



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**PRİMER HİPERPARATİROİDİ TANILI HASTALARDA
PARATİROİDEKTOMİNİN OKSİDATİF STRES
ÜZERİNDEKİ ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sangar M.Faroq ABDULRAHMAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Recep ÖZGÜLTEKİN

İSTANBUL, 2019

ÖNSÖZ

Primer hiperparatiroidi (PHPT) sık rastlanan endokrin hastalıklardan biri olup, paratiroid bez veya bezlerinin aşırı parathormon salgılaması ile oluşur. Asemptomatik parathormon (PTH) yüksekliğinden, ağır hiperkalsemi ve kalsiyum (Ca++) yüksekliğine bağlı gelişen ikincil bozukluklara kadar değişen geniş bir klinik tablo ile karşımıza çıkabilir.

PHPT kadınlarda daha fazla görülmekle beraber toplumda görülme sıklığı %0,1-0,3 arasındadır. PHPT'nin en sık nedeni tek bir paratiroid bezini tutan adenomdur (% 80-85). Diğer nedenler ise paratiroid hiperplazisi (%10-15), birden çok adenom (% 2-5) ve paratiroid karsinomlarıdır (%1-2). PHPT'de temelproblem kontrolsüz bir şekilde artmış parathormona bağlı artan kalsiyum değeridir.

Çalışmamızda primer hiperparatiroidi tanımlı hastalarda paratiroidektomi öncesi ve sonrası oksidatif stress biyomarker değerlerine bakılarak, paratiroidektominin oksidatif stress üzerine olan etkisini saptamak amaçlanmıştır.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel cerrahi Anabilim Dalı'ndaki eğitimim sırasında gösterdikleri ilgi ve desteklerinden dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Prof Dr Ertuğrul Göksoy'a tez danışmanım Prof Dr Recep Özgültekin'e, Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyelerine, Prof Dr Murat Bolayırılı'ya, Selva Kaplan hanıma, tezimin her aşamasında bana yardımlarını esirgemeyen eşim Elif Altuntaş Abdulrahman'a, endokrin cerrahisi servisi hemşirelerine ve tıbbi sekreteri Gülcan Çiçek' e teşekkür ederim.

Dr. Sangar M.Faroq ABDULRAHMAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Embriyoloji	3
2.3. Anatomi.....	4
2.4. Histoloji.....	5
2.5. Fizyoloji	6
2.5.1. Parathormon (PTH).....	6
2.5.2. Kalsiyum.....	7
2.5.3. Kalsitonin.....	8
2.5.4. Vitamin D	8
2.5.5. Fosfat	8
2.6. Primer Hiperparatiroidizm (PHPT).....	8
2.6.1. Klinik Bulgular	9
2.6.2. Laboratuar Bulguları.....	10
2.7. Primer Hiperparatiroidide (PHPT) Görüntüleme Yöntemleri.....	12
2.7.1. Non-invazif yöntemler	12

2.7.2.	İnvazif yöntemler	15
2.7.3.	İntraoperatif Ölçüm Yöntemleri	15
2.8.	Primer Hiperparatiroidinin (PHPT) Tedavisi	16
2.8.1.	Medikal tedavi	16
2.8.2.	Cerrahi Tedavi	17
3.	MATERYAL-METOD	21
4.	BULGULAR	22
5.	TARTIŞMA.....	30
6.	SONUÇ	33
7.	KAYNAKLAR.....	34

KISALTMALAR

PT	: Paratiroid
PHPT	: Primer hiperparatiroidizm
Ca ++	: Kalsiyum
PTH	: Parathormon
ROS	: Reaktif oksijen türleri
TAK	: Total antioksidan kapasite
SOD1	: Superoksit dismutaz 1
8-OHdG	: 8-hidroksideoksiguanozin
TBARS	: Tiyobarbitürik asit reaktif maddeler
MDA	: Malondialdehit
USG	: Ultrason
BT	: Bilgisayarlı tomografi
4D-BT	: Dört boyutlu bilgisayarlı tomografi
TL ²⁰¹	: Talyum-201
Tc ⁹⁹	: Teknesyum-99m
SS	: Sintigrafi
Tc 99m- SestaMIBI	: Teknesyum-99m Sesta Metoksiizobütil İzonitril
SPECT	: Single Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
İOPTH	: İnteroperatif parathormon
TTBE	: Tek Taraflı Boyun Eksplorasyonu
İTBE	: İki Taraflı Boyun Eksplorasyonu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tiroid ve paratiroidin embriyolojik gelişimi	4
Şekil 2. Paratiroid bezlerin normal anatomik yerleşimi	5
Şekil 3. Paratiroid bezinin histolojisi	6



TABLolar DİZİNİ

Tablo-1: Hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri	22
Tablo-2: MDA'nın preoperatif ve postoperatif değerlerinin karşılaştırılması.....	22
Tablo-3: 8-OHdG'nin preoperatif ve postoperatif değerlerinin karşılaştırılması.....	23
Tablo-4: SOD1'in preoperatif ve postoperatif değerlerinin karşılaştırılması	24
Tablo-5: TBARS'ın preoperatif ve postoperatif değerlerinin karşılaştırılması	25
Tablo-6: TAK'nin preoperatif ve postoperatif değerlerinin karşılaştırılması.....	26
Tablo-7: PTH'nun preoperatif ve postoperatif değerlerinin karşılaştırılması	27
Tablo-8: Ca ⁺² un preoperatif ve postoperatif değerlerinin karşılaştırılması	28
Tablo-9: Fosfor'un preoperatif ve postoperatif değerlerinin karşılaştırılması.....	28
Tablo-10: ALP'in preoperatif ve postoperatif değerlerinin karşılaştırılması	29

ÖZET

Giriş

Serum kalsiyum ölçümlerinin rutin olarak yapılmaya başlanmasıyla beraber primer hiperparatiroidizm daha erken ve daha sık tanı almaktadır. Literatürde paratiroidektomi sonrası mortalite ve morbiditenin azaldığı belirtilmektedir. Çalışmamızda paratiroidektominin oksidatif stres üzerine olan etkisini saptamayı amaçladık.

Materyal-metod

Çalışmamıza primer hiperparatiroidi tanısı almış 1 Mart 2018-30 Aralık 2018 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Endokrin Servisinde paratiroidektomi ameliyatı olan 41 hastanın bulguları prospektif olarak değerlendirildi. Hastalarda preoperatif ve postoperatif serum örneklerinde total antioksidan kapasite (TAK), superoksit dismutaz 1 (SOD 1), 8hidroksideoksiguanozin (8OHdG), tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS), Malondialdehid (MDA), parathormon, kalsiyum, albumin, fosfor, alkalın fosfataz ve vitamin D3 değerlerine bakıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $45\pm 13,1$ 'di (yaş aralığı: 18-76 yıl). Kadın/erkek oranı 32/9'du. 8OHdG, MDA ve SOD 1'un postoperatif değerlerinde preoperatif değerlerine göre anlamlı düşüş saptandı ($p < 0,05$). TAK ve TBARS değerlerinde preoperatif ve postoperatif değerler arasında anlamlı fark izlenmedi.

Sonuç

Primer hiperparatiroidili hastalarda postoperatif dönemde oksidatif stresin azaldığı izlenmiştir. Çalışmanın klinik yansımaları görmek için biyokimyasal parametrelerle klinik parametreler arası ilişkiyi gösterecek ileri randomize prospektif çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Primer hiperparatiroidizm, oksidatif stres, paratiroidektomi

ABSTRACT

Introduction

Primary hyperparathyroidism is diagnosed earlier and more frequently with the introduction of routine serum calcium measurements. In literatures, it is stated that mortality and morbidity decreases after parathyroidectomy. In our study, we aimed to determine the effect of parathyroidectomy on oxidative stress

Materials and Methods

The results of 41 patients who underwent parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism between 1/03/2018 and 30/12/2018 were evaluated prospectively. Total antioxidant capacity (TAC), superoxide dismutase (SOD), ceruloplasmin (CER), Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), malondialdehyde (MDA), parathyroid hormone, calcium, phosphate, alkaline phosphatase, albumin and vitamin D3 were measured before and after parathyroidectomy

Results

The mean age of the patients included in the study was 45 ± 13.1 years (age range: 18-76 years). The woman / male ratio was 32/9. Postoperative values of 8OHdG, MDA and SOD 1 were significantly lower than preoperative values ($p < 0.05$). There was no significant difference between TAC and TBARS values between preoperative and postoperative values.

Conclusion

Oxidative stress was decreased in patients with primary hyperparathyroidism after parathyroidectomy. To see the clinical reflection of the study, prospective randomized prospective studies are needed to show the relationship between biochemical parameters and clinical parameters

Keywords: Primary hyperparathyroidism, Oxidative stress, Parathyroidectomy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer hiperparatiroidi (PHPT), sık rastlanan endokrin hastalıklardan biri olup, paratiroid bez veya bezlerinin aşırı parathormon salgılaması ile oluşur ve asemptomatik PTH yüksekliğinden, ağır hiperkalsemi ve Ca^{++} yüksekliğine bağlı gelişen ikincil bozukluklara kadar değişen geniş bir klinik tablo ile karşımıza çıkabilir (1). PHPT yaygın bir hastalık olup yetişkinlerde %1 görülmekle beraber insidansı 55 yaş üzeri bireylerde %2 gibi daha yüksek oranlarda ortaya çıkmaktadır. Kadınlarda erkeklere göre görülme sıklığı 2-3 kat daha fazladır. En sık 50-60 yaşları arasında görülmektedir (2).

PHPT'li hastalarda %80 oranında etken tek bir paratiroid bezini tutan adenomlardır. Diğer etkenler multiple adenomlar, hiperplazi ve karsinomlardır ve sırasıyla %5, %15 ve %1 olarak görülürler (3). Multiple gland hiperplazisi daha çok multiple endokrin neoplazi (MEN) tip 1 ve tip 2 olgularında görülmektedir (3). PTH'un aşırı salınımı; kalsiyum, fosfat düzeyini ve kemik metabolizmasını etkileyerek hiperkalsemi ve hiperfosfatemiye neden olur. PHPT'nin klinik bulguları etyoloji ve PTH seviyelerine göre değişiklik göstermektedir. PHPT hastalarının yaklaşık %70-%80 de semptom görülmeyebilir, bu hastalar başka bir sebepten dolayı yapılan rutin tetkikler sırasında kalsiyum değerinin yüksek çıkması ile saptanırlar. Hastaların geri kalan %20 - %30'luk bölümü halsizlik, tekrarlayan böbrek taşları, osteoporoz, yaygın kas ve kemik ağrıları, psikiyatrik problemlerle (depresyon, anksiyete) ve peptik ülser hastalığı şikayetler ile başvurabilirler (4).

PHPT'li hastalarda kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır. Bunun nedeni; hiperkalsemi, düşük vitamin D düzeyi, osteoporoz ve hiperfosfatemi olabilir. Yapılan çalışmalarda oksidatif stresin vasküler hastalık riskini arttırdığı belirtilmiştir (5). Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROS) ve antioksidan arasındaki dengenin ROS'un birikmesine veya antioksidanların azalmasına bağlı bozulduğunda ortaya çıkar (6). Oksidatif stresi göstermek için kullanılan parametreler total antioksidan kapasite (TAK), superoksit dismutaz 1 (SOD 1), 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG), tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS), Malondialdehid (MDA)dir. PHPT'li hastalarda yapılan paratiroidektomi, PTH düzeyini düşürüp, antioksidan seviyesini normale getirmesi neticesinde kardiyovasküler ve diğer nedenlere bağlı mortalite riskini

azaltır. PHPT'nin küratif tedavisi cerrahidir. Cerrahi tedavi, önceden bilateral boyun eksplorasyonu yapılarak tüm PT (paratiroid) glandları inceleyerek adenomu  karmaktan oluŐuyordu. Bu yöntemin başarı oranı %90-%95 olmakla beraber boyun eksplorasyonu uzun ameliyat süresi ve daha yüksek morbidite oranı ile seyretmektedir. Günümüzde görüntüleme yöntemlerinin geliŐmesi ile birlikte ameliyat öncesi sağlıksız PT glandını belirlemek ve saptamak daha kolaylaŐarak boyun eksplorasyonunun yerini minimal invaziv paratiroidektomi almıŐtır.

Çalışmamızda paratiroidektomi öncesi ve sonrası oksidatif stres biyomarker değerlerine bakarak, paratiroidektominin oksidatif stres üzerine olan etkisini saptamayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

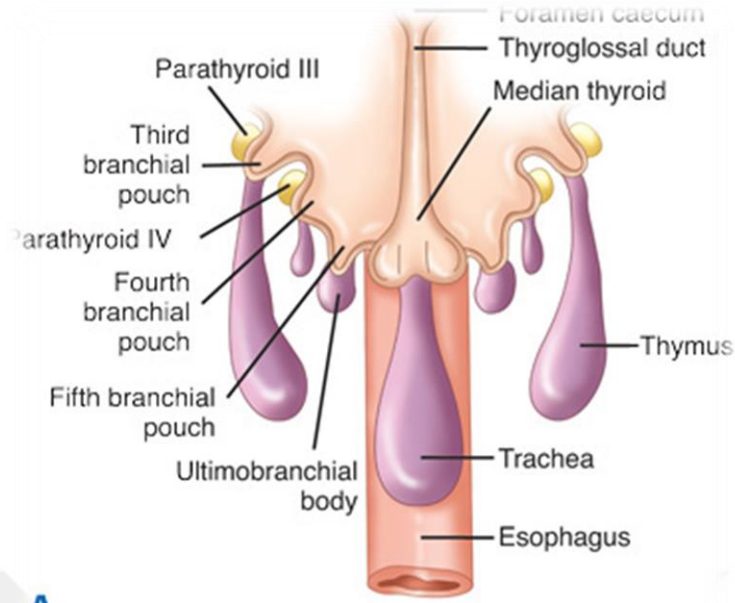
2.1. Tarihçe

Paratiroid bezleri, ünlü zoolog Sir Richard Owen tarafından 1852 tarihinde bir gergadan üzerinde yaptığı otopsi sırasında ufak, sarı, glandüler cisimler olarak tanımlamıştır. 1879 yılında Ivar Sandström insanlarda paratiroidlerin varlığını ortaya koymuş ve bu bezlere glandulae parathyroideae adını vermiş fakat fonksiyonlarını tanımlayamamış ve tiroide ait embriyolojik kalıntı olduğunu zannetmiştir (7). 1891 yılında Eugene Gley yaptığı araştırmalar sonucunda tiroidektomi sonrası oluşan ölümcül tetanilerin paratiroidlerin alınmasına bağlı olduğuna göstererek paratiroidlerin fonksiyonlarını ortaya koymuştur. Paratiroidlerin cerrahi anatomisi, 1907 yılında Halsted ve Evans tarafından detaylı biçimde yayınlanmış ve paratiroidlerin end arterle beslendikleri belirlenerek tiroid operasyonlarından sonra gelişen hipokalsemi için paratiroid infarktının risk olduğunu bildirmişlerdir (8).

İlk başarılı paratiroidektomi Felix Mandl tarafından 1925 yılında gerçekleştirilmiştir (9).

2.2. Embriyoloji

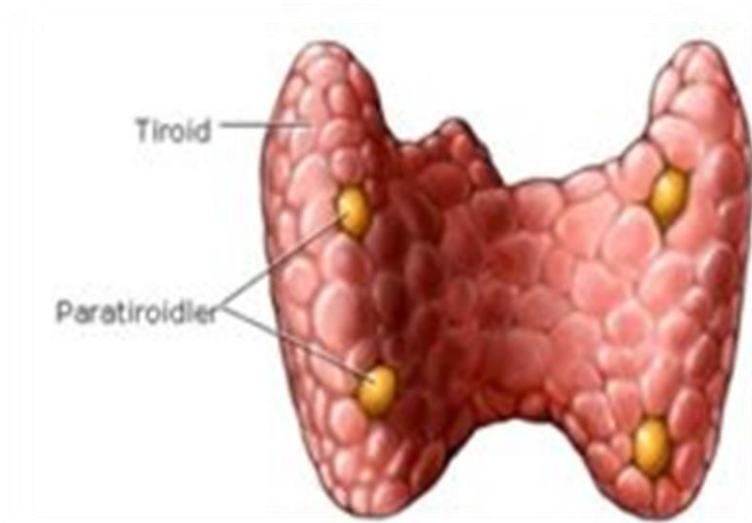
Paratiroid bezleri endoderm kökenlidir. İntrauterin hayatta 3. ve 4. brankiyal keselerden gelişirler. Üst paratiroid bezler, tiroid bezinden köken alan 4. brankiyal keseden gelişirler. 3. brankiyal kese, alt paratiroid bezlerine ve timusa köken verir (10). Üst paratiroid bezlerin lokalizasyonu, alt paratiroidlere göre daha sabittir ve %80 oranında tiroid bezinin posteriorunda krikoid kıkırdağın seviyesinde bulunur. %1 oranında paraözofajiyal ve özofagus arkasında yer alırlar. Ektopik üst paratiroid bezleri nadir olmakla beraber % 1-4 olguda farenks ve özofagusun posteriorunda, % 22 olguda intrakapsüler, %0,02 olguda intratiroidal yerleşim gibi ektopik yerleşim yerlerinin olduğu bildirilmiştir (11). Alt paratiroid bezleri timus ile beraber aşağı doğru inerken timustan ayrılır ve tiroid alt lobunun yakınına yerleşir. Alt paratiroid bezler, üst paratiroid bezlere göre boyunda daha uzun yol aldıklarından daha geniş bir dağılım alanına sahiptir ve mandibula köşesinden mediastene kadar herhangi bir yerde ektopik yerleşim gösterebilirler (12).



Şekil 1. Tiroid ve paratiroidin embriyolojik gelişimi

2.3. Anatomi

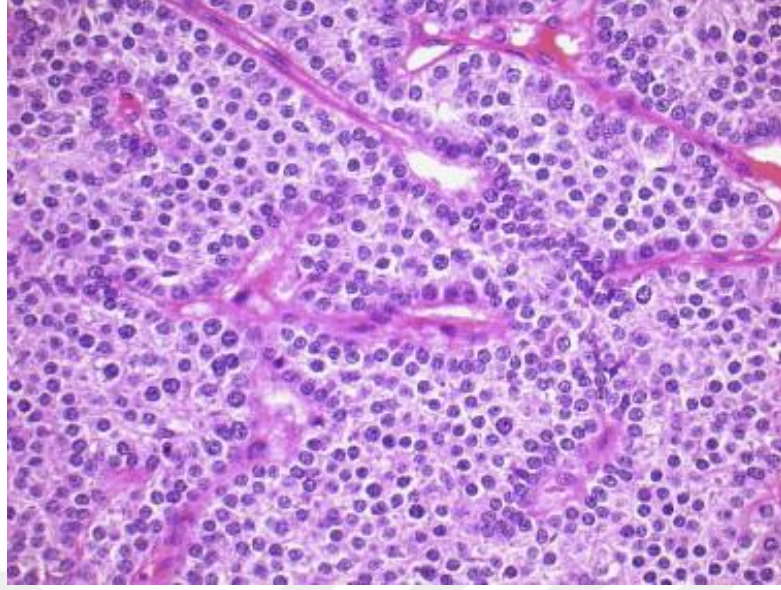
Paratiroid bezleri oval veya fasulye şeklinde sarı-kahverengi renkte ortalama 40-60 mg ağırlığında, büyüklükleri 5-7 mm arasındadır ve bağ dokusundan oluşan kendi kapsülü içerisine bulunurlar. İnsanlarda 2 üst, 2 alt olmak üzere 4 adet paratiroid bezi vardır. Gilmour, 527 otopsinin çalışıldığı bir seride vakaların %80'inde 4 paratiroid bezi, %23'ünde üç bez ve %6'sında beş bez tespit ettiğini bildirmiştir (12,13). Üst paratiroid bezler, reküren larengeal sinirin ve inferior tiroid arterin kesiştiği noktanın 1 cm kranialinde, alt paratiroidler ise sinirin anteriorunda yer alırlar. Paratiroidler, inferior tiroid arterden beslenir. Bunun yanında superior tiroid, tiroid ima, larengeal, tracheal ve özofageal arterlerden beslenebilirler. Üst paratiroidler %80 oranında inferior tiroid arterden, %15 superior tiroid arterden ve %5 oranında diğer arterlerden beslenir. Alt paratiroidler %90 oranında inferior tiroid arterden ve %10 oranında superior tiroid arterden beslenir. Venöz drenaj superior, orta ve inferior tiroid venlere olur. Lenfatik drenajları paratrakeal küçük lenf bezlerine, oradan da internal juguler lenf zincire olur (14,15).



Şekil 2. Paratiroid bezlerin normal anatomik yerleşimi

2.4. Histoloji

Paratiroid bezleri esas hücreler, oksifil hücreler, water clear hücreler, fibrovasküler stroma ve yağ dokusundan oluşmuştur. Paratiroid bezler, ince fibröz bir kapsülle kaplı olup lobüllere ayrılmaktadırlar. Paratiroid bezler yumuşak, kıvrılabilir kıvamda ve kan damarlarından oldukça zengindir. Paratiroid bezler puberte öncesi parathormon salgılayan esas hücrelerden oluşmaktadır. Fonksiyonları net olarak anlaşılamayan, puberte ile görülmeye başlayan ve yaşla beraber artan oksifil hücreler esas hücrelerden gelişmektedir (16). Esas hücreler salgı granülleri parathormon salgısını kontrol ederek kan kalsiyum konsantrasyonunu dengede tutmaktadır. Oksifil hücreler, esas hücrelerden daha büyük olup vitamin D metabolizmasından sorumlu mitokondriyalardan zengindir. Stromal yağ, puberte ile artmaya başlayıp 30-40 yaşlarına kadar bu artış devam eder (şekil, paratiroid histology). Normal bezde stromal yağ artarken, hiperparatiroidide stromal yağ büyük oranda azalır. Bu da bezin renginin koyu kahverengine dönüşmesine neden olur. Water clear hücreler oldukça nadir olup paratiroid hiperplazisi ile ilişkilidir.



Şekil 3. Paratiroid bezinin histolojisi

2.5. Fizyoloji

Paratiroid bezlerinin temel görevi, PTH salgısı yoluyla kan kalsiyum düzeyini normal sınırlarda tutmaktır. Kemiklerde PTH, kalsiyum salınımını osteoblastı inhibe edip osteoklastı uyararak sağlar. Böbreklerde PTH, kalsiyum emilimini artırır ve fosfor emilimini azaltır. Karaciğer ve böbrek, PTH metabolizmasından sorumlu ana organlardır. Paratiroidler plazma Ca^{++} düzeylerine çok duyarlıdır. Hiperparatiroidde hipokalsemi olurken hiperparatiroidde hiperkalsemi olmaktadır.

2.5.1. Parathormon (PTH)

PTH esas hücreler tarafından prepro-PTH (115 amino asitli) olarak sentezlenir daha sonra 84 amino asitli aktif PHT olarak salgılanır. PTH etkisini, G proteini ile ilişkili yedi bölümlü transmembran reseptörü (PTH1R) aracılığı ile N-terminal bileşeni ile gösterir. PTH'nın dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 2-4 dakikadır. PTH metabolizmasında rol oynayan ana organlar, karaciğer ve böbrektir. PTH, karaciğerde aktif N-terminal bileşenine ve görece inaktif C-terminal bileşenine metabolize edilir. C-terminal bileşeni böbrekler tarafından vücuttan atılır fakat kronik böbrek yetmezliğinde birikir.

Paratiroid bezler, kalsiyum duyarlı reseptör (CaSR) aracılığı ile serum kalsiyum düzeyini algılayarak PTH salgılanmasını düzenler. Ayrıca 1,25-dihidroksi vitamin D

düzeşinin azalması, katekolaminlerde azalma ve hipomagnezemi PTH salgılanmasını uyarır.

PTHnın görevi, vücutta kalsiyum dengesini kemik, böbrek ve bağırsaklar üzerine etki ederek sağlamaktır. Amaç, hücre dışı sıvıda kalsiyum düzeyini arttırarak vücudu hipokalsemiden korumaktır. Kemik ve böbreklerde bu etkisini reseptörler yoluyla direkt olarak, bağırsaklarda ise vitamin D yoluyla indirekt olarak sağlamaktadır.

PTHnın kemik üzerindeki etkisi, kandaki seviyesine bağılı değişebilmektedir. Düşük konsantrasyonlarda kemik matriksinin oluşumunu sağlayarak anabolik etki göstermektedirler. Böylece osteoblastların sayısı ve kollajen sentezi artmaktadır. Yüksek konsantrasyonlarda katabolik etki göstermektedir. Kemiklerde PTH, osteoklastları uyararak kemik mineral yapısının rezorbisyonuna yol açarak kana kalsiyum ve fosfor salınmasını sağlamaktadır.

Böbreklerde PTH'nın major fizyolojik etkisi, Ca⁺⁺'un geri emilimini arttırmaktır. PTH, proksimal tübüllerde fosfat ve bikarbonat emilimi azalmaktır, distal tübüllerde kalsiyum geri emilimini arttırmaktadır. PTH ayrıca proksimal tübüllerde 25-hidroksi vitamin D'nin hidroksilasyonunu sağlayan 1 α hidroksilaz enzim aktivitesini artırır (17).

2.5.2. Kalsiyum

İnsan vücudunda ortalama 1000mg Ca⁺⁺ bulunmaktadır. Bunun yaklaşık olarak %99'u kemiklerde ve dişlerde depolanır. %1'lik oran hücre içinde ve hücre dışında bulunmaktadır. Ekstraselüler kalsiyum düzeyleri, intraselüler kalsiyum düzeylerinden 10 000 kat daha yüksektir. Ekstraselüler kalsiyumun yaklaşık %50'si iyonize halde olup aktif bileşendir, non iyonize formu albümine (%40) ve organik anyonlara (%10) bağlanır. Total serum kalsiyum düzeyleri 8,5 – 10,5 mg/dl ve iyonize kalsiyum düzeyleri 4,4 – 5,2 mg/dl arasında değişir. Kalsiyum ince bağırsaklardan özellikle duodenum 1. ve 2. kıtadan emilmektedir. Günlük kalsiyum ihtiyacı yaklaşık olarak 1000 mg'dır. Bu değer yaşa ve vücut ihtiyacına göre değişiklik gösterebilmektedir.

Kalsiyum kemik ve dişlerin gelişimi ve sağlığının korunmasında, kanın pıhtılaşmasında, hücre içi uyarıların iletilmesinde, kas fonksiyonu ve sinir iletiminde ve kalp atımının denetiminde rolü vardır (18).

2.5.3. Kalsitonin

Kalsitonin tiroid bezinin parafoliküler C hücreleri tarafından üretilir. Kalsitonin üretimi kalsiyum, pentagastrin, katekolamin ve glucagon tarafından uyarılır. Kalsitonin osteoklastları inhibe ederek hiperkalsemiyi önler. Kalsitonin böbreklerde fosfat geri emilimini inhibe ederek fosfatın atılmasını artırır. İnsanlarda kalsitonin kalsiyum regülasyonunda çok minimal bir rol oynamaktadır (19).

2.5.4. Vitamin D

D vitamini bağırsaklardan kalsiyum ve fosfat emilimini, kemiklerden kalsiyum resorbsiyonunu ve distal tubuluslardan kalsiyum geri emilimini sağlamaktır. D vitamini vücutta derialtında 7dehidrokolesterolden sentezlenir. D vitaminin aktif formu olan 1,25-dihidroksi vitamin proksimal renal tubuluslarda 25-hidroksi vitaminin hidroksilasyonu sonucu oluşur (19).

2.5.5. Fosfat

Fosfat, kemiklerin ana yapısal elemanlarından birisidir. Fosfatın yaklaşık olarak %85'i kemik ve dişlerde, %15'i ise hücre içinde ve <%1'i hücre dışında bulunmaktadır. Vücut fosfat homeostazı, fosfatın bağırsaklardan emilimi, böbreklerden fosfat emilimi, atılımı ve kemik ile hücre dışı fosfatın değişimi ile sağlanır. Serum fosfat düzeyi PTH, 1,25-dihidroksi vitamin ve fibroblast büyüme faktörü 23 tarafından düzenlenir. Fosfor içeren bileşikler hücre yapısında (hücre zarı bütünlüğünün ve nükleik asitlerin korunması), hücresel metabolizmanın subselüler işlemlerin düzenlenmesi ve asit-baz homeostazının korunmasında önemli rollere sahiptir (20).

2.6. Primer Hiperparatiroidizm (PHPT)

Primer hiperparatiroidi (PHPT), sık rastlanan endokrin hastalıklardan biri olup, paratiroid bez veya bezlerinin aşırı parathormon salgılaması ile oluşur ve asemptomatik PTH yüksekliğinden, ağır hiperkalsemi ve Ca⁺⁺ yüksekliğine bağlı gelişen ikincil bozukluklara kadar değişen geniş bir klinik tablo ile karşımıza çıkabilir (1). PTH yüksekliği, bağırsaklardan kalsiyum emilimini arttırarak, vitamin D3 sentezini arttırarak ve renal kalsiyum atılımını azaltarak hiperkalsemiye yol açar (19). PHPT yaygın bir hastalık olup yetişkinlerde 1% görülmekle beraber insidansı 55 yaş üzeri bireylerde %2

ve daha yüksek oranlara artmaktadır. Kadınlarda erkeklere göre görülme sıklığı 2-3 kat daha fazladır. En sık 50-60 yaşları arasında görülmektedir (2).

PHPT etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber, çoğunlukla sporadiktir. Baş boyun bölgesine radyasyon öyküsü olan hastalarda, radyasyona maruz kalma yaşından yaklaşık 20-40 yıl sonra PHPT görülmektedir. Radyasyona maruz kalan hastalarda tiroid tümörleri daha yüksek oranda görülmesi nedeni ile tedaviyi zorlaştırabilmektedir. Ailesel yatkınlık, aralıklı güneşe maruz kalma, böbreklerden kalsiyum kaçacağı, çeşitli diyetler ve yaşla beraber böbreklerin fonksiyonlarının zayıflamasının neden olabileceği düşünülmektedir. Lityum tedavisi alan hastalarda paratiroid hücrelerinin PTH salgılama eşiği değişerek yüksek PTH ve hafif hiperkalsemi oluşmaktadır. PHPT'li hastaların yaklaşık %80'de etken tek bir paratiroid adenomu iken, multiple adenomlar %5, hiperplazi %15 ve karsinomlar olguların %1'de etken olarak gösterilebilir(3). Multiple gland hiperplazisi daha çok multipl endokrin neoplazi(MEN) tip 1 ve tip 2 olgularında görülmektedir (3).

PHPT çoğunlukla sporadik olmasına rağmen, MEN 1, MEN 2A, HPT- çene kemiği tümörü ve izole ailesel HPT gibi kalıtsal hastalıklar nedeniyle de oluşabilir. Paratiroid tümörleri, büyüme faktörü genleri, proto-onkojenler veya tümör baskılayıcı genlerdeki defektlere bağlı olabilir. Sporadik tümörlerde PRAD1/cyclin D1 geninin fazla ekspresyonu ve ailesel tümörlerde RET geni mutasyonu görülmektedir. MEN 1 grubundaki hastalarda 11. kromozomda bulunan Menin geninde mutasyon saptanmaktadır (19).

2.6.1. Klinik Bulgular

Günümüzde başka nedenlerden dolayı bakılan serum kalsiyum ölçütleri rutin olarak yapılmaya başlanmasıyla beraber PHPT hastalarının çoğu bilinen klasik semptomlarla (böbrek taşları, kemik ağrısı, abdominal şikayetler) başvurmamaktadır. Bu nedenle PHPTli hastalara asemptomatik aşamada tanı konmaktadır. Ancak hastaların başvurusu atipik semptomlarla da (depresyon, hafıza kaybı, uyku bozuklukları, gastroözofageal reflü, konsantrasyon eksikliği) olabilir.

Renal bulgular: Böbrek taşları hastaların yaklaşık %20-%25inde görülen böbrek taşları genellikle kalsiyum fosfat ve oksalattan oluşmaktadır. Böbrek bozukluğuna yol açabilecek böbrek parankim kalsifikasyonu hastaların yaklaşık %5inde

görülmektedir. Böbrek taşı olan hastaların %3ünde sebep PHPTdir. Hiperkalsemiye bağlı olarak kalsiyumun üriner atılımının artması, yüksek parathormona bağlı olarak fosfat ve ürünlerinin atılımının artışına bağlı oluşan renal alkaloz taş oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Böbreğin konsantre etme kabiliyetini bozan kronik hiperkalsemi poliüri, polidipsi ve noktüriye neden olmaktadır. PHPTli hastaların %50sindedeki görülen hipertansiyon renal disfonksiyonun derecesi ile uyumludur. Diğer semptomların aksine hipertansiyonun paratiroidektomiden sonra düzelme ihtimali düşüktür (19).

Gastrointestinal sistem bulgular: İştahsızlık, kabızlık ve kusma gibi şikayetlerin yanında PHPT peptik ülser hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. PHPTli hastalarda özellikle hiperkalsemisi belirgin ($\geq 12,5$) olan hastalarda pankreatit oranı daha sık görülmektedir. Yapılan çalışmalarda PHPT'li hastalarda safra kalsiyumunun artmasına bağlı olarak kolelitiyazis insidansı artmaktadır (2).

Nöropsikiyatrik bulgular: Depresyon, anksiyete ve yorgunluk gibi bulgular genellikle hafif hiperkalsemide ortaya çıkmaktadır. Ağır hiperkalsemide ise florid psikoz, duygulanımda küntleşme ve koma gibi çeşitli nöropsikiyatrik semptomlar görülmektedir. Yapılan çalışmalarda PHPTli hastaların beyin omurilik sıvısında hidroksi indol asetik asit ve homovanilik asit gibi nörotransmitterlerin azalmasının sebebi olarak nöropsikiyatrik bulguların ortaya çıktığı belirtilmektedir (21).

Nöromusküler Bulgular: PHPTli hastalarda yorgunluk ve özellikle proksimal kaslarda olan kas güçsüzlüğü görülür. Çalışmalarda neden olarak nöropati gösterilmektedir. Halsizlik, yorgunluk, eklem ağrıları ve kas güçsüzlüğü gibi nöromusküler semptomların paratiroidektomi sonrası tamamen yok olduğu bildirilmektedir(21).

2.6.2. Laboratuvar Bulguları

PHPT tanısı hiperkalsemili hastada PTH düzeylerinde yüksek olması ile konulur. PTH düzeyi hafif yüksek veya normal aralıkta (hastanın hiperkalsemisi göz önünde bulundurulduğunda uygunsuz normal) olduğunda en olası tanı PHPT olmakla beraber, nadir bir hastalık olan ailesel hipokalsiürik hiperkalsemide unutulmamalıdır. PHPT araştırıldığında PTH, Ca^{+2} , fosfor, vitamin D ve kemik yoğunluğu ölçümlerine de bakılmaktadır.

Normal referans aralık değeri 8.5-10.4 mg/dl olan serum kalsiyumun 10.4 mg/dl'nin üzerinde olması hiperkalsemi olarak kabul edilir. Hiperkalsemi varlığında iki farklı zamanda kalsiyum değerlerine bakılmalıdır. Hipoalbuminemi ve asidoz durumlarında total kalsiyum değerleri normal olabilir ancak iyonize kalsiyum değerleri artmıştır. Hiperparatiroidi dışındaki bütün hiperkalsemilerde serum PTH düzeyleri azalmış olması gerektiğinden, hiperkalsemi varlığında PTH'nın baskılanmamış olması hiperparatiroidiyi düşündürür. Tiazid diüretikleri ve lityuma bağlı olan hiperkalsemilerde de PTH yüksek olabilir. PHPTli hastaların yaklaşık % 60'ında özellikle Ca^{+2} düzeyleri $>12\text{mg/dl}$ olduğunda hiperkalsiüri görülebilir. Ca^{+2} alımı kısıtlanmamış bireylerde 4 mg/kg/gün'den fazla kalsiüri olması hiperkalsiüri olarak değerlendirilir (22).

PHPT'de intakt veya two-site PTH düzeylerine bakılabilir. Bu ölçümler immunoradyometrik veya immunokemiluminesan yöntemleri kullanır. İntakt PTH assay ölçümler, PHPT tanısında altın standart olarak kabul edilebilir. PTH normal referans aralık değeri 10-65 pg/ml'dir. PHPT vakaların yaklaşık %10-20'sinde PTH düzeyleri normal aralıktadır ancak hiperkalsemi göz önünde bulundurulduğunda bu değerlerde yüksek kabul edilebilir (22).

Serum fosfor düzeyi normalin altındadır. Kan fosfat düzeyi 2.5 mg/dl altına indiğinde hipofosfatemi olarak kabul edilir. Serum 25-hidroksivitamin D düzeyleri hafif düşük görülürken, 1,25 dihidroksivitamin D ise yüksek bulunur. PHPTde yüksek olan PTH kemikler üzerinde katabolik etki oluşturur, kemik yapım ve yıkım belirteçleri artar. Kemik dansite ölçümleri daha çok postoperatif takipte kullanılır. Kemik lezyonlar ile ilişkili olan alkalen fosfataz (ALP) olguların yaklaşık %25'inde yükselir. ALP düzeyleri yüksek olan hastalarda postoperatif aç kemik sendromu riski artmaktadır(23).

PHPTnin bir varyantı olan normokalsemik hiperparatiroidizmde hastalar genellikle düşük kemik dansitesi için değerlendirildiğinde hiperkalsemi olmadan yüksek PTH düzeyleri görülmektedir. Normokalsemik hiperparatiroidizm tanısı koyabilmek için iyonize kalsiyum değerleri normal olması ve hiperparatiroidizmin diğer nedenlerinin ekarte edilmesi gerekmektedir.

2.7. Primer Hiperparatiroidide (PHPT) Görüntüleme Yöntemleri

PHPTli hastalarda görüntüleme yöntemleri tanı koymakta değil, hiperparatiroidi tanısı almış hastalarda paratiroid bezelerin lokalizasyonunda kullanılmaktadır. Bu görüntüleme yöntemleri intraoperatif komplikasyonların azalmasına ve artık altın standart yaklaşım olarak kabul edilen minimal invazif cerrahi'ye olanak sağlamaktadır.

Lokalizasyon amacı ile kullanılan yöntemler invazif ve noninvazif olarak ikiye ayrılmaktadır.

2.7.1. Non-invazif yöntemler

Ultrasonografi (USG):

USG paratiroid cerrahisinde lokalizasyon için sık kullanılan yöntemlerden biridir. Non-invazif olması, kolay uygulanabilir olması, ucuz olması, kısa sürmesi ve radyasyon maruziyeti olmaması nedeni ile yoğun olarak kullanılmaktadır. Paratiroid adenomları oval yada yuvarlak şekilde görünürler ve tiroid dokusuna göre daha hipoekoiktirler (24).

Yapılan çalışmalarda USG'nin duyarlılığı % 69-87 arasında değiştiği gösterilmektedir. Başarısı uygulayıcı kişinin deneyimine bağlı olarak değişmektedir. USG genellikle 1cm üzerinde olan ve tiroid bezine yada timusun üst servikal kısmına yakın olan adenomları belirlemede yararlıdır. Trakea yada özofagus posteriorunda, karotid kılıfı içinde, mediastende ve 1 cm'den küçük olan adenomların USG ile belirlenmesi zorlaşır. Ayrıca multinodüler guatr, geçirilmiş boyun cerrahisi olan hastalarda ve birden fazla adenomu olan hastalarda da USGnin duyarlılığı azalmaktadır (24).

PT hiperplazileri ve adenomları USG'de benzer özellikler gösterdikleri için ayırımları zorlaşmaktadır. Bazen de adenomlar lenf düğümleri ile karışabilmekte ve Doppler USG ile ayırım yapılabilmektedir.

Bilgisayarlı tomografi (BT):

Bilgisayarlı tomografi günümüzde özellikle ektopik paratiroid adenomların lokalizasyonunda kullanılmaktadır. Diğer yöntemlerin lokalizasyon belirlemede yetersiz olduğu durumlarda yada MİBİ ve USG sonuçlarının uyumsuz olduğu durumlarda

kullanılabilmektedir. Adenomların tespitinde duyarlılığı %40-86 arasında değişen BT'nin lezyonun boyutuna, çekim tekniğine ve radyoloğun deneyimine göre değişiklik göstermektedir. Ektopik adenomların tanısında BT, USG'ye göre daha üstün olmasına rağmen tiroid bezine yakın adenomların lokalizasyonunda duyarlılığı azalmaktadır. Ayrıca eski ameliyatlara bağlı metalik artefaktlar ve solunum hareketleri ile oluşan artefaktlarda BT'nin duyarlılığını azaltmaktadır (25,26).

2006 yılından sonra dört boyutlu BT (4D-BT) paratiroidlerin lokalizasyonunda kullanılmaya başlanmış ve duyarlılığı %88 olarak belirtilmiştir. Paratiroid adenomlar 4D-BT'de hızlı kontrastlanıp hızlı kontrast bırakmaları nedeni ile lokalizasyonları tek fazlı BT'ye göre daha iyi belirlenmekte ve duyarlılığı artmaktadır. 4D-BT'nin en önemli dezavantajı yüksek radyasyon maruziyetidir. Tiroidi bezler sintigrafiye göre radyasyona 50 kat daha fazla maruz kalarak özellikle gençlerde tiroid kanserine neden olmaktadır. Bu yüzden genç hastalarda 4D-BT kullanımında dikkatli olunmalıdır. Bu nedenle 4D-BT paratiroid lezyonlarının ultrasonografi ve sintigrafiye yardımcı yöntem olarak daha çok ileri yaş olgularda kullanılmaktadır (25,26).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR):

Preoperative lokalizasyon belirlemede USG ve sintigrafi'ye göre daha az kullanılır, ancak persistan veya rekürren hiperparatiroidisi olan hastalarda, ektopik ve patolojik büyümüş PT bezlerinin lokalizasyonunda faydalıdır. Paratiroid adenomlar MR sekanslarında T1'de hipointense T2'de hiperintens olarak görülürler. PT adenomlarda MR'ın sensitivitesi %60-80 arasında değişmektedir. Servikal lenf nodu varlığında yada eşlik eden tiroid patolojisi varlığında MR görüntülemeye yalancı pozitif oranı artmaktadır. Preoperatif lezyon saptamadaki duyarlılığı sintigrafiye benzer olsa da özgünlüğü daha düşüktür(27).

Paratiroid Substraksyon Sintigrafisi (Talyum-Teknesyum):

1970'lerden beri miyokardial sintigrafi için kullanılan Talyum-201, 1980'li yıllarda çift izotoplu yöntemde kullanılmaya başlandı. TL²⁰¹ ve Tc^{99m} perteknetat çıkarma tekniği kullanılarak PT SS'si geliştirilmiştir. TL²⁰¹ tiroid ve paratiroidde tutulurken, Tc^{99m} perteknetat tiroide tutulur. Tiroid görüntüleri digital ortamda substrakte edilerek paratiroid aktivitesi görüntülenmektedir. Görüntü kalitesini düşüklüğü, yüksek doza maruz kalma ve substraksyon işleminin teknik olarak zorluğu bu yöntemin dezavantajlarından sayılabilir. Yapılan çalışmalarda %80-85'e varan

duyarlılık gösterilse de hiperplazi ve multiple paratiroid adenomu belirlemede duyarlılığı azalmaktadır.

Teknesyum-99m Sestamibi Sintigrafisi:

Tek radyofarmöstikli çift faz yöntem günümüzde preoperatif lokalizasyon için en sık kullanılan yöntemdir. Bu yöntem sestamibinin paratiroidten ve tiroitten atılma süresine dayanmaktadır. Sestamibi paratiroid bezlerindeki mitokondriyadan zengin oksifil hücrelerden dolayı tiroide oranla PT'den daha geç atılmaktadır. Tek adenomlarda duyarlılığı %90'a kadar çıkabilir. Ancak multiglandular hiperplazilerde ve multiple adenomlarda bu oran azalmaktadır (27). Bu yöntemde Tc-99m sestamibi enjekte edildikten sonra 10-20. dakikada ve 2-3. saat'te görüntüler alınmaktadır. Yalancı pozitif sonuçlar sestamibiye affinitesi olan tiroid nodülleri nedeniyle, yalancı negatif sonuçlar da kistik paratiroid adenomları nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Tc-99m sestamibi ve USG beraber kullanıldığında duyarlılık oranı %95 üzerine çıkmaktadır(28,31). Çekim Tc99m yada İyot-123 (I123) ile birlikte çift radyofarmositik çıkarma yöntemi ile de yapılabilmektedir. Bu yöntem genellikle tiroid nodüllerine bağlı oluşan yalancı pozitiflik oluşan hastalarda kullanılabilir.

Singl Foton Emisyon Kompüterize Tomografi (SPECT):

SPECT bazı merkezlerde rutin olarak kullanılmakta ve özellikle paratiroid adenomları saptamada ve lokasyon belirlemede duyarlılığı Tc-99m sestamibiden daha yüksektir. SPECT'in yalancı negatiflik oranı daha düşük ve özellikle tiroid posteriorunda lokalize olan küçük adenomları saptama oranı Tc-99 sestamibiye göre daha yüksektir(26). SPECT, Tc-99 sestamibi ile beraber kullanıldığında duyarlılığı artmakta ve paratiroid adenomlarının lokalizasyonun belirlemede başarısı artmaktadır. Yapılan çalışmalarda soliter adenomları belirlemekteki spesivitesi %96 olarak bildirilmiştir ve özellikle ameliyat öyküsü olan hastalarda kullanılması önerilmektedir(26,29).

Pozitron Emisyon Tomografi (PET):

Günümüzde 18 Florodeoksiglukoz'lu (FDG) PET kullanılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalar PET'in duyarlılığını yüksek belirtirken bazı diğer çalışmalarda düşük olarak bildirmiştir. Özellikle diğer görüntüleme yöntemleri ile belirlenemeyen yada başarısız paratiroidektomi yapılan hastalarda tercih edilmektedir. Yapısal ayrıntılardan çok

metabolik hadiseyi gösteren PET, özellikle küçük aktiviteye sahip odakları ayırt etmek için BT görüntüleri ile kombine edilir (30).

2.7.2. İnvazif yöntemler

Anjiografi ve Venöz kateterizasyon:

Paratiroid adenomların anjiyografik görüntülemeleri adenomların arterial ve venöz beslenmelerine bağlıdır. Paratiroidler inferior ve süperior tiroid arterler veya internal mamarian arterden beslenir, bu arterlere kontrast madde enjekte edilerek çekim yapılarak hipervasküler paratiroid lezyonlar belirlenir. Paratiroid adenomlar kontrast enjeksiyonu sonrası homojen kontrast fiksasyonu gösterirler. Persistan veya rekürren hiperparatiroidili ve diğer non invaziv yöntemlerin başarısız kaldığı durumlarda paratiroid anjiyografi kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda diğer yöntemlerin başarısız olan olgularda yapılan anjiyografinin duyarlılığı %50-60 arasında bildirilmiştir (32).

1970'li yılların başında tanımlanan venöz kateterizasyon daha çok, daha önce ameliyat öyküsü olan nüks hiperparatiroidilerde ve diğer non invazif yöntemlerin başarısız olduğu olgularda tercih edilebilir. Bu yöntemin duyarlılığı %63-83 arasında değişmektedir. Kateterizasyon bölgesindeki venöz parathormon düzeyinin periferdekinden iki kat daha fazla olması tanı koymak için önemlidir.(33).

2.7.3. İntraoperatif Ölçüm Yöntemleri

İntraoperatif hızlı parathormon tayini (İOPTH):

PTH dolaşımdaki yarılanma süresi 2-4 dakikadır. Adenom çıkarıldıktan 10 dakika sonra bakılan PTH düzeyi >%50 düşerse test pozitif olarak kabul edilir ve ameliyat sonlandırılabilir. Bu düşüş yaşanmaz ise ameliyata devam edilir. Multiglandüler hastalıkta duyarlılığı azalmaktadır. Günümüzde preoperatif lokalizasyon yöntemlerinin artması ile birlikte İOPTH'nın'un gerekliliği sorgulanmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda minimal invazif girişimler için intraoperatif parathormon bakılmasının anlamlı olduğu, iki taraflı boyun eksplorasyonun ise gerekli olmadığı sonucuna varılmıştır (34).

2.8. Primer Hiperparatiroidinin (PHPT) Tedavisi

Semptomatik primer hiperparatiroidili hastalarda tek tedavi seçeneği cerrahidir. Asemptomatik hastalarda uygun tedavi seçimi konusunda tartışmalar halen devam etmektedir. Asemptomatik hastalarda serum kalsiyumun normalin 1.0mg/dl üzerinde olması, vertebrada kırık saptanması, 24 saatlik idrarda kalsiyumun >400 mg/dl olması ve radyolojik olarak böbreklerde taş saptanması cerrahi endikasyonlar arasında sayılabilir. Tedavi seçenekleri cerrahi tedavi, medikal tedavi ve yeni tedavi yaklaşımlardır.

2.8.1. Medikal tedavi

PHPT'in tedavisi cerrahi olsa da bazı durumlarda medikal tedaviye başvurulabilir. Komorbiditesi olan hastalar, multiple boyun ameliyatı ve rekküren sinir hasarı olan hastalar ve asemptomatik PHPT'li hastalarda medikal tedavi denenebilir. Ayrıca akut hiperkalsemi (paratiroid kriz) durumlarda da medikal tedavi yapılır. Medikal tedavi hastalığı tedavi etmekten çok semptomlarda iyileşmeyi sağlamaktadır. Medikal tedavide kalsiyum değerleri normale gerilese de aslında muskuloskeletal sisteme ait harabiyet devam etmektedir. Asemptomatik PHPT'li hastalarda Serum Ca^{+2} düzeyi orta artmış hastalar, ciddi hiperkalsemi geçirmemiş hastalar, böbrek fonksiyon bozuklukları veya nefrolitiazisi olmayan hastalar ve kemik yoğunluğu normal olan hastalar medikal tedavi ile takip edilebilir. Yapılan çalışmalarda medikal tedavi ile takip edilen asemptomatik PHPT'li hastalarda yaklaşık olarak 10-12 yıla kadar PTH ve Ca^{+2} ve 8 yıla kadar da kemik yoğunluğu stabil seyretmektedir (19,35).

Ameliyatsız takip edilen hastaların her 6 ayda bir serum kalsiyum, kreatinin ve idrar kalsiyum değerlerine ve yılda bir kemik mineral yoğunluğuna bakılmalıdır. Bu hastaların hidrasyonlarına, hareketsiz kalmamalarına ve tiyazid grubu diüretikler almamaya dikkat etmeleri gerekmektedir. Bisfosfonatlar özellikle hiperkalseminin acil tedavisinde etkilidir, kalsiyum değerlerini düşürmekte buna karşılık PTH değerlerini yükseltmektedir. Östrojen kalsiyum değerlerinin yaklaşık 0.5 mg'dl düşürmekte, PTH düzeyinde değişiklik yapmamakta ve kemik rezorpsiyonunu azaltmaktadır. Kalsimimetikler paratiroid bezdeki kalsiyum reseptörlerine bağlanarak PTH salgısını inhibe eder (19,35).

2.8.2. Cerrahi Tedavi

Paratiroidektomide amaç paratiroid adenomunu belirleyerek eksize etmek ve hastaları normokalsemik duruma getirmektir. Paratiroidektomi deneyimli kliniklerde başarı oranı %95 üzerindedir. İkinci ve üçüncü girişimlerde başarı oranının düşmesi ve komplikasyon riskinin artması nedeni ile ilk girişimde sonuç alınması önemlidir. Ameliyat öncesi görüntüleme yöntemlerinde usg ve sestamibi yöntemlerle aynı lokalizasyon gösteriliyorsa minimal invaziv cerrahi yapılabilir. Preoperatif görüntülemelerde lokalizasyon tam olarak belirlenemiyorsa bilateral yaklaşım denenebilir. Dört bezin hastalıklı olduğu durumlarda subtotal paratiroidektomi (3,5) bez çıkarılır veya total paratiroidektomi ve ön kol otoplastikasyon yapılır. Ameliyatta 3 veya 4 paratiroid bezi bulunursa ve patoloji saptanmaz ise ektopik yerler araştırıldıktan sonra hala patoloji bulunmuyorsa ameliyat sonlandırılır. Reeksplorasyon sestamibi-SPECT, BT, MR yada 4D BT yapıldıktan sonra planlanır ve bazı durumlarda sternotomiye ihtiyaç duyulabilir (37).

Tek Taraflı Boyun Eksplorasyonu (TTBE)

TTBE günümüzde lokal anestezi veya genel anestezi altında yapılabilmektedir. TTBE’de postoperatif hipokalsemi ve rekürren larengeal sinir hasarı riski daha az, maliyeti daha düşük, ameliyat süresi kısa, kozmetik açıdan sonuçları daha iyi ve başarı oranının yüksek olması nedeni ile paratiroidektomi de tercih edilmektedir. Ailesel HPTlerde, MEN sendromlu hastalarda ve yaşlılarda multiple adenom olma ihtimali yüksek olmasından dolayı bu hasta grubunda TTBE’de ikinci bir adenomu atlama oranı yüksektir. Ancak son yıllarda İOPH bakılması ile beraber multiple adenomları atlama oranı düşmüştür(19,36).

İki Taraflı Boyun Eksplorasyonu(İTBE)

Yıllarca paratiroidektomide altın standart olarak kabul edilen İTBE’nin yerini TTBE almakta olmasına rağmen multiple adenomlarda, MEN sendromlu hastalarda, paratiroid kanserlerinde ve preoperatif lokalizasyon çalışmalarında yeri belirlenmeyen adenomlarda hala altın standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Başarı oranı %95 ve komplikasyon oranı %4’ten daha az olarak kabul edilmektedir. İTBE’de tüm paratiroid bezler eksplore edilip incelenerek rekürrens oranını düşürmek amaçlanır. Genellikle TTBE’ye göre insizyon biraz daha büyük, hastanede yatma süresi daha uzun olabilir (37).

Video-Assisted ve Endoskopik Paratiroidektomi

Video-assisted paratiroidektomi ilk kez Miccoli ve arkadaşları tarafından endoskopik paratiroidektomi ise Michel Gagner tarafından uygulanmıştır. Bu iki yöntemde paratiroid adenomlar ameliyat öncesi lokalize ve belirlenmelidir. Daha önce ameliyat olanlarda, multiple adenomlarda, MEN sendromlu hastalarda, paratiroid kanserlerinde ve ameliyat öncesi lokalize edilemeyen hastalarda bu iki yöntem tercih edilmemektedir. Endoskopik paratiroidektomi’de RLS’in daha iyi görülmesi, mediastende yerleşen ektopik adenomların daha iyi lokalize edilmesi ve kozmetik açıdan daha iyi sonuç vermesi nedeni ile tercih edilebilir, ancak her iki yönteminde maliyeti yüksek ve öğrenme eğrisi uzundur. Yapılan bazı çalışmalarda her iki yöntemde başarı oranı TTBE’ye eşit olarak gösterilmiştir (38).

Yeni Tedavi Yaklaşımlar

Perkütan Ablasyon: Bu yöntem özellikle cerrahi kontraendikasyonu olan hastalarda, yetersiz cerrahi yapılan hastalarda veya ameliyat sonrası persistan hiperkalsemi olan hastalarda lokal anestezi altında yapılabilmektedir. USG eşliğinde belirlenen patolojik beze etanol enjekte edilir. Ancak preoperative lokalizasyon yöntemlerine karşı çok büyük üstünlüğünün olmaması, uzamış ameliyat süresi ve multiple adenomlarda başarısı düşük olması nedeni ile çok tercih edilmemekte ve deneme aşamasındadır (39).

Lazer Ablasyon: Lazer ablasyon ile tedavide USG eşliğinde belirlenen patolojik beze lazer ile ablasyon yapılmaktadır. Özellikle cerrahi kontraendikasyonu olan, ameliyat olmak istemeyen PHPT’li hastalarda veya HPT’nin geçici olarak kontrol sağlanması istenen inoperable hastalarda kullanılabilirle beraber deneme aşamasında olan bir yöntemdir. Bu konuda yeterli çalışma olmamasına rağmen bazı çalışmalarda bu yöntem ile tedavi edilen hastalarda kalsiyum ve parathormon değerleri kısa bir süre için normale döndüğünü ve çoğu hastada hiperkalseminin ve HPT’in tekrarladığı belirtilmektedir (40).

Sekonder Hiperparatiroidizm

Sekonder hiperparatiroidizm kronik hipokalsemiye bağlı gelişen kompanseuar PTH artışıdır. Kronik böbrek yetmezliği sekonder hiperparatiroidizm’in en sık sebebidir. Diğer nedenler arasında elektrolit imbalansı, raşitizm, hiperkalsiüri, vit-D

eksikliği, kalsiyum ve vit-D malabsorbisyonu, psödohipoparatiroidi ve fankoni sendromu sayılabilir. En iyi tedavi yöntemi subtotal paratiroidektominin olduğu düşünülmektedir (41).

Tersiyer Hiperparatiroidizm

Uzun süre devam eden sekonder hiperparatiroidizmli hastalarda, alta yatan renal hastalığın düzeltilmiş olmasına rağmen PT bezlerin otonom kazanması ve PTH sekresyonuna devam etme durumudur. Çoğunlukla renal transplantlı hastalarda görülmektedir. Kronik diyaliz ve gastrointestinal malabsorbisyonu nedeni ile uzun süre hipokalsemisi olan hastalarda da tersiyer hiperparatiroidi görülebilmektedir. Genellikle 4 paratiroid bezinde hiperplazi görülmesine rağmen %20 olgularda bir yada iki adenomda görülebilir (42).

Oksidatif stres

Reaktif oksijen türevleri (ROT) vücutta normal hücrel metabolizma sonucu oluşmaktadır. Düşük değerlerde ROT fizyolojik hücrel işlevlerde yer almakta ancak yüksek konsantrasyonda lipid, protein ve DNA'yı etkileyerek apoptoz veya nekroz yoluyla hücre ölümüne yol açmaktadırlar. Vücutta devamlı olarak serbest radikaller oluşmasının yanında savunma mekanizması olarak antioksidan savunma sistemleri de vardır. Oksidan-antioksidan sistemle organizma serbest radikalleri dengede tutmaktadır. Antioksidan savunma mekanizmasının azalması ya da serbest oksijen radikalinin fazla artması ve dengenin serbest radikaller yönüne kayması oksidatif strese neden olmaktadır (43,44). PHPT'de kalsiyum ve fosfat dengesinin bozulması sonucu vücutta savunma mekanizmaları bozulur, serbest radikallerin eliminasyonunu etkilenir ve böylelikle hücrelerde anormal oksidasyon ortaya çıkar. Serbest radikallerin artması hücrel biyomoleküllerde yapısal ve fonksiyonel modifikasyonlara yol açmaktadır. Oksidatif stres kanser, ateroskleroz, hipertansiyon, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astım gibi hastalıklarda rol oynamaktadır. Serbest radikallerin en önemli tepkimeleri, moleküler oksijen ve onun reaktif türlerinin olduğu tepkimelerdir. Reaktif türler radikal ve radikal olmayan reaktif türleri olarak ayrılır. Radikal olmayan hidrojen peroksit (H₂O₂), radikal olan hidroksil ([•]OH) ve süperoksit (O[•]-₂) en önemli örneklerdir (44).

Serbest oksijen radikallerinden en çok zarar gören hücre elemanlarından biri lipitlerdir. Serbest radikallerin lipitlere olan bu etkisi lipit peroksidasyonu olarak bilinir

ve lipitlerle beraber proteinlere de zarar vermektedir. Lipit peroksidasyonu birçok hastalığın patogenezinde de rol almaktadır. Lipit peroksidasyonunda lipitler peroksitler, MDA ve etan gibi ürünlere yıkılmaktadırlar. TBARS ve MDA lipit peroksidasyonunu ve dolaylı olarakta oksidatif stresi gösteren parametrelerdir. MDA kimyasal karsinojen gibi davrandığı belirtilmektedir. MDA karaciğerde enzimatik yıkıma ya da mitokondriyal yolla yıkıma uğramaktadır (45,46).

8-OHdG serbest radikallerin hücre DNA'sına verdiği hasarı ve DNA oksidasyonunu gösteren bir parametredir. Oksidatif stres ile ilişkili hastalıklarda 8-OHdG idrarda ya da serumda ölçülebilir. Oksidatif DNA hasarının artması ve bu hasarın tamir edilmesinin yavaşlaması sonucu vücutta 8-OHdG'nin artmasına neden olmaktadır. Oksidatif DNA hasarı kanser, nörodejeneratif hastalıklar, diyabet, kardiyomiyopati, yaşlılık, enfeksiyöz hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle 8-OHdG endojen DNA hasarını göstermekle beraber yüksek riskli bireylerin erken tanı ve tedavilerinde de yararlı olmaktadır (47,48).

Organizmayı serbest radikallere karşı koruyan antioksidanlar endojen veya eksojen yollarla elde edilirler. Endojen antioksidanlar süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon-S-transferaz gibi enzimatik olan ve e vitamini, bilirubin, albümin, ürik asit, askorbik asit, transferin ve seruloplazmin gibi non enzimatik olan yapılar içerir. Asetilsistein, amnitol, folik asit ve c vitamini eksojen antioksidanlar olarak sınıflandırılabilirler. Antioksidan sistem radikal oluşumunu önleyerek, oksidatif hasarı onararak ve hasara uğramış molekülleri temizleyerek organizmayı serbest radikaller karşı savunur. Oksidatif stresi değerlendirme de kullanılan parametrelerden biri olan total antioksidan kapasite (TAK) hastalıklarda serbest radikallere karşı oluşan antioksidan cevabı hakkında bilgi sağlar ve bir litre solüsyon ile nötralize edilen oksidanların mol değeri olarak hesaplanır (43,49).

Antioksidan cevabı hakkında biligi veren bir diğer parametre olan süperoksit dismutaz (SOD) ubikuitöz bir enzimdir ve süperoksit anyonunun hidrojen peroksit ve oksijene dönüşümünü sağlayarak ilk savunma hattını oluşturur. Bağlandıkları metal iyonlarınca tanımlanan dört SOD ailesi vardır: Fe, Mn, Ni veya Cu ve Zn süperoksit dismutaz(43).

3. MATERYAL-METOD

Çalışmamıza primer hiperparatiroidi tanısı almış 1 Mart 2018-30 Aralık 2018 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Endokrin Servisi'nde paratiroidektomi ameliyatı olan 41 hastanın bulguları prospektif olarak değerlendirildi. Araştırmaya katılanların yaş ortalaması, $45\pm 13,1$ 'di (yaş aralığı: 18-76 yıl). Kadın/erkek oranı 32/9'du. Hastalardan ameliyat öncesi 8-12 saat açlık sonrası serum örnekleri için 1 adet kuru tüp kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri merkezimizin laboratuvarında Cerrahpaşa Fikret Biyal Merkez Araştırma laboratuvarında 4000 RPM'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum örnekleri total antioksidan kapasite (TAK), superoksit dismutaz 1 (SOD), 8-hidroksideoksiguanozin (8-OHdG), tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) ve Malondialdehid (MDA) için ayrılıp -80 derecede saklanmıştır. PTH, Ca^{+2} , albumin, fosfor, ALP ve vitamin D3 aynı gün içinde Fikret Biyal Merkez Araştırma Laboratuvarı'nda çalışılmıştır. Ameliyattan 1 ay sonra hastalardan tekrar kan örneği alınarak aynı işlem uygulandı. TAK Cayman (item no: 709001), TBARS Cayman (item no: 10009055), MDA Elabscience (lot KTKM4MYV2B), SOD1 invitrogen 1 (ot 191786050) ve 8-OHdG Elabscience (lot 5LFNBQ1FVM) kitleri kullanılarak enzim immün assay yöntemi ile çalışılmıştır.

Çalışmaya katılan her hastadan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışma protokolü, İ.Ü.-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı: 10/05/2018-172209

4. BULGULAR

İstatistiksel yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Bağımlı nicel verilerin analizinde eşleştirilmiş örneklem t test, wilcoxon testi kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

Tablo-1: Hastaların yaş ve cinsiyet özellikleri

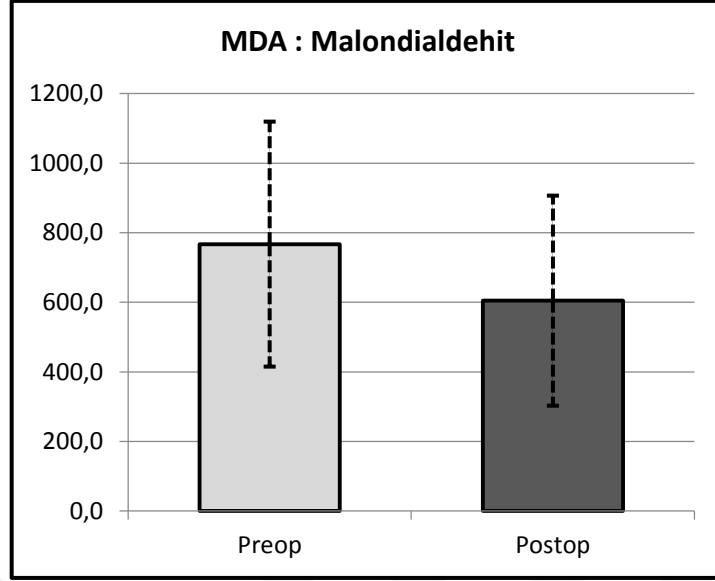
Yaş (Yıl)	45±13,1
Kadın: Erkek	32:9

Postop *MDA: Malondialdehit değeri* preoperatif döneme göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. (Tablo 2)

Tablo-2: MDA'nın preoperatif ve postoperatif değerlerinin karşılaştırılması

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	p
<i>MDA: Malondialdehit</i>				
Preop	305,5 - 2000	688,7	767,4 ± 352,1	0,007^w
Postop	188,7 - 1772	529,4	604,8 ± 301,9	

^w Wilcoxon test

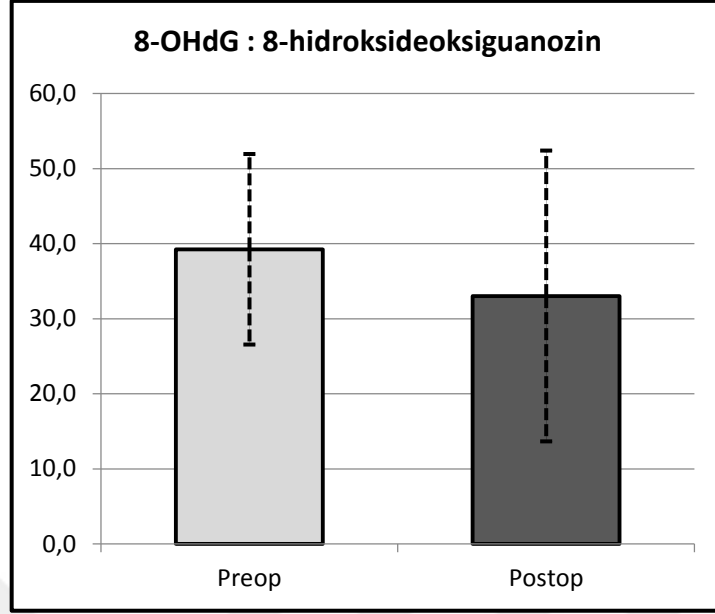


Postop *8-OHdG (8-hydroxydeoxyguanosine)* değeri preoperatif döneme göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. (Tablo 3)

Tablo-3: *8-OHdG'nin* preoperatif ve postoperatif değerlerinin karşılaştırılması

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	p
8-OHdG : 8-hidroksideoksiguanozin				
Preop	10,6 - 75,0	40,6	39,3 ± 12,7	0,004^w
Postop	8,8 - 103,0	29,5	33,0 ± 19,4	

^w Wilcoxon test

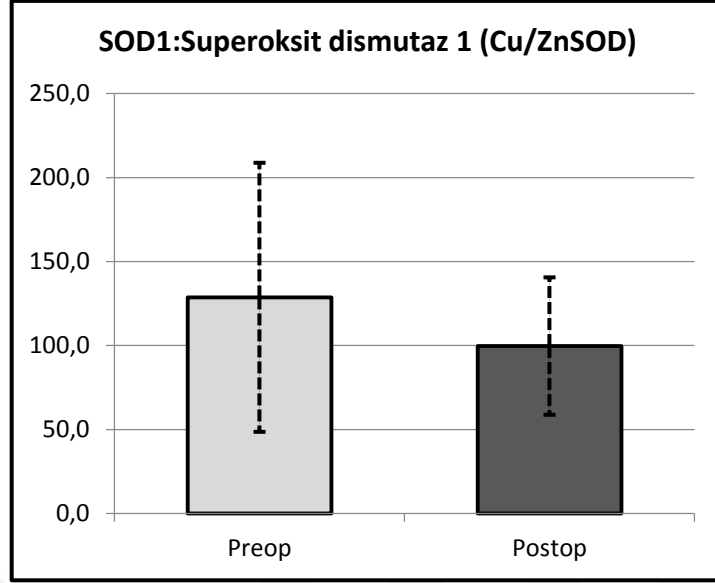


Postoperatif *SOD1:Human superoxide dismutase 1(Cu/ZnSOD)* değeri preop döneme göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. (Tablo 4)

Tablo-4: SOD1'in preoperatif ve postoperatif değerlerinin karşılaştırılması

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	p
SOD1:Superoksit dismutaz 1 (Cu/ZnSOD)				
Preop	28,4 - 360,0	114,0	128,7 ± 80,1	0,049^w
Postop	36,0 - 227,6	95,4	99,7 ± 40,9	

^w Wilcoxon test

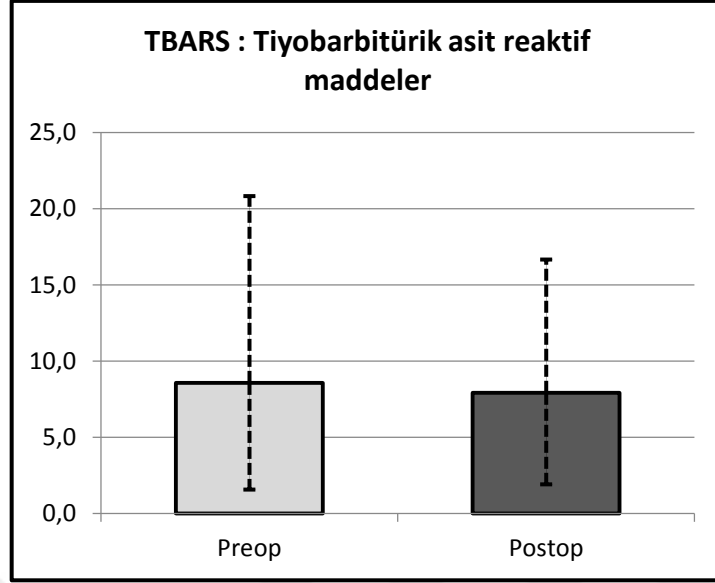


Postoperatif **TBARS: Thiobarbituric acid reactive substances** değeri preoperatif döneme göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir. (Tablo 5)

Tablo-5: TBARS'ın preoperatif ve postoperatif değerlerinin karşılaştırılması

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	p
TBARS: Tiyobarbitürik asit reaktif maddeler				
Preop	1,6 - 48,1	3,3	8,6 ± 12,3	0,186 ^w
Postop	2,0 - 42,3	5,2	7,9 ± 8,8	

^w Wilcoxon test

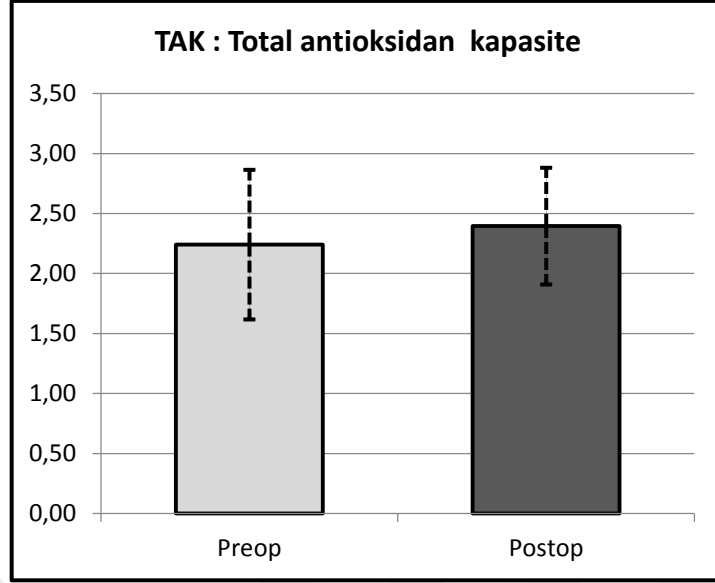


Postoperatif **TAK**: Total antioksidan kapasite değeri preoperatif döneme göre anlamlı ($p > 0.05$) değişim göstermemiştir (Tablo 6).

Tablo-6: TAK'nin preoperatif ve postoperatif değerlerinin karşılaştırılması

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	p
TAK: Total antioksidan kapasite				
Preop	0,9 - 3,5	2,1	2,2 ± 0,6	0,326 ^w
Postop	1,4 - 3,5	2,2	2,4 ± 0,5	

^w Wilcoxon test

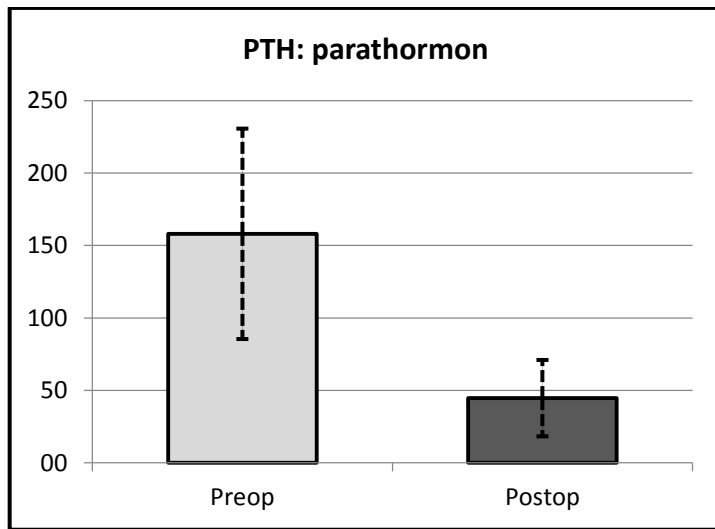


Postoperatif **PTH: parathormon** değeri preoperatif döneme göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. (Tablo 7)

Tablo-7: PTH'nun preoperatif ve postoperatif değerlerinin karşılaştırılması

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	p
PTH: parathormon				
Preop	68.6 - 372.0	131.0	158.1 ± 72.6	0.000 ^w
Postop	5.7 - 108.0	48.4	44.7 ± 26.4	

^w Wilcoxon test

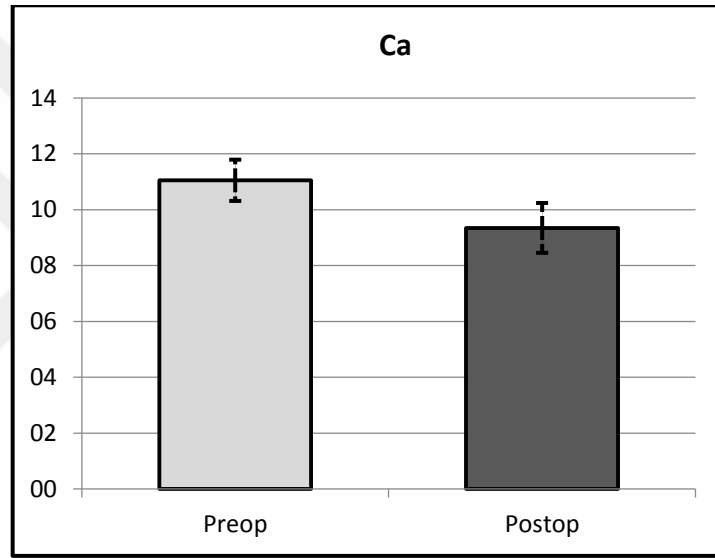


Postoperatif *Ca* değeri preoperatif döneme göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. (Tablo 8)

Tablo-8: Ca^{+2} 'un preoperatif ve postoperatif değerlerinin karşılaştırılması

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	p
Ca				
Preop	9.6 - 13.1	11.0	11.1 ± 0.7	0.000 ^w
Postop	6.6 - 12.2	9.3	9.3 ± 0.9	

^w Wilcoxon test

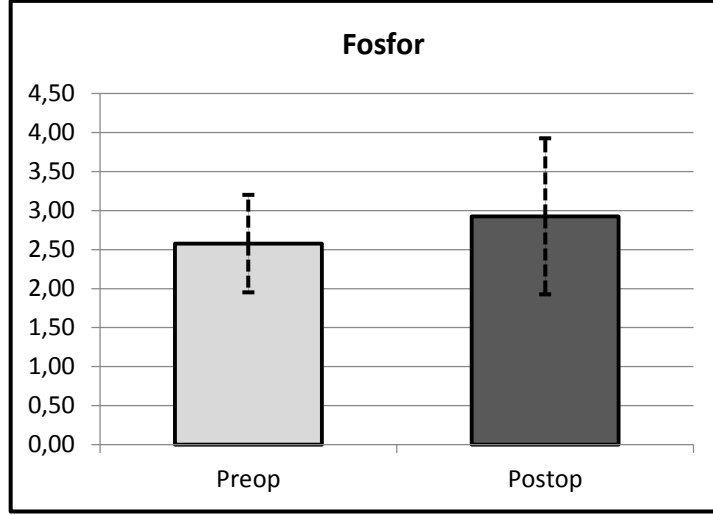


Postoperatif *Fosfor* değeri preoperatif döneme göre anlamlı ($p < 0.05$) artış göstermiştir (Tablo 9).

Tablo-9: Fosfor'un preoperatif ve postoperatif değerlerinin karşılaştırılması

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	p
Fosfor				
Preop	1.6 - 5.2	2.5	2.6 ± 0.6	0.017 ^w
Postop	0.9 - 6.9	2.9	2.9 ± 1.0	

^w Wilcoxon test

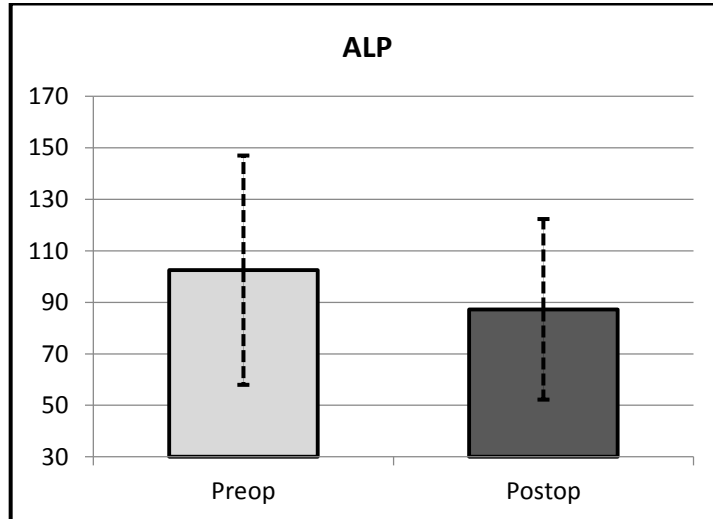


Postoperatif *ALP* değeri preoperatif döneme göre anlamlı ($p < 0.05$) düşüş göstermiştir. (Tablo 10)

Tablo-10: ALP'nin preoperatif ve postoperatif değerlerinin karşılaştırılması

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	p
ALP				
Preop	49.0 - 297.0	90.0	102.5 ± 44.5	0.000 ^w
Postop	49.0 - 216.0	80.0	87.3 ± 35.0	

^w Wilcoxon test



5. TARTIŞMA

Primer hiperparatiroidi asemptomatik PTH yüksekliğinden, ağır hiperkalsemi ve Ca⁺⁺ yüksekliğine bağlı gelişen ikincil bozukluklara kadar değişen geniş bir klinik tablo ile karşımıza çıkabilir. Böbrek taşları, osteoporoz, depresyon, anksiyete, hipertansiyon ve artmış kardiyovasküler hastalıklar, PHPTli hastalarda görülmektedir. Semptomatik PHPTli hastalarda tek tedavi seçeneği cerrahidir. Yapılan çalışmalarda bu hastalarda paratiroidektominin sağkalıma katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni, çalışmamızda da postoperatif dönemde gördüğümüz azalmış oksidatif stres ve ona bağlı olarak azalmış morbidite olabilir.

Literatürde paratiroidektomi ve oksidatif stres arası ilişkiyi inceleyen Tanaka ve arkadaşlarının bir vaka sunumu, Deska ve arkadaşlarının 56 vakadan oluşan çalışmaları bulunmaktadır (43,52). Bizim çalışmamız da 41 vaka sayısı ile literatürde ikinci geniş seri olarak yerini almaktadır.

TAK değeri, Deska ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada yükselirken bizim çalışmamızda da artmış olmasına rağmen preoperatif ve postoperatif değerler arasında anlamlı fark saptanmamıştır. TAK değerindeki bu artışın, oksidatif stresin down-regülasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Antioksidan savunma sisteminde ilk savunma hattını oluşturan sitoplazmada bulunan CuZnSOD'da postoperatif dönemde Deska ve arkadaşlarının serisinde olduğu gibi anlamlı düşüş görülmektedir. Bunun nedeni, postoperatif dönemde normal değerlere gerileyen PTH'ya bağlı olarak süperoksit anyonun üretimindeki düşüş olabilir.

Serbest radikallerin hücre DNAsına verdiği hasarı ve DNA oksidasyonunu gösteren 8-OHdG vakalarımızda postoperatif dönemde belirgin azalmıştır. Bu düşüş, DNA oksidasyonunun inhibisyonuna bağlı olabilir. Çalışmamızda MDA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş görülmüş ancak TBARS değerlerinde istatistiksel anlamlı düşüş görülmemiştir. Postoperatif MDA değerlerindeki düşüş, olası lipid peroksidasyonunun inhibisyonuna bağlanabilir. Bu sonuçlar önceki iki çalışmada da olduğu gibi paratiroidektomi sonrası oksidatif stresin azaldığını göstermektedir.

Yapılan çalışmaların sınırlı olması nedeni ile oksidatif stresin paratiroidektomi sonrası azalmasının nedeni hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu durumu açıklayacak mekanizmalardan biri, kalsiyum-ROT döngüsüdür. Kalsiyum, hücrenin

birçok fizyolojik işleyişinde ikincil haberci olarak rol alsa da mitokondride aşırı birikmesi, ROT'un oluşmasına yol açmaktadır. Bunun nedeni Ca^{+2} metabolizma hızını artırır, nitrik oksid oluşumunu artırır, sitokrom c salınımını ve kardiyolipin peroksidasyonunu indükler, mitokondriyal gerçirgenliği artırır ve protein kinaz aktivasyonunu sağlar. Mitokondride ROS'un artması da kalsiyumu arttırabilir. Böylelikle kalsiyuma bağlı ROT artarken ROT'a bağlı olarak da kalsiyum artıp kendini güçlendirmiş bir döngü haline getirerek hücreye daha çok zarar vermektedir. Paratiroidektomi sonrası kalsiyum değerlerinin normale gelmesi ile kalsiyuma bağlı ROT oluşumu azalmaktadır (43,50).

Yapılan bazı çalışmalar PTH'nın oksidatif stres ve kardiyovasküler hastalığa yol açan patolojik süreçlere neden olan faktör olabileceğini göstermektedir. Yüksek PTH değeri, kardiyovasküler riski bulunmayan hastalarda dahi yüksek kardiyovasküler mortalite ile ilişkilendirilmiştir (51). PHPT hipertansiyon, kardiyomiopati, renin-angiotensin-aldosteron sisteminde bozukluk, aritmi, miyokardial infarksiyon ve sol ventriküler hipertrofi ile ilişkilendirilmiştir. Bunun nedeni olarak birkaç olasılıktan söz edilebilir. PTH, osteoklastik kemik rezorpsiyonunun uyarılması, böbreğin distal tübünde kalsiyum reabsorpsiyonunun uyarılması ve proksimal renal tübül içindeki 25-hidroksivitamin D 1-alfa hidroksilaz aktivasyonu ile iyonize kalsiyum seviyesinin düzenlenmesinden sorumludur. Aşırı PTH seviyeleri ventriküler hipertrofi, kardiyak kalsifikasyon ve fibrozis ile sonuçlanır. Ayrıca, artmış PTH konsantrasyonları enflamasyon, sistolik kan basıncı artışı ve vücut kitle indeksinin artması ile ilişkilendirilmiştir. PTH vasküler remodeling yapması nedeni ile aterogeneze de neden olmaktadır (43,51). Yapılan çalışmalarda oksidatif stresin metabolik hastalıklar, kronik akciğer hastalıkları, kronik karaciğer hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, enflamatuvar bağırsak hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıkların patogenizinde rol aldığı ortaya konmuştur. Çalışmamızda ana limitasyonlardan biri, hastalarda morbidite veya mortalite parametreleriyle oksidatif stresin karşılaştırılmamış olmasıdır. PTH ve oksidatif stres arasındaki ilişki, vakalarımızda gösterilmiştir ancak oksidatif stres azalışının mortaliteye etkisi bilinmemektedir.

Çalışmamızda diğer iki çalışmada da olduğu gibi oksidatif streste azalma görülse bile bunun mekanizması tam olarak açıklanamamaktadır, bunu aydınlatacak çalışmalar,

cerrahi sonrası oksidatif stresin azalmasının nedenini açıklayacak ve ileride hastalıktan korunma veya tedavide yardımcı olacaktır.



6. SONUÇ

Primer hiperparatiroidili hastalarda postoperatif dönemde oksidatif stresin azaldığı izlenmiştir. Çalışmanın klinik yansımaları görmek için biyokimyasal parametrelerle klinik parametreler arası ilişkiyi gösterecek ileri randomize prospektif çalışmalar gerekmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, Udesky J, Silverberg SJ. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Sep;93(9):3462-70. Epub 2008 Jun 10. PubMed PMID: 18544625; PubMedCentral PMCID:PMC2567863.
2. Tariq Madkhali, Amal Alhefdhi, Herbert Chen and Dawn Elfenbein, Primary Hyperparathyroidism, *Ulusal Cerrahi Dergisi*, 2016; 32(1): 58–66.
3. Hindié E., Ugur O., Fuster D., O'Doherty M., Grassetto G., Ureña P. Parathyroid guidelines. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2009;36:1201–1216. [PubMed] [Ref list]
4. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical practice. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 2004;350:1746–1751. [PubMed]
5. Taki K, Takayama F, Tsuruta Y, et al. Oxidative stress, advanced glycation end product, and coronary artery calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;70:218–224. doi: 10.1038/sj.ki.5000330.[PubMed] [Cross Ref]
6. Dalton TP, Shertzer HG, Puga A: Regulation of gene expression by reactive oxygen. *Ann Rev Pharmacol Toxicol.* 1999, 39: 67-101. 10.1146/annurev.pharmtox.39.1.67.
7. Sloan PR: *The Hunterian Lectures in Comparative Anatomy.* Richard Owen. Chicago, IL, University of Chicago Press, 1992
8. Halsted WS, Evans HM. The Parathyroid Glandules, Their Blood Supply And Their Preservation On Operation Upon The Thyroid Gland, *Ann. Of Surg.* 1907;46(4): 489-506.
9. Cope O. The Study Of Hyperparathyroidism At The Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1966;274:1174.

10. Grevellec, A. and Tucker, A.S. (2010) The Pharyngeal Pouches and Clefts: Development, Evolution, Structure and Derivatives. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 21, 325-332.
11. Henry JF: Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. Ed; Clark OH, Duh Q-Y: *Textbook of Endocrine Surgery* 1st ed. W.B, Saunders Company, Philadelphia, pp: 8-21, 1997.
12. Akerstrom G, Malmaeus J, bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 95:14-21, 1984
13. Gilmour JR. Gross anatomy of the parathyroid glands. *J Pathol Bacteriol* 1938; 46: 133-49.
14. Bonjer HJ, Bruining Ha: Tecnique of parathyroidectomy. In: *Textbook of Endocrine Surgery*. Ed: Clark OH, Duh Q-Y. 1st ed. W.B Saunders Company, Philadelphia, pp: 347-356, 1997.
15. Polanyan E, Lawrance A.M: Developmental of the parathyroid glands. *Endocrine Surgery*, 12:24-32, 1976.
16. Rosai J. Parathyroid Glands. Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology*. Ninth Edition. MosbyCompany. China. 2004; 595-608.
17. Murat Bastepe, Serap Turan, and Qing He. G Proteins in The Control of Parathyroid Hormone Actions, *J Mol Endocrinol*. 2017 May; 58(4): R203-R224
18. Piste Pravina*, Didwagh Sayaji and Mokashi Avinash. Calcium and its Role in Human Body P.G .Department of Chemistry, Y. C. Institute of Science, Satara, Maharashtra, India. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences* ISSN: 2229-3701
19. Lal G, Clark OH. Thyroid, parathyroid and adrenal. In: Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, et al, editors: *Schwartz's principles of surgery*, ed 10. New York: McGraw-Hill; 2015. p. 1521–96

20. Maria Goretti M. G. Penido and Uri S. Alon, Phosphate homeostasis and its role in bone health, *pediatr Nephrol.* 2012 Nov; 27(11) 2039-2048.
21. John P Bilezikian M.D. Primary Hyperparathyroidism *Endo text* 15.01.2017. [PubMed]
22. Endres DB, Villanueva R, Sharp CF Jr, Singer FR. Measurement of parathyroid hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1989 Sep;18(3):611-29.
23. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, et al. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999; 341:1249.
24. Michal Nieciecki, Marek Cacko and Leszek Krolicki. The role of ultrasound and nuclear medicine methods in the preoperative diagnostics of primary J *Ultrason.* 2015 Dec; 15(63): 398–409.
25. A. Mohebati and A.R: Shaha Imaging techniques in parathyroid surgery for primary
26. Sara Piciocchi, Domenico Barone, Giampaolo Gavelli, Alessandra Dubini, Devil Oboldi and Federica Matteuci. Primary Hyperparathyroidism: Imaging to Pathology. *J Clin Imaging Sci.* 2012; 2:59
27. Gotway MB, Reddy GP, Webb WR, Morita ET, Clark OH, Higgins CB. Comparison between MR imaging and 99mTc MIBI scintigraphy in the evaluation of recurrent or persistent hyperparathyroidism. *Radiology.* 2001;218:783–790.
28. O’Doherty M J, Kettle AG, Wells R, Collins RE, Coakley AJ. Parathyroid imaging with technetium-99 m-sestamibi: Preoperative localization and tissue uptake studies. *J Nucl Med.* 1992;33:313–8.
29. Billotey C, Sarfati E, Aurengo A, Duet M, Mündler O, Toubert ME, et al. Advantages of SPECT in technetium-99 m-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med.* 1996;37:1773–8

30. G. F. Huber, M. Hüllner, C. Schmid, A. Brunner, B. Sah, D. Vetter, P. A. Kaufmann and G. K. von Schulthess. Benefit of 18F-fluorocholine PET imaging in parathyroid surgery. *European Radiology* (2018) 28: 2700–2707
31. Reza Nafisi Moghadam, Amir Pasha Amlshahbaz, Nasim Namiranian, Mohammad Sobhan-Ardekani, Mahmood Emami-Meybodi, Ali Dehghan, Masoud Rahmanian, and Seid Kazem Razavi-Ratki. Comparative Diagnostic Performance of Ultrasonography and 99mTc-Sestamibi Scintigraphy for Parathyroid Adenoma in Primary Hyperparathyroidism; Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017; 18(12): 3195–3200.
32. Miller DL. Endocrine angiography and venous sampling *Radiol Clin North Am*, 1993;31: 1051-1067
33. Masaya Ikuno, Takayuki Yamada, Yasumoto Shinjo, Tsuyoshi Morimoto, Reiko Kumano, Kunihiro Yagihashi, Takuyuki Katabami, and Yasuo Nakajima. Selective venous sampling supports localization of adenoma in primary hyperparathyroidism. *Acta Radiol Open*. 2018 Feb; 7(2): 2058460118760361.
34. Amal Alhefdhi, ABIS, Kamal Ahmad, Rebecca Sippel, Herbert Chen, and David F. Schneider. Five Minute Intraoperative Parathyroid Hormone Levels Can Identify Multigland Disease. *Ann Surg Oncol*. 2017 Mar; 24(3): 733–738.
35. Julius Simoni Leere, Jesper Karmisholt, Maciej Robaczyk, and Peter Vestergaard. Contemporary Medical Management of Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017; 8: 79.
36. Anders Bergenfelz, MD, PhD, Pia Lindblom, MD, PhD, Sten Tibblin, MD, PhD, and Johan Westerdahl, MD, PhD. Unilateral Versus Bilateral Neck Exploration for Primary Hyperparathyroidism. A Prospective Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2002 Nov; 236(5): 543–551.
37. Augustin MM, Bravo PE, Zeiger MA. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2011 Mar-Apr;17 Suppl 1:75-82.

38. Gagner M. Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 1996;83:875.
39. Mark W. Veldman, Carl C. Reading, Michael A. Farrell, Brian P. Mullan, Robert A. Wermers, Clive S. Grant and Geoff B. Thompson. Percutaneous parathyroid ethanol ablation in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *American Journal of Roentgenology.* 2008;191: 1740-1744. 10.2214/AJR.07.3431
40. Massimiliano Andrioli, Fabrizio Riganti, Claudio Maurizio Pacella and Roberto Valcavi. Long-Term Effectiveness of Ultrasound-Guided Laser Ablation of Hyperfunctioning Parathyroid Adenomas: Present and Future Perspectives. *American Journal of Roentgenology.* 2012;199:1164-1168.10.2214/AJR.11.8442
41. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Apr;6(4):913-21.
42. Susan C. Pitt, MD Rebecca S. Sippel, MD, and Herbert Chen, MD. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism, State of the Art Surgical Management. *Surg Clin North Am.* 2009 Oct; 89(5): 1227–1239.
43. Mariusz Deska, Ewa Romuk, Oliwia Anna Segiet, Grzegorz Buła, Witold Truchanowski, Dominika Stolecka, Ewa Birkner, and Jacek Gawrychowski. Oxidative stress and angiogenesis in primary hyperparathyroidism. *Eur Surg.* 2017; 49(3): 118–126.
44. Esra Birben, Umit Murat Sahiner, Cansin Sackesen, Serpil Erzurum and Omer Kalayci. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *World Allergy Organ J.* 2012 Jan; 5(1): 9–19.
45. Tsai MC, Huang TL. Thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) is a state biomarker of oxidative stress in bipolar patients in a manic phase. *J Affect Disord.* 2015 Mar 1;173:22-6

46. Lykkesfeldt J. Malondialdehyde as biomarker of oxidative damage to lipids caused by smoking. *Clin Chim Acta*. 2007 May 1;380(1-2):50-8.
47. Wu D, Liu B, Yin J, Xu T, Zhao S, Xu Q, Chen X and Wang H. Detection of 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) as a biomarker of oxidative damage in peripheral leukocyte DNA by UHPLC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2017 Oct 1;1064:1-6.
48. H Sova, A Jukkola-Vuorinen, U Puistola, S Kauppila and P Karihtala. 8Hydroxydeoxyguanosine: a new potential independent prognostic factor in breast cancer. *Br J Cancer*. 2010 Mar 16; 102(6): 1018–1023.
49. Chi CH, Shiesh SC and Lin XZ. Total antioxidant capacity and malondialdehyde in acute abdominal pain. *Am J Emerg Med*. 2002 Mar;20(2):79-82.
50. Peng TI, Jou MJ. Oxidative stress caused by mitochondrial calcium overload. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Jul;1201:183-8.
51. Patrik Andersson, Erik Rydberg and Ronnie Willenheimer. Primary hyperparathyroidism and heart disease a review. *European Heart Journal*, Volume 25, Issue 20, 1 October 2004, Pages 1776–1787
52. Tanaka M, Tokunaga K, Maruyama T, Otagiri M, Tominaga Y, Itoh K, Matsushita K, Komaba H and Fukagawa. M. Parathyroidectomy markedly reduces oxidative stress in a patient with primary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial*. 2011 Jun;15 Suppl 1:38-41.