

## PRİMER HİPERPARATİROİDİDE, PARATİROİD ADENOM AĞIRLIĞI İLE PREOPERATİF BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ARASINDAKİ İLİŞKİ

### RELATIONSHIP BETWEEN ADENOMA WEIGHT AND PREOPERATIVE BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Faruk KUTLUTÜRK\*, Ayşe KUBAT ÜZÜM\*, Meral MERT\*, Adil AZEZLİ\*, Yusuf ORHAN\*,  
Ferihan ARAL\*, Yeşim ERBİL\*\*, Yersu KAPRAN\*\*\*, Neşe ÖZBEY\*

#### ÖZET

**Amaç:** Primer hiperparatiroidizmli hastalarda klinik belirti ve bulgular hastadan hastaya farklılıklar göstermektedir. Bu çalışmada, paratiroid adenom ağırlığı ile ameliyat öncesi tespit edilen serum parathormon (iPTH), kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalin fosfataz (ALP), 25-hidroksivitamin D (25(OH)D<sub>3</sub>) ve üriner kalsiyum atılımı gibi biyokimyasal parametreler arasında ilişki olup olmadığının tespiti amaçlandı.

**Gereç ve yöntem:** Bu retrospektif çalışmada, endokrinoloji polikliniğimizde 1996 – 2005 yılları arasında takip edilen, histopatolojik olarak paratiroid adenomu tanısı doğrulanmış 45 hasta çalışmaya alındı. Yüksek kreatinin düzeyleri, multiple endokrin neoplazi sendromu, paratiroid karsinomu olanlar ve patolojik incelemede paratiroid hiperplazisi tespit edilenler çalışmaya alınmadı. Hastaların iPTH, Ca, ALP, 25(OH)D<sub>3</sub> ve 24 saatlik üriner kalsiyum atılımı kaydedildi. Pearson 'bivariate' korelasyon analizi yöntemiyle istatistiksel analiz yapıldı.

**Bulgular:** Yaş ortalaması 52,7 yıl (23-76) olan 45 hastanın laboratuvar incelemelerinde; operasyon öncesi dönemde ortalama Ca:11,8 ± 1,0 mg/dL (aralık:10,1-15,4; normal: 8,5-10,5), P: 2,3 ± 0,5 mg/dL (aralık:1,2-3,5; normal: 2,7-4,5), ALP:332 ± 199 U/L (aralık: 80-1143; normal:90-260), 25(OH)D<sub>3</sub>:24,9 ± 23,5 ng/mL (aralık: 5-101; normal>20), PTH: 376 ± 389 pg/mL (aralık: 65-1562; normal 10-65) ve idrar kalsiyum atılımı 523 mg/24 saat (aralık:98-850; normal:<300) olarak tespit edildi. Paratiroid adenomlarının ortalama ağırlığı 1098 ± 804 mg (110-3600)'dı. Adenom ağırlığı ile serum kalsiyum konsantrasyonları arasında anlamlı pozitif korelasyon (r=0,33, p<0,05) ve 25(OH)D<sub>3</sub> konsantrasyonları arasında anlamlı negatif korelasyon (r=-0,43, p<0,01) tespit edildi. Ayrıca 25(OH)D<sub>3</sub> ile PTH (r=-0,29, p<0,05) ve ALP(r=-0,36, p<0,05) arasında anlamlı negatif korelasyon, PTH ile ALP konsantrasyonları arasında anlamlı pozitif bir korelasyon (r=0,50, p=0,001) saptandı.

**Sonuç:** Çalışmamızda paratiroid adenomu ağırlığı ile serum kalsiyum konsantrasyonları arasındaki pozitif korelasyon, adenom ağırlığının, hastalığın laboratuvar ve klinik prezentasyonunu etkilediğini göstermektedir. Paratiroid adenomu ağırlığı ve 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi arasındaki negatif korelasyon, D vitamini eksikliğinin yaygın olarak görüldüğü ülkemiz için kayda değer bir bulgudur. D vitamini eksikliği, ülkemizde, asemptomatik primer hiperparatiroidi yanında, ciddi klinik bulgularla başvuran vakaların sık olarak görülmesine katkıda bulunabilir.

**Anahtar kelimeler;** Hiperparatiroidi, adenom ağırlığı, D vitamini, parathormon, kalsiyum

#### ABSTRACT

**Objective:**The aim of this study was to determine the relationships between parathyroid adenoma weight and preoperative biochemical indices such as parathyroid hormone, calcium, phosphate, alkaline phosphatase, and urinary calcium excretion in patients with primary hyperparathyroidism.

**Materials and methods:** Forty five patients with primary hyperparathyroidism followed-up between the years 1996 and 2005 in our endocrinology clinic in whom the presence of parathyroid adenoma was histopathologically confirmed after the surgical excision were included in this retrospective study. Patients with high creatinin levels, multiple endocrine neoplasia syndrome, and with parathyroid cancer and those with parathyroid hyperplasia were excluded. The biochemical parameters in the patients were recorded and the relationship between parathyroid adenoma weight and those parameters was statistically analyzed using the Pearson bivariate correlation analysis.

Date received/Dergiye geldiği tarih: 02.01.2006

\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Çapa, İstanbul (İletişim kurulacak yazar: fkutluturk@yahoo.com)

\*\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

\*\*\* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul

**Results:** The mean age of study group was 52.7 years. The preoperative laboratory evaluation revealed the following findings: Serum calcium concentrations (Ca):  $11.8 \pm 1.0$  mg/dL (range:10.1-15.4; normal: 8.5-10.5); phosphate (P):  $2.3 \pm 0.51$  mg/dL (range 1.2-3.5; normal: 2.7-4.5); alkaline phosphatase (ALP):  $332.0 \pm 199$  U/L (range: 80-1143; normal:90-260); 25-hydroxy-vitamin D (25(OH)D<sub>3</sub>):  $24.9 \pm 23.5$  ng/mL (range: 5-101; normal>20); parathyroid hormone (PTH):  $376 \pm 389$  pg/mL (range: 65-1562; normal 10-65) and urinary calcium excretion:  $523 \pm 185$  mg/24 h (range: 98-850; normal:<300). The mean weight of the excised parathyroid adenomas was  $1098 \pm 804$  mg. A significant positive correlation was observed between parathyroid adenoma weight and serum calcium concentrations ( $r=0.33$ ,  $p<0.05$ ). Serum 25(OH)D<sub>3</sub> concentrations correlated significantly and negatively with parathyroid adenoma weight ( $r=-0.46$ ,  $p<0.01$ ). PTH and ALP correlated significantly and negatively with 25(OH)D<sub>3</sub> ( $r=-0.29$ ,  $p<0.05$  and  $r=-0.36$ ,  $p<0.05$  respectively). A significant positive correlation was observed between PTH and ALP ( $r=0.50$ ,  $p=0.001$ ). No significant correlations were observed between the adenoma weight and PTH, ALP, P, and urinary calcium excretion.

**Conclusion:** Significant positive correlation between parathyroid adenoma weight and serum calcium concentrations observed in this study indicates that parathyroid adenoma weight may affect the clinical and laboratory presentation of the disease. Significant negative correlation between parathyroid adenoma weight and 25(OH)D<sub>3</sub> concentrations indicates increased parathyroid tumor growth in vitamin D deficiency states leading to more severe forms of the disease besides well-known normocalcemic forms.

**Key words;** Hyperparathyroidism, adenoma weight, vitamin D, parathyroid hormone, calcium

## GİRİŞ

Primer hiperparatiroidizm sık görülen endokrin bir hastalıktır. Kalsiyum ölçüm yöntemlerinin yaygınlaşması sonucu asemptomatik hastaların daha kolay tanınır olmasıyla son yıllarda hastalık insidansı artmış, buna karşılık hiperparatiroidizmde görülen spesifik kemik hastalıkları, nefrolityazis gibi bulgular azalmıştır (11, 12). Hastaların çoğunluğunda tanı tesadüfen tespit edilen kalsiyum yüksekliğinin araştırılması ile konulmaktadır (4). Primer hiperparatiroidizmlili hastalarda klinik belirti ve bulgular hastadan hastaya farklılıklar göstermektedir. Asemptomatik hastaların yanında klinik ve biyokimyasal olarak acil müdahale edilmesi gereken durumlar da nadir değildir. Klinik tablolarındaki bu farklılıkların neden kaynaklandığı, paratiroid adenom ağırlığı veya D vitamini düzeyleri ile klinik tablo arasındaki ilişki kesinleşmiş değildir. Bu çalışmada, paratiroid adenom ağırlığı ile ameliyat öncesi tespit edilen serum parathormon (iPTH), kalsiyum(Ca), fosfor(P), alkalen fosfataz(ALP), 25-hidroksivitamin-D (25(OH)D<sub>3</sub>) ve üriner kalsiyum atılımı gibi biyokimyasal parametreler arasında ilişki olup olmadığının tespiti amaçlandı.

## GEREÇ ve YÖNTEM

İstanbul Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniğinde 1996 – 2005 yılları arasında primer hiperparatiroidi tanısıyla takip

edilen, operasyon sonrasında histopatolojik olarak paratiroid adenomu tanısı doğrulanmış 45 hasta çalışmaya alındı. Hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Ameliyat öncesi biyokimyasal değerleri bilinmeyen hastalar, kreatinin düzeyleri yüksek, multiple endokrin neoplazi sendromu, paratiroid karsinomu olanlar ve patolojik incelemede paratiroid hiperplazisi tespit edilenler çalışmaya alınmadı. Hastaların iPTH, Ca, ALP, 25(OH)D<sub>3</sub> ve 24 saatlik üriner kalsiyum atılımı kaydedildi. Kalsiyum düzeyleri albumin düzeylerine göre düzeltildi.

İstatistiksel analizler 'SPSS for Windows 11.0' (SPSS Inc., Illinois, ABD) programı kullanılarak yapıldı ve  $p < 0,05$  anlamlı olarak kabul edildi. Korelasyon analizleri Pearson 'bivariate' korelasyon analizi yöntemiyle yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya 40 kadın (%89) ve 5 erkek (%11), toplam 45 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 52,7 yıldır (aralık 23-76). Hastaların laboratuvar incelemelerinde; ortalama Ca:11,8 mg/dL (aralık 10,1-15,4), P:2,3 mg/dL (aralık 1,2-3,5), ALP:332 U/L (aralık 80-1143), 25(OH)D<sub>3</sub>:24,9 ng/mL (aralık 5-101), PTH:376 pg/mL (aralık 65-1562) ve 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı 523 mg/dL (aralık 98-850) olarak tespit edildi. Paratiroid adenomlarının ortalama ağırlığı 1098 mg (aralık 110-3600)'dı (Tablo 1).

**Tablo 1. Hastaların ameliyat öncesi laboratuvar değerleri ve adenom ağırlıkları**

	Ortalama $\pm$ SS	Değer aralıkları
Kalsiyum (mg/dL)	11,8 $\pm$ 1,0	10,1-15,4
Fosfor (mg/dL)	2,3 $\pm$ 0,5	1,2-3,5
Alkali fosfataz (U/L)	332 $\pm$ 199	80-1143
25(OH)D <sub>3</sub> (ng/mL)	24,9 $\pm$ 23,5	5-101
iPTH (pg/mL)	376 $\pm$ 389	65-1562
24 saatlik üriner kalsiyum (mg/dL)	523 $\pm$ 185	98-850
Adenom ağırlığı (mg)	1098 $\pm$ 804	110-3600

Tablo 2. Karşılaştırılan parametreler arasındaki istatistiksel anlamlı sonuçlar

Parametreler		
Adenom ağırlığı ile serum Ca	r=0,33	p<0,05
Adenom ağırlığı ile 25(OH)D <sub>3</sub>	r=-0,46	P<0,01
PTH ile 25(OH)D <sub>3</sub>	r=-0,29	p<0,05
PTH ile ALP	r=-0,50	p=0,001

Adenom ağırlığı ile serum PTH, ALP, P ve idrar kalsiyum konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu. Adenom ağırlığı ile serum kalsiyum konsantrasyonları arasında anlamlı pozitif korelasyon (r=0,33, p<0,05) ve 25(OH)D<sub>3</sub> konsantrasyonları ile arasında anlamlı negatif korelasyon (r= -0,43, p<0,01) tespit edildi.

25(OH)D<sub>3</sub> ile PTH (r=-0,29, p<0,05) ve ALP (r=-0,36, p<0,05) arasında anlamlı negatif korelasyon, PTH ile ALP konsantrasyonları arasında anlamlı pozitif korelasyon (r=0,50, p=0,001) tespit edildi (Tablo 2).

## TARTIŞMA

Son yıllarda primer hiperparatiroidinin asemptomatik dönemlerde tanınabilmesi, lokalizasyon çalışmalarında seçeneklerin artması ve gelişen cerrahi teknikler hastalığın tanı ve tedavisini olumlu etkilemiştir. Ancak yine de sık görülen bir endokrin hastalık olması, nükslerin nadir olmaması ve komplikasyonlarının tedavisindeki güçlükler hastalığın önemini korumuştur (2). Hastalık nedenlerini araştıran birçok çalışmanın yanı sıra paratiroid adenomunun ağırlığı ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki hakkında az sayıda çalışma yapılmıştır.

Locchi ve ark. (8), paratiroid adenom ağırlığı ile serum PTH, Ca ve ALP seviyeleri gibi hastalığın şiddetini gösteren biyokimyasal parametreler arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir .

Williams ve ark. (18), paratiroid adenomu tespit edilen 44 hastada adenom ağırlığı ile serum iPTH konsantrasyonları arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğunu, ancak serum PTH düzeyine göre adenom ağırlığının tahmin edilemeyeceğini ve adenomun ağırlığının 750 mg üstüne çıktığı vakalarda ağırlık ile PTH düzeyleri arasındaki korelasyonun kaybolduğunu bildirmişlerdir. Mozes ve ark. (10) histopatolojik olarak paratiroid adenomu ve paratiroid hiperplazisi tanısı alan iki grup hastayı karşılaştırdıklarında, PTH düzeylerine bakarak adenom-hiperplazi ayırımının yapılamayacağını bildirmişlerdir. Bindlish ve ark. (3) retrospektif olarak 63 hastayı incelemişler ve adenom ağırlığı ile serum kalsiyum ve PTH düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda adenom ağırlığı ortalama 1098 mg bulundu. PTH ile adenom ağırlığı arasında anlamlı korelasyon yoktu (p>0,05). Çalışmamızda paratiroid adenomu ağırlığı ile serum kalsiyum konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon tespit ettik. Bu adenom ağırlığı arttıkça serum kalsiyum konsantrasyonlarının, dolayısıyla klinik bulguların ağırlığının artacağına işaret etmektedir.

D vitamini eksikliğinin primer hiperparatiroidinin klinik bulgularına ve adenom boyutuna etkisi olup olmadığını araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır (13,15). Paratiroid adenom ağırlığı ile 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri arasında negatif bir korelasyon bildiren çalışmalar (13) yanında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur(7, 17, 19, 20). Rao ve ark. (14), kalsiyum ve D vitamini yetersizliği mevcut bölgelerdeki hasta gruplarında, D vitamini eksikliği olmayan gruplarla karşılaştırıldığında, adenom ağırlığında ve kemik bulgularında artış tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda paratiroid adenomu ağırlığı ile preoperatif 25(OH)D<sub>3</sub> konsantrasyonları arasında negatif, preoperatif serum PTH konsantrasyonları ile 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyleri arasında pozitif korelasyonlar olduğunu belirledik. Bu durum adenom kitlesini ve adenomdan salgılanan PTH düzeylerini belirlemede, vücudun D vitamini düzeyini yansıtan 25(OH)D<sub>3</sub> nin önemine işaret etmektedir. Bir başka deyişle, bizim çalışmamızda tespit edilen ilişkiler, paratiroid adenomunun büyümesinde ve adenomdan PTH sekresyonunda 25(OH)D<sub>3</sub> nin belirleyici rolü olduğuna işaret etmektedir.

PTH renal 1 $\alpha$ -hidroksilaz enzimini uyararak 25(OH)D<sub>3</sub>'den aktif D vitamini (1,25(OH)2D<sub>3</sub>) yapımını uyarır. Böylece, hiperparatiroidide aşırı kullanımına bağlı olarak serum 25(OH)D<sub>3</sub> vitaminini düşük, 1,25(OH)2D<sub>3</sub> ve D vitamini metabolitlerinin normal veya yüksek olması beklenir. D vitamini eksikliğinin sık görüldüğü bölgelerde hiperparatiroidinin daha ciddi bulgularla karakterize olması, hastalığın ağırlığı ve düşük D vitamini düzeyleri arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (13). Normal sınırların altındaki 25(OH)D<sub>3</sub> vitamin düzeyi ve hipokalsemi paratiroid hiperplazisi için en önemli uyarıcıdır, ancak vitamin D eksikliğinde bunların dışında paratiroid hücre proliferasyonunu uyarıcı bazı mekanizmalar olduğu kabul edilmektedir (5, 6, 9). 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyinin düşük olması, kemik dokusunda lokal 1,25(OH)2D<sub>3</sub> oluşumunun azalması yoluyla, kemik dokusunun PTH a cevabını azaltabilir. Böylece paratiroid adenomuna özgü kalsiyum eşik noktasına ulaşılması için daha fazla PTH salgılanması gereklidir. Bu da paratiroid adenomunun hücre sayısının-dolayısıyla adenom ağırlığının- artışıyla sonuçlanabilir (13,15). Çalışmamızda paratiroid adenomunun hücre sayısını yansıtan adenom ağırlığı ve 25(OH)D<sub>3</sub> düzeyi arasındaki negatif korelasyon da yukarıdaki görüşü desteklemektedir. Ülkemizde D vitamini eksikliği %44-60 dolayında belirlenmiştir (1). D vitamini eksikliğinin, primer hiperparatiroidide, hastalığın normokalsemik formlarına da neden olabileceği bildirilmektedir (16). Bu durumda D vitamini eksikliği, özellikle ülkemiz koşullarında, normokalsemik hiperpa-

ratiroidi formlarının yanısıra, daha büyük tümör kitlesine sahip, ciddi klinik bulgularla başvuran vakaların da sık olarak görülmesine katkıda bulunabilir.

#### KAYNAKLAR

- 1- Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, Sandalci O. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000; 23:173-177.
- 2- Bilezikian JP, Potts JT, Fuleihan GH, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, Rastad J, Siverberg SJ, Udelsman R, Wells SA. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism. A perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5353-5361.
- 3- Bindlish V, Freeman JL, Witterick IJ, Asa SL. Correlation of biochemical parameters with single parathyroid adenoma weight and volume. *Head Neck* 2002;24:1000-1003.
- 4- Boonen S, Vanderschueren D, Pelemans W, Bouillon R. Primary hyperparathyroidism: diagnosis and management in the older individual. *Eur Endocrinol* 2004;151:297-303.
- 5- Clements MR, Davies M, Hayes ME, Hickey CD, Lumb GA, Mawer EB, Adams PH. The role of 1,25-dihydroxyvitamin D in the mechanism of acquired vitamin D deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:17-27.
- 6- Harinarayan DV, Gupta N, Kochupillai N. Vitamin D status in primary hyperparathyroidism in India. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43:351-358.
- 7- Kleeman CR, Norris K, Coburn JW. Is the clinical expression of primary hyperparathyroidism a function of the long-term vitamin D status of the patient? *Miner Electrolyte Metab* 1987;13:305-310.
- 8- Locchi F, Tommasi M, Brandi ML, Tonelli F, Meldolesi U. A controversial problem: is there a relationship between parathyroid hormone level and parathyroid size in primary hyperparathyroidism. *Int J Biol Markers* 1997;12:106-111.
- 9- Lumb GA, Stanbury SW. Parathyroid function in human vitamin D deficiency and vitamin D deficiency in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1974;56:833-839.
- 10- Mozes G, Curlee KJ, Rowland CM, Heerden JA, Thompson GB, Grant CS, Farley DR. The predictive value of laboratory findings in patients with primary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 2002;194:126-130.
- 11- Parfitt AM. Parathyroid growth: normal and abnormal. In: Bilezikian JP, Levine MA, Marcus R (eds.) *The parathyroids: basic and clinical concepts*. Raven Pres, New York, USA 1994, pp.373-405.
- 12- Rao DS. Primary hyperparathyroidism: changing patterns in presentation and treatment decisions in the eighties. *Henry Ford Hosp Med J* 1985;33:194-197.
- 13- Rao DS, Honasoge M, Divie GW, Phillips ER, Lee MW, Ansari MR, Talpos GB, Parfitt AM. Effect of vitamin D nutrition on parathyroid adenoma weight: pathogenetic and clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1054-1058.
- 14- Rao DS, Phillips E, Honasoge M, Mithal A, Mishra SC, Sing AK. Role of vitamin D nutrition in primary hyperparathyroidism: effect on parathyroid gland mass and on bone. In: Norman AW, Bouillon R, Thomasset M, (eds.) *Vitamin D: chemistry, biology, and clinical applications of the steroid hormone*. Riverside: University of California; 1997:pp.723-724.
- 15- Rao DS, Agarwal G, Talpos GB, Phillips ER, Bandeira F, Mishra SK, Mithal A. Role of vitamin D and calcium nutrition in disease expression and parathyroid tumor growth in primary hyperparathyroidism: a global perspective. *J Bone Miner Res* 2002;17(suppl 2): 75-80.
- 16- Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, Bilezikian JP. The effects of vitamin D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 1999;107: 561-567.
- 17- Siverberg SJ, Bilezikian JP. Incipient primary hyperparathyroidism: a forme fruste of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5348-5352.
- 18- Williams JG, Wheeler MH, Aston JP, Brown RC, Woodhead JS. The relationship between adenoma weight and intact (1-84) parathyroid hormone level in primary hyperparathyroidism *Am J Surg* 1992;163:301-304.
- 19- Woodhouse, NJY, Doyle FH, Joplin GF. Vitamin-D deficiency, and primary hyperparathyroidism. *Lancet* 1971;2:283-287.
- 20- Yamashita H, Noguchi S, Uchino S, Watanebe S, Koike E, Murakami T, Fujihira T, Koga Y, Masatsugu T, Yamashita H. Vitamin D status in Japanese patients with hyperparathyroidism: seasonal changes and effect of clinical presentation. *World J Surg* 2002;26: 937-941.