

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ENDOKRİN VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI

**PRİMER HİPERPARATİROİDİLİ HASTALARIN
OPERASYON ÖNCESİ VE SONRASI
HEMOGRAM PARAMETRELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZM. DR. ÜLKÜ AYBÜKE TUNÇ

**ENDOKRİN VE METABOLİZMA HASTALIKLARI
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. TEVFİK DEMİR**

İZMİR-2014

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	i
Tablolar dizini	ii
Şekiller dizini	iii
Kısaltmalar	iv-v
Teşekkür yazısı	vi
Özet/Abstract	vii-x
Genel bilgiler	1
Primer Hiperparatiroidi	1
Etiyoloji ve Patogenez	1
Patoloji	3
Semptom ve Bulgular	3
Laboratuvar	7
Görüntüleme	8
Ayrıcı Tanı	9
Tedavi	10
PHPT ve Hematopoetik sistem	13
PHPT ve Kronik inflamasyon	16
MPV	17
RDW	18
Nötrofil/lenfosit oranı	20
Materyal ve Metodlar	21
Araştırma özellikleri	21
Örneklem büyüklüğü	21
Dahil etme /etmeme kriterleri	21
Veri toplama	21
İstatistiksel analiz	22
Araştırmanın etik yönü	22
Sonuçlar	23
Tartışma	22
Kaynaklar	31
	34

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Primer hiperparatiroidide semptom ve bulgular

Tablo 2: Başlıca hiperkalsemi nedenleri

Tablo 3: Tüm hastalarda primer hiperparatiroidi ile ilişkili eşlik eden hastalıklar

Tablo 4: Hastaların genel özellikleri ve preoperatif laboratuvar verileri

Tablo 5: Primer hiperparatiroidili hastaların preoperatif hemogram verileri

Tablo 6: Preoperatif dönemde anemisi olan ve olmayan erkek hastaların verileri

Tablo 7: Preoperatif dönemde anemisi olan ve olmayan kadın hastaların verileri

Tablo 8: Olguların postoperatif birinci yıl sonrası hemogram verileri

Şekil 1: PHPT gelişiminde önemli genetik yollar

KISALTMALAR

AT: Antitrombin

Ca: Kalsiyum

CaR: Kalsiyum sensing reseptör

CT-MIBI-SPECT: Komputarize tomografi 99m Tc-sestamibi-tek foton emisyon
komputarize tomografi füzyon imajı

EMG: Elektromyograf

EPO: Eritropoetin

GFR: Glomerül filtrasyon hızı

HB: Hemoglobin

HCT: Hemotokrit

IL-6: İnterlökin-6

K.İ: Kemik iliği

KMD: Kemik mineral dansitesi (kemik mineral dansitesi)

MCV: Mean corpuscular volume

MEN: Multiple endokrin neoplazi

MPV: Mean platelet volume

PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör-1

PDGF- α : Platelet derived growht faktör-alfa

PDW: Platelet distribution width (trombosit dağılım genişliği)

PGI2: Prostrasiklin

PHPT: Primer hiperparatiroidi

PTH: Parathormon

PTH-rP: Parathormon related peptid

RDW: Red cell distribution width (eritrosit dağılım hacmi)

TAFI: Trombin-activatable fibrinolysis inhibitor

TFPI: Doku faktörü patway inhibitör

TNF- α : Tümör nekroz faktör-alfa

TPA: Doku plazminojen aktivatör

WHO: Dünya sağlık örgütü

VWF: Von willebrand factor

TEŞEKKÜRLER

Endokrinoloji yan dal ihtisas eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile eğitimime ve mesleki gelişimime büyük katkısı olan, tez çalışmam sırasında gösterdiği sabır, özveri ve bilimsel desteği için değerli hocam ve tez danışmanım **Doç. Dr. Tevfik Demir**'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Endokrinoloji yan dal ihtisas eğitimim süresince bilgi ve desteklerini esirgemeyen, sadece iş hayatımızı değil hayatı paylaştığım değerli hocalarım Prof. Dr. Sevinç Eraslan, Prof. Dr. Fırat Bayraktar, Prof. Dr. Abdurrahman Çömlekçi, Doç. Dr. Serkan Yener ve Doç. Dr. Barış Akıncı 'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı'nda birlikte çalıştığımız süre içinde pek çok şeyi paylaştığım, birlikte çalışmaktan çok büyük zevk aldığım, yan dal uzmanlığımız süresince ve tez çalışmalarım sırasında gösterdikleri destek, yardım, ilgi ve katkılarından dolayı Uzm. Dr. Merve Yılmaz ,Uzm. Dr. Arzu Gedik, Uzm. Dr. Tuğba Arkan, Uzm. Dr. Mehmet Çalan ve Uzm. Dr. Seçil Özışık' a ve tüm asistan doktor arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasım süresince hep uyum, huzur ve neşe içinde çalıştığımız Uzm. Dyt. Simge Yılmaz, Uzm. Hem. Belgin Bektaş, Uzm. Hem. Özgül Vatansever, Uzm. Hem. Nalan Aydın ve Uzm. Hem. Fatma Yılmazmıış' a teşekkürlerimi sunarım.

Uyum ve huzur içinde çalıştığımız bilim dalı sekreterlerimiz Vedat Akkuş, Gamze Uzun ve Nilgün Er' e, personellerimiz Arife Sayın ve Gülcan Çevik' e teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca benden sevgisini, desteğini ve ilgisini esirgemeyen, her zaman hoşgörülü ve sabırla yanımda olan aileme, biricik, hafif obez, biraz obsesif, biraz tembel çokça sabırlı kedim Pinto' ya teşekkürler...

Dr. Ülkü Aybüke Tunç

ÖZET

Tunç Ü. A. Primer Hiperparatiroidili Hastaların Operasyon Öncesi ve Sonrası Hemogram Parametrelerinin Karşılaştırılması: Tek Merkezli Retrospektif Çalışma. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Yandal Uzmanlık Tezi, İzmir, 2014

Primer hiperparatiroidi (PHPT) bir veya daha fazla paratiroid glanddan aşırı derecede parathormon (PTH) salgılanması ile meydana gelen bir klinik tablodur. PHPT en çok 50-60 yaşlarında görülmektedir. Kadın :erkek oranı 3:1 olarak bildirilmektedir. Tanı esnasında birçok hasta semptomsuzdur. Daha önceki yıllarda, ancak hiperparatiroidinin komplikasyonları ortaya çıktıktan sonra PHPT teşhis edilebilirken, son yıllarda laboratuvarlarda otomasyon yöntemi ile taramaların uygulanması sonucu birçok vaka semptomsuz iken yakalanabilmektedir. 10 yıldan daha uzun süredir olan gözlemsel çalışmalar , çoğu hastanın serum kalsiyum düzeyi , böbrek taşı hastalığı ve renal fonksiyonlar yönünden stabil seyrettiğini göstermektedir. Yeni çalışmalarda osteoporozun da , eğer varsa , genellikle ilerleyici olmadığına işaret etmektedir. Diğer taraftan cerrahi genellikle küratif bir tedavidir. Tecrübeli ellerde morbidite oranı düşüktür. Anemi ile PHPT arasındaki ilişki ilk olarak 1930' larda Donald Hunter ve Fuller Albright tarafından anımlanmıştır. PHPT' de bildirilen anemi prevalansı değişik serilerde %5 ile %31.8 arasında değişkenlik göstermektedir. Ve genellikle kronik hastalık anemisinin karakteristiği olarak normositik normokromiktir. PHPT' de anemi patogenezi şüphesiz ki multifaktoriyeldir ve parathormonun indüklediği kemik iliği fibrosizi de bunun içinde önemli bir yer tutar. Kemik iliği fibrosizi kadar kötü beslenme, böbrek yetmezliği ve gizli gastrointestinal kanama da bu duruma katkıda bulunuyor olabilir. PHPT' de anemi ; serum kalsiyum seviyesi , PTH , alkalen fosfataz seviyesi , kemik hastalığının şiddeti ve PHPT' nin süresi ile korelasyon göstermektedir. Bu çalışma ile bölümümüzde takip ettiğimiz opere primer hiperparatiroidili hastalarımızda, operasyon öncesi ve operasyonun birinci yılından sonraki hemogram parametrelerinin karşılaştırılmasını planladık. PHPT' li hastalarımızda operasyon öncesi anemi, trombositopeni, nötropeni prevalansını, operasyon sonrası düzelen parametreleri tespit etmeyi planladık. Çalışmamıza, sekonder anemi, nötropeni, trombositopeni yapabilecek hastalıkları olan hastaları dahil etmedik. Yine aynı şekilde hemogram raporlarında çoğu kez göz ardı edilen, fakat kronik inflamasyonla ilişkili bazı parametreler olan RDW, MPV, nötrofil/lenfosit oranlarının operasyon öncesi ve sonrası değişikliklerini tespit etmeyi planladık. Çalışmamıza dahil ettiğimiz toplam 157 primer hiperparatiroidili hastamızın 127' si kadın (%80,9), 30' u erkekti (%19,1). Preoperatif

dönemde anemisi olan ve olmayan erkek grupları üzerine, Ca, fosfor ve PTH' nin etkisini karşılaştırmak için hasta sayısı yeterli değildi. Preoperatif dönemde anemisi olan ve olmayan kadın hasta grupları arasında; Ca, fosfor, PTH düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilemedi (sırasıyla $p=0,557$, $p=0,595$, $p=0,203$). Tüm 157 kişilik primer hiperparatiroidili hastaların preoperatif dönemde PTH, Ca, fosfor düzeyleri ile hemogram verileri arasında ilişki olup olmadığını göstermek amacıyla yapılan korelasyon analizinde; preoperatif PTH düzeyi ile nötrofil/lenfosit oranı arasındaki orta-zayıf kuvvette bir ilişki dışında diğer veriler arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilemedi. Operasyon öncesi ve operasyondan bir yıl sonra bakılan hemogram verilerini birbirleriyle kıyaslamak amacıyla yapılan istatistiksel analizlerde, öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı bir fark bulunamadı. Operasyon öncesi anemisi olan bireylerin operasyon sonrası Hb değerlerinde, istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Operasyon öncesi, normal aralığın üst seviyelerinde olan RDW ortalaması, operasyon sonrası istatistiksel olarak değişmedi. Literatürde primer hiperparatiroidi (veya sekonder, tersiyer hiperparatiroidi) ile ilişkili RDW, MPV değerleri ve nötrofil/lenfosit oranlarının değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu alanda yapılmış ilk çalışma olma özelliğinde olup, hasta sayısının artırılması ile daha anlamlı veriler elde edileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Primer Hiperparatiroidi, hemogram parametreleri, MPV, RDW, Nötrofil/ lenfosit oranı

ABSTRACT

Tunc, U. A. Comparison of the Pre-operative and Post-operative Hemogram Parameters of the Patients with Primary Hyperparathyroidism: Single center retrospective study. Dokuz Eylul University Medical Faculty Internal Medicine Department, Endocrinology and Metabolism Subdivision, Subspecialty Thesis, İzmir, 2014

Primary Hyperparathyroidism (PHPT) is a clinical presentation which occurs by excessive secretion of parathormone (PTH) out of one or more parathyroid gland. PHPT is observed most at 50-60 years of age. A female:male ratio of 3:1 has been reported. Many patients show no symptoms during diagnosis. While in the previous years PHPT could only be diagnosed after hyperparathyroidism complications appear, in the recent years many cases can be spotted without symptoms by virtue of screening by automation method in the laboratories. Observational studies for more than 10 years prove that many patients show stability regarding calcium level, renal calculus and renal functions. New studies indicate that in general osteoporosis too, if any, is not progressive. On the other hand, surgery is generally a curative treatment. Rate of morbidity is rather low in the experienced hands. The relationship between anemia and PHPT was first described in 1930's by Donald Hunter and Fuller Albright. Anemia prevalence reported in literature regarding PHPT varies between 5% and 31.8% in different series. Besides, it is generally normocytic normochromic due to the characteristic features of anemia of chronic diseases. Anemia pathogenesis in PHPT is no doubt multifactorial and within this, bone marrow fibrosis induced by parathormone has an essential place. As much as bone marrow fibrosis, perhaps malnutrition, renal failure and hidden gastrointestinal bleeding too may contribute to this situation. Anemia in PHPT shows correlation with serum calcium level, PTH, alkaline phosphatase level, severity of the bone disease and PHPT time. By this study we have planned to compare pre-operative and one year post-operative hemogram parameters of our operated primary hyperparathyroidism patients that we have been following up in our department. We have planned to determine pre-operative anemia, thrombocytopenia, neutropenia prevalence and post operative recovered parameters in our patients with PHPT. We haven't included the patients with diseases which may cause secondary anemia, neutropenia, thrombocytopenia. Likewise, we have planned to determine the pre-operative and post-operative variations of some parameters such as RDW, MPV, neutrophil/lymphocyte rates, that are often disregarded in hemogram reports but related to chronic inflammation. Out of 157 enrolled patients with Primary

Hyperparathyroidism, 127(80,9%) were women and 30(19,1%) were men. The number of patients was not sufficient to compare the effects of Ca, phosphorus and PTH on the male groups having and not having anemia in the preoperative period. As regards the effects of Ca, phosphorus and PTH, statistically significant difference could not be determined between the women patient groups having and not having anemia in the preoperative period ($p=0,557$, $p=0,595$, $p=0,203$ respectively). In the correlation analysis performed in order to show if there was any relation or not in the preoperative period between PTH, Ca, phosphorus levels and hemogram data of the all the 157 patients with primary hyperparathyroidism, no significant correlation could be determined in the preoperative data except for a moderate-weak relation between PTH level and neutrophile/lymphocyte rate. In the statistical analysis to compare pre-operative and post-operative first year hemogram data with respect to each other, no significant difference was found between the pre- and post- operative values. No statistically significant change was determined in the post-operative Hb values of the individuals having pre-operative anemia. Mean RDW which was in ther higher levels of normal interval in the pre-operative period, did not statistically change after the operation. There is no studies in the literature evaluating RDW, MPV values and neutrophile/lymphocyte rates that are related with primary hyperparathyroidism (or secondary, tertiary hyperparathyroidism). Our study has the feature of being the first study in this field, more significant data is expected to be obtained as the number of included patients increase.

Keywords: Primary Hyperparathyroidism, hemogram parameters, MPV, RDW, neutrophile/lymphocyte rate.

GENEL BİLGİLER

1.Primer Hiperparatiroidi

Primer hiperparatiroidi (PHPT) bir veya daha fazla paratiroid glanddan aşırı derecede parathormon (PTH) salgılanması ile meydana gelen bir klinik tablodur.

PHPT için tipik bulgu olan jeneralize osteitis fibroza kistika ilk olarak 1891 yılında von Recklinghausen tarafından tarif edilmiştir. Bu hastalığın paratiroid tümöründen kaynaklandığının anlaşılması, Mandl' ın 1925 yılında kemik hastalığı olan genç bir erkeğin paratiroid adenomunu çıkartmasını takiben iyileştiğinin gözlemlenmesi ile mümkün olmuştur.

PHPT en çok 50-60 yaşlarında görülmektedir. Kadın:erkek oranı 3:1 olarak bildirilmektedir (1). Hastalığın prevalansı 3-4/1000 kişidir. İnsidensi 4-112/100.000 kişi-yıl olarak bildirilmektedir (2). Çocuklarda ve özellikle de 15 yaşından küçüklerde hemen hemen hiç görülmez. Ancak hastalık sıklığının sanılandan fazla olması muhtemeldir. İsveç' te mamografi yaptıranlarda rutin taramada %2.1 oranında yüksek kalsiyum ve yüksek PTH bulunmuştur (3).

Paratiroid adenomlarında paratiroid hücresi kalsiyuma hassasiyetini kaybetmektedir. Hiperplazide ise hassasiyet değişmemekte fakat hücre sayısı artmaktadır. Primer hiperparatiroidi tanısı ancak laboratuvar testleriyle konulabilir. Hastalığın en belirgin laboratuvar bulgusu hiperkalsemidir. Primer hiperparatiroidide nadiren hafif yüksek veya normal kalsiyum düzeyleri ile karşılaşma olasılığı vardır. Normokalsemik hiperparatiroidi denilen böyle vakalarda bile iyonize kalsiyum yüksek bulunmaktadır.

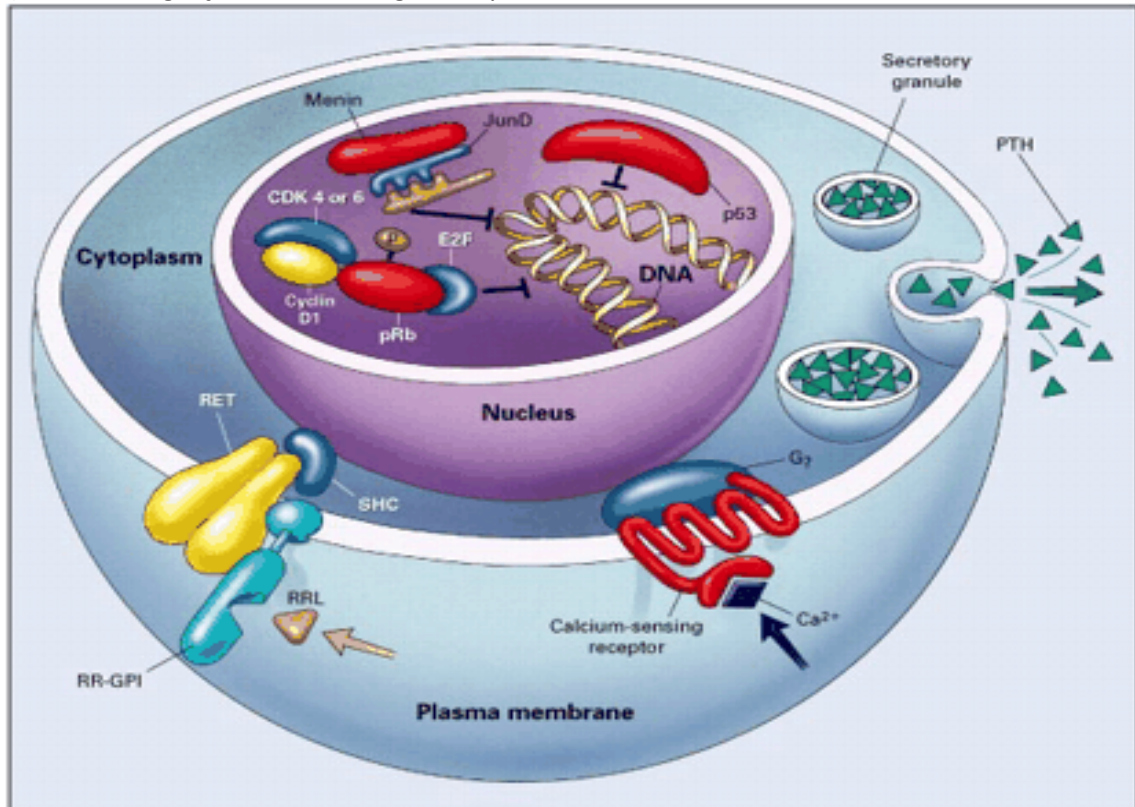
1.1.Etiyoloji ve patogenez

Paratiroid adenomları, paratiroid hücresinde meydana gelen DNA mutasyonları sonucunda ortaya çıkmaktadır. Bu tür mutasyon o hücreye büyüme avantajı sağlamaktadır. Genellikle adenomların oluşmasına, genetik delesyonlar sonucu, tumor supresör genlerin kaybı sebep olmaktadır. Tek bir hücrenin çoğalmasıyla, monoklonal bir tümör meydana gelmektedir. Örneğin 1p-pter delesyonuna adenomların %40' unda, 6q' ya % 32' sinde, 11q'ya adenomların %30' unda rastlanmaktadır. Baş boyun ışınlaması veya uzun yıllar lityum kullanılması bazı hastalarda primer hiperparatiroidinin gelişmesine uygun zemin hazırlar. PTH geninde bazı değişiklikler ve özellikle MEN I sendromunda saptanan MENIN-1

genindeki mutasyonlar suçlanmıştır. Menin gen mutasyonu sonucunda SMAD3 üzerinden TGF- β 'nin paratiroid hücre çoğalması üzerine inhibitör etkisi ortadan kalkmaktadır. Sporadik vakalarda da MEN 1 gen bölgesinde, somatik mutasyonlara rastlanmış, PRAD1 (paratiroid adenoma-1) onkogeninde aktivasyon bulunmuştur. Cyclin D1 gen aşırı ekspresyonu da paratiroid adenomlarına yol açmaktadır. Bunun yanısıra CaR' nin (kalsiyum sensing reseptörü) homozigot inaktive edici mutasyonları da yenidoğanda primer hiperparatiroidi ile sonuçlanabilir.

“Hiperparatiroidi-çene tümörü sendromu” 1q25-q31 bölgesindeki parafibromin gen (HRPT2) mutasyonu ile ilgilidir. Bu sendromda paratiroid adenomu (%85) veya karsinomu (%15), benign fibro-ossöz mandibula veya maksilla lezyonları, renal kist veya tümörler görülmektedir. Günümüzde paratiroid karsinomlarının %70' inde bu gende mutasyon bulunmuştur. MEN II sendromunda RET protoonkogenindeki mutasyon tablodan sorumludur. Bununla birlikte primer hiperparatiroidi çoğunlukla sporadiktir. Hastalık kadınlarda 2-3 kat daha sık olup, genellikle menopoz döneminde başlamaktadır. Hastalık menopozdan önce mevcutsa, menopozun eklenmesiyle birlikte ilerlemektedir. Birlikte vitamin D yetmezliği varsa, PTH düzeyleri daha da artmakta, paratiroid bezlerinin büyümesi hızlanmaktadır. Böbrek yetmezliğine bağlı sekonder hiperparatiroidi, X' e bağlı hipofosfatemik raşitizm, kronik lityum kullanımı gibi durumlarda da başlangıçta paratiroid hiperplazisi meydana gelmekte daha sonra klonal bir hücre gelişimi bunu takip etmektedir.

Şekil 1:PHPT gelişiminde önemli genetik yollar



1.2. Patoloji

Vakaların %80' inde selim bir paratiroid adenomu, geri kalan vakalarda her dört glandda birden hiperplazi veya multiple adenomlar mevcuttur. Vakaların %1' inden azında paratiroid kanseri bulunabilir. Dört gland hiperplazisi daha çok multiple endokrin neoplazi tip 1 veya tip 2 vakalarında görülür. Fakat paratiroid hiperplazisi olan sporadik olgular da bildirilmiştir. Paratiroid adenomu ile paratiroid hiperplazisini birbirinden ayırt etmek kolay değildir. Patolog, anormal paratiroid bezlerini, büyüklüklerinden ve içeriklerindeki yağ dokusunun azlığından tanır (4). Ancak günümüzde patolojik tanımlamaların klinik bulgularla birlikte yorumlanması gerektiği bildirilmiştir. Ameliyat esnasında ölçülen "hızlı PTH" ölçümlerinde, hormon düzeyinde düşmenin saptanması ve uzun dönemde normokalseminin sağlanması, paratiroid adenomu tanısında histolojiden daha önemlidir. Bazı vakalarda çift adenom bulunabileceğini bilmek gerekir. Lipoadenomlar da tanı karışıklığı yaratabilir. Adenomlar normal paratiroid dokusunun aksine nörofilament eksprese ederler. Ayrıca vimentin, glial fibriler asidik protein ile işaretlenirler. Atipik adenomlar, selim vakalar ile paratiroid kanseri arasında geçişi temsil ederler. Böyle vakaların nüks açısından yakın takibi gerekir. Mitozların çok fazla oluşu, kapsül, damar ve perinöral doku invazyonları, uzak metastazlar görüldüğünde paratiroid kanseri tanısı konulur.

Primer hiperparatiroidinin en önemli etkileri iskelet sistemi üzerinde görülür. Kemik dokusunda histolojik olarak, yeni kemik yapılanma sikluslarının arttığı görülür. Kemiğin yapım hızı yıkıma yetişemediği için net bir kemik kaybı ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte bazen kemiğin tutulan bölgesine bağlı olarak mineralize kemik yüzeyleri sabit kalabilir, hatta artabilir (5). Primer hiperparatiroidide rastlanan kemik kistleri kahverengi, mukoid veya seröz bir sıvı içerirler. Metakarpların, falanksların, kaburgaların ve pelvisin orta kısımlarında yer alırlar. Osteoklastoma veya Brown tümörlerinin yapısında multinükleer osteoklastlar, stroma hücreleri ve matriks bulunur. Bunlar çene, uzun kemikler ve kaburgaların trabeküler bölgelerinde yer alırlar.

1.3.Semptom ve Bulgular

Tanı esnasında birçok hasta semptomsuzdur. Daha önceki yıllarda, ancak hiperparatiroidinin komplikasyonları ortaya çıktıktan sonra PHPT teşhis edilebilirken, son yıllarda laboratuvarlarda otomasyon yöntemi ile taramaların uygulanması sonucu birçok vaka

semptomsuz iken yakalanabilmektedir (6). Buna rağmen semptomsuz denilen vakalarda bile, ameliyat sonrası bazı fiziksel ve nöropsikolojik belirtilerin ortadan kalktığı anlaşılmaktadır. Bu sebeple, hastanın bu belirtiler üzerinde durmadığı düşünülebilir. Hiperparatiroidide, merdiven çıkmada güçlük, nonspesifik ağrılar, artmış susama hissi, poliüri, konstipasyon gibi şikayetlere rastlanabilir (7).

PHPT' nin klasik kemik bulgusu, osteitis fibroza kistika generalizata olarak tanımlanmıştır. Bu klinik tablo, uzun kemiklerde kistler ve kahverengi tümörlerle (Brown tumors) karakterizedir. Bu tümörler, kemiklerde lokalize osteoklast topluluklarından meydana gelir ve ameliyat sonrasında kaybolur. Kemik tutulumu hastalarda çok şiddetli ağrılara ve daha sonraki safhada kırıklara yol açar. PHPT, hastalarda önemli derecede kemik kaybına sebep olduğundan, bazı vakalara tanı, osteoporoz tetkikleri sırasında konulmaktadır. PHPT' de başlıca kayıp kortikal kemikte olur. Radius ortasındaki kayıplar %10-20 oranını bulabilmektedir. Vertebralar nispeten kemik kaybından korunmuş olmakla birlikte zamanla kayıplar ortaya çıkmaktadır. Vertebrada kırık riski 3.2 kat; distal kolda kırık riski 2.2 kat; kostalarda 2.7 kat; kalçada 1.4 kat artmıştır. Ancak paratiroid cerrahisinden sonra kaybedilen trabeküler kemik geri kazanılmakta, ancak kortikal kemik geri gelmemektedir (8).

Hastalarda saptanan diğer önemli bulgular, nefrokalsinoz ve böbrek taşlarıdır. Eski çalışmalarda böbrek taşı sıklığı %70-80 oranına çıkarken, yeni çalışmalarda %25 oranına inmiştir. En sık olarak kalsiyum-fosfat taşlarına rastlanır. Hastalarda böbrek yetmezliği gelişebilir. Hiperkalsiüri, hastaların %30' unda görülmektedir. Kadınlarda günlük kalsiyum atılımının 250 mg, erkeklerde 300 mg' ın üzerinde olması hiperkalsiüri olarak tanımlanır. İlerlemiş vakalarda hiperkalsemiye bağlı pankreatit, peptik ülser, eklemlerde kondrokalsinoza bağlı psödogut atakları görülebilir.

Primer hiperparatiroidi hipertansiyon ile birlikte olabilir. Hiperkalsemi, sol ventrikül hipertrofisi ve aritmiye yol açabilir. Primer hiperparatiroidili hastalarda myokard kalsifikasyonları artmaktadır. Valvüler kalsifikasyonların da bu hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Asemptomatik hiperparatiroidi vakalarında bile artmış kardiyovasküler risk söz konusudur. Karotis intima media kalınlığı artmakta, tansiyon ve lipidler yükselmektedir. Hiperkoagülabilite ortaya çıkmakta ve hipofibrinolitik bir ortam oluşmaktadır. Konjunktival kalsifikasyon, band keratopati, peptik ülser gibi durumlar ciddi primer hiperparatiroidide görülür. İsveç' te yapılan bir çalışmada 4163 hastada PHPT ile birlikte habis hastalık bulunma

riski %40 olarak saptanmıştır (9). Primer hiperparatiroidi ile diyabetes mellitus arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. PHPT' de insülin hassasiyeti azalmaktadır.

Primer hiperparatiroidinin semptomlarından olan çabuk yorulma, EMG ile de gösterildiği gibi bilateral proksimal myopati ile ilgilidir. Bu hastalarda Tip II kas hücrelerinde atrofi olur. Paratiroid cerrahisinde sonra bu bulgular geriler.

Nöropsikiyatrik belirtiler arasında depresyon, anlama güçlüğü ve anksiyete bildirilmiştir. Hiperparatiroidi, multiple endokrin neoplazilerin (MEN) bir komponenti olabilir. Bu nedenle primer hiperparatiroidili bir olguda aile hikayesinin sorgulanması çok önemlidir. Özellikle MEN-1 en sık PHPT ile ortaya çıkar. MEN-1 sendromu paratiroid, hipofiz ve pankreas tümörleri ile karakterizedir. PHPT, MEN- 1 vakalarının %90' unda vardır. MEN-2 sendromlu ailelerin %10-30' unda PHPT görülür. MEN-2 sendromunda PHPT, feokromositoma ve medüller tiroid kanseri birlikteliği vardır.

- **Asemptomatik hiperparatiroidi**

Asemptomatik hiperparatiroidi denildiğinde, klasik hiperparatiroidi semptomatolojisinin bulunmadığı hasta grubu anlaşılmaktadır. Bu klinik tablonun tabii seyri tam olarak bilinmemektedir. Bazı hastalarda seneler içinde kalsiyum çok yükselmekte, renal fonksiyonlar bozulmakta, kemik kaybı artmaktadır (10). Ayrıca uzun süreli takip edilen hiperparatiroidili hastalarda artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite bildirilmektedir. Hipertansiyon, hiperürisemi, glukoz intoleransı bu olumsuz gidişten sorumlu olabilir (11). Asemptomatik hiperparatiroidide kemiklerle ilgili şikayet bulunmamasına rağmen kemik kırık riski artmış bulunmaktadır. Asemptomatik denilen vakaların üçte birinde böbrek konsantrasyon ve asidifikasyon fonksiyonlarında ve klirensde azalma saptanmaktadır (12). Ancak kemik hastalığının aksine böbrek fonksiyonlarındaki bozulma progresif olmamaktadır. Asemptomatik olgularda yeni taş oluşumu ihtimali de bilinmemektedir.

- **Normokalsemik hiperparatiroidi**

Bazan klasik primer hiperparatiroidili bir hastada normal kalsiyum seviyeleri ile karşılaşılabılır. Bu vakalarda iyonize kalsiyum düzeyi yüksek bulunur. Zaman içinde total kalsiyumda da yükselme beklenir (13). Normokalsemik hiperparatiroidi ile kastedilen kalsiyumun, ister bağlı, ister iyonize olsun, devamlı olarak normal bulunması ve PTH' nin yüksek olmasıdır. Ayrıca PTH' yi yükselten sekonder bir nedenin de olmaması gerekir.

Kalsiyum normal düzeylerde olduğu halde PTH yüksekliğinin görüldüğü durumlar, D vitamini yetersizliği (25 OHD₃ düzeyinin 20-30 ng/ml arasında olması), kronik böbrek yetersizliği (GFR < 60 ml / dakika) ve idyopatik hiperkalsiüridir. Normokalsemik hiperparatiroidi hastalarının %22' si 4 yıl içinde hiperkalsemik olmaktadır. Normokalsemik hiperparatiroidi vakalarının %73' ünde düşük kemik yoğunluğu, %11' inde kırıklar, %5' inde böbrek taşları görülür. Herhangi bir bölgede osteoporoz saptanma oranı %50' dir. Şu halde kırık oluşumu, böbrek taşları ve osteoporoza işaret eden dansitometrik ölçümlerde osteoporoz düzeyinde t-skorlarının ortaya çıkması durumunda cerrahi girişim düşünülmelidir. Vakaların %62' sinde sestamibi skan ile lezyon gösterilebilmektedir.

Asemptomatik ve hafif hiperkalsemili bir hastada PTH, normal (yani baskılanmamış) veya normalin hafifçe üstündeki düzeylerde bulunursa akla familyal benign hipokalsiürik hiperkalsemi gelmelidir. İdrarda kalsiyum ölçümü önemlidir. Primer hiperparatiroidide üriner kalsiyum yüksek, familyal hipokalsiürik hiperkalsemide düşüktür. Familyal hipokalsiürik hiperkalsemi selim bir hastalık olup, kemik kaybı ve nefrolityaza yol açmayan bir durumdur. Bu vakalarda paratiroidektomi kontrendikedir.

- **D hipovitaminozu ve hiperparatiroidi**

Primer hiperparatiroidi, D vitamini eksikliği ile birlikte olduğunda hiperkalsemi görülmemektedir. Bu durumda 25 OHD₃ düzeyi 20 ng/ml altında olduğunda D vitamini suplementasyonu yapılması önerilmektedir. 3. Uluslararası Asemptomatik Hiperparatiroidi Konferansı' nda PHPT vakalarında D vitamini eksikliğinin daha sık olduğu ve suplementasyon yapılması sonucunda hiperkalsemi meydana gelme riskinin çok düşük olduğu üzerinde anlaşmaya varılmıştır (14). Avrupa' da PHPT' li hastaların %82-91' inde D hipovitaminozu görülmektedir. Bunun sebebi artmış 1 α -hidroksilaz gen aktivitesinin hiperparatiroidide artması ile 25OHD₃' ün kalsitriole daha fazla dönüşümüdür (15). D hipovitaminozu vakalarında paratiroid adenomu daha büyük olmakta, PTH düzeyleri daha yüksek bulunmaktadır. Son zamanlarda yapılan 5 çalışmanın meta-analizinde kalsiyum düzeyleri 12 ng/ml altında olduğunda 1-2 ay boyunca haftada bir 50000 IÜ düzeyinde yapılacak kolekalsiferol replasmanının ciddi kalsiyum yükselmesine yol açmadığı gösterilmiştir (16).

PRİMER HİPERPARATİROİDİZM

Hiperkalsemi ile ilişkili semptomlar:

SSS: Zihinsel aktivitede azalma Yakın zaman belleği kaybı Emosyonel dengesizlik Depresyon Uyku hali, koma	GIS İştahsızlık, bulantı, kusma Dispepsi, Peptik ülser Pankreatit Konstipasyon
Lökomotor sistem Proksimal kas miyopati Eklem ağrıları Osteitis Fibrosa cystica	Renal Poliüri, noktüri Ürolitiasise bağlı renal kolik Nefrokalsinozise bağlı böbrek yetmezliği
Dermatolojij Kaşıntı (<i>ciltte metastatik kalsifikasyon</i>)	Hipertansiyon

Tablo 1:PHPT' de semptom ve bulgular

1.4. Laboratuvar

PHPT tanısında en önemli bulgular, kanda artmış kalsiyum düzeyleri ile birlikte, artmış PTH seviyeleridir. Serum fosforu genellikle normalin alt sınırlarındadır. Hastaların üçte birinde fosfor, belirgin düşüktür. PTH, tübüler maksimal fosfat reabsorbsiyonunu baskılar. Kemik tutulumu olduğunda serum alkali fosfatazı yüksektir. PTH, asid-baz dengesini bozduğu için bazı hastalarda hafif hiperkloremi ve metabolik asidoz görülebilir. Üriner kalsiyum atılımı hastaların %30' unda artmıştır. Serum hidroksi vitamin D düzeyleri hafifçe düşüktür. Buna karşılık 1,25 dihidroksivitamin D ise yüksek bulunur. Bunun sebebi, PTH etkisiyle 1 α -hidroksilaz aktivitesinin artmasıdır.

PTH'nın iki ucundaki antijenik belirleyicileri, yani intakt PTH' yı (PTH 1-84) ölçen immunoradyometrik veya immunokemiluminesan yöntemlerden faydalanılması gerekir. Buna rağmen vakaların %10-15' inde PTH normal (yani baskılanmamış) çıkabilir. İntakt paratiroid hormonu tanıyan immunometrik assay' ler primer hiperparatiroidi tanısında altın standarttır. İntakt PTH' nın kanda yarılanma süresi 5 dakika, orta bölge (midregion) ve C-terminal paratiroid fragmanlarının yarılanma süresi bundan 10-20 kat daha uzundur. Bu nedenle dolaşımda bulunan paratiroid hormonunun %5-20' si intakt PTH, %70-95' i midregion ve C-

terminal PTH' dır. Özellikle böbrek yetmezliğinde kanda orta bölge ve C-terminal PTH birikmekte ve çok yüksek değerlere ulaşmaktadır.

Hiperkalsemi tanısında farklı zamanlarda en az iki kere kan alınmalıdır. Hiperparatiroidi dışındaki bütün hiperkalsemilerde serum PTH düzeyleri süprese bulunması gerektiğinden, hiperkalsemi varlığında PTH' nin baskılanmamış olması hiperparatiroidi düşündürür. Bununla birlikte lityum ve tiazid diüretiklerine bağlı hiperkalsemilerde de PTH' nin yüksek olabileceğini akılda tutmalıdır. Kemik yapım ve yıkım belirteçleri artmıştır. Ameliyat sırasında adenoma/adenomlar çıkarıldıktan 10 dakika sonra bakılan hızlı PTH değerinde %50 azalma Viyana kriterlerine göre hiperparatiroidinin tedavi edildiği anlamına gelir (17).

1.5. Görüntüleme

Asemptomatik vakalarda direkt radyolojik tetkiklerle kemiklerde belirgin bir bulgu saptanamamaktadır. Daha ileri vakalarda direkt grafilerde el kemiklerinin falankslarında saptanan subperiosteal rezorbsiyon PHPT' nin en tipik bulgusudur. Yaygın kortikal rezorbsiyon bile oluşabilir. Ayrıca dişler etrafındaki lamina duranın kaybı, kafa kemiklerinde tuz-biber görünümü, kemiklerde kistik oluşumlar saptanabilmektedir. Radyolojik olarak yaygın kemik demineralizasyonu dikkati çeker. Kemik dansitometresi her vakada yapılmalıdır. Özellikle 1/3 distal radius, kortikal kemikten zengin olduğu ve PHPT' de özellikle kortikal kemik kaybı görüldüğü için, bu bölgeden yapılacak ölçümler çok değerlidir.

Ameliyat öncesi lokalizasyon yöntemleri ile saptanamayan paratiroid adenomlarının birçoğu ameliyat esnasında tecrübeli endokrin cerrah tarafından bulunabildiğinden, daha önceki dönemlerde lokalizasyon yöntemlerinden ziyade iyi bir cerrahın bulunması önerilmekteydi. Günümüzde minimal invaziv paratiroid cerrahi tekniklerinin gelişmesi ile ameliyat öncesi görüntüleme önem kazanmıştır. Boyun ultrasonografisi %75 vakada paratiroid adenomunu lokalize edebilmektedir. Teknesyum-99m sestamibi ile paratiroid adenomu görüntülenebilir. Bu yöntemin sensitivitesi %56-90 arasında, ortalama %70 olarak verilmektedir (18). Sestamibi, mitokondri tarafından alınan non-spesifik bir izotop olup, daha çok esas hücreli adenomlar tarafından tutulmaktadır. Ektopik veya fazla paratiroid dokusu ve adenomlarının görüntülenmesi, multiglandüler hastalığın saptanması bazen çok önemli olmaktadır (20). Bu durumda kompüterize tomografi 99m Tc-sestamibi-tek foton emisyon kompüterize tomografi füzyon imajı (CT-MIBI-SPECT) %70 hassasiyet ve %93 spesifikle yardımcı olabilmektedir (21). Tiroid nodüllerinin mevcudiyetinde yöntemin hassasiyeti

azalmaktadır. Teknesyum-99m sestamibi ile ultrasonografi kombinasyonu kullanıldığında hassasiyet %95, doğruluk %91' e ulaşmaktadır (22). Multi-drug rezistans sistemi aktif olan veya kalsiyum antagonisti kullanan hastalarda yalancı negatiflik görülmektedir. Yalancı pozitiflikler, tiroid nodüllerinde, lenf ganglionları, kahverengi yağ dokusunda olmaktadır. MRI ve BT görüntülemeleri boyunda pek başarılı bulunmamaktadır, ancak mediasten ve atipik lokalizasyonlu paratiroid adenomlarını göstermede işe yarayabilir.

1.6.Hiperkalsemik hastaya laboratuvar testleri ile yaklaşım - Ayırıcı tanı ve diğer hiperkalsemi nedenleri

- I. Kalsiyum yüksek bulunduğunda tekrar turnikesiz kan alınır. Kan kalsiyum değerlerinin sağlıklı yorumlanabilmesi için, kan proteinlerine de bakılmamıştır.
- II. Fosfor ölçülür. Fosfor yüksek veya normale habaset ihtimali artar.
- III. Serumda alkali fosfataz ve klor primer hiperparatiroidide artar.
- IV. İmmunometrik yöntemle PTH ölçülür.
- V. Kalsiyum klirensinin, kreatinin klirensine oranının 0,01' den az olması familyal hipokalsiürik hiperkalsemi lehinedir.
- VI. PTH düşükse, hiperkalsemili bir hastada mamografi, toraks BT, abdomen BT, serum ve idrar elektroforezi, Tc 99m kemik sintigrafisi yapılır.
- VII. İntoksikasyonlar bakımından kanda 25-OHD vitamini ve A vitamini ölçümleri yapılmalıdır.
- VIII. Granülomatöz hastalıklar ve lenfoma tanısı bakımından 1,25 OH₂D ölçümü yapılabilir.
- IX. Daha nadir hiperkalsemi nedenlerini aydınlatmak için TSH ve kortizol; feokromositoma bakımından şüpheli vakalarda idrar katekolaminleri ölçülür.

Tablo 2: Başlıca hiperkalsemi nedenleri

Hiperkalsemi Nedenleri

- | | |
|--|--|
| 1) Paratiroid ile ilişkili | 3) Vit D ile ilişkili |
| a) Primer Hiperparatiroidizm | a) Vitamin D intoksikasyonu |
| - Soliter Adenom | b) Sarkoidoz ve diğer granülomatöz hastalıklar |
| - MEN | c) Çocukluk çağı idiopatik hiperkalsemi |
| b) Lityum tedavisi | 4) Artmış kemik turnover ile ilişkili |
| c) Familyal hipokalsürik hiperkalsemi | a) Hipertiroidizm |
| 2) Malignite ile ilişkili | b) İmmobilizasyon |
| a) Solid tümör metastazı (Meme Ca) | c) Tiazid |
| b) Hormon sekrete eden solid tümörler (AC, Böbrek) | 5) Renal yetmezlikle ilişkili |
| c) Hematolojik maligniteler | a) Ciddi skonder hiperparatiroidizm |
| | b) Alüminum intoksikasyonu |
| | c) Süt-alkali sendromu |

1.7. Tedavi

Primer hiperparatiroidinin tedavisi cerrahidir. Günümüzde gelişen tekniklerle yaş, cerrahi tedavide sınırlayıcı faktör olmaktan çıkmıştır. Perioperatif mortalite 75 yaş ve üzerindeki kişilerde %15' den %3' e inmiştir. Minimal invaziv cerrahi tekniklerin gelişmesi ile hastalar daha kolay ameliyata ikna edilebilmektedir (23). Bununla beraber asemptomatik hiperparatiroidili hastaların bir kısmı medikal olarak izlenebilir. Başlangıçta asemptomatik olan vakaların 10 yıllık takibinde bunların ancak %27' sinde hastalık ilerleme göstermiş, diğerleri semptomsuz kalmışlardır (24). Ancak asemptomatik denilen hastalarda uygulanacak tedavi konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Ameliyattan sonra bazı subjektif nöropsikiyatrik şikayet ve belirtilerin kaybolması sebebiyle asemptomatik denilen vakaların da ameliyattan yarar görmesi söz konusu olabilir.

Eğer PHPT' li hastada ameliyat değil de medikal takip kararı alınmışsa, başlangıçta 6 aylık aralarla, daha sonra daha uzun periyotlarda takip edilmektedir. Medikal izlemenin maliyeti yüksek olabilir. Hastalığın süresi 5-10 yılı aştıkça medikal takibin maliyeti, cerrahiye geçmektedir. Medikal tedavide bisfosfonatlar önerilebilirse de, kalsiyumun düşmesine karşılık PTH giderek artabilir (25). Bisfosfonatlar kemik kaybını durdurabilmektedir. Alendronat 4 çalışmada 119 kadın ve 24 erkek hasta üzerinde 2 yıla kadar denenmiş, lomber vertebra ve femur kemik mineral yoğunluğunda anlamlı artışlar olmuş, ancak PTH ve kemik döngü parametrelerinde anlamlı azalma olmamıştır (26). Östrojenler de iyi bir seçenektir. Kalsiyum düzeylerini 0,4-1,2 mg/dl kadar azaltabilir. Postmenopozal kadınlarda hem kemik mineral yoğunluğunu artırmakta, hem de kalsiyum düzeylerini azaltabilmektedirler. SERM grubundan raloksifenin de yararlı olabileceği düşünülmektedir (27). Ameliyat edilmeyen hastaların dehidrate olmamalarına ve hareketsiz kalmamalarına dikkat etmek gerekir. Çünkü bu gibi durumlarda kalsiyum hızla yükselebilir. Bu hastaların tiazid diüretikleri ve günde 800 mg üzerinde kalsiyum almamaları sağlanmalıdır. Yılda iki kez serum kalsiyum, kreatinin ve idrar kalsiyum ölçümleri ile yılda bir kemik mineral yoğunluk ölçümlerinin yapılması gerekir. Kalsiyum reseptörüne (CaR) bağlanan bazı kalsimimetik ilaçlar da hiperkalsemi yapmaksızın PTH' yi baskılayabilmektedirler (28). Cinacalcet oral olarak kullanılabilen bir ajan olup CaR' nin ekstrasellüler kalsiyuma hassasiyetini artırmaktadır. Günde 30-50 mg dozunda cinacalcet 1 yıl boyunca verildiğinde PHPT' li hastaların %73'ünde kalsiyumu normale indirmiş, buna karşılı plasebo verilenlerde %5 oranında normalleşme görülmüştür. Bununla birlikte ciddi kemik, böbrek, gastrointestinal, nöromusküler semptomları olan hastalar ameliyat edilmelidir. Spesifik son organ hasarı meydana gelen tüm hastaların ameliyat edilmesi konusunda fikir

birliği mevcuttur. Ameliyat sonrası kemik yoğunluğu ve algılama güçlükleri düzelmekte, hayat kalitesi yükselmekte, erken ölüm riski azalmaktadır (29). Uzun takip çalışmalarının gösterdiğine göre asemptomatik hiperparatiroidili hastalarda 12 yıla kadar PTH ve kalsiyum ve 8 yıla kadar kemik yoğunluğu oldukça stabil seyretmektedir. Ancak 15 yıldan daha uzun süre takip edilenlerde kemik kaybı %10' un üzerine çıkmaktadır (30). Aslında hafif kalsiyum yüksekliği olan vakalarda bile ameliyat sonrası morbidite ve mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (31).

Asemptomatik primer hiperparatiroidili hastada aşağıdaki durumlar görüldüğünde ameliyat kararı verilir (32).

1-Serum kalsiyumunun normal limitin üst sınırının 1 mg üzerine çıkması

2-Anamnezde hayatı tehdit eden bir hiperkalsemi krizinin geçirildiğinin anlaşılması

3-Glomerül filtrasyon hızı (GFR)' nin 60 ml/dakikadan daha az olması

4-Böbrek taşı

5-KMD'de herhangi bir bölgede (kalça, vertebra, ön kol) t-skorda -2.5 SD' den fazla azalma saptanması

6-Hastanın yaşının 50' den küçük olması

7-Major bir travma olmaksızın, kemik kütesinden bağımsız olarak herhangi bir bölgede kırık oluşması

Relatif indikasyonlar:

8-Hastanın ısrarla ameliyat istemesi , hastanın düzenli kontrollere gelemeyecek olması

• **Primer hiperparatiroidinin cerrahi tedavisi**

Aslında paratiroid ameliyatı tecrübeli bir endokrin cerrahının nezaretinde (yılda en az 20 adet bu tür ameliyat yapan) oldukça kolay ve morbiditesi düşük bir cerrahi girişimdir. Eğer hiperplazi varsa 3.5 gland opere edilip, geride kalan gland ön kola implante edilir. Çünkü gerektiğinde buradan çıkartabilmek daha kolay olacaktır. Avrupa Endokrin Cerrahları Birliği ilk paratiroid cerrahisi için sestamibi ve ultrasonografiyi önermektedir. Bu iki görüntüleme metodu aynı yeri işaret ediyorsa minimal invaziv cerrahi yapılabilir. Eğer sadece bir test pozitifse intra-operatif hızlı PTH bakılmak şartıyla şüpheli olan bölgeye minimal invaziv cerrahi yapılabilir. Eğer her iki test, farklı bölgeleri gösteriyorsa bilateral yaklaşım veya hızlı PTH ölçümü ile unilateral yaklaşım denenebilir. Eğer hiçbir test pozitif değilse bilateral boyun eksplorasyonu seçilmelidir. İkinci cerrahi girişim yapılacaksa sestamibi sintigrafisi ve ultrasonografi tekrarlanmalıdır. Bunlardaki bulgular yol gösteremiyorsa BT ve/veya MRI yapıldıktan sonra gene bir sonuca varılamazsa venöz örnekleme yapılabilir. C işaretli metionin PET/CT lokalizasyon yönünden yardımcı olabilir. Ameliyat komplikasyonları arasında kanama, laringospazm, hipoparatiroidi ve kord vocal paralizisi vardır. Ameliyat tecrübeli ellerde %95 oranında başarılı olmaktadır. Başarısızlık nedenleri asimetrik paratiroid

hiperplazisi veya ektopik yerleşimli paratiroid dokusudur (intratimik, intra-tiroid, mediastinal, retroözefageal). Ektopik paratiroid %20 sıklıktadır. Rekürren hastalık denildiğinde, hastanın en az 6-12 ay normokalsemik kaldıktan sonra tekrar kalsiyumunun artması anlaşılmaktadır. Rekürren hiperparatiroidinin en sık sebebi, asimetrik hiperplazinin anlaşılmasını sadece en büyük paratiroid dokusunun, adenom sanılıp çıkarılmasıdır. Bir süre sonra diğer glandlar aktive olmaktadır. Paratiroid karsinomu, başka bir paratiroid adenomunun gelişmesi, bir önceki ameliyatta paratiroid dokusunun yanlışlıkla çevre dokulara saçılması ile de hastalık nüksetmektedir. Persiste eden hiperparatiroidi denildiği zaman operasyonu takip eden 6 ay içinde hiperparatiroidinin devam ettiği anlaşılır (34). Persistan hiperparatiroidi sebebiyle ameliyat edilen hastaların 2/3'ünde adenoma normal lokalizasyonunda bulunmaktadır. Reoperasyonda kullanılacak bir diğer teknik de radyoizotop rehberliğinde paratiroidektomidir (35). Ameliyat günü Tc99 m sestamibi injekte edilip cerrah, el gama probu ile paratiroid adenomunu saptayabilmekte böylece çok iyi sonuçlar alınabilmektedir (36). Hatta bu yöntem ameliyat öncesi sestamibi tutulumu olmayan vakalarda bile başarılı bulunmuştur. Ameliyat öncesi bulunamayan ektopik yerleşimli paratiroid glandlarının ameliyatta bulunabilmesi mümkün olmuştur.

Postop ilk 24-36 saatlik dönemde hastada şiddetli bir hipokalseminin gelişebileceğini bilmek gerekir. Bu duruma, aç kemik sendromu denilir. Daha önce artmış PTH etkisi ile kemiklerden kana mobilize olan kalsiyumun postop dönemde süratle kemiklere dönmesi ile meydana gelir. Ayrıca diğer paratiroid glandlarının adenom tarafından süprese edilmiş olması sebebiyle gelişen geçici hipoparatiroidinin de hipokalsemide rolü vardır.

Sonuç olarak PHPT günümüzde şekil değiştirmiş, tanı ve takip yöntemlerinde önemli gelişmeler olmuştur. Bu durum tedavi stratejilerinde de değişikliğe yol açmıştır.

2. Primer hiperparatiroidinin hematopoetik sistem üzerine etkileri

Anemi ile PHPT arasındaki ilişki ilk olarak 1930' larda Donald Hunter ve Fuller Albright tarafından tanımlanmıştır (37, 38). PHPT' de bildirilen anemi prevalansı değişik serilerde %5 ile %31.8 arasında değişkenlik göstermektedir. Ve genellikle kronik hastalık anemisinin karakteristiği olarak normositik normokromiktir (39- 41). Primer hiperparatiroidi seyrinde, artmış PTH seviyelerinin anemiye etkileri literatürde birkaç çalışmada dökümanite edilmiştir (39, 41,42). Şiddetli sekonder hiperparatiroidi varlığında belirgin bir şekilde agreve olan renal anemi zaten bilinmektedir (43, 44). Renal anemi, kronik böbrek yetmezliğinin; normokromik, normositik ve hipoproliferatif olmasıyla karakterize en iyi bilinen komponentidir. Renal anemide en önemli neden eritropoetin eksikliğidir. Eritropoezin belirli inhibitörleri olarak PTH, spermine ve ribonükleaz da agreve edici faktörler olarak tanımlanmıştır (43-45). Çok da yakın tarihli olmayan tıptaki ilerlemeler ve DNA teknolojisi, rekombinant insan eritropoetin sentezini mümkün kılmış ve böylece renal anemi tedavisinde güçlü bir aracın temini sağlanmıştır. Bu durum eritropoez fizyolojisinin daha çok detaylandırılmasına yol açmıştır. Biyomedikal araştırmalardaki ilerlemeler temel alındığında, PTH seviyelerinin artmış düzeyleri, eritroid öncülleri üzerindeki eritropoetin reseptörlerini downregüle ederek normal eritropoeze engel olmakta ve böylece eritropoetin etkisi azalmaktadır.

Eritropoetin KC ve böbrekteki spesifik hücrelerce üretilir ve hematopoetik organlar tarafından üretilen eritrosit sayısını regüle eder. Eritropoetin üretiminin kendisi, EPO-üreten hücreler etrafındaki oksijen aktivitesi tarafından, negatif feedback mekanizmasıyla regüle edilir. Erken eritroid öncülleri doğal olarak EPO reseptör eksprese ederler ve bunlar hücre büyümesi ve canlılığını sürdürebilmesi için EPO bağımlıdır (46). Birbiriyle ilişkili üç mekanizma; hücre büyümesi ve replikasyonu, farklılaşma ve hücre yaşamı için gerekli tüm fonksiyonların stabilizasyonu EPO bağımlıdır. EPO' nun eritroid progenitör hücrelerin programlı ölümünü (apoptosis) önleme üzerine, can alıcı bir faktör olarak rol aldığı kanıtlanmıştır (47, 48).

Meytes ve arkadaşları (49) çok önemli in vitro deneyler gerçekleştirdiler. Üremik hastaların kanında bulunan düzeydekine benzer PTH konsantrasyonlarının, eritroid öncü hücre kültürü üzerine belirgin derecede inhibitör etkisi olduğunu gösterdiler. PTH' nin eritroid öncüler üzerine bu inhibitör etkisinin de, artmış EPO konsantrasyonları ile bastırıldığını gözlemlediler.

Boxer ve arkadaşları (41) 322 primer hiperparatiroidili hastanın 17'sinin normositik, normokromik anemisinin olduğunu tespit etmişler fakat nonanemiklerle karşılaştırıldığında anemik PHPT' li hastaların dört kat daha yüksek PTH seviyelerine sahip olduklarını göstermişlerdir.

Massry' nin ifade ettiği gibi (43) üremik hastalar çift tehdit altındadırlar. Hem eritropoezi inhibe edecek seviyede PTH fazlalığına sahiptirler, hem de bu PTH' nin inhibitör etkisini baskılayabilecek yeterli miktarda eritropoetin üretimini gerçekleştirememektedirler. Bu nedenle bu hastalardaki anemi, primer hiperparatiroidili hastalardakinden daha derindir.

PTH' nin hücreler içerisine Ca girişini artırmak suretiyle periferik kırmızı kan hücrelerinde osmotik frajiliteye de neden olduğu gösterilmiştir (50). Periferik eritrositler üzerine PTH' nin bu hemolitik etkisi, RBC survivalının kısılmasına katkıda bulunup anemiyi şiddetlendirebilir.

Eritroid progenitör hücreler üzerindeki EPO reseptör moleküllerinin sayısını belirleyen çeşitli faktörler arasında sayılan kalsitriol, EPO reseptörlerini upregüle eder ve EPO' ya daha sensitive hale getirir (51).

Primer hiperparatiroidili hastaların az bir kısmında anemi gelişmesini; PTH seviyelerinin kanda artmasına karşılık, eritropoetin seviyelerinin de PTH' nin anemik etkilerine karşılık olarak artması gerçeği açıklıyor olabilir. Renal yetmezliği olan hastalarda, rekombinant eritropoetin uygulaması, PTH' nin bu etkisine karşı koruyucudur. Bunu destekleyen bir çalışma Rao ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (52). Serum PTH seviyeleri 3 kat yüksek bulunan hastalarda anemiyi düzeltmek için 3 kat daha yüksek rekombinant eritropoetin uygulaması yeterli bulunmuş.

Literatürdeki çalışmalar, kemik iliği fibrozisinin, hem primer hem sekonder hiperparatiroidide anemi gelişiminde oynadığı rol konusunda çelişkilidir.

Primer hiperparatiroidinin indüklediği kemik iliği fibrosizinde artmış sitokinlerin (IL-6, TNF- α) etkileri ve azalmış eritropoetin seviyeleri aracılık etmektedir (53-56). PTH, PTH/PTHrP reseptörleri aracılığıyla , kemik dışı dokularda TNF- α sekresyonuna neden olur (57). Bu TNF- α sekresyonu kemik iliği fibrosizine yol açan platelet derived growth faktör-alfa (PDGF- α)' yı stimüle eder (56). PTH ayrıyeten osteoblastların IL-6 sekrete etmesine neden olur ve bu da hipoksiyle ilişkili eritropoetin sekresyonunu inhibe eder (54, 56).

Kumbasar ve arkadaşları tarafından sunulan bir vakada paratiroidektomiye takiben düzelen bir kemik iliği fibrosizi rapor edilmiştir (58).

PHPT' de küratif paratiroidektomi öncesi ve sonrası K.İ. fibrosizi ve anemi arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma Bhadada ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (59). Prospektif 28 kişilik bu çalışmada; semptomatik PHPT' li 28 vakanın 15' i (%53,3) anemik bulunmuştur. Bu hastaların da 8' inin operasyon öncesi ve sonrası K.İ.biyopsisi incelenebilmiştir. Sekiz hastanın altısında operasyon öncesi K.İ.incelemesinde K.İ.fibrosizi saptanmış, paratiroidektomiye takiben 3.ayda yapılan değerlendirmelerinde K.İ. fibrosizi derecesinde anlamlı bir düzelme tespit edilmiştir.

Stephan ve arkadaşları ciddi D vitamini eksikliğinin neden olduğu sekonder hiperparatiroidi ile ilişkili anemi ve kemik iliği fibrosizini rapor etmişler ve serum 25-OH D vitamininin normalizasyonu sonrası aneminin düzeldiğini kaydetmişlerdir (60).

Benzer K.İ. fibrosizi ve buna bağlı anemi yaygın olarak renal yetmezlikli sekonder ve tersiyer hiperparatiroidili hastalarda rapor edilmektedir. O halde kronik renal yetmezlikli hastalardaki anemi nedenlerini toparlayacak olursak bunlar:

- 1-) Red blood cell (RBC) gelişmesi üzerine PTH etkileri
- 2-) RBC gelişimi üzerine kalsitriol eksikliğinin etkisi
- 3-) Yüksek PTH seviyelerinin eritropoetin üzerine supresyonu
- 4-) RBC membran fragilitésinin artması üzerine yüksek PTH seviyelerinin etkisi
- 5-) Kemik iliği fibrosizi olarak sıralanabilir (61).

PHPT' de anemi patogenezi şüphesiz ki multifaktoriyeldir ve parathormonun indüklediği kemik iliği (K.İ.) fibrosizi de bunun içinde önemli bir yer tutar. Kemik iliği fibrosizi kadar kötü beslenme, böbrek yetmezliği ve gizli gastrointestinal kanama da bu duruma katkıda bulunuyor olabilir. PHPT' de anemi ; serum kalsiyum seviyesi , PTH , alkalen fosfataz seviyesi , kemik hastalığının şiddeti ve PHPT' nin süresi ile korelasyon göstermektedir.

Primer hiperparatiroidinin bir manifestasyonu olarak trombositopeni ve nötropeni İngiliz literatüründe tarif edilmemiştir. PHPT, trombositopeninin bir nedeni olabilir. Bhadada

ve arkadaşlarının yayınladıkları index bir vakada, küratif paratiroidektomi sonrası hem trombositopeninin hem de aneminin düzeldiği gösterilmiştir (62).

- **Hiperparatiroidizmin hemostaz ve tromboz üzerine etkileri**

Primer hiperparatiroidide artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite birçok yeni data ile ispatlanmıştır (63,64). Hipertansiyon belki bunun ana nedenidir fakat plazma PTH seviyeleri de kardiyovasküler mortaliteyi predikte eder (63). Primer hemostaz üzerine data ise yetersizdir. Kronik böbrek yetmezliğine bağlı sekonder hiperparatiroidi üzerine yapılan bir çalışmada PTH' nın üremik platelet defektine neden olmadığı gösterilmiştir (65). Benzer şekilde, platelet üzerine nötr etki primer hiperparatiroidili küçük bir grupta da gözlemlenmiştir (66).

PTH' nın koagülasyon ve fibrinoliz markerları üzerine etkilerinin araştırıldığı üç küçük vaka-kontrol çalışması yayınlanmıştır. Chertok-Shacham ve arkadaşları PHPT' li 35 kişilik grupta, 25 kişilik kontrol grubuna göre PAI-1 seviyelerini belirgin bir şekilde daha yüksek bulmuşlardır (67). Fibrinojen ve D-dimer seviyelerini hasta ve kontrol grubunda benzer bulmuşlar, PAI-1' i PTH seviyeleri ile belirgin bir şekilde korele tespit etmişlerdir.

Erem ve arkadaşları, 24 PHPT' li hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubunda çeşitli koagülasyon ve fibrinoliz markerlarını çalışmışlardır (68, 69). Fibrinojen, faktör 5, 7, 8, 9 ve 10 aktiviteleri, VWF, AT, protein C, protein S, tPA, PAI-1, TFPI ve TAFI test edilmiştir. PHPT'de faktör 7, 10 aktivitelerinin ve D-dimer seviyelerinin belirgin bir şekilde artmış olduğunu göstermişlerdir. TPA, PAI-1, ve PAI-1/ tPA oranlarının PHPT' de belirgin bir şekilde yüksek olduğu, buna karşılık TFPI seviyelerinin ise düşük olduğu tespit edilmiştir. Plazma TAFI seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla PHPT'li hastalarda değişmediği gösterilmiştir.

- **Hemogram raporlarında çoğu kez göz ardı edilen, fakat kronik inflamasyonla ilişkili bazı parametreler:**

- MPV (Mean Platelet Volume; ortalama trombosit hacmi)

- RDW (Red Blood Cell Distribution Width; eritrosit dağılım hacmi)

- Nötrofil/ lenfosit oranı

MPV (Mean Platelet Volume; ortalama trombosit hacmi)

MPV testi trombositlerin boyutlarının göstergesidir. MPV değerinde artış demek trombositlerin çaplarının artmış olması demektir. MPV artışı kemik iliğinin yeni trombosit sentezini artırdığını gösterir.böylece daha büyük, genç ve daha fonksiyonel trombositler üretilir ve MPV artmış bulunur. MPV testi genellikle trombositopeni ayırıcı tanısında istenir. Referans değeri ortalama 7.4-12 fl (femtolitre: μm^3)' dir.

Trombosit hacim değişkenleri (ortalama trombosit hacmi [MPV], trombosit dağılım genişliği [PDW]) 1980'li yıllardan beri otomatik tam kan sayımı profilinde hesaplanmasına rağmen, klinikte yalnızca trombosit sayısının önemi üzerinde durulmaktadır. Trombosit hacim değişkenleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir ve ekstra maliyet oluşturmada otomatik tam kan sayımı sırasında bakılabilmektedir. Trombosit hacmi, trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun göstergesidir. Trombosit parametreleri kadın ve erkeklerde sabittir. Trombosit hacmindeki farklılıklar, dolaşımdaki trombositlerin yaşlanmasından ziyade kemik iliğindeki üretim etmenlerine bağlı olarak megakaryositlerin farklı ayrışması sonucu meydana gelir. Büyük trombositler stres trombositleri olarak tanımlanabilirler ve artmış MPV, trombopoetik strese yanıt olarak megakaryositlerin artmış büyümesi ile ilişkilidir. MPV periferik trombosit yıkımının arttığı durumlarda artar, trombosit üretiminin bozulduğu durumlarda azalır. Genç trombositler büyük, yoğun ve daha aktiftirler. Dolayısıyla yüksek MPV olan grupta trombositler daha iyi işlevlere sahiptirler. Tüm bu değişikliklerin yanısıra çeşitli hastalıkların trombosit hacimleri üzerine etkilerinin olması kaçınılmazdır.

Çeşitli trombosit hastalıklarının ayırımında trombosit hacim ve yapısının değerlendirilmesi faydalıdır. Hacim değişkenleri bir yandan trombositopeni ve trombositoz ayırıcı tanısında kullanılırken, diğer yandan trombosit sayısı normal olsa bile anormal trombosit üretiminin tanınmasına olanak sağlar. MPV trombositopenik hastalarda kanama diyatezinin belirlenmesinde ve trombositopeninin santral ya da periferik kaynaklı olup olmadığını ayırt etmede yararlı olabilir. MPV; yıkım fazlalığı, yapım azlığı/ hipersplenik ve miyeloproliferatif/talasemik hastalıklar arasındaki ayırımı sağlar. Artmış trombosit aktivitesi, artmış trombosit hacmi ile ilişkilidir. Büyük trombositler küçük trombositlere göre daha yoğun granüllere sahip olup, metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftirler ve daha yüksek trombotik potansiyel taşırlar. Protrombotik ürünleri, TXA₂, serotonin, β -tromboglobulin ve P-selektin ve glikoprotein IIIa gibi prokoagülatör yüzey proteinlerini daha fazla üretirler. Artmış MPV, prostasiklinin (PGI₂) trombosit agregasyon ve salınım reaksiyonlarındaki inhibitör

etkisini azaltmaktadır. Dolayısıyla trombosit hacim belirteçlerindeki değişiklikler, trombotik ve pretrombotik olaylarda profilaktik ve tanısal önem arz edebilir (70).

Yapılan çeşitli çalışmalarda akut koroner sendrom, diabetes mellitus, serebrovasküler olaylar, preeklampsi, renal arter stenozu, hiperkolesterolemi, sigara içimi ve sepsiste MPV'de artış olduğu gösterilmiştir. Hipertiroidide arttığı, hipotiroidide ise azaldığı beraberinde de PDW'nin arttığı saptanmıştır (71). MPV'deki azalmanın ülseratif kolit ve crohn hastalığında, hastalığın aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (72, 73). MPV, trombosit aktivasyonunun önemli bir belirteci olup, akut miyokard enfarktüsü, akut iskemik inme, preeklampsi ve renal arter stenozunda artmaktadır. Daha da önemlisi artmış MPV miyokardiyal enfarktüste kötü prognozu, koroner anjiyoplasti sonrasında restenoz gelişimini ve preeklampsi riskini göstermektedir (74).

Obezite kronik metabolik bir bozukluk olup, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar ve artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Trombosit aktivasyon ve kümelenmesi kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde santral rol oynamaktadır. MPV hiperkolesterolemi, diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi önemli vasküler risk durumlarında artmaktadır. Çoban ve arkadaşları vücut kitle indeksi ≥ 30 kg/m² olan obez hastalarda, obez olmayanlara göre MPV'nin belirgin olarak yüksek olduğunu tespit etmişler ve bunun obez hastalarda artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olabileceğini savunmuşlardır (75). Dahası obez kişilerde kilo kaybının MPV'de belirgin azalmaya yol açtığını ve bu durumun antiaterojenik ve trombosit aktivasyonunu baskılayıcı etkileri ile kardiyovasküler hastalık riskini azalttığını ifade etmişlerdir (76). Bazı çalışmalarda, Tip II Diabetes Mellitus'lu bireylerin daha yüksek MPV'ye sahip oldukları ve bu durumun mikrovasküler komplikasyonlar (retinopati, mikroalbuminüri) açısından belirleyici olabileceği öne sürülmüştür (77). Kario ve arkadaşları sigara kullanan ve aterosklerotik lezyonlara sahip bireylerde trombosit sayısı ve MPV'nin sigara içmeyen ve ateroskleroza olmayanlara göre daha yüksek olduğunu göstermişler ve artmış MPV'nin ateroskleroz gelişimini hızlandırdığını savunmuşlardır. Aterosklerotik grupta sigaranın bırakılmasından 1-3 ay sonra MPV'de %10 azalma görülmüştür (78).

RDW (Red Blood Cell Distribution Width; eritrosit dağılım hacmi)

RDW, dolaşan eritrositlerin boyutsal variabilitesinin ölçümüdür. RDW, standart tam kan sayımı içerisinde, ek bir maliyete neden olmaksızın rutin olarak bakılan ve anemi çeşitlerini tanımlamada kullanılan bir parametredir (79). Normal aralığı erişkinlerde %11.6-14.6 arasındadır. Artmış RDW, anisositozun varlığına işaret eder ki bu da bozulmuş

eritropoezle, eritrosit degradasyonu, kronik inflamasyonu yansıtmasıyla ve yüksek seviyede oksidatif stres ile ilişkilidir (80-82). Altta yatan biyolojik mekanizmaların belirsiz kalmasına rağmen, RDW, kronik inflamasyonun ve oksidatif stresin global bir markerı olarak tanınmaya başlamıştır. Yakın zamanlı çalışmalar, artmış RDW seviyelerinin; kalp yetmezliği olan, koroner kalp hastalığı olan, pulmoner hipertansiyonu olan, periferik arter hastalığı olan hastalarda, klinik sonuçlarla güçlü bir ilişkisi olduğunu rapor etmektedir (83-87). Genel olarak diyabetik hastalar, aterosklerotik hastalıkların progresyonunda anahtar rol oynayan artmış seviyelerdeki kronik inflamasyon ve oksidatif strese sahiptirler. Yakın tarihli bir çalışma, tespit edilmiş vasküler komplikasyonu olmayan diyabetik hastalarda artmış RDW seviyelerinin, hem mikrovasküler hem makrovasküler komplikasyon insidensiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (88).

RDW ile hemoglobin seviyeleri ve MCV arasında ters korelasyon olduğu bilinmektedir. RDW ile klinik sonuçlar arasındaki güçlü ilişkinin, anemi varlığı veya hemoglobin seviyelerinden bağımsız olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Anemi düzeltilse de RDW ile tüm nedenlere bağlı mortalite arasındaki ilişki yine de belirgindir.

Artmış RDW genellikle nutrisyonel eksikliklerin varlığında (demir, folat, vit B₁₂) tespit edilir. Çünkü artmış RDW inefektif eritropoezin göstergesidir aslında. Ayrıca artmış RDW, oksidatif stres ve inflamasyona cevap olarak salınan sitokinlerle de ilişkilidir. Oksidatif stres direkt eritrositlere zarar verir ve eritrosit yaşam ömrünün kısalmasına neden olur, bu da RDW' nin yükselmesiyle sonuçlanır (89). Semba ve arkadaşları huzurevlerinde yaşayan kadınlarda serum antioksidanlarının RDW üzerine etkilerini tetkik ettiler. Bu çalışmada selenyum bir antioksidan markerı olarak değerlendirildiğinde, artmış RDW ve kötüleşen klinik prognoz arasındaki ilişkide anahtar bir rol oynadığı, bu nedenle RDW' nin bağımsız bir belirleyicisi olduğu tespit edilmiştir (90). Lippi ve arkadaşları RDW ile artmış sedimantasyon hızı ve hsCRP gibi inflamasyon göstergeleri arasındaki korelasyonu göstermişlerdir (91). Ek olarak artmış RDW ile tümör nekroz faktör- α ve interlökin 6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin artmış seviyeleri de ilişkilidir (90). Bu sitokinler eritropoetin aktivitesini bozarlar ve RDW' nin artışıyla sonuçlanan, kırmızı kan hücrelerinin inefektif üretimine neden olurlar.

Malandrino ve arkadaşları RDW ile diyabetik popülasyondaki mikro ve makrovasküler komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi tespit etmişlerdir. Bu çalışmada yüksek RDW seviyeleri, diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalık ve nefropati gelişimi riski ile ilişkili bulunmuştur (88).

Kronik inflamasyon ve oksidatif stres, kardiyovasküler hastalık gelişimine yol açan ateroskleroz progresyonunda önemli rol oynarlar. İnflamatuvar durumu değerlendirmek için

hs-CRP, kronik inflamasyonu değerlendiren biyomarkerlar içinde en iyilerinden birisidir ki hem kullanışlı bir yöntem hem de gelecekteki kardiyovasküler olayları tahmin edebilmede günlük pratikte de kullanışlıdır. Bununla beraber oksidatif stresi direkt ölçen basit bir ölçüme henüz sahip değiliz. RDW oksidatif stresi ve inflamasyonu yansıtan bir değer olarak günlük klinik pratikte kullanışlı bir belirteç olabilir.

Nötrofil/ lenfosit oranı

Enflamasyonun en temel hücrelerinden beyaz küre sayısı ve onun alt tipleri kardiyovasküler hastalıklarda istenmeyen olaylardan sorumlu tutulmakta ve enflamatuvar durumun bir belirteci olarak kullanılmaktadır. Akut koroner sendromda nötrofil düzeylerindeki artışın, miyokard hasarının yaygınlığı ve kısa dönem prognozu ile ilişkili olduğu daha önce gösterilmişti. Akut koroner sendromdaki nötrofil artışının yanı sıra akut strese bağlı görülen lenfopeni de immün sistemdeki akut değişiklikleri yansıtan bir durumdur. Lenfopeninin stres ile ilişkili kortizol salınımına bağlı olduğu ve akut koroner sendrom sonrası erken bulgulardan biri olduğu da önceki çalışmalarda gösterilmiştir (92). Son yıllarda, hem enflamasyondaki akut durumu yansıtan nötrofil yüksekliğini hem de akut fizyolojik stres sonrası oluşan lenfopeniyi yansıtan bir endeks kullanılmaya başlanmıştır. Nötrofil ve lenfositin oranı ile elde edilen bu endeks, çalışmalarda diğer enflamatuvar belirteçler ile birlikte kullanılmış ve enflamatuvar durumun iyi bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir (93).

Nötrofil/lenfosit (N/L) oranının koroner arterlerdeki aterosklerozun ilerleyişi ile ilişkili olduğu ve akut miyokart enfarktüsünde hastane içi istenmeyen olayların ve primer perkütan girişim sonrası başarısız reperfüzyonun CRP ile birlikte bağımsız birer öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (94,95).

Nötrofil/lenfosit oranınının 3.5 üzeri olması pozitif kabul edilmektedir.

Literatürde primer hiperparatiroidi (veya sekonder, tersiyer hiperparatiroidi) ile ilişkili RDW, MPV değerleri ve nötrofil/lenfosit oranlarının değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu araştırmada primer hiperparatiroidili hastaların hemogram verilerinin değerlendirilmesi ve paratiroidektomi öncesi ve sonrası hemogram verilerinin karşılaştırılması hedeflenmiştir.

MATERYAL VE METODLAR

1. **Araştırmanın tipi:** Tek merkezli retrospektif çalışma
2. **Araştırmanın yeri:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Bilim Dalı
3. **Araştırmanın başlama ve bitiş tarihi:** Nisan 2013- Ekim 2013
4. **Örneklem büyüklüğü:** 2000 yılından sonra Endokrinoloji Bilim Dalı'nda takip edilen PHPT' li hastalar
5. **Hastaların özellikleri:**
 - i) Çalışmaya alınma kriterleri:
 - 18 yaş ve üzeri olmak
 - Primer hiperparatiroidisi tanısı almak
 - ii) Çalışmaya alınmama kriterleri:
 - Anemi , trombositopeni, nötropeni yapabilecek sekonder nedenleri olmak (Fe eksikliği anemisi, malignite anemisi gibi)
 - Malignite tanısı almak
 - Sekonder hiperparatiroidi ya da tersiyer hiperparatiroidiye yol açan kronik böbrek hastalığı olmak
6. **Yöntem:**

Primer hiperparatiroidili hasta grubunda şu veriler toplanmıştır.

- Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet)
- Eşlik eden hastalıklar, kullandığı ilaçlar
- Ayrıntılı hastalık öyküsü ve PHPT semptomları
- Aile öyküsü
- Laboratuvar bulguları: Primer hiperparatiroidi tanısı almış hastalarda, operasyon öncesi hastanemizde rutin bakılan; hemogram, PTH, ca, fosfor, D vitamini, 24 saatlik idrarda Ca, alkalin fosfataz, kreatinin değerleri ve operasyonun birinci yılından sonrasına ait hemogram değerleri

- Laboratuvar değerlendirmesi: Dünya Sağlık Örgütü (WHO), erişkin erkeklerde 13 g/dl, kadınlarda 12 g/dl altı Hb değerleri için anemi tanımını yapmaktadır. WBC yani beyaz küre sayısı (lökositler) normal miktarı 4,000-11,000/mm³ tür. Lökosit miktarı 4,000 altındaysa, lökopeni olarak bilinen durum meydana gelir. Eğer miktarı 11,000' den fazlaysa bu lökositoz olarak tanımlanır. Nötrofil, eozinofil, bazofil, monosit ve lenfosit gibi her bir çeşit beyaz kan hücresinde çoğalma olabilir. Nötrofil/lenfosit oranı 3,5' un üzerinde ise pozitif olarak kabul edilir. Normalde kanın 1 mm³' ünde 150,000-400,000 adet trombosit (Plt) bulunmaktadır. Bu değer 150,000 altındaysa trombositopeni, 400,000 üzerindeyse trombositoz olarak tanımlanır. MPV normal aralığı 7,4-12 fl olarak tanımlanmıştır. RDW, normal değerleri için %11,6-14,6 olarak kabul edilmektedir. Hastaların hemogram parametreleri bu değerler göz önüne alınarak incelenmiştir.

7. İstatistiksel analiz:

Verilerin analizi SPSS 15 (Statistical Package for Social Sciences) paket programında yapıldı. $P < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ölçümlü değişkenler için ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maximum) olarak gösterildi. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnov veya Shapiro-Wilks testi ile araştırıldı. İki grup arasında normal dağılan sürekli ölçümlü değişkenler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı Independent Samples T test ile, normal dağılmayan sürekli ölçümlü değişkenler yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. İki bağımlı grup ortalamasının karşılaştırılmasında Wilcoxon işaret testi veya Paired Samples T test kullanıldı. İki grup arasında Ca, P ve PTH düzeyi ile sürekli ölçümlü değişkenler arasındaki korelasyon Spearman'ın "rho" katsayısı ve önemlilik düzeyi (p) saptanarak değerlendirildi.

8. Araştırmanın etik yönü:

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu onayı alındı (Karar No: 2013/09-20, Protokol No:929-GOA, Tarih:14/03/2013).

SONUÇLAR

Çalışmamıza dahil ettiğimiz toplam 157 primer hiperparatiroidili hastamızın 127' si kadın (%80,9), 30 tanesi erkekti (%19,1). 30 kişilik erkek grubunda; tanıda anında 12' sine aynı zamanda hipertansiyon, 10 tanesine de diyabetes mellitus eşlik etmekteydi. Erkek grubunda 4 kişinin öyküsünde osteoporoz, 15 kişinin de nefrolityasiz bulunmaktaydı. 30 kişilik bu grupta sadece 8 kişide preop D vitamini düzeyi bakılmıştı ve bu 8 kişinin de D vitamini ortalaması $33.28 \pm 18,70$ ng/ml bulundu. 127 kişilik kadın grubunda ; tanı anında 47' sine eş zamanlı hipertansiyon, 21 tanesine diyabetes mellitus eşlik etmekteydi. Kadın grubunda 46 kişinin öyküsünde osteoporoz, 32 kişinin nefrolityasiz ve 11 kişinin de kırık bulunmaktaydı. 127 kişilik kadın grubunda toplamda sadece 42 kişinin preop D vitamini düzeyi değerlendirilmiştı ve bu 42 kişinin D vitamini ortalaması $37.80 \pm 25,42$ ng/ml olarak hesaplandı. Tüm hastalarımızda, primer hiperparatiroidi ile ilişkili eşlik eden hastalıkların yüzdeleri tablo 3'de özetlenmiştir. Olguların genel özellikleri ve preoperatif laboratuvar verileri tablo 4' de özetlenmiştir.

Tablo 3: Tüm hastalarda , primer hiperparatiroidi ile ilişkili , eşlik eden hastalıklar

N=157	Erkek N=30 (%19.1)	Kadın N=127 (%80,9)
Eşlik eden HT	N=10 (%33)	N=47 (%37)
Eşlik eden DM	N=10 (%33)	N=21 (%16)
Eşlik eden osteoporoz	N=4 (%13)	N=46 (%36)
Eşlik eden nefrolityasiz	N=15 (%50)	N=32 (%25)
Kırık öyküsü	⊖	N=11 (%8)

Tablo 4: Hastaların genel özellikleri ve preoperatif laboratuvar verileri

	Erkek (n=30)	Kadın (n=127)
Tanı anında yaş	57,5 ± 10,9 57,5(24-80)	53,4 ± 10,7 53,5(26-75)
Preop. Ca değerleri(mg/dl)	11,26 ± 0,99 11,5(9,8-14,7)	11,17 ± 0,99 11,5(8,9-15,7)
Preop. P değerleri(mg/dl)	2,48 ± 0,53 2,5(1,7-3,9)	2,90 ± 0,53 2,9(1,5-4,1)
Preop. PTH değerleri(ng/L)	212,95 (82-504)	226,67 (35,1-1664)

(Ortalama±Standart sapma) ve {Ortanca (minimum-maximum)}

Araştırmamıza dahil ettiğimiz; hemogram değerlerini, özellikle anemi gelişimini etkileyebilecek herhangi bir hastalık öyküsü olmayan toplamda 157 primer hiperparatiroidili hastamızın preoperatif hemogram verileri tablo 5’ de gösterilmiştir.

Tablo 5: Primer hiperparatiroidili hastalarımızın preoperatif hemogram verileri

	Erkek (n=30)	Kadın (n=127)	Total (n=157)
Hb(g/dl)	14,76 ± 1,33 14,7(10,6-17,3)	13,01 ± 1,23 13,2(9,5-16,6)	13,34 ± 1,42 13,4(9,5-17,3)
Hct(%)	42,77 ± 3,57 42,6(32,7-51,3)	38,2 ± 3,55 38,7(27,8-48,9)	39,07 ± 3,97 39,2(27,8-51,3)
Plt(10⁵/mm³)	237,300 ± 80,800 242,000(105,000- 539,000)	264,300 ± 69,100 263,000(113,000- 506,000)	259,000 ± 72,000 251,000(105,000- 539,000)
MPV(fl)	8,79 ± 1,088 8,8(6,8-10,9)	8,79 ± 1,07 8,7(6,6-12,7)	8,79 ± 1,075 8,7(6,6-12,7)
WBC(10³/mm³)	7,50 ± 1,84 6,9(4,5-11,3)	7,15 ± 1,74 7,1(3,3-13,7)	7,22 ± 1,76 7,1(3,3-13,7)
Nötrofil sayısı(10³/mm³)	4,61 ± 1,42 4,1(2,2-7,4)	4,07 ± 1,48 4(1,4-12,4)	4,17 ± 1,48 4(1,4-12,4)
Lenfosit sayısı(10³/mm³)	2,26 ± 0,70 2(1,5-4,1)	2,39 ± 0,72 2,4(0,8-4,6)	2,37 ± 0,72 2,3(0,8-4,6)
Nötrofil/lenfosit oranı	2,17 ± 0,80 2,08(0,73-4,05)	1,90 ± 1,25 1,59(0,7-12,4)	1,95 ± 1,19 1,70(0,7-12,4)
RDW(%)	13,23 ± 0,76 13,1(12,3-15,5)	14,37 ± 2,02 13,8(11,9-27,5)	14,16 ± 1,90 13,7(11,9-27,5)

(Ortalama±Standart sapma) ve {Ortanca (minimum-maximum)}

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), erişkin erkeklerde 13 g/dl, kadınlarda 12 g/dl altı Hb değerleri için anemi tanımını yapmaktadır. WBC yani beyaz küre sayısı (lökositler) normal miktarı 4,000-11,000/mm³ tür. Lökosit miktarı 4,000 altındaysa, lökopeni olarak bilinen durum meydana gelir. Eğer miktarı 11,000' den fazlaysa bu lökositoz olarak tanımlanır. Nötrofil, eozinofili, bazofili, monositoz ve lenfositoz gibi her bir çeşit beyaz kan hücresinde çoğalma olabilir. Nötrofil/lenfosit oranı 3,5' un üzerinde ise pozitif olarak kabul edilir. Normalde kanın 1 mm³ ünde 150,000-400,000 adet trombosit (Plt) bulunmaktadır. Bu değer 150,000 altındaysa trombositopeni, 400,000 üzerindeyse trombositoz olarak tanımlanır. MPV normal aralığı 7,4-12 fl olarak tanımlanmıştır. RDW, normal değerleri için %11,6-14,6 olarak kabul edilmektedir. Bu bilgilere göre tablo 4 incelendiğinde hem kadın grubunda hem de erkek grubunda RDW ortalaması, normal aralığın üst sınırında yer almaktadır.

Yukardaki bilgiler ışığında; preoperatif dönemde, 30 kişilik erkek grubunun 3' ünde anemi mevcuttu. Preoperatif dönemde anemisi olan erkeklerin PTH ortalaması 153ng/l, Ca ortalaması 10,85mg/dl, fosfor ortalaması 2,4 mg/dl bulundu. Anemisi olmayan 27 kişilik erkek hastanın PTH ortalaması 215,2 ng/l \pm 106, Ca ortalaması 11,2mg/dl \pm 1,02, fosfor ortalaması 2,48 mg/dl \pm 0,54 bulundu. Preoperatif dönemde anemisi olan ve olmayan erkek grupları üzerine, Ca, fosfor ve PTH' nin etkisini karşılaştırmak için hasta sayısı yeterli değildi. Bununla birlikte yine de iki grubu karşılaştırmak amaçlı nonparametrik testlerden Mann-Whitney U testi denendi; Ca, fosfor ve PTH' nin, anemi varlığı üzerine anlamlı bir etkisi istatistiksel olarak tespit edilmedi. Preoperatif dönemde anemik olan ve olmayan erkek gruplarının verileri tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6: Preoperatif dönemde anemisi olan ve olmayan erkeklerin verileri

	Anemisi olan erkek (N=3)	Anemisi olmayan erkek (N=27)
Preop Ca(mgdl)	10,85	11,2 \pm 1,02
Preop fosfor(mg/dl)	2,4	2,48 \pm 0,54
Preop PTH(ng/L=pg/ml)	153	215,2 \pm 106

(Ortalama \pm Standart sapma)

127 kişilik kadın grubunda ise preoperatif dönemde 26' sında anemi tespit edildi. Preoperatif dönemde anemisi olan ve olmayan kadın gruplarının verileri tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7: Preop anemik ve nonanemik olan kadınların verileri

	Anemisi olan kadınlar (n=26)	Anemisi olmayan kadınlar (n=101)	P
Preoperatif Ca (mg/dl)	11,39 ± 1,33 11(9,8-15,7)	11,11 ± 0,87 10,95(8,9-15)	0,557
Preoperatif P(mg/dl)	2,86 ± 0,58 2,7(1,5-3,8)	2,92 ± 0,52 2,9(1,6-4,1)	0,595
Preoperatif PTH(ng/L)	238,14 (90,7-681)	223,5 35,1-1664)	0,203

(Ortalama±Standart sapma) ve {Ortanca (minimum-maximum)}

Preoperatif dönemde anemisi olan ve olmayan kadın hasta grupları arasında; Ca, fosfor, PTH düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilemedi (sırasıyla p=0,557, p=0,595, p=0,203).

Tüm 157 kişilik primer hiperparatiroidili hastaların preoperatif dönemde PTH, Ca, fosfor düzeyleri ile hemogram verileri arasında ilişki olup olmadığını göstermek amacıyla yapılan korelasyon analizinde şu sonuçlar elde edildi.

Preoperatif PTH düzeyi ile nötrofil sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde fakat düşük seviyede bir ilişki saptandı ($p=0,043$, $r=0,176$).

Preoperatif PTH düzeyi ile lenfosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde fakat düşük seviyede bir ilişki saptandı ($p=0,036$, $r = -0,182$).

Preoperatif PTH düzeyi ile nötrofil/lenfosit oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta-zayıf kuvvette bir ilişki saptandı ($p=0,001$, $r =0,285$).

Preoperatif PTH düzeyi ile RDW düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde fakat düşük seviyede bir ilişki saptandı ($p=0,043$, $r =0,176$).

Preoperatif Ca seviyeleri ile hemogram verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir ilişki saptanamadı.

Preoperatif fosfor seviyeleri ile Hb seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde orta-zayıf kuvvette bir ilişki saptandı ($p=0,009$, $r = -0,230$).

Preoperatif fosfor seviyeleri ile Hct yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde orta-zayıf kuvvette bir ilişki saptandı ($p=0,001$, $r = -0,281$).

Preoperatif fosfor seviyeleri ile RBC arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde orta-zayıf kuvvette bir ilişki saptandı ($p=0,001$, $r = -0,289$).

Preoperatif fosfor seviyeleri ile Plt sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde fakat düşük seviyede bir ilişki saptandı ($p=0,017$, $r =0,213$).

Preoperatif fosfor seviyeleri ile WBC arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde fakat düşük seviyede bir ilişki saptandı ($p=0,034$, $r =0,189$).

Preoperatif fosfor seviyeleri ile lenfosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde orta-zayıf kuvvette bir ilişki saptandı ($p=0,02$, $r =0,270$).

Preoperatif fosfor seviyeleri ile monosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde fakat düşük seviyede bir ilişki saptandı ($p=0,044$, $r =0,180$).

Operasyon öncesi ve operasyondan bir yıl sonra bakılan hemogram verilerini birbirleriyle kıyaslamak amacıyla yapılan istatistiksel analizlerde, öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı bir fark bulunamadı.

Operasyon öncesi anemisi olan bireylerin operasyon sonrası Hb değerlerinde, istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

Operasyon öncesi, normal aralığın üst seviyelerinde olan RDW ortalaması, operasyon sonrası istatistiksel olarak değişmedi.

Tablo 8'de operasyonun birinci yılından sonra değerlendirilen olgularımızın hemogram parametreleri özetlenmiştir.

Tablo 8: Postoperatif 1.yıl sonrası olguların hemogram verileri

	Erkek (n=30)	Kadın (n=127)	Total (n=157)
Hb(g/dl)	14,41 ± 1,34 (11,1-16,6)	12,89 ± 1,43 (7,3-16,3)	13,18 ± 1,53 (7,3-16,6)
Hct(%)	42,72 ± 4,15 (31-49,1)	38,49 ± 4,06 (22,3-48,7)	39,27 ± 4,38 (22,30-49,10)
Plt(10⁵/mm³)	229,100 ± 62,200 (136,000-381,000)	262,280 ± 76,300 (102,000-525000)	256,000 ± 74,900 (102,000-525,000)
MPV(fl)	8,77 ± 1,07 (6,5-11,1)	8,86 ± 1,18 (6,30-14,20)	8,84 ± 1,16 (6,30-14,20)
WBC(10³/mm³)	7,36 ± 1,74 (4,3-11,3)	7,27 ± 1,68 (3,60-12,20)	7,29 ± 1,69 (3,6-12,20)
Nötrofil sayısı(10³/mm³)	4,33 ± 1,26 (1,9-7,4)	4,24 ± 1,43 (1,40-9,50)	4,25 ± 1,40 (1,40-9,50)
Lenfosit sayısı(10³/mm³)	2,22 ± 0,81 (1,10-4,30)	2,36 ± 0,69 (0,80-4,56)	2,33 ± 0,71 (0,80-4,56)
Nötrofil/lenfosit oranı	2,14 ± 0,92 (0,95-4,93)	1,97 ± 1,12 (0,40-8,64)	2,00 ± 1,08 (0,40-8,64)
RDW(%)	13,90 ± 1,21 (12,7-18,1)	14,71 ± 2,38 (11,80-30,0)	14,56 ± 2,22 (11,80-30,20)

(Ortalama±Standart sapma) ve (minimum-maximum)

TARTIŞMA

Tanı esnasında birçok primer hiperparatiroidili hasta semptomsuzdur. Daha önceki yıllarda, ancak hiperparatiroidinin komplikasyonları ortaya çıktıktan sonra PHPT teşhis edilebilirken, son yıllarda laboratuvarlarda otomasyon yöntemi ile taramaların uygulanması sonucu birçok vaka semptomsuz iken yakalanabilmektedir (6). Buna rağmen semptomsuz denilen vakalarda bile, ameliyat sonrası bazı fiziksel ve nöropsikolojik belirtilerin ortadan kalktığı anlaşılmaktadır. Hastalarda saptanan önemli bulgular, osteoporoz, nefrokalsinoz ve böbrek taşlarıdır.

Primer hiperparatiroidi hipertansiyon ile birlikte olabilir. Hiperkalsemi, sol ventrikül hipertrofisi ve aritmiye yol açabilir. Primer hiperparatiroidili hastalarda myokard kalsifikasyonları artmaktadır. Valvüler kalsifikasyonların da bu hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Asemptomatik hiperparatiroidi vakalarında bile artmış kardiyovasküler risk söz konusudur. Karotis intima media kalınlığı artmakta, tansiyon ve lipidler yükselmektedir. Hiperkoagülabilitate ortaya çıkmakta ve hipofibrinolitik bir ortam oluşmaktadır. Konjunktival kalsifikasyon, band keratopati, peptik ülser gibi durumlar ciddi primer hiperparatiroidide görülür. Primer hiperparatiroidi ile diyabetes mellitus arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. PHPT' de insülin hassasiyeti azalmaktadır.

PHPT' de bildirilen anemi prevalansı değişik serilerde %5 ile %31.8 arasında değişkenlik göstermektedir. Ve genellikle kronik hastalık anemisinin karakteristiği olarak normositik normokromiktir (39- 41). Primer hiperparatiroidi seyrinde, artmış PTH seviyelerinin anemiye etkileri literatürde birkaç çalışmada dökümanite edilmiştir (39, 41, 42). Şiddetli sekonder hiperparatiroidi varlığında belirgin bir şekilde agreve olan renal anemi zaten bilinmektedir (43, 44). Renal anemi, kronik böbrek yetmezliğinin; normokromik, normositik ve hipoproliferatif olmasıyla karakterize en iyi bilinen komponentidir. Renal anemide en önemli neden eritropoetin eksikliğidir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarımız içerisinde, preoperatif dönemde, 30 kişilik erkek grubunun 3' ünde anemi mevcuttu, 127 kişilik kadın grubunda ise preoperatif dönemde 26' sında anemi tespit edildi.

Meytes ve arkadaşları (49) çok önemli in vitro deneyler gerçekleştirdiler. Üremik hastaların kanında bulunan düzeydekine benzer PTH konsantrasyonlarının, eritroid öncü hücre kültürü üzerine belirgin derecede inhibitör etkisi olduğunu gösterdiler. PTH' nın

eritroid öncüler üzerine bu inhibitör etkisinin de, artmış EPO konsantrasyonları ile bastırıldığını gözlemlediler.

Boxer ve arkadaşları (41) 322 primer hiperparatiroidili hastanın 17'sinin normositik, normokromik anemisinin olduğunu tespit etmişler fakat nonanemiklerle karşılaştırıldığında anemik PHPT' li hastaların dört kat daha yüksek PTH seviyelerine sahip olduklarını göstermişlerdir.

Çalışmamızda preoperatif dönemde anemisi olan ve olmayan hasta grupları arasında; Ca, fosfor, PTH düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilemedi (sırasıyla $p=0,557$, $p=0,595$, $p=0,203$).

PTH' nın hücreler içerisine Ca girişini artırmak suretiyle periferik kırmızı kan hücrelerinde osmotik frajiliteye de neden olduğu gösterilmiştir (50). Periferik eritrositler üzerine PTH' nın bu hemolitik etkisi, RBC survivalının kısılmasına katkıda bulunup anemiye şiddetlendirebilir.

Literatürdeki çalışmalar, kemik iliği fibrozisinin, hem primer hem sekonder hiperparatiroidide anemi gelişiminde oynadığı rol konusunda çelişkilidir. PHPT' de küratif paratiroidektomi öncesi ve sonrası K.İ. fibrosizi ve anemi arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışma Bhadada ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (59). Prospektif 28 kişilik bu çalışmada; semptomatik PHPT' li 28 vakanın 15' i (%53,3) anemik bulunmuştur. Bu hastaların da 8' inin operasyon öncesi ve sonrası K.İ.biyopsisi incelenebilmiştir. Sekiz hastanın altısında operasyon öncesi K.İ.incelemesinde K.İ.fibrosizi saptanmış, paratiroidektomiye takiben 3.ayda yapılan değerlendirmelerinde K.İ. fibrosizi derecesinde anlamlı bir düzelme tespit edilmiştir. Benzer K.İ. fibrosizi ve buna bağlı anemi yaygın olarak renal yetmezlikli sekonder ve tersiyer hiperparatiroidili hastalarda rapor edilmektedir.

Çalışmamızda operasyon öncesi ve operasyondan bir yıl sonra bakılan hemogram verilerini birbirleriyle kıyaslamak amacıyla yapılan istatistiksel analizlerde, öncesi ve sonrası değerlerde anlamlı bir fark bulunamadı. Operasyon öncesi anemisi olan bireylerin operasyon sonrası Hb değerlerinde, istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

Primer hiperparatiroidide artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite birçok yeni data ile ispatlanmıştır (63,64). Hipertansiyon belki bunun ana nedenidir fakat plazma PTH seviyeleri de kardiyovasküler mortaliteyi predikte eder (63). Hiperparatiroidi, kronik inflamasyon ve artmış oksidatif stres ile ilişkilidir. Kronik inflamasyon ve oksidatif stres,

kardiyovasküler hastalık gelişimine yol açan ateroskleroz progresyonunda önemli rol oynarlar. İnflamatuar durumu değerlendirmek için hs-CRP, kronik inflamasyonu değerlendiren biyomarkerlar içinde en iyilerinden birisidir ki hem kullanışlı bir yöntem hem de gelecekteki kardiyovasküler olayları tahmin edebilmede günlük pratikte de kullanışlıdır. Bununla beraber oksidatif stresi direkt ölçen basit bir ölçüme henüz sahip değiliz. RDW, MPV, nötrofil/lenfosit oranı oksidatif stresi ve inflamasyonu yansıtan değerler olarak günlük klinik pratikte kullanışlı belirteçler olabilir.

Literatürde primer hiperparatiroidi (veya sekonder, tersiyer hiperparatiroidi) ile ilişkili RDW, MPV değerleri ve nötrofil/lenfosit oranlarının değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu alanda yapılmış ilk çalışma olma özelliğindedir.

Tüm 157 kişilik primer hiperparatiroidili hastaların preoperatif dönemde PTH, Ca, fosfor düzeyleri ile hemogram verileri arasında ilişki olup olmadığını göstermek amacıyla yapılan korelasyon analizinde; preoperatif PTH düzeyi ile nötrofil/lenfosit oranı arasındaki orta-zayıf kuvvette bir ilişki dışında diğer veriler arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilemedi. Operasyon öncesi, normal aralığın üst seviyelerinde olan RDW ortalaması, operasyon sonrası istatistiksel olarak değişmedi. Primer hiperparatiroidinin inflamatuvar bir durum olduğu ve operasyon sonrası bu kronik inflamasyonun gerilemesi, verilerimizle kanıtlamayı beklediğimiz bir sonuç olacaktı. Bunu da preoperatif ve postoperatif 1.yıl sonrası hemogram verilerindeki RDW, MPV ve nötrofil/lenfosit oranları arasındaki düzelme ile kanıtlayabilmeyi planlamıştık. Operasyon öncesi, normal aralığın üst seviyelerinde olan RDW ortalaması, operasyon sonrası istatistiksel olarak değişmedi. Çalışmamız bu alanda yapılmış ilk çalışma olma özelliğinde olup, hasta sayısının artırılması ile daha anlamlı veriler elde edileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Habib Z, Camacho P. Primary hyperparathyroidism: an update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17(6):554-60.
2. Wermers RA, Khosia S, Atkinson EJ. The rise and fall of primary hyperparathyroidism: a population based study in Rochester, Minesota, 1965-1992. *Ann Intern Med* 1997;126(6):433-40.
3. Lundgren E, Rastad J, Thruvfjell E, Akerström G, Ljunghall S. Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women. *Surgery* 1997;121(3):287-94.
4. Carlson D. Parathyroid pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134(11):1639-44.
5. Parisien M, Silverberg SJ, Shane E, de la Cruz L, Lindsay R, Bilezikian JP, et al. The histomorphometry of bone in primary hyperparathyroidism: preservation of cancellous bone structure. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70(4):930-8.
6. Miedlich S, Krohn K, Paschke R. Update on genetic and clinical aspects of primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59(5):539-54.
7. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009;374(9684):145-58.
8. Silverberg SJ, Locker FG, Bilezikian JP. Vertebral osteopenia: a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(11):4007-12
9. Palmer M, Adami HO, Krusemo UB, Ljunghall S. Increased risk of malignant diseases after surgery for primary hyperparathyroidism: a population-based study. *Am J Epidemiol* 1988;127(5):1031-40.
10. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Eng J Med* 1999;341(17):1249-55.
11. Stefenelli T, Abela C, Frank H, Koller-Strametz J, Globits S, Bergler-Klein J, et al. Cardiac abnormalities in patients with primary hyperparathyroidism: implications for follow-up: *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(1):106-12.
12. Mitlak BH, Daly M, Potts JT Jr, Schoenfeld D, Neer RM. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1991;6 Suppl 2:S103-10.
13. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2010;54(2):106-9.

14. Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D'Amour P, Hanley DA, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(2):340-50.
15. Sourberbielle JC, Maury E, Friedlander G, Cormier C. Vitamin D and primary hyperparathyroidism (PHPT). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121(1-2):199-203.
16. Mikhail N. Clinical significance of vitamin D deficiency in primary hyperparathyroidism, and safety of vitamin D therapy. *Southern Med J* 2011;104(1):29-33.
17. Clerici T, Brandle M, Lange J, Doherty GM, Gauger PG. Impact of intraoperative parathyroid hormone monitoring on the prediction of multiglandular parathyroid disease. *World J Surg* 2004;28(2):187-92.
18. Thomas DL, Bartel T, Menda Y, Howe J, Graham MM, Juweid ME. Single photon emission computed tomography (SPECT) should be routinely performed for the detection of parathyroid abnormalities utilizing Technesium-99m sestamibi parathyroid scintigraphy. *Clin Nucl Med* 2009;34(10):651-5.
19. Glynn N, Lynn N, Donagh C, Crowley RK, Smith D, Thompson CJ, et al. The utility of 99m Tc sestamibi scintigraphy in the localisation of parathyroid adenomas in primary hyperparathyroidism. *Ir J Med Sci* 2011;180(1):191-4.
20. Witteveen JE, Kievit J, Stokkel MP, Morreau H, Romijn JA, Hamdy NA. Limitations of Tc99 MIBI-SPECT imaging scans in persistent primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2011;35(1):128-39.
21. Wimmer G, Profanter C, Kovacs P, Sieb M, Gabriel M, Putzer D, et al. CT-MIBI-SPECT image fusion predicts multiglandular disease in hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395(1):73-80.
22. Patel CN, Salahudeen HM, Lansdown M, Scarsbrook AF. Clinical utility of ultrasound and 99mTc sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Radiol* 2010;65(4):278-87.
23. Fraker DL, Harsono H, Lewis R. Minimally invasive parathyroidectomy: benefits and requirements of localization, diagnosis, and intraoperative PTH monitoring. Long term results. *World J Surg* 2009;33(11):2256-65.
24. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Eng J Med* 1999;34(17):1249-55.

25. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, Ahmed MM, Dubois SJ, Ho AY, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3319-25.
26. Hersman JM, Hassani S, Braunstein GD, Geola F, Brickman A, Seibel MJ. Bisphosphonate therapy in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2003;18(10):1889.
27. Rubin MR, Lee KH, McMahon DJ, Silverberg SJ. Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):1174-8.
28. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):135-41.
29. Udelsman R, Pasieka JL, Sturgeon J, Young JE, Clark OH. Surgery for asymptomatic hyperparathyroidism: proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(2):366-72.
30. Morris LGT, Myssiorek D. When is surgery indicated for asymptomatic hyperparathyroidism? *Laryngoscope* 2009;119(12):2291-2.
31. Yu N, Donnan PT, Flynn RW, Murphy MJ, Smith D, Rudman A, et al. Increased mortality and morbidity in mild hyperparathyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73(1):30-4.
32. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr; Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(2):335-9.
33. Bergenfelz AO, Hellman P, Harrison B, Sitges-Serra A, Dralle H; European Society of Endocrine Surgens. Positional statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) on modern techniques in PHPT surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394(5):761-4.
34. Henry J. Reoperation for primary hyperparathyroidism: tips and tricks. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395(2):103-9.
35. Ritt SC, Panneerselvan R, Sippel RS, Chen H. Radioguided parathyroidectomy for hyperparathyroidism in the reoperative neck. *Surgery* 2009;146(4):592-8.

36. Chen H, Sippel RS, Schafer S. The effectiveness of radioguided parathyroidectomy in patients with negative technetium Tc99m-sestamibi scans. *Arch Surg* 2009;144(7):643-8.
37. Hunter, D.(1931) Hyperparathyroidism: generalized osteitis fibrosa. *British Journal of Surgery*, 19, 203-284.
38. Albright , F., Aub, J.C. & Bauer , W.(1934) Hyperparathyroidism. *Journal of the American Medical Association*, 102, 1276-1287
39. Malette , L.E. & Bilezikian ,J. P.(1974) Primary hyperparathyroidism. *Clinical and Biochemical Features Medicine* ,53 , 127-146
40. Bernheim , J. , Rathaus , V. , Rathaus , M . et al.(1986) Anemia in primary hyperparathyroidism. *Nephrologie* , 7 , 28-30
41. Boxer , M., Eilman , L. , Geller , R. Et al (1977) Anemia in primary hyperparathyroidism. *Archives of Internal Medicine* , 137 , 588-593.
42. Falko J.M., Guy J.T., Smith R.E., Mazzaferri E.L. Primary hyperparathyroidism and anaemia. *Arch Intern Med* 1976; 136:887-889.
43. Massry S.G. Pathogenesis of the anaemia of uremia: role of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1983; 24, Suppl 16:204-207.
44. Zingraff J., Drueke T., Marie P., Man N.K., Jungers P., Bordier P. Anaemia and secondary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1650-1952.
45. Eschbach J.W. The anaemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989; 35: 134-148.
46. Bondurant M., Kelley L., Koury M.J. Is erythropoietin a differentiation factor, a mitotic factor, or a survival factor? In: Bauer C., Koch K.M., Scigalla P., Wiczorek L., eds. *Erythropoietin: Molecular Physiology and Clinical Application*. New York: Marcel Dekker, 1993.
47. Koury M.J., Bondurant M.C. Erythropoietin retards DNA breakdown and prevents programmed death in erythroid cells. *Science* 1990; 248: 378.
48. Spivak J.L., Pham T., Isaacs M., Hankins W.D. Erythropoietin is both a mitogen and a survival factor. *Blood* 1991; 77: 1228.
49. Meytes D., Bogin E., Ma A., Dukes P.P., Massry S.G. Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis. *J Clin Invest* 1981; 67: 1263-1269.
50. Bogin E., Massry S.G., Levi J., Djaldelli M., Bristol G., Smith J. Effect of parathyroid hormone on osmotic fragility of human erythrocytes. *J Clin Invest* 1982; 69: 1017-1025.

51. Magocsi M., Takacs S., Apati A., Nazem A.K., Mako J. Calcitriol enhances the effect of Rh-Epo on erythroid differentiation. *Int J Artificial Organs* 1997;20(9): 502.
52. Rao D.S., Shih M., Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med* 1993; 328: 171-175.
53. Greenfield , E. M. , Gornil , S.A. , Horowitz , M.c. et al.(1993) Regulation of cytokine expression in osteoblasts by parathyroidhormone; rapid stimulation of interleukin-6 and leukemia inhibitory factor mRNA. *Journal of Bone Mineral Research* , 10 , 1163-1171
54. Ishimi , Y. , Miyavra , C. , Jin , C.h. et al.(1990) IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption. *Journal of Immunology* ; 145 , 3297-3303
55. Liv , J.Y. , Brass , D.M. , Hoyle , G.W. et al.(1998) TNF- alpha receptor knockout mice are protected from the fibroproliferative effects of inhaled asbestos fibers. *American Journal of Pathology* , 153 , 1839-1847.
56. Faquin , W.C. , Schneider , T.J. & Goldberg , M.A.(1992) Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood* , 79 , 1987-1994
57. Urena , P. , K ong , X.F. , Abou-Samra , A.B. et al.(1993) Parathyroid hormone (PTH)/PTH related peptide receptor Messenger ribonucleic acids are widely distributed in rat tissues. *Endocrinology* , 133 , 617-623.
58. Kumbasar , B. , Taylan , I. , Kazancioglu , R. Et al.(2004) Myelofibrosis secondary to hyperparathyroidism. *Experimental Clinical Endocrinology and Diabetes* , 112 , 127-130.
59. Bhadada S.K. ,Bhansali A , Ahluwalia J. , Chanukya GV , Behera A , Dutta P 2009 Anaemia and marrow fibrosis in patients with primary hyperparathyroidism before and after curative parathyroidectomy . *Clin. Endocrinol (Oxf)* 70 : 527-532.
60. Stephan , J. L. , Galambrum , C. , Dutour , A. et al.(1999) Myelofibrosis : an unusual presentation of vitamin D-deficient ricets. *European Journal of Pediatrics*, 158 , 828-829.
61. Drüeke T. , Locatelli F. , Clyne N. et al (2006) Normalisation of haemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anaemia. *New England Journal of Medicine* 355(20) , 2071-2084.
62. Bhadada S.K. ,Bhansali A , Ahluwalia J. , Chanukya GV , Behera A , Dutta P 2012 . Anaemia and thrombocytopenia improves after curative parathyroidectomy in a patient of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*.

63. Hagström E, Hellman P, Larsson TE, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation* 2009;119(21):2765-2771.
64. Walker MD, Fleischer J, Rundek T, et al. Carotid vascular abnormalities in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(10):3849-3856.
65. Vigano G, Gotti E, Comberti E, Giangrande A, Trevisan R, Remuzzi G. Hyperparathyroidism does not influence the abnormal primary haemostasis in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4(11):971-974.
66. Leithner C, Kovarik J, Sinzinger H, Woloszczuk W. Parathyroid hormone does not inhibit platelet aggregation. *Lancet* 1984;1(8373):367-368.
67. Chertok-Shacham E, Ishay A, Lavi I, Luboshitzky R. Biomarkers of hypercoagulability and inflammation in primary hyperparathyroidism. *Med Sci Monit* 2008;14:628-632.
68. 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 7 and 10 activities and D-Dimer levels. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116(10):619-624.
69. Erem C, Kocak M, Nuhoglu I, Yılmaz 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. *Eur J Endocrinol* 2009;160(5):863-868.
70. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on out-come after myocardial infarction. *Lancet* 1991; 338: 1409-1411.
71. Ford HC, Toomath RJ, Carter JM, Delahunt JW, Fagerstrom JN. Mean platelet volume is increased in hyperthyroidism. *Am J Hematol* 1988; 27: 190-193.
72. Douba T, Bures J, Rejchrt S, Kopacova M, Pecka M, Maly J. [mean platelet volume (mpv) in chron's disease patients]. *Cas Lek Cesk* 2006; 145: 870-873
73. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, Potamianos SP, Kosmadaki MG, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA. Mean platelet volume: A useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 776-781.
74. Mathur A, Robinson MS, Cotton J, Martin JF, Erusalimsky JD. Platelet reactivity in acute coronary syndromes. Evidence for differences in platelet behaviour between unstable angina and myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2001; 85: 989-994.
75. Çoban E, Özdoğan M, Yazıcıoğlu G, Akcıt F. The mean platelet volume in patients with obesity. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 981-982

76. Çoban E, Yılmaz A, Sarı R. The effect of weight loss on the mean platelet volume in obese patients. *Platelets* 2007; 18: 212-216.
77. Papanas N, Symeonidis G, Maltezos E, Mavridis G, Karavageli TH, Lakasa G. Mean platelet volume in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Platelets* 2004; 15: 475-478.
78. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol* 1992; 14: 281-287.
79. Lin CK, Lin JS, Chen SY, Jiang ML, Chiu CF. Comparison of hemoglobin and red cell distribution width in the differential diagnosis of microcytic anemia. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:1030-1032.
80. Evans TC, Jehle D. The red blood cell distribution width. *J Emerg Med* 1991;9:71-74.
81. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011-1023.
82. Ferrucci L, Guralnik JM, Woodman RC, Bandinelli S, Lauretani F, Corsi AM, et al. Proinflammatory state and circulating erythropoietin in persons with and without anemia. *Am J Med* 2005;118:1288.
83. Fekler GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al; CHARM Investigators. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: Data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:40-47.
84. Pascual-Figal DA, Bonaque JC, Redondo B, Caro C, Manzano-Fernandaz S, Sanchez-Mas, et al. Red blood cell distribution width predicts long-term outcome regardless of anaemia status in acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2009; 11:840-846.
85. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M; for the Cholesterol and Recurrent Events-CARE Trial Investigators. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2008;117:163-168.
86. Rhodes CJ, Wharton J, Howard LS, Gibbs JS, Wilkins MR. Red cell distribution width outperforms other potential circulating biomarkers in predicting survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2011;97:1054-1060.
87. Ye Z, Smith C, Kullo IJ. Usefulness of red cell distribution width to predict mortality in patients with peripheral artery disease. *Am J Cardiol* 2011;107:1241-1245.

88. Malandrino N, Wu WC, Taveira TH, Whillatch HB, Smith RJ. Association between red cell distribution width and macrovascular and microvascular complications in diabetes. *Diabetologia* 2012;55:226-235.
89. Friedman JS, Lopez MF, Fleming MD, Rivera A, Martin FM, Welsh ML, et al. SOD2-deficiency anemia: Protein oxidation and altered protein expression reveal targets of damage, stress response, and antioxidant responsiveness. *Blood* 2004;104:2565-2573.
90. Semba RD, Patel KV, Ferrucci L, Sun K, Roy CN, Guralnik JM, et al. Serum antioxidants and inflammation predict red cell distribution width in older women: The Women's Health and Aging Study. *J Clin Nutr* 2010;29:600-604.
91. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:628-632.
92. Thomson SP, Gibbons RJ, Smars PA, Suman VJ, Pierre RV, Santrach PJ, et al. Incremental value of the leukocyte differential and the rapid creatine kinase-MB isoenzyme for the early diagnosis of myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1995;122:335-41
93. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2010;105:186-91
94. Kalay N, Dogdu O, Koc F, Yarlioglu M, Ardic I, Akpek M, et al. Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis. *Angiology* 2012;63:213-7
95. Akpek M, Kaya MG, Lam YY, Sahin O, Elcik D, Celik T, et al. Relation of neutrophil/lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse cardiac events in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Am J Cardiol* 2012;110:621-7.