

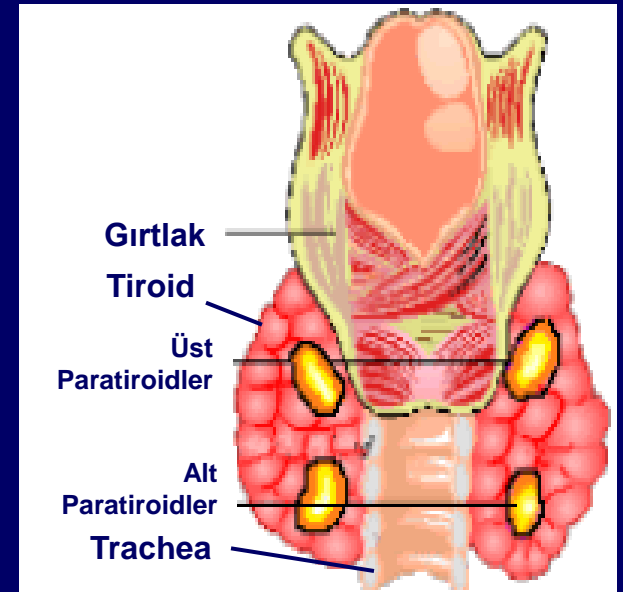

Paratiroid Bez Hastalıkları Fizyopatolojisi

(Ca/P Dengesi ve Bozuklukları)

Prof. Dr. Arif ALTINTAŞ

Paratiroid Bezler

- Paratiroid bezleri bir çok hayvan türünde tiroid bezinin yanında iki çift bez olarak bulunur.
 - İnsanda her biri 50 mg kadar
 - Ebatları : 3-10 mm x 2-6 mm x 1-4 mm
- Yaşam için gereklidir
- Bu bezler PTH salgılar ve 1,25 (OH)₂ CC ve Kalsitonin ile birlikte hücre dışı sıvılarda Ca iyon düzeyini korumaya hizmet eder.
- Oldukça damarsal bir yapıdadır



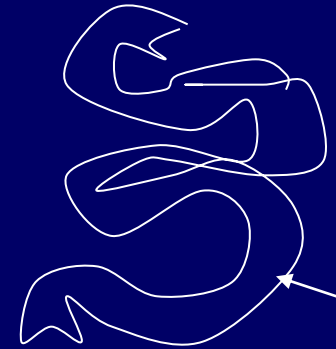
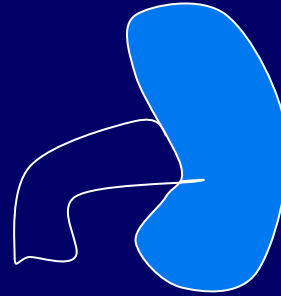
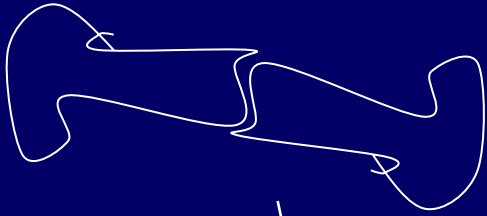


PTH

Osteoklastik aktivite
artışı

Böbrek Ca tutulumu

Bağırsak emilimi
artışı



KAN

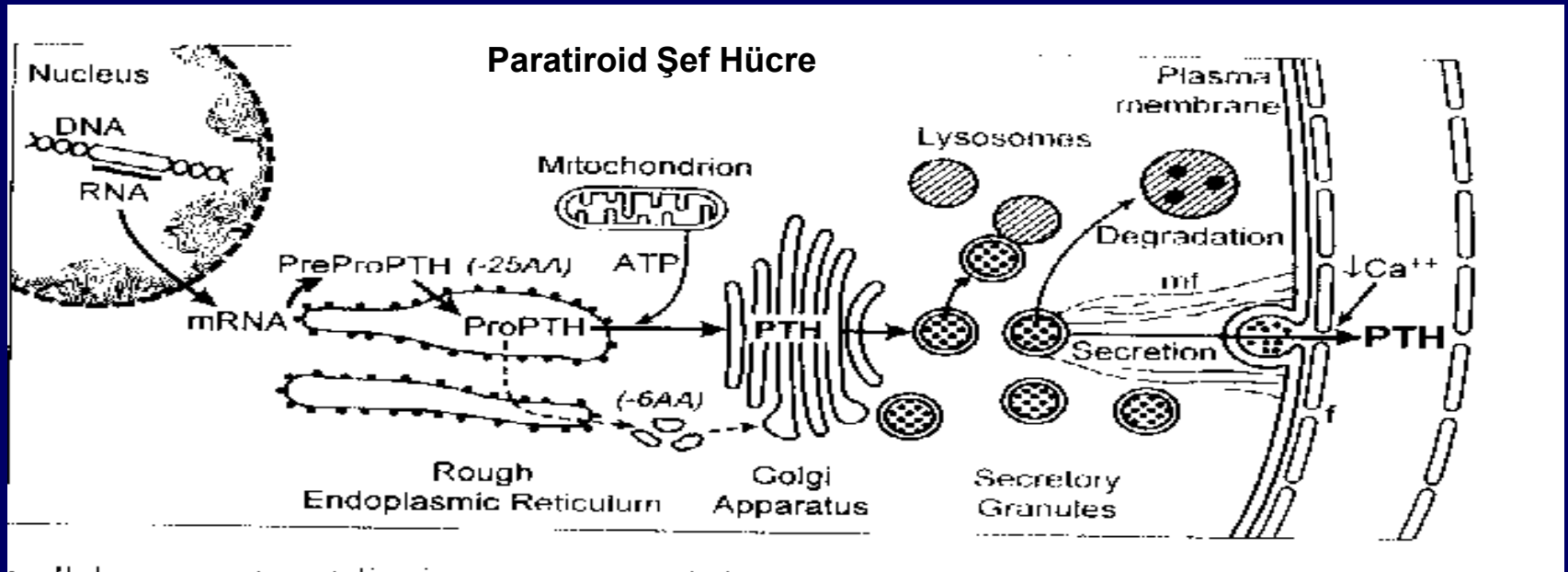
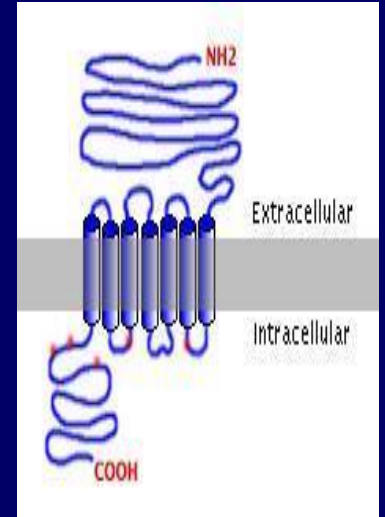
Ca

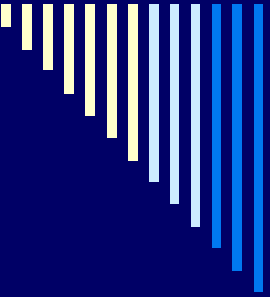
Ca

Ca

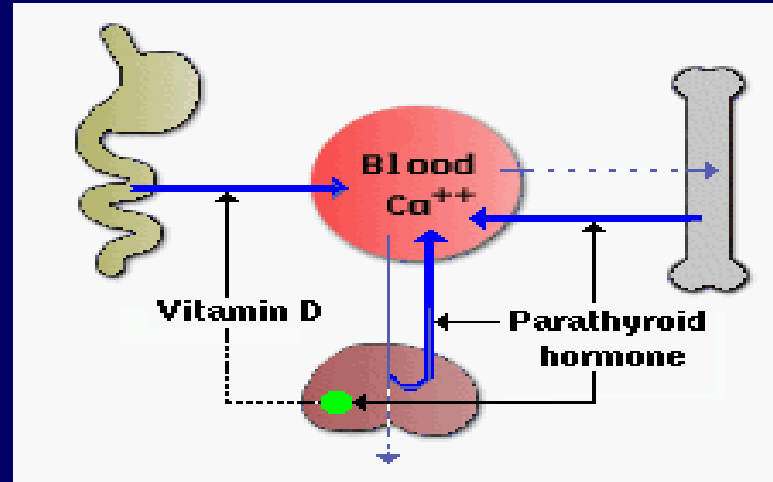
Diyet

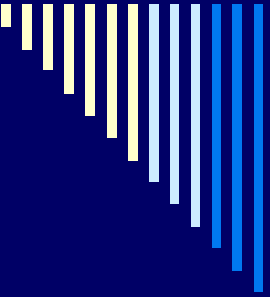
- Parathormon (**PTH**) 84 amino asitten oluşan bir polipeptiddir (sığır, insan, domuz, tavuk).
- **PTH**; Pro PTH'dan köken alır (öncül polipeptid, bu da Pre-Pro-PTH'dan koparılır).



- 
- Bu bileşiklerin bir karışımı dolaşımdadır. Fakat sadece PTH biyolojik olarak aktiftir ve dakikalarla ifade edilen bir yarı ömrü vardır.
 - Böbrek diğer bileşikleri temizler (yarı ömürleri saatlerle günler arasında değişir).
 - PTH'nın erken tayinleri C- terminalde ve orta molekül dizilerinde inaktif moleküllerle interferansı ile ilgili olarak hatalı ölçümler verir.
 - İki taraflı immunoradyometrik ya da N-terminal RIA tekniği referans alan yeni tayinler hayvan serumlarında intakt PTH ölçümleri için uygundur.
 - PTH salınımı kan Ca düzeyleri ile düzenlenir

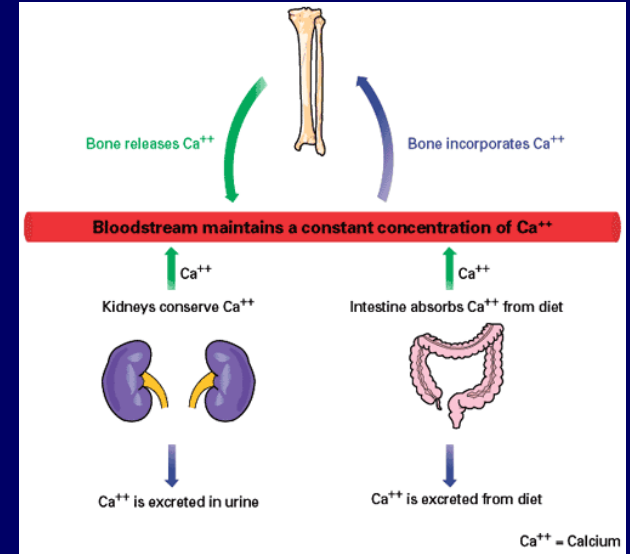
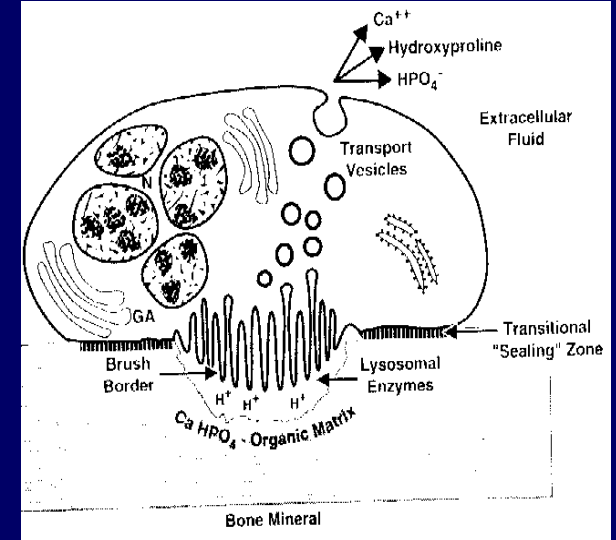
- Serum PTH konsantrasyonunun hiperkalsemiye uyumlu olarak artış göstermesi normal değildir ve **primer hiperparatiroidizm** göstergesidir.
- Hipokalsemi ile birlikte PTH düzeyinde düşüş de, **primer hipoparatiroidizm** ile bağdaşır.
- Böbrek yetmezlikli ve hiperkalsemili köpekte serum PTH değerinin ölçümü böbrek ya da paratiroid bezle ilgili primer bozukluk olduğunu ayırt etmede yararlanılır.



- 
- Malignant durumun neden olduğu hiperkalsemi ile birlikteliğinde serum PTH d¼zeyi genellikle normaldir ya da azalmıştır.
 - Bu t¼r paraneoplastik bozukluklarda bunlar hiperkalsemiye neden olan PTH benzeri biyokimyasal taklitlerdir.
 - İnterleukin 1 (IL-1) ve t¼m¼r nekroz fakt¼r (TNF) gibi sitokinlere ek olarak bunlar PTH ilişkili protein (PTHrP) şeklinde tanıtılan bir fakt¼rd¼r ki bu protein h¼moral hiperkalsemili ve malignansili insanlarda ve lenfomalı ve apokrin bez adenokorsinoması bulunan k¼peklerde tespit edilmiş ve tanıtılmıştır.

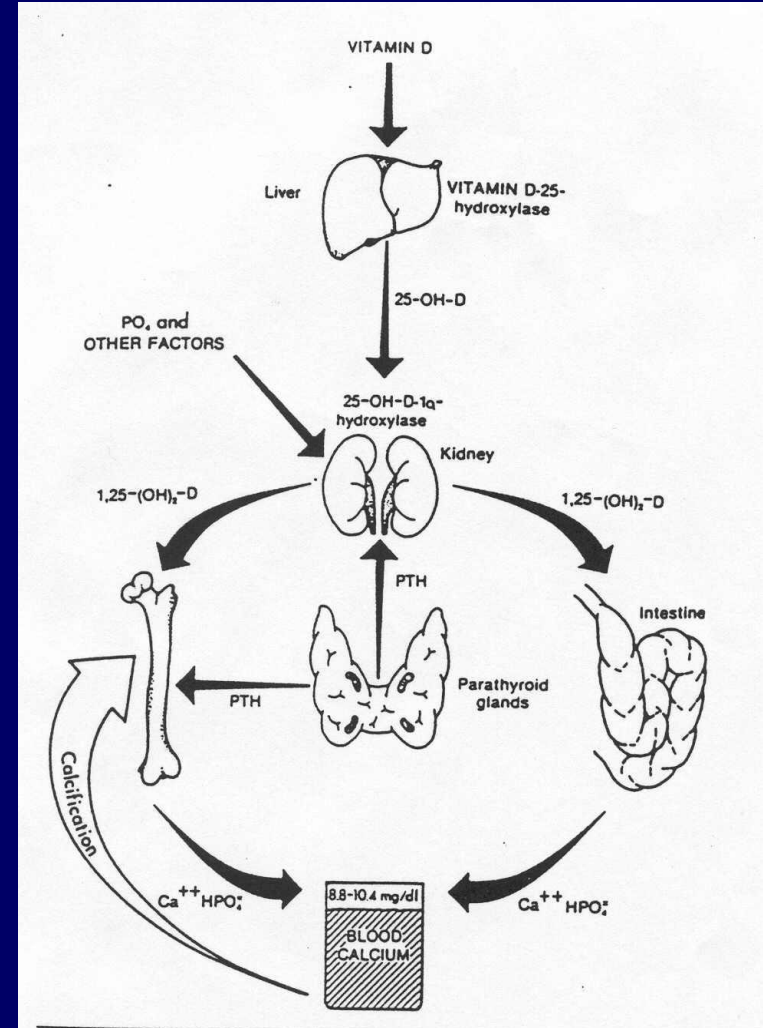
PTH-Görevleri

- Kan Ca düzeyini artırır, P düzeyini düşürür
 - İdrar fosfor atılımını hızlandırır (tubuler geri Emilimi düşürerek)
 - Ca tubuler geri Emilimini artırır.
- İskelet yeni model oluşturma hızını ve kemik rezorpsiyon hızını artırır.
- Kemik yüzeyinde osteoklast sayısını ve osteoliz hızını artırır.
- Hidroksiprolin'in idrar atılımını artırır.
- Hedef hücrelerde adenilat siklazı aktive eder.
- Vit D aktif metabolitlerinin aktifleşmelerini hızlandırır.



□ **PTH**, 1.25 (OH)₂ CC un böbrek sentezini uyarır. Diyet kolekalsiferol (Vit D3) en önemli kaynaktır. Bu karaciğer tarafından 25 hidroksikolekalsiferole dönüştürülür ve sonuçta böbrek proksimal tubuluslarında 1.25-dihidroksi kolekalsiferole çevrilir. Üretim negatif geri-besleme ile kontrol edilir.

- Hipokalsemi PTH salınımını indükler.
- Kalsitonin hiperkalsemiye cevap olarak tiroid bezi C-hücrelerince üretilir ve salınır.
- Kalsitonin farmakolojik olarak güçlü bir Ca regülatörüdür. Kanda Ca ve P düşüşüne neden olur.
 - **Ca böbrek akıbeti**: Normal olarak süzölmüş Ca'un % 98 geri emilir.
 - **Kemik-Ca dengesi**: Hücre zarında Ca⁺⁺'na duyarlı reseptörler vardır.





Paratiroid Hastalıkları

1. Benin adenoma

Parathyroid adenomaları (PA) monoclonal ya da oligoklonal neoplazmalar olarak dikkate alınır

- a. Relatif olarak ortaktır
- b. Genellikle hiperparatiroidizmin sonucudur

2. Paratiroid kanserleri ender görülür

3. Cerrahi kesip çıkarma işlemi

(paratiroidektomi) tedavinin >%90'ını oluşturur

Paratiroid Hastalıkları

Hastalıklara bağılı olarak PTH salgılanması azalabilir ya da artabilir

- **Hipoparatiroidizm (azalış)**
 - Cerrahi müdahale ile bezin çıkarılması (paratiroidektomi) durumunda
 - Köpeklerde en ağır seyreder, güvercinler ve ördekler de duyarlıdır.
 - Kongenital (doğuştan) hipoparatiroidizm
 - Terrier köpeklerde sık gözlenir
- **Hiperparatiroidizm (artış)**
 - Başlıca et yiyenlerde gözlenir.
 - Primer hiperparatiroidizm nadiren yaşlı köpeklerde ve kedilerde bezin adenomasında ya da karsinomasında gözlenir
 - PTH benzeri bir maddenin (örneğin PTHrP) üretiminden kaynaklanan hiperparatiroidizm (köpeklerde lenfosarkoma, karsinoma, lenfojenik lösemi).
 - Besinsel kaynaklı sekonder hiperparatiroidizm
 - Böbrek bozukluğu olan kedi ve köpeklerde gözlenen sekonder hiperparatiroidizm



Hipoparatiroidizm

PTH salınımında düşüş sendromu

Hipokalsemi ve hiperfosfate mi ile sonuçlanır:

- **Primer** (konjenital)
 - Ender görülür
 - İzole bir sendrom
 - Anaya ait hiperparatiroidizm fetal paratiroid hipoplazisi ile sonuçlanabilir
- **Sekonder** (kazanılmış)
 - Daha çok iatrojenik (tiroid, paratiroid, ya da karotid cerrahisi..)
 - Idiopatik
 - Genellikle diğer otoimmün bozukluklar ile birlikte dir (primer adrenal yetersizlik, Hashimoto, pernisiyöz anemi....)
 - Metastatik karsinoma
 - İnfiltratif bozukluklar (sarkoidozis, Wilson hastalığı, hemokromatozis)
 - Hipo/hipermagnezemi
 - İlaçlar: kemoterapi, cimetidine
 - Sepsis, pankreatitis, yanıklar

Hipoparatiroidizm

- Terrier köpeklerde sık görülür
- Klinik olarak tetani ve nöromusküler uyarımlarda artış sonucu oluşabilir.
- Kemik rezorpsiyonu azalır ve kan Ca düzeyi düşer (çünkü PTH yetersiz).
- Fosfor yükselir (böbrek geriemiimi artar).
- Hayvanlarda hipokalsemik sendromlar- **sütçü ineklerde doğum felci.**
- **Paratiroid bezi çıkarılması**
Köpeklerde ağır seyreder. Ördekler ve güvercinler de duyarlıdır.



Klinik Belirtiler

- PTH yetersizliği hipokalsemi ile sonuçlanır
- Etkiler damlanın hızı ve şiddeti ile ilgilidir
- Nöromusküler belirtiler:
 - Paresteziler (perioral, fingertips)
 - Kas güçsüzlükleri ve kramplar, fasikülasyonlar
 - Tetani
- Merkezi sinir sistemi belirtileri
 - Depresyon
 - Irritabilite
 - Konfüzyon
 - Fokal ya da yaygın haciz
- Kalp-dolaşım sistemi
 - Düşük miyokardiyal kontraktilite
 - Bradikardi
 - Hipotansiyon
 - CHF
- Kalp-dolaşım sistemi belirtiler özellikle kalp hastalarında ya da digoxin veya diüretiklerin uygulamasında görülür
- ECG: uzamış QT
- Laringeal ya da bronkospazm (ender)

Hipokalsemilerin ayırımı

- **Vitamin D yetersizliği**
 - Konjenital raşitizm
 - Malnutrisyon
 - Malabsorption
 - Karaciğer hastalığı
 - Böbrek hastalığı
 - Akut ya da kronik BY
 - Nefrotik sendrom
 - Hipomagnezemi
 - Sepsis
 - Antikonvülzanlar
(phenytoin, primidone)
- **Psödohipoparatiroidizm**
 - PTH dirençliliği
- **Ca kelasyon**
 - Hiperfosfatemi
 - Sitrat
 - Serbest yağ asitleri
 - Alkalozis
 - Flor zehirlenmesi

İncelemeler

□ Toplam serum Ca düzeyi ölçümü

(Hipokalsemi)

■ İyonize Ca fizyolojik olarak aktiftir.

□ İyonize Ca düzeylerinde %3-8 artışı pH da 0.1 artışa neden olur

□ Albumin düzeylerinde 10 g/L lık bir düşüş iyonize Ca değerlerinde 0.2 kez artışa neden olur

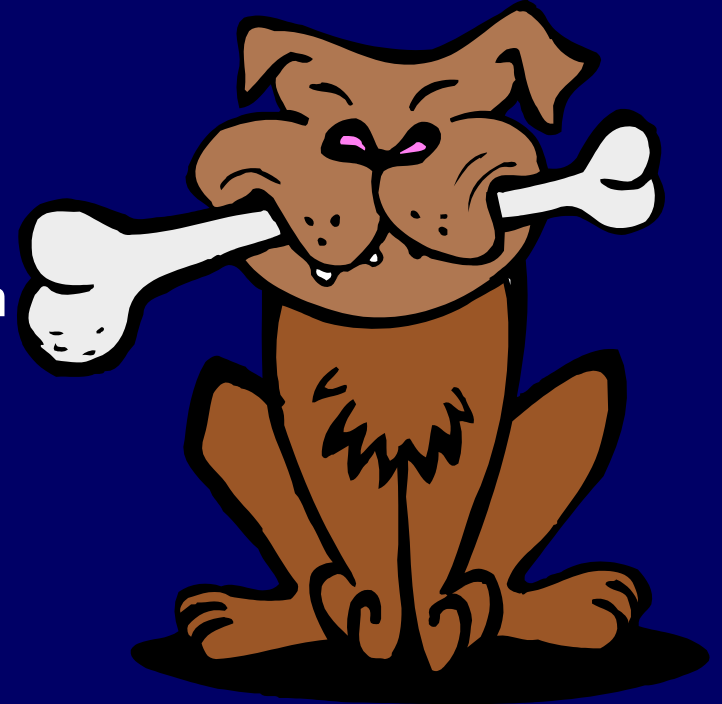
■ Serum Pi düzeyi ölçümü (Hiperfosfatemi)

□ Hipokalsemi ile benzer belirtiler sergiler

□ Hipokalsemi tedavisiyle doğrudan sağaltılır

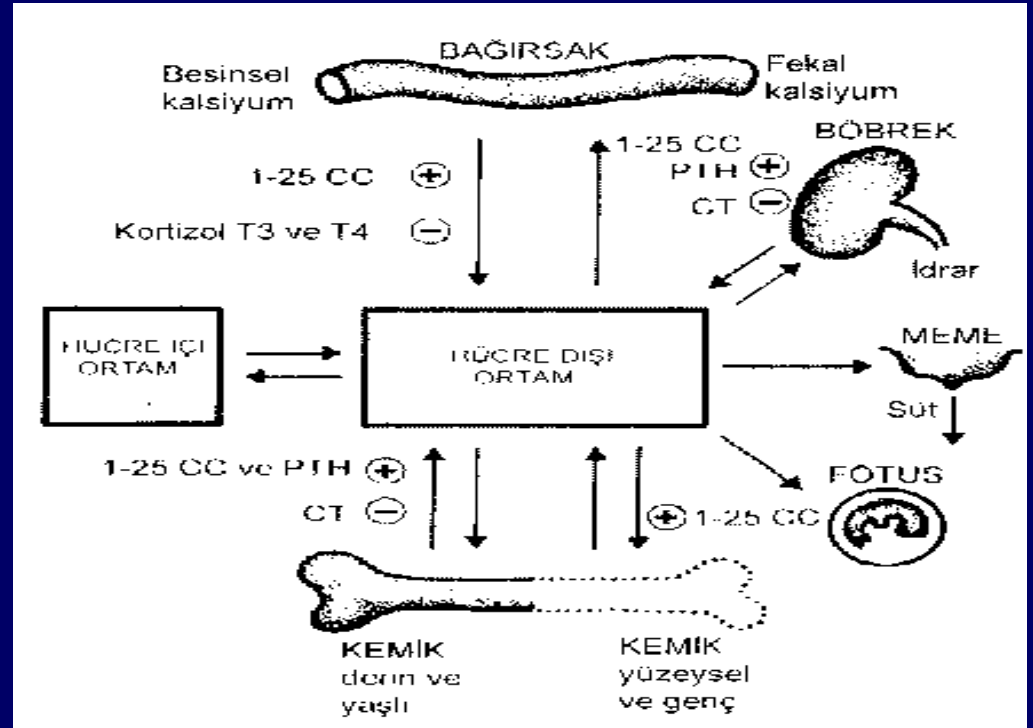
İyonize kalsiyum (Ca⁺⁺)-Görev

- Kemik ve dişlerin teşekkülü,
- Sinir impulslarının normal iletimi,
- Nöro-müskuler uyarılabilirlik
- Normal kas kasılması (=kalp kasının aktivitesi)
- Kapiller ve hücre membranların geçirgenliği
- Kanın ve sütün pıhtılaşması
- Çok sayıda enzim aktivitesi (Labfermentin kazeini çöktürmesinde, lipaz ve tripsinojenin aktivitesinde).
- Hormon salgılanması ve
- Hücre adezyonu

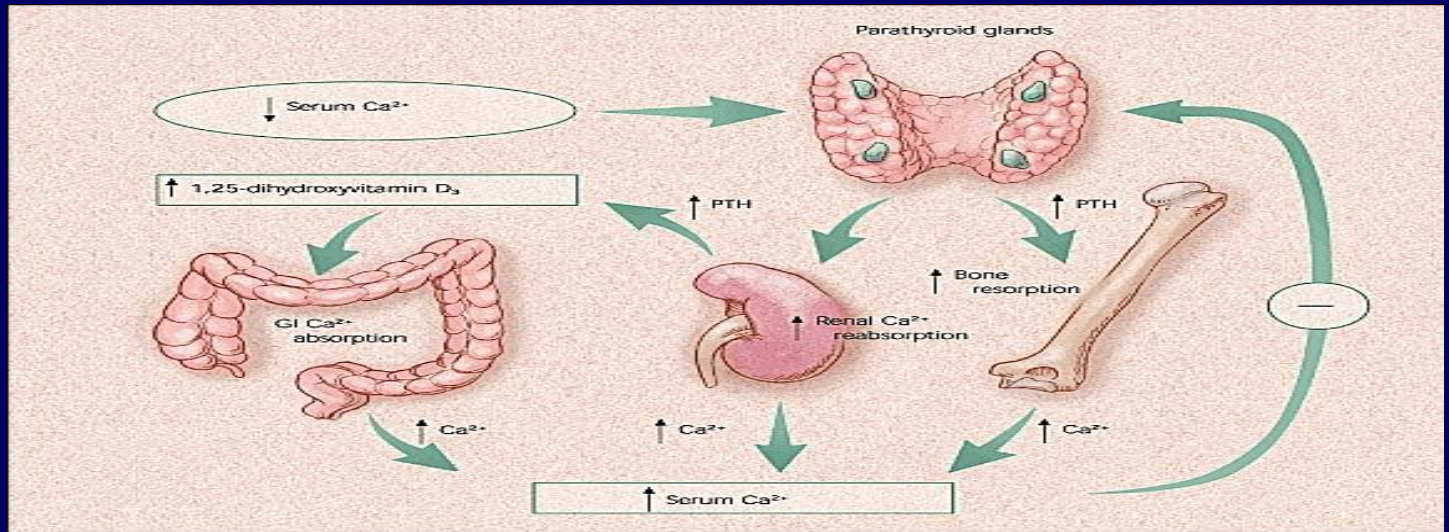


Kan Kalsiyum düzeyi (kalsemi)

- Kalsemi biyolojik değerde bir sabite olup, plazma kalsiyum homeostozisi başlıca parathormon (PTH), kalsitonin (CT) ve Vit D'nin aktif metabolitlerinden (**1,25-(OH)₂-CC**) oluşan bir hormonal sistemle sağlanır.
- Bu regülatör sistem plazma ile başlıca 3 anahtar organ (kemik, bağırsak, böbrek) arasında Ca alış-verişini düzenler.
- Vücutta anormal Ca düzeyleri patolojik etkilerle birlikte dir.
- Hayati organların ve diğer yumuşak doku mineralizasyonu, riketsia, osteoporozis ve süt ineklerinde doğum felci ve köpekde pörpral tetani



- Cinsiyet hormonları, glikokortikoidler (kortizol), tiroksin, GH, glukagon ve diğer bazı etkenler de dolaylı olarak regülasyonu etkileyebilirler.
- Kortizol ve tiroid hormonları (T3 ve T4) bağırsaklardan Ca emilimini inhibe ederler.
- Östrojenler ve GS (STH) ise böbrek hidroksilazını uyararak (Ca emilimini hızlandırarak) etki ederler.
- Gerek PTH ve gerekse CT salgılanma hızı doğrudan kalsemi ile ilişkilidir





Hiperparatiroidizm

- Metabolik bir bozukluktur. Paratiroid bezi patolojik olarak aşırı miktarda PTH salgılar. Bu da mineral dengesini ve/veya iskelet homeostazisini bozar. Yaygın fibröz osteodistrofinin (osteitis fibroza) iskelet lezyonları kemik rezorpsiyonunda artış, radyografik dansitede düşüş ve kapanmamış kırıklar ile tanınır.
- Aşırı PTH salgılanması hiperkalsemi ve hipofosfatemi ile sonuçlanır
- **Primer hiperparatiroidizm**
Bezin fonksiyonel lezyonları normal üstü PTH yapımına neden olur.
 - Hiperkalseminin ne önemli nedeni (olguların % 25-50'si)
 - PTH-salgılatan adenoma (%80)
 - Paratiroid hiperplazisi (%15)
 - Paratiroid karsinoma (%5)

Sekonder hiperparatiroidizm

- **Böbrek formu:** KBY'nin komplikasyonu olarak gelişebilir. Metabolik bir hastalıktır.
 - PTH salgılanma hızında artış ile karakterizedir.
 - Köpeklerde sık rastlanır.
 - Kedilerde ve diğer hayvanlarda da gözlenir.
 - Hiperplastik paratiroid bezlerince PTH salgılanması kan Ca düzeylerindeki dalgalanmadan sorumludur. Özellikle yaşlı köpeklerde
 - KBY sekonder böbrek hiperparatiroidizmin patogenezi karmaşıktır, fakat bu hastalıkta 1.25 (OH)₂ ÇC'un önemli rol oynadığı ortaya konmuştur.
 - Köpeklerde (KBY ve normal) serum kreatinin düzeyleri ile PTH serum düzeyleri arasında pozitif ilişki vardır.
- **Besinsel formu:** Besinsel dengesizlikle ilgili olarak gelişir. Mineral homeostazis de bir bozukluk düzenleme mekanizmasında bozukluğa ve PTH salınımında artışa yol açar.
 - Diyet mineral dengesizliği (düşük Ca ve yüksek P içeriği ve yetersiz Vit D desteği)

Hiperparatiroidizm

□ Fizyopatoloji

- Böbrek Vit D sentezinde bozukluk bağırsak Ca emiliminde düşüş ile sonuçlanır
- Sekonder olarak Ca seviyesini normale getirmek üzere PTH salgılanmasındaki artış — kemik rezorpsiyonu ile sonuçlanır.
- Yüksek fosfat düzeyleri serum Ca düzeylerini düşürür ve yumuşak dokuda ve kemikte Ca-fosfat birikimini uyarır.
- Vit D normal olarak PTH salgılanmasını baskılar, yetersizlik durumunda hipokalsemi ve hiperfosfatemi şeklinde sonuçlanır

□ Metabolik belirtiler:

- Hiperkalsemi
- Hipofosfatemi
- Hiperkloremik metabolik asidozis

Hiperkalsemilerin Klinik Akibeti

□ Hiperparatiroid kemik hastalığı (Osteitis Fibrosa Cystica)

- kistik kemik lezyonları,
- yüksek PTH ve aşırı kemik rezorpsiyonu,
- kemik ağrıları, kırıklar ve osteoporoz

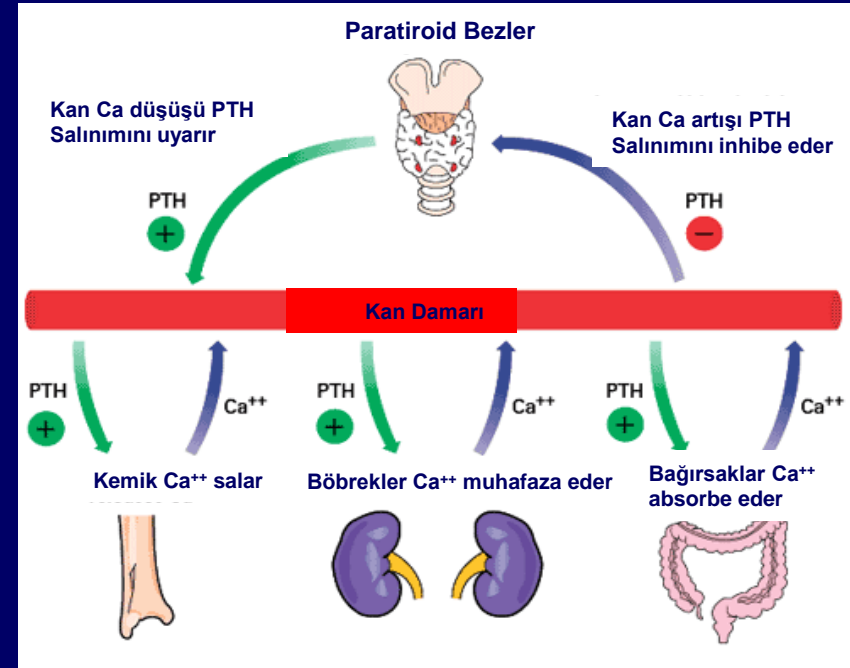
□ Böbrek hastalığı

- Tubullerde Ca geri emiliminde düşüştüen meydana gelir
- %15 Ca-okzalat taşları gelişir
- Böbrek fonksiyonlarında kayıp görülebilir
- Kronik hiperkalsemi böbreğin konsantre etme yeteneğinde düşüşe neden olur:
(=poliüri ve polidipsi)



Hiperkalsemi

- Primer hiperparatiroidizm en büyük nedendir
- “Kemikler, taşlar, psişik durumlar, ve abdominal iniltler” gözlenebilir
- Belirtilerin şiddeti Ca düzeyine ve artışın hızına bağlıdır
- Merkezi sinir sistemi:
 - Ca artışı sinirsel kondüksiyon düşüşüne merkezi sinir sistemi depresyonuna neden olur.



Hiperkalsemi'lerin Ayırımı

□ Malignansi

- Akciğer
- Meme
- Böbrek
- Myeloma
- Lösemi

□ Endokrin Bozukluklar

- Primer hiperparatiroidizm
- Hipertiroidizm
- Pheochromocytoma
- Böbreküstü bezi Yetmezliği
- Akromegali

□ İlaçlar

- Hipervitaminoz A ve D
- Thiazide'ler
- Lityum

□ Granüloamatöz hastalık

- Sarkoidozis
- Tuberkülozis
- Histoplazmozis

□ Misellanöz

- Paget Hastalığı
- Post-renal transplant
- Fosfat kaybı sendromu



Kanser ilişkili hiperkalsemiler

- Hiperkalsemi hayvanları etkileyen ortak bir bozukluktur ve bazı nedenleri vardır. Hayvanlarda ve insanlarda hiperkalsemilerin ortak nedeni kanser-ilişkili hiperkalsemilerdir.
 - Neoplazmaların neden olduğu serum Ca artışının 3 mekanizması var.
 - Malignansinin hormonal hiperkalsemisi
 - Tümören kemiğe metastazı sonucu hiperkalsemi
 - Hematolojik malignansiler.
- PTH benzeri madde üretiminden kaynaklanan hiperparatiroidizm.
 - Köpeklerde lenfosarkoma, karsinoma, lenfojenik lösemi
 - IL-1 ; TNF-alfa ve PTH ilişkili protein (**PTHrP**).

Klinik Görünüm

- **Belirtiler:**
 - Güçsüzlük, yorgunluk
 - Koma
 - Depresyon, psikozis
 - Hipotoni
- **Kalp-Dolaşım Sistemi:**
 - Hipotansiyon sekonder olarak dehidratasyon
 - hiperkalsemili vasküler tonus artışı normal BP ye dönüşebilir
 - ECG: sinus bradikardi, AV blok, kısa QT, uzamış PR ve QRS, nadiren kalp durması
 - Digoxin toksisitesi
- **Mide-Bağırsak Sistemi:**
 - Anorexia
 - Bulantı, kusma
 - Ileus, konstipasyon (düz kas tonusunda düşüş ile ilgili)
 - Mide HCl salgılanmasında artış: **ülserler**
 - Pankreatik enzim salgılanmasında artış: **pankreatitis**
- **Böbrek:**
 - Sıvı ve elektrolitlerin tubuler geri emiliminde bozukluk poliüri ile sonlanır
 - Damar içi hacim kontraksiyon= GFR düşüşü = Ca atılımında bozukluk
 - Böbrek yetersizliği

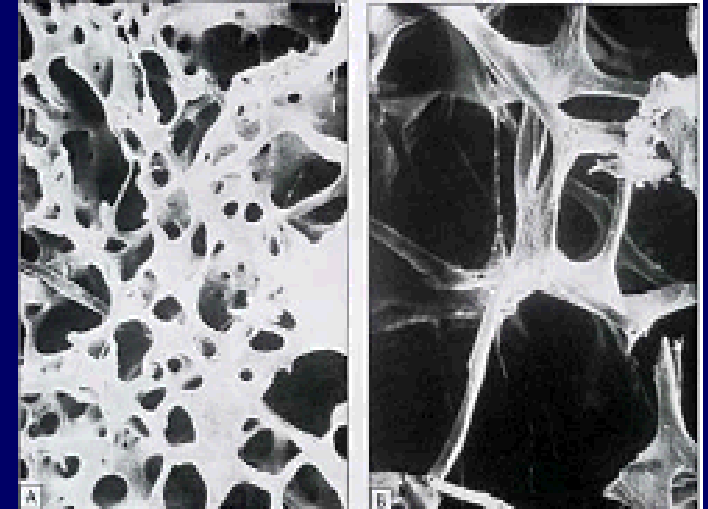


Hipofosfatemî

- Primer hiperparatiroidizm ile birlikte görülebilir
- Belirtiler ATP üretim kaybından ve enerji metabolizmasının yetersizliğinden kaynaklanır
- Tüm organ sistemleri etkiler
- Solunum yetersizliği solunum kas güçsüzlüğü ile ilişkilidir
- Hipotansiyon ve düşük kalp kasılabilirliği düz kas ve kalp kası damarsal güçsüzlüğü ile ilişkilidir.
- Şiddetli ise (<0.32 mmol/L), damar içi K-fosfat ile tedavi gerekir (genellikle hipokalemi şeklindedir).

Hipofosfatemide Klinik Belirtileri

- Gençlerde Raşitizm
- Yetişkinlerde Osteoporoz
- İştah kaybı
- Beslenme bozuklukları
- Yumurta veriminde düşüş
- Vit A ve D yararlanımında düşüş



Paratiroid Hastalıklarının Genel Belirtileri

- Enerji kaybı
- Depresyon
- Osteoporosis ve Osteopenia
- Mide asidi reflusu
- Sex yönetiminde düşüş
- Böbrek taşları
- Yüksek kan basıncı
- Tekrarlayan Baş ağrıları
- Kalp Palpasyonları (aritmiler)
 - Tipik olarak atrial aritmiler





Tanı

1. Serum Ca düzeyi
2. Serum PTH düzeyi
3. Diğer:
 - Albumin
 - Fosfor
 - BUN/Cr
 - 24-saatlik idrarda Ca
 - Kemik Mineral Dansitesi

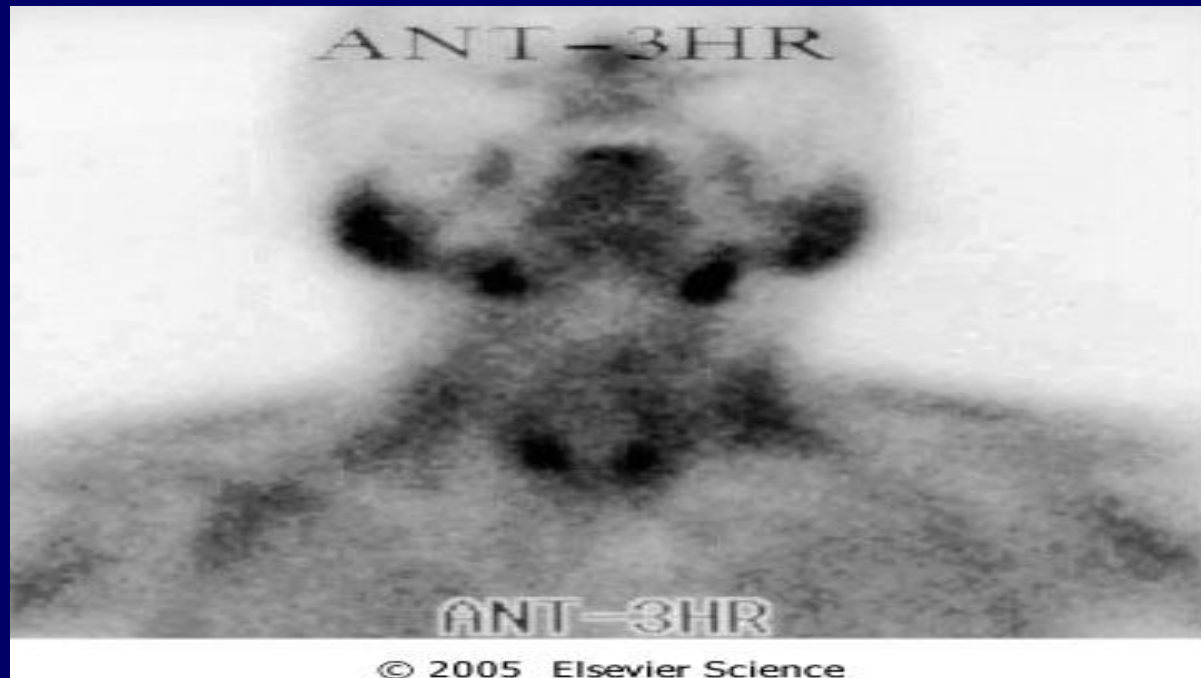
Yerleşim Çalışmaları

- **Noninvasive preoperatif metodlar**
 1. Ultrasonography
 2. Radioiodine ya da technetium thyroid scan
 3. Thallium-technetium scintigraphy
 4. Technetium-99m sestamibi scintigraphy
 5. Computed tomography scan
 6. Magnetic resonance imaging (MRI)
- **İnvasive preoperatif metodlar**
 1. Fine-needle aspiration
 2. Selective arteriography or digital subtraction angiography
 3. PTH tayini için venöz kan örneği alımı
 4. Selenium-ethionin'in arteriyal injeksiyonu
- **İntraoperatif Metodlar**
 1. Intraoperative ultrasonography
 2. Toluidine blue or methylene blue
 3. Urinary adenosine monophosphate
 4. Quick parathyroid hormone intraoperative

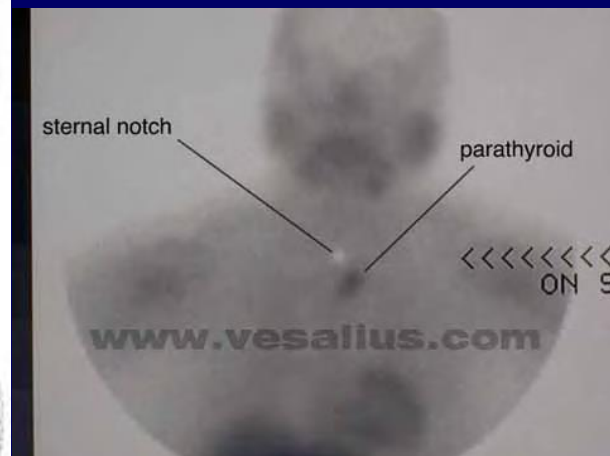
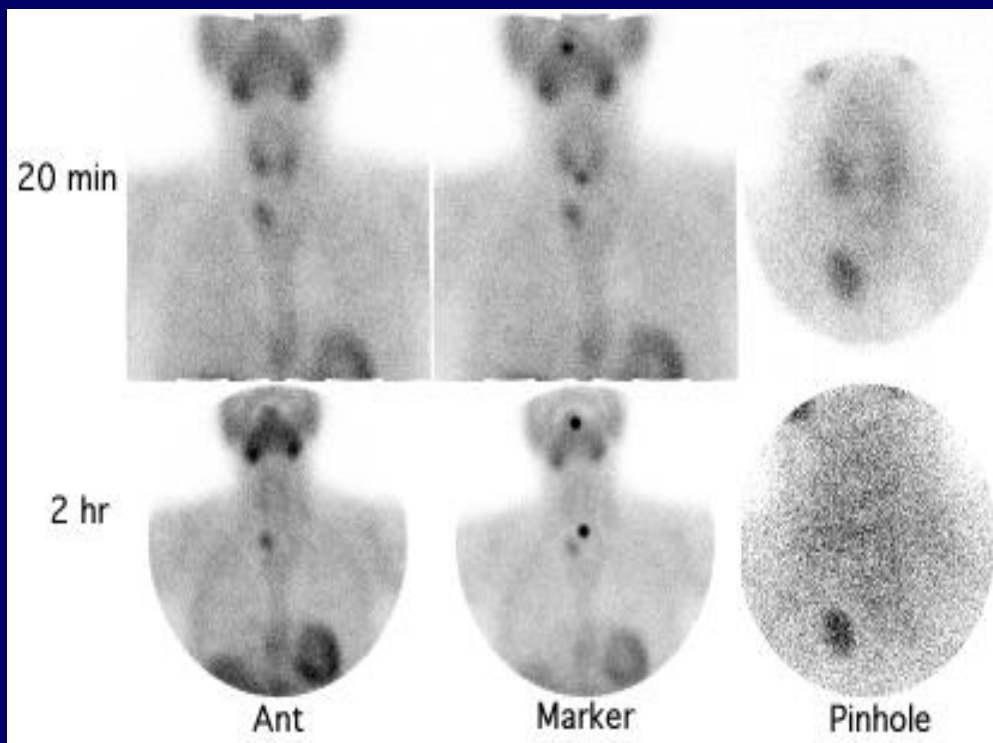
□ Dört bez hiperplasia



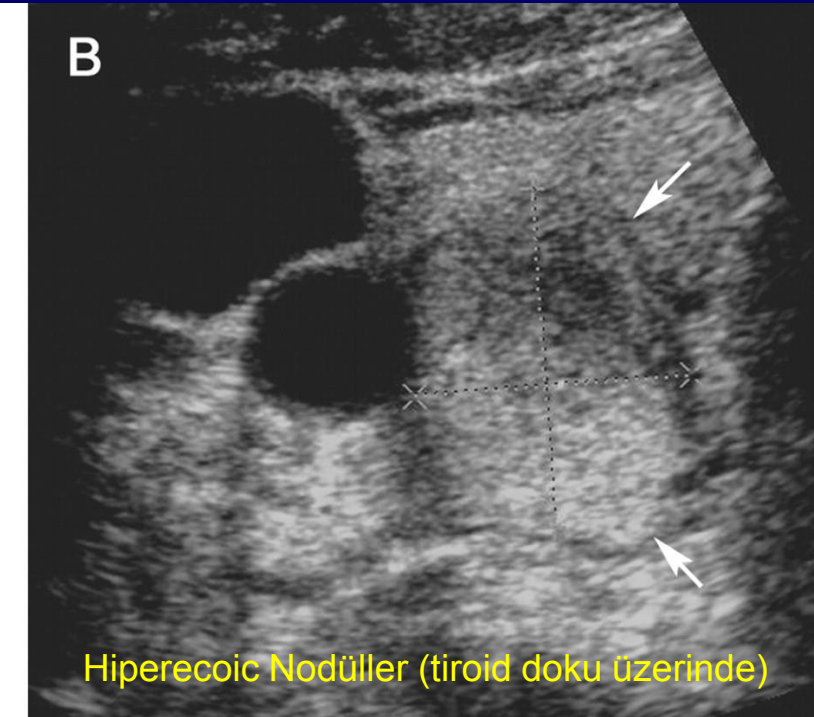
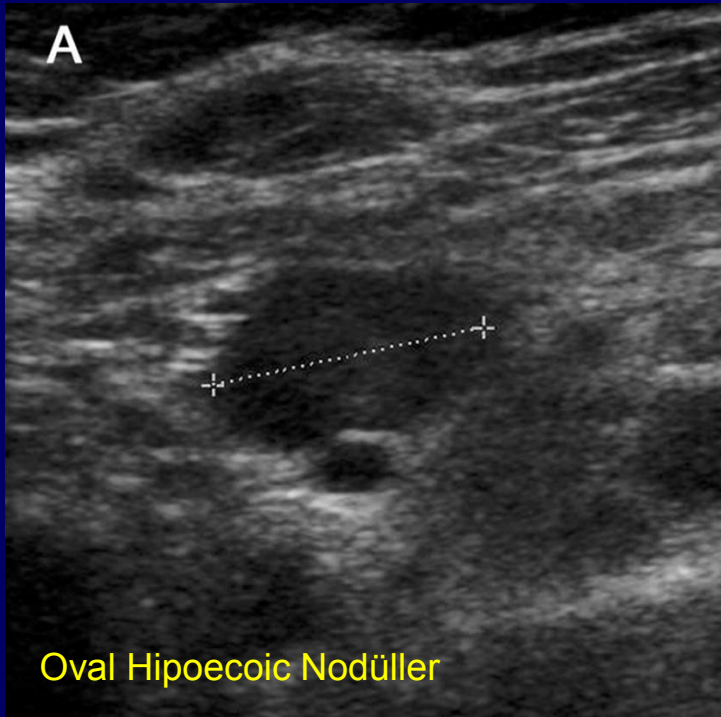
□ Double adenoma



99m-Techneium izleme tekniği

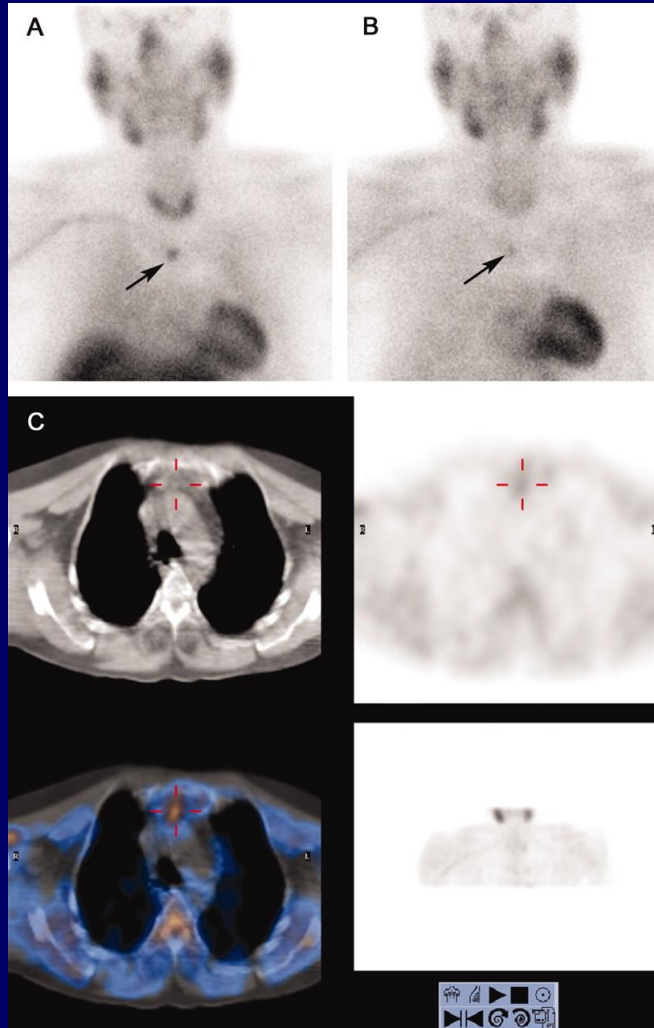


Yüksek çözünürlükte Ultrasound



Adenoma

[99mTc]MIBI scintigraphy ile belirlenmiş Ectopic parathyroid adenoma

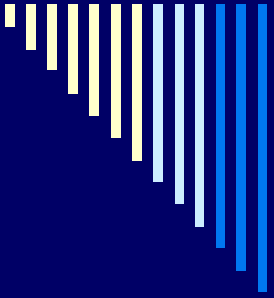


Patel C N, Scarsbrook A F Postgrad Med J 2009;85:597-605



Medikal Yönlendirme

- Damar içi hacim artışı + loop diüretikler (thiazide diüretikler)
- Bisfosfonatlar
- Kalsitonin
- Plicamycin
- Estrogenlerle tedavi
- Oral fosfat tuzları
- Kalsimimetik etkenler



Teşekkürler