

DERLEME

Hipoparatiroidizmin Tanı ve Tedavisi

Pınar ŞİŞMAN¹, Mete ŞİŞMAN², Canan ERSOY¹

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa.

² Bursa Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Bursa.

ÖZET

Hipoparatiroidizm; hipokalsemi, hiperfosfatemi ve parathormon düzeylerinin düşük ya da uygunsuz normal olması ile karakterize bir hastalıktır. Konjenital ve kazanılmış nedenlere bağlı olabilir. En sık nedenleri tiroid ve paratiroid cerrahisi sonrası görülebilen iyatrojenik hipoparatiroidizm ve otoimmün hipoparatiroidizmdir. Parestezi ve tetani sık görülen bulgular olmakla birlikte hastalık akut olarak kasılma, bronkospazm, laringospazm veya kardiyak ritm bozuklukları ile ortaya çıkabilir. Semptomatik hipokalsemi varlığında ya da serum total kalsiyumu 7 mg/dL'nin altında parenteral tedavi gerekirken asemptomatik ve ılımlı kalsiyum düşüklüklerinde oral kalsiyum ve D vitamini tedavisi tercih edilir. Uzun dönem tedavide kalsiyum, D vitamini ilaveten gerektiği takdirde hiperkalsiüriyi önleme amaçlı tiyazid diüretikleri tedaviye eklenebilir. Rekombinan human parathormon üriner kalsiyum atılımını azaltıp fosfat atılımını artırır. Bununla birlikte uzun dönem kullanımının güvenli olduğuna dair kanıtlar yeterli olmadığından kullanımının yaygınlaşması için ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hipoparatiroidizm. Hipokalsemi. Parathormon. Kalsiyum.

The Diagnosis and Treatment of Hypoparathyroidism

ABSTRACT

Hypoparathyroidism is a disorder characterized by hypocalcemia, hyperphosphatemia and low or inappropriately normal levels of parathyroid hormone. Hypoparathyroidism may be due to congenital or acquired pathologies. The most common causes of hypoparathyroidism is iatrogenic after surgical operations on thyroid, or parathyroids as well as autoimmune. Although paresthesia and tetany are frequent findings, the disorder may also manifest acutely with seizures, bronchospasm, laryngospasm or cardiac rhythm disturbances. Parental treatment is necessary in case of hypocalcemia is symptomatic or the serum total calcium <7mg/dL. However, vitamin D supplementation as an addition to oral calcium in patients with asymptomatic and milder degrees of hypocalcemia may be required. Thiazide diuretics may also be added to calcium and vitamin D supplementation in long term to prevent hypercalciuria. Recombinant human parathormon stimulates renal reabsorption of calcium and promotes phosphate excretion. However, since the long term safety has not been establish, to widespread use there is a need for further studies.

Key Words: Hypoparathyroidism. Hypocalcemia. Parathyroid hormone. Calcium.

Serum kalsiyum düzeyleri vitamin D, parathormon (PTH) ve paratiroid hücre yüzeyinde bulunan kalsiyum duyarlı reseptör (Calcium Sensing Receptor - CaSR) arasındaki etkileşim neticesinde fizyolojik sınırlarda tutulur¹. CaSR tarafından algılanan serum iyonize kalsiyumda düşüş olduğunda PTH salgılanır. PTH artışında; distal tubülde kalsiyum reabsorpsiyonu artarak üriner kalsiyum atılımı azalır, 1,25 dihidroksi-vitamin D'nin renal üretimi artarak intestinal kalsiyum reabsorpsiyonu artar ve kemik rezorpsiyonu uyarılır².

Serum total kalsiyum konsantrasyonu 8.5-10.5 mg/dL (2.12-2.62 mmol/L) ve iyonize kalsiyum konsantrasyonu 4.65-5.25 mg/dL (1.16-1.31 mmol/L) arasındadır. Dolaşımda kalsiyumun yaklaşık %45'i başta albumin olmak üzere plazma proteinlerine bağlı, %15'i fosfat ve sitrat gibi küçük anyonlara bağlı ve %40'ı serbest ya da iyonize formda bulunur. Serum total kalsiyum düzeylerinin ölçümü; volüm yükü, kronik hastalık, malnutrisyon ve nefrotik sendrom gibi serum proteinlerinin azalabildiği durumlarda düşük saptanabilir. Serum total kalsiyum konsantrasyonu serum albumin düzeylerindeki her 1 gr/dL düşüşte 0.8 mg/dL düşer. İyonize kalsiyum düzeylerinin normal olduğu bu duruma psödohipokalsemi denir³. Aynı zamanda, asidozda serum kalsiyumunun albumine bağlanmasında azalma, alkalozda artma olması nedeniyle ciddi hastalık ve cerrahi sonrası durumlarda total kalsiyum yerine iyonize kalsiyum düzeylerinin ölçümü önerilmektedir⁴.

Geliş Tarihi: 10 Haziran 2014

Kabul Tarihi: 11 Kasım 2014

Dr. Pınar ŞİŞMAN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji Bilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0224 2950000
e-posta: pinar.sisman@hotmail.com

Hipoparatiroidizmin Sınıflaması

Hipoparatiroidizm; düşük serum kalsiyum ve yüksek serum fosfor düzeyleri ile birlikte PTH'un yokluğu ya da uygunsuz düşüklüğü ile karakterizedir⁵. Parathormon sekresyonundaki yetersizlik sonucu kemikten kalsiyum mobilizasyonunda ve distal nefrondan kalsiyum reabsorbsiyonunda azalma görülür. Ayrıca renal 1 α -redüktaz aktivitesinde de yetersizlik nedeniyle azalmış 1,25-dihidroksivitamin D (1,25[OH]₂ vitamin D) sonucu intestinal kalsiyum absorbsiyonunda azalma mevcuttur. Hipoparatiroidizm konjenital ya da kazanılmış olabilir (Tablo I). Kazanılmış hipoparatiroidizm en sık tiroidektomi, paratiroidektomi ya da radikal boyun diseksiyonu operasyonu esnasında paratiroid bezlerin yanlışlıkla çıkarılması ya da irreversibl hasarı sonucu gelişir. Postoperatif hipokalsemi operasyondan 2 gün sonra serum kalsiyum düzeylerinin, nöromuskuler semptomlar varlığında 8.4 mg/dL (2.1 mmol/L)'nin altında ya da asemptomatik hastalarda 7.6 mg/dL (1.9 mmol/L)'nin altında saptanması olarak tanımlanır. Asari ve arkadaşlarının total tiroidektomi sonrası 170 hastanın prospektif olarak incelendiği çalışmasında, operasyon sonrası 2. günde bakılan PTH 15 pg/mL'nin altında ya da serum kalsiyum düzeyi 7.6 mg/dL'nin altında olması postoperatif hipokalsemi riski ile ilişkili bulunmuştur^{6,7}. Cerrahi sonrası kalıcı hipoparatiroidizmin genel olarak kabul edilen tanımı; operasyondan 6 ay sonra, halen normokalsemiyi sağlayacak yeterli parathormonun olmamasıdır⁸. Total tiroidektomi sonrası geçici hipoparatiroidizm %20'lere varan oranlarda görülürken, kalıcı hipoparatiroidizm %0.8-3 civarında görülür¹. Hipoparatiroidizmin sıklığı cerrahın deneyimine bağlı olmakla birlikte, geniş rezeksiyonlarda, kanser nedeniyle lenf nodu diseksiyonu yapılan durumlarda, substernal guatr, kanser ve Graves hastalığı varlığında risk artar⁸. Paratiroidektomi operasyonu sonrası, kalan paratiroid dokunun başlangıçtaki hiperkalsemiye bağlı süpresyonu nedeniyle geçici hipoparatiroidizm oluşabilir. Hipofosfateminin eşlik ettiği, uzamış, ciddi hipoparatiroidizm aç kemik sendromunda görülür. Bu sendrom özellikle, hiperparatiroidiye bağlı kemik hastalığı (osteitis fibrosa) gelişmiş hastalarda görülür. Operasyon sonrası demineralize kemiğe yoğun kalsiyum alımı olur. Aç kemik sendromuna bağlı hipoparatiroidizmde kalan normal glandlardan PTH sekresyonunun düzelmesine rağmen hipokalsemi sebat edebilir. Bu nedenle aç kemik sendromunda hipokalsemi ile birlikte serum PTH konsantrasyonu düşük, normal ya da yüksek saptanabilir^{3,9}.

Postoperatif hipoparatiroidizmden sonra erişkinde hipoparatiroidizmin en sık nedeni paratiroid bezlerin immün aracılıklı destrüksiyonudur. Otoimmün hipoparatiroidizm; izole ya da otoimmün poliglanduler sendromların parçası olabilir¹⁰. Otoimmün poliglanduler sendrom tip 1 (APS-1) otoimmün poliendokrinopa-

ti- kandidiasis- ektodermal distrofi (APECED) adı ile de bilinir ve 21. kromozomda bulunan otoimmün regülatör gende (AIRE) mutasyon sonucu görülür^{6,11}. Major komponentleri hipoparatiroidizm, kronik mukokutanöz kandidiasis ve primer adrenal yetmezliktir. Hastalar tipik olarak çocukluk çağında kandidiasis tanısı alır, ilerleyen yıllarda hipoparatiroidizm ve adolesan çağda ise adrenal yetmezlik gelişir³. APS-1'in %80'den fazlasında hipoparatiroidizm görülür⁶.

Tablo I. Hipoparatiroidizm nedenleri⁴⁰

Hipoparatiroidizm Nedenleri
Yetersiz PTH sekresyonu
Postoperatif
Tiroid ve paratiroid cerrahisi
Boyun kanserleri
Otoimmün hastalıklar
İzole
CaSR'de aktive edici mutasyon
APECED
İzole hipoparatiroidizm
Otozomal ressesif
Otozomal dominant
X'e bağlı
Genetik sendromlar
DiGeorge sendromu
CaSR'de aktive edici mutasyonlar
PTH gen mutasyonu
Sanjad-Sakati sendromu
Hipoparatiroidizm, sağılık, renal displazi sendromu
MELAS benzeri epizodlar
Hipoparatiroidizm, retardasyon, dismorfizm sendromu
İnfiltratif hastalıklar
Hemokromatozis, hemosiderozis
Wilson hastalığı
Granümatöz hastalıklar
Metastatik kanser
İrradyasyon
Magnezyum bozuklukları
Hipomagnezemi
Hipermagnezemi
PTH rezistansı
Psödohipoparatiroidizm tip 1A
Psödohipoparatiroidizm tip 2
İlaçlar
Sinakalset
İyot131 tedavisi

Hipoparatiroidizm; izole hastalık şeklinde ya da gelişimsel defektlerin eşlik ettiği çeşitli gen mutasyonları sonucu görülebilir. İzole hipoparatiroidizm otozomal dominant, otozomal ressesif ve X'e bağlı kalıtım gös-

Hipoparatiroidizmin Tanı ve Tedavisi

terebilir. Otozomal formlarda PTH, glial cells missing homologue B (GCMB ya da CaSR'ü kodlayan genlerde mutasyon mevcuttur. Ancak çoğu idiyopatik hipoparatiroidizm vakasında genetik defekt halen bilinmemektedir. PTH gen mutasyonunda preproPTH oluşum sürecinde ya da mRNA translasyonunda defekt gözlenir. GCMB geni hemen hemen sadece paratiroid bezde eksprese olur ve paratiroid bezin gelişiminde önemli rol oynar. Farelerde gcm2 adıyla bilinen GCMB gen mutasyonunda paratiroid bez gelişiminin olmadığı görülmüştür⁶. CaSR'de aktive edici mutasyonlar konjenital hipoparatiroidizmin en sık nedenidir¹². Bu mutasyonlar PTH salınımının eşik noktasında sola kaymaya neden olur. Bu nedenle normalde serum PTH'unun salınımını arttıran kalsiyum düzeylerinde PTH salınımı olmaz ve hipokalsemi gelişir⁶. PTH sekresyonunun yokluğu nedeniyle renal kalsiyum reabsorpsiyonu da beklenenden düşüktür.

DiGeorge sendromu paratiroid hipoplaziye bağlı hipokalsemi, timik hipoplazi ya da aplazi, konjenital kalp defektleri, dismorfik yüz ve renal anomalilerle karakterize genetik bozukluktur. %70-80 olguda 21q11.2 kromozom lokalizasyonunda mikrodelesyon mevcuttur¹³. Hipoparatiroidizm olguların %60'ında görülür. Yenidoğan döneminde tetani, düşük kalsiyum, yüksek fosfor ve çok düşük PTH düzeyleri gözlenirken, ilerleyen yıllarda paratiroid bezde kompensatuvar hiperplazi gelişmesi nedeniyle hipokalsemi komplikasyonları görülür¹⁴.

Hipoparatiroidizm ayrıca, hemokromatozis ve transfüzyon bağımlı talasemide demir²⁵, Wilson hastalığında bakır²⁶ ve çok nadiren, tiroid hastalığında tedavi amaçlı verilen I¹³¹'in²⁷ paratiroid bezlerde birikmesi ya da paratiroid bezlerin metastatik infiltrasyonu²⁸ sonucu gelişebilir.

Magnezyum eksikliği 0.8 mEq/L'nin altındaki düzeylerde PTH rezistansına, daha ciddi eksikliklerde PTH sekresyonunda azalmaya yol açarak hipokalsemiye neden olur. Malabsorpsiyon, kronik alkolizm ve sisp latin tedavisi hipomagnezeminin en sık nedenleridir. PTH eksikliği ve rezistansının tersine hipomagnezemide serum fosfor düzeyleri çoğu zaman normal ya da düşüktür. Nadiren eklampsi tedavisi sonucu görülebilen, magnezyumun 5 mEq/L düzeylerinin üzerine çıktığı ciddi hipermagnezemide de PTH sekresyonunda baskılanma sonucu hipokalsemi görülebilir³.

Kronik böbrek yetmezliği, magnezyum ve D vitamini eksikliğinin ekarte edildiği hipokalsemi, hiperfosfate mi ve PTH yüksekliği varlığında pseudohipoparatiroidizm (PHP) düşünülmelidir⁶. PHP'in iki tipi mevcuttur. PHP tip 1'de ekzojen PTH'a ürener cAMP yanıtında azalma olur. PHP tip-1'in, PTH reseptörüne bağlı G proteininin alfa subunitini kodlayan GNAS1 geninde mutasyonlar sonucu gelişen çeşitli subtipleri vardır. Bu gen mutasyonları sonucunda G proteinin adenilat siklazı aktive etme yeteneği bozulur. Adenilat siklaz aktivasyonu, end organların PTH'a yanıtını

sağlayan sinyal transduksiyonu için gereklidir ve dolayısıyla sinyal transduksiyonunda bozukluk end organ yanıtı ile sonuçlanır^{19,20,21}.

PHP tip 1a Albright'ın herediter osteodistrofisi (AHO) adıyla bilinen yuvarlak yüz, kısa boy, dördüncü metakarpal kemikte kısalık, obezite, subkutan kalsifikasyonlar ve gelişim geriliğini içeren fenotip ile karakterizedir. GNAS1 geni, aynı zamanda tiroid, gonad ve pituitier bezde de eksprese edilir. Bu nedenle PHP tip 1a'lı hastalarda diğer G proteine bağlı hormonlar olan tiroid stimulan hormon (TSH), foliküler stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH) ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH)'lara karşı da direnç görülebilir^{22,23}. PHP tip 1b'de GNAS1 geninden ziyade GNAS1'in regülatör elementlerinde mutasyon mevcuttur. AHO'nin fenotipik anormallikleri gözlenmez^{24,25}. PHP tip 1c'de G proteininin PTH reseptörüne bağlanması bozulmuştur. Hastalar tip 1a'ya benzer fenotipik özellikler gösterir²⁶. PHP tip 2'de ekzojen PTH uygulanmasına ürener cAMP yanıtı normal ya da artmıştır. Ancak eşzamanlı fosfat atılımında artış gözlenmez. AHO fenotipik bulgular yoktur. Hastalığın moleküler defekti henüz bilinmemektedir^{27,28}.

Kronik böbrek yetmezliğine bağlı sekonder hiperparatiroidizmin tedavisinde kullanılan kalsimimetik ilaçlar da (sinakalset) parathormon salınımında akut inhibisyona yol açarak hipokalsemiye neden olabilir. Sinakalset tedavi alan hastaların yaklaşık %5'inde hipokalsemi görülür³.

Klinik

Hipoparatiroidizmde semptomlar sıklıkla hipokalsemi ile ilişkilidir. Hipokalsemide klinik bulgular hafif semptomlardan, nöbet, kalp yetmezliği ve larigospazm gibi hayatı tehdit eden ciddi durumlara kadar geniş spektrumda gözlenebilir²⁹ (Tablo II). Hipokalseminin şiddeti yanında gelişim hızı da klinik bulguların gelişmesinde rol oynar. Serum kalsiyum düzeylerinin yavaş düştüğü durumlarda hipokalsemiye bağlı semptomlar görülmeyebileceğinden tanı gecikebilir. Akut hipokalsemide başlıca semptom nöromuskuler irritabilite ile karakterize tetanidir. Tetani serum iyonize kalsiyum konsantrasyonu 4.3 mg/dL'nin, total kalsiyum konsantrasyonu 7-7.5 mg/dL'nin üzerindeki değerlerde nadiren gözlenir. Kronik hipokalsemi katarakt formasyonu, bazal ganglionlarda ektopik kalsifikasyon, nadiren parkinsonizm ve demans ile ilişkilidir²⁹. Bazal ganglion kalsifikasyonu çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte, %20-30 hareket bozukluğu, korea ve parkinsonizme yol açabilir³⁰. Hipoparatiroidizmde lomber, kalça ve radius bölgesinde kemik mineral dansitesinde artış mevcuttur. Hipoparatiroidizimli hastaların kemik biyopsi materyallerinin histomorfometrik incelemesinde kemik volum, trabeküler ve kortikal kalınlığın aynı yaş ve cinsiyette kont-

rol gruplarına göre daha fazla olduğunu göstermiştir^{31,32}. Kemik döngü belirteçleri (turnover marker) normalin alt sınırında ya da ılımlı düşüktür³³.

Tablo II. Hipokalsemi klinik bulguları⁷

AKUT
Nöromusküler irritabilite (tetani)
Parestezi
Kas seğirmesi
Karpedal spazm
Trousseau bulgusu
Chvostec bulgusu
Nöbet
Laringospazm
Bronkospazm
Kardiyak
Uzamış QT intervali
Hipotansiyon
Kalp yetmezliği
Aritmi

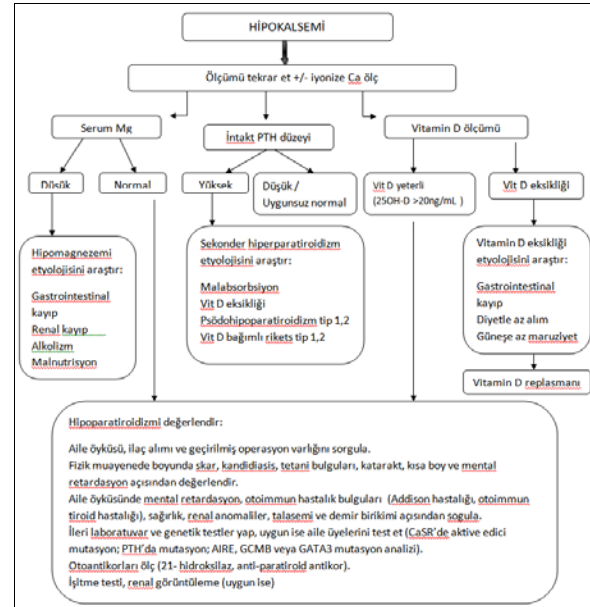
KRONİK
Ektopik kalsifikasyon (bazal ganglion)
Ekstrapiramidal bulgular
Parkinsonizm
Demans
Subkapsüler katarakt
Anormal diş çıkarma
Kuru cilt

Laboratuvar

Hipoparatiroidizmin laboratuvar bulguları hipokalsemi, hiperfosfatemi, düşük 1,25 dihidroksi vitamin D ve düşük PTH düzeyleri ile karakterizedir. Fraksiyone kalsiyum atılımı artmıştır. Ancak hipokalsemiye bağlı filtre olan kalsiyum miktarı azaldığından 24 saatlik idrar kalsiyumu düşük ya da normal saptanabilir. PHP'de ise hipokalsemi, hiperfosfatemi ve düşük D vitamini yüksek PTH düzeyleri eşlik eder. Renal kalsiyum atılımı hipoparatiroidiye oranla daha düşüktür. Çünkü proksimal tubulde PTH'a direnç ile karakterize PHP'de, distal renal tubulde yüksek PTH'a bağlı artmış kalsiyum reabsorpsiyonu mevcuttur. Hipoparatiroidizmde kemik alkalen fosfataz aktivitesi normal, kemik rezorpsiyonu azalmış iken PHP'de kemik turnover ve alkalen fosfataz aktivitesi artmıştır. Her iki hastalıkta da sıklık adozin monofosfat (cAMP) ekskresyonu azalmış, renal tubuler fosfat reabsorpsiyonu artmıştır. Bununla birlikte hipoparatiroidizmde parenteral verilen PTH'a üriner cAMP ekskresyonunda artmış yanıt gözlenirken (Ellsworth-Howard testi), PHP'de yanıt körleşmiş ya da alınmaz⁶.

Ayırıcı Tanı

Hipoparatiroidizm şüphesi varlığında öncelikle magnezyum düzeylerinin normal olduğu teyit edilmelidir (Şekil 1). Hipoparatiroidizmin en sık nedeninin postoperatif hipoparatiroidizm olması nedeniyle öyküde geçirilmiş operasyon sorgulanmalı, operasyon öyküsü yoksa bez hasarına yol açabilen diğer nedenler (ektrenal radyoterapi ve I¹³¹ tedavileri) ekarte edilmelidir. CaSR gen mutasyonuna bağlı otozomal dominant hipokalsemi de etiolojide ön planda düşünülmelidir. Otozomal dominant hipokalsemide kalsiyum düzeyleri sıklıkla ılımlı düşüktür ve erişkinde nadiren semptomaya yol açar. CaSR'ün böbrekteki aktivitesi nedeniyle hipokalsemiye neden olan diğer hastalıklara göre üriner kalsiyum daha yüksektir. Otozomal dominant kalıtımından dolayı aile taraması tanıda yardımcıdır. Birinci derece akrabaların yaklaşık yarısında ılımlı hipokalsemi ve düşük ya da uygunsuz düşük normal PTH düzeyleri saptanır. Etkilenmemiş aile üyelerinde CaSR gen sekans analizi ile kesin tanı konur⁶. Hipokalsemi aile öyküsü, büyüme geriliği, konjenital anomalileri, mental gerilik ve işitme kaybı varlığında hipokalseminin genetik nedenleri düşünülmelidir. Fizik muayenede kandidiasis, vitiligo ve adrenal yetmezlik bulguları otoimmün poliglanduler sendromu, jeneralize bronz cilt ve karaciğer hastalığı bulguları hemokromatozisi düşündürür⁸.



Şekil 1:
Hipokalsemik hastaya yaklaşım algoritmi⁶

Tedavi

Semptomatik hipokalsemi varlığında ya da serum total kalsiyum düzeyleri 7 mg/dL (1.75 mmol) 'nin altında hastaneye yatırılarak intravenöz kalsiyum replasmanı

Hipoparatiroidizmin Tanı ve Tedavisi

yapılmalıdır. Nöbet geçirme, laringospazm, bronkos-pazm, kalp yetmezliği ve bilinç bozukluğu varlığında, serum total kalsiyum düzeyleri 7-8 mg/dL gibi ılımlı düşük saptansa bile parenteral tedavi gereklidir. Parenteral tedavide, damar dışına sızma durumunda doku nekrozu yapma olasılığı daha düşük olması sebebiyle kalsiyum glukonat uygundur, venöz irritasyon ve skleroz riski nedeniyle kalsiyum klorid tercih edilmez^{8,34}. 10 ml %10 kalsiyum glukonat 100 ml %5 dekstroz içinde dilüe edilerek 5-10 dakikada intravenöz uygulanır. Bu şekilde 90 mg elemental kalsiyum verilmiş olur. Sonrasında 15 mg/kg elemental kalsiyum (genellikle yaklaşık 10 ampul-900 mg elemental kalsiyum) 1 litre %5 dekstroz içinde 50ml/saat hızında replase edilir^{6,35,36}. Bu tedavi protokolü ile serum kalsiyum düzeyi 8 saatte 2 mg/dL yükselir. Eş zamanlı digoksin kullanımı ve kalsiyum düzeylerinin hızlı yükseltildiği durumlar gibi gerekli hallerde disritmi riskini değerlendirmek için elektrokardiyografik monitorizasyon yapılmalıdır⁸.

Hipokalsemiye hipomagnezeminin eşlik etmesi durumunda serum magnezyum düzeyleri normale gelmeden hipokalseminin düzelmesi güçtür. Bu nedenle serum magnezyum konsantrasyonu düşükse 2 gr (16 mEq) magnezyum %10'luk solüsyon içinde 10-20 dakikada replase edilir. Takiben, serum magnezyum düzeyleri 0.8 mEq/L (1 mg/dL veya 0.4 mmol/L)'nin üzerine çıkana kadar 100 ml sıvı içerisinde saatte 1 gram magnezyum replasmanına devam edilir. Süregelen gastrointestinal ve renal kayıplar varlığında persistan hipomagnezemi görülebilir ve idame olarak günlük 300-400 mg bölünmüş dozlar şeklinde oral magnezyum replasmanı gerekebilir⁹.

Serum total kalsiyum konsantrasyonu güvenli aralığa çıktığında (>7.5 mg/dL=1.88 mmol/L) oral tedaviye geçilmelidir. Oral tedavide önerilen kalsiyum preparatları kalsiyum karbonat ve kalsiyum sitrattır. Maliyeti nedeniyle öncelikle kalsiyum karbonat tercih edilir. Ancak aklorhidri gibi kalsiyum karbonatın emiliminin az olduğu durumlarda, kalsiyum sitrat veya diğer preparatlar tercih edilmelidir. 1500- 2000 mg/gün bölünmüş dozlar şeklinde elemental kalsiyum ile tedaviye başlanır. Kalsiyum karbonat %40, kalsiyum sitrat %21 elemental kalsiyum içerir. Kalsiyum replasman ihtiyacı günlük 1 gram ila 9 gram arasında bireysel değişkenlik gösterir^{6,9}.

Kalsiyum yanında D vitamini metabolit ve analoglarının replasmanı hipoparatiroidizm tedavisinde önemli yer tutar. Vitamin D replasmanında, saatlerle ölçülen kısa yarı ömründen dolayı etkisinin hızlı başlaması ve aynı zamanda D vitamininin böbrekte aktif forma dönüşebilmesi için gerekli PTH'un eksikliği nedeniyle öncelikle aktif metabolit 1.25(OH)2D3 (kalsitriol) tercih edilir. Kalsitriol 0.25-0.75 µg/gün, günde tek doz, daha yüksek dozlarda bölünmüş şekilde olmakla birlikte oldukça geniş doz aralığında (0.25 ila 2.0 µg/gün) verilebilir. D vitamini tedavisinin komplikas-

yonları hiperkalsemi, hiperkalsiüri, uzun vadede nefrolithiasis, nefrokalsinozis ve böbrek yetmezliğidir. Hiperkalsiüri D vitamini toksisitesinin en erken belirtisidir ve hiperkalsemi gelişmeden de görülebilir. CaSR gen mutasyonunun varlığında renal komplikasyonlar ve hiperkalsiüri riski daha fazladır. Tedavi başlangıcında idrar ve serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri haftalık ölçülmelidir. Serum kalsiyum konsantrasyonu hedef aralığa ulaştıktan sonra 3-6 aylık periyodlarla takip planlanabilir³⁷.

Hipoparatiroidizmin uzun dönem tedavisi kalsiyum, D vitamini metabolit ve analogları, tiyazid diüretikleri, fosfat bağlayıcılar, düşük tuz ve düşük fosfat diyetlerini içerir. Tedavi hedefleri semptomları kontrol altına almak ve serum kalsiyum düzeylerini düşük-normal aralıkta, örneğin 8-8.5 mg/dL aralığında tutmaktır. Hipoparatiroidizmde PTH'un renal kalsiyum tutucu etkisinin kaybı nedeniyle, serum kalsiyum düzeylerini daha yüksek değerlere çıkarmak hiperkalsiüri ile sonuçlanabileceğinden önerilmez. Bununla birlikte serum fosfor düzeyleri normal aralıkta, 24 saatlik idrar atılımı 300mg/günün altında, kalsiyum fosfat kompleksi ise 55 mg/dL'nin altında tutularak nefrolithiasis, nefrokalsinozis ve yumuşak doku kalsifikasyonlarının gelişimi önlenmeye çalışılmalıdır³⁸. Bu komplikasyonların gelişimini önlemek amaçlı üriner kalsiyum atılımı periyodik olarak ölçülmeli ve 300 mg/günün üzerinde atılım saptandığında kalsiyum ve D vitamini dozları azaltılmalıdır⁹.

Tiyazid diüretikleri distal renal tubuler kalsiyum reabsorpsiyonunu arttırarak üriner kalsiyum atılımını azaltır. Tiyazid diüretiklerin bu etkisi tedavinin 3-4. günlerinde başlar⁶. 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı 250 mg/güne çıktığında tedaviye tiyazid diüretik eklenmesi önerilir². Fosfat bağlayıcılar ve düşük fosfat içerikli diyetin kalsiyum fosfor depozitlerinin oluşumu ve yumuşak dokularda birikimini azaltmada yararlı etkisi bulunmaktadır³⁹. Serum kalsiyumunu azaltıcı etkileri nedeniyle loop diüretiklerinden kaçınılmalıdır. Glukokortikoidler de D vitamini ve analoglarının etkisini antagonize ederek hipokalsemiyi presipite edebileceğinden dikkatli kullanılmalıdır⁴⁰.

Gebelikte hipoparatiroidizm tedavisinde kalsitriol ihtiyacının azaldığı ve aynı kaldığını gösteren çelişkili yayınlar bulunmakla birlikte laktasyon döneminde genel kanı kalsitriol ihtiyacının azaldığı yönündedir. Gebeliğin son zamanları ve laktasyon döneminde serum kalsiyum düzeylerinde artma olabileceğinden sık serum kalsiyum takibi yapılmalı ve gereğinde kalsitriol dozları azaltılmalıdır. Eğer kalsitriol dozları azaltılmazsa yüksek 1,25 (OH)2D3 ve parathormon ilişkili peptid (PTHrP) düzeylerinin yol açacağı artmış intestinal kalsiyum absorpsiyonu ve kemik rezorpsiyonu nedeniyle hiperkalsemi gelişir^{9,41-47}.

CaSR'deki aktive edici mutasyon sonucu gelişen otozomal dominant hipokalsemi, renal tubullerdeki reseptörün artmış aktivitesi nedeniyle hipokalsemiye

rağmen normal ya da yüksek üriner kalsiyum atılımı olur. Bu hastalara hipokalsemi tedavisine yönelik D vitamini verildiği takdirde hiperkalsiüride artış, nefrokalsinozis ve böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir. Hastaların çoğu belirgin hipokalsemi semptomu tariflemeyen ve genellikle yoğun tedavi ihtiyacı olmaz. Tedavi gereken hastalarda rekombinant human PTH tubullerde kalsiyum absorpsiyonunu artırarak, hiperkalsiüriyi kötüleştirmeden serum kalsiyum düzeylerini yükseltmesi nedeniyle hipoparatiroidizm tedavisinde onaylandığı takdirde tedavi alternatifi olabilir⁹.

PHP'nin uzun dönem tedavisi hipoparatiroidizmin diğer nedenleri ile aynıdır. PHP'de kalsiyum ve D vitamini tedavisi sonrası hiperkalsiüri daha nadir görülür. Bu nedenle hedef kalsiyum düzeyleri normal aralıkta tutulabilir. PHP'li hastaların aynı zamanda, başta hipotiroidizm ve hipogonadizm olmak üzere diğer endokrinopatiler açısından taranması gerekmektedir¹⁵.

Hipoparatiroidizmin tedavisinde rekombinant insan PTH uygulanması; kalsiyum ve vitamin D ihtiyacını ve üriner kalsiyum atılımını azaltır, fosfatürik etki nedeniyle ektoptik yumuşak doku kalsifikasyon gelişimini azaltır, kemik ve yaşam kalitesini düzeltir. Hipoparatiroidizm tedavisinde uygulanan iki PTH formu bulunmaktadır: Teriparatid [PTH(1-34)] ve tam molekül uzunluğuna sahip PTH(1-84)³¹. PTH(1-34) günde tek doz ya da çift doz subkutan veya pompa yoluyla infüzyon şeklinde uygulanabilir. Günde çift doz uygulamanın tek doza göre serum kalsiyum değerlerini daha iyi kontrol ettiği gösterilmiştir. Pompa tedavisi ile ise, günde iki doz uygulamaya göre hem serum kalsiyum düzeylerinde daha az dalgalanma olduğu görülmüş, hem de idrar kalsiyum atılımında %50 azalma sağlanarak, normokalsemiyi sürdürmede gerekli PTH doz ihtiyacında %65 azalma olduğu saptanmıştır^{48,49}. PTH(1-84)'un 100 mcg dozunda subkutan günde bir uygulandığı çalışmalarda da kalsiyum ve kalsitriol ihtiyaçlarında azalma olduğu görülmüştür⁵⁰. Rekombinant insan PTH'un uzun dönem kullanımının güvenliğine dair yeterli çalışmaların bulunmaması nedeniyle (özellikle çocuklarda artmış osteosarkom riski) hipoparatiroidizm tedavisinde kullanımı henüz onaylanmamıştır ve kalsitriol ile olan klasik tedaviye göre daha pahalıdır. Refrakter hiperkalsiüride tedavi seçeneği olarak düşünülebilmekle birlikte kullanımının yaygınlaşması için uzun dönem güvenlik çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır⁹.

Sonuç olarak, hipoparatiroidizm yaşam boyu ilaç kullanımı gerektiren ve hipokalseminin yol açtığı klinik bulgular nedeniyle hastaların yaşam kalitesini düşüren bir tablodur. Hipoparatiroidizmin en sık nedeni olan iyatrojenik hipoparatiroidizm sıklığının azaltılması için tiroid ve paratiroid operasyonlarının deneyimli cerrahlar tarafından yapılması önem taşır. Etiyolojik faktör ne olursa olsun hipoparatiroidizimli hastalara uygun tedavi verilmeli, kan düzeyleri ve

gelişebilecek komplikasyonlar açısından periyodik izlem yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Lee JW. Fluid and electrolyte disturbances in critically ill patients. *Electrolyte Blood Press* 2010; 8:72–81.
2. Goltzman D, Cole DEC. Hypoparathyroidism. In primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Bone Metabolism, American Society of Bone and Mineral Research 2006; 6:216.
3. Goltzman D, Rosen CJ, Mulder JE. Etiology of hypocalcemia in adults. www.uptodate.com/contents/etiology-of-hypocalcemia-in-adults?Accessdate29.05.2014.
4. Dickerson RN, Alexander KH, Minard G, et al. Accuracy of methods to estimate ionized and 'corrected' serum calcium concentrations in critically ill multipl trauma patients receiving specialized nutrition support. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2004; 28:133
5. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:335–9.
6. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, Jüppner H, D'Amour P, Fox J, Rejnmark L, Mosekilde L, Rubin MR, Dempster D, Gafni R, Collins MT, Sliney J, Sanders J. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res.* 2011 Oct;26(10): 2317–37.
7. Asari R, Koperek O, Kaczirek K, et al. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: A prospective study. *Arch Surg.* 2008;143:132–7.
8. Shoback D. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008; 359: 391–403.
9. Goltzman D, Rosen CJ, Mulder JE. Treatment of hypocalcemia. www.uptodate.com/contents/treatment-of-hypocalcemia?Accessdate29.05.2014.
10. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *New Engl J Med.* 2004;350:2068–79.
11. Ahonen P, Myllarniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiadidectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med.* 1990;322: 1829–36.
12. Pidasheva S, D'Souza-Li L, Canaff L, Cole DE, Hendy GN. CASRdb: calcium-sensing receptor locus-specific database for mutations causing familial (benign) hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal dominant hypocalcemia. *Hum Mut.* 2004;24:107–11.
13. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet.* 2007;370:1443–52.
14. Hiéronimus S, Bec-Roche M, Pedoutour F, et al. The spectrum of parathyroid gland dysfunction associated with the microdeletion 22q11. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:47.
15. Angelopoulos NG, Goula A, Rombopoulos G, et al. Hypoparathyroidism in transfusion-dependent patients with β -thalassemia. *J Bone Miner Metab* 2006; 24:138–45.
16. Carpenter TO, Carnes DL Jr, Anast CS. Hypoparathyroidism in Wilson's disease. *N Engl J Med* 1983;309:873–7.
17. Winslow CP, Meyers AD. Hypocalcemia as a complication of radioiodine therapy. *Am J Otolaryngol* 1998;19:401–3.
18. Goddard CJ, Mbewu A, Evanson JM. Symptomatic hypocalcemia associated with metastatic invasion of the parathyroid glands. *Br J Hosp Med* 1990;43:72.

Hipoparatiroidizmin Tanı ve Tedavisi

19. Bastepe M, Jüppner H. GNAS locus and pseudohypoparathyroidism. *Horm Res* 2005; 63:65.
20. Spiegel AM, Weinstein LS, Shenker A. Abnormalities in G protein-coupled signal transduction pathways in human disease. *J Clin Invest* 1993; 92:1119.
21. Shapira H, Mouallem M, Shapiro MS, et al. Pseudohypoparathyroidism type Ia: two new heterozygous frameshift mutations in exons 5 and 10 of the Gs alpha gene. *Hum Genet* 1996; 97:73.
22. Farfel Z, Friedman E. Mental deficiency in pseudohypoparathyroidism type I is associated with Ns-protein deficiency. *Ann Intern Med* 1986; 105:197.
23. Levine MA, Downs RW Jr, Moses AM, et al. Resistance to multiple hormones in patients with pseudohypoparathyroidism. Association with deficient activity of guanine nucleotide regulatory protein. *Am J Med* 1983; 74:545.
24. Murray TM, Rao LG, Wong MM, et al. Pseudohypoparathyroidism with osteitis fibrosa cystica: direct demonstration of skeletal responsiveness to parathyroid hormone in cells cultured from bone. *J Bone Miner Res* 1993; 8:83.
25. Ishikawa Y, Bianchi C, Nadal-Ginard B, Homcy CJ. Alternative promoter and 5' exon generate a novel Gs alpha mRNA. *J Biol Chem* 1990; 265:8458.
26. Farfel Z, Brothers VM, Brickman AS, et al. Pseudohypoparathyroidism: inheritance of deficient receptor-cyclase coupling activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981; 78:3098.
27. Rodriguez HJ, Villarreal H Jr, Klahr S, Slatopolsky E. Pseudohypoparathyroidism type II: restoration of normal renal responsiveness to parathyroid hormone by calcium administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39:693.
28. Drezner M, Neelon FA, Lebovitz HE. Pseudohypoparathyroidism type II: a possible defect in the reception of the cyclic AMP signal. *N Engl J Med* 1973; 289:1056.
29. Goltzman D, Rosen CJ, Mulder JE. Clinical manifestations of hypocalcemia. www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-hypocalcemia?Accessdate29.05.2014.
30. Nicolau Ramis J, Ibañez AE, Irigoien RR, et al. Extrapyramidal symptoms due to calcinosis cerebri in a patient with unknown primary hypoparathyroidism. *Endocrinol Nutr* 2012; 59:69–71.
31. Cusano NE, Rubin MR, Sliney J Jr, Bilezikian JP. Mini-review: new therapeutic options in hypoparathyroidism. *Endocrine*. 2012 Jun;41(3):410-414.
32. Rubin MR, Dempster DW, Zhou H, et al. Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2008; 23:2018–2024.
33. Rubin MR, Dempster DW, Kohler T, et al. Three dimensional cancellous bone structure in hypoparathyroidism. *Bone*. 2010; 46:190–195.
34. Tohme JF, Bilezikian JP. Diagnosis and treatment of hypocalcemic emergencies. *The Endocrinologist* 1996; 6:10.
35. Murphy E, Williams GR. Hypocalcaemia. *Medicine*. 2009;37:465–8.
36. Cooper MS, Gittoes NJL. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ*. 2008;336:1298–30
37. Mortensen L, Hyldstrup L, Charles P. Effect of vitamin D treatment in hypoparathyroid patients: a study on calcium, phosphate and magnesium homeostasis. *Eur J Endocrinol* 1997; 136:52.
38. Khan A, Fong J. Hypocalcemia: updates in diagnosis and management for primary care. *Can Fam Phys* 2012; 58:158–162.
39. Al-Azem H, Khan AA. Hypoparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug;26(4):517-522.
40. De Sanctis V, Soliman A, Fiscina B. Hypoparathyroidism: from diagnosis to treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012 Dec;19(6):435-442.
41. Cundy T, Haining SA, Guillard-Cumming DF, et al. Remission of hypoparathyroidism during lactation: evidence for a physiological role for prolactin in the regulation of vitamin D metabolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 26:667.
42. Rude RK, Haussler MR, Singer FR. Postpartum resolution of hypocalcemia in a lactating hypoparathyroid patient. *Endocrinol Jpn* 1984; 31:227.
43. Callies F, Arlt W, Scholz HJ, et al. Management of hypoparathyroidism during pregnancy--report of twelve cases. *Eur J Endocrinol* 1998; 139:284.
44. Kurzel RB, Hagen GA. Use of thiazide diuretics to reduce the hypercalciuria of hypoparathyroidism during pregnancy. *Am J Perinatol* 1990; 7:333.
45. Caplan RH, Beguin EA. Hypercalcemia in a calcitriol-treated hypoparathyroid woman during lactation. *Obstet Gynecol* 1990; 76:485.
46. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev* 1997; 18:832.
47. Caplan RH, Wickus GG. Reduced calcitriol requirements for treating hypoparathyroidism during lactation. A case report. *J Reprod Med* 1993; 38:914.
48. Winer KK, Zhang B, Shrader JA, et al. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:391–399.
49. Linglart A, Rothenbuhler A, Gueorgieva I, et al. Long-term results of continuous subcutaneous recombinant PTH (1-34) infusion in children with refractory hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3308–3312.
50. Rubin MR, Sliney J Jr, McMahon DJ, et al. Therapy of hypoparathyroidism with intact parathyroid hormone. *Osteoporos Int* 2010; 21:1927.

