hiperkalseminin derecesini geçer. PHPT'ye bağlı böbrek taşı olan hastaların tedavileri oldukça zordur. Yapılan çalışmalar başarılı bir cerrahi sonrasında böbrek taşı sıklığında belirgin azalma olduğunu göstermiştir(25,26). Bu nedenle böbrek taşı varlığı paratiroidektomi endikasyonları arasında yer almaktadır. Fakat bir çalışmada paratiroidektomi sonrası hastaların kalsiyum atılımının azalmadığı saptanmıştır ve taşı olan hastaların operasyon sonrasında takibi önerilmiştir(27).

Kardiyovasküler bulgular: Primer hiperparatiroidinin kardiyovasküler bulgularıyla ilgili bildiklerimiz yetersizdir, fakat PHPT de kardiyovasküler bulguların genişliği ve önemi ile ilgili pekçok çelişkili bilgi vardır. Görülen farklılıklar primer hiperparatiroidideki klinik görünümün geniş bir yelpazede olmasına bağlıdır.

Hiperparatiroidi durumu kardiyovasküler sistem üzerine önemli etkiye sahiptir. PHPT'in temel biyokimyasal verileri olan kalsiyum ve PTH'nın serum seviyelerindeki dalgalanmalar kardiyovasküler fonksiyonları etkiler. Hiperkalsemi hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, aritmi ve myokarda, kalp kapakçıklarında, koroner arterlerde kalsifikasyonla beraberdir. Parathormonun kendisi kalbe pozitif kronotropik ve inotropik etkiye sahiptir. Parathormonun artmış seviyelerine sıklıkla sol ventrikül hipertrofisi eşlik eder. Günümüzde ılımlı primer hiperparatiroidideki kardiyovasküler anormallikleri sıklığı konusunda bilgiler sınırlıdır. Hipertansiyon ile PHPT ilişkisinin mekanizmasını araştıran çalışmalar plazma renin aktivitesi ve serum magnezyum düzeyleri arasında farklı ilişkilere işaret etmektedir. PHPT ve hipertansiyon arasındaki ilişkinin doğası sorgulanmaktadır. Çünkü hiperparatiroidi tedavisi kan basıncında düzelmeyi sağlamaz(28).

Diğer Sistem Bulguları: Hastalarda halsizlik, yorgunluk, ılımlı bir depresyon ve konsantrasyon bozukluğu gibi şikayetler olabilir. Ciddi hiperkalsemi olan hastalarda stupor ve koma görülebilir. Dispepsi, bulantı, konstipasyon, peptik ülser ve pankreatit gibi gastrointestinal bulgular görülebilir. Hastaların %5'inde görülebilen kondrokalsinozis ve daha nadir görülmekle birlikte akut pseudogut atakları artiküler tutulumu örnektir. Şiddetli hiperparatiroidili hastalarda konjonktival kalsifikasyonlar ve bant kerotopati görülebilir(8,12).

2.3.3. Laboratuvar Bulguları

Serum kalsiyumu: Hiperkalsemi primer hiperparatiroidinin evrensel bulgusu olsa da bazen kalsiyum düzeyi normalin üst sınırında seyredebilir. Sekonder hiperparatiroidide ise normal veya hafifçe düşüktür. PHPT'li hastalarda hem total hem de serbest kalsiyum düzeyleri artmıştır (8). Total kalsiyum düzeyi serbest ve bağlı kalsiyum düzeyini yansıtır. Total kalsiyumun %44'ü iyonize formda, yaklaşık %11 kadarı bikarbonat, fosfat, laktat gibi çözünür proteinlere bağlı olarak geri kalan kısmı ise albumin ve globulin ile kompleks yapmış şekildedir. Total kalsiyum düzeyleri albumin seviyelerine göre düzeltilerek kullanılır ve bunun için aşağıdaki formül uygulanır (9) Düzeltilmiş alsiyum = [(4-plazma albumin değeri) x 0,8] + serum kalsiyum(14).

İdrar kalsiyumu: İdrar kalsiyum atılımı; diyetteki kalsiyum alımı, kalsiyum emilimi, serum kalsiyumu ve iskelet sisteminden kalsiyum kaybını yansıtır. PHPT'li hastaların yaklaşık %75'inde hiperkalsiüri vardır. Üriner kalsiyum atılımının değerlendirilmesi kalsiyumun böbrek hasarını gösteren önemli bir parametredir. Kalsiyumu kısıtlanmamış diyet altında kadında 250 mg/24 saat, erkekte 300 mg/24 saat veya 4mg/kg/24 saatden fazla kalsiüri olması hiperkalsiüri olarak yorumlanır (14).

Serum PTH: Hiperkalsemili bir hastada primer hiperparatiroidi tanısı intakt parathormon düzeyinin belirlenmesi ile olur. Parathormon düzeyi yüksek olan bir hastada sarkoidoz yada metastatik kanser için tarama yapmak gereksizdir.(8)

Serum fosfor, klor, alkalen fosfataz(ALP) , kreatinin (cr)Düzeyleri: Serum fosforunun erişkinde normal değerleri 2,5-5 mg/dl'dir. PTH böbrekte fosfat reabsorbsiyonunu inhibe ettiğinden hiperparatiroidide hipofosfatemi görülür. Serum

fosfor düzeyi PHPT'li hastaların yaklaşık %50'sinde düşük (<2,5mg/dl), yaklaşık %30'unda da normalin alt sınırındadır (20). Hiperkloremi (Klor>107 mg/dl), hiperparatiroidili hastaların yaklaşık %40'ında görülür ve hiperkalsemik hastada görüldüğü zaman PHPT'ye işaret eder. PHPT'li hastaların yaklaşık %40'ında ise normalin üst sınırındadır(29). PTH böbreklerden bikarbonat emilimini azaltarak hiperkloremik metabolik asidoz meydana getirir. Eğer hiperkalsemik hastada metabolik alkaloz mevcutsa malignensi, sarkoidoz, süt-alkali sendromu veya vitamin D intoksikasyonu düşünülmelidir (30). Yüksek serum ALP düzeyleri hiperparatiroidinin kemik hastalığının ağırlığı ile ilişkilidir. PHPT'li hastaların %10'unda, sekonder hiperparatiroidili hastaların ise çoğunda serum ALP düzeyleri yüksektir. Subperiostal rezorpsiyonu olan hiperkalsemik hastada yüksek ALP düzeylerinin olması tanıyı doğrularken, hiperkalsemik hastada subperiostal rezorpsiyon bulunmazken ALP düzeylerinin yüksek olması malignensi ile ilişkili hiperkalsemiyi düşündürür(14). Renal yetmezlik PHPT'nin nadir bir komplikasyonudur. Ancak hafif hiperkalsemili hastaların üçte birinden fazlasında kreatinin klirensi ve üriner konsantrasyon kapasitesi azalmıştır (31).

Kemik Kitlesi: PHPT tanısı biyokimyasal olarak doğrulandıktan sonra hiperparatiroidi sonucu oluşan kemik hastalığının yaygınlığını değerlendirmede kemik minerak yoğunluğu ölçümü kullanılır. PTH'un katabolik etkisi en iyi önkol kemik yoğunluğu(1/3 distal) ile değerlendirilir. Asemptomatik hiperparatiroidili hastalarda kemik kaybının tipik paterni PTH etkisine bağlı gelişen süngerimsi kemikte anabolik, endokortikal kemikte katabolik etkilerin yansımalarıdır. PHPT'li hastalarda yapılan bir çalışmada paratiroidektomi sonrasında hastaların PTH düzeyleri ile beraber kemik yapım ve yıkım belirleyicileri olan osteokalsin ve deokspiridinyum seviyesinde belirgin düşüş görülmüştür.

PHPT'de saptanan laboratuvar bulguları Tablo1'de özetlenmiştir(14).

Tablo 2.1. Hiperparatiroidiye bağılı laboratuvar değişiklikleri

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

(↑) Yüksek, (↓) Düşük, (↔) Normal

2.3.4.Görüntüleme Yöntemleri

Paratiroid patolojisini görüntüleme de genellikle yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi (USG) pratik uygulama olarak ilk seçenektir. Paratiroid adenomu saptanmasında duyarlılığı %77-87 arasında değişir (14,32,33).

Radyonüklid paratiroid görüntüleme; teknesyum(Tc)99-m işaretli 2-methoxyisobutyl-isonitrile(sestamibi) sintigrafisi 201-talyum ve 99m-teknesyumperteknetat(Tl-Tc) subtraction görüntüleme kullanılır. Yarı ömrünün kısa olması, daha iyi görüntü kalitesi vermesi ve daha düşük radyasyon riski nedeni ile 99m-Tc-sestamibi sintigrafisi daha üstündür ve ektopik paratiroid adenomunu %90'ın üzerinde bir doğruluk oranı ile gösterebilme kapasitesindedir. Küçük adenomlarda hızlı izotop temizlenmesi olduğundan yanlış negatiflik olabilir. Hiperplastik tiroid nodülleri, kronik otoimmün tiroidit, Hurtle hücre lezyonları ve Brown tümörleri de yanlış pozitif sonuç verebilir (14,34,35).

Bilgisayarlı tomografi(BT) ultrason(USG) ile görüntülenemeyen mediastinumdaki ektopik paratiroid adenomlarını saptayabilmesi nedeni ile tercih edilir ve duyarlılığı %46 ile %87 arasında değişir. Esas dezavantajı ise iyonize

kontrast maddenin intravenöz verilmesi ve iyonize radyasyona maruz kalınmasıdır. Manyetik rezonans görüntülemenin(MRG) paratiroid adenomunun saptanmasındaki duyarlılığı %65-80 arasında değişmektedir. BT ve MRG, USG veya radyonüklid görüntüleme bulguları negatif veya şüpheli bulunduğunda ek bilgi sağlayabilir (14).

2.3.5. Tedavi

PHPT'li hastalarda kritik soru cerrahi olarak tedavi gerekip gerekmediğidir. PHPT'nin yönetimi hastalığın başvuru şekline göre değişir. Kalıcı kür sağlamak için cerrahi tedavi başlangıçta uygulanan tedaviyken günümüzde tekrarlayan böbrek taşı, nefrokalsinozis, klinik olarak aşikar kemik hastalığı veya ciddi hiperkalsemisi olanlarda uygulanan tedavi seçeneğidir. Asemptomatik PHPT'li hastalar için cerrahi yada medikal tedavi seçeneği konusunda görüş birliği yoktur. Cerrahi ile hastaların kemik mineral dansitesinde (kalça ve omurga), sol ventrikül hipertrofinde, kardiyovasküler mortalitede, nöropsikiyatrik semptomlarda, malignite riskinde düzelme beklenir. Fakat bu düzelmeler şiddetli hastalığı olan PHPT'li hastalar için geçerliken asemptomatik hasta grupları cerrahi prosedürün riskleri göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. Bu amaçla NIH konferansı 1990 (36) ve 2002 (37) yılında toplanarak asemptomatik hastalarda cerrahi için kriterler belirlemiştir ve 2008 yılında Third International Workshop'da bu kriterler gözden geçirilmiştir(38). Bu kriterlerin karşılaştırması Tablo2 ve Tablo3'deki gibidir.

Tablo2.2. Asemptomatik hiperparatiroidili hastalarda paratiroid cerrahisi için eski ve yeni kılavuzların karşılaştırılması

Ölçüm	1990	2002	2008
Serum Ca	Normal limitin 1-1.6 mg/dl üzerinde	Normal limitin 1 mg/dl üzerinde	Normal limitin 1 mg/dl üzerinde
24 saatlik idrar kalsiyumu	> 400 mg	>400 mg	belirtilmemiş
Ccr' de azalma	%30	%30	< 60 ml/min
KMY	Önkol T skoru > -2	Herhangi bir yerde T skoru >-2.5	Herhangi bir yerde T skoru >-2.5 veya kırık öyküsü
Yaş	<50	<50	<50

Tablo 2.3. Cerrahiye verilmeyen asemptomatik hastalar için takip sıklığı yönünden eski ve yeni kılavuzların karşılaştırılması

Ölçüm	1990	2002	2008
Serum Ca	Yılda 2 kez	Yılda 2 kez	Yılda 1 kez
24 saatlik idrar kalsiyumu	Yılda 1 kez	Önerilmemiş	Önerilmemiş
Ccr' de azalma	Yılda 1 kez	Önerilmemiş	Önerilmemiş
Serum Kreatinin	Yılda 1 kez	Yılda 1 kez	Yılda 1 kez
BMD	Yılda 1 kez (önkol)	Yılda 1 kez, 3 bölgeden	Her 1-2 yılda bir, 3 bölgeden

2.4. Sekonder Hiperparatiroidi

Bu hastalık en sık son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda görülür Fakat aynı zamanda vitamin D eksikliği, idiyopatik kalsiüri, hipermagnezemi ve uzun dönem lityum tedavisi gibi hipokalsemi ile sonuçlanan diğer durumlarda da görülür(39).

Sekonder hiperparatiroidi serum kalsiyum düzeyindeki düşmeye paratiroid bezinin cevabı sonucu oluşur. Parathormonun artışı ile kalsiyum intestinal absorpsiyonunda artış olur ve kemik yıkımı da artar. Bu durum normal yada düşük kalsiyum seviyeleri ve artmış parathormon düzeyleri ile görülür(40). Birçok faktör sekonder hiperparatiroidi gelişiminden sorumludur.

Ekstraselüler iyonize kalsiyum konsantrasyonu parathormon sekresyonunun düzenlenmesinde ana düzenleyici faktördür. Kalsiyum seviyesindeki ufak bir düşüş bile paratiroid hücrelerindeki kalsiyum reseptörlerini (CaR) aktive ederek paratiroid hormon salınımına yol açarlar. Azalmış kalsiyum seviyesi kalıcı olur ise pre-pro-PTH-encoding gen transkripsiyonu aktive olur ve PTH sentezi artar. Kalıcı stimülasyon olduğunda paratiroid proliferasyonu oluşur. Hiperfosfatemi de parathormon sekresyonunu uyarıcı özelliğe sahiptir(12).

Çok sık reçete edilen bir diüretik olan furosemid sekonder hiperparatiroidi gelişimine yol açabilir(41). Furosemid kalsiyum atılımını artırır, iyonize kalsiyumda düşmeye ve alkalozaya yol açar ve sonuçta PTH düzeyinin artışına yol açar.

D vitamini de kalsiyum metabolizmasındaki önemi nedeni ile PTH salınımında önemli role sahiptir. Erken vitamin D eksikliği 25(OH)₂D seviyesinin 30ng/dl'nin altına indiğinde farkedilebilir ve bu hastalarda sekonder hiperparatiroidi sıklığında artış söz konusudur(42-44). Bu durumla ilgili olarak yapılan bir çalışmada 800IU/gün D vitamini verilen yaşlı hastaların PTH düzeylerinde düşüş ve kalça kırığında azalma görülmüştür. Nadir olarak vitamin D aktivasyonunda bozukluk olan kalıtsal hastalıklar da tanımlanmıştır. Biyokimyasal olarak bu hastalarda da hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidi söz konusudur. Ayrıca D vitaminine biyolojik dirençle beraber olan (vitamin D'ye dirençli rikets) hastalarda da biyokimyasal olarak hipokalsemi, hipofosfatemi, sekonder hiperparatiroidi ve yüksek D vitamini düzeyleri görülür(12).

Kronik böbrek yetersizliği olan hastalar en sık olarak sekonder hiperparatiroidi görülen grubu oluşturmaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinden itibaren fonksiyonel nefron sayısındaki azalma ile birlikte fosfat retansiyonuna yatkınlık gelişir. Bu durum sekonder hiperparatiroidi ile kompanse edilir. Erken dönemde sekonder hiperparatiroidi gelişiminden nefron başına düşen fosfat miktarının artması sonucu böbrek tübülüs hücresinde 1-alfa hidrosilaz enziminin inhibe olması büyük oranda sorumlu tutulmaktadır. Bu enzimin aktivitesindeki azalma kalsitriol (1,25 dihidroksi vitamin D) düzeylerinde düşmeye neden olmaktadır. Kalsitriolun paratiroid bezinde reseptörleri vardır ve paratiroid hücrelerinin kalsiyuma duyarlılığını artırır, PTH mRNA sentezini baskılar. Genellikle glomerüler filtrasyon değerinin 25-30 ml/dk düzeylerine düşmesiyle sekonder hiperparatiroidiye rağmen kan fosfor düzeyleri yükselmeye başlar ve fizikokimyasal dengesizlik sonucu gelişen hipokalsemi hiperparatiroidiyi daha da ağırlaştırır. Paratiroid hücrelerinde iyonize kalsiyum düzeyini algılayan reseptörler gösterilmiş olup, fosfor için de özgül reseptörler olduğu sanılmaktadır.(45)

Sonuç olarak; sekonder hiperparatiroidinin renal yetmezlikli hastalarda ve D vitamini eksikliğine bağlı yada gastrointestinal hastalığa bağlı yetersiz kalsiyum alımı ve emilimi olan hastalarda sık olarak görülür. Bu durumdaki hastalarda renal fonksiyonların değerlendirilmesi, D vitamini düzeyinin bakılması ve idrar kalsiyum atılımının (sekonder hiperparatiroidide azalmıştır) belirlenmesi ile primer ve sekonder hiperparatiroidi ayrımı yapılabilir. Fakat D vitamini düzeyi düşük olup da primer hiperparatiroidisi olan hasta sıklığı da az değildir, bu açıdan klinisyenlerin dikkatli olması gereklidir(40).

2.5. Hemostaz

Kanın damar sistemi içerisinde sağlıklı bir şekilde akışı hemostatik sistem tarafından sağlanır. Normal hemostaz, damar duvarındaki yaralanmayı takiben pıhtı oluşumu ve doku tamiri ile sonuçlanan bir süreçtir. Damar endotel hücreleri, trombositler, von Willebrand faktörü(vWF), doku faktörü, serin-proteaz yapısında pıhtılaşma proteinleri, fibrinolitik sistem ve antikoagülan proteinler hemostaz sisteminin elemanlarını oluşturur. (46)



Şekil 2.2. Damar hasarı sonrası oluşan hemostaz basamakları(48)

Hemostazda 3 ana komponent vardır; “primer hemostaz”, sekonder hemostaz” ve fibrinolizis”. Primer hemostazda yaralanmayı takiben plazma proteini vWF aracılığıyla trombositlerin kendilerine ve sub-endotelyal matrix bileşenlerine tutunması ile başlar. Bu adezyon süreci birkaç trombosit reseptörünü içerir ve sonrasında çeşitli trombosit komponentlerinin salınımına, trombosit agregasyonuna ve sonuç olarak trombosit tıkaçına neden olur. Primer hemostazın esas olayları koagülasyon kaskadının komponentlerini de aktive eder ve böylece fibrinojenin trombositlere bağlandığı, trombinin katkısıyla fibrine dönüştüğü ve stabil trombosit/fibrin trombüsünün olduğu sekonder hemostazı başlatır. Hemostatik süreç aslında bir bütün olmasına rağmen, klinik pratikte primer ve sekonder hemostaz olarak iki aşamada incelenebilir(47-49). Damar hasarının olduğu bölgede trombositlerin tıkaç oluşturmasına primer, bunu takiben koagülasyon sisteminin aktif hale gelerek fibrin pıhtısını oluşturmasına sekonder hemostaz adı verilir.

Hemostaz sapmaları olan tromboz ve kanama yüksek morbidite ve mortalite olasılıklarıyla yaşamı tehdit eden niteliktedir(46).

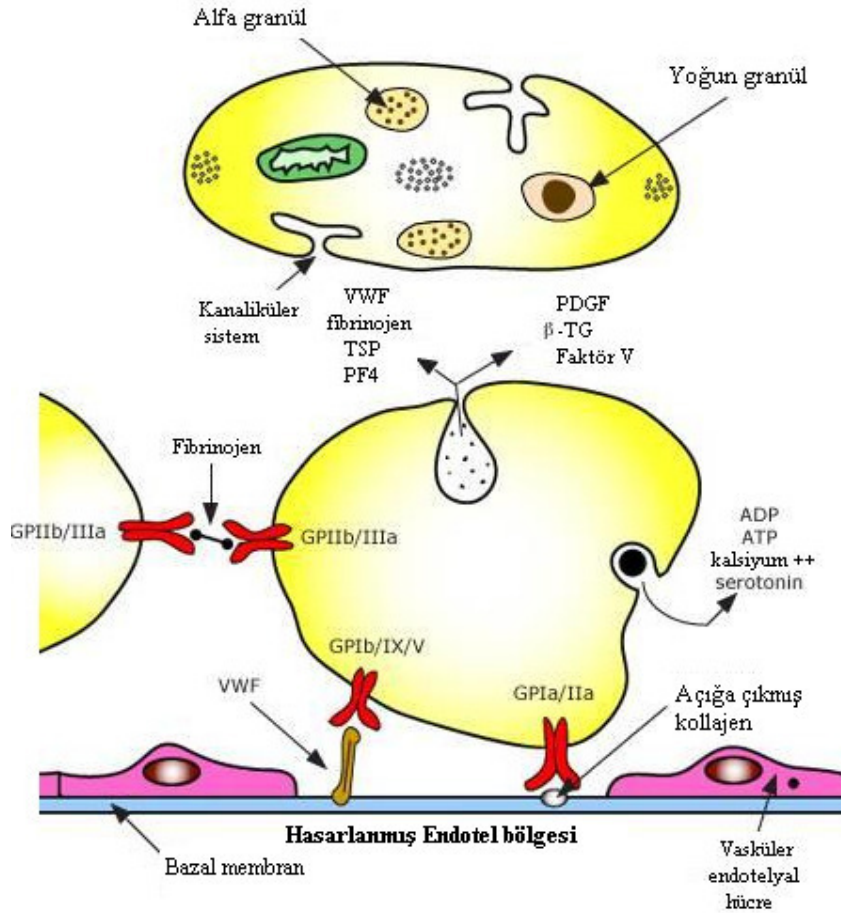
2.5.1. Primer Hemostaz

Primer hemostaz sisteminin bileşenleri başlıca vasküler endotel ve trombositlerdir. Primer hemostaz trombositlerin ve endotel hücrelerinin aktivasyonu ile gerçekleşir. Trombositler hasarlı bölgeye gelerek, yapışma (adezyon) granül

içeriklerini ortama salgılama (sekresyon) ve kümeleşme (agregasyon) fonksiyonlarını yerine getirirler.

Trombositler, $7\pm 4.8 \mu\text{m}^3$ (femtolitre, fL) hacminde çekirdeksiz kan hücrelerdir ve pıhtı oluşumuna katılıp tüketilmediği sürece bir trombositin ortalama yaşam süresi 7-10 gündür. Trombositler kanı dolaşımında tutmayı sağlayan bir süreç olan ve yaralanma sonucu kan kaybını önleyen hücrelerdir. Bu sürenin sonunda retiküloendotelial sistem tarafından dolaşımdan temizlenirler. Trombosit sayı ve işlevlerindeki değişiklikler ciddi klinik sonuçlara neden olmaktadır. Bu hücrelerin sayı ve işlevlerinde azalma olduğunda kanamalar ortaya çıkarken, bazı trombositozlu hastalarda şiddetli tromboembolik ataklar görülebilmektedir.

In vivo ortamda trombosit fonksiyonları değerlendirildiğinde; kanın subendotelial dokuya temasına neden olan bir damar zedelenmesi neticesinde trombositler diğer hücreler ve ekstrasellüler matriks moleküllerine (immobilize vWF, kollajen, laminin, fibronektin) yapışırlar (adezyon). Adezyonu takiben, trombositler subendotelial matriks üzerinde birçok yeni reseptör-substrat bağlanması ile sıkı bir şekilde yayılırlar. Kollajen, adenosin difosfat (ADP), epinefrin, trombin gibi herhangi bir agonist trombosit yüzeyindeki reseptörüne yapıştığı zaman hücrede belirgin biyokimyasal değişikliklere neden olur. Aktive olması neticesinde trombositin şekli değişir ve diğer hücrelerle etkileşimleri uyarılır. In vitro şartlarda aktivasyonu takiben trombositin küresel bir şekil kazandığı izlenir, şekil değişiminin ve trombosit aktivasyonu neticesinde GpIIb/IIIa reseptöründe meydana gelen konfigürasyon değişikliğinin avantajıyla trombositler bu reseptörün ligandı olan fibrinojeni bağlayarak kümeleşirler (agregasyon). Agregasyonun ilk aşaması geri dönüşümlüdür. Takiben, yoğun alfa granül içerikleri salgılanır (sekresyon) ve bu granüllerin yapısında bulunan agonistlerin de katkısıyla agregasyon dönüşümsüz hale gelir. Son olarak, damar kesisi bölgesinde trombositlerin de katkılarıyla oluşan pıhtının deney tüpünde olduğu gibi büzülerek yara dudaklarını birbirlerine yaklaştırdığı kabul edilmektedir (retraksiyon). (50-51)



Şekil 2.3. Trombositin şematik görünümü(52)

Üst tarafta alfa ve yoğun granüller ile kanaliküler sistem görülmektedir. Altta ise trombositlerin depo ürün sekresyonu, adezyonu, ve diğer trombositler ile etkilesimi gibi major fonksiyonları görünmektedir.

VWF: von Willebrand faktör; TSP: thrombospondin; PF4: platelet faktör 4; PDGF: platelet derived growth faktör; -TG: beta thromboglobulin; ADP: adenzin difosfat; ATP: adenzin trifosfat.

Moleküler açıdan trombosit aktivasyonu değerlendirildiğinde; trombosit aktivasyonunun üç aşamada gerçekleştiği kabul edilir:

- 1) Uyarı: Genellikle agonistlerin ortaya çıkmasına yol açarak trombosit aktivasyonuna neden olan bir olay vardır. Agonistlerin trombositlere bağlanması bu hücrenin aktivasyonunu başlatması
- 2) Hücre içindeki ikincil mesajcıların uyarıyı iletmeleri

3)Cevap: Trombosit iskelet yapısının değişmesi (trombositin şekil değiştirmesi), trombositlerin fibrinojen aracılığı ile yapışıp küme oluşturmaları ve granül sekresyonu

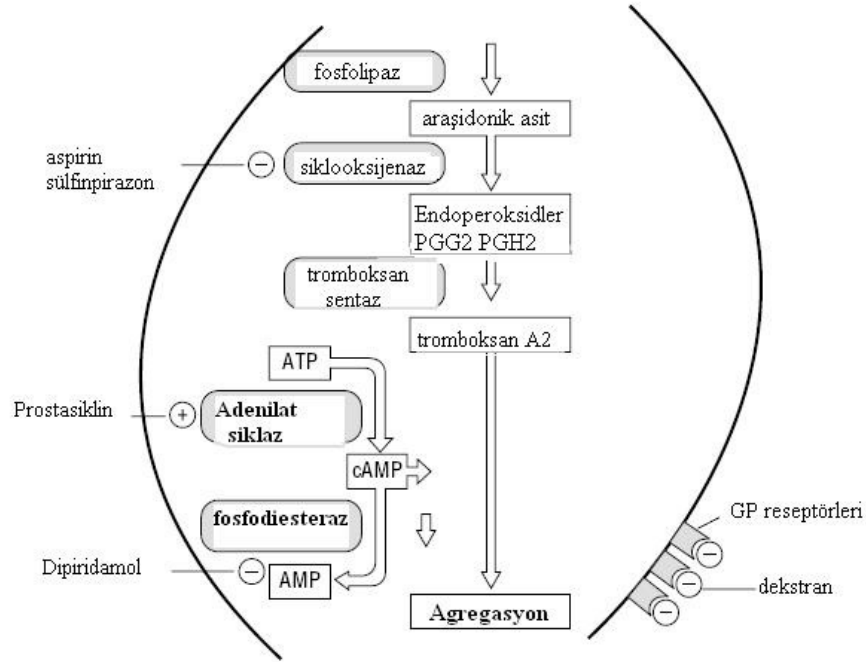
Trombosit aktivasyonunu başlatan agonistler zayıf ve güçlü olarak sınıflanırlar. Güçlü agonistler (kollajen, trombin vb.) agregasyonun engellendiği şartlarda dahi (örn. Glanzman trombastenisi) granül sekresyonunu uyarabilirler. Zayıf agonistler (ADP, epinefrin vb.) ise yalnız başlarına granül sekresyonunu uyaramazlar; ancak agregasyonu uyarabilirler. Agregasyon neticesinde sekresyon gerçekleşebilir.

Agregasyonun gerçekleşmesi için intakt trombositler haricinde mutlaka olması gereken üç komponent daha vardır. Bunlar; trombosit agonisti (başlıca in vivo trombosit agonistleri: trombin, tromboksan A2, epinefrin, trombosit aktive edici faktör (PAF), vazopressin, ADP, kollajen'dir.), divalan katyonlar (trombosit agregasyonu için milimol düzeyinde konsantrasyonlarda kalsiyum ve magnezyuma ihtiyaç vardır) ve fibrinojendir.

Trombosit işlev bozukluğunu ifade eden spesifik bir belirti yada bulgu yoktur. Kalıtsal bozukluklar (Glanzmann trombastenisi, Bernard-Soulier sendromu, gri trombosit sendromu, trombosit depo havuzu hastalığı) nadirdir ve genellikle göreceli olarak hafif kanama eğilimi ile seyreder; von Willebrand hastalığı (vWH) bu kural için bir istisna oluşturur. Bazı vWH alt tipleri ağır ve hatta ölümcül seyreder. İdiyopatik trombositopenik purpura, ilaca bağlı trombositopeni gibi kazanılmış trombosit fonksiyon bozuklukları da görülebilir. Ayrıca birçok sistemik hastalık (üremi, karaciğer hastalığı ve myeloproliferatif bozukluklar, disproteinemiler, kardiyopulmoner bypass) ve ilaçlar trombosit disfonksiyonuna sebep olup, çabuk morarma, mukoz membran tipi kanama, cerrahi veya travma sonrası aşırı kanama ile seyredebilir(47,53).

Çeşitli ilaç grupları (antiinflamatuvar ajan, trisiklik antidepresan, çeşitli antibiyotik ve antikoagulanlar) trombosit fonksiyonları ile etkileşir. Asetilsalisilik asit, bir siklooksijenaz inhibitörü olarak trombosit prostaglandin yolunda tromboxan A₂ oluşumunu engeller. Aspirinin trombositlerdeki etkisi geri dönüşüzdür. Diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar; ibuprofen, indometazin, naproksen trombosit fonksiyonlarının geri dönüşlü inhibitörleridir. Klinik kanama bulguları çoğunlukla,

bu ilaçlardan herhangi biri altta vWH gibi kanama bozukluğu olan bir kişi tarafından alınır ise ortaya çıkar.



Şekil 2.4. Trombosit agregasyonu sırasındaki kimyasal reaksiyonları uyarıcı ve inhibe eden ajanlar(54).

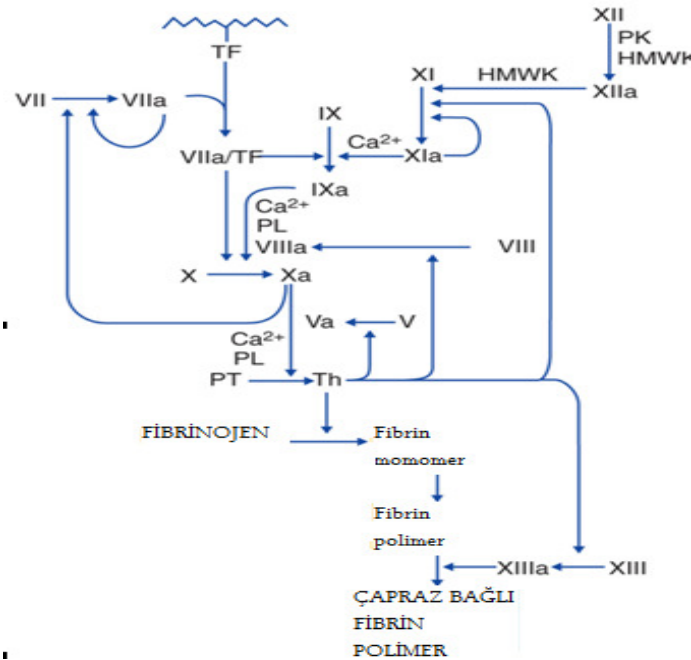
Tablo2.4 Trombosit fonksiyon bozukluğuna neden olabilen ilaçlar(53)

Kuvvetli ilişkili	Zayıf ilişkili
Aspirin (ve bileşikleri) Klopidogrel/Tiklodipin Abciximab Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar: Naproksen, ibuprofen, indometazin, fenilbutazon, pirosikam,sulfonpirazon Antibiyotikler Penisilinler-karbenisilin,penisilinG, ampisilin, tikarsilin, nafsilin, azlosilin, mezlosilin, Sefalosporinler-Moksolaktam, sefotaksim Nitrofrantoin Volüm genişleticiler: Dekstran Heparin Fibrinolitik ilaçlar	Onkolojik ilaçlar: daunorubisin, mitramisin Kardiyovasküler ilaçlar: Beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, nitrogliserin, nitroprussid, kinidin Alkol

2.5.2. Sekonder Hemostaz

Sekonder hemostaz sisteminin başlıca bileşenleri koagülasyon sistemi ve fibrinolitik sistemdir. Damar yaralanmasını takiben ortaya çıkan doku faktörü dolaşımda az miktarda bulunan faktör VIIa'ya bağlanarak fibrin pıhtısı oluşturmak üzere bir dizi reaksiyon başlatır. Faktör VIIa-doku faktörü kompleksi FIX ve FX'un FIXa ve FXa'ya dönüşümünü tetikler. Aktive olmuş trombositlerin yüzeyi negatif yüklü fosfolipidlerden zengindir. Pıhtılaşma sistemi faktörleri ile birleşerek reaksiyonların devamını sağlar. FXa, aktive faktör V, kalsiyum ve fosfolipid (protrombin kompleks) varlığında protrombin trombine dönüştürülür. Trombin ise fibrinojenin fibrine dönüşümünü sağlar. Ortak yoldan devam eden reaksiyonlar sonucunda oluşan fibrin polimerize olur ve daha sonra FXIIIa tarafından çözülmeyen fibrin pıhtısını oluşturur.

Koagülasyon süreci, doğal koagülasyon inhibitörleri yanı sıra fibrinolitik sistem ile de dengelenir. Fibrinolitik sistemin amacı fibrini parçalamaktır. Bu süreci aktif enzim olan plazmin ile yapar. Hemostaz sapmaları olan tromboz ve kanama yüksek mortalite ve morbidite olasılıkları ile yaşamı tehdit edebilir.



Şekil 2.5. Koagülasyon kaskadı(55)

*TF:Doku faktörü; HMWK:Yüksek moleküler ağırlıklı kininojen; PK:Prekalikrein; PL:Fosfolipid;
PT:Protrombin; Th:Trombin

2.6. Trombosit Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

2.6.1. Trombosit Agregasyon Testleri ile Değerlendirilmesi

Trombositlerin değişik ajanların varlığında ve çeşitli koşullarda agregasyonu olduğu bilinmektedir. Trombosit agregasyonu; bir trombositin diğerine yapışmasını ifade etmek için kullanılan bir terimdir. Bu fenomen, trombositten zengin plasma (PRP) veya tam kana agregasyonu edici ajanların eklenmesi ile indüklenir. Agregasyon kalsiyum, fibrinojen, bir veya birçok plazmatik faktör ve agregasyonu edici ajanın varlığına bağlıdır (56). Agregometre ilk kez 1960 yılında geliştirilmiştir ve trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmiştir.

Agregasyonu edici ajanların seçimi teorik temellere bağlıdır. ADP ve epinefrin(adrenalin) trombositlerin depo granüllerinde bulunur ve primer hemostatik tıkaçın oluşumu sırasında salınarak trombosit kümeleşmesine katkıda bulunur. Bu ajanlara invitro trombosit yanıtı hastanın kanama bozukluğunun yapısını belirlemede yardımcıdır. Kollajen ise trombositler tarafından ihtiva edilmez, damar duvarında bulunur ve vasküler travma sonrası trombositlerin karşılaştığı öncül agregasyonu edici veya prokoagulan faktör olarak kabul görür. Böylece kollajene invitro trombosit yanıt çalışması tanısal açıdan önemlidir. Trombosit agonistleri olan kollajen, ristosetin, ADP ve epinefrin trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesinde panel olarak kullanılmaktadır. Kayıt edilen yanıt trombositin normal fonksiyonuna, trombosit fonksiyon inhibitörlerinin varlığına, agonist konsantrasyonuna, klasik trombosit bozukluklarının saptanmasına bağlı olarak değişir. Agregasyon testleri bu nedenle kalıtsal ve edinsel trombosit disfonksiyon durumlarının teşhisi ve uygun tedavi şeklinin seçiminde klinik öneme sahiptir.

Üç çeşit agregasyon testi mevcuttur. Bunlar; PRP ile optik agregasyon, tam kan ile impedans agregasyonu, ATP salınımının ölçümü (luminesans) şeklindedir(56).

2.6.2. Trombosit Aktivasyon Testleri ile Değerlendirilmesi

Trombosit aktivasyonunu değerlendirmek için pek çok yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemlerdeki zorluk kan örneğinin çalışılması sırasında istenmeyen trombosit aktivasyonunun önlenmesidir. Trombosit aktivasyonunun ölçümünde farklı bir metod da trombosit aktivasyon inhibitörü içeren tüplere alınan

trombositten fakir plazmada trombositten salınan ürünlerin ölçümüdür(57-58). Bu konu ile ilgili çeşitli testler kullanılmaktadır.

1. Platelet faktör 4 ve beta tromboglobulin ölçümü: En kullanışlı testlerdendir. Platelet faktör 4 ve beta tromboglobulin alfa granüllerden salınan trombositte spesifik proteinlerdir.
2. Tromboksen A2 metaboliti olan tromboksen B2'nin plazma ve idrarda ölçümü, dens granüllerden radyoizotop işaretli serotonin salınımı aktivasyonu göstermede kullanılabilir(59).
3. Çözünebilir P selektinde aktive trombositlerden salınır ve trombositten fakir plazmada trombosit aktivasyon belirleyicisi olarak ölçülebilir.

2.7. P Selektin

P selektin aktive olmuş trombositler ve endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan, lökosit migrasyonunda, lökosit ve trombosit ilişkilerinin düzenlenmesinde ve lökositlerin pıhtı bölgesinde toplanmasında görev yapan bir adezyon molekülüdür. P selektin lenfositlerin migrasyonunda da kritik bir rolü olan hücre yüzey glukoproteinidir.

P selektin veya CD62p alfa granül membran proteinidir ve aktive trombositlerin yüzeyinde sunulu, flow sitometri ile saptanabilir. Çözünebilir protein membrana bağlı olan formun enzimatik yıkımı ile ortaya çıkar. İn vivo çalışmalar degranüle trombositlerin hızlıca yüzey p-selektinlerini kaybettiğini ve dolaşımda fonksiyonlarına devam ettiğini göstermiştir. Her ne kadar çözünebilir P selektin normal kişilerde trombosit aktivasyonu için spesifik olsa da endotel hasarından kaynaklanabilir(60,61,62).

P selektin istirahat halindeki trombositlerin alfa granüllerinin zarında bulunur (Trombosit alfa granülleri, fibrinojen, fibronektin, vWF ve vitronektin gibi adeziv plazma proteinleri de içerirler) ve trombositler aktive olduğunda plazma membranına katılır. Dolaşan trombositlerin yüzeyinde P-selektin ekspresyonu trombositlerin in vivo aktivasyonunun göstergesidir. Aynı zamanda endotel hücresinde Weibel Palad cisimciklerinin membranlarında bulunur ve endotel hücresi aktive olduğunda plazma membranına katılır. Depolanmış P selektin çeşitli inflamatuvar veya trombojenik ajanlara yanıt olarak dakikalar içerisinde hücre yüzeyine mobilize olur. Mobilize

olan P selektin sadece birkaç dakika hücre yüzeyinde kalır sonra intrasellüler kompartmanlara geçer. Ek kanıtlar gösterir ki P selektin mRNA'sının transkripsiyonu inflamatuvar mediyatörlerin etkisi ile endotelde aktive olabilir(63,64)

P selektin nötrofil ve trombositlerin endotel hücrelerine tutunmasını sağlar. Nötrofiller ve monositler trombositlerin depolandığı ve aktive olduğu vasküler hasar bölgesine göç ederler. Kanıtlar P selektinin miyeloid hücrelerin adezyonunda rol oynadığını gösterir. Aynı zamanda B hücre ve T hücre alt gruplarının endotele adezyonunda ve trombositlerin nötrofil ve monositlere adezyonunda rol alır. Trombüs içinde nötrofil birikimine neden olur. Miyeloid hücreler ve tümör hücreleri sülfat grupları P selektin için ligand rolü oynayabilir. Hasarsız damar duvarında nötrofillerdeki PSGL-1 ve endotel hücrelerindeki P-selektin lökositlerin endotel üzerinde yuvarlanmasını sağlar, bu da lökosit migrasyonunun ilk adımını oluşturur. Endotel hücre aktivasyonundan sonra yüzey P-selektinin hızlı artışı süreci hızlandırır(64).

P selektine karşı oluşan bir antikor trombüs oluşturabilir yada P-selektin bağlanmasını bloke eden bir antikor deneysel sistemde fibrin depozisyonunu inhibe edebilir. Trombotik ve inflamatuvar durumlarda solubl P selektinin plazma düzeyinin arttığı saptanmıştır(65-67) .

2.8. Hiperparatiroidide Hemostatik Anormallikler

Primer hiperparatiroidili hastalarda hipertansiyon, glukoz intoleransı, artmış vasküler tonus, koroner arter kalsifikasyonu ve kardiyovasküler olaylarda artış söz konusudur ve paratiroidektomi sonrası bu riskte azalma görülmektedir(68,69).

PHPT' de koagülasyon ve fibrinoliz yollarında anormallikler tespit edilmiştir, fakat kanıtlarda şüpheli durumlar sözkonusudur ve küçük gruplarda çalışmalar yapılmıştır. Akut hiperparatiroidide trombotik durum rapor edilmiştir(70-72) ve bu hastalardaki hiperkalseminin bu durumu başlatan olay olduğu düşünülmüştür(73) (Ratlarda tümör geliştirilerek hiperkalsemi yaratılan bir çalışmada da koagülasyon bozukluğu olmasından dolayı bu durum hiperkalsemi ile ilişkilendirilmiştir)(74). Yirmi dört hastadan oluşan hiperparatiroidili hasta grubunda yapılan bir çalışmada plazma t-PA ve PAI-1 seviyelerinde önemli oranda yükselme, plazma doku faktör yolu inhibitöründe azalma saptamıştır. Bu hasta grubunda parathormon seviyesi ve

PAI-1 arasında ilişki saptanmıştır. (69) Bir başka çalışmada ayrıca artmış trombosit sayısı, faktör 7 ve faktör 9 ve D dimer seviyelerinde artış saptanmıştır. (76). Otuz beş hastadan oluşan farklı bir çalışmada da plazma PTH düzeyi ile PAI-1 seviyesi arasında korelasyon saptanmıştır. (77)

Hemostaz trombosit fonksiyonlarının stimülasyonu ve inhibisyonu arasındaki denge ile sağlanmaktadır. Trombositlerin aşırı stimülasyonu tromboz ile sonuçlanırken; aynı şekilde aşırı inhibisyonu da kanama ile sonuçlanmaktadır. Hiperparatiroidinin trombosit fonksiyonlarını etkileyip etkilemediği konusunda net bir bilgi yoktur. Bu konu ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada agregasyonu ve sekresyonunu güçlü bir şekilde inhibe ettiği bulunmuştur fakat yapılan başka bir çalışmada ise etkilemiyor şeklinde belirtilmiştir(78,79). Hatta etkilemediğini saptayan yazar daha önceki çalışmada sığır PTH'nu hazırlanırken kullanılan yardımcı maddelerin agregasyon bozukluğuna yol açmış olabileceği ileri sürülmüştür(79).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalında prospektif olarak yapılmıştır.

Çalışma öncesinde tüm hastalara çalışma ayrıntılarını içeren bilgilendirilmiş onam formu verildi ve rızası alınan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu'nun 29 Mayıs 2009 tarih ve 11 sayılı kararı ile onaylandı.

Çalışmaya primer hiperparatiroidisi olan 25 hasta ve sekonder hiperparatiroidisi olan 25 hasta alınmıştır. 25 sağlıklı kişi kontrol grubunu oluşturmuştur. Kalsiyum düzeyi normal aralığın üst sınırında yada üzerinde olan, Cl/P oranı 33'in üzerinde, kalsiyum atılımı 24 saatlik idrarda 4m/kg üzerinde olan ve parathormon düzeyi yüksek olan hastalar primer hiperparatiroidili gruba dahil edildi. Primer hiperparatiroidisi olan hasta grubumuzda paratiroid adenomu varlığı ultrasonografik olarak yada sintigrafik olarak gösterilmiştir. PTH düzeyi yüksek olup, üriner kalsiyum atılımı 100mg/gün'ün altında olan ve serum kalsiyum düzeyi normal yada düşük olan hastalar sekonder hiperparatiroidili hasta grubunu oluşturdu. Kreatinin klerensi 60ml/dk'nın altında olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların serum parathormon solid faz two side kemiluminesans yöntemi ile çalışıldı. Serum kalsiyum, albumin, klor, fosfor, kreatinin, total alkalen fosfataz, 24 saatlik idrarda kalsiyum atılımı biyokimya laboratuvarında spektrofotometrik olarak çalışıldı. Kreatin klerensi (Ccr) Cockcroft-Gault yöntemi [24 saatlik idrarda $U \times V / P \times T$ (U= Üriner kreatinin konsantrasyonu (mg/dl), V= İdrar volümü (ml), P= Plazma kreatinin konsantrasyonu (mg/dl), T= Toplama zamanı 1440 dakika)] standart formülü ile hesaplandı.

Hasta grubumuzda kemik yapım ve yıkım belirleyicileri serum osteokalsin ve idrar deokspiridinolin düzeyleri çalışılarak değerlendirildi.. Hastaların açlık venöz kan örneklerinden serumda solid faz two side kemiluminesan immunometrik assay ile osteokalsin düzeyleri çalışıldı. Hastaların sabah ikinci idrar örneklerinden solid faz kemiluminesan enzim bağımlı immunoassay yöntemi ile deokspiridinyum

düzeyi çalışıldı. Hastaların kemik mineral yoğunlukları (KMY) DEXA (Dual photon x ray absorptiometry) yöntemi ile Hologic-QDR 4500 W Fan beam x ray dansitometri ile yapıldı.

Olguların tekkikten önceki son 14 gün içerisinde aspirin, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç ve trombosit fonksiyonunu etkileyebilecek herhangi bir medikasyonu kullanmaması sağlandı. Bilinen sistemik (renal, hepatik veya endokrin) veya hemostatik bozukluğu olan olgular çalışmadan dışlandı.

İlk başvuru sırasında tam kan sayımı, PT, aPTT, fibrinojen, ve PRP'de optik agregasyon yöntemi ile trombosit fonksiyonları ölçümü yapıldı. Agonist olarak ADP, araşidonik asit(AA), ristosetin ve kollajen kullanıldı. Trombositler, en az bir agonist ile indüklenen trombosit agregasyon veya ATP salınım değeri referans aralığının altında ise hipoaktif, üstünde ise hiperaktif olarak değerlendirildi.

Tam kan sayımı için kan örnekleri, Beckton Dickinson (BD) Vacutainer marka hazır antikoagulanlı tüplere alınarak ve Beckmann Coulter Gen-S SM, USA otomatik kan sayım aleti ile sayım yapıldı.

PT, aPTT ve fibrinojen için kan örneği venöz yoldan %3,2 sodyum sitrat içeren tüplere alındıktan sonra 2400 g devirde 20 dk santrifüj edilerek plazma örneği ayrıldı. Diagnostica Stago firmasının hazır kitleri kullanılarak aynı firmaya ait STA Compact cihazında tetkikler çalışıldı. Tüm santrifüj işlemleri için Eppendorf 5810 R santrifüjü kullanıldı.

Trombosit agregasyon çalışmaları için gereken kan örneği sabah erken saatte alındı. Hafif turnike eşliğinde 19 G iğneli plastik enjektörler kullanılarak alınan açlık kan örneği BD Vacutainer 4,5 ml %3,2 sitratl (1/10) tüplere konuldu. Agregasyon testleri kan alındıktan sonra 2 saat içinde tamamlandı.

Trombosit agregasyon çalışmaları Chronolog model 560 Ca agregometresi ile üretici firmanın kullanma talimatına göre çalışıldı.

Optik agregasyon için alınan kan örneği Eppendorf 5810 R santrifüjünde 930 RPM'de 15 dakika santrifüj edilip PRP elde edilmiştir. Kör olarak da 4000 RPM'de 20 dakika santrifüj edilerek elde edilen örneğin PRP'si kullanılmıştır. Teflon kaplı stir-bar yerleştirilmiş Chronolog Part 312 Pyrex tüplerin içine 250µl PRP konarak 37 C°'ye gelen cihazın inkübasyon gözüne yerleştirilerek 5 dakika inkübe edildi. 2 adet pyrex tüpe 500 ml örneğin PRP'si konularak kör yuvalarına yerleştirilirdi. Bilgisayar

monitörünün grafiği temizlendikten sonra aletin “set balance” düğmesi 1 saniye kadar basılıp bırakıldı. Bu arada monitördeki grafik üzerinde mavi çizgide 0-100 arasında hareketi gözlemlendi. Bu işlemlerden sonra ekran temizlenip ilgili programdan seçilen agonistten uygun miktarda okuma tüpüne ilave edildi ve kapak kapatıldı. Diğer agonist de ikinci kanaldaki okuma tüpüne ilave edildi. Reaksiyon 6 dakika izlenip süre sonunda agregasyon ölçümü yapılarak kaydedildi. Agonist olarak ADP, ristosetin, kollajen ve araşidonik asit kullanıldı. Tüm platelet agregasyon çalışmalarında sağlıklı kontrol birlikte çalışıldı.

P selektin için sabah erken saatte turnike kullanılmadan alınan kan örnekleri 15 dakika süre ile 1000G’de santrifuj edildi ve serumları ayrıldıktan sonra -80 C° derecede saklandı. Örnekler oda ısısında eritildikten sonra kantitatif sandviç immunoassay tekniği ile çalışıldı. Ölçümler BBE6 katalog numaralı, RD systems, Minneapolis USA, Human sP-Selektin/ CD62P kiti ile çalışıldı. Ölçümler Grifols-İspanya markalı Tritrus modeli tam otomatik mikro ELİSA cihazı ile çalışıldı.

Analizlerde;

- 1- Analizlerde SPSS for Windows 15.0 ve Sigmastat 3.5 kullanılmıştır.
- 2- Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk’s testinden yararlanılmıştır.
- 3- Gruplararası karşılaştırmalarda normal dağılıma sahip verilerin analizinde parametrik testlerden ANOVA ve gruplar arası farkların belirlenmesinde ise POST HOC testlerden Tukey testi kullanıldı
- 4- Gruplararası karşılaştırmalarda normal dağılıma sahip olmayan verilerin analizinde parametrik olmayan testlerden Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testi kullanıldı ve gruplar arası farkların belirlenmesinde ise POST HOC testlerden Tukey testi kullanıldı.
- 5- Değişkenler arası korelasyonların belirlenmesinde pearson ve spearman korelasyon katsayıları hesaplandı.
- 6- Veriler mean+-SD olarak (median Q1 ve Q3) olarak özetlendi.
- 7- $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Tablo 4.1. Primer hiperparatiroidili hastaların ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Primer Hiperparatiroidi n:25	Kontrol n:25	Sonuç
Yaş	57.6±12.9	49.6±17.9	P>0.05
Sistolik kan basıncı(mmHg)	120±13.8	112±11.18	P>0.05
Diyastolik kan basıncı(mmHg)	78.8±7.8	73±7.63	P<0.05

Tablo 4.2. Sekonder hiperparatiroidili hastaların ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Sekonder Hiperparatiroidi n:25	Kontrol n:25	Sonuç
Yaş	54.3±11.6	49.6±17.9	P>0.05
Sistolik kan basıncı(mmHg)	118±11.6	112±11.18	P>0.05
Diyastolik kan basıncı(mmHg)	77.2±7.37	73±7.63	P>0.05

Primer hiperparatiroidisi olan hasta grubunun yaş ortalaması 57.6±12.9, sekonder hiperparatiroidili hasta grubu 54.3±11.6 ve kontrol grubu 49.6±17.9 yaş ortalamasına sahipti ve gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

Primer hiperparatiroidisi olan hasta grubu ile kontrol grubunun diyastolik kan basınçları ortalaması arasında 5 mmHg yükseklik saptandı ve istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirildi.

Tablo 4.3. Primer hiperparatiroidili hastalar ve kontrol grubununun hematolojik parametrelerinin değerlendirilmesi

	Primer Hiperparatiroidi n:25	Kontrol n:25	Sonuç
Hemoglobin (g/dl)	13.11±1.4	13.2±1.68	P>0.05
Protrombin zamanı (sn)	28.6±3.14	27.±2.24	P>0.05
PTT (sn)	11.27±0.81	10.9±0.44	P>0.05
Fibrinojen (mg/dl)	319±52	290±59	P>0.05
Lökosit (1000/ul)	6,072±1,706	7,004±1,510	P>0.05
Trombosit (x1000/ul)	237±36	243±60	P>0.05
D dimer (sn)	167±122	137±116	P>0.05

Primer hiperparatiroidisi olan hastalar ve kontrol grubu arasında hematolojik parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.4. Sekonder hiperparatiroidili hastalar ve kontrol grubununun hematolojik parametrelerinin değerlendirilmesi

	Sekonder Hiperparatiroidi n:25	Kontrol n:25	Sonuç
Hemoglobin (g/dl)	13.02±1.55	13.2±1.68	P>0.05
Protrombin zamanı (sn)	11.5±1.02	10.9±0.44	P>0.05
PTT (sn)	28.99±2.85	27.0±2.24	P<0.05
Fibrinojen (mg/dl)	297±93	290±59	P>0.05
Lökosit (/ul)	6996±1430	7004±1510	P>0.05
Trombosit (x1000/ul)	239±60	243±60	P>0.05
D dimer (sn)	223±178	137±116	P>0.05

Sekonder hiperparatiroidisi olan hastalar ve kontrol grubu arasında hematolojik parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.5. Primer hiperparatiroidili hastalar ve kontrol grubunun biyokimyasal özellikleri

	Primer Hiperparatiroidi n:25	Kontrol n:25	Sonuç
Parathormon (pg/ml)	289±21	42±15	P<0.001
Kalsiyum (mg/dl)	11.18±.71	9.59±0.4	P<0.001
Albumin (g/dl)	4.3±0.5	4.5±0.28	P>0.05
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dl)	10.7±1.01	9.09±0.47	P<0.001
Klor (mEq/L)	107.6±7.93	105.4±2.3	P>0.05
Alkalin fosfataz (U/L)	342±232	162±59	P>0.05
Kalsiyum atılımı (mg/gün)	360		
Klor/fosfor oranı	51±17	32±4	P<0.001
Fosfor (mg/dl)	2.27±0.5	3.3±0.4	P<0.001
Kreatinin (mg/dl)	0.73±0.16	0.79±0.14	P>0.05
Kreatinin klerensi (ml/dk)	96.79±21.3		

Primer hiperparatiroidili hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında klor, albumin, alkalin fosfataz, kreatinin düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmazken, hastaların parathormon, kalsiyum, düzeltilmiş kalsiyum, fosfor düzeyleri ve klor/fosfor oranında istatistiksel açıdan çok önemli düzeyde fark

saptandı. Primer hiperparatiroidisi olan hastaların ortalama kalsiyum düzeyi 11.18 mg/dl iken kontrol grubunun ortalama kalsiyum düzeyi 9.59mg/dl olarak saptandı.

Tablo 4.6. Sekonder hiperparatiroidili hastalar ve kontrol grubunun biyokimyasal özellikleri

	Sekonder Hiperparatiroidi n:25	Kontrol n:25	Sonuç
Parathormon (pg/ml)	178±130	42±15	P<0.001
Kalsiyum (mg/dl)	9.4±0.56	9.59±0.4	P>0.05
Albumin (g/dl)	4.4±0.31	4.5±0.28	P>0.05
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dl)	9.0±0.55	9.09±0.47	P>0.05
Klor (mEq/L)	106±3.7	105.4±2.3	P>0.05
Alkalen fosfataz (U/L)	237±91	162±59	P>0.05
Kalsiyum atılımı (mg/gün)	62.5		
Klor/fosfor oranı	35±7	32±4	P>0.05
Fosfor (mg/dl)	3.1±0.5	3.3±0.4	P>0.05
Kreatinin (mg/dl)	0.83±0.24	0.79±0.14	P>0.05
Kreatinin klerensi (ml/dk)	96.8±37		

Sekonder hiperparatiroidi hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında parathormon değerlerinde önemli düzeyde fark saptandı. Hastaların diğer biyokimyasal tetkikleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.7. Primer ve sekonder hiperparatiroidili hastalar ve kontrol grubunun biyokimyasal özellikleri

	a.Primer Hiperparatiroidi n:25	b.Sekonder Hiperparatiroidi n:25	c.Kontrol n:25	Sonuç
Parathormon (pg/ml)	289±21	178±130	42±15	a-c,b-c P<0.001 a,b P>0.05
Kalsiyum (mg/dl)	11.18±.71	9.4±0.56	9.59±0.4	a-b,a-c P<0.001 b,c P>0.05
Albumin (g/dl)	4.3±0.5	4.4±0.31	4.5±0.28	P>0.05
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dl)	10.7±1.01	9.0±0.55	9.09±0.47	a-b,a-c P<0.001 b,c P>0.05
Klor (mEq/L)	107.6±7.93	106±3.7	105.4±2.3	P>0.05
Alkaleen fosfataz (U/L)	342±232	237±91	162±59	P>0.05
Kalsiyum atılımı (mg/gün)	360	62.5		a-b P<0.001
Klor/fosfor oranı	51±17	35±7	32±4	a-b,a-c P<0.001 b,c P>0.05
Fosfor (mg/dl)	2.27±0.5	3.1±0.5	3.3±0.4	a-b,a-c P<0.001 b,c P>0.05
Kreatinin (mg/dl)	0.73±0.16	0.83±0.24	0.79±0.14	P>0.05
Kreatinin kleriensi (ml/dk)	96.79±21.3	96.8±37		P>0.05

Üç grup değerlendirildiği zaman primer hiperparatiroidisi olan grubun kalsiyum, düzeltilmiş kalsiyum, fosfor düzeyleri ve klor/fosfor oranı sekonder hiperparatiroidi grup ve kontrol grubu ile istatistiksel açıdan çok önemli düzeyde farklı saptandı($P<0.001$). Primer ve sekonder hiperparatiroidili grubun PTH düzeyi kontrol grubuna göre yüksekti($P<0.001$) ve iki grubun PTH düzeyleri kendi arasında istatistiksel açıdan farklı bulunmadı. PHPT'li grubun kalsiyum atılımı artmış ve sekonder hiperparatiroidili grubun ise azalmış olarak bulundu ve istatistiksel açıdan anlamlı fark mevcuttu($P<0.001$)

Tablo 4.8. Primer hiperparatiroidili hastaların ve kontrol grubunun trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi

	Primer Hiperparatiroidi n:25	Kontrol n:25	Sonuç
Ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	87.88±22.9	92.88±18.09	$P>0.05$
Epinefrin ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	92.0±16.77	90.44±25.55	$P>0.05$
Kollajen ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	94.16±17.98	96.24±19.86	$P>0.05$
ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	100.16±20.89	102.24±8.42	$P>0.05$
P Selektin (ng/ml)	34.68±19.77	30.15±11.91	$P>0.05$

Tablo 4.9. Sekonder hiperparatiroidili hastaların ve kontrol grubunun trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi

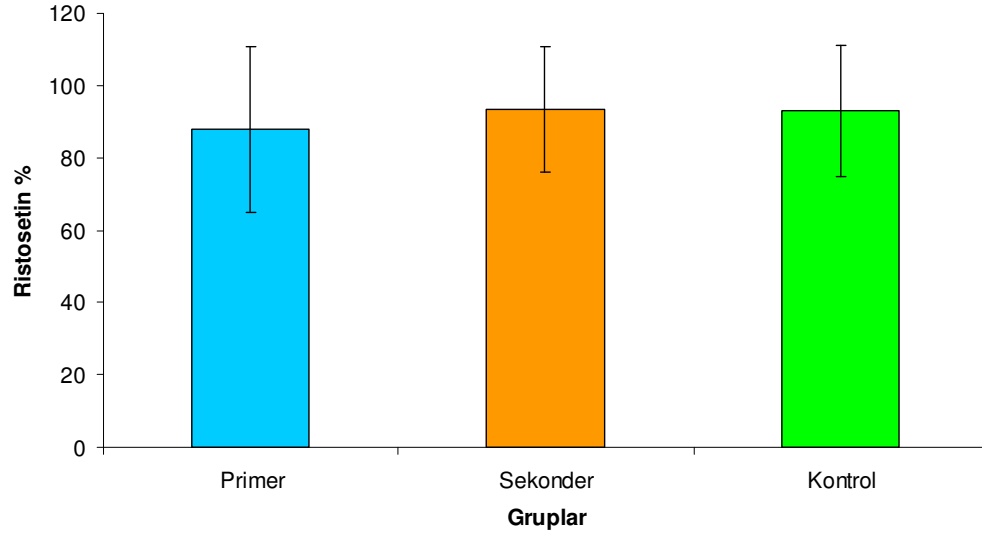
	Sekonder Hiperparatiroidi n:25	Kontrol n:25	Sonuç
Ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	93.24±17.32	92.88±18.09	P>0.05
Epinefrin ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	96.92±17.22	90.44±25.55	P>0.05
Kollajen ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	92.36±22.24	96.24±19.86	P>0.05
ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	99.12±7.83	102.24±8.42	P>0.05
P Selektin (ng/ml)	32.60±10.10	30.15±11.91	P>0.05

Tablo 4.10. Primer ,sekonder hiperparatiroidisi olan hastaların ve kontrol grubunun trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi

	Primer Hiperparatiroidi n:25	Sekonder Hiperparatiroidi n:25	Kontrol n:25	Sonuç
Ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	87.88±22.9	93.24±17.32	92.88±18.09	P>0.05
Epinefrin ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	92.0±16.77	96.92±17.22	90.44±25.55	P>0.05
Kollajen ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	94.16±17.98	92.36±22.24	96.24±19.86	P>0.05
ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	100.16±20.89	99.12±7.83	102.24±8.42	P>0.05
P Selektin (ng/ml)	34.68±19.77	32.60±10.10	30.15±11.91	P>0.05

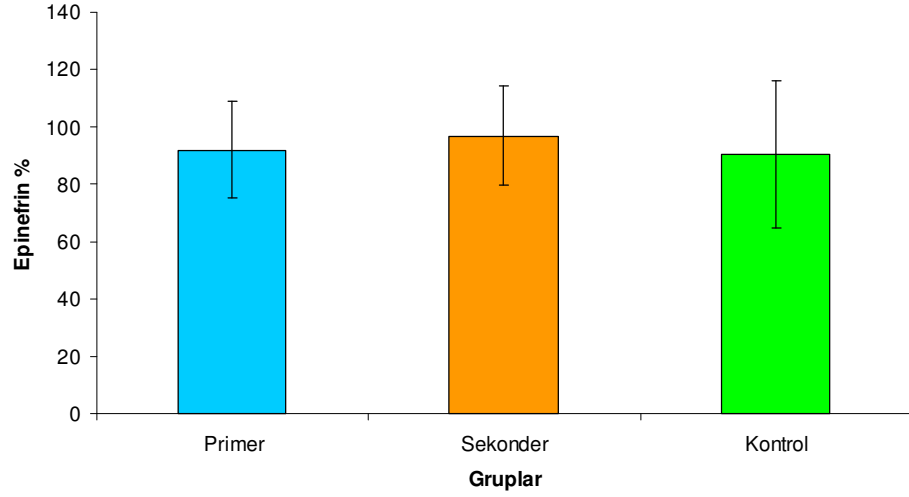
Tablo 4.9’da primer ve sekonder hiperparatiroidisi olan hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun trombosit fonksiyonları değerlendirilmektedir. Trombosit fonksiyonları trombosit agregasyon testi ile epinefrin, ADP, kollajen, ristosetin ile indüklenen agregasyon yanıtı değerlendirilerek; -80 derecede saklanmış hasta serumundan P selektin düzeylerine bakılarak belirlenmiştir. Tüm gruplar arasında istatistiksel açıdan belirgin bir fark saptanmamıştır. Tüm grupların trombosit

fonksiyonları Şekil 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5’de agregasyon ile indüklenen trombosit agregasyon yanıtı ve P seletin düzeyleri daha ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir.

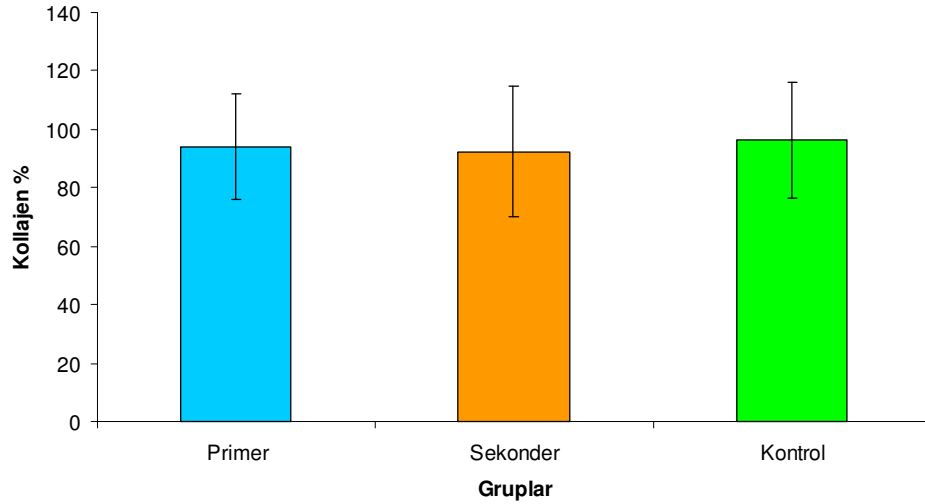


Şekil 4.1. Primer , sekonder hiperparatiroidili hasta grubu ve kontrol grubunun ristocetin ile indüklenen trombosit agregasyon sonuÇlarının karşılaştırılması

Primer hiperparatiroidi grubunda ristocetin ile indüklenen trombosit agregasyonu ortalama %93 olarak saptanırken, sekonder hiperparatiroidi grubunda 96, kontrol grubunda ise %98 olarak saptandı.

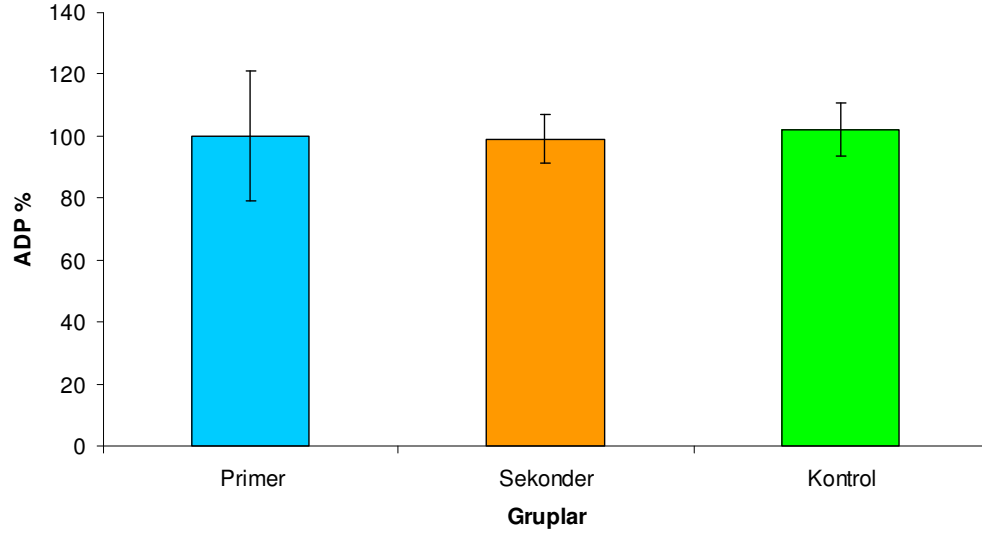


Şekil 4.2. Primer , sekonder hiperparatiroidili hasta grubu ve kontrol grubunun epinefrin ile indüklenen trombosit agregasyon sonuçlarının karşılaştırılması
Epinefrin ile indüklenen trombosit agregasyonu primer hiperparatiroidi grubunda ortalama %92, en düşük olarak sekonder hiperparatiroidi grubunda ortalama %99 ve kontrol grubunda ortalama %100 olarak saptandı. Gruplar arası anlamlı farklılık bulunmadı ($P>0.05$).



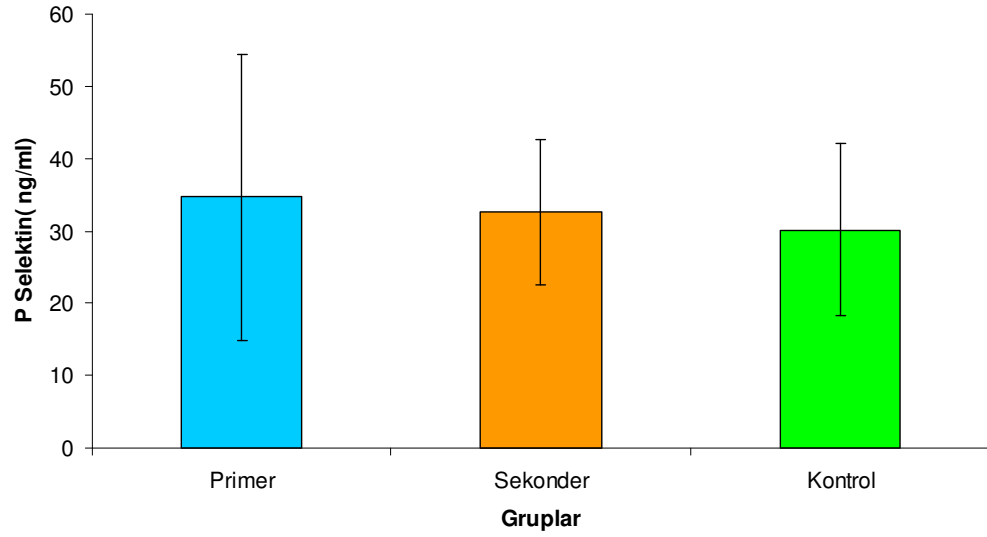
Şekil 4.3. Primer , sekonder hiperparatiroidili hasta grubu ve kontrol grubunun kollajen ile indüklenen trombosit agregasyon sonuçlarının karşılaştırılması

Kollajen ile indüklenen trombosit agregasyonu primer hiperparatiroidi grubunda ortalama %96, en düşük olarak sekonder hiperparatiroidi grubunda ortalama %98 ve kontrol grubunda ortalama %99 olarak saptandı. Gruplar arası anlamlı farklılık bulunmadı ($P>0.05$).



Şekil 4.4. Primer , sekonder hiperparatiroidili hasta grubu ve kontrol grubunun ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu sonuçlarının karşılaştırılması

ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu primer hiperparatiroidi grubunda ortalama %95, en düşük olarak sekonder hiperparatiroidi grubunda ortalama %99 ve kontrol grubunda ortalama %104 olarak saptandı. Gruplar arası anlamlı farklılık bulunmadı ($P>0.05$).



Şekil 4.5. Primer , sekonder hiperparatiroidili hasta grubu ve kontrol grubunun P selektin düzeylerinin karşılaştırılması

P selektin düzeyleri primer hiperparatiroidi grubunda ortalama 31.4ng/ml en düşük olarak sekonder hiperparatiroidi grubunda ortalama 31.2 ng/ml ve kontrol grubunda ortalama 29.2 ng/ml olarak saptandı. Tüm gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arası anlamlı farklılık bulunmadı ($P>0.05$).

Tablo 4.11. Primer ve sekonder hiperparatiroidili hastalarla kontrol grubunun trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi

	Hiperparatiroidi n:50	Kontrol n:25	Sonuç
Ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	90.56±20.30	92.88±18.09	P>0.05
Epinefrin ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	94.46±17.01	90.44±25.55	P>0.05
Kollajen ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	93.26±20.03	96.24±19.86	P>0.05
ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	99.64±15.62	102.24±8.42	P>0.05
P Selektin (g/ml)	33.66±15.57	30.15±11.91	P>0.05

Primer ve sekonder hiperparatiroidili hastaların tümü bir grup olarak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında trombosit fonksiyonları arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 4.12. Hastaların kalsiyum düzeyine göre trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi

	Kalsiyum \geq 10.5mg/dl n:22	Kalsiyum<10.5mg/dl n:28	Sonuç
Ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	88.90 \pm 23.90	91.85 \pm 17.31	P>0.05
Epinefrin ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	92.95 \pm 16.57	95.64 \pm 17.55	P>0.05
Kollajen ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	97.72 \pm 13.02	89.75 \pm 23.82	P>0.05
ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	103.04 \pm 19.92	96.96 \pm 10.84	P>0.05
P Selektin ng/ml	35.10 \pm 20.80	32.40 \pm 10.02	P>0.05

Tablo 4.11’ da primer ve sekonder hiperparatiroidisi olan hastalar içerisinde kalsiyum düzeyi \geq 10.5mg/dl olan hasta grubu 22 kişiden oluşurken, kalsiyum düzeyi <10.5mg/dl olan hasta grubu 28 kişiden oluşmaktaydı. Hastaların kalsiyum düzeylerinin trombosit fonksiyonları üzerine olan etkisi değerlendirildiğinde, tüm gruplarda istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır(p>0.05).

Tablo 4.13. Hastaların düzeltilmiş kalsiyum düzeyine göre trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi

	Düzeltilmiş Kalsiyum \geq 10.5mg/dl n:15	Düzeltilmiş Kalsiyum<10.5mg/dl n:35	Sonuç
Ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	90.33 \pm 23.60	90.65 \pm 19.08	P>0.05
Epinefrin ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	89.80 \pm 17.72	96.45 \pm 16.55	P>0.05
Kollajen ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	96.06 \pm 8.20	92.05 \pm 23.36	P>0.05
ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	99.13 \pm 13.49	99.85 \pm 16.63	P>0.05
P Selektin ng/ml	33.17 \pm 17.36	35.80 \pm 15.01	P>0.05

Tablo 4.12' de primer ve sekonder hiperparatiroidisi olan hastalar içerisinde düzeltilmiş kalsiyum düzeyi \geq 10.5mg/dl olan hasta grubu 15 kişiden oluşurken, kalsiyum düzeyi <10.5mg/dl olan hasta grubu 35 kişiden oluşmaktaydı. Hastaların kalsiyum düzeylerinin trombosit fonksiyonları üzerine olan etkisi değerlendirildiğinde tüm gruplarda istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır(P>0.5).

Tablo 4.14. Primer hiperparatiroidili hastaların düzeltilmiş kalsiyum düzeyine göre trombosit fonksiyonlarının değerlendirilmesi

	Düzeltilmiş Kalsiyum \geq 10.5mg/dl n:15	Düzeltilmiş Kalsiyum<10.5mg/dl n:10	Sonuç
Ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	90.33 \pm 23.60	84.20 \pm 22.60	P>0.05
Epinefrin ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	89.80 \pm 17.72	95.30 \pm 15.54	P>0.05
Kollajen ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	96.06 \pm 8.20	91.30 \pm 27.24	P>0.05
ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	99.13 \pm 13.49	101.70 \pm 29.60	P>0.05
P Selektin ng/ml	33.17 \pm 17.36	36.94 \pm 23.74	P>0.05

Tablo 4.13’de primer hiperparatiroidisi olan hasta grubu değerlendirilmiştir. Kalsiyum düzeyi \geq 10.5mg/dl olan hasta grubu 15 kişiden oluşurken, kalsiyum düzeyi <10.5mg/dl olan hasta grubu 10 kişiden oluşmaktaydı. Hastaların kalsiyum düzeylerinin trombosit fonksiyonları üzerine olan etkisi değerlendirildiğinde tüm gruplarda istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 4.15. Hiperparatiroidili hastalar içerisinde total vertebra kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporozu olan ve olmayan hastaların trombosit fonksiyonunun değerlendirilmesi.

	L1-4 KMY \leq -2.5 n:25	L1-4 KMY $>$ -2.5 n:25	Sonuç
Ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	91.84 \pm 17.44	89.28 \pm 23.10	P $>$ 0.05
Epinefrin ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	98.60 \pm 14.56	90.32 \pm 18.52	P $>$ 0.05
Kollajen ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	92.20 \pm 14.10	94.32 \pm 15.37	P $>$ 0.05
ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	100.12 \pm 20.87	99.16 \pm 7.89	P $>$ 0.05
P Selektin ng/ml	31.56 \pm 16.03	35.72 \pm 15.13	P $>$ 0.05

Tablo 4.16. Hiperparatiroidili hastalar içerisinde femur boynu kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporozu olan ve olmayan hastaların trombosit fonksiyonunun değerlendirilmesi.

	Neck KMY \leq -2.5 n: 17	Neck KMY $>$ -2.5 n:33	Sonuç
Ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	91.00 \pm 19.01	90.33 \pm 21.21	P $>$ 0.05
Epinefrin ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	99.88 \pm 14.93	91.66 \pm 17.55	P $>$ 0.05
Kollajen ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	95.35 \pm 20.03	92.18 \pm 20.26	P $>$ 0.05
ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu (%)	103.05 \pm 23.87	97.87 \pm 8.91	P $>$ 0.05
P Selektin ng/ml	34.51 \pm 16.47	33.19 \pm 15.33	P $>$ 0.05

Tablo 4.17. Primer ve sekonder hiperparatiroidisi olan grubun kemik mineral yoğunluğu sonuçları görülmektedir

	Primer Hiperparatiroidi n:25	Sekonder Hiperparatiroidi n:25	SONUÇ
L1-L4 vertebra T skoru	-2.92±1.27	-2.12±1.66	P > 0.05
Femur boynu T skoru	-2.42±1.21	-1.63±1.28	P < 0.05

L1-L4 vertebrada kemik mineral yoğunluğu açısından primer ve sekonder hiperparatiroidisi olan hasta grubunda istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmazken femur boynu değerlendirildiğinde primer hiperparatiroidisi olan grubun sekonder hiperparatiroidisi olan gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde KMY'nun düşük olduğu saptandı.

Tablo 4.18. Primer ve sekonder hiperparatiroidisi olan hastaların kemik yapım ve yıkım belirleyicileri.

	Primer Hiperparatiroidi n:25			Sekonder Hiperparatiroidi n:25			SONUÇ
	Median			Median			
	25	50	75	25	50	75	
Osteokalsin (ng/ml)	5.45	8.18	10.3	1.57	3.41	5.09	P < 0.001
Deoksipiridinyum nMDPD/mMKr	6.0	7.0	10.7	5.5	8.7	25.5	P > 0.05

Primer hiperparatiroidisi olan grubun osteokalsin düzeyleri sekonder hiperparatiroidisi olan gruba göre yüksekti ve istatistiksel açıdan çok önemli düzeyde fark saptanırken deoksipiridinyum düzeyleri arasında fark saptanmadı.

Korelasyon Sonuçları

1. Primer hiperparatioidili olan hastaların korelasyon analizi sonuçları.

- Parathormon

- Fosfor ile r : -0.408 (n: 25) anlamlı (p<0.05) düzeyde ilişki
- Klor ile r : 0.434 (n: 25) anlamlı (p<0.05) düzeyde ilişki
- Alkale fosfataz ile r : 0.402 (n: 25) anlamlı (p<0.05) düzeyde ilişki
- Deoksipiridinyum ile r : 0.562 (n: 25) önemli (p<0.01) düzeyde ilişki
- L1-L4 T skoru ile r : -0.502 (n: 25) anlamlı (p<0.05) düzeyde ilişki
- Femur boynu T skoru ile r : -0.617 (n: 25) çok önemli (p<0.001) düzeyde ilişki
- Klor/fosfor oranı ile r : 0.437 (n: 25) anlamlı (p<0.05) düzeyde ilişki
- Parathormon düzeyi ve kalsiyum düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

-Fosfor

- Klor ile r : -0.404 (n: 25) anlamlı (p<0.05) düzeyde ilişki
- L1-L4 T skoru ile r : -0.502 (n: 25) anlamlı (p<0.05) düzeyde ilişki
- Femur boynu T skoru ile r : 0.530 (n: 25) önemli (p<0.01) düzeyde ilişki
- Klor/fosfor oranı ile r : -0.983 (n: 25) çok önemli (p<0.001) düzeyde ilişki

-Klor

- L1-L4 T skoru ile r : -0.502 (n: 25) anlamlı (p<0.05) düzeyde ilişki
- Klor/fosfor oranı ile r : 0.510 (n: 25) önemli (p<0.01) düzeyde ilişki

-ALP

- Deoksipiridinyum ile r : 0.424 (n: 25) anlamlı (p<0.05) düzeyde ilişki

-Deoksipiridinyum

- Osteokalsin ile r : 0.479 (n: 25) anlamlı (p<0.05) düzeyde ilişki
- L1-L4 T skoru ile r : -0.422 (n: 25) anlamlı (p<0.05) düzeyde ilişki
- Femur boynu T skoru ile r : -0.398 (n: 25) anlamlı (p<0.05) düzeyde ilişki

-Osteokalsin

- Femur boynu T skoru ile r : -0.398 (n: 25) anlamlı ($p < 0.05$) düzeyde ilişki

-L1-L4

- Femur boynu T skoru ile r : 0.507 (n: 25) önemli ($p < 0.01$) düzeyde ilişki
- Klor/fosfor oranı ile r : -0.504 (n: 25) önemli ($p < 0.01$) düzeyde ilişki

-Neck

- Klor/fosfor oranı ile r : -0.5 (27n: 25) önemli ($p < 0.01$) düzeyde ilişki

2. Sekonder hiperparatioidili olan hastaların korelasyon analizi sonuçları.

- Kalsiyum

- Deoksipiridinyum ile $r : -0.462$ (n: 25) anlamlı ($p < 0.05$) düzeyde ilişki
- Osteokalsin ile $r : -0.416$ (n: 25) anlamlı ($p < 0.05$) düzeyde ilişki
- L1-L4 T skoru ile $r : 0.492$ (n: 25) anlamlı ($p < 0.05$) düzeyde ilişki

-ALP

- Epinefrin ile indüklenen agregasyon yanıtıyla $r : 0.515$ (n: 25) önemli ($p < 0.01$) düzeyde ilişki
- P selektin düzeyleri ile $r : -0.496$ (n: 25) anlamlı ($p < 0.05$) düzeyde ilişki
- Deoksipiridinyum ile $r : 0.472$ (n: 25) anlamlı ($p < 0.05$) düzeyde ilişki

-Ristosetin

- Deoksipiridinyum ile $r : 0.403$ (n: 25) anlamlı ($p < 0.05$) düzeyde ilişki

-P selektin

- Osteokalsin ile $r : -0.526$ (n: 25) anlamlı ($p < 0.05$) düzeyde ilişki
- Femur boynu T skoru L1-L4 T skoru ile $r : 0.707$ (n: 25) çok önemli ($p < 0.001$) düzeyde ilişki

3. Primer ve sekonder hiperparatioidili olan hastaların korelasyon analizi sonuçları.

-Yaş

- Diyastolik kan basıncı ile $r : 0.287$ (n: 50) anlamlı ($p < 0.05$) düzeyde ilişki
- PTH ile $r : 0.289$ (n: 50) anlamlı ($p < 0.05$) düzeyde ilişki
- Kreatinin klerensi ile $r : -0.356$ (n: 50) anlamlı ($p < 0.05$) düzeyde ilişki
- D dimer ile $r : 0.421$ (n: 50) önemli ($p < 0.01$) düzeyde ilişki
- L1-L4 T skoru ile $r : -0.337$ (n: 50) anlamlı ($p < 0.05$) düzeyde ilişki
- Femur boynu T skoru ile $r : -0.490$ (n: 50) çok önemli ($p < 0.001$) düzeyde ilişki

-Sistolik kan basıncı

- Diyastolik kan basıncı ile $r : 0.642$ (n: 50) çok önemli ($p < 0.001$) düzeyde ilişki

Parathormon

- Albumin ile $r : -0.352$ (n: 50) anlamlı ($p < 0.05$) düzeyde ilişki
- ALP ile $r : 0.377$ (n: 50) önemli ($p < 0.01$) düzeyde ilişki
- L1-L4 ile $r : -0.433$ (n: 50) önemli ($p < 0.01$) düzeyde ilişki
- Neck ile $r : -0.464$ (n: 50) çok önemli ($p < 0.001$) düzeyde ilişki
- Osteokalsin ile $r : 0.307$ (n: 50) anlamlı ($p < 0.05$) düzeyde ilişki
- Deoksipiridinyum ile $r : 0.285$ (n: 50) anlamlı ($p < 0.05$) düzeyde ilişki

-Kalsiyum

- Fosfor ile $r : -0.581$ (n: 50) çok önemli ($p < 0.001$) düzeyde ilişki
- Kalsiyum atılımı ile $r : 0.738$ (n: 50) çok önemli ($p < 0.001$) düzeyde ilişki
- Klor/fosfor oranı ile $r : 0.550$ (n: 50) çok önemli ($p < 0.001$) düzeyde ilişki

-Fosfor

- Kreatinin ile r :0.373 (n: 50) önemli (p<0.01) düzeyde ilişki
- Kalsiyum atılımı ile r :-0.607 (n: 50) çok önemli (p<0.001) düzeyde ilişki
- Klor/fosfor oranı ile r :0.980 (n: 50) çok önemli (p<0.001) düzeyde ilişki

-Albumin

- Protrombin ile r :-0.400 (n: 50) önemli (p<0.01) düzeyde ilişki
- Neck ile r :0.323 (n: 50) anlamlı (p<0.05) düzeyde ilişki

-Alkalen fosfataz

- Osteokalsin ile r : 0.397 (n: 50) önemli (p<0.01) düzeyde ilişki
- Deoksipiridinyum ile r : 0.394 (n: 50) önemli (p<0.01) düzeyde ilişki

-Kalsiyum atılımı

- D dimer ile r: -0.304 (n: 50) anlamlı (p<0.05) düzeyde ilişki
- Osteokalsin ile r:0.342 (n: 50) anlamlı (p<0.05) düzeyde ilişki
- Klor/fosfor ile r :0.565 (n: 50) çok önemli (p<0.001) düzeyde ilişki

-Kreatinin klerensi

- Osteokalsin ile r:-349 (n: 50) anlamlı (p<0.05) düzeyde ilişki

-Fibrinojen

- Kollajen ile indüklenen agregasyon yanıtıyla r:-0.385 (n: 50) önemli (p<0.01) düzeyde ilişki

-Kollajen

- P Selektin ile r:-0.262 (n: 50) anlamlı (p<0.05) düzeyde ilişki

-ADP

- Osteokalsin ile r:-0.291 (n: 50) anlamlı (p<0.05) düzeyde ilişki

-L1-L4

- Neck ile r:0.611 (n: 50) çok önemli ($p<0.001$) düzeyde ilişki
- Klor/fosfor r:-308(n: 50) anlamlı ($p<0.05$) düzeyde ilişki

-Osteokalsin

- Neck ile r:-0.299 (n: 50) anlamlı ($p<0.05$) düzeyde ilişki

3. Kontrol grubu olan hastaların korelasyon analizi sonuçları.

-ALP

- ADP ile indüklenen agregasyon yanıtıyla r :0.508 (n: 25) önemli ($p<0.01$) düzeyde ilişki

-Klor

- P selektin ile indüklenen agregasyon yanıtıyla r :-0.525 (n: 25)) önemli ($p<0.01$) düzeyde ilişki

-Fosfor

- Ristosetin ile indüklenen agregasyon yanıtıyla r :-0.485 (n: 25) anlamlı ($p<0.05$) düzeyde ilişki

5. TARTIŞMA

Paratiroid bezleri normal serum kalsiyum konsantrasyonunun sağlanmasında görevli yapılardır. Ekstrasellüler kalsiyum düzeyi PTH sekresyon hızını etkileyen en önemli belirleyicidir. Ekstrasellüler kalsiyum düzeyinde küçük düşüşler (%1-2) meydana geldiğinde saniyeler içinde başlangıç yanıtı olarak depo granüller içindeki preforme parathormon salınır, 15-30 dakika içinde de PTH sentez hızında artış olur. Eğer hipokalsemik uyarı devam edecek olursa, PTH-mRNA miktarında artış gözlenir. Uzamış hipokalsemi ise paratiroid bez hücrelerinin, günler ve haftalar içinde proliferasyonunu ve hipertrofisini başlatır(13). Hiperparatiroidi primer ve sekonder hiperparatiroidi şeklinde ayrılabilir. Sekonder hiperparatiroidi serum kalsiyum düzeyindeki düşmeye paratiroid bezinin fizyolojik bir cevabı sonucu oluşur. Parathormon artışı ile kalsiyum intestinal absorpsiyonunda artış olur ve kemik yıkımı da artar(41). Birçok faktör sekonder hiperparatiroidi gelişiminden sorumludur. Primer hiperparatiroidide ise paratiroid bezlerin otonomi kazanması sonucu hiperfonksiyonu söz konusudur. Primer hiperparatiroidide bezlerin hiperfonksiyonuna bağlı kemik, böbrek,kardiyovasküler, nörolojik bulgular görülmektedir ve gelişen komplikasyonlar hayatı tehdit edici düzeyde olabilmektedir(8).

Primer ve sekonder hiperparatiroidili hasta gruplarımızı değerlendirdiğimizde; her iki grubun yaş ortalamaları arasında ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. Primer ve sekonder hiperparatiroidisi olan hasta gruplarının parathormon değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki grubun parathormon değerleri kontrol grubuna göre yüksek olarak bulundu($P<0.001$). Her iki grubun parathormon düzeyleri kendi arasında karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan fark bulunmadı($p>0.05$). Primer hiperparatiroidili grubun kan kalsiyum, düzeltilmiş kalsiyum düzeyi, üriner kalsiyum atılımı, klor/fosfor oranı sekonder hiperparatiroidi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek olarak bulundu ve istatistiksel açıdan çok önemli düzeyde ($P<0.001$) fark söz konusuydu. Primer hiperparatiroidili grubun fosfor düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük olarak bulundu ($P<0.001$) ve sekonder hiperparatiroidili grupla fark saptanmadı($p>0.05$). Bu durum sekonder hiperparatiroidili grubun fosfor düzeylerinin altta yatan D vitamini

eksikliğine bağlı düşük olması ile ilişkilendirildi. Hastaların trombosit fonksiyonları değerlendirileceği için her iki grupta hasta seçilirken böbrek fonksiyonları normal olan hastalar seçildi ve dolayısı ile her iki gruptaki hastalarda kreatinin düzeyleri arasında fark saptanmadı.

Primer hiperparatiroidinin kardiyovasküler bulgularıyla ilgili bildiklerimiz yetersizdir, fakat PHPT’de kardiyovasküler bulguların genişliği ve önemi ile ilgili pekçok çelişkili bilgi vardır. Görülen farklılıklar primer hiperparatiroidideki klinik görünümün geniş bir yelpazede olmasına bağlıdır.

Hiperparatiroidi durumu kardiyovasküler sistem üzerine önemli etkiye sahiptir. PHPT’in temel biyokimyasal verileri olan kalsiyum ve PTH’nın serum seviyelerindeki dalgalanmalar kardiyovasküler fonksiyonları etkiler. Hiperkalsemi hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, aritmi ve myokarda, kalp kapakçıklarında, koroner arterlerde kalsifikasyonla beraberdir. Parathormonun kendisi kalbe pozitif kronotropik ve inotropik etkiye sahiptir. Parathormonun artmış seviyelerine sıklıkla sol ventrikül hipertrofisi eşlik eder. Günümüzde ılımlı primer hiperparatiroidideki kardiyovasküler anormalliklerin sıklığı konusunda bilgiler sınırlıdır. Hipertansiyon ile PHPT ilişkisinin mekanizmasını araştıran çalışmalar plazma renin aktivitesi ve serum magnezyum düzeyleri arasında farklı ilişkilere işaret etmektedir. PHPT ve hipertansiyon arasındaki ilişkinin doğası sorgulanmaktadır. Çünkü hiperparatiroidi tedavisi kan basıncında düzelmeyi sağlamaz(29). Bizim hasta grubumuzda da hastaların TA değerleri karşılaştırıldığında primer hiperparatiroidisi olan grubun diyastolik kan basıncı kontrol grubuna göre ($P<0.05$) daha yüksek olarak bulundu.

Hastaların seçimi sırasında trombosit fonksiyonlarını etkileyecek hematolojik bozukluğu ekarte etmek için hastaların protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, D dimer, kan sayımı yapıldı ve hematolojik açıdan testlerinde bozukluk olan hasta grubu çalışma dışı bırakıldı. Her üç grubun hematolojik tetkikleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı.

Parathormon yüksek dozda reabsorpsiyonu arttırıp kalsiyum seviyesini arttırırken düşük dozda yada subkutan enjeksiyon şeklinde PTH’nın aktif aminoterminal fragmanları verildiğinde ise kemik kitlesinde artışa neden olur. Primer hiperparatiroidi sekonder osteoporozun en sık nedenleri arasındadır(80).

Günümüzde klasik hiperparatiroidinin kemik bulguları ile daha az sıklıkla

karşılaşılmaktadır. Asemptomatik vakalarda kortikal ve trabeküler kemik kaybı geri dönüşümlü iken, endokortikal rezorbsiyon olan vakalarda ise kemik kaybı düzeltilemez(81). Parathormonun asıl etkisi kortikal kemikler üzerinedir, bu nedenle distal kol osteoporozu değerlendirmede daha iyi bilgi verirken trabeküler kemikler üzerindeki etkisi daha az olduğu için vertebralar genelde korunmuş olabilir(82,83). Primer hiperparatiroidili hastalarda paratiroidektomi sonrası KMY'da düzelme görülmektedir(84,85). Sekonder hiperparatiroidisi olan hastalarda da osteoporoz görülmektedir. Çalışma grubumuzda; primer hiperparatiroidisi olan hastalar değerlendirildiğinde, hastaların parathormon düzeyleri ile lumbal vertebra KMY ve femur boynu KMY arasında çok önemli düzeyde negatif korelasyon saptandı. Sekonder hiperparatiroidisi olan hasta grubunda ise parathormon düzeyi ile KMY arasında korelasyon saptanmaz iken, bu grupta kan kalsiyum düzeyi ile lumbal vertebra KMY arasında anlamlı düzeyde pozitif ilişki saptandı. Bu durum sekonder hiperparatiroidili hastalardaki kalsiyum eksikliğinin KMY'nu direkt olarak etkilediğini göstermektedir. Primer ve sekonder hiperparatiroidisi olan hasta grubunun lumbal ve femur boynu KMY değerlendirildiğinde; lumbal vertebrada anlamlı fark saptanmaz iken, femur boynunda kemik yoğunluğu primer hiperparatiroidisi olan grupta anlamlı ($P<0.05$) düzeyde azalmış olarak bulundu. Kortikal kemikten zengin olan femur boynu bölgesinde KMY'nin azalmış olması parathormonun kortikal kemik üzerindeki yıkıcı etkisinin daha belirgin olduğunu desteklemektedir.

Kemiklerdeki osteoblast (kemik yapımı) ve osteoklast(kemik yıkımı) aktivitesini değerlendirmede birçok biyolojik belirteç kullanılmaktadır. Kemik yapımını göstermede alkalen fosfataz (farklı organlarda da bulunmaktadır), osteokalsin, prokollajen tip 1 propeptidleri kullanılırken; kemik yıkımını göstermek için hidrokspirolin, üriner piridinolin, deoksipiridinolin ve karboksiteminal ve aminoterminal telopeptidler kullanılmaktadır(86). Kemik yapım ve yıkım belirteçleri primer hiperparatiroidili hastalarda artmıştır ve operasyon sonrası hastaların değerlerinde düşme sözkonusudur(81). Sekonder hiperparatiroidide de artmış kemik döngüsü sözkonusudur. Susan ve arkadaşları sekonder hiperparatiroidisi olan hastalarda yaptıkları bir çalışmada serum osteokalsin, N-telopeptid ve tip 1 kollajen düzeylerini yüksek bulmuşlardır(87). Literatür ile uyumlu olarak primer ve sekonder hiperparatiroidili hasta grubumuzda idrar deoksipiridinyum düzeyleri artmış olarak

bulundu ve her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. Kemik yapım belirteci olan osteokalsin düzeyleri primer hiperparatiroidisi olan hasta grubumuzda sekonder hiperparatiroidisi olan hasta grubumuzla karşılaştırıldığında yüksek olarak saptandı ve istatistiksel açıdan çok önemli düzeyde fark saptandı ($P<0.001$). Bu durum primer hiperparatiroidili hastalarda kemik yıkımı ile birlikte kemik yapımında hızlandığını yani sonuç olarak kemik döngüsünün arttığını göstermektedir. Sekonder hiperparatiroidili hastalarda osteokalsin düzeylerinin daha düşük olması muhtemelen kemik yapımı için gerekli olan minerallerin yetersiz olması ile açıklanabilir.

Primer hiperparatiroidisi olan hasta grubumuzun serum parathormon düzeyleri ile serum alkalin fosfataz ($P<0.05$) ve deoksipiridinyum ($P<0.01$) düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon söz konusuydu. Aynı zamanda bu gruptaki hastalarımızda deoksipiridinyum ve osteokalsin düzeyleri arasında da pozitif ($P<0.05$) korelasyon mevcuttu. Bu durum PTH düzeylerinin kemik döngüsü ile yakın ilişkisi olduğunu ve kemik yıkımının derecesi ile kemik yapımının orantılı olarak arttığını düşündürmektedir.

Sekonder hiperparatiroidisi olan hastalarda parathormon düzeyi ile kemik yapım ve yıkım belirteçleri arasında korelasyon saptanmadı. Bu gruptaki hastaların serum kalsiyum düzeyleri ile osteokalsin ($p<0.05$) ve deoksipiridinyum ($p<0.05$) düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı. Hastaların serum ALP düzeyleri ve deoksipiridinyum ($p<0.05$) düzeyleri arasında da pozitif korelasyon bulundu. Bu durum serum kalsiyum düzeylerindeki düşmenin kemik döngüsünü doğrudan etkilediğini düşündürmektedir.

Hemostaz trombosit fonksiyonlarının stimülasyonu ve inhibisyonu arasındaki denge ile sağlanmaktadır. Trombositlerin aşırı stimülasyonu tromboz ile sonuçlanırken; aynı şekilde aşırı inhibisyonu da kanama ile sonuçlanmaktadır. Hiperparatiroidinin trombosit fonksiyonlarına etkisi konusunda net bir bilgi yoktur. Bu konu ile ilgili olarak Remuzzi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sığır paratiroid hormonu kullanılarak in vitro ortamda trombosit fonksiyonları değerlendirilmiştir(78). Yapılan bu çalışmada PTH'un trombosit agregasyonu ve sekresyonunu güçlü bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir. Fakat 1984 yılında Leithner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, trombosit fonksiyonlarının PHT'dan

etkilenmediği saptanmıştır. Bu konuyla ilgili olarak Leithner, Remuzzi'nin çalışmasında sığır parathormonunun kullanıldığını, kendisinin ise sentetik paratiroid hormonu ile bu konuyu değerlendirdiğini belirtmiştir. Leitner'in yaptığı çalışmada sığır parathormonu ve insan PTH1-34, PTH1-44, PTH28-48, PTH53-84 kullanmıştır ve ADP ve kollajen ile indüklenen trombosit fonksiyon bozukluğunu gösterememiştir. Daha önceki çalışmada sığır PTH'nu hazırlanırken kullanılan yardımcı maddelerin agregasyon bozukluğuna yol açmış olabileceği ileri sürülmüştür(79).

Çalışmamızda primer, sekonder hiperparatiroidisi olan hastaların ve kontrol grubunun trombositlerinin epinefrin, ADP, kollajen, ristosetin ile indüklenen agregasyon yanıtı ve trombosit aktivasyonunu değerlendirmek için saklanmış hasta serumundan P selektin düzeylerine bakıldı.

Primer hiperparatiroidi grubunda ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyonu ortalama %93 olarak saptanırken, sekonder hiperparatiroidi grubunda %96, kontrol grubunda %98 olarak saptandı.

Epinefrin ile indüklenen trombosit agregasyonu primer hiperparatiroidi grubunda ortalama %92 (en düşük düzey) olarak, sekonder hiperparatiroidi grubunda ortalama %99 ve kontrol grubunda ortalama %100 olarak saptandı.

Kollajen ile indüklenen trombosit agregasyonu primer hiperparatiroidi grubunda ortalama %96 (en düşük düzey) olarak, sekonder hiperparatiroidi grubunda ortalama %98 ve kontrol grubunda ortalama %99 olarak saptandı.

ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu primer hiperparatiroidi grubunda ortalama %95 (en düşük düzey) olarak, sekonder hiperparatiroidi grubunda ortalama %99 ve kontrol grubunda ortalama %104 olarak saptandı.

P selektin düzeyleri primer hiperparatiroidi grubunda ortalama 31.4ng/ml (en düşük düzey) olarak, sekonder hiperparatiroidi grubunda ortalama 31.2 ng/ml ve kontrol grubunda ortalama 29.2 ng/ml olarak saptandı.

Sonuç olarak tüm hasta gruplarımızda literatürle uyumlu olarak primer yada sekonder hiperparatiroidinin trombosit fonksiyonlarını etkilemediğini saptadık. Hastaların parathormon değeri ile de agregasyon parametreleri ve P selektin arasında korelasyon saptanmadı.

PHPT’de koagülasyon ve fibrinolitik yollarında anormallikler tespit edilmiştir fakat kanıtlarda şüpheli durumlar sözkonusudur ve küçük gruplarda çalışmalar yapılmıştır. Akut hiperparatiroidide trombotik durum da rapor edilmiştir (70-72) ve bu hastalardaki hiperkalseminin bu durumu başlatan olay olduğu düşünülmüştür(73) (Ratlarda tümör geliştirilerek hiperkalsemi yaratılan bir çalışmada da koagülasyon bozukluğu olmasından dolayı hiperkalsemik durumdan kaynaklandığı düşünülmüştür.)(74). 24 hastadan oluşan hiperparatiroidili hasta grubunda yapılan bir çalışmada plazma t-PA ve PAI-1 seviyelerinde önemli oranda yükselme saptanırken, plazma doku faktör yolu inhibitörü düzeylerinin düşük kaldığı görülmüştür. Bu hasta grubunda parathormon seviyesi ve PAI-1 arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. (69) Bir başka çalışmada ayrıca artmış trombosit sayısı, faktör 7 ve faktör 9 ve D dimer seviyelerinde artış saptanmıştır. (76). 35 hastadan oluşan farklı bir çalışmada da plazma PTH düzeyi ile PAI-1 seviyesi arasında korelasyon saptanmıştır. (77) Bizim bu çalışmadan elde ettiğimiz bulgular primer ve sekonder hiperparatiroidili hastalarda trombosit agregasyonunun değişmediğini göstermektedir ancak biz çalışmamızda trombosit agregasyon inhibisyonuna bakmadığımızdan dolayı elimizdeki verilerle hiperparatiroidide tromboza eğilim olup olmadığı konusunda yorum yapamayız.

Trombosit fonksiyonlarının düzenlenmesinde kalsiyum iyonlarının anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Bu konu ile ilgili olarak Detwiler yorumda bulunmuştur ve bu durumu 3 tür kanıtı dayandırmıştır.

1. Diğer hücrelerde kalsiyum iyonlarının birçok hücrenin sekresyon ve kontraksiyonunu tetiklediği bilinmektedir ve bu durum tüm hücrelerin kontraksiyon ve sekresyonunda kalsiyum iyonlarının rol aldığını düşündürmektedir.
2. İndirekt kanıt olarak; trombosit agregasyonu ve sekresyonu divalant katyonlar tarafından uyarılır.
3. Direkt kanıt olarak; trombosit aktivasyonu lokal anestetikler gibi sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını inhibe eden ilaçlarla bloke olabilmektedir ve kalsiyum ionoforu varlığında ekstrasellüler kalsiyum eklenmesi ile inhibisyonun üstesinden gelinebilir. Bunlar gerçek kanıtın yerini almasa da, ileride

trombositlerde tanımlanacak olan kalsiyum havuzları ve akışları, kalsiyum iyonlarının ana rolü hakkında çekici bir hipotez olarak kalmaktadır(88).

Detwiler'in bu yorumuna benzer bir çalışma Li ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Sağlıklı kişilerden alınan kan örneklerinde invitro olarak ekstraselüler kalsiyum konsantrasyonunun trombosit agregasyonu, koagulasyon ve tromboelastografi üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada yüksek kalsiyum seviyelerinin (Kalsiyum \geq 15,6mg/L) trombosit agregasyonunu, koagulasyon faktor aktivitesini ve kan koagulasyonunu inhibe edebileceği gösterilmiştir. (89)

Sonuç olarak çalışmamızda kalsiyum düzeyi normal sınırın üzerinde olan hastalarla normal aralıkta olan hasta grubumuzu ayırarak trombositlerin epinefrin, ADP, kollajen, ristosetin ile indüklenen agregasyon yanıtı ve trombosit aktivasyonunu değerlendirmek için hasta serumundan P selektin düzeylerine bakıldığında kalsiyum düzeylerinin yüksek yada normal sınırdan olmasının trombosit fonksiyonları etkilemediğini belirledik. Hasta grubumuzda en yüksek kalsiyum düzeyi 12.4 mg/dl olup serum albumin düzeyine göre düzeltme yapıldığında bu oran en fazla 13,9mg/dl'ye çıkmaktaydı. Bu durum Li ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadaki kalsiyum düzeyinin çok altında bir değerdi. Muhtemelen trombosit fonksiyonlarının etkilenmesi için hayatta bağdaşmayacak düzeyde çok daha yüksek kalsiyum düzeyleri gerekmektedir.

Sekonder hiperparatiroidisi olan hasta grubunda kemik yapım belirteci olan alkalin fosfataz ile Epinefrin ile indüklenen agregasyon yanıtı arasında önemli (p<0.01) düzeyde ilişki, P selektin ile indüklenen agregasyon yanıtıyla anlamlı (p<0.05) düzeyde ilişki bulundu. Aynı grupta deoksipiridinrum ile Ristosetin ile indüklenen agregasyon arasında ve osteokalsin ile P selektin arasında anlamlı (p<0.05) düzeyde ilişki saptandı. Kemik döngüsü ve trombosit agregasyonunu birlikte etkileyen farklı parametreler mevcut olabilir. Ancak bu konuda yorum yapabilmek için daha geniş hasta gruplarını kapsayan çalışmalara gereksinim vardır.

Primer ve sekonder hiperparatiroidisi olan hastalar osteoporozu olan ve osteoporozu olmayan hastalar olarak ayrıldı. Osteoporozu olan ve olmayan hastaların trombosit fonksiyonları değerlendirildiğinde trombosit fonksiyonları arasında fark saptanmadı.

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Primer ve sekonder hiperparatiroidisi olan hasta gruplarının parathormon değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında her iki grubun parathormon değerleri kontrol grubuna göre yüksek olarak bulundu($P<0.001$)
2. Primer hiperparatiroidili grubun kan kalsiyum, düzeltilmiş kalsiyum düzeyi, üriner kalsiyum atılımı, klor/fosfor oranı sekonder hiperparatiroidi ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek olarak bulundu ve istatistiksel açıdan çok önemli düzeyde ($P<0.001$) fark söz konusuydu.
3. Hastaların TA değerleri karşılaştırıldığında primer hiperparatiroidisi olan grubun diyastolik kan basıncı kontrol grubuna göre ($P<0.05$) göre daha yüksek olarak bulundu.
4. Her üç grubun hematolojik tetkikleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı.
5. Primer hiperparatiroidisi olan hastalar değerlendirildiğinde hastaların parathormon düzeyleri ile lumbal vertebra KMY ve femur boynu KMY arasında çok önemli düzeyde negatif korelasyon saptandı.
6. Sekonder hiperparatiroidisi olan hasta grubunda ise parathormon düzeyi ile KMY arasında korelasyon saptanmaz iken, bu grupta kan kalsiyum düzeyi ile lumbal vertebra KMY arasında anlamlı düzeyde pozitif ilişki saptandı.
7. Primer ve sekonder hiperparatiroidisi olan hasta grubunun lumbal ve femur boynu KMY değerlendirildiğinde; lumbal vertebrada anlamlı fark saptanmaz iken femur boynunda kemik yoğunluğu primer hiperparatiroidisi olan grupta anlamlı ($P<0.05$) düzeyde azalmış olarak bulundu.
8. Primer ve sekonder hiperparatiroidili hasta grubumuzda idrar deoksipiridinyum düzeyleri artmış olarak bulundu.
9. Kemik yapım belirteci olan osteokalsin düzeyleri primer hiperparatiroidisi olan hasta grubumuzda sekonder hiperparatiroidisi olan hasta grubumuzla karşılaştırıldığında yüksek olarak saptandı ve istatistiksel açıdan çok önemli düzeyde fark saptandı.
10. Primer hiperparatiroidisi olan hasta grubumuzun serum parathormon düzeyleri ile serum alkalin fosfataz ($P<0.05$) ve deoksipiridinyum ($P<0.01$)

düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon sözkonusuydu. Aynı zamanda bu gruptaki hastalarımızda deoksipiridinyum ve osteokalsin düzeyleri arasında da pozitif ($P<0.05$) korelasyon mevcuttu.

11. Primer yada sekonder hiperparatiroidili hastalarda epinefrin ile indüklenen trombosit agregasyon yanıtının etkilenmediği saptandı.
12. Primer yada sekonder hiperparatiroidili hastalarda ristosetin ile indüklenen trombosit agregasyon yanıtının etkilenmediği saptandı
13. Primer yada sekonder hiperparatiroidili hastalarda kollajen ile indüklenen trombosit agregasyon yanıtının etkilenmediği saptandı
14. Primer yada sekonder hiperparatiroidili hastalarda ADP ile indüklenen trombosit agregasyon yanıtının etkilenmediği saptandı
15. Primer yada sekonder hiperparatiroidili hastalarda P selektin düzeylerinin etkilenmediği saptanmadı.
16. Sekonder hiperparatiroidisi olan hasta grubunda kemik yapım belirteci olan alkalin fosfataz ile Epinefrin ile indüklenen agregasyon yanıtı arasında önemli ($p<0.01$) düzeyde ilişki, P selektin ile indüklenen agregasyon yanıtıyla anlamlı ($p<0.05$) düzeyde ilişki bulundu. Aynı grupta deoksipiridinrum ile Ristosetin ile indüklenen agregasyon arasında ve osteokalsin ile P selektin arasında anlamlı ($p<0.05$) düzeyde ilişki saptandı.

KAYNAKLAR

1. Modarai B, Sawyer A, Ellis H. The glans of owen. Journal of the Royal Society of Medicine. 2004; 97: 494-495.
2. Eknayan G. A history of the parathyroid glands. Am J Kidney Dis. 1995 Nov; 26(5) : 801-7.
3. Vermeulen A. The birth of endocrine pathology. Virchows Arch. 2010; 457:283-290.
4. Potts J. Parathyroid hormone: past and present. Journal of Endocrinology 2005; 187: 311-325.
5. Delbridge L, Palazzo F. First Parathyroid Surgeon: Sir John Bland-Sutton and the Parathyroids. ANZ J. Surg. 2007; 77: 1058-1061.
6. Kleeman C, Levine B, Felsenfeld A. Fuller Albright: The Consummate Clinical Investigator. Clin J Am Soc Nephrol. 2009; 4: 1541-1546.
7. Becker K. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism Third Edition. In: Livolsi V, editors. Morphology of the parathyroid Glands. Philadelphia USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.p.474-478.
8. Gardner D, Shoback D. Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji. İç: Shoback D, Sellmeyer D, Bikle D, editör. Metabolik Kemik Hastalıkları. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009.s.281-345.
9. Fauci SF. Harrison's principles of internal medicine. In: Holick MF et al editors . Calcium, phosphorus, and bone metabolism: Calcium regulating hormones USA, Mc Graw Hill 1998, s 2214-2227.
10. Mayer GP, Hurst JG. Sigmoidal relationship between parathyroid hormone secretion rate and plasma calcium concentration in calves. Endocrinology 1978; 10:1037-1042.

11. 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; 56:572-581.
12. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. Williams Textbook of Endocrinology. In: Bringham FR, Demay MB, Kronenberg HM, editors. *Hormones and Disorders of Mineral Metabolism*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.p.1203-1268.
13. Mihai R, Farndon JR. Parathyroid disease and calcium metabolism. *Br J Anaesth*. 2000; 85: 29-43.
14. Cansu GB, Akalın A. Primer hiperparatiroidizm. *Osmangazi Tıp Dergisi* 2008; 30(1):56-70.
15. Kearns AE, Thompson GB. Medical and surgical management of hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 87-91.
16. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, et al. A 10 year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999; 34: 1249–55.
17. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med*. 2005; 257: 6-17.
18. Aydın Y, Akbaba G, Berker D. Asemptomatik Primer Hiperparatiroidi Hastalarına Endokrinolojik Yaklaşım. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2009; 11(2): 43-46.
19. Christensson, T, Hellström, K, Wengle, B. Hypercalcemia and primary hyperparathyroidism. Prevalence in patients receiving thiazides as detected in a health screen. *Arch Intern Med* 1977; 137:1138.
20. Wermers, RA, Kearns, AE, Jenkins, GD, Melton LJ, 3rd. Incidence and clinical spectrum of thiazide-associated hypercalcemia. *Am J Med* 2007; 120:911.

21. Mallette, LE, Eichhorn, E. Effects of lithium carbonate on human calcium metabolism. *Arch Intern Med* 1986; 146:770.
22. Mak, TW, Shek, CC, Chow, CC, et al. Effects of lithium therapy on bone mineral metabolism: a two-year prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3857.
23. Mallette, LE, Khouri, K, Zengotita, H, et al. Lithium treatment increases intact and midregion parathyroid hormone and parathyroid volume. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 654.
24. Christiansen, P, Steiniche, T, Brixen, K, et al. Primary hyperparathyroidism: Biochemical markers and bone mineral density at multiple skeletal sites in Danish patients. *Bone* 1997; 21: 93.
25. Erdoğan G. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. İç: Uysal AR, editör. Primer Hiperparatiroidizm ve Hiperkalsemi, Seconder Hiperparatiroidizm. Ankara: MN Medikal & Nobel; 2005.s.295-302.
26. Mollerup, CL, Vestergaard, P, Frokjaer, VG, et al. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. *BMJ* 2002; 325:807.
27. Frokjaer VG, Mollerup CL. Primery hyperparathyroidism: renal calcium excretion in patients with and without renal Stone sisease before and after parathyroidectomy. *World J Surg.* 2002 May; 26(5):532-5.
28. Silverberg SJ. Editorial: cardiovascular disease in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Oct;85(10):3513-4.
29. Wills MR, Mcgowan GK. Plasma-chloride levels in hyperparathyroidism and other hypercalcaemic states. *Br Med J* 1964; 5391: 1153– 6.
30. Kim SJ, Shiba E, Maeda I, et al. Screening for primary hyperparathyroidism (PHPT) in clinic patients: differential diagnosis between PHPT and malignancy- associated hypercalcemia by routine blood tests. *Clin Chim Acta* 2001; 305: 35–40.

31. Mitlak B, Daly M, Potts J, Schoenfeld, Neer R. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1991; 6(2) ; 103-110.
32. Solorzano CC, Carneiro-Pla DM, Irvin GL. 3rd Surgeon-performed ultrasonography as the initial and only localizing study in sporadic primary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg*. 2006;202(1):18-24.
33. Siperstein A, Berber E, Barbosa GF, Tsinberg M, Greene AB, Mitchell J, Milas M. SO Predicting the success of limited exploration for primary hyperparathyroidism using ultrasound, sestamibi, and intraoperative parathyroid hormone: analysis of 1158 cases. *Ann Surg*. 2008;248(3):420-8.
34. Pappu S, Donovan P, Cheng D, Udelsman R. Sestamibi scans are not all created equally. *Arch Surg*. 2005;140(4):383-6.
35. Nichols KJ, Tomas MB, Tronco GG, Rini JN, Kunjummen BD, Heller KS, Szynter LA, Palestro CJ. Preoperative parathyroid scintigraphic lesion localization: accuracy of various types of readings *Radiology*. 2008;248(1):221-32.
36. National Institutes of Health. Consensus development conference statement on primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 9–13.
37. Bilezikian JP, Potts Jr JT, Fuleihan Gel-H, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5353–61.
38. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Feb;94(2):335-9.
39. Gardner D, Shoback D. Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji. İç: Geeta L, Orlo KC, editör. *Endokrin Cerrahi*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009.s.911-931.

40. Mulder JE, Drenzer MK, Dawson-Hughes B. September 2010. Treatment of vitamin D deficient states. UpToDate [online]. http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=bone_dis/11247&selectedTitle=8%7E150&source=search_result [9/6/2010].
41. Reichel H, Deibert B, Geberth S, Schmidt-Gayk H, Ritz E. Frusemide therapy and intact parathyroid hormone plasma concentrations in chronic renal insufficiency. *Ephrol Dial Transplant*. 1992;7(1):8-15.
42. Nakamura K, Ueno K, Nishiwaki T, Okuda Y, Saito T, Tsuchiya Y, Yamamoto M. Nutrition, mild hyperparathyroidism, and bone mineral density in young Japanese women. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1127–33.
43. Chandran M, Hoeck HC, Wong HC, Zhang RF, Dimai HP. Vitamin D status and its relationship with bone mineral density and parathyroid hormone in South-East Asian adults with low bone density. *Endocr Pract*. 2010 Nov 1: 1-24.
44. Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forette F, Baulieu EE. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jul;86(7):3086-90.
45. Yalçın AU, Akpolat T. Kronik böbrek yetmezliği. İç: Akpolat T, editör. *Nefroloji el kitabı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2007.s.283-324.
46. Haznedaroğlu İC. Hemostaz mekanizmaları. *Türkiye klinikleri*. *J Int Med Sci* 2005, 1(2):1-5.
47. Goldman L. Hemorrhagic disorder: Abnormalities of platelet and vascular function. In: McMillan R, editor. *Cecil Medicine 23rd edition*. Philadelphia: Saunders, 2008. s.1289-1301.
48. Lippi G, Favaloro EJ, Franchini M, Guidi GC. Milestones and perspectives in coagulation and hemostasis. *Semin Thromb Hemost*. 2009 Feb;35(1):9-22. Epub 2009 Mar 23.

49. Lippi G, Franchini M, Guidi GC Diagnostic approach to inherited bleeding disorders. Clin Chem Lab Med. 2007;45(1):2-12.
50. Parise L.V., Smyth S.S., Collier B.S. Platelet morphology, biochemistry, and function. İç: Beutler E, editor. Williams Hematology sixth edition. North America: McGraw-Hill, 2001.s. 1375-1385.
51. Koca E, Haznedaroğlu İC, Büyükaşık Y. Trombosit aktivasyonu. Türk J Cardiol 2007; 10: 82-90.
52. Abrams CS, Leung L, Landaw SA. Platelet Biology. UpToDate [online]. http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=platelet/7540&selectedTitle=3%7E150&source=search_result [06/01/2010].
53. Hillman RS, Ault KA, Rinder HM. Klinik pratikte hematoloji. Trombosit Fonksiyon Bozuklukları . Ankara: Güneş Tıp Kitabevi;2009.s. 356-367.
54. Ferhanoğlu B. Hemostaz mekanizmaları. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp etkinlikleri Sempozyum dizisi 2003; 36(11):9-16.
55. Goldman L. Mechanism of hemostasis and thrombosis. İç: Schafer AI, editor. Cecil Medicine 23rd edition. Philadelphia: Saunders, 2008. s.1286-1289.
56. Akay OM. Demir eksikliği anemisi gelişen menoreajili kadınlarda konjenital veya edinsel trombosit fonksiyon bozukluklarının tam kan trombosit agregasyonu ile araştırılması. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir, 2002.
57. Wu KK, Hoak JC. A new method for the quantitative detection of platelet aggregates in patients with arterial insufficiency. Lancet. 1974;2(7886):924-6.
58. Bowry SK, Prentice CR, Courtney JM. A modification of the Wu and Hoak method for the determination of platelet aggregates and platelet adhesion. Thromb Haemost. 1985;53(3):381-5.
59. BORN, GVAgregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. Nature 1962;194:927.

60. Fijnheer R, Frijns CJ, Korteweg J, Rommes H, Peters JH, Sixma JJ, Nieuwenhuis HK. The origin of P-selectin as a circulating plasma protein. *Thromb Haemost.* 1997;77(6):1081-5.
61. Michelson AD, Barnard MR, Hechtman HB, MacGregor H, Connolly RJ, Loscalzo J, Valeri CR. In vivo tracking of platelets: circulating degranulated platelets rapidly lose surface P-selectin but continue to circulate and function. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93(21):11877-82.
62. Michelson AD. Flow cytometry: a clinical test of platelet function. *Blood.* 1996;87(12):4925-36.
63. Wagner DD. New links between inflammation and thrombosis. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol* 2005; 25; p.1321-1324.
64. Tedder TF. The selectins: vascular adhesion molecules. *FASEB J.* 1995 Jul;9(10):866-73.
65. Chong BH, Murray B. Plasma P-selectin is increased in thrombotic consumptive platelet disorders. *Blood.* 1994; 83(6):1535-41.
66. Blann AD, Nadar SK, Lip GY. The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2003; 24(24):2166-79.
67. Lind L, Jacobsson S, Palme´r M, Lithell H, Wengle B & Ljunghall S. Cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism: a 15-year follow-up of operated and unoperated cases. *Journal of Internal Medicine.* 1991; 230: 29–35.
68. Hedba`ck G, Ode´n A. Persistent disease after surgery for primary hyperparathyroidism: the long-term outcome. *European Journal of Endocrinology.* 2004; 150: 19–25.
69. Erem C, Kocak M, Nuhoglu I, Yilmaz M, Ucuncu O. Increased plasminogen activator inhibitor-1, decreased tissue factor pathway inhibitor, and unchanged thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels in patients with primary hyperparathyroidism. *European Journal of Endocrinology.* 2009; 160: 863–868.

70. Baer L, Neu HC. Intravascular clotting and acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med.* 1966; 64: 1062-1065
71. Mellgren J. Acute fatal hyperparathyroidism. *Acta path microbiol. Scand.* 1943; 20: 693-934
72. Pringle A, Smith EKM. Renal vein thrombosis in acute hyperparathyroidism. *Brit Med J.* 1964;2:675-676
73. Hilgard P. Experimental hypercalcemia and whole blood clotting. *J Clin Path.* 1973; 26: 616-619
74. Hilgard P, Schmitt W, Minne H, Zieger R. Acute hypercalcemia due to Walker carnosarcoma 256 in rat. *Horm Metab Res.* 1970;2:255-256
75. Erem C, Kocak M, Hacıhasanoğlu A, Yılmaz M, Sağlam F, Ersoz HO. Blood coagulation, fibrinolysis and lipid profile in patients with primary hyperparathyroidism: increased plasma factor VII and X activities and D-Dimer levels. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2008; 116: 619–624.
76. Chertok-Shacham E, Ishay A, Lavi I, Luboshitzky R. Biomarkers of hypercoagulability and inflammation in primary hyperparathyroidism. *Medical Science Monitor.* 2008; 14: 628–632.
77. Remuzzi G, Benigni A. Parathyroid hormone inhibits human platelet function. *Lancet.* 1981; 2(8259):1321-3.
78. Leithner C, Kovarik J, Sinzinger H, Woloszczuk W. Parathyroid hormone does not inhibit platelet aggregation. *Lancet.* 1984;1(8373):367-8.
79. Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T. The threshold of bone mineral density for vertebral fractures in female patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2005; 153(3):373-8.
80. Mosekilde L. Primary hyperparathyroidism and the skeleton. *Clin Endocrinol (Oxf).* Epub 2008 Jul;69(1):1-19.
81. Parisien M, Mellish RW, Silverberg SJ, Shane E, Lindsay R, Bilezikian JP, Dempster DW. Maintenance of cancellous bone connectivity in primary

- hyperparathyroidism: trabecular strut analysis. *J Bone Miner Res.* 1992 ;7(8):913-9.
82. Chow CC, Chan WB, Li JK, Chan NN, Chan MH, Ko GT, Lo KW, Cockram CS. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 ;88(2):581-7.
83. Cormier C, Souberbielle JC, Kahan A. Hyperparathyroidism and osteoporosis *Rev Med Interne.* 2004 ;25 Suppl 5:S560-7.
84. Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, Shane E, Siris E, Staron RB, McMahon DJ, Bilezikian JP. Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 ;80(3):729-34.
85. Singer FR, Eyre DR. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleve Clin J Med.* 2008 ;75(10):739-50.
86. Harris SS, Soteriades E, Dawson-Hughes B Secondary hyperparathyroidism and bone turnover in elderly blacks and whites *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 ; 86(8): 3801-4.
87. Detwiler TC, Charo IF, Feinman RD. Evidence that calcium regulates platelet function. *Thromb Haemost.* 1978; 40(2): 207-11.
88. Li ZL, Chen XM, Yang LC, Deng XL, Fu SH, Cai LL, Zhou Y, Chen J, Bai J, Cong YL. Effects of extracellular calcium concentration on platelets aggregation, coagulation indices and thromboelastography. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2010 ; 90(22): 1547-50.

KAYNAKLAR

1. Modarai B, Sawyer A, Ellis H. The glans of owen. Journal of the Royal Society of Medicine. 2004; 97: 494-495.
2. Eknoyan G. A history of the parathyroid glands. Am J Kidney Dis. 1995 Nov; 26(5) : 801-7.
3. Vermeulen A. The birth of endocrine pathology. Virchows Arch. 2010; 457:283-290.
4. Potts J. Parathyroid hormone: past and present. Journal of Endocrinology. 2005; 187: 311-325.
5. Delbridge L, Palazzo F. First Parathyroid Surgeon: Sir John Bland-Sutton and the Parathyroids. ANZ J. Surg. 2007; 77: 1058-1061.
6. Kleeman C, Levine B, Felsenfeld A. Fuller Albright: The Consummate Clinical Investigator. Clin J Am Soc Nephrol. 2009; 4: 1541-1546.
7. Livolsi V. Morphology of the parathyroid Glands. In: Becker K Editor. Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism Third Edition. Philadelphia USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2001.p.474-478.
8. Shoback D, Sellmeyer D, Bikle D. Metabolik Kemik Hastalıkları. İç: Gardner D , Shoback D editors. Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009.s.281-345.
9. Holick MF. Calcium, phosphorus, and bone metabolism: Calcium regulating hormones. In: Fauci SF et al editors. Harrison's principles of internal medicine. USA, Mc Graw Hill 1998, s 2214-2227.
10. Mayer GP, Hurst JG. Sigmoidal relationship between parathyroid hormone secretion rate and plasma calcium concentration in calves. Endocrinology. 1978; 10:1037-1042.

11. 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; 56:572-581.
12. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR editors. *Williams Textbook of Endocrinology.* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.p.1203-1268.
13. Mihai R, Farndon JR. Parathyroid disease and calcium metabolism. *Br J Anaesth.* 2000; 85: 29-43.
14. Cansu GB, Akalın A. Primer hiperparatiroidizm. *Osmangazi Tıp Dergisi.* 2008; 30(1):56-70.
15. Kearns AE, Thompson GB. Medical and surgical management of hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 87-91.
16. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, et al. A 10 year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999; 34: 1249–55.
17. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med.* 2005; 257: 6-17.
18. Aydın Y, Akbaba G, Berker D. Asemptomatik Primer Hiperparatiroidi Hastalarına Endokrinolojik Yaklaşım. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi.* 2009; 11(2): 43-46.
19. Christensson, T, Hellström, K, Wengle, B. Hypercalcemia and primary hyperparathyroidism. Prevalence in patients receiving thiazides as detected in a health screen. *Arch Intern Med* 1977; 137:1138.
20. Wermers, RA, Kearns, AE, Jenkins, GD, Melton LJ, 3rd. Incidence and clinical spectrum of thiazide-associated hypercalcemia. *Am J Med* 2007; 120:911.
21. Mallette, LE, Eichhorn, E. Effects of lithium carbonate on human calcium metabolism. *Arch Intern Med.* 1986; 146:770.

22. Mak, TW, Shek, CC, Chow, CC, et al. Effects of lithium therapy on bone mineral metabolism: a two-year prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3857.
23. Mallette, LE, Khouri, K, Zengotita, H, et al. Lithium treatment increases intact and midregion parathyroid hormone and parathyroid volume. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989; 68: 654.
24. Christiansen, P, Steiniche, T, Brixen, K, et al. Primary hyperparathyroidism: Biochemical markers and bone mineral density at multiple skeletal sites in Danish patients. *Bone*. 1997; 21: 93.
25. Uysal AR. Primer Hiperparatiroidizm ve Hiperkalsemi, Seconder Hiperparatiroidizm. İç: Erdoğan G. Editör. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. Ankara: MN Medikal & Nobel; 2005.s.295-302.
26. Mollerup, CL, Vestergaard, P, Frokjaer, VG, et al. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. *BMJ* 2002; 325:807.
27. Frokjaer VG, Mollerup CL. Primery hyperparathyroidism: renal calcium excretion in patients with and without renal Stone sisease before and after parathyroidectomy. *World J Surg*. 2002 May; 26(5):532-5.
28. Silverberg SJ. Cardiovascular disease in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85(10):3513-4.
29. Wills MR, Mcgowan GK. Plasma-chloride levels in hyperparathyroidism and other hypercalcaemic states. *Br Med J* 1964; 5391: 1153– 6.
30. Kim SJ, Shiba E, Maeda I, et al. Screening for primary hyperparathyroidism (PHPT) in clinic patients: differential diagnosis between PHPT and malignancy-associated hypercalcemia by routine blood tests. *Clin Chim Acta* 2001; 305: 35–40.
31. Mitlak B, Daly M, Potts J, Schoenfeld, Neer R. Asymtomatic Primary Hyperparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1991; 6(2) ; 103-110.

32. Solorzano CC, Carneiro-Pla DM, Irvin GL. Surgeon-performed ultrasonography as the initial and only localizing study in sporadic primary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg*. 2006;202(1):18-24.
33. Siperstein A, Berber E, Barbosa GF, Tsinberg M, Greene AB, Mitchell J, Milas M. SO Predicting the success of limited exploration for primary hyperparathyroidism using ultrasound, sestamibi, and intraoperative parathyroid hormone: analysis of 1158 cases. *Ann Surg*. 2008;248(3):420-8.
34. Pappu S, Donovan P, Cheng D, Udelsman R. Sestamibi scans are not all created equally. *Arch Surg*. 2005;140(4):383-6.
35. Nichols KJ, Tomas MB, Tronco GG, Rini JN, Kunjummen BD, Heller KS, Szynter LA, Palestro CJ. Preoperative parathyroid scintigraphic lesion localization: accuracy of various types of readings *Radiology*. 2008;248(1):221-32.
36. National Institutes of Health. Consensus development conference statement on primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 9–13.
37. Bilezikian JP, Potts Jr JT, Fuleihan Gel-H, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5353–61.
38. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Feb;94(2):335-9.
39. Geeta L, Orlo KC. Endokrin Cerrahi. In: Gardner D, Shoback D. Editors. Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009.s.911-931.
40. Mulder JE, Drenzer MK, Dawson-Hughes B. September 2010. Treatment of vitamin D deficient states. UpToDate [online]. http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=bone_dis/11247&selectedTitle=8%7E150&source=search_result [9/6/2010].

41. Reichel H, Deibert B, Geberth S, Schmidt-Gayk H, Ritz E. Frusemide therapy and intact parathyroid hormone plasma concentrations in chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant.* 1992;7(1):8-15.
42. Nakamura K, Ueno K, Nishiwaki T, Okuda Y, Saito T, Tsuchiya Y, Yamamoto M. Nutrition, mild hyperparathyroidism, and bone mineral density in young Japanese women. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1127–33.
43. Chandran M, Hoeck HC, Wong HC, Zhang RF, Dimai HP. Vitamin D status and its relationship with bone mineral density and parathyroid hormone in South-East Asian adults with low bone density. *Endocr Pract.* 2010;1: 1-24.
44. Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forette F, Baulieu EE. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(7):3086-90.
45. Yalçın AU, Akpolat T. Kronik böbrek yetmezliği. İç: Akpolat T, editör. *Nefroloji el kitabı.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2007.s.283-324.
46. Haznedaroğlu İC. Hemostaz mekanizmaları. *Türkiye klinikleri. J Int Med Sci* 2005, 1(2):1-5.
47. Goldman L. Hemorrhagic disorder: Abnormalities of platelet and vascular function. In: McMillan R, editor. *Cecil Medicine 23rd edition.* Philadelphia: Saunders, 2008. s.1289-1301.
48. Lippi G, Favaloro EJ, Franchini M, Guidi GC. Milestones and perspectives in coagulation and hemostasis. *Semin Thromb Hemost.* 2009; 35(1):9-22.
49. Lippi G, Franchini M, Guidi GC. Diagnostic approach to inherited bleeding disorders. *Clin Chem Lab Med.* 2007;45(1):2-12.
50. Parise LV, Smyth S., Collier B. Platelet morphology, biochemistry, and function. İç: Beutler E, editor. *Williams Hematology sixth edition.* North America: McGraw-Hill, 2001.s. 1375-1385.
51. Koca E, Haznedaroğlu İC, Büyükaşık Y. Trombosit aktivasyonu. *Türk J Cardiol* 2007; 10: 82-90.

52. Abrams CS, Leung L, Landaw SA. Platelet Biology. UpToDate [online]. http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=platelet/7540&selectedTitle=3%7E150&source=search_result [06/01/2010].
53. Hillman RS, Ault KA, Rinder HM. Klinik pratikte hematoloji. Trombosit Fonksiyon Bozuklukları . Ankara: Güneş Tıp Kitabevi;2009.s. 356-367.
54. Ferhanoğlu B. Hemostaz mekanizmaları. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp etkinlikleri Sempozyum dizisi 2003; 36(11):9-16.
55. Goldman L. Mechanism of hemostasis and thrombosis. İç: Schafer AI, editor. Cecil Medicine 23rd edition. Philadelphia: Saunders, 2008. s.1286-1289.
56. Akay OM. Demir eksikliği anemisi gelişen menorajili kadınlarda konjenital veya edinsel trombosit fonksiyon bozukluklarının tam kan trombosit agregasyonu ile araştırılması. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eskişehir, 2002.
57. Wu KK, Hoak JC. A new method for the quantitative detection of platelet aggregates in patients with arterial insufficiency. Lancet. 1974;2(7886):924-6.
58. Bowry SK, Prentice CR, Courtney JM. A modification of the Wu and Hoak method for the determination of platelet aggregates and platelet adhesion. Thromb Haemost. 1985;53(3):381-5.
59. Born GV. Agregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. Nature 1962;194:927.
60. Fijnheer R, Frijns CJ, Korteweg J, Rommes H, Peters JH, Sixma JJ, Nieuwenhuis HK. The origin of P-selectin as a circulating plasma protein. Thromb Haemost. 1997;77(6):1081-5.
61. Michelson AD, Barnard MR, Hechtman HB, MacGregor H, Connolly RJ, Loscalzo J, Valeri CR. In vivo tracking of platelets: circulating degranulated platelets rapidly lose surface P-selectin but continue to circulate and function. Proc Natl Acad Sci. 1996;93(21):11877-82.
62. Michelson AD. Flow cytometry: a clinical test of platelet function. Blood. 1996;87(12):4925-36.

63. Wagner DD, New links between inflammation and thrombosis. *Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol* 2005; 25; p.1321-1324.
64. Tedder TF. The selectins: vascular adhesion molecules. *FASEB J.* 1995 Jul;9(10):866-73.
65. Chong BH, Murray B. Plasma P-selectin is increased in thrombotic consumptive platelet disorders. *Blood.* 1994; 83(6):1535-41.
66. Blann AD, Nadar SK, Lip GY. The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2003; 24(24):2166-79.
67. Jilma B, Fasching P, Ruthner C, et al. Elevated circulating P-selectin in insulin dependent diabetes mellitus. *Thromb Haemost.* 1996;76:328-332.
68. Lind L, Jacobsson S, Palme´r M, Lithell H, Wengle B & Ljunghall S. Cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism: a 15-year follow-up of operated and unoperated cases. *Journal of Internal Medicine.* 1991; 230: 29–35.
69. Hedbaˆck G, Ode´n A. Persistent disease after surgery for primary hyperparathyroidism: the long-term outcome. *European Journal of Endocrinology.* 2004; 150: 19–25.
70. Erem C, Kocak M, Nuhoglu I, Yilmaz M, Ucuncu O. Increased plasminogen activator inhibitor-1, decreased tissue factor pathway inhibitor, and unchanged thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels in patients with primary hyperparathyroidism. *European Journal of Endocrinology.* 2009; 160: 863–868.
71. Baer L, Neu HC. Intravascular clotting and acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med.* 1966; 64: 1062-1065
72. Mellgren J. Acute fatal hyperparathyroidism. *Acta path microbiol. Scand.* 1943; 20: 693-934
73. Pringle A, Smith EKM. Renal vein thrombosis in acute hyperparathyroidism. *Brit Med J.* 1964;2:675-676
74. Hilgard P. Experimental hypercalcemia and whole blood clotting. *J Clin Path.* 1973; 26: 616-619

75. Hilgard P, Schmitt W, Minne H, Zieger R. Acute hypercalcemia due to Walker carnosarcoma 256 in rat. *Horm Metab Res.* 1970;2:255-256
76. Erem C, Kocak M, Hacıhasanoğlu A, Yılmaz M, Sağlam F, Ersoz HO. Blood coagulation, fibrinolysis and lipid profile in patients with primary hyperparathyroidism: increased plasma factor VII and X activities and D-Dimer levels. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2008; 116: 619–624.
77. Chertok-Shacham E, Ishay A, Lavi I, Luboshitzky R. Biomarkers of hypercoagulability and inflammation in primary hyperparathyroidism. *Medical Science Monitor.* 2008; 14: 628–632.
78. Remuzzi G, Benigni A. Parathyroid hormone inhibits human platelet function. *Lancet.* 1981; 2(8259):1321-3.
79. Leithner C, Kovarik J, Sinzinger H, Woloszczuk W. Parathyroid hormone does not inhibit platelet aggregation. *Lancet.* 1984;1(8373):367-8.
80. Kaji H, Yamauchi M, Chihara K, Sugimoto T. The threshold of bone mineral density for vertebral fractures in female patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2005; 153(3):373-8.
81. Mosekilde L. Primary hyperparathyroidism and the skeleton. *Clin Endocrinol (Oxf).* Epub 2008 Jul;69(1):1-19.
82. Parisien M, Mellish RW, Silverberg SJ, Shane E, Lindsay R, Bilezikian JP, Dempster DW. Maintenance of cancellous bone connectivity in primary hyperparathyroidism: trabecular strut analysis. *J Bone Miner Res.* 1992 ;7(8):913-9.
83. Chow CC, Chan WB, Li JK, Chan NN, Chan MH, Ko GT, Lo KW, Cockram CS. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 ;88(2):581-7.
84. Cormier C, Souberbielle JC, Kahan A. Hyperparathyroidism and osteoporosis. *Rev Med Interne.* 2004 ;25 Suppl 5:S560-7.

85. Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP, Shane E, Siris E, Staron RB, McMahon DJ, Bilezikian JP. Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995 ;80(3):729-34.
86. Singer FR, Eyre DR. Using biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Cleve Clin J Med.* 2008 ;75(10):739-50.
87. Harris SS, Soteriades E, Dawson-Hughes B Secondary hyperparathyroidism and bone turnover in elderly blacks and whites *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 ; 86(8): 3801-4.
88. Detwiler TC, Charo IF, Feinman RD. Evidence that calcium regulates platelet function. *Thromb Haemost.* 1978; 40(2): 207-11.
89. Li ZL, Chen XM, Yang LC, Deng XL, Fu SH, Cai LL, Zhou Y, Chen J, Bai J, Cong YL. Effects of extracellular calcium concentration on platelets aggregation, coagulation indices and thromboelastography. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2010 ; 90(22): 1547-50.

