

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

**PRİMER HİPERPARATİROİDİ HASTALARINDA KONVANSİYONEL
YÖNTEMLERLE (ULTRASON-SESTAMİBİ SİNTİGRAFİSİ)
GÖRÜNTÜLENEMEYEN ADENOMLARIN SAPTANMASINDA MR, 4B-BT
VE OPERASYON BULGULARI KORELASYONU**

**Uzmanlık Tezi
Dr.Salih Can ÇELİK**

**Tez Danışmanı
Prof.Dr. Mehmet HACIYANLI**

İzmir /2017

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

**PRİMER HİPERPARATİROİDİ HASTALARINDA KONVANSİYONEL
YÖNTEMLERLE (ULTRASON-SESTAMİBİ SİNTİGRAFİSİ)
GÖRÜNTÜLENEMEYEN ADENOMLARIN SAPTANMASINDA MR, 4B-BT
VE OPERASYON BULGULARI KORELASYONU**

**Uzmanlık Tezi
Dr.Salih Can ÇELİK**

**Tez Danışmanı
Prof.Dr. Mehmet HACIYANLI**

İzmir /2017

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana tüm asistanlık dönemim boyunca yol gösterici ve destek olan değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. Mehmet Hacıyanlı hocam'a,

Bilgi ve deneyimlerini bana sabırla aktarmaktan çekinmeyen İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği Eğitim Görevlileri Sayın Doç. Dr. Ercüment Tarcan, Sayın Doç. Dr. Fatma Tatar, Sayın Doç. Dr. Hüdayi Genç, Sayın Op. Dr. Mustafa Peşkersoy, Sayın Doç. Dr. Kemal Atahan, Sayın Prof. Dr. Osman Nuri Dilek ve Sayın Doç. Dr. Yasin Peker'e,

Asistanlık eğitimim boyunca gerek nöbetlerde, gerekse normal hayattaki engin tecrübelerini benimle paylaşan uzman abla ve ağabeylerime,

Asistanlık eğitim sürecinde gururla beraber çalıştığım ve ailem olarak gördüğüm tüm asistan kardeşlerime; uyum içinde çalıştığım tüm poliklinik, servis, ameliyathane hemşire ve çalışanlarına,

Bu meşakkatli yola beraber başladığımız, iyi ve kötü günleri beraber omuzladığımız ve bu yolda bana hayatımın en değerli hediyesi olan biricik kızım İnci'mi dünyaya getiren değerli eşim Gözde Çelik'e,

Bana tüm hayatım boyunca destek olan, bana güvenen, benim yanımda olduklarını her zaman hissettiğim, ellerinden gelenin fazlasını benim için esirgemeyen anneme, babama, kızkardeşime, annem gibi sevdiğim teyzeme ve iyi bir insan olma yolunda örnek aldığım rahmetli anneanneme,

Her Şey İçin Teşekkür ederim.

Salih Can Çelik



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Paratiroid Bezinin Embriyolojisi.....	5
2.3. Paratiroid Bezinin Anatomisi	6
2.4. Paratiroid Bezinin Histolojisi	9
2.5. Fizyoloji.....	10
2.5.1. Parathormonun Etkileri	15
2.6. Parathormonun Ölçüm Metodları.....	18
2.7. Primer Hiperparatiroidi	18
2.7.1 Etiyoloji.....	19
2.7.2. Klinik Bulgular.....	21
2.7.3. Laboratuar Bulguları	23
2.7.4. Primer Hiperparatiroidide Ayırıcı Tanı	25
2.8. Sekonder Hiperparatiroidi	26
2.9. Tersiyer Hiperparatiroidi	26
2.10. Paratiroid Bezlerinin Preoperatif Lokalizasyonu	26
2.10.1. Non-invaziv Yöntemler	28
2.10.2. İnvaziv Yöntemler	33
2.10.3. İntraoperatif Ölçüm Yöntemleri.....	34
2.11. Tedavi.....	36
2.11.1. Medikal Tedavi	36
2.11.2. Cerrahi Tedavi.....	37

2.11.3.Cerrahi Girişim.....	39
2.11.4. Tek Taraflı Eksplozasyon	41
2.11.5. Çift Taraflı Eksplozasyon	42
2.11.6. Paratiroid Rezeksiyonu.....	42
2.11.7. Video-Assisted Paratiroidektomi ve Laparoskopik Girişim.....	43
2.12.Yeni Tedavi Yaklaşımları.....	43
2.13. Cerrahi Komplikasyonları ve Postoperatif İzlem	44
3.AMAÇ	47
4. GEREÇ VE YÖNTEM	49
5.BULGULAR	55
6.TARTIŞMA	67
7. SONUÇ	77
8. ÖZET	79
9. SUMMARY.....	81
10. KAYNAKLAR.....	83
11. EKLER.....	97

TABLÖLAR

Tablo 1. Primer Hiperparatiroidiye bağlı laboratuvar anormallikleri	25
Tablo 2. Hiperkalsemi nedenleri	25
Tablo 3. Demografik özellikler	55
Tablo 4. Preoperatif eşlik eden bulgular.....	57
Tablo 5. Başvuru şikayetleri ve eşlik eden hastalıkları	58
Tablo 6. Hastaların preoperatif serum kalsiyum ve PTH değerleri (N ca ⁺⁺ :8,4-10,2 mg/dl, N pth: 19,8-74,9 pg/ml)	59
Tablo 7. 4B-BT ve MR sensitivite ve doğruluk oranları.....	60
Tablo 8. Operasyon lokalizasyonu ile görüntüleme yöntemleri arasındaki ilişki	61
Tablo 9. İntraoperatif tanı doğrulama yöntemleri	62
Tablo 10. Operatif bulgular	63
Tablo 11. Patoloji bulguları.....	63
Tablo 12. Çıkarılan paratiroid dokularının boyut ve ağırlık özellikleri	64
Tablo 13. Hastaların postoperatif 1. Gün ve 1. Hafta serum kalsiyum değerleri (Ca ⁺⁺ :8,4-10,2 mg/dl)	65
Tablo 14. İleri görüntüleme yapılan ve yapılmayan hastalardaki ilk operasyon sonrası operatif başarı.	66

ŞEKİLLER

Şekil 1. Paratiroid bezlerinin embriyolojik göçü	6
Şekil 2. Paratiroid bezlerinin normal anatomik yerleşimi (Arkadan görünüm).....	8
Şekil 3. Paratiroid bezinin mikroskopik görüntüsü. Hematoksilen&Eozin (H & E) boyama	9
Şekil4. Parathormon ve fizyolojik etkileri	13



KISALTMALAR

ALP: Alkalen Fosfataz

BBE: Bilateral boyun eksplorasyonu

BT: Bilgisayarlı tomografi

BUN: Kan Üre Azotu

Ca++ : Kalsiyum

Cr: Kreatinin

DEXA: Dual Energy X-Ray Absorptiometry

HT: Hipertansiyon

İOPHT: İntraoperatif parathormon

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

KMY: Kemik mineral yoğunluğu

MEN: Multiple Endokrin Neoplazi

Mg: Magnezyum

MİP: Minimal invazif paratiroidektomi

MR: Manyetik rezonans

P: Fosfor

PET-BT: Pozitron Emission Tomography- Bilgisayarlı Tomografi

PHPT: Primer hiperparatiroidi

PTH: Parathormon

SHPT: Sekonder Hiperparatiroidi

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography

SVÖ: Selektif venöz kataterizasyon

TGF-β : Tümör growth faktör β

THPT: Tersiyer Hiperparatiroidi

UBE: Unilateral boyun eksplorasyonu

USG: Ultrasonografi

4B BT: 4 Boyutlu Bilgisayarlı tomografi

1. GİRİŞ

Primer hiperparatiroidizm; paratiroid bezlerinden otonom olarak gereğinden fazla parathormon (PTH) salgılanması sonucunda gelişen bir hastalıktır. Kırk yaşın üzerinde her 500 kadından birinde, 2000 erkekte ise birinde görülmektedir (1). Primer hiperparatiroidi (PHPT) tüm yaşam boyunca görülmekle birlikte orta yaşlarda zirve yapar. Kadınlarda 2-3 kat daha fazla görülür. En sık görülen yaş grubu 50-60 yaş, menopozun ilk 10 yılındaki kadınlardır (2). Hiperkalsemiye bağlı semptomlar, nefrolitiazis ve aşırı PTH salgısının iskelet üzerinde oluşturduğu belirtiler görülebilse de, serum kalsiyum ölçümünün yaygınlaşması nedeniyle, olguların önemli bir kısmına herhangi bir semptom veya bulgu olmadan tanı konulmaktadır. Laboratuvar testlerinin gelişmesi ve aynı zaman da yaygın kullanımı ile birlikte hastaların prevalansı %0,1'den %0,4'e çıkmıştır (3).

Primer hiperparatiroidizm nedeni paratiroid bezlerindeki patolojidir; bu patoloji %80 soliter adenom, %20 bezlerin hiperplazisi ve %1'den daha az bir kısmı paratiroid kanseridir. Nadir olarak birden fazla adenom izlenir. Paratiroid adenomları %2-4 oranında iki (double adenom) veya üç (triple adenom) adenom şeklinde olabilir (4).

PHPT'de artmış PTH'a bağlı hiperkalsemi görülür. PHPT'nin tüm klinik belirti ve bulguları kronik hiperkalseminin ve yüksek seviyedeki PTH'nın hedef organlar üzerindeki etkileriyle meydana gelir. PHPT ilk tanımlandığında kemiklerin hastalığı olarak kabul edilmekle birlikte, daha sonra bu hastalıkta semptomların çok geniş bir spektrum oluşturduğu saptanmıştır. En sık semptom ve bulgular ise; kemik ağrısı, nefrolitiazis, zayıflık, yorgunluk, duygulanımda değişiklikler, depresyon, anksiyete, konsantrasyon azlığı, hafıza kaybı, poliüri, polidipsi, kalp ağrısı, noktüri, kalp ağrısı, kabızlık, osteitis fibroza sistika, nefrokalsinozis, peptik ülser hastalığı, şiddetli proksimal miyopatidir (5).

Paratiroid bezlerinin görüntülenmesi, tanı amacıyla olmaktan ziyade uygulanacak bir cerrahi girişimden önce, bezlerin yerinin saptanması hedef alınır. Lokalizasyon yöntemleri olarak; ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) görüntüleme, sestamibi sintigrafisi gibi noninvaziv yöntemler yanında selektif venöz kateterizasyon ve angiografi gibi invaziv yöntemler de paratiroid adenomların lokalizasyonunda kullanılmaktadır (6). Nüks hiperparatiroidi veya daha önce boyun ameliyatı geçirmiş hastalarda, preoperatif lokalizasyon tetkiklerinin gerekliliği tartışmasız olarak kabul edilmektedir (7, 8). Görüntüleme yöntemlerinin teknik gelişimi, PHPT cerrahisinde minimal invaziv paratiroidektomi (MIP) girişimlerinin günümüzde hızla artışına neden olmuştur. Patolojik paratiroid bezlerin lokalize edilmesindeki zorluklar; hiperplastik veya adenomatöz bezlerin genelde küçük olması, bezlerin yerleşimlerinin değişken olabilmesi, aşırı fonksiyonel birden fazla bezin olabilmesi, bez sayısının normalden fazla bulunması(5-6 bez), görsel olarak yağ dokusuna benzemesi olarak sayılabilir.

Hiperparatiroidi cerrahisinde amaç, patolojik paratiroid bezinin veya bezlerinin çıkarılmasıdır. Bilateral boyun eksplorasyonu(BBE), PHPT'nin cerrahi tedavisinde çok uzun yıllardan beri altın standart olarak uygulanmaktadır (9). Preoperatif lokalizasyon çalışmaları yapmadan, deneyimli endokrin cerrahları tarafından gerçekleştirilen bilateral eksplorasyonun cerrahi başarı oranı %95'in üzerindedir (10, 11, 12). Ancak ameliyat öncesi paratiroid lokalizasyon yöntemlerindeki gelişmeler ve intraoperatif PTH monitörizasyonu sayesinde minimal invaziv paratiroidektominin de benzer hatta daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir (13).

PHPT tanı, tedavi ve takibi multidisipliner bir çalışmaya ihtiyaç duyar. PHPT tedavisinde cerrahi ekibin deneyimi, lokalizasyon çalışmalarının başarısı ve ilk ameliyatta doğru bir strateji uygulanması en önemli faktörlerdir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe

Paratiroid bezlerinin tanınması ve biyolojik özelliklerinin belirlenmesi, tiroidbezinin tanımlanmasından sonra olmuştur. Bundan dolayı da bezin isimlendirilmesitiroid bezine dayanılarak yapılmıştır. Paratiroid bezlerini ilk defa tarif eden kişinin ünlü zoolog ve Tabiat Tarihi Müzesi kurucusu Sir Richard Owen olduğu bilinmektedir. Owen, 1852 tarihinde, paratiroid bezleri, Londra Hayvanat Bahçesinde ölen bir gergedan üzerinde yaptığı bir otopsi esnasında keşfetmiş ve bu bezleri; tiroid beze venlerin girdiği yerde tutunmuş, ufak, sarı, glandüler cisimler olarak tanımlamıştır. 1880 yılında Uppsala Üniversitesinde bir tıp öğrencisi olan Ivar Sandström, insanlarda varlığını ortaya koymuş ve bu bezlere yerleşimi nedeniyle “Paratiroid” adını vererek İsveç tıp literatüründe yayınlamıştır (14). Fakat paratiroidlerin tiroide aitembriyolojik kalıntılar olduğunu zannetmiştir. 1891’de Gley paratiroidlerin fonksiyonaçısından tiroidden farklı olduğunu ve köpek, kedi gibi hayvanlardaparatiroidlerin alınmasından sonra ölümcül olan tetanilerin ortaya çıktığını, budurumdan korunmak için de bu bezlerin çıkarılmaması gerektiğini gösterdi. Yine aynı yıl Von Reclinghausen, hiperparatiroidi ile ilişkili kemik hastalığının özelliklerini tanımladı.1904yılında Erdheirn paratiroidektomi yapılan farelerin kesici dişlerindeki hatalıkalsifikasyonu göstererek paratiroid ile kalsiyum metabolizması arasındakiiliskiyi tanımlamıştır (15). 1907 yılında Halsted ve Evans, paratiroidlerin cerrahi anatomisini detaylı biçimde yayınlamış ve bu makalede paratiroidlerin end arterle beslendiklerive tiroid operasyonlarında paratiroid infarktının, hipokalsemi için potansiyel riskolduğunu bildirmişlerdir (16).

Başlangıçta iskelet sistemindekideğişikliklerin paratiroid tümörüne yol açtığı zannedilmiş, 1915 yılındaSchagenhaufer, doğru olarak primer patolojinin paratiroid kaynaklı tümör olduğunu, kemik değişikliklerin buna ikincil olarak geliştiğini ileri sürmüştür. 1925 yılında Mandl tarafından, bir tramvay kondüktöründe paratiroid tümörünü aldıktan sonra serum kalsiyum değerlerinin normalleşmesi ve kemik

hastalığının iyileşmesi ile doğrulanmıştır. 1926 yılında Massachusetts Hastanesinde Edward Churchill, ünlü denizci Kaptan Charles Martell' i şiddetli primer hiperparatiroidizm nedeniyle yedi kez ameliyat etmiştir. İlk altı ameliyatta paratiroidlerde bir anormallik saptanmamış, yedinci ameliyatta substernal ektoptik paratiroid dokusu bulunmuştur. Kaptan Martell son ameliyattan 6 hafta sonra taşa bağlı üretra obstrüksiyonunun tedavisi için yapılan girişim sonrasında larengeal spazm nedeniyle ölmüştür.

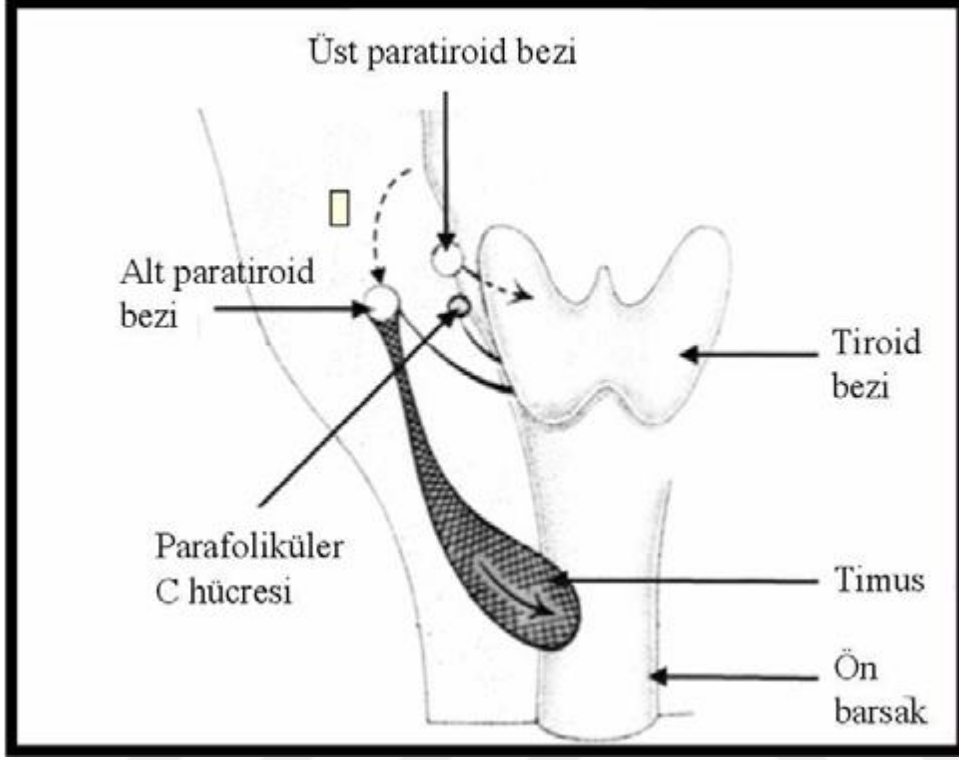
Mandlın başarılı ameliyatı sonrası PHPT'nin cerrahi tedavisinde standart yaklaşım bilateral boyun eksplorasyonu (BBE) oldu. Fakat daha sonraki dönemlerde geliştirilen lokalizasyon yöntemleri yardımı ile BBE yerini tek taraflı cerrahi yaklaşımlaodaklanmış eksplorasyon aldı (17). Tibblin ise 1982'de elde edilen verilerle tek taraflı olduğu kesinleşmiş adenomlarda unilateral girişimi savunan görüşü ileri sürdü (18).

PTH'nun hiperkalsemik etkisi ilk defa 1925 yılında paratiroid bezlerden elde edilen hormonun deney hayvanlarına verilmesi ile belirlenmiştir. Daha sonra 1959 yılında Gerald Aurbach paratiroid hormonu purifiye etmiştir. Hiperparatiroidi tanısında en değerli tanı yöntemi olan PTH ölçümü, 1963 yılında Berson ve arkadaşlarının kandaki küçük miktarlardaki hormonun ölçülebildiği özel radyoimmunoassay metodunu ortaya koymaları ile sağlanmıştır. Bu gelişme hiperparatiroidi cerrahisinin popüler olmasına ve giderek yaygınlaşmasına öncülük etmiştir (19).

Son yüz yılda bezle ilgili çalışmalar dörtfarklı grupta toplanmaktadır. Bunlar; paratiroid bezlerinin fonksiyonları, hormon aşırıya da eksik salınımına bağlı durumların patofizyolojilerinin belirlenmesi, parathormonun kimyasal özellikleri, sentezi, hücrel ve moleküler biyolojisi ve son olarak da bu hormonun osteoporoz tedavisinde farmakolojik kullanımınıdır. Hiperparatiroidinin cerrahi tedavisinde başarılı olmak için bu bezlerin makroskopiközellikleri ve yerlesimlerinin çok iyi bilinmesi gerekir.

2.2. Embriyoloji:

Paratiroid bezler, gebeliğin 5. haftasında 3. ve 4. brankial arkların dorsal endoderminden köken almaktadırlar (6). Üst paratiroid bezleri embriyolojik hayatta 4. brankiyal keseden, lateral tiroid ile beraber gelişir ve göç sırasında tiroid median lobuna doğru yer değiştirirler. Bundan dolayı üst paratiroid bezi sıklıkla tiroid ile birlikte bulunur, nadiren tiroid parankimi içerisinde yerleşebilir. Alt paratiroid bezleri timus ile beraber 3. farengeal tomurcuktan köken alır. Göç sırasında timus ile beraber aşağı doğru inerken boyun alt kısımlarında timustan ayrılır ve tiroid alt kutbunun yakınında yer alırlar. Alt paratiroid bezlerin bu embriyolojik inişi gerçekleşmez ise üst paratiroid bezleri gibi boynun üst kısmında yerleşebilir. Timusla beraber aşağı doğru hareket eden alt paraitroid bezleri bu sebeple geniş bir dağılım alanına sahiptir. Farinksten göğüs boşluğuna kadar herhangi bir yerde yerleşebilir ancak bu embriyonel gelişimin özellikleri nedeni ile sıklıkla timus içerisinde ya da anterior mediastende ektopik olarak lokalize edilebilirler. Wang' ın yaptığı bir çalışmada üst paratiroidlerin %77' sinin posteriordakrikotiroid bileşkede ve %22'sinin tiroidin üst kutbunun arkasında, alt paratiroidlerin ise eşit olarak tiroidin alt kutbu(%42) ile timus'da(tiro-timik ligaman)(%39) buldukları saptanmıştır (20) .



Şekil 1. Paratiroid bezlerinin embriyolojik göçü (21 nolu referansdan uyarlandı)

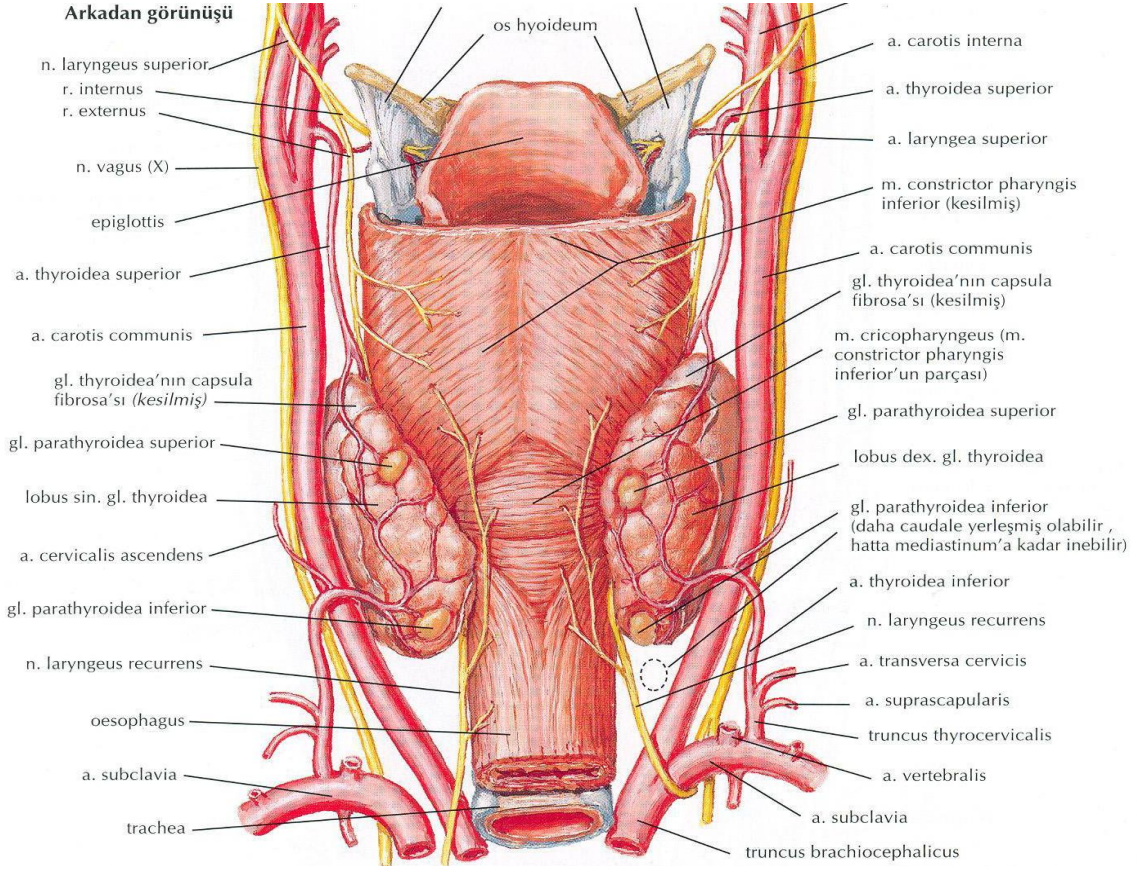
Bu embriyolojik gelişiminden dolayı paratiroid bezleri çeneden mediastinuma kadar çok geniş bir alanda bulunabilmektedir. Buna rağmen cerrahi girişim sırasında hastaların yaklaşık % 98'inde boyun kesisi ile ulaşılabilecek yerleşimde olup, az sayıda olguda isemediasten eksplorasyonu gerekmektedir (22).

2.3. Anatomi

Paratiroid bezleri sarı-kahverengi renkte, yaklaşık 35-40 mg ağırlığında ve sıklıkla 4 adettir. Paratiroid bezlerin ortalama büyüklükleri 5x3x1 mm. kadar olup, boyutları 12x2x1 mm. ve 2x2x1 mm. arasında değişir. Çoğunlukla yağ dokusu ile örtülüdürler. Yaşla birlikte paratiroid bez içerisindeki yağ dokusu oranı artar. Paratiroid bezleri bu halleriyle yağ lobları, tiroid dokusu ve lenf bezleri ile karıştırılabilirler. Yağ dokusu paratiroidden daha yumuşaktır ve kanamaması ile de ayrılır. Çoğu zaman üst bezler alt bezlere göre daha küçüktür (13, 22).

Yüzde altı olguda beş, binde dört olguda ise altı paratiroid bezi tanımlanmıştır (6). 527 otopsinin çalışıldığı bir seride Gilmour; vakaların % 80'inde 4 paratiroid bezi, % 23'ünde 3 bez ve % 6'sında ise 5 paratiroid bezi tespit ettiğini bildirmiştir (23). Wang 160 otopside % 1,9 oranında 5 bez ve % 0,6 oranında ise 6 bez tespit etmiştir (20). Bu nedenle cerrahi eksplorasyonda üstparatiroid bezi bulunamaz ise tiroid içi yerleşimden şüphelenilmeli ve aynı taraftaki tiroid nodülü aksi ispatlanmadıkça paratiroid bezi olarak kabul edilmelidir. Altparatiroid bezleri üsttekilere göre daha geniş bir alanda bulunabileceğinden, cerrahi eksplorasyonu da daha zor olabilir.

İnferior paratiroid bez genellikle inferior tiroid arterin tiroid bezine girdiği bölgede yerleşim gösterirken, süperior paratiroid bez ise rekürren larengeal sinirin krikotiroid membrana girişine yakın ve süperior tiroid arterin üzerinde bulunur. Bezler n. Larengeus rekürrensle yakın ilişki içerisindedirler. Üst bezler sinirin posterosuperiorunda, alt bezler ise sinirin anteriorunda yerleşmişlerdir. Bu sayede bezleri bulmadan n. Larengeus rekürrens yol gösterici olabilir.



Şekil 2. Paratiroid bezlerinin normal anatomik yerleşimi (Arkadan görünüm, 24 numaralı kaynaktan alınmıştır)

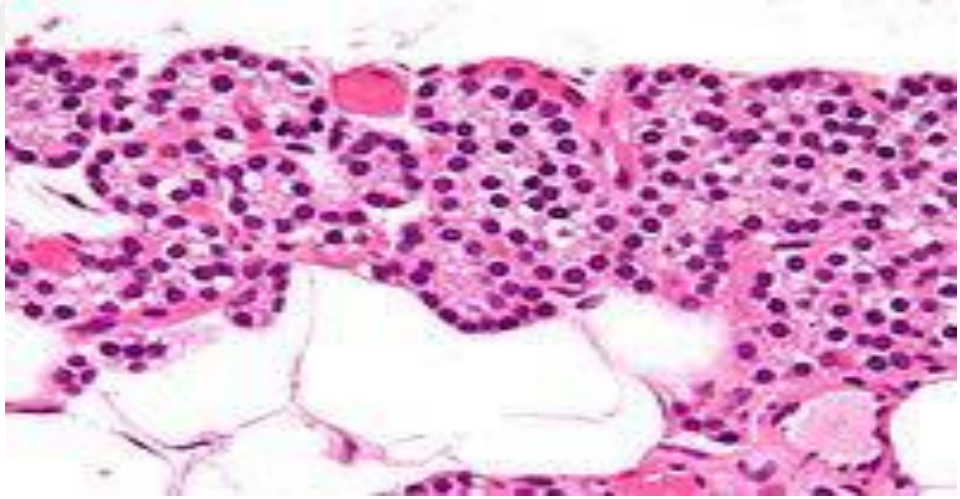
Paratiroidin beslenmesi genellikle ana tiroid arterlerinden gelen tek bir terminal dal ile sağlanır. İnferior paratiroid % 90 oranında inferior tiroid arter, % 10 oranında ise süperior tiroid arter veya bunlar arasındaki anastomozlardan gelen dallar ile beslenir (25). Tirotimik ligament veya timüsün üst kutbunda yerleşen paratiroidler, hemen her zaman inferior tiroid arter tarafından beslenir. Ayrıca tiroid kapsülü üzerinde yerleşmiş alt paratiroidler, kapsülden gelen damarlarla da beslenebilmektedir (26). Süperior paratiroidlerin % 80'i inferior tiroid arter, % 15'i süperior tiroid arter dalı veya % 5 oranında bu iki arter sisteminden oluşan anastomozlar ile beslendiği gösterilmiştir (27, 28). Hem inferior ve hem de superior paratiroid glandların kanlanmaları tamamen inferior tiroid artere bağlı olabilir.

Paratiroidlerin venöz drenajları superiyor, orta veinferiyor tiroid venlerine olur. Bu venler de derin juguler vene dökülmektedirler.

Paratiroidlerin lenfatikdrenajı, tiroid ve timus bezlerinden gelenlerle birlikte derin servikal lenf nodlarına veparatrakeal lenf bezlerine olmaktadır.

2.4. Histoloji

Paratiroidler üç tip epitelyal hücreden meydana gelir ve kan damarından oldukça zengin dokulardır. Paratiroidin parankimal elemanları; esas hücreler (Şef hücreleri), onkositik hücreler (Oksifil hücre) ve nadiren water-clear hücreler, ayrıca transizyonel onkositik hücrelerdir (29, 30).



Şekil 3. Paratiroid bezinin mikrografik görüntüsü. Hematoksilen&Eozin (H & E)boyama (31)

Esas hücre, bezin hormonal fonksiyonundan sorumlu başlıca yapıdır. Esas hücreler bütün hayat boyunca vardır veparatiroidlerin başlıca sekreter hücreleridir. Oksifil hücreler genç insanlardapuberteye kadar görülmezler, yaşın ilerlemesiyle artarlar. Oksifil hücrelerfonksiyonları henüz kesin bilinmemekle beraber, esas hücrelerin modifiye birşekli olabileceği gibi esas hücrelerin artık fonksiyonel

olmayan, involüsyonelformu da olabilir. Water-clear hücreler normal, yetişkin bezlerinde nadiren görülür, daha büyüktür. Transizyonel hücreler, pubertede görülmeye başlar ve muhtemelen esas hücrelerle, oksifil hücreler arasında bir ara kademedir (27, 28).

Paratiroidin stromal içeriği ise olgun yağ hücreleri, kan damarları ve değişik miktarlarda bağ dokusudur. Hiperparatiroidide stromal yağ büyük oranda azalır veya tamamen kaybolur, buna karşın normal bezde artar. Normal erişkin paratiroidinde mitoz görülmez. Esas hücrelerin sitoplazmaları genellikle eozinofilikten amfolik'e doğru görünüm sergiler ve değişik miktarlarda nötral lipid içerdiklerinden her hücrede 2 veya 3 sudanofilik yağ damlacıkları şeklinde bir görünüme sahiptirler (29, 30).

Paratiroid bezler makroskopik olarak kırmızımsı kahverengiden, sarımsı kahverengine kadar değişik renklerde görülebilirler. Bu renk değişikliği içerdikleri yağ dokusu miktarına, oksifilik hücrelerin sayısına ve kanlanmasına bağlıdır. Paratiroidler yumuşak ve kıvrılabilir kıvamdadır. Bundan dolayı komşu dokunun şeklini kolayca alabilir. Bu özelliği sert ve elastik yapıda olan lenf bezleri ve tiroid nodüllerinden ayrılmasına yardımcı olur. Sıklıkla düzleşmiş yaprak gibi, krikotiroid köşede veya timik uzantıda bulunduğu oval, yuvarlak veya damla şeklinde olur. Paratiroid bezlerin düz bir kapsülü vardır. Bir veya iki besleyici arteri veya venöz retikulumu bezin hemen altında çıplak gözle görülebilir ve lenf bezinden ayrılmasında yardımcı olur.

2.5. Fizyoloji

Paratiroid glandlarının ana fizyolojik görevi PTH salgısı yoluyla kalsiyum metabolizmasını organize etmektir. Parathormon (PTH) paratiroid bezi şef hücrelerde pre-pro PTH ve pro-PTH olarak sentez edilir ve salınım öncesi 9500 mol ağırlıklıve 84 aminoasitlik bir peptid olan PTH'a dönüşür. Paratiroid glandındaki

esas hücrelerdeki ribozomlarda önce 115 aminoasitli polipeptid (preproPTH) sentezlenir. Bu, endoplazmik retikulumda önce N-terminalinden 25 aminoasitin ayrılmasıyla, 90 aminoasitli proPTH'a, takiben golgi cisimciğinde N-terminalinden 6 aminoasit dizisinin daha ayrılmasıyla 84 aminoasitli PTH'adönüşür. Paratiroid bezlerinden molekülün N terminal ucuna yakın 34 aminoasitlik daha küçük bileşikler de izole edilmiştir ve bunlar da tüm PTH aktivitesine sahiptirler. Böbrekler 84 aminoasitlik büyük moleküllü hormonu dakikalar içinde kandan uzaklaştırabilirken, bu küçük moleküllü bileşikleri uzaklaştırmaları saatler almaktadır. Bu nedenle, hormonal aktivitenin büyük bölümünden bu küçük moleküller sorumludur (32).

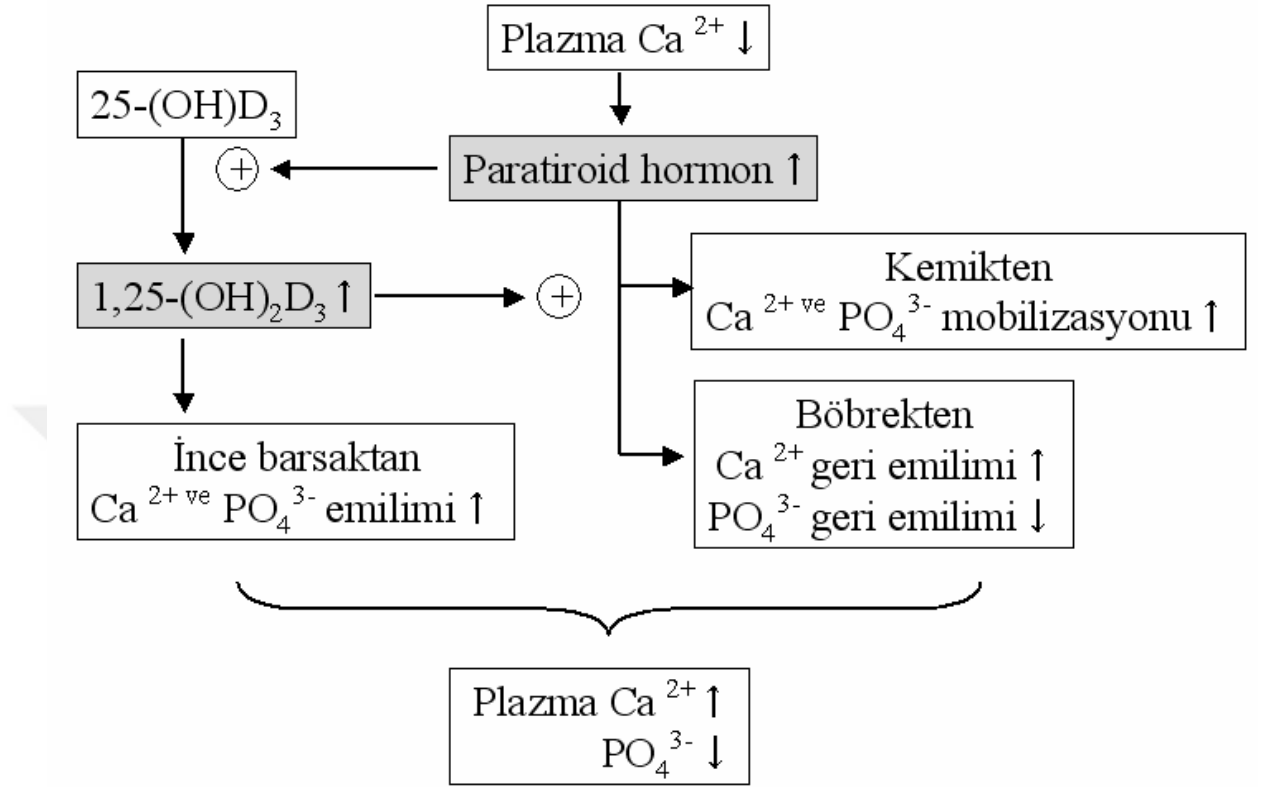
Salgılanan PTH'nın yarılanma ömrü 2-4 dakikadır. Karaciğer ve böbrekler PTH metabolizmasında rol oynayan başlıca organlardır. PTH sekresyonu; mevsimsel ve sirkadiyen bir ritme sahip olup yaz aylarında ve sabaha karşı salınımı artmaktadır (33).

Paratiroid bezin hücreleri hücre dışı iyonize kalsiyum (Ca^{++}) düzeyine aşırı duyarlıdır. Bu düzeydeki % 1-2'lik bir azalma PTH salgısında artışa neden olur. PTH salgılanmasını sağlayan herhangi bir trofik hormon yoktur. Plazma Ca^{++} seviyesi değişiklikleri parathormon salgılanmasını ayarlayan en önemli mekanizmadır.

Kalsiyum (Ca^{++}), intraselüler ve ekstraselüler birçok biyolojik yolağın düzgün olarak çalışmasında önemli rol oynar. İyonize kalsiyum düzeyi hem hücresel düzeyde, hem de sistemik olarak sıkı bir şekilde regüle edilir (34). Serum kalsiyumu fizyolojik eşik değer olan 5,2 mg/dl altına indiğinde, homeostazı sağlamak için, PTH sentezi ve salgılanması artar. Serum kalsiyum konsantrasyonunda 0,1 mg/dlkadar küçük bir azalma, PTH salgılanmasını 2 katına çıkartabilmektedir. Serum kalsiyum konsantrasyonu 7 mg/dl altında iken PTH salgılanması en fazladır. Serum kalsiyumundaki değişikliklere cevaben PTH salgılanmasının değişmesi dakikalar içinde olur. Bu, serum kalsiyum konsantrasyonunun kontrolü için vücudun son derece etkin bir 'feedback' sistemidir. Hipokalsemi devam ederse, sentez kapasitesini arttırmak için, bezler hipertrofik ve hiperplazik olur. Serum kalsiyumu 5,2 mg/dl

üzerine çıktığında PTH sentezi ve salgılanması suprese olur ve kalsiyum azalır. Ancak 11 mg/dl üzerindeki kalsiyum konsantrasyonunda bile, düşük düzeyde bir PTH salgılanması vardır (bazal) ki, bu serum kalsiyumunun daha fazla yükselmesiyle suprese edilemez.

Paratiroid hücrelerinin bu yanıtı, hücre zarında yer alan Ca^{++} algılayan reseptörler aracılığı ile gerçekleşmektedir. Bu mekanizma iskelet ve böbreğe direkt olarak, sindirim sistemine indirekt olarak etki eder. PTH, böbreklerde kalsiyumun distal renal tubuluslardan geri emilimini uyarır. Kemiklerde ise, rezorpsiyonunu uyararak dolaşıma Ca^{++} ve fosfat (P) geçmesini sağlar. PTH, D vitamininin aktif metaboliti olan 1,25 dihidroksi D vitamin sentezini uyarmak suretiyle dolaylı olarak gastrointestinal sistemden Ca^{++} ve P emilimini artırır. Böylece PTH ve 1,25 dihidroksi D vitamininin ortak etkileri sonucu serum Ca^{++} düzeyi normal sınırlara yükselir. Hücre dışı iyonize Ca^{++} düzeyindeki artış PTH salgısını azaltır. Bu durum renal kalsiyum atılımında artışa, renal fosfat klirensinde, kemik dokusundan kalsiyum mobilizasyonunda ve barsak Ca^{++} emiliminde azalmaya yol açarak iyonize Ca^{++} düzeyini normal sınırlara indirir. Şekil4, PTH'nın fizyolojik etkilerini özetlemektedir.



Şekil 4. Parathormon ve fizyolojik etkileri

Ca²⁺= serum kalsiyumu, PO₄³⁻= serum fosfatı, (OH)D₃= Vitamin D₃

Normal plazma Ca⁺⁺ düzeyi 8,5-10,5 mg/dl olup bunun yarısı iyonize yarısı da proteine bağlı şekildedir. %5'i organik anyonlara, %80'i albümine bağlıdır. Kalsiyum metabolizmasının iki ana bileşeni tanımlanmıştır. İlki; hücrelerdeki Ca⁺⁺ reseptörleridir. Bunlar Ca⁺⁺ miktarındaki en küçük değişimleri bile algılayarak hücre fonksiyonu açısından uygun değişimlerin ortaya çıkmasını sağlarlar. Örneğin; hiperkalsemiye yanıt olarak paratiroid hücrelerinden daha az PTH salgılamak, tiroidin C hücreleri daha fazla kalsitonin salgılamak. İyonize Ca⁺⁺'daki ufak değişiklikler bile ciddi sekreter yanıt oluşturabilir. Örneğin serum Ca⁺⁺'daki 0.04 mmol/L düşüş PTH miktarını %100 arttırabilir. İkinci etkisi ise; etkili dokuların (kemik, barsak ve böbrek) kalsitrofik hormonlara, iyon transportundaki geçişideğiştirerek serum Ca⁺⁺ miktarını normale döndürecek biçimde yanıt vermesidir

İntrasellüler sıvının ikinci önemli katyonu olan magnezyum (Mg), esas olarak kemikte mineral fazda bulunur. Mg, mitokondriyel regülasyon, protein ve nükleik asit sentezinde fosforilizasyon ve ara metabolizma için gerekli enzimlerin aktivasyonunda önemli rol oynar. Serum magnezyum düzeyi PTH salgılanmasının regülasyonunda bir miktar fizyolojik rol oynayabilir ve bu kalsiyum etkisine benzerdir. Yani magnezyumdaki ani düşme PTH salgılanmasını direkt olarak artırır ve yükselmesini inhibe eder. Uzun süreli ve çok düşük serum magnezyumu, PTH sentezine mani olur ve hipokalsemiye neden olabilir; çünkü magnezyum PTH sentezi için gereklidir.

Erişkin vücudunda çoğunlukla kemiklerde ve dişlerde olmak üzere 700 gr P bulunur, plazma normal değeri 2,5-4,3 mg/dl'dir. Plazmada kalsiyum ve fosfat seviyeleri birbirleri ile ters orantılı olarak değişir. Fosfatın paratiroidler üzerine doğrudan bir etkisi gösterilmemiştir, ancak hiperfosfatemi Ca^{++} 'u düşürerek PTH salgılanmasını artırır.

Potasyumun yüksek konsantrasyonu, PTH salgılanmasını uyarır. Histamin, H₂-reseptörler aracılığıyla PTH salgılanmasını stimüle etmektedir. Lityum alınması, PTH salgılanmasını artırır ve paratiroid hücresinin kalsiyum tarafından inhibisyonun aduyarlılığı azaltır. Vinblastin ve kolşisin gibi bazı ilaçlar mikrotübül fonksiyonu bozarak, PTH salgılanmasını inhibe etmektedirler. Kalsitonin, kortizol ve büyüme hormonu gibi çeşitli hormonlar PTH salgılanmasını indirekt yolla stimüle eder.

D vitamini ise; ya prekürsör formda sindirim yoluyla alınır ya da deri altı yağ dokusunda ultraviyole etkisi ile 7-dehidrokolesterolden sentezlenir. Yağda erir vitaminlerdendir. Molekülün kalsiyum konsantrasyonları üzerinde etkili olabilmesi için iki hidroksilasyon basamağından geçmesi gerekmektedir. Birinci hidroksilasyon karaciğerde 25. karbon üzerinde, ikinci hidroksilasyon ise artmış PTH yanıtı olarak böbreklerde 1. karbon üzerinde olur. Ortaya çıkan vit D₃, kalsiyum ve fosforun

gastrointestinal kanaldan emilimini ve kemik resorbsiyonunu uyararak kalsiyum konsantrasyonlarını hızlı bir biçimde artırır (35).

2.5.1. Parathormonun Etkileri

PTH'un 3 hedef organı kemik, böbrekler ve barsaklardır. Her biri üzerine etkisi hücre dışı sıvıda kalsiyum konsantrasyonunu arttırıcı yöndedir. Böylece organizmayı hipokalsemiden korur. Plazma Ca^{++} konsantrasyonunun regülasyonu iki mekanizma ile olur.

1. PTH'un yokluğunda, kemiğin değişebilen kalsiyum havuzu ile plazma arasındaki serbest iyon değişimi hormonal etki altında değildir. Bu değişim sonucunda kan kalsiyumu 7mg/dl civarında tutulur ve nadiren 6mg/dl'nin altına inmektedir. İskelet kalsiyumunun yaklaşık % 1'i hücre dışı sıvı ile serbest değişimlidir.
2. PTH'un kemik üzerindeki resorbtif etkisi ile kalsiyum mobilizasyonu sonucu serum kalsiyumu 10mg/dl civarında tutulur.

PTH'un hücre dışı sıvıda kalsiyum arttırıcı etkisi dört yolla olur:

1. İskelet kalsiyumunun plazmaya geçmesi,
2. Kalsiyumun renal tubuler sıvıdan reabsorbsiyonunu arttırması,
3. Renal 1-alfa hidroksilaz aktivitesini arttırması,
4. Renal tubuler sıvıdan inorganik fosfatın reabsorbsiyonunu azaltması sonucu fosfat konsantrasyonunun azalması.

2.5.1.1. Parathormon ve Kemik Dokusu

Parathormonun kan seviyesine bağlı olarak kemik üzerine etkileri değişebilmektedir. Düşük konsantrasyonlarda anabolik etkiye sahiptir, böylece organik matriksin oluşmasını ve minerallerin depozisyonunu arttırır. Osteoblastların sayısı ve kollojen sentezi artar (10). Paratiroid hormonun kemikten kalsiyum ve fosfat absorpsiyonuna neden olan iki farklı etkisi bulunmaktadır. Bunlardan birincisi;

dakikalar içinde başlayıp saatler içinde pik noktaya ulaşır. Bu dönem mevcut osteositlerin kalsiyum ve fosfat absorpsiyonunu arttırmalarına bağlıdır. PTH, osteoblast ve osteoklastların kemik sıvısındaki kalsiyuma permeabilitesini artırır, kalsiyum membran hücrelerine diffüze olur ve osteositik hücre membranından sıvıya pompalanır, böylece PTH kalsiyum pompasını aktive eder. Osteositik pompa aşırı derecede aktive olunca kemik sıvısındaki kalsiyum giderek azalır ve kemikten kalsiyum fosfat tuzları absorbe olur böylece bu olaya osteolizis denilmektedir (36). İkinci dönem; haftalar içinde gelişen osteoklastların çoğalma aşamasıdır. İkinci faz PTH'un daha uzun süreli yüksekliğinde, yaklaşık 12-24 saat sonra belirgin olan çok daha yavaş fazdır. Osteoklastları proliferasyonu ve aktivasyonu sonucu kemiğin osteoklastik rezorpsiyonuna bağlıdır ki PHPT'de hidroksiprolin ve diğer kollajen yıkım ürünlerinin idrarla atılımının artmış olması bunun kanıtıdır (37). Dev osteoklastlar kortikal ve trabeküler kemikte rezorpsiyon kavileri meydana getirirler. Parathormon laktik asit üretimini artırarak pH'yı düşürür. Ayrıca kollajenaz lizozomal enzimlerin aktivitelerinin artmasıyla organik kemik matriksi hidrolize olur. Kollajen yıkım ürünü olan hidroksiprolin idrarla atılımı artar. PTH geçici olarak osteoblastik aktiviteyi de inhibe eder. Ancak uzun vadede osteoklastik rezorpsiyona bağlı olarak osteoblastik aktivite artar. Böylece hem osteoblastlar hem osteoklastlar aktive olur. Tüm bu katabolik etkiler uzun süreli hiperparatiroidide görülür.

PTH'nın kemik üzerindeki etkisi saf bir demineralizasyon değil gerçek bir kemik rezorpsiyonudur. PTH her tip kemik hücrelerini aktive etmekle beraber, sadece osteositler ve osteoblastlarda PTH reseptörü bulunmaktadır.

2.5.1.2. Parathormon ve Böbrek

Böbreklerde PTH'nın major fizyolojik etkisi, Ca^{++} 'un geri Emilimini artırmaktır. Parathormon proksimal tübülden fosfat Emilimini hızlıca azaltır, böylece idrarla fosfat atılımı artar. Bununla beraber fosfat Emilimi azalırken kalsiyum Emilimi artar. Kalsiyum absorpsiyonu artışı distal tubulusların son kısımları, toplayıcı tubulus ve toplayıcı kanalların ilk bölümünde belirgindir. PTH böbreklerden

kalsiyumu tutma özelliği olmasaydı bu mineralin idrarla sürekli atılmasına ve böylece kemiklerin kalsiyumdan fakir hale gelmesine neden olurdu (36). Hiperparatiroidide, Ca^{++} reabsorbsiyonundaki artmaya rağmen, idrarla Ca^{++} atılımının genellikle artmış olması, filtre olan miktarın artmış olmasından kaynaklanmaktadır.

Paratiroid bezlerinin ekstrelerinin fosfatürik etkisi 1911 yılından beri bilinmektedir ve PTH verilmesinden sonra 10-15 dakika içinde görülen en erken etkisidir. PTH, fosfat reabsorbsiyonuna paralel olarak proksimal tübüllerden sodyum, potasyum ve bikarbonat reabsorbsiyonunu da inhibe eder; Mg ve hidrojen reabsorbsiyonunu artırır. Fosfatüri, hiperfosfatemiyi önleyerek, kalsiyum fosfat oluşmasına, böylece PTH'un kalsiyumu artırıcı etkisinin azalmasına engel olur. Ayrıca PTH, ürik asitin renal klirensini azaltır. Bu nedenle hiperparatiroidide hiperürisemi ve gut görülebilmektedir.

2.5.1.3. Parathormon ve Barsak

Sağlıklı bir erişkin günde 1000 mg kalsiyum alır ve 600 mg'ı üst gastrointestinal sistemden emilir. PTH hem kalsiyum hem de fosfat Emilimini artırır. Bu emilim vitamin D bağımlı olduğu için uzun sürede ortaya çıkar (>24 saat). PTH, doğrudan doğruya veya hipofosfatemik etkisi ile renal tübüler 25(OH)D₃-1-alfa hidroksilaz enzimini stimüle ederek, renal kortikal hücrelerde aktif vit D metaboliti olan 1,25- dihidroksikolekalsiferol sentezini artırır. PTH, diyet kalsiyumunun intestinal lümeninden mukoza hücrelerine girişini ve kana transportunu kolaylaştırır. PTH, 1-25(OH)2D₃ sentezini arttırmak suretiyle barsaktan fosfat absorpsiyonunu da artırır.

PHPT'de olası Ca^{+2} bilirübinat taşı oluşumuna yol açan safra kalsiyumunda artış, kolelitiazis insidansını yükseltebilmektedir (13).

2.5.1.4. Parathormonun Diğer Etkileri

Karaciğer ve böbrekte glikoneojenezi arttırabilir. Meme bezlerinde kalsiyum konsantrasyonunu ve izole yağ hücrelerinde lipolizisi arttırır.

2.6. Parathormonun Ölçüm Metodları

Parathormon ölçümünün başlıca yolu radioimmunassay (RIA)'dır. PTH molekülünün N-terminal, C-terminal veya mid15 fragman aminoasitlerine karşı spesifik antikörlerin kullanıldığı üç ana ölçüm vardır: Mid- veya C- fragmanlarına karşı antiserumlar biyolojik olarak inaktif mid- veya C-fragmanlarını, N-fragman antiserumu ise, biyolojik olarak aktif N-fragmanı veya PTH1- 84'ü ölçer. Günümüzde kullanılan parathormon ölçümü intakt PTH(1-84) fragmanının ölçümüdür. Dolayısıyla plazma PTH ölçümleri, kullanılan spesifik antiseruma göre, farklı sonuçlar vermektedir. C terminal assayi, yanlışolarak, hiperparatiroidi tanısı koymaktadır. Ancak, renal fonksiyon normal olmak şartıyla, C-fragmanının ölçümü, klirensi yavaş olduğundan, PTH salgılanmasının iyi bir göstergesidir. Klinik durumla en yakın korelasyon gösteren ve sensitivitesi en yüksek olan ve bu nedenlerle klinik kullanımda en uygun olanı N-terminal ölçümüdür. Normalde serum PTH'nun N terminali konsantrasyonu oldukça düşüktür (10-55 pg/ml) ve yaş ile birlikte artar (37).

2.7. Primer Hiperparatiroidizm

Primer hiperparatiroidi kalsiyum ve paratiroid bezler arasındaki normal feedback kontrolün ortadan kalkması ile oluşur. Bu klinik tablo paratiroid bezlerinden birinin veya birkaçının aşırı miktarda parathormon salgılaması sonucu ortaya çıkar. Hayatın beşinci, altıncı ve yedinci dekatlarında yıllık insidansı yaklaşık olarak kadında 1/500 ve erkekde ise 1/2000 olarak bildirilmektedir (38, 39, 40). Kadınlarda erkeklere oranla görülme sıklığı üç kat daha fazla olmaktadır.

Menopoz dönemindeki kadınlarda ise 1/200 dolayında görülmektedir (1). Primer hiperparatiroidinin en sık nedeni paratiroid adenomlarıdır(%90). Daha sonra ise bez hiperplazisi(%8) ve paratiroid karsinomu(%1) diğer nedenleri olarak sıralanmaktadır (41).

2.7.1. Hiperparatiroidi Etiyolojisi

Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, paratiroid adenomları, paratiroid hücresinde meydana gelen DNA mutasyonları sonucu ortaya çıkmaktadır. Genetik delesyonlar sonucu tümör supresör genlerin kaybı izlenir. Tek bir hücreden monoklonal bir tümör meydana gelmektedir. Baş boyun ışınlanması, uzun süre lityum kullanılması hastalığa zemin oluşturabilmektedir. PTH geninde bazı değişiklikler ve özellikle MEN-1 sendromunda saptanan MENIN-1 genindeki mutasyonlar suçlanmıştır. Menin gen mutasyonu sonucunda SMAD3 üzerinden TGF- β 'nın paratiroid hücre çoğalması üzerine inhibitör etkisi ortadan kalkmaktadır. Sporadik vakalarda da MEN-1 bölgesinde mutasyona rastlanmaktadır. Ayrıca Cyclin D1/PRAD1 aşırı ekspresyonu da paratiroid adenomlarına yol açtığı gösterilmiştir (42).

Hiperplastik bez ile adenomu, normal paratiroidi görmeden ayırmak zordur. Ne PRAD-1'in ortaya çıkışı ne de MEN-1 mutasyonlarının gösterilmesi, adenom ile hiperplaziyi birbirinden ayırmada yeterli olmamaktadır. Bu nedenle Lal ve Clark, adenom ile hiperplaziyi ayırt etmenin en iyi yolunun cerrah tarafından dört bezin tümünün ameliyat sırasında incelenmesi ve sonrasında verilebilecek kıyaslamalı bir karar olacağını savunmaktadır (40).

PHPT'ye neden olan lezyonların mikroskopik incelemesinde çoğunlukla esas hücrelerin, ender olarak da oksifil hücrelerin egemen olduğu gözlenmektedir. Adenomlarda tek bir odakta yoğunlaşan esas hücrelerin egemenliğindeki lezyonun kenarında sıkışmış normal paratiroid dokusu bulunmaktadır. Hiperplazide ise berrak hücrelerin diffüz proliferasyonu görülmektedir.

PHPT, sporadik ve herediter formda görülebilmektedir. Sporadik PHPT %80 oranında, herediter PHPT ise %85 MEN-I, %15 MEN-IIA ve çok nadir olarak MEN-IIB ile birlikte. Paratiroid hiperplazisinde tüm paratiroid bezlerinde hiperplazi mevcuttur. Herediter PHPT’de paratiroid hiperplazisi %80-90 oranında görüldüğü gösterilmiştir (43, 44).

Paratiroid bezindeki adenokarsinomun selim adenomdan ayrılması ise oldukça güçtür. Karsinomdan etkileyici düzeyde artmış PTH ve kalsiyum düzeyi, palpe edilebilir bezin ve lenf bezlerinin varlığı ile ameliyat öncesi şüphe edilebilmektedir. Rekürren sinir invazyonu ile ses kısıklığı görülmesi ise nadir olarak görülür. Karsinomlar, ameliyat sırasında daha gri beyaz renkte, sert, yüzeylelerinin düzensiz olmaları ve etraf dokulara daha yapışık ve invazif olmaları ile ayrımları yapılabilir. Bununla birlikte kesin karsinom tanısını koyduran, patolojik incelemede kapsül veya vasküler invazyonun gösterilmesidir (45). Ayrıca paratiroid karsinomunda serum kalsiyum ve PTH düzeyleri diğer hiperparatiroidi olgularına göre çok daha yüksek olup, klinik bulgular daha ağır seyretmektedir.

Primer hiperparatiroidili hastalarda tiyazid kullanımına ise dikkat edilmelidir. Tiyazidler; kalsiyum atılımını azalttıkları için ılımlı hiperparatiroidisi olan hastalarda aşikar hiperkalsemiye neden olabildiği bildirilmiştir (46).

Lityum haftalar içinde intakt parathormon, serum total ve iyonize kalsiyum seviyesini arttırmaktadır, fakat bu artış birçok hastada normal serum aralıkları içinde kalır. Sürekli lityum alımı paratiroid bezinde kalıcı bir bozukluğa neden olabilmektedir. Paratiroid bezin hacmi artar. Lityum, kalsiyuma parathormon yanıtını azaltır ve üriner kalsiyum atılımını da azaltır. Lityuma bağlı hiperkalsemi ilacın kesilmesi ile düzelebilmektedir (47).

2.7.2. Klinik Bulgular

Primer hiperparatiroidide değişik sistem ve organları ilgilendiren çeşitli bulgular ortaya çıkmaktadır. Bunlar; iskelet sistemi, böbrek, gastrointestinal sistem, nöromuskuler bulgular, psikiyatrik bulgulardır. Ülkemizde hastaların büyük bölümüne tekrarlayan böbrek taşları veya ağır kemik lezyonları ile hastalığın başlangıcından uzun bir süre sonra tanı almaktadırlar (48). Oysa sosyoekonomik düzeyi daha yüksek toplumlarda, primer hiperparatiroidi tanısı konulan hastaların büyük bir bölümü asemptomatik olup, sadece rutin biyokimya incelemelerinde hiperkalsemi saptanan hastalardır. Hafif hiperkalsemi genellikle asemptomatik iken, özellikle kan kalsiyum düzeyinin 14 mg/dl üzerinde olduğu ciddi hiperkalsemi yaşamı tehdit edebilmektedir.

Hiperkalseminin yol açtığı en belirginseptom yorgunluktur. Kas güçsüzlüğü, istahsızlık, bulantı, poliüri ve polidipsi gibi yakınmalar nedeniyle yapılan klinik incelemelerde bu belirtilerin hiperparatiroidiye bağlı olduğu anlaşılmıştır.

Kanda artmış kalsiyum yükünü azaltmak için böbrek klirensinin artması nedeniyle, sıklıkla susuzluk ve sık idrara çıkma şikayetleri gelişir. Hastaların % 50-60'nda böbrek taşı veya nefrokalsinozis saptanırken, günümüzde hastalığın daha erken ve asemptomatik dönemde tanınmasıyla bu oran % 20-25'lere kadar düşmüştür. Yüksek parathormon düzeyine bağlı olarak fosfat ve fosfat ürünlerinin atılımı da arttığından üriner alkaloz oluşmaktadır. Bu iki faktör taş oluşumu için uygun bir ortam hazırlar. Genelde kalium oksalat taşları görülür. Kalsiyum taşı olan hastaların %7 sinde ise PHPT saptanmıştır (49). Hiperkalsemi nedeniyle kalsiyumun üriner atılımında artış görülmektedir. Hiperparatiroidili hastaların %40'ında hiperkalsiüri görülür ve böbrek taşı patogenezi oluşturur. PHPT'ye bağlı böbrek taşının tedavisi ise zordur. Başarılı cerrahi girişim ile böbrek taşları genellikle geriler. Bu nedenle böbrek taşı varlığı paratiroidektomi endikasyonu olarak kabul edilmiştir (50).

“Osteitis fibrosa cystica” nın klasik radyolojik bulgularını düzenli olarak görmediğimiz halde, PHPT’de kemik dokunun bozulması oldukça sık görülmektedir. Klinik araştırmalarda, önceki yıllarda hiperparatiroidide kemik lezyonu saptanma oranı % 50 iken son yıllarda bu oran % 10’un altınakadar inmiştir. Hastaların % 5-15’inde kemik ağrıları veya patolojik kırıklara neden olan iskelet tutulumu görülebilmektedir. Bu nedenle PHPT’nin rutin tetkikleri arasında kemik dansite ölçümünün önemli bir yeri vardır. Patolojik kırıklar, kemiğin kortikal yüzeylerinde incelleme, diffüz demineralizasyon, brown tümörleri (kemik içindeki fibrotik geniş kabarık lezyonlar), 3. ve 4. parmakların orta falankslarında görülen subperiostal rezorbsiyon, kafatasında subperiostal rezorbsiyon sonucu tuz-biber görünümü, skolyoz ve boy kısalması başlıca görülen kemik lezyonlarıdır. Jha ve ark.’nın yaptığı çalışmada yaklaşık % 60 hastada kemik hastalıkları ve proksimal miyopati görüldüğünü raporlamışlardır (51).

Hiperparatiroidi ile birlikte olan hipertansiyonun patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olup, olguların çoğunda hipertansiyonun esansiyel mi, yoksa hiperparatiroidiye mi bağlı olduğubelirlenememistir. Normal PTH düzeyine göre artmış PTH düzeyi ile birlikte normal kalsiyum seviyesi, hipertansiyon için yüksek risk teşkil etmektedir (52). Buna rağmen başarılı bir paratiroidektomiden sonra hastaların çoğunda hipertansiyonun düzeldiği veya gerilediği gözlemlenmiştir. PTH değerinin yüksekliğinin PHPT’li yaşlı hastalarda hipertansiyon ve kalp krizi riski ile ilişkili olduğu bazı yayınlarda ortaya konmuştur (53, 54). Ayrıca hiperkalseminin kardiyak etkileri kısalmış Q-Taralığı, bradikardi, 1. derece A-V blok ve diğer kardiyak aritmiler şeklinde olabilir.

Hiperparatiroidili hastalarda yapılan çeşitli araştırmalarda safradaki Ca⁺⁺konsantrasyonunun yüksekliğine bağlı olarak hiperparatiroidili hastalarda safra taşı ile birlikte akut pankreatit sıklığı da normalden fazladır (13). Ayrıca bulantı, kusma, kabızlık ve istahsızlık gibi bulguların yanında % 10 kadar hastada peptik ülser veya pankreatit saptanır. Burada, hiperkalseminin mide asit salgısını uyarıcı etkisinin rolü olduğu tahmin edilmektedir (55).

Hiperparatiroidide hafif kişilik değişikliklerinden, depresyon ve psikoza kadar giden çeşitli bulgular ortaya çıkabilmektedir. Hastaların %5 kadarında konfüzyon ve deliryum gibi daha ciddi tablolar da görülebilir. Hiperparatiroidinin tedavisinden sonra hiperkalsemiye bağlı psikiyatrik bulgular tedaviden sonra kısa sürede düzelir (56, 57).

PHPT için cerrahi işlem uygulanmış tüm hastaların %5 ila %10'unda persistan veya rekürren hiperparatiroidizm görülebilmektedir. Hatalı adenom lokalizasyonu, multiglandüler hastalığı tanımlanmamışlarda, yetersiz rezeksiyon, metastatik paratiroid karsinomu varlığında veya başarısız cerrahi tedaviye bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Başarısızlığa katkıda bulunan faktörler arasında; cerrahların tecrübesizliği ve patoloğların frozen kesit örneklerini yanlış yorumlamaları gelmektedir.

Persitan primer hiperparatiroidizm ise primer hiperparatiroidi nedeni ile opere edilen hastalarda ameliyattan sonra ilk 6 ay içerisinde hiperkalsemi görülmesidir. 1990'larda % 30 oranında görülmesine rağmen günümüzde preoperatif görüntülme modalitelerinin gelişmesine paralel olarak paratiroid cerrahisinin gelişmesiyle birlikte bu oran %2,5-5 oranında görülmektedir (58, 59).

Rekürren veya persistan hiperparatiroidizmin nadir görülen bir formuna "paratiromatozis" adı verilir. Bu boyunda veya üst mediasten boyunca dağılım gösteren multipl bakiye hiperfonksiyone paratiroid dokusunu gösterir. Bu durum belki de, istemeyerek de olsa paratiroidektomi sırasında paratiroid dokusunun implantasyonuna ya da paratiroid bezlerinin embriyolojik gelişimi esnasında, bezlerin iniş yolu boyunca paratiroid dokusu yatağından ayrılmasına bağlıdır.

2.7.3. Laboratuvar Bulguları

Kanda kalsiyum ve fosfor düzeylerinin ölçümünden yararlanılır. PHPT tanısında en değerli tanı kriteri serum Ca⁺⁺ ve PTH ölçümleridir. Serum kalsiyum

düzeşinin 10,4 mg/dl 'nin üzerinde bulunması her zaman hiperkalsemi şüphesi uyandırmalıdır.

PHPT için tipik biyokimyasal bulgular; serum PTH ve Ca⁺⁺ düzeyinin yüksek, fosfor düzeyinin ise düşük olmasıdır. Alkalen fosfataz (ALP) ise %25 hastada yüksek bulunur. ALP'nin yüksek olduğu hastalarda postoperatif dönemde 'aç kemik sendromu gelişme riski daha fazladır. Aç kemik sendromunda, dolaşımdaki kalsiyumun ameliyat sonrası dönemde kemik dokusu tarafından tutulması ile serum kalsiyumu ciddi oranda düşer ve hastalarda uzun sürebilecek hipokalsemi ortaya çıkabilir. Serum kalsiyum düzeyinin normal olduğu PHPT olgularına ise 'normokalsemik hiperparatiroidi' denir. Vitamin D eksikliği, hipoalbuminemi ve asidozda 'normokalsemik hiperparatiroidi' görülebilmektedir. Son iki durumda total kalsiyum normal olmakla beraber iyonize kalsiyum da artış saptanmaktadır (44).

Hastalığın erken dönemlerinde, serum kalsiyumu henüz <11,5 mg/dl iken, idrar kalsiyumu hiperkalseminin derecesine oranla, düşük veya normal olabilir. Serum kalsiyum >12mg/dl olduğunda filtre olan kalsiyum renal tubuler reabsorbsiyondan fazla olduğundan, hiperkalsiüri görülür. Kalsiüri böbrek hasarını gösteren bir parametredir. Kalsiyum alımı kısıtlanmamış bir kadında 250 mg/gün, erkekte 300 mg/gün veya 4 mg/kg/gün'den fazla kalsiüri olması hiperkalsiüri olarak değerlendirilmektedir (60).

Serum parathormon düzeyi hiperkalsemili hastalarda mutlaka çalışılmalıdır. İntakt parathormon düzeyi belirlenir; parathormon yüksekliği saptanırsa sarkoidoz veya kanser taraması gereksizdir. Serum fosfor, klor, ALP, kreatinin (cr) düzeyleri de çalışılmalıdır (49).

Tablo 1. Primer Hiperparatiroidiye bağı laboratuvar anormallikleri

Kalsiyum	↑
Parathormon	↑
Klor	↑
Fosfat	↓
Klor/fosfat oranı	↑(>33)
Magnezyum	↓ veya ↔
Ürik asit	↑
Alkale fosfataz	↑(kemik hastalığı varlığında)
Asit-baz durumu	Hafif metabolik asidoz
Ca ⁺⁺ /kreatinin oranı	>0.02
1,25 (oh) vit.D	↔ veya ↓
24 saat idrar Ca ⁺⁺	↑ veya ↔

2.7.4. Primer Hiperparatiroidide Ayırıcı Tanı

PHPT'nin ayırt edici tanısı yapılırken, hem hiperparatiroidinin alt grupları hem de hiperperkalsemi yapan nedenler göz önüne alınmalıdır (61). Ayırıcı tanı yaparken; paratiroid dışı hiperkalsemi nedenlerini, kemik demineralizasyonunu, nefrolitiazisi ve hipofosfatemiyi mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Bunlar Tablo 2'de gösterilmiştir (62).

Tablo 2. Hiperkalsemi nedenleri

Malignite	Kemiğe metastaz yapan maligniteler (prostat, meme ve tiroid)
İmmobilizasyon	Anlamli hareketsizlik halinde osteoporoz
Vitamin D toksisitesi	50 000IU/gün ya da üzeri alım
Vitamin A toksisitesi	50 000IU/gün ya da üzeri alım
Alüminyum toksisitesi	Genellikle kronik diyaliz hastalarında görülür
İdiyopatik/yalancı	Kan alımı sırasında uygun olmayan teknik/ Postmenapozal kadınlarda hafif Ca ²⁺ artışı
Sarkoidoz	Vitamin D3 düzeyindeki yükselme ve gastrointestinal Ca ²⁺ absorpsiyonu artışı
Hiperparatiroidi	Ambulatuvar hastalarda en sık neden
Hipertiroidi	Ciddi tirotoksikoz olguları
Hipokalsiüri	Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi
Süt-alkali sendromu	Bikarbonat ve süt alımının fazla olması
Paget Hastalığı	Hareketsizlikle birlesen hiperkalsemi
Tiyazid diüretikler	Genellikle hafif yükselme olur, diüretiğin kesilmesi ile düzelir

2.8. Sekonder Hiperparatiroidi(SHPT)

Sekonder hiperparatiroidi, sekonder paratiroid hiperplazisi ile ilgili olup sıklıkla böbrek yetmezliğine bağlı gelişen kronik hipokalsemiye cevap olarak ortaya çıkar. En sık nedeni kronik böbrek yetmezliğidir. Fosfor retansiyonu, böbrek parankiminin ve kemik dokunun PTH'ya cevapsızlığı patogeneizde suçlanan bazı mekanizmalardır.

Sekonder hiperparatiroidi nedenleri arasında; elektrolit imbalansı (hipomagnezemi), hiperkalsiüri, kronik böbrek yetersizliği, psödohipoparatiroidi, osteomalazi ve/veya D vitamini eksikliği, 1,25 OH D3 düzeyi düşüklüğü ile birlikte osteoporoz, raşitizm, Fankoni Sendromu, vitamin D ve kalsiyumun intestinal absorpsiyonunu azaltan nedenler; ince barsak hastalıkları, kısa barsaksendromu, postgastrektomi sendromu, fenobarbital ve kolestramin gibi ilaçlar sayılabilmektedir (62).

Kronik böbrek hastalarının erken tanı ve tedavisinden dolayı günümüzde görülme sıklığı giderek azalmaktadır. Bu hastalarda tüm bezlerde orta derecede hiperplazi görülmekle birlikte ve alt bezlerde hiperplazi daha belirgindir (6).

2.9. Tersiyer Hiperparatiroidi(THPT)

SHPT başarılı renal transplantasyondan sonra kontrol altına alınabilmektedir. Bazı vakalarda hiperplaziye uğrayan paratiroid bezlerin otonom bir biçimde fazla PTH salgılanması sonucu HPT devam eder ve bu durum THPT olarak adlandırılır. Diğer bir klinik durum olan “refrakter SHPT” ise normokalsemi ile birlikte görülen, baskılanamayan PTH artışı için kullanılan bir terimdir.

2.10. Paratiroid Bezlerinin Preoperatif Lokalizasyonu

Hiperparatiroidi tanısı biyokimyasal bulguların değerlendirilmesi ile konulur. Görüntüleme yöntemleri hiperparatiroidi tanısı konulmuş hastalarda odak saptanması

için kullanılırlar, tanı ya da tarama testi olarak kullanılmamalıdır. Cerrahi tedavi planlanmayan hiperparatiroidi hastalarına paratiroid görüntülemesi yapılması tartışmalıdır. Bununla birlikte Salti ve ark., ameliyat öncesi lokalizasyon çalışması yapılmaksızın, deneyimli cerrahi merkezlerde, PHPT hastalarında %90-95 oranında kür sağladığını bildirmiştir (63).

Paratiroid cerrahisinde kullanılan lokalizasyon yöntemleri üçe ayrılır:

İNVAZİV OLMAYAN TEKNİKLER:

- Ultrasonografi (USG)
- Bilgisayarlı Tomografi (BT)
- Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)
- Radyoizotop Görüntüleme:
- Paratiroid Substraksiyon Sintigrafisi (Talyum - Teknesyum)
- Teknesyum-99m Sestamibi Sintigrafisi
- SPECT
- Pozitron Yayılımı Tomografisi [(*Pozitron Emission Tomography*- Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT))]

İNVAZİV TEKNİKLER:

- İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) ve Aspiratta PTH Ölçümü
- Anjiyografi
- Venöz Kateterizasyon

İNTRAOPERATİF ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

- Ultrasonografi

Gama Prob Kullanımı

Hızlı PTH Ölçümü

2.10.1. Non-invaziv Yöntemler

USG:

Paratiroid bezlerinin lokalizasyonunda ilk kullanılan yöntemdir. Kolay uygulanabilir ve noninvaziv bir yöntem olmasından ötürü paratiroid cerrahisinde en sık kullanılan lokalizasyon yöntemidir.

Duyarlılığı düşük ve % 60-70 arasında değişmekle birlikte, başarısı büyük ölçüde yapan kişinin deneyimine bağlıdır (64). Ultrasonografinin başarısı; uygulayıcının deneyimi, daha önce cerrahi geçirip geçirmediği, atipik lokalizasyon, multinodüler guatr olup olmadığı gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Tiroid nodülleri, lenf ganglionları ve vasküler yapılar, yanlış pozitif USG sonuçlarına, küçük adenomlar ve ektoptik lokalizasyonlar ise yanlış negatif USG sonuçlarına neden olmaktadır. Ultrasonografinin major kısıtlamalarından birisi ise mediasteninin görüntülenmesidir. Bu sebepten dolayı endoskopik transözafageal USG geliştirilmiştir. Ancak günümüzde rutin uygulamada az kullanılmaktadır (65).

USG'nin avantajları ucuz, uygulama süresi kısa, sık tekrarlanabilir ve radyasyon maruziyeti olmayan bir yöntem olmasıdır. Dezavantajları ise: tanısal doğruluğu kullanıcıya bağımlı olmasıdır. Hiperplazi-adenom ayrımı yapmakta yetersiz olması ile birlikte derin yerleşimli ve küçük (özellikle 1cm'den küçük) paratiroid bezlerini görüntüleyemeyebilir. Ektoptik paratiroid bezlerinin yerleşimlerini saptamada yetersizdir.

Ultrasonografi'de paratiroid adenomunun ayırıcı tanısında; tiroid nodülleri, hiperplastik paratiroid bezi, paratiroid karsinomu, büyümüş lenf nodları, sarkoid granülomlar, nörofibromlar ve diğer boyun kitleleri sayılabilir.

Bilgisayarlı tomografi (BT):

Ektopik paratiroid lezyonlarının saptanmasında değerlidir. Özellikle de nüks ve persistan hiperparatiroidide veya diğer lokalizasyon yöntemlerinin lezyonu lokalize etmede başarısız olduğu durumlarda kullanılır (66). Tomografinin duyarlılığı % 40-70'dir.

Tetkik, hasta supin pozisyonda, boyun hafif ekstansiyonda iken ve kontraendikasyon yoksa iyotlu kontrast kullanılarak yapılır. İki, üç boyutlu BT ile birlikte özellikle son yıllarda 4B BT kullanılmaktadır.

4BBT, ilk olarak literatürde paratiroid görüntülemesi amacı ile 2006 yılında kullanılmıştır (67). 4B BT cerrah'a paratiroidin hem anatomi hemde işlevi hakkında bilgi vermesiyle diğer non-invaziv lokalizasyon yöntemlerine göre daha yararlı bir metoddur (68, 69).

Paratiroid adenomlarının saptanması tümörün büyüklüğüne bağlıdır. Adenomlar 1 cm'den küçükse vasküler yapılardan ve lenf bezlerinden ayrılması güçtür. Paratiroid adenomu hızlı kontrastlanma gösterir. Bilgisayarlı tomografi'nin temel dezavantajı ise metal klips taşıyan hastalarda istenmeyen artefaktlara bağlı lokalizasyonu saptamada yetersizliktir (70).

Manyetik rezonans (MR):

İyonizan radyasyon olmadan yumuşak dokuyu çok iyi gösterdiği için boyunda yerleşik lezyonların değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılır. Boyutlu 0,5'cm den daha küçük olan paratiroid bezlerini saptayabilmektedir.

MR hasta supin pozisyonda ve boyun ekstansiyonda iken yapılır. Kontrast madde olarak "gadolinium" kullanılması önerilmektedir. Normal paratiroid bezleri T1 ağırlıklı sekanslarda tiroid ve kas dokusuna benzer intensitede, T2 ağırlıklı sekanslarda ise tiroidden yüksek intensitede izlenir (71). Ancak T1 ve T2 ağırlıklı

incelemelerde paratiroid lezyonlarının tiroid, lenf nodları ile çeşitli boyun patolojilerinden ayıramaması MR'ın kullanımını sınırlamaktadır gibi, MR'ın özellikle mediastinal yerleşimli ektopik paratiroid adenomlarını kontrastlı ve yağlı baskılı sekanslarda yüksek doğrulukla saptadığı bildirilmiştir (72).

Manyetik rezonansın preoperatif olarak lezyon saptamadaki duyarlılığı sintigrafi ile benzerdir (%50-%90), ancak özgünlüğü sintigrafiye göre daha düşüktür (73). Lee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MR ve çift fazlı MIBI duyarlılık ve özgünlük bakımından karşılaştırılmış ve sonuçta duyarlılık sintigrafi için %68, MR için %74 ve özgünlük ise sintigrafi için %94 MR içinse %74 olarak bildirilmiştir (74).

Radyoizotop Görüntüleme Yöntemleri:

1)Paratiroid Substraksiyon Sintigrafisi (Talyum - Teknesyum)

Talyum 201, 1970'lerden beri miyokardial sintigrafi için kullanılan bir radyofarmasötik olmasının yanında, hem benign hem de malign tümörler tarafından tutulan nonspesifik bir tümör görüntüleme ajanıdır. Tl201/Tc 99m perteknetat subtraction sintigrafisi ilk olarak 1983 yılında tanımlanmıştır (75). Tl 201 tiroid ve paratiroidde tutulurken, Tc 99m perteknetat tiroidde tutulur. İki görüntü substrakte edilerek paratiroid adenomu görüntülenmektedir. Literatürlerde % 85-95'e varan sensitivite değerleri bildirilirken, bazı yazarlar ise bu yöntem için oldukça düşük sensitivite değerleri bildirmişlerdir. Multiglandüler hiperplazi varlığında yöntemin sensitivitesi düşüktür. Bu yöntem ile ağırlığı 500 mg'dan büyük bezler genellikle saptanırken, 300 mg'dan küçük bezleri saptamak oldukça zordur. Kuramsal olarak paratiroid görüntülemesi için çok uygun bir yöntem izlenimi vermesine karşın, tek başına kullanıldığında duyarlılığın diğer görüntüleme yöntemlerinden daha düşük olduğu gösterilmiştir (64, 76).

2) Teknesyum-99m Sestamibi Sintigrafisi

Tc 99m MIBI de tıpkı Tl 201 gibi bir kardiak görüntüleme ajanıdır. Coakley ve arkadaşları tarafından anormal paratiroid bezlerinde de tutulduğunun gösterilmesinin sonra ilk olarak 1989 yılında paratiroid sintigrafisi ajanı olarak tanımlanmıştır (77). Normal tiroid dokusu sestamibiyi hızla atarken, paratiroidler sestamibiyi geç elimine eder. Erken ve geç sestamibi görüntüleri arasındaki fark, paratiroid adenomunu görüntüleme için kullanılır (78).

Paratiroid lokalizasyon çalışmaları içinde Tc 99m işaretlenmiş sestamibi, > % 80 duyarlık ile en fazla kullanılan ve en uygun yöntemdir. Elde edilen sonucun doğruluğu uygulayıcının deneyimi ve enstitüye bağlı olarak değişmektedir. Yalancı pozitif sonuçlar sestamibiye affinitesi olan tiroid nodülleri nedeniyle, yalancı negatif sonuçlar da kistik paratiroid adenomları nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Kistik adenomların %50 sinde sintigrafide yanlış negatiflik oranı saptanmıştır (79). Bundan dolayı sestamibi sintigrafileri ultrason ile kombine edilerek kullanılır. Eğer her ikisi de aynı görüntünün adenom olduğu üzerinde anlaşılır ise duyarlık % 96'ya kadar ulaşmaktadır.

Talyum-Teknesyum subtraction sintigrafisine göre tek radyoaktif madde kullanılması, kısa yarı ömür, yüksek enerji profili, yan oblik ve üç boyutlu görüntü elde edilebilmesi gibi üstünlüklerinin yanı sıra son yıllarda yapılan çalışmalarda % 95'e kadar çıkan oranlarda doğru lokalizasyon sonuçları saptanmıştır (56).

Tiroid nodülleri, metastatik lenf düğümleri, otoimmün tiroidit ve "hurtle" hücreli tiroidpatolojileri gibi durumlar paratiroid sintigrafisinin değerlendirilmesinde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir (80). Bunların dışında tiroid karsinomları, lenfadenopatiler, sarkoidoz, metastatik hastalıklar ve enflamasyon da yalancı pozitiflik nedenleri arasındadır. Erbil ve ark. 600 mg ağırlığından daha hafif ve oksifil hücre içeriği %20'den az olan paratiroid patolojilerinde yanlış negatif sonuçlar anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (81).

3) Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT):

SPECT duyarlılığı artırarak ve daha iyi anatomik oryantasyon sağlayarak özellikle ektopik lezyonların yerleşiminin daha iyi saptanmasını sağlamaktadır. Düzlemsel Tc99m –Sestamibisintigrafiye, SPECT eklenirse paratiroid adenomu görüntülenme olasılığı artmaktadır.

Adenomlar için pozitif prediktif değeri, Nordin ve arkadaşlarının çalışmasında % 95 olarak bulunmuştur. 338 vakalık bir seride spesivitesi % 87 iken, sadece soliter adenomlarda ise % 96 olarak bildirilmektedir. Özellikle re-eksplorasyon yapılacak PHPT tanılı hastalarda kullanımı önerilmektedir (56).

Pozitron yayılımı tomografisi [(Pozitron Emission Tomography- Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT))]

PET, insan vücuduna verilen pozitron yayıcı radyofarmasötiklerden yayılan özel nitelikli γ ışınlarını saptayarak vücut içindeki dağılımlarını belirleyen, daha sonra da bunu üç farklı uzaysal düzlemde kesitsel görüntülere çeviren bir nükleer tıp yöntemidir.

“18-floro-2-deoxy-D-glucose” (FDG)’un paratiroid adenomlarını ayırmada başarılı olduğu gösterilmiştir. C 11 metionin görüntülemeleri de umut vaat etmektedir (82). Yapısal ayrıntılardan çok metabolik hadiseyi gösteren PET, özellikle küçük aktiviteye sahip odakları ayırt edebilmek için BT görüntüleri ile kombine edilir (83).

“18-floro-2-deoxy-D-glucose” PET; F 18 ile işaretli bir glukoz analogu olan FDGparatiroid sintigrafisi için ilk defa Neumann ve ark. tarafından önerilmiş ve yapılan çalışmada F18 FDG-PET’in paratiroid adenomlarındaki duyarlılığı %94 ve hiperplazik dokuda %50 olarak bildirilmiştir (84).

Pozitron emisyon tomografisi ajanlarıyla görüntülemeye henüz yeterli deneyimin olmayışı ve oldukça pahalı bir tetkik olması sebebiyle, sadece diğer

görüntüleme yöntemleriyle saptanamayan paratiroid lezyonlarının aranması ve başarısız paratiroidektomi yapılan hastalarda son seçenek olarak tercih edilmelidir.

2.10.2. İnvaziv Yöntemler

İnce İğne Aspirasyon biopsisi (İİAB)ve Aspiratta PTH ölçümü:

Tiroidin ve paratiroidin histolojik incelenmesine olanak verir. Anestezi gerekli değildir. 0.5-1 cm. çapındaki kitlelere rahatlıkla uygulanabilmektedir (85). Küçük kitlelerde İİAB'nin başarısı; yapan kişinin deneyimine, kitlenin sabitlenebilmesi, kitlenin yüzeyde ya da derinde olması gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir (86, 87). Paratiroid lezyonlarından USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi ile sitolojik inceleme yanında, aspiratta PTH tayini de yapılabilmektedir. Paratiroid bezinden İİAB ile alınan aspiratta parathormon düzeyi araştırılması ile patolojik bezin tanınması çalışması ilk kez 1983 yılında, J.L. Doppman tarafından yayınlanmıştır (88).

Anjiyografi ve Venöz kateterizasyon:

Paratiroid lezyonları hipervasküler lezyonlar olduğundan anjiyografik ile görüntülenebilir. Anjiyografi sırasında özel bir katater yardımıyla inferior ve süperior tiroid arter ya da internal mamarian arter içine girilerek kontrast madde enjekte edilir. Bu sırada seri grafler alınır ve hipervasküler paratiroid lezyonları kontrast madde ile boyanır.

Paratiroid anjiyografisi venöz anatomiye göstererek venöz örnekleme için rehber olduğundan, arteriyografi her zaman venöz anjiyografiden önce uygulanmalıdır. Genel olarak aynı taraflı inferior tiroid arter tarafından beslenen paratiroidin anjiyografisinde en sık tiroservikal trunkus kullanılmaktadır, bazı olgularda ise inferior tiroid arterin selektif enjeksiyonu da yapılabilmektedir (89).

Selektif venöz örnekleme (SVÖ) ile PTH ölçümü, daha çok diğer noninvaziv lokalizasyon çalışmalarının sonuç vermediği, önceden boyun ameliyatı geçirmiş, nüks ve persistan hiperparatiroidide kullanılan invaziv bir yöntemdir. Kateterizasyon bölgesindeki venöz parathormon düzeyinin periferdekinden iki kat daha fazla olması tanısal değer taşır.

SVÖ ile PTH ölçümünün sensitivitesi %63-83 arasında değişmektedir. Sestamibi ve USG'de lokalize edilemeyen, şüpheli olan veya rekürrensi saptanan hastalarda kullanılabilir. Ancak SVÖ ile ilgili çalışmaların kanıt düzeyinin yüksek olmayışı bu yöntemin tavsiye edilmesini zorlaştırır.

2.10.3. İntraoperatif Ölçüm Yöntemleri

İntraoperatif ultrasonografi:

Preoperatif lokalizasyon yöntemlerine ek olarak kullanıldığında, ameliyat esnasında adenomun yerini daha kolay bulunmasını sağlar. Özellikle nüks ve persistan hiperparatiroidi de eksplorasyon süresi ve genişliğini azaltabilir.

İntraoperatif gama prob kullanımı:

İlk kez 1984 yılında Ubhi ve ark. tarafından gama prob klavuzluğunda paratiroidektomi uygulaması literatüre sunulmuştur (90). Bu yöntem, preoperatif sintigrafisi pozitif olan hastalarda ameliyattan hemen önce sestamibi verilerek intraoperatif gamma probe yardımıyla adenomların bulunması esasına dayanır.

Paratiroid cerrahisinde ilk kez Norman ve ark.'nin yayınladıkları bir çalışmada intraoperatif gama prob kullanımının başarılı sonuçlar verdiği rapor edilmiştir ve daha az oranda rekürren larengeal sinir hasarına yol açtığını göstermişler (91). Günümüzde paratiroid adenomlarının cerrahisinde intraoperatif gama prob kullanımına dair yayınlar mevcut olup, gama prob kullanımı ile ameliyat süresinin kısalması mümkündür (92).

İntraoperatif Cerrahi Boyama Yöntemleri:

Bunların arasında en çok bilineni, paratiroid patolojilerini spesifik olarak boyayan Toluidine-Blue-o boyasıdır. Toluidine-Blue-o ile anormal paratiroid dokusu mavi-mor boyanırken, normal paratiroid lacivert, tiroid dokusu ise açık mavi olarak boyanmaktadır. Ayrıca, paratiroid patolojilerinde boya 30 dakikadan daha uzun bir süre dokuda kalırken, normal tiroid ve paratiroid dokusundan daha kısa sürede temizlenir. Boya, başlangıçta cerrahi sırasında dokuya doğrudan verilmekteyken, I-125 ya da I-131 radyoizotopları ile işaretlenip, sistemik yoldan verilip, görüntü alınabilmesi de denenmiştir. Bu yöntemle yapılan lokalizasyon çalışmalarında 1978 yıllarında duyarlılık %66-80 bulunurken (93), 1987 yılında Zwas ve ark. tarafından tetkikin duyarlılığı %93 olarak bildirilmiştir (94). Ancak boya, sistemik yoldan verildiğinde ciddi toksik etkilere yol açabildiğinden, paratiroid adenomunun lokalizasyonunda rutin olarak kullanıma girememiştir (95).

Paratiroid patolojilerinin lokalizasyonu amacıyla kullanımı gündeme gelen bir başka vital boya ise Metilen Mavisi' dir. Metilen Mavisi, Toluidine-Blue-o gibi tek başına sadece vital boya olarak intraoperatif veya I-123 radyoizotopu ile bağlanarak preoperatif dönemde verilebilir. Kliniğimizde yapılan çalışmada reoperatif hastalarda küçük, anormal paratiroid bezlerinde kullanımında yararlı bulunmuştur (96). Literatürde, paratiroid patolojisi lokalizasyonunda Metilen Mavisi ile ilgili başarılı yayınlar bildirilse de (97, 98), henüz rutin olarak kullanıma girmemiştir.

İntraoperatif hızlı parathormon tayini:

1996 yılından beri paratiroid patolojisi olan hastalarda kullanılagelen bir yöntemdir. Operasyon esnasında patolojik paratiroid bezi çıkarıldıktan 10 dakika sonra ölçülen PTH değerinin preoperatif PTH değerine göre % 50 oranında azalması başka bir anormal bez olmadığını gösterir ve böylece operasyon sonlandırılır (99). Eğer beklenen düşüş sağlanmazsa, ikincil bir adenomun varlığını aramak için ameliyata devam edilir. Tek paratiroid adenomu olan hastalarda sensitivitesi yüksek

olmakla birlikte, multiglandüler tutulumu olan hastalarda sensitivitesi düşük bulunmuştur (100).

Hızlı intraoperatif PTH ölçümünün yapılması, gerek BBE’de, gerekse de UBE’da ameliyat süresini kısaltmış, operasyonların başarısızlık oranını %6’lardan %1,5’a kadar düşmesine katkıda bulunmuştur (101).

2.11. Tedavi

Tedavi seçenekleri; medikal tedavi, cerrahi tedavi ve yeni tedavi yaklaşımlarıdır. Burada hastanın genel durumu ve kliniği, lezyonun lokalizasyonu ve cerrahi ekibin deneyimine göre farklı tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Klinik olarak semptomatik hastalarda minimal invaziv cerrahi ilk seçenek iken, asemptomatik hastaların cerrahi endikasyonları zaman içinde değişkenlik göstermiştir.

2.11.1. Medikal Tedavi

PHPT’nin asıl tedavisi cerrahidir. Cerrahi tedavi uygulanmayan hastaların dikkatli takip edilmesi gerekir. Hastaların çoğu, opere edilerek tedavi edilmektedir. Komorbid hastalıktan dolayı cerrahi kontrendikasyonu olan hastalarda ve bazı durumlarda hastalar medikal tedavi ile takip edilebilmektedirler. Asemptomatik PHPT’li hastalarda ise cerrahi kriterleri yeterli olmayan hastalar konservatif olarak tedavi edilmektedirler. Bu hastalarda çeşitli medikal tedavi seçenekleri ile normokalsemi sağlanabilir. Ancak bu hastalığı tedavi etmekten çok semptomatik iyileşme sağlayabilmektedir.

Asemptomatik PHPT’li hastaların medikal izlem kriterleri;

- Serum Ca⁺⁺ düzeyleri orta düzeyde artmış olanlar
- Önceden hayatı tehdit eden hiperkalsemi epizodu geçirmemiş olanlar

- Böbrek patolojisi olmayanlar (kreatinin/Cl > %70 ve nefrokalsinozis veya nefrolitiazis olmayanlar)
- Kemik yoğunluğu normal olanlar (lomber vertebra, önkol ve kalçada T-skoru > -2,5)

Non-operatif izlenen hastaların dehidrate kalmamaları, uzun süreli immobilizasyondan ve diüretiklerden kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır. Diyette kalsiyum kısıtlamasına ise gerek yoktur.

İntravenöz bisfonatlar, hiperkalseminin acil tedavisinde etkilidirler. Oral Alendronat ile bir yıllık tedavinin, kemik mineral dansitesinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir (102).

Östrojen; PHPT'li postmenapozal kadınlarda östrojen tedavisi ile serum kalsiyum miktarında 0,5 mg/dl'lik bir azalma meydana gelir. Östrojen tedavisinde serum PTH düzeyinde değişiklik olmamakla birlikte kemik rezorpsiyonu azalmaktadır.

Kalsimimetikler; en yeni ve muhtemelen en etkili ilaç gurubu olan kalsimimetikler, diğer ilaçların kemik rezorpsiyonunu önleyici etkisinin aksine paratiroid bezinin kalsiyumu algılama mekanizmasına etki etmektedirler.

Bu olguların 6 ayda bir serum kalsiyum düzeylerine bakılmalıdır. Lomber omurga, kalça kemiği ve radiusun distal 1/3'ünde kemik mineral yoğunluğu yılda bir kez ölçülmelidir. Hastalardan tiyazid grubu diüretikler kesilmeli ve hidrasyonlarına dikkat etmeleri için yeterli su almaları gerektiği mutlaka söylenmelidir (103).

2.11.2.Cerrahi Tedavi

İlk paratiroidektomi ameliyatı 1925 yılında Dr.Felix Mandl tarafından Viyana'da gerçekleştirilmiştir. Primer hiperparatiroidide cerrahi tedavi için kesin

endikasyonlar; serumkalsiyumu, PTH düzeylerinin yüksek olması ve hastaların semptomatik olmasıdır (37).

Tedavide amaç postoperatif biyokimyasal kür saplamaktır. Opere olan hastaların %20-40 'da ameliyat sonrası PTH yüksek kalabilir, ancak nüks göstergesi değildir.

Oranı giderek artan asemptomatik hasta grubunda tedavi yöntemi halen tartışmalıdır. Bu hastalarda ileride geri dönüşümsüz komplikasyonlar gelişebileceğine ilişkin somut kanıtlar olmamakla birlikte, hastalığın prognozu bilinmemektedir. 2013 yılında düzenlenen "National Institutes of Health" (NIH) konferansında belirlenen asemptomatik primer hiperparatiroidide operasyon kriterleri şunlardır;

1. Serum kalsiyumunun normal değerlerden > 1 mg/dl bulunması,
2. 24-h idrar kalsiyumu >400 mg/d (>10 mmol/d)
3. Kreatinin klirensi <60 cc/dk,
4. A. DEXA ile BMD: T-skoru < -2.5 ; lomber omurga, total kalça, femur boynu ya da distal 1/3 radiusb
B. X-ray, BT, MRG, ya da VFA'da vertebra fraktürü
5. 50 yaşaltı hastalar.

(Kısaltmalar: BT: bilgisayarlı tomografi, MRG: manyetik rezonans görüntüleme, VFA: vertebral fraktür değerlendirme, BMD: kemik mineral yoğunluğu, DEXA: dual enerjili X-ray absorpsiyometri. Hastalara, paratiroid cerrahisinin tavsiye edilebilmesi için bu kriterlerden yalnız bir tanesini karşılamaları gerekmektedir. Birden fazlasını karşılamalarına gerek yoktur)

2.11.3.Cerrahi Girişim

Primer hiperparatiroidinin cerrahi tedavisinde amaç, tek başına kan kalsiyum düzeyini normale düşürmek değil, girişimin morbidite, sıfır mortalite, düşük rekürrens oranları ve düşük maliyet ile yapılabilmesidir. Bezlerin ektopik yerleşim gösterebilmesi, sayılarının dörtten fazla olabilmesi ve eksplorasyon sırasında rekürren sinir yaralanma riski nedeniyle girişimin bu konuda deneyimli bir cerrah (yılda en az 20 adet bu tür ameliyat yapan) tarafından yapılması gerekir. Cerrahi başarı, merkezin deneyimine ve görüntüleme yöntemlerinin duyarlılığına bağlı olarak değişmektedir.

Avrupa Endokrin Cerrahları Birliği, ilk paratiroid cerrahisi için sestamibi ve ultrasonografiyi önermektedir. Bu iki görüntüleme metodu aynı yeri işaret ediyorsa minimal invaziv cerrahi yapılabilir. Eğer sadece bir test pozitifse intra-operatif hızlı PTH bakılmak koşulu ile şüpheli olan bölgeye minimal invaziv cerrahi yapılabilir. Eğer her iki test, farklı bölgeleri gösteriyorsa bilateral yaklaşım veya hızlı PTH ölçümü ile unilateral yaklaşım denenebilmektedir. Eğer hiçbir test pozitif değilse bilateral boyun eksplorasyonu seçilmelidir.

Paratiroid cerrahisinde ilk girişimde sonuç alınması oldukça önemlidir. İkinci ve sonrak girişimlerde başarı oranı düşmekte, komplikasyon oranı ise artmaktadır. Paratiroid bezlerinin bilateraleksplorasyonu; asimetric paratiroid hiperplazisi veya çift paratiroid adenomlu olgularda cerrahi tedavinin başarısını arttırmaktadır. Ameliyat öncesi ve ameliyat esnasında uygulanangörüntüleme yöntemleri ve yardımcı tekniklerle tek paratiroid adenomu tanısıkessinleşmiş hastalarda tek taraflı eksplorasyon uygulanabilir, ancak şüpheli olanlarda ise iki taraflı eksplorasyon yapılması daha güvenli olduğu gösterilmiştir (104).

Uygulanan yöntemden bağımsız olarak paratiroid cerrahisi oldukça dikkatli bir disseksiyonu gerektirmektedir. Paratiroid dokusu ile yağ dokusu arasındaki ayrım renk farklılığı ile yapıldığından, ameliyat sırasında kanama en az düzeyde olmalıdır.

İster unilateral ister bilateral eksplorasyon yapılsın, laringeal rekürren sinir eksplere edilmelidir. Hiperplastik paratiroid dokusunun dikkatli disseksiyonu, tümör dokusunun parçalanmasını ve potansiyel dökülmeyi engelleyecektir. Ameliyat sırasında normal paratiroid dokusunun devaskularizasyonundan kaçınılması, postoperatif dönemde hipokalsemi gelişme riskini engeller. Sağlıklı paratiroid bezlerinin absorbe olmayan sütür materyalleri veya kliplerle işaretlenmesi, ikinci bir cerrahi girişim sırasındaki disseksiyonu kolaylaştırmaktadır.

Dört bezin hastalıklı olduğu durumlarda subtotal paratiroidektomi (3,5 bez çıkarılır) veya total paratiroidektomi ve genellikle ön kola ototransplantasyon uygulanır. Subtotal paratiroidektominin üstünlüğü bırakılan yarım bezde beslenme sorunun olmamasıdır. Ototransplantasyon ise, nüks hiperparatiroidi durumunda lokal anestezi ile ulaşım kolaylığı sağlamaktadır.

Frozen section uygulaması ile normal ve hastalıklı bez arasında her zaman ayırım yapılamayabilir ancak çıkarılan dokunun paratiroid olup olmadığı belirlenebilmektedir. Bu noktada normal ve patolojik bez arasındaki makroskopik özellikleri ayırt etme konusunda deneyimli bir cerrahın kararı önem kazanır.

En önemli komplikasyon vokal kord paralizisi ve kalıcı hipoparatiroidi gelişmesidir. %1-4 sıklıkla gelişen bu komplikasyonlardan deneyimli bir cerrahi ile daha da azaltılabilir. Ameliyat tecrübeli ellerde %95 oranında başarılı olmaktadır. Paratiroid hiperplazisi veya ektopik paratiroid dokuların varlığı (intratiroidal, retroözefageal veya mediastinal) cerrahi tedavi başarısını azaltabilmektedir. Rekürren hastalık rezeke edilmemiş hiperplastik glandlar, paratiroid karsinomu, ikinci bir adenom veya multisentrik/miliyer "paratiromatosis" e bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir (105, 106, 107).

Rekürren hastalık denildiğinde, hastanın en az 6ay normokalsemik kaldıktan sonra tekrar kalsiyumunun düzeyinin artması olarak tanımlanır. Rekürren hiperparatiroidinin en sık sebebi, asimetric hiperplazinin anlaşılmayıp sadece en

büyük paratiroid dokusunun, adenom düşünülerek çıkarılmasıdır. Bir süre sonra diğer glandlar da aktive olmaktadır. Paratiroid karsinomu, başka bir paratiroid adenomunun gelişmesi, bir önceki ameliyatta paratiroid dokusunun yanlışlıkla çevre dokulara saçılması ile de hastalık nüksedebilmektedir. Sekonder HPT nedeni ile cerrahi geçiren hastalarda gelişen nükslerde ise otogreft hiperplazisi olasılığı unutulmamalıdır (108).

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

2.11.4. Tek Taraflı Eksplozasyon

Boyun transvers servikal kesi ile genel anestezi altında açılır. Ameliyat 5-6 cm'lik insizyonla yapılmasına rağmen daha küçük insizyonla da (2,5-4 cm) gerçekleştirilebilir. Tek taraflı eksplozasyon amacıyla uygulanan daha küçük bir insizyonun daha iyi kozmetik sonuç vermesi ve daha az ağrıya sebep olması, hastaların böyle bir talepte bulunmalarına neden olmaktadır.

Teorik olarak tek taraflı eksplozasyon rekürren laringealsinir yaralanma riskini % 50 azaltmakta ve postoperatif hipokalsemi gelişme riskini ise tamamen ortadan kaldırmaktadır. Tek taraflı yaklaşımın diğer bir avantajı ise ameliyat stresinin kısaltmasıdır. Tek taraflı paratiroid cerrahisinin başarısı için uygun hasta seçimi çok önemlidir; sadece tek adenom şüphesi olan hastalar bu tür bir cerrahi girişim adayı olmalıdırlar.

Tek taraflı paratiroid eksplorasyonu, tamamen ameliyat öncesi görüntüleme yöntemlerine dayanılarak yapılır. Ameliyat sırasında intraoperatif PTHölçümü ise ameliyatın başarısı hakkında cerraha bir güven verir.

2.11.5. Çift Taraflı Eksplorasyon

İki taraflı eksplorasyon teknik olarak en zor yaklaşımdır ve teorik olarak PHPT cerrahisinde uygulanan teknikler içinde morbiditenin en yüksek görüldüğü ameliyat yöntemidir.

Paratiroid bezlerinin bilateral eksplorasyonu asimetric paratiroid hiperplazisi veya çift paratiroid adenomlu olgularda cerrahi tedavinin başarısını arttırmaktadır. Ayrıca MEN sendromları, ailevi hiperparatiroidizm, sekonder hiperparatiroidizm, tersiyer hiperparatiroidizm gibi durumlarda rutin olarak iki taraflı eksplorasyon yapılmalıdır. Tek taraflı eksplorasyon yapılan ancak ameliyat sırasında tek adenom varlığından emin olunamayan hastalarda ise mutlaka iki taraflı eksplorasyona geçilmelidir.

Rutin iki taraflı servikal eksplorasyon, güvenilir ve etkili bir ameliyattır. Yine cerrahın tecrübesinin artmasıyla birlikte, bu teknik minimal morbiditeyle uygulanabilmektedir.

2.11.6. Paratiroid Rezeksiyonu

Eğer tek bez büyük ve diğerleri normal ise anormal bezin rezeksiyonu hemen daima kür sağlar. İki ya da üç paratiroid büyümüşse, paratiroid hiperplazisi varsa cerrahi daha zor olur ve postoperatif sonuçlar daha az tatmin edici olur. Bu durumlarda generalizasyonlu paratiroid büyümesinde Radikal Subtotal (3,5 bez) paratiroidektomi yapılır, alternatif bir tedavi seçeneği ise total paratiroidektomi ve ototransplantasyondur. Bu ameliyat rekürren hiperparatiroidide reeksplorasyon için daha avantajlı bir yöntemdir. Bu yaklaşım MEN sendromuna bağlı hiperparatiroidide ya da sekonder hiperparatiroidide daha sıkı uygulanmaktadır.

2.11.7. Video Yardımlı Paratiroidektomi ve Laparoskopik Girişim

Minimal İnvaziv radio-guided paratiroidektomi 1996 yılında Norman ve Chheda tarafından yapılmıştır (109). Özellikle preoperatif lokalizasyonu net olarak belirlenmiş ve tekli adenomu olan hastalarda birçok cerrahi alanında olduğu gibi paratiroid cerrahisinde de minimal invazif ameliyat yöntemleri gündemdedir. Daha önce boyun cerrahisi geçirmeyen, preoperatif görüntüleme teknikleriyle iyi lokalize edilen, küçük, tek adenomu bulunan ve birlikte tiroid hastalığı olmayan hastalar, bu teknik için en uygun hastalardır. Videoskopik paratiroidektominin komplikasyonları açık cerrahi yöntemden farklı olmamakla birlikte kozmetik sonucuda üstündür. Ancak ameliyat öncesi lokalizasyonu tam olarak yapılamamış ve multiple bez tutulumu şüphesi olan hastalarda bilateral eksplorasyon altın standart yöntemdir (73, 76).

Endoskopik paratiroidektomi ise ilk kez 1997 yılında Michael Gagner tarafından uygulanmıştır (110). Türkiye’de ise ilk kez 1999 yılında Düren ve ark. tarafından uygulanmıştır (111).

Profanter ve ark. ise, aortopulmoner pencerede bulunan mediastinal paratiroid adenomlu hastayı ameliyat ederek ilk robot yardımcı torakoskopik paratiroidektomiyi 2004 yılında bildirmişlerdir (112).

2.12. Yeni Tedavi Yaklaşımları

Paratiroid adenomlarının tedavisinde kullanılan en yeni yöntemler; “Ultrasonografik Lazer Ablasyonu” ve “Perkütan Ablasyon”dur. Ultrasonografik ilavuzluğunda perkütan interstitial lazer fotokoagülasyon (ILP) yöntemiyle hastalıklı paratiroid bezin bulunarak ablasyon yapılması, özellikle cerrahi girişimin kontrendike olduğu ve ciddi hiperkalsemiye sebep olan paratiroid adenomlarında başvurulabilecek alternatif bir tedavi metodudur (76).

Paratiroid adenomunun içerisine perkütan ya daanjiografik olarak etanol ya da D vitamini enjekte edilerek yapılan ablasyon yöntemi ise özellikle yetersizcerrahi sonrası ya da persistan hiperkalsemiyle seyreden paratiroid adenomu olgularında henüz deneme aşamasında olan yeni bir yöntemdir (56). Yu ve arkadaşları persitan sekonder hiperparatiroidi tanısı olan 11 hastayı retrospektif olarak değerlendirdiği çalışmada mikrodalga ablasyonun yararlarını raporlamışlardır (113).

Doppler USG esnasında bezde kan akımının kaybolması, enjeksiyon sonrası gelişen doku destrüksiyonunu gösterir. Paratiroide enjekte edilen etanolün çevre dokulara sızması sonucu gelişen rekürren sinir paralizi ve bez etrafında fibrozis gibi komplikasyonlardan kaçınılmalıdır.

Etanol enjeksiyonunun ve D vitamini enjeksiyonunun başarısı büyük oranda PTH değerine bağlıdır. PTH değerleri çok yüksek olanlarda başarı oranı daha azdır.

2.13. Cerrahi Komplikasyonları ve Postoperatif İzlem

Hiperparatiroidinin cerrahi tedavisinden sonra ortaya çıkabilecek en önemli komplikasyon vokal kord paralizi ve kalıcı hipoparatiroididir. Ancak deneyimli merkezlerde bu komplikasyonların oranı % 1'in altında olup, genişserilerin sunulduğu pek çok çalışmada bu ciddi komplikasyonların gelişmediğini bildirmişlerdir (13, 114, 115).

Ameliyat sonrası serum Ca^{++} 'u sık aralıklarla takip edilmelidir. Ayrıca ağız çevresinde, el ve ayak parmak uçlarında uyuşma ve karıncalanma, hiperaktif tendon refleksi, pozitif Chvostek bulgusu, karpopedal spazmlı tetani gibi klinik bulgular da hipokalsemi hakkında yol gösterici olabilir. Ameliyat esnasında çıkarılan anormal bez veya bezler dışındaki bezlerin fonksiyonu baskılanmış olduğundan, ameliyattan sonra ortaya çıkan hipoparatiroidinin düzelmesi bu bezlerin tekrar normal işlevlerini kazanmasına bağlıdır. Bu süre içinde hastalara serum Ca^{++} düzeyini 7 mg/dl'nin üzerinde tutacak şekilde kalsiyum glukonat infüzyonu başlanılmalıdır. Tedaviye ek

olarak oral yoldan kalsitriol ve kalsiyum karbonat da uygulanır. Serum Ca⁺⁺ düzeylerine göre infüzyonazaltılarak kesilir, ancak oral tedaviye serum kalsiyumu 8,5-9,0 mg/dl arasında olacak şekilde gerektiği süre boyunca devam edilir. Ağır kemik lezyonlarında (Aç Kemik Sendromu) oluşan ve yaşamı tehdit eden hipokalsemi, ameliyat sonrası geçici hipoparatiroididen çok farklıdır. Burada hem kalsiyum hem fosfor mineralizasyon işleminin parçası olarak birlikte kemiğe geçeceklerinden, serum fosforu düşük bulunmaktadır. Bu durum genellikle birkaç gün veya hafta devam eder. Sıklıkla, kalsiyum infüzyonu ve yüksek miktarda D vitamini gerektirir. Normokalsemi sağlandıktan sonra, serum kalsiyumuna 1. hafta ve 6 ile 12. aylarda bakılır, ardından yıllık takibe alınır.

Paratiroidektomi sonrası en ciddi ve erken görülen komplikasyon ise kanamadır. Çok nadir ortaya çıkar. Kanamalarda en büyük sorun hematoma trakeyaya bası yaparak solunum yollarına bası oluşturmasıdır. Hızla dekompresyon yapılması gerekmektedir.

Çok ender görülen komplikasyonlardan biri de yara yeri enfeksiyonudur. Ameliyat sırasında işlem yapılan sahanın aralıklarla izotonik ile yıkanması enfeksiyonu önlemektedir, ayrıca gerek enfeksiyonun önlenmesi, gerekse de kanamanın kontrol altına alınması açısından rutin dren kullanılmasının bir faydasının olmadığı gösterilmiştir (116).



3. AMAÇ

Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile lokalize edilemeyen PHPT olgularında, BT ve MR'ın lokalizasyona ve cerrahi kür oranlarına katkısını araştırmak. Ayrıca bu seçilmiş grupta 4B BT ve MR'ın sensitivite ve spesifitesini ortaya koymak.





4.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu Başkanlığının, 19.04.2017 tarihli, karar no:85 nolu onayı sonrası, Ocak 2007-Aralık 2016 tarihleri arasında Hastanemiz Genel Cerrahi kliniğinde PHPT tanısı ile opere edilen 321 hastadan preoperatif USG ve/veya sestamibi ile odağı lokalize edilemeyen hastalar incelendi. Klinikte ilk kez opere olacak ya da nüks/persistan PHPT olgularında teknik ya da zamanla ilgili bir sorun olmadıkça bu hasta grubunda ileri lokalizasyon çalışmalarına başvurulmaktadır. Çalışma grubunda üst inceleme olarak BTveya MR çekilen hastalar çalışma grubu olarak seçildi.

Çalışmaya alınma kriterleri:

1)Primer hiperparatiroidi tanılı hastalardan preoperatif USG ve sestamibi ile lokalize edilemeyen ve BTveya MR çekilip opere edilen hastalar

Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

1) İzlemi mümkün olmayan hastalar

2)Sekonder ve tersiyer hiperparatiroidisi olan hastalar

3) Herediter/familyal PHPT olguları

Ameliyatlar aynı cerrahi ekip sorumluluğunda gerçekleştirildi. IOPTH Immulite-2000 Intact PTH (DPC) sistemi ile merkez laboratuvar da bakıldı. Miami kriterleri kullandı. Posteksizyon 10 dk daki serum PTH değerinin %50 den fazla düşmesi biyokimyasal kür prediktörü olarak kabul edildi. Biyokimyasal kür postoperatif 1. Gün normokalsemi olarak kabul edildi. Hastalara po 1. Gün PTH bakıldı. Hastaların rutin izlemi postoperatif 1. Hafta ve 1. Ay Ca ++, P ve ALP değerleri ile po 6. Ay ve 1. Yıl Ca ++, P,ALP ve PTH değerleri ile yapıldı. İlk 6 ay içerisindeki hiperkalsemiler persistans, 6. aydan sonrakiler ise rekürrens olarak tanımlandı.

Çalışma grubundaki hastaların demografik özellikleri(yaş, cinsiyet), ek hastalıkları olup olmadığı, primer olgu ya da persistan/nüks olgu olup olmadığı, daha önce boyun operasyon öyküsü olup olmadığı, eşlik eden tiroid hastalığı/nodülleri olup olmadığı, preoperatif serum Ca⁺⁺, PTH değerleri, MR/BT ayrı ayrı ve kombine lokalizasyon başarısı, ek lokalizasyon çalışması varlığı ve natürü, operasyon tipi, peroperatif frozen oranları, İOPHT değerleri, postoperatif Ca⁺⁺ ve izlem Ca⁺⁺, PTH değerleri; cerrahi başarı; persistans/nüks oranları; MR/BT lokalizasyon çalışması-operatif lokalizasyon korelasyonu, patoloji sonuçları ve etiyoloji, hasta kayıt ve otomasyon sisteminden (PROBEL) retrospektif olarak tarandı ve incelendi.

Klinikte PHPT hastaları ameliyat endikasyonları semptomatik hastalık ve asemptomatik hastalarda ilgili dünya yönergesi esaslarına göre konulmaktadır. Preoperatif lokalizasyon çalışması olarak her hastaya rutin boyun USG ve sestamibi sintigrafisi (2014 yılından itibaren spect görüntülerle) yapılmaktadır.

Hastanede kullanılan görüntüleme yöntemlerinin özellikleri aşağıdaki gibidir;

USG inceleme Toshiba Aplio 300 marka cihazla, 6-8mHz ve 10-17 mHz frekanslı yüksek rezolusyonlu, Doppler özelliği olan lineer transducerler ile yapılmıştır. Feeding arter-polar kanlanımı göstermek için tüm olgularda renkli Doppler US özelliği kullanılmıştır. Paratiroid adenomları USG'de büyük oranda hipoekoik izlenir. Bazen lobulasyon göstermekle birlikte sonografide düzgün konturlu ve yuvarlak şekillidir. Doppler ultrasonografide besleyici arterin gösterilmesi oldukça önemlidir ve ayırt edici özelliğidir. Paratiroid adenomları polar kanlanır ve besleyici arteri lezyonun periferinde görülmektedir. Adenomların hipervasküler olduğu bilinmektedir, parankim kanlanmasının gösterilmesi tanıda doğruluğu artırır, ancak besleyici polar arterin gösterilmesi daha değerlidir. Sonografide bu bulgular tanıya yardımcıdır. Adenomlarla en çok karışan lenf nodlarının, daha füziform morfolojide oluşu, hiler yağ içermesi, hiler kanlanması gibi özelliklerinden yararlanılarak ayırt edilmeye çalışılmıştır. Ancak bu ayırım

sonografiyle her zaman mümkün değildir. Literatürde sonografinin tanısal doğruluğu %70-85 arasında değişmektedir.

Sintirafik incelemede ise Tc-99m sestamibi: 10-20 mCi, i.v enjeksiyon, erken (enjeksiyondan 15-20 dk. sonra) ve geç (enjeksiyondan 2-4 saat sonra) yüksek sayimli görüntüler alındı. Görüntüler 128 x 128 veya daha büyük matris boyutunda alındı. Yüksek çözünürlüklü paralel delikli kolimatörler kullanıldı. Anterior baş-boyun bölgesinden, mediasten içine gelecek şekilde görüntüler alındı.

2011 tarihinden itibaren tüm hastalarda spect görüntüler de kullanılmaktadır. SPECT görüntüleri ise radyoaktif madde enjeksiyonundan sonra erken (20 dk.) ve geç (120 dk.) devrelerde alındı. İki başlı gama kamera ile; her bir görüntü 20 sn. olacak şekilde, 128 x 128 matris, 180 derecede, 60-64 görüntü alındı. Paratiroid adenomlarının çoğunda erken ve geç görüntülerde radyoaktivite tutulumunda artış olmaktadır. Lezyon, erken görüntülerde genellikle gösterilebilse de ajanın tiroid bezinden hızlı atılımından dolayı geç görüntülerde daha belirgin hale gelir. Paratiroid adenomundaki uzamış radyoaktivite birikimi lezyondaki oksifil hücrelerinden zengin mitokondri varlığını gösterir (Tc-99m MIBI mitokondri içinde lokalize edilir). Tiroid adenomu veya karsinomundaki Tc-99m MIBI tutulumu yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Bazı paratiroid adenomlarında hızlı Tc-99m MIBI atılımı görülebilir ve bu durum lezyonun yalnızca erken görüntülerde gösterilebilmesine neden olur. Hızlı atılım lezyondaki az sayıda oksifil hücresi bulunması ile ilişkili olabilir. Hastanemizde erken ve geç görüntüler arasında tutulum oranına göre hiperfonksiyone paratiroid bezi lokalize edilmektedir.

Paratiroid bezin bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi 2011 yılından itibaren 4 boyutlu (4B) görüntüleme esas alınarak zamana karşı lezyonun kontrastlanma özelliğini göstermek için kurgulanmaktadır. Haziran 2016 öncesi inceleme 64 kesitli Toshiba® Aquilion cihazıyla, Haziran 2016 sonrasında ise 128 kesitli Siemens® Somatom Definition AS ile gerçekleştirilmektedir. BT incelemesi 0.625 mm kesit kalınlığı ile izo-volumetrik olarak yapılmış (kVp:120, otomatik akım

modülasyonu kullanılarak pitch:1.0), ham görüntüler üzerinden 3mm kesit kalınlıkta aksiyel, koronal ve sagittal reformatlar, görüntü arşivleme ve iletişim sistemine (PACS) gönderilmektedir. 4B BT görüntülemenin çeşitli kliniklerde farklı uygulamaları olmakla birlikte hastanemizde 4 fazdan oluşmaktadır. İlk olarak sert damak düzeyinden başlayıp sternoklaviküler ekleme kadar uzanacak şekilde kontrast öncesi imajlar elde edilmektedir. Sonrasında intravenöz yolla 5ml/sn hızla, otomatik enjektörle, 70ml 350mg iyotlu kontrast enjekte edilmiş, kontrast verilmeye başlandıktan 20sn, 40sn ve 90sn sonra 3 faz kontrastlı inceleme yapılmaktadır (1 faz pre-kontrast, 3 faz post-kontrast olmak üzere toplamda 4 faz). Kontrastlı kesitlerde görüntüleme alanı, olası ektopik paratiroid dokuyu gösterebilmesi amacıyla, kaudalde karinayı kapsayacak şekilde ayarlanmaktadır. Ayrıca mediastinel yerleşimli olgular içinde toraks BT’de incelemeye dahil edilmektedir. Adenomlar 4B BT’de hipodens, düzgün konturlu lezyonlardır. Yağ içeriği arttıkça daha hipodens izlenirler. Diğer lezyonlardan ayırt edici özelliği ise çok erken kontrastı tutup, hızlıca yıkanma göstermeleridir. Adenomlar; ortalama 25-40. saniyelerde kontrastı en fazla tuttuğu ve sonrasında yıkandığı bilinmektedir. 4B BT’de 20-40. saniyelerde erken ve yüksek kontrast tutup geç fazda (120. sn) yıkanması ile tanıya gidilmiştir.

Paratiroid bezin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) 1.5 tesla General Electric MR Optima 360 model cihazla, 3 inchlik yüzeyel koil ile gerçekleştirilmektedir. Kontrast öncesi koronal planda yağ baskısız T1 ve T2A, aksiyel planda yağ baskısız T1 ve T2A yanı sıra yağ baskılı T2A (FOV:22cm, 352x256 matriks, TE:85msn, TR:4516msn, kesit kalınlığı:4.0mm, NEX:4.0 ile 4dk 58sn) imajlar elde edilmektedir. B:500 ve b:1000 olacak şekilde aksiyel planda difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) yapılmış ve görünen difüzyon katsayısı (ADC) haritaları oluşturulmaktadır. İntravenöz 0.2ml/kg dozda gadolinyumlu kontrast enjeksiyonunu takiben damar yolundan 20ml serum fizyolojik uygulanmaktadır. Kontrast sonrası aksiyel, koronal ve sagittal planda yağ baskılı T1A görüntüleme (FOV:22cm, 320x224 matriks, TE:15msn, TR:641msn, kesit kalınlığı 4.0mm, NEX:3.0 şeklinde olup 4dk 56sn) yapılmaktadır. Adenomlar MR’ da T2A da genelde yüksek sinyallidir. T1A da yağ içeriğine göre sinyali değişmektedir.

Hipervasküler olan bu tümörler kontrastlı incelemede tıpkı BT'deki gibi erken ve yüksek kontrastlanırlar ve geç fazda yıkanma gösterirler. MR'da hastanemizde dinamik inceleme yapılmamış olup, adenomların T1A, T2A sinyali, düzgün konturlu yuvarlak morfolojisi ve yüksek düzeyde parlaklaşma özelliğinden yararlanılarak tanıya gidilmiştir.

Tüm analizler SPSS17.0 istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Nümerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk Testi ile sınıandı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde, nümerik değişkenler ortalama ve standart sapma değerleri kullanılarak betimlendi. İki bağımsız ortalamanın karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. İki bağımsız kategorik değişken arasındaki ilişki Ki-kare Testi ile araştırıldı. Uyum değerlendirmeleri için Kappa Analizinden yararlanıldı. Çalışma %95 güven düzeyinde gerçekleştirildi ($p < 0.05$ istatistiksel anlamlı farklılık kabul edildi.).



5.BULGULAR

PHPT tanısı ile opere olan 321 hastanın retrospektif olarak incelenmesi sonucu USG ve Sestamibi ile lokalize edilemeyen 55 (%17,1) hasta tespit edilmiş olup bu hastalardan 4B BT veya MR çekilen 36 (% 11.2) hasta çalışmaya dahil edildi. USG ve Sestamibi ile lokalize edilemeyen ancak BT ve MR çekilemeyen ya da internal juguler ven (IJV) taraf örnekleme yapılan ya da eşlik eden MNG nedeni ile zaten 4 bez eksplorasyonu yapılması planlanan 19 hasta ise (%5,9) çalışma dışı bırakılmıştır.

İncelenen grubun yaş ortalaması 58.9 ± 10.9 olarak hesaplandı. BT çekilen grupta ortalama yaş 61.5 ± 11.9 ve MR çekilen grupta ortalama yaş 56.5 ± 9.6 olarak hesaplandı. İki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0.222$).

Cinsiyet dağılımı, 5 (%13.9) hasta erkek ve 31 (%86.1) hasta kadın olarak belirlendi. BT çekilen grupta 2 (%11.8) hasta erkek ve 15 (%88.2) hasta kadın, MR çekilen grupta, 3 (%15.8) hasta erkek ve 16 (%84.2) hasta ise kadındı. İncelenen iki grubun cinsiyet dağılımları arasında anlamlı farklılık saptanamadı ($p>0.999$).

Hastaların demografik özellikleri tablo3'de verilmiştir.

Tablo3. Demografik özellikler

	Toplam (n=36)	BT (n=17)	MR (n=19)	p
Yaş (Ortalama±SS)	58.9±10.9	61.5±11.9	56.5±9.6	0.222
Cinsiyet (n, %)				
Erkek	5 (%13.9)	2 (%11.8)	3 (%15.8)	>0999
Kadın	31 (%86.1)	15 (%88.2)	16 (%84.2)	

Hastaların preoperatif özelliklerinde ise; MNG (multinodüler guatr), 26 (%72.2) hastada saptanırken, 10 (%27.8) hastada ise rastlanılmadı. BT çekilen grupta, 14 (%82.4) hastada MNG varken, MR çekilen grupta ise, 12 (%63.2) hastada multinodüler guatr eşlik ediyordu. İncelenen iki grupta MNG varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.274).

Hastaların 11'de (%30.6) daha önce baş-boyun operasyonuna bağlı Kocher kesi skarı mevcut idi. BT çekilen grupta, 7 (%41.2) hastada, MR çekilen grupta, 4 (%21.1) hastada Kocher kesisi vardı. İncelenen iki grupta daha önce baş-boyun operasyonuna bağlı Kocher kesi skarı varlığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.191).

Persistan HPT öyküsü, 36 hastanın 6'sında (%16.7) vardı, 30 (%83.3) hastada ise persitan hastalığı yoktu. BT çekilen grupta, 4 (%23.5) hastada, MR çekilen grupta ise, 2 (%10.5) hastada persistan PHPT mevcut idi. İncelenen iki grupta Persistan HPT varlığı açısından anlamlı farklılık saptanamadı (p=0.391).

İncelemeye dahil olan hastaların preoperatif eşlikçi bulguları tablo 4'de verilmiştir.

Tablo4. Preoperatif eşlik eden bulgular

	Toplam (n=36)	BT (n=17)	MR (n=19)	p
MNG (n, %)				
Yok	10 (%27.8)	3 (%17.6)	7 (%36.8)	0.274
Var	26 (%72.2)	14 (%82.4)	12 (%63.2)	
Kocher Kesi Skarı (n, %)				
Yok	25 (%69.4)	10 (%58.8)	15 (%78.9)	0.191
Var	11 (%30.6)	7 (%41.2)	4 (%21.1)	
Persistan (n, %)				
Yok	30 (%83.3)	13 (%76.5)	17 (%89.5)	0.391
Var	6 (%16.7)	4 (%23.5)	2 (%10.5)	

Hastaneye başvuru şikâyetleri arasında ilk sırada 12 hastada (%33,4) halsizlik, yorgunluk, baş ağrısı yakınmaları, 10 hastada ise (%27,7) kas-iskelet sistemine ait rahatsızlıklar (miyalji, kemik ağrıları vb.) vardı. PHPT'li hastaların 6 (%16,6)'sında nefrolitiazis, 26(%72,2) de tiroid nodülü ve hipertansiyon ise 18 (% 50) hastada tespit edildi. Hastaların başvuru şikâyetleri ve eşlik eden hastalıklar Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo5. Başvuru şikayetleri ve eşlik eden hastalıkları

Şikayet	n	%
Halsizlik, yorgunluk, bas ağrısı	12	% 33,4
Kas-iskelet sis.rahat.	10	% 27,7
Asemptomatik	8	% 22,3
Diğer	6	% 16,6
Ek hastalık		
Hipertansiyon	18	% 50
Nefrolitiazis	6	% 16,6
Tiroid nodülü	26	% 72,2

Hastaların Preoperatif Ca⁺⁺ ve PTH değerleri karşılaştırıldığında çalışmaya dahil edilen tüm hastaların Ca⁺⁺ ortalaması 12.4±2.1 (mg/dl) olarak hesaplandı.

BT çekilen grupta Preoperatif Ca⁺⁺ ortalaması 12.6±1.9 (mg/dl) ve MR çekilen grupta ise preoperatif Ca⁺⁺ ortalaması 12.2±2.2 (mg/dl) olarak hesaplandı. İki grubun preoperatif Ca ortalamaları arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (p=0.120).

Preoperatif PTH ortalaması tüm hastalarda 443±521 (pg/ml) olarak hesaplandı. BT çekilen grupta ortalama preoperatif PTH 549±597 (pg/ml) ve MR çekilen grupta ise 348±437 (pg/ml) olarak hesaplandı. İki grubun Preop PTH ortalamaları arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (p=0.124). Hastaların preoperatif serum Ca⁺⁺ ve PTH ortalamaları tablo 6'de belirtilmiştir.

Tablo 6. Hastaların preoperatif serum kalsiyum ve PTH değerleri (Nca⁺⁺:8,4-10,2 mg/dl, Npth: 19,8-74,9 pg/ml)

	Toplam (n=36)	BT (n=17)	MR (n=19)	p
Preop Ca(mg/dl)	12.4±2.1	12.6±1.9	12.2±2.2	0.120
Preop PTH(pg/ml)	443±521	549±597	348±437	0.124

4B BT çekilen hastalarda, 13 hastada preoperatif lokalizasyonda paratiroid dokusu lokalize edilebilir iken, 4hastada ise lokalize edilemedi. 4BBT için sensitivite %76.5 bulunurken, pozitif prediktif değer %100 ve negatif prediktif değer %0, doğruluk ise %76.5 olarak saptandı.

MR çekilen hastalara bakıldığında, 16hastada lokalizasyon sağlanırken,3hastada lokalize edilemediği görüldü. Bir hastanın patoloji incelemesinde paratiroid dokusunarastlanılmamasına rağmen postoperatif tetkiklerinde normokalsemi sağlandığı için, paratiroid dokusuna rastlanılmamasına rağmen MR'ın tarif edildiği bölgede inferior tiroid arter proksimal ligasyonu ile birlikte tek taraflı santral kompartman diseksiyonu ile operatif başarı sağlandığından, MR'ın bu hastada doğru lokalizasyon sağladığı kabul edildi. MR için sensitivite %84.2, pozitif prediktif değer %100 ve negatif prediktif değer %0, doğruluk ise %84.2 olarak saptandı.

Opere edilen 36 hastanın tümünde PHPT nedeni soliter adenom idi. 23 hastaya odaklanmış yaklaşım veya unilateral eksplorasyon uygulanırken,13 hastada bilateral eksplorasyon yapıldı ve hiperplazi saptanmadı.

Her iki görüntüleme yöntemiyle çalışmaya dahil edilen 36 hastanın 29(%80,5) hastada lokalizasyon sağlanırken, 7(19,5) hastada ise lokalizasyona katkı sağlanamadığı görüldü. 4B BT ve MR ın sensitivite ve doğruluk oranları tablo 7'de bildirilmiştir.

Tablo7.4B BT ve MR sensitivite ve doğruluk oranları

	Ameliyat Başarısı		Sensitivite %	Spesivite %	PPD %	NPD %	Doğruluk %
	Başarılı	Başarısız					
BT							
Bulgu var	13	0	76.5	-	100.0	0.0	76.5
Bulgu yok	4	0					
MR							
Bulgu var	16	0	84.2	-	100.0	0.0	84.2
Bulgu yok	3	0					

Hastaların operasyon bulgularına bakıldığında paratiroid adenomunun, 10 (%27.3) hastada mediasten, 3 (%8.3) hastada intratiroidal, 7 (%19.4) hastada retroözefageal, 4 (%11.1) hastada sol tiroid lobu inferior, 11 (%30.6) hastada sağ tiroid lobu inferior ve 1 (%2.8) hastada sol tiroid lobu superior yerleşimli olduğu görüldü.

Operasyon bulguları ile görüntüleme yöntemlerinin lokalizasyonu arasındaki ilişki incelendiğinde, ameliyatta mediastende paratiroid patolojisi saptanan 10 hastanın görüntülenmesinde, 1 hastada belirlenen lokalizasyonda saptanamazken, 9 hastada lokalizasyon mediasten olarak bildirildi. Operasyonda intratiroidal yerleşimde belirlenen toplam 3 hastanın görüntülenmesinde, 1 hastada lokalizasyon saptanamazken, 2 hastada lokalizasyon intratiroidal olarak bildirildi. Operasyonda retroözefageal yerleşimli 7 hastanın ameliyat öncesi görüntülenmesinde, 1 hastada lokalizasyon sağlanamazken, 6 hastada lokalizasyon retroözefageal olarak bildirildi. Operasyonda sol tiroid lob inferior da adenom saptanan 4 hastanın preoperatif görüntülenmesinde, 4 hastanın tamamında lokalizasyon sol tiroid lob inferior olarak bildirildi. Operasyonda sağ tiroid lob inferiorunda adenom saptanan 11 hastanın görüntülenmesinde, 4 hastada lokalizasyon saptanamazken, 7 hastada lokalizasyon sağ tiroid lob inferioru olarak bildirildi. Operasyonda sol lob tiroid superior da saptanan 1 hastanın görüntülenmesinde, lokalizasyon sol tiroid lobu superior komşuluğu olarak bildirildi. Operasyon lokalizasyonu ile görüntüleme

yöntemlerinin lokalizasyonu arasında anlamlı uyumluluk saptandı (Kappa=0.763, p<0.001). Operasyon lokalizasyonu ile görüntüleme yöntemleri arasındaki ilişki tablo 8’ de verilmiştir.

Tablo8. Operasyon lokalizasyonu ile görüntüleme yöntemleri arasındaki ilişki

	Operasyon						Kappa	p
	Mediasten	Intra tiroidal	Retro ozegeal	Sol tiroid inferior	Sag tiroid inferior	Sol tiroid superior		
Görüntüleme								
Saptanamadı	1 (%10.0)	1 (%33.3)	1 (%14.3)	0	4 (%36.6)	0		<0.001
Mediasten	9 (%90.0)	0	0	0	0	0		
Intratiroidal	0	2 (%66.7)	0	0	0	0		
Retroozefageal	0	0	6 (%85.7)	0	0	0	0.763	
Tiroid sol lobinf	0	0	0	4 (%100)	0	0		
Tiroid sağ lobu inf	0	0	0	0	7 (%63.6)	0		
Tiroid sol lobusup	0	0	0	0	0	1 (%100)		

Cerrahi başarıyı arttırmak için uygulanan intraoepatif incelemeye bakıldığında, 31 (%86.1) hastada İOPTH çalışıldı. BT çekilen grupta İOPTH 15 (%88.2) hastada çalışılırken, MR çekilen grupta ise İOPTH 16 (%84.2) hastada çalışıldığı görüldü. İncelenen iki grupta İOPTH çalışılması açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.999).

PTH düşüş yüzdesi tüm hastalarda ortalama %83.1±14.7 olarak hesaplandı. BT çekilen grupta ortalama PTH düşüş yüzdesi %86.7±8.5 ve MR çekilen grupta ortalama PTH düşüş yüzdesi %79.6±18.4 olarak hesaplandı. İki grubun PTH düşüş yüzdesi ortalamaları arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (p=0.212).

İntraoepatif tanı doğrulama yöntemi olarak; frozen, 16 (%44.4) hastada çalışıldı. BT çekilen grupta frozen, 4 (%23.5) hastada çalışıldığı görüldü. MR çekilen grupta ise 12 (%63.2)) hastada çalışıldığı görüldü. İncelenen iki grupta frozen

incelenmesi açısından anlamlı farklılık saptandı (p=0.017). İntraepratif tanı doğrulama yöntemleri tablo 9’da verilmiştir.

Tablo9. İntraepratif tanı doğrulama yöntemleri

	Toplam (n=36)	BT (n=17)	MR (n=19)	p
İOPTH (n, %)				
Çalışılmadı	5 (%13.9)	2 (%11.8)	3 (%15.8)	>0999
Çalışıldı	31 (%86.1)	15 (%88.2)	16 (%84.2)	
İOPTH Düşüş% (Ortalama±SS)	83.1±14.7	86.7±8.5	79.6±18.4	0.212
Frozen İnceleme (n, %)				
Yapılmadı	20 (%55.6)	13 (%76.5)	7 (%36.8)	0.017
Yapıldı	16 (%44.4)	4 (%23.5)	12 (%63.2)	

Operasyon yaklaşımına bakıldığında, 23 (%63.9) hastada odaklanmış yaklaşım veya UBE ve 13 (%36.1) hastada ise BBE uygulandı. BT çekilen grupta, 11 (%64.7) hastada odaklanmış yaklaşım/UBE ve 6 (%35.3) hastada ise BBE uygulanırken, MR çekilen grupta, 12 (%63.2) hastaya odaklanmış/UBE ve 7 (%36.8) hastaya ise BBE uygulandı. İncelenen iki grupta Operasyon şekli açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.923).

Hastalarda paratiroidektomi yanında tiroidektomi uygulanıp uygulanmadığına bakıldığında, 24 (%63.8) hastada sadece paratiroidektomi, 12 (%33.3) hastaya ise tiroidektomi+paratiroidektomi uygulandığı görüldü. BT çekilen grupta, 13 (%76.5) hastaya paratiroidektomi ve 4 (%23.5) hastada ise tiroidektomi+paratiroidektomi uygulandığı görüldü. MR çekilen grupta ise 11 (%57.9) hastaya sadece paratiroidektomi ve 8 (%42.1) hastaya ise paratiroidektomi ile birlikte tiroidektomi uygulandığı görüldü. İncelenen iki grupta cerrahi genişlik açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.238).

Hastaların 6'sına (MNG ya da İİAB'de kuşkuolu sitoloji olması nedeni ile) bilateral total tiroidektomi uygulanırken, 6 hastaya ise tiroid lobektomi uygulandı.

USG/Sintigrafi odak saptanamayan 36 hastanın 23 (%63,9)'üne odaklanmış yaklaşım/UBE başarı ile uygulandığı görüldü. Hastaların operatif bulguları tablo 10'da verilmiştir.

Tablo10. Operatif bulgular

	Toplam (n=36)	BT (n=17)	MR (n=19)	p
Op şekli				
Unilateral	23 (%63.9)	11 (%64.7)	12 (%63.2)	0.923
Bilateral	13 (%36.1)	6 (%35.3)	7 (%36.8)	
Çıkarılan doku				
Paratiroid	24 (%66.7)	13 (%76.5)	11 (%57.9)	0.238
Tiroid+Paratiroid	12 (%33.3)	4 (%23.5)	8 (%42.1)	

Patoloji incelemesinde, 1 (%2.8) hastada paratiroid dokusu saptanmaz iken, 34 (%94,4) hastada adenom ve 1 (%2.8) hastada karsinom tespit edildi. BT çekilen grupta, 17(%100) hastada adenom ve MR çekilen grupta ise, 1 (%5.3) hastada paratiroid dokusu yok, 17 (%89,4) hastada adenom ve 1 (%5.3) hastada karsinom saptandı. Patoloji bulguları tablo 11'de verilmiştir.

Tablo11. Patoloji bulguları

	Toplam (n=36)	BT (n=17)	MR (n=19)	p
Patoloji				
Paratiroid dokusu yok	1 (%2.8)	0 (%0)	1 (%5.3)	>0999
Adenom	34 (%94,4)	17(%100)	17 (%89,4)	
Karsinom	1 (%2.8)	0 (%0)	1 (%5.3)	

Patoloji incelemesinde, çıkarılan paratiroid dokularının boyutları ortalama 22.6 ± 12.5 mm olarak ölçüldü. BT çekilen grupta ortalama 23.2 ± 14.4 mm ve MR çekilen grupta ortalama 21.8 ± 10.6 mm olarak bulundu. İki grubun patoloji incelemesinde boyut ortalamaları arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0.987$).

Çıkarılan paratiroid dokularının ağırlığı ortalama 2.5 ± 3.1 gr olarak bulundu. BT çekilen grupta ortalama ağırlık 2.7 ± 3.2 gr ve MR çekilen grupta ortalama ağırlık 2.2 ± 3.0 gr olarak bulundu. İki grubun ağırlık ortalamaları arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0.561$). Çıkarılan dokuların boyutu ile ağırlık özellikleri tablo 12'de verilmiştir.

Tablo12. Çıkarılan paratiroid dokuların boyut ve ağırlık özellikleri

	Toplam (n=36) Ortalama \pm SS	BT (n=17) Ortalama \pm SS	MR (n=19) Ortalama \pm SS	p
Paratiroid boyut (mm)	22.6 ± 12.5	23.2 ± 14.4	21.8 ± 10.6	0.987
Paratiroid ağırlık (gr)	2.5 ± 3.1	2.7 ± 3.2	2.2 ± 3.0	0.561

Postoperatif 1. gün sabahı hastalarda Ca^{++} , ortalama 9.2 ± 1.0 (mg/dl) olarak hesaplandı. BT çekilen grupta ortalama postoperatif Ca^{++} 9.2 ± 0.8 (mg/dl) ve MR çekilen grupta Ca^{++} 9.1 ± 1.1 (mg/dl) olarak hesaplandı. İki grubun postoperatif Ca^{++} ortalamaları arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0.600$).

1.hafta bakılan Ca^{++} 9.0 ± 1.0 (mg/dl) olarak bulundu. BT çekilen grupta, Ca^{++} 8.9 ± 0.8 (mg/dl) ve MR çekilen grupta Ca^{++} 8.9 ± 1.0 (mg/dl) olarak bulundu. İki grubun 1.hafta Ca^{++} ortalamaları arasında istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0.937$). Postoperatif serum kalsiyum ve PTH ortalamaları tablo 13'de verilmiştir.

Tablo13. Hastaların postoperatif 1. Gün ve 1. Hafta serum kalsiyum değerleri (N Ca⁺⁺:8,4-10,2 mg/dl)

	Toplam (n=36)	BT (n=17)	MR (n=19)	p
Postop Ca mg/dl	9.2±1.0	9.2±0.8	9.1±1.1	0.600
1.hafta Ca mg/dl	9.0±1.0	8.9±0.8	8.9±1.0	0.937

Ayrıca USG,sintigrafi, BT ve MR çekilmesine rağmen preop lokalizasyon sağlanmayan 2 hastadan bir tanesine IJV (internal juguler ven) taraf örnekleme diğerine ise selektif venöz örnekleme yapılmıştır.

Operasyon başarısına bakıldığında postoperatif biyokimyasal kürün 36 hastanın tamamamında sağlandığı görüldü(başarı oranı: %100). Sadece 3 hastada (preop ca düzeyi >13 olan) operasyon sonrası normokalsemi p.o 3. gün sağlandı.

Ortalama 34 aylık izlemde bu olgularda nüks ya da persitan hastalık saptanmadı (en az 1 yıl, en uzun 9 yıl)

Hastalarda postoperatif dönemde ses kısıklığı, hipoparatiroidi, kanama ve enfeksiyon gibi postoepratif komplikasyona rastlanılmadı.

USG ve Sestamibi ile lokalize edilemeyen ve ileri görüntüleme olmaksızın opere edilen 19 hastanın ise 17 tanesinde cerrahi başarı sağlanmış olup, 2 tane hastada persistans saptanması üzerine hastalar tekrar opere edilmiş olup,bir hasta dış merkezde opere olup adenom BT'de ön mediastende saptanmış ve servikal yolla eksize edilmiş, diğer hasta ise kliniğimizde yeniden opere edildiğinde sağ klavikula altında retroözefageal bölgede tespit edilmiştir. Bu gruptaki cerrahi başarı oranı %89,4 olarak tespit edilmiş olup ileri görüntüleme yöntemine göre daha düşüktür (Tablo 14).

Tablo 14.İleri görüntüleme yapılan ve yapılmayan hastalardaki ilk operasyon sonrası operatif başarı.

	n	Biyokimyasal kür (n)	Biyokimyasal kür (%)
BT/MR	36	36	%100
İleri görüntüleme yapılmayan	19	17	%89.4

6.TARTIŞMA

PHPT; paratiroid bezlerinden otonom olarak gereğinden fazla parathormon salgılanması sonucunda gelişen bir hastalıktır. PHPT üçüncü en sık endokrin hastalık olup ayaktan hiperkalseminin en sık nedenidir (117). Primer hiperparatiroidide değişik sistem ve organları ilgilendiren çeşitli bulgular ortaya çıkabilir. Otomatik kan analizörlerinin icadı ve yaygın kullanımı ile, günümüzde çoğunluğu minimal semptomatik ya da asemptomatik olan birçok hastaya diğer amaçlarla yapılan rutin kan testleri aracılığıyla tanı koyulabilmektedir.

Hastalık tüm yaşlarda saptanabilmesine karşın en sık post menopozal kadınlarda ve 6. dekatta rastlanmaktadır. Kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha fazla görülmektedir. Bizim çalışmamızdaki medyan yaş grubu toplum ortalamasıyla eş değer şekilde 58,9 dur.

PHPT'den şüphelenildiğinde ya da hiperkalsemi belirlendiğinde, biyokimyasal doğrulama gereklidir. Hiperkalseminin ayırıcı tanısı oldukça geniştir. Hiperkalseminin hospitalize hastalarda en yaygın nedeni malignensi iken, ayaktan hastalardaki en yaygın nedeni ise PHPT (118). PHPT tanısı; sekonder HPT'nin yaygın nedenleri dışlanarak, yüksek serum kalsiyum seviyesine eşlik eden uygunsuz intakt PTH yüksekliği ile doğrulanır (119).

Persistan ve rekürren hiperparatiroidizm olgularında daha önceki baş-boyun operasyonlarına ait skar dokusu ve normal doku planlarının bozulması, hem bu ameliyatların başarı oranını azalttığı, hem de morbiditeyi arttırdığı görülmüştür. Bu nedenle reoperatif hiperparatiroidizm cerrahisinde hiperkalsemiye neden olan bez ya da bezlerin lokalizasyonun saptanmasında; USG, sintigrafi, BT, MR gibi non-invaziv görüntüleme yöntemleri ve invaziv bir yöntem olan venöz örnekleme yapılmasının mutlaka gerekliliği konusunda literatürde fikir birliği mevcuttur (120, 121).

Çalışmaya dahil olan hastaların 11'i (%30.6), daha önce tiroid ya da paratiroid cerrahi öyküsü mevcut olup, 6 (%16.7) hasta ise nüks/persistan hiperparatiroidi nedeni ile opere olan hastalar idi. Bu hastaların tamamına USG ve sintgrafi uygulanmış olup odak saptanamayan bu olgulara ayrıca BT veya MR ile birlikte lokalizasyonu tespit edilmeye çalışılmış, odak tespit edilemeyen 7 hastadaniki hastadan birinevenöz örnekleme, diğer hastaya ise taraf örnekleme yapılarak, preoperatif taraf lokalizasyonubelirlenmeye çalışılmıştır.

Başarılı cerrahi girişimin sağladığı yüksek kür oranı ve günümüzde minimal invaziv paratiroid cerrahi tekniklerinin gelişmesi ile cerrahi öncesinde hastalığa neden olan bezin yerleşiminin doğru saptanması arasındaki doğrusal ilişki, görüntüleme tekniklerini de oldukça önemli hale getirmektedir.

Yüksek rezolusyonlu USG ve sestamibi paratiroid adenomlarını lokalize etmek için en çok kullanılan tanı yöntemlerdir (122).

Değişik yazarlar USG'nin paratiroid adenomlarını saptamadaki duyarlılığını %55-83 arasında bildirmiştir. Avantajları ucuz, uygulama süresi kısa, sık tekrarlanabilir ve radyasyon maruziyeti olmayan bir yöntem olmasıdır. Dezavantajları ise; tanısal doğruluğu kullanıcıya bağımlı, hiperplazi-adenom ayırımı yapmakta yetersizlik, atipik lokalizasyonda başarısızlık (retroözefageal, intratiroidal, mediastinal...), geçirilmiş tiroid – paratiroid cerrahi öyküsü, multinodüler guatr varlığı, vücut kitle indeksi yüksek olan hastalarda duyarlılığın düşük olmasıdır.

USG ile yalancı pozitif veya negatif sonografik bulgular; tiroid nodüllerine, belirgin kan damarlarına, servikal lenf nodlarına, özefagus ve musculus longus colli kasına bağlı olabilir (65). Tiroid bezi anormalilerinin varlığında USG'nin anormal paratiroid bezlerini tanıma duyarlılığı % 47 ile % 84 aralığında değişmektedir (123, 124, 125). USG'nin sensitivitesi, persistan veya tekrarlayan hiperparatiroidizmli hastalarda da azalmaktadır, duyarlılık% 36 ile % 63 arasında bildirilmektedir (120,

126). Ayrıca USG'nin duyarlılığı özellikle mediastende sınırlıdır. Bu bölgede, duyarlılığı %29'dan azdır (127).

Çalışmaya dahil edilen 36 hastanın 26 (%72.2)'sında multinodüler guatr eşlik etmekte ve 11 (%30.6) hastada daha önce tiroid-paratiroid cerrahi öyküsü bulunmaktaydı. Bu grup hastada ultrasonografinin başarısızlık nedenleri arasında 10 hastada hiperfonksiyone paratiroid dokusunun mediasten'de, 3 hastada intratiroidal ve 9 hastada ise retroözefageal yerleşimli olması sayılabilir. Ayrıca 3 hastada da oldukça küçük boyutlu hiperfonksiyone paratiroid dokusu USG'de tanı koyulamamasının nedenlerinden sayılabilir. Hastanemizde hiperparatiroidi hastalarına yapılan USG bu alanda 20 yıllık deneyimi olan radyologlar tarafından yapılmış olup, USG'de saptanmayan hastalarda ileri görüntüleme yöntemlerine bu nedenle başvurulmuştur.

Tc99m –Sestamibi SS'nin patolojik PT bezlerinin lokalizasyon tayinindeki duyarlılığı %68-93 arasında değişmektedir (128,129). Elde edilen sonucun doğruluğu uygulayıcının deneyimi ve enstitüye bağımlıdır. Yalancı pozitif sonuçlar sestamibiye affinitesi olan tiroid nodülleri nedeniyle ve yalancı negatif sonuçlar da kistik paratiroid adenomları nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bundan dolayı sestamibi sintigrafileri ultrason ile kombine edilerek kullanılır. Arıcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, eğer USG ve sestamibinin aynı görüntünün adenom olduğu üzerinde anlaşıldığında, duyarlılığın % 96'ya ulaştığı gösterildi (128).

MNG varlığı sestamibi sintigrafisi duyarlılığını en fazla düşüren nedenlerden olup, bu grupta duyarlılık oranı azalmakla birlikte yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır (130, 131, 132). Hiperplastik nodüller, kronik tiroidit, Hurthle hücre lezyonları ve adenomlar gibi tiroid patolojileri, Sestamibi'nin alımını ve retansiyonunu artırarak yanlış pozitif sonuçlara yol açabildiği gibi, paratiroid'de yüksek yıkınma ise yanlış negatif bulgulara neden olabilir (130).

Multipl bez hastalığı, eşlik eden tiroidnodülleri, adenomun metabolik aktivitesinin düşük olması, nekrotik ve kistik alanlar içermesi, 1 cm'den küçük olması, Sestamibi'nin başarısını anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir (133).

Serideki hastalarda sintigrafinin başarısız olması nedenleri arasında; deneyimin yanısıra 36 hastanın 26 (%72.2)'da multinodüler guatr eşlik etmesi ve 3 hastada ise çıkarılan paratiroid dokusunun kistik özellikte olması neden olmuştur. Negatif sintigrafik sonuçların daha çok eşlik eden tiroid nodül varlığı ve paratiroidin kistik vasıfta olmasına bağlı olduğunu söylemek uygun olacaktır.

Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) eklenmesinin, paratiroid sintigrafisinin duyarlılığını ve özgüllüğünü arttırdığı gösterilmiş ve büyümüş bezlerin daha iyi lokalizasyonu sağlanmıştır. Sestamibi ile birlikte SPECT'in uygulanması ise derin paratrakeal, paraözefageal ve mediastinal yerleşimli adenomların saptanması açısından yararlıdır. Özellikle adenomun ön ya da arka mediastende yerleşmiş olduğunu ayırt edebilmektedir.

Preoperatif lokalizasyon yöntemleri ile PHPT tanılı hastaların operatif ve postoperatif komplikasyon ve maliyet oranları azalmaktadır. 4 boyutlu BT, PHPT tanılı hastalarda preoperatif lokalizasyonu saptamada gelişmekte olan güçlü bir noninvaziv yöntemdir. USG ve sintigrafi ile tespit edilemeyen paratiroid adenomu olan hastalarda giderek önemli hale gelmektedir (134).

4 boyutlu BT'nin hiperparatiroidi hastalarının ameliyat öncesi lokalizasyon çalışmalarında adenomu tespit etme başarısı %73 ile %93 arasında değişmektedir, (135). Negatif sestamibi olan ve BT çekilmiş 63 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastalıklı bezin tam yerini belirlemede sensitivitesinin % 66, spesifitesinin ise % 89 olduğu gözlemlendi (136). Bizim çalışmamızda ise BT sensitivitesi %76.5 idi. Saptamadaki başarısızlık, diğer görüntüleme yöntemlerinde olduğu gibi öncelikle deneyimli radyolog farkından kaynaklanmaktadır.

MR ile yapılmış çalışmalarda da yöntemin sensitivitesi hakkında %36-88 arasında değişen oranlar bildirilirken, spesifitesinin ise düşük olduğu vurgulanmaktadır (137, 138). Ektopik, özellikle de mediastinal yerleşimli lezyonlar içinse kontrastlı, yağ baskılı MR sekansların yüksek doğrulukla lezyonu tespit edebildiği bildirilmiştir (139).

Çalışmamızda MR'ın sensitivitesi %84.2 ve doğruluk oranı ise %84.2 olarak saptandı. MR'ın başarısızlık oranı ise radyolog deneyimine, ektopik yerleşimli paratiroid adenomlarına bağlı olduğu görülmüştür.

Preoperatif lokalizasyon yöntemlerinin kullanılmadığı 1970'li yıllarda paratiroid cerrahisinde başarı % 90 civarında iken, USG, Sestamibi, BT ve MR gibi tekniklerin yaygın olarak kullanıldığı günümüzde bu oran ancak % 95-96'lar düzeyine çıkabilmiştir (140, 141).

Görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile birlikte, bilateral boyun eksplorasyonu yerini unilateral eksplorasyona bırakmış olup, böylece ortaya daha az doku travması ile birlikte komplikasyon oranının düşmesi, hastanede kalış süresinin kısalması ile birlikte maliyet oranının azalmasına imkan sağlamıştır.

PHPT'li hastalarda bilateral boyun eksplorasyonu (BBE) ile yapılan paratiroidektomi, deneyimli ellerde %95-99 başarı oranına sahip altın standart tedavi yöntemidir (10, 11, 13). BBE'nin temelini oluşturan düşünce tüm PT bezlerinin identifikasyonu ve buna paralel çift adenom, çoklu bez hastalığı gibi durumları saptayıp, rekürrens oranlarını minimuma indirmektir. Fakat çoklu bez hastalığı, BBE ile her ne kadar iyi tanımlansa da, PHPT'li hastaların küçük bir kısmını oluşturduğundan daha az hasta grubu bu teknikten faydalanmaktadır.

Klasik BBE ile paratiroidektomi halen altın standart olarak konumunu korurken, bu yaklaşımın olası komplikasyonlarından dolayı tek taraflı yaklaşıma tercih eden kesimin sayısı ise giderek artmaktadır (142).

Mihai ve ark. BBE'da, patolojik olmayan PT bezlerinin ve her iki rekürren laringeal sinirin UBE'a nazaran daha fazla oranda hasara maruz kaldığını, buna bağlı olarak bu hastalarda kalıcı hipoparatiroidi ve ses kısıklığı riskinin yüksek oranda görüldüğünü gösterdiler (143).

BBE planlanan hastalarda rutin olarak ameliyat öncesi lokalizasyon çalışmalarının yapılmaması, bazen ektopik yerleşimli adenomların, aşırı fonksiyon gösteren PT bezlerinin gözden kaçmasına sebebiyet vermektedir.

UBE ilk kez Roth ve ark. tarafından yapıldı. Onlar çalışmalarına dahil olan 371 hastanın 246'na iki taraflı, 125'ne UBE yaptılar. BBE yapılan 246 hastanın 229'da (%93,1) başarı saptanırken, UBE yapılan 125 hastanın 124'de (%99,2) işlem başarılıydı (144).

Çalışmamızda, görüntüleme negatif grupta direk BBE yapılabilecekken ileri görüntüleme yöntemlerinin seçilmesinin nedeni, bu olguların USG'nin bu konuda son derece deneyimli radyologlar tarafından yapıp görülememesi ve görüntüleme negatif olan hastaların bir kısmının persistan/nüks olgu olmasıdır. İleri görüntüleme yöntemlerinin maliyet etkinliği tartışılabilir ancak serinin bütününe bakıldığında deneyimli cerrah ve ileri görüntüleme yöntemlerinin katkısı ile %100 cerrahi kür sağlandığı görülmektedir. Ayrıca olguların %63'de odaklanmış yaklaşım mümkün olmuştur. Olgularda 3 (%8,3) hastada postop geçici hipokalsemi dışında, vokal kord paralizisi, kanama, yara yeri enfeksiyonu gibi komplikasyonlara rastlanılmadı.

Ayrıca, preoperatif lokalizasyon çalışmalarında lezyonun doğru tespit edilmesi ile birlikte 23 (%63.9) hastaya UBE uygulandı, 13 (%36.1) hastaya ise BBE uygulandı. Preoperatif görüntüleme yöntemleri ile tespit edilemeyen 7 hastadan 2'sine BBE uygulanırken, diğer 5 hastada ise operasyonda çıkarılan şüpheli hiperfonksiyone paratiroid dokusundan sonra İOPTH da anlamlı düşüş olması üzerine diğer tarafa eksplorasyona gerek görülmediği için UBE uygulandı.

Çalışmamızdaki hastaların 11’de (%30.6) daha önce operasyon öyküsü olup, bunların 8 (%72,8) tanesine UBE, 3 (%27,2) tanesine ise BBE uygulandı. Ayrıca bu hastaların preopratif görüntülme yöntemleri ile 9 (%81,9) tanesinde lokalizasyon sağlanmış olup sadece 2 (%18,1) tanesinde lokalizasyon ile tespit edilemediği görüldü. Buradada görüldüğü gibi özellikle reoperatif cerrahilerde ya da daha önce boyun operasyon öyküsü olan hastalarda USG ve sintigrafi ile tespit edilemeyen olgularda, BT ve MR ile preopratif lokalizasyon tespitindeki artış ile hastalara UBE uygulanmış ve böylece rekürren sinir yaralanması ve kalıcı hipotiroidi riskini azalttığı gibi ameliyat süresinde kısılma, hastane kalış süresinde kısılma ile birlikte maliyet oranlarının da azaldığı görülmüştür.

PHPT’li hastalarda ameliyat öncesi paratiroid lokalizasyon çalışmaları yanında, ameliyat sırasında İOPTH ölçümü bakılarak yapılan tek taraflı boyun eksplorasyonu sonrası yüksek başarı oranlarına ulaşılmıştır (145).

Endokrin cerrahlarının birçoğu MİP planlanan hastalarda operasyon riskini azaltmak, çıkartılan bezlerin patolojik olup olmadığını anlamak, aşırı fonksiyon gösteren bezleri saptayarak çoklu bez hastalığını tanımlamak ve böylece ameliyatın başarı oranını yükselterek reoperasyon riskini minimize etmek için intraoperatif tanı doğrulama yöntemlerinin de (boyalı madde enjeksiyonu, intraoperatif hızlı PTH tayini, gama prob uygulanması, frozen incelemesi gibi) yapılması gerektiğini vurgulamaktadır (146, 147).

Ancak bazı araştırmacılar intraoperatif tanı doğrulama yöntemleri kullanmadan da MİP’in yüksek başarı ile yapılabilirliğini gösterdiler. MİP yapılan 45 hastalıklı bir çalışmada, intraoperatif tanı doğrulama yöntemleri kullanmadan ameliyatın başarı oranlarının %91,7 saptanmıştır (148).

Çalışmamızda 31 (%86.1) hastaya İOPTH çalışılmış olup 5 hastada ise çalışılmamıştır (Çalışılmayan hastalar, hastanemizde İOPTH ölçümü belirli saatlerde yapılmakta olup, uzayan ameliyatlarda çalışılmamasına bağlı olarak

yapılamamıştır). İOPTH bakılan grupta 30 hastada %50 ve üzerinde düşüş sağlanan hasta sayısı 30 (%96.8) olup 1 hastada anlamlı düşüş sağlanamamıştır. Düşüş saptanmayan hastaya yapılan frozen incelenmesinde paratiroid dokusu gözlenmesi üzerine operasyon sonlandırılmış ve hastadan alınan post operatif serum kalsiyum seyivesinde anlamlı düşüş sağlanması üzerine hasta şifa ile taburcu edilmiştir. Ayrıca operasyon başarısını artırmak amacı ile 16 (%44.4) hastada da frozen çalışılmıştır.

Primer hiperparatiroidinin en sık nedeni paratiroid adenomlarıdır(%90). Bez hiperplazisi(%8) ve paratiroid karsinomu(%1) ise diğer nedenlerdir (33). Çalışmamızda hastaların patoloji oranları incelendiğinde ise 34 (%94,4) adenom, 1 (%2.8) hastada kanser saptanmış olup, 1 (%2.8) hastada paratiroid dokusuna rastlanılmamıştır. Paratiroid dokusu rastlanılmayan 1 hastaya ameliyatta; paratiroid adenomunun tespiti ve eksizyonu için inferior tiroid arter proksimal ligasyonu ile birlikte tek taraflı santral kompartman diseksiyonu uygulandı. Post operatif takiplerinde ise hastada normokalsemi sağlanmış uzun dönem takiplerinde de normokalsemi devam etmiş olup operasyon başarılı kabul edilmiştir. Bu olguların tamamında adenom saptanmış olup hiperplazi saptanmadı. Olgular sporadik olgular olup familial olgu yoktur. PHPT’de %90-92,5 neden tek adenomdur. Odaklanmış tek taraflı cerrahi yaklaşımın limitasyonu, multiglandüler hastalığın tanısında muhtemel bir başarısızlıktır. Multigland hastalığın erken dönemde atlanma olasılığı mevcuttur. Ancak multiglandüler hastalığa bağlı başarısızlık,operatif yaklaşımın bir sonucu olup, odaklanmış yaklaşım tercih edilen hastaların uzun süre izlenmesi gerekir (149).

Mariette ve arkadaşları başarısız paratiroid cerrahilerinin %75’inin sebebinin ektopik yerleşim olduğunu bildirmişler. Bunlar %45 intratimik, %12,5 intratiroidal, %7,5 retroesofageal, %7,5 karotis kılıfı içerisinde, %5 intratirotrakeal ve %5 mediastinal olarak sıralanmıştır (150).

Çalışmaya dahil olan hastaların BT ya da MR da saptanıldığı lokalizasyonlara bakıldığında olduguların 9 tanesinin mediastinal, 2 tanesinin intratiroidal ve 6 tanesinin ise retroözefageal yerleşimli olduğu görülmüştür. USG ve sintigrafide lokalize edilememesinin nedenleri olarak atipik yerleşim yeri özelliklerinden olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda operasyon bulgusu ile görüntüleme lokalizasyonu arasında anlamlı uyumluluk saptandı. Preoperatif görüntüleme yöntemleri ile paratiroid patolojisi yerleşimi tespit edilemeyen 7 hastaya bakıldığında, bunların 4 tanesinin sağ tiroid lobu inferioru, 1 tanesinin mediastinal, 1 tanesinin retroözefageal ve diğerinin intratiroidal yerleşimli olduğu görülmüş, ayrıca, tespit edilemeyen bu 7 hastanın 4 tanesinde MNG, 2 tanesinde ise daha önce baş-boyun ameliyat öyküsü mevcut idi.

Hastaların post operatif 1. gün ve 1. haftada alınan serum Ca⁺⁺ değerlerinde normokalseminin sağlandığı görülmüş olup ayrıca uzun dönem takiplerinde normokalsemi ile birlikte hasta şikayetlerinin geçtiği görülmüş olup, incelemeye dahil edilen 36 hastada %100 cerrahi başarı sağlanmıştır.

Sonuç olarak, BT ve MR'ın limitasyonlarına bakıldığında, en büyük etkenin uzman radyolog deneyimine bağlı olduğu görülmekle birlikte, sestamibi ve USG ile başarı oranı düşük olan MNG ve geçirilmiş baş-boyun cerrahisi olan olgularda, patolojik paratiroid lokalizasyonunun BT yada MR ile yüksek oranda tespit edilebildiği görülmüştür.



7. SONUÇ

USG ve sestamibi ile görüntülenemeyen primer hiperparatiroidi hastalarında 4B BT ve MR ile preoperatif lokalizasyon, hastaların büyük çoğunluğunda (%80.5) sağlandı. Bu grup hastada odaklanmış yaklaşım ile paratiroidektomi 23(% 63) hastaya minimal doku diseksiyonu ile başarılı ve komplikasyonsuz şekilde uygulanabildi. USG/sestamibi negatif grupta yapılan BT-MR görüntüleme ve deneyimli cerrahi ekip ile tüm hastalarda (%100) biyokimyasal kür sağlandı. USG/sestamibi negatif grupta ve BT-MR görüntüleme yapılmayan grupta cerrahi başarı oranı ve biyokimyasal kür daha düşük bir oran olan %89.4 hastada sağlandı. Persistan olguların önüne geçilmesi ve daha yüksek cerrahi başarı oranı için, USG ve sestamibi ile görüntülenemeyen PHPT hastalarında indeks operasyon öncesi 4BBT ya da kontrastlı MR ile boyun ve mediasteninin, deneyimli radyoloji ekibi ile değerlendirilmesinin uygun olacağı sonucuna varıldı.



8.ÖZET

Giriş: Primer hiperparatiroidizm; paratiroid bezlerinden otonom olarak gereğinden fazla parathormon (PTH) salgılanması sonucunda gelişen bir hastalıktır. PHPT üçüncü en sık endokrin hastalık olup ayaktan başvuruda hiperkalseminin en sık nedenidir. Tedavisi cerrahi olup, gelişmekte olan preoperatif görüntüleme yöntemleri ile, lezyonun lokalizasyonu sağlaması ile birlikte ameliyatın başarıları artmakta ve komplikasyon oranları ise azalmaktadır.

Amaç: Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile lokalize edilemeyen PHPT olguların da BT ve MR'ın lokalizasyona katkısını araştırmak.

Metod: Bu çalışmaya İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu Başkanlığının, 19.04.2017 tarihli, karar no:85 nolu onayı sonrası, Ocak 2007-Aralık 2016 tarihleri arasında Hastanemiz Genel Cerrahi kliniğinde PHPT tanısı ile opere edilen 321 hastadan preoperatif lezyonu USG ve/veya sintigrafi ile lokalize edilemeyen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya USG ve sintigrafi ile tespit edilemeyen, ileri lokalizasyon yöntemi olarak BT ya da MR çekilen 36 hasta incelemeye dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, preoperatif eşlik eden bulguları, hastaneye başvuru şikayetleri, preoperatif ve post operatif serum Ca⁺⁺ ve PTH değerleri, BT ve MR'ın sensitivite ve doğruluk oranları ile birlikte, cerrahi başarıyı arttırmak için kullanılan intraoperatif tanı doğrulama yöntemleri incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda USG ve sintigrafi ile tespit edilemeyen hastardan BT çekilen 17 hasta, MR çekilen 19 hasta mevcut idi. Medyan yaş ortalamamız 58.9'di. Çalışmaya dahil edilen hastaların en sık başvuru şikayeti; halsizlik, yorgunluk, baş ağrısı idi. Opere edilen hastaların 26 (%72.2)'da multinodüler guatr, 11 (%30.6)'de daha önce baş-boyun operasyonuna bağlı Kocher kesi skarı ve 6 (%16.7) hasta ise daha önce primer hiperparatiroidi nedeni ile opere olup cerrahi başarı sağlanamayan persistan hastalık öyküsü olan hastalardı. Hastaların preoperatif

ve postoperatif serum Ca++ ve PTH değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. BT'nin sensitivitesi %76.5 doğruluk oranı %76.5 olarak, MR'ın sensitivitesi %84.2, doğruluk oranı %84.2 olarak saptandı. Operasyon bulgusu ile görüntüleme yöntemlerinin lokalizasyonu arasında anlamlı uyumluluk saptandı. Operasyon yaklaşımına bakıldığında, 23 (%63.9) hastada odaklanmış yaklaşım veya UBE ve 13 (%36.1) hastada ise BBE uygulandı. Patoloji incelemesine bakıldığında, 1 (%2.8) hastada paratiroid dokusu saptanmaz iken, 34 (%94,4) hastada adenom ve 1 (%2.8) hastada karsinom olarak tespit edildi. Operasyon başarısına bakıldığında postoperatif biyokimyasal kür 36 hastanın tamamamında sağlandığı görüldü (başarı oranı:%100). Ortalama 34 aylık izlemde bu olgularda nüks ya da persitan hastalık saptanmadı.

Sonuç: USG ve sestamibi ile görüntülenemeyen primer hiperparatiroidi hastalarında 4B BT ve MR ile preop lokalizasyon ile tespit edilmesi hastalara MİP imkanın yanısıra, Unilateral ekplorasyon ile hastaya minimal doku harabiyeti ve komplikasyon oranında azalmaya katkı sağladığı görülmüştür. USG ve sestamibi ile görüntülenemeyen PHPT hastalarında, persistans olguların önüne geçilmesi ve daha yüksek cerrahi başarı oranı için; indeks operasyon öncesi, boyun ve mediasteninin 4B BT ve kontrastlı MRI görüntülenmesi ve deneyimli radyoloji ekibi tarafından yorumlanmasının uygun olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Primer hiperparatiroidi (PHPT), Lokalizasyon yöntemleri, 4B BT ve MR

9. SUMMARY

Primary hyperparathyroidism (PHPT) occurs as a result of hypersecretion of parathormone (PTH) autonomously from the parathyroid glands. PHPT is the third most common endocrine disorder and the most common cause of hypercalcemia in the outpatient application. The definitive treatment is surgery and as the localization of the lesion is detected via developing preoperative imaging methods, the success of the operation increase and the complication rates decrease.

The aim of the study is to evaluate the effectiveness of CT and MR in localization in cases of PHPT that can not be localized by conventional imaging methods.

The study was carried out with retrospective analysis of files of 321 patients operated with the diagnosis of PHPT in General Surgery Clinic between January 2007 and December 2016 after the approval of the Chairman of Ethics Committee of Atatürk Training and Research Hospital of İzmir Kâtip Çelebi University, dated 19.04.2017, decision no: 85. Thirty-six patients, whose lesions could not be detected by USG and scintigraphy, and performed CT or MR as an advanced localization method, were included in the study. The demographic characteristics, preoperative co-morbid findings, patient complaints, preoperative and postoperative serum Ca⁺⁺ and PTH values, sensitivity and accuracy rates of CT and MR of 36 patients, and intraoperative confirming methods performed to improve surgical success were evaluated.

In the group of patients whose lesion could not be localized by preoperative USG and scintigraphy, 17 patients which were performed CT and 19 patients were performed MR were included into the study. Median age was 58.9. The most common complaints of the patients were fatigue and headache. Multinodular goiter in 26 (72.2%) patients, Kocher incision scar due to head and neck surgery in 11 (30.6%) and history of persistent disease was present in 6 (16.7%) patients. There

was no statistically significant difference between preoperative and postoperative serum Ca ++ and PTH values of the patients. The sensitivity of CT was 76.5% and the accuracy was 76.5%. The sensitivity of MR was 84.2% and the accuracy was 84.2%. Significant correspondence was found between the intraoperative localization and the preoperative localization by imaging modalities. Focused approach or unilateral neck exploration (UNE) was performed in 23 (63.9%) patients and bilateral neck exploration (BNE) in 13 (36.1%) patients. According to the pathologic examination, 1 (2.8%) patients had no parathyroid tissue, while 34 (94.4%) patients had adenomas and 1 (2.8%) patient had carcinoma. When the success of operation was evaluated, it was found that postoperative biochemical cure was achieved in 36 of 36 patients (success rate: 100%). At a mean follow-up of 34 months, no recurrence and persistent disease was detected.

When lesions can not be detected with USG and sestamibi in patients with primary hyperparathyroidism, detecting localization of parathyroid lesions with 4D CT and MR make unipolar exploration as well as MIP possible; and also it prevents tissue damage and thus contributing to decrease of complication rates. For PHPT patients whose lesion can not be detected by USG and sestamibi, to avoid persistent cases and have higher surgical success rate, it was concluded appropriate that imaging of the neck and mediastinum by 4D CT and contrast MR and interpretation of imaging by the experienced radiologists.

Key words: Primer hyperparathyroidism (PHPT), Localization methods, 4D CT and MR

10.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; PubMed Central PMCID:PMC2567863.
2. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Clinical Presentation of Primary hyperparathyroidism in the United States. IN: Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA (Eds). *The Parathyroids Basic and Clinical Concepts*, 2nd Ed. Academic Press, Orlando, ABD, 2001. pp: 349-360.
3. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993–2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res* 2006;21:171.
4. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. *Reviews.* IN: *Endocrine & Metabolic Disorders*. 2000; 1:237–245
5. Mc Grav Hill Manual Endocrine Surgery, 2010 ,Section II, Parathyroid, Chapter 8 126- 139
6. Güney E. Cerrahi Paratiroid Bez Hastalıkları IN: Güney E. (Ed), *Tiroid ve Paratiroid Bez Cerrahi Hastalıkları*. 1. Baskı, İyışler Matbaacılık, İstanbul, 2008, pp:155-175,
7. Wells SA, DeBenedetti MK, Doherty GM. Recurrent or persistent hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002;17: 58-62.
8. Mitchell BK, Merrell RC, Kinder BK. Localization studies in patients with hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am* 1995;75:483-498.
9. Silverberg SJ, Bilezikian JP, Primary hyperparathyroidism: Physiology and surgical indications. IN: Randolph GW (Ed), *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Saunders, New York, 2003, pp:489-492.

10. Walgenbach S, Hommel G, Junginger T. Outcome after surgery for primary hyperparathyroidism:10 year prospective follow-up study. *World J Surg* 2000;24(5):564-570.
11. Perrier ND, Ituarte PH, Morita E, Hamill T, Gielow R, Duh QY, Clark OH . Parathyroid surgery:seperating promise from reality. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1024-1029.
12. Taubman ML, Goldfarb M, Lew JI. Role of SPECT and SPECT/ CT in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism. *Int J Mol Imaging* 2011;2011:141593
13. Gregory P. Sadler, Orlo H. Clark. Jon A.van Heerden, David R.Farley. *Tyroid and Parathyroid. 8th Edition. Principles of Surgery Chapter 36 the Parathyroid glands, 1999, 1694-1710,*
14. Modarai B, Sawyer A, Ellis H. The glands of Owen. *J R Soc Med* 2004 Oct;97(10):494-5.
15. Michie W, Duncan T, Hodges DW, Bewsher RD, Pegg AS. Mechanism Of Hypocalcemia After Thyrotoxicosis, *The Lancet* 1971, 13: 508-513
16. 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.
17. Stevens JC. Lateral Approach For Exploration Of The Parathyroid Gland. *Surg Gyne-col Obstet* 1979;148:431.
18. Tiblin SA, et al Unilateral Parathyroidectomy in Hyperparathyroidism due to Single Adenoma. *Ann Surg.* 1982; 195: 245–252.
19. Norton JA. History of endocrine surgery. In: *Surgery*, edited by Norton JA, et al. Springer Verlag, New York: 849-55, 2001.Hackett DA, Kauffman GL. Historical perspective of parathyroid disease. *Otolaryngol Clin nort Am.*2000; 37: 689-700.
20. Wang CI: The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg* 1976 March 183: 271.

21. Sadler TW. Endokrin sistem. Basaklar A (Editör). Langman's Medikal Embriyoloji'de. 7. İstanbul: Palme yayıncılık;1995.s.305-9.
22. Özarmağan S, Tezelman S. "Paratiroid hastalıkları", G. Kalaycı, (editör): Genel Cerrahi cilt 1. sayfa: 467-480, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2002.
23. Gilmour JR. Gross anatomy of the parathyroid glands. J Pathol Bacteriol. 1938; 46: 13349.
24. Frank H. Netter, Netter Atlas of Human Anatomy 3rd Edition, 2014; 71.
25. Flament JB, Del attre JF, Pluot M. Arterial blood supply to the parathyroid glands: Implications for thyroid surgery. Anat Clin. 1982;3:279
26. Anders S, Johansson K, lennguist S, et al. Human parathyroid blood supply by laser Doppler Flometry. World J Surg 1994 (18):417.
27. Faik SA. Metabolic Complications of thyroid surgery: Hypocalcemia and hypoparathyroidism; hypocalcitemia; and hypothyroidism and hyperthyroidism. in: Faik SA, ed. Thyroid Disease, endocrinology, surgery, nuclearmedicine, andradiotherapy, 2nd ed. New York: Lippincott - Raven Publishers. 1997: 717-738.
28. G.Altaca, D.Onat:Temel cerrahi. "Tiroidektomi Komplikasyonları",Ed:Sayek İskender,Üçüncü baskı, 2004. Güneş kitabevi 2004. Bölüm.s.172.1621-1631
29. Ronald A. De Lellis. "Tumors of The Parathyroid Gland". Armed Forces Institute of Pathology Atlas of Tumor Pathology. 3rd Series, Fascicle 6, Maryland, 1993, pp: 114,95-98.
30. Rosai J. Parathyroid Glands. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Ninth Edition. Mosby Company. China. 2004 595-608
31. Guyton C, Hall JE. Endokrin sistem. (Çeviri: Çavuşoğlu H.). Tıbbi Fizyoloji'de. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 9.baskı; 1996. s.979-92.
32. Champe PC, Harvey RA. Parathormon. (Çevri: Tokullugil A.). Biyokimya'da. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1997. s.310.
33. Lewin E, Garfia B, Almaden Y, et al Autoregulation in the parathyroid glands by PTH-PTHrP receptor ligands in normal and uremic rats. Kidney Int. 2003; 64:63-70.

34. Collage, R.D., et al., Calcium supplementation during sepsis exacerbates organ failure and mortality via calcium/calmodulin-dependent protein kinase signaling. *Critical care medicine*, 2013. 41(11): p. e352-60.
35. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R. "Surgical Anatomy Of Human Parathyroid Glands". *Surgery* 1984 95: 14-21,
36. Guyton CA, Hall EJ. Paratiroid Hormonu. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* (çeviri: Çavuşoğlu H) (editörler: Yeğen BÇ, Aydın Z, Alican Ş), Türkçe 10. Baskı: 2001, Nobel Tıp Kitapevleri; sayfa 906-11.
37. Usman A., Konan A., Sayek İ. Paratiroid Hastalıkları IN: Sayek İ. (Ed), *Temel Cerrahi*, 3. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 2004, pp: 1631-48,
38. Overholt SM, Primary Hyperparathyroidism. January 20,1994 <http://www.bcm.edu/oto/grand/12094.html>
39. Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid Imaging: Technique and Role in the Preoperative Evaluation of Primary Hyperparathyroidism, *American Roentgen Ray Society AJR* 2007;188:1706–15. 59
40. Lal G, Clark OH. Primary hyperparathyroidism: controversies in surgical management. *Trends in End. Metab* 2003;14(3):417-22.
41. Van Heerden JA, Farley DR. Parathyroid . In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC, eds. *Principles of Surgery*, 7th ed. New York, St Louis: McGraw-Hill Companies.1999; 1694-1713.
42. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med*. 2005; 257: 6-17.
43. Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res*. 2002;17.18–23.
44. Blezikian JP, Silverberg SJ. Physiology of the parathyroid glands and pathophysiology of primary hyperparathyroidism. IN: Schwartz AE (Ed), *Endocrine Surgery*, Marcel Dekkel Inc, New York, 2004, pp:213-230
45. Kearns AE, Thompson GB. Medical and surgical management of hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:87-91

46. Christensson, T, Hellström, K, Wengle, B. Hypercalcemia and primary hyperparathyroidism. Prevalence in patients receiving thiazides as detected in a health screen. Arch Intern Med 1977; 137:1138.)
47. Mallette, LE, Eichhorn, E. Effects of lithium carbonate on human calcium metabolism. Arch Intern Med 1986; 146:770.
48. Bayraktar M,,: Asemptomatik hiperparatiroidizmde cerrahi gerekli mi ?: Yeni Tıp Dergisi 17, 2000 (1):sayfa 6-7,
49. Gardner D, Shoback D. Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji. İç:Shoback D, Sellmeyer D, Bikle D, editör. Metabolik Kemik Hastalıkları. Ankara: GüneşTıp Kitabevleri; 2009.s.281-345.
50. Erdoğan G. Koloğlu Endokrinoloji Temel ve Klinik. Uysal AR, editör. Primer Hiperparatiroidizm ve Hiperkalsemi, Seconder Hiperparatiroidizm. Ankara: MN Medikal & Nobel; 2005.s.295-302
51. Jha S, Jayaraman M, Jha A, Jha R, Modi KD, Kelwadee JV. Primary Hyperparathyroidism: A changing scenario in India. Indian J Endocrinol Metab 2016; 20: 80-3.
52. Chen G, Xue Y, Zhang Q, Xue T, et al. Is normocalcemic primary hyperparathyroidism harmful or harmless? J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:2420–2424.
53. Mateus-Hamdan L, Beauchet O, Bouvard B, Legrand E, Fantino B, Annweiler C. High parathyroid hormone, but not low vitamin D concentrations, expose elderly inpatients to hypertension. Geriatr Gerontol Int. 2013;13:783–791.
54. Wannamethee SG, Welsh P, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH, Sattar N. Elevated parathyroid hormone, but not vitamin D deficiency, is associated with increased risk of heart failure in older men with and without cardiovascular disease. Circ Heart Fail. 2014;7: 732–739.
55. Tanakol R,Alagöl MF, Yarman S, Tezelman S. 2. Medikal-cerrahi endokrinoloji mezuniyet sonrası eğitim kursu kitapçığı. 5-7 Nisan 2002, sayfa: 47-68, Abant, 5-7 Nisan 2002.

56. Chan AK, Duh QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH,: Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case – control study. *Ann. Surg.* 1995; 222 (3): 402-12.
57. Goyal A, Chumber S, Tandon N, Lal R, Srivastava A, Gupta S,: Neuropsychiatric manifestation in patients of primary hyperparathyroidism and outcome following surgery. *Indian Journal of Medical Sci.* 55 (12): 677-86 2001
58. Yeh MW, Wiseman JE, Chu SD, Ituarte PHG, Liu I-LA, Young KL et al (2011) Population-level predictors of persistent hyperparathyroidism. *Surgery* 150(6):1113–1119
59. Venkat R, Kouniavsky G, Tufano RP, Schneider EB, Dackiw APB, Zeiger MA (2012) Long-term outcome in patients with primary hyperparathyroidism who underwent minimally invasive parathyroidectomy. *World J Surg* 36(1):55–60,
60. Cansu GB, Akalın A. Primer hiperparatiroidizm. *Osmangazi Tıp Dergisi* 2008; 30(1):56-70.)
61. Finkelstein JS. The parathyroid glands, hypercalcemia and hypocalcemia In: *Cecil Essentials of Medicine.* Andreoli TE, W.B Saunders Company 2001, 5th edition. P: 639
62. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16th Edition, D Kasper, E Braunwald, S Hauser, D Longo
63. Smith J.R, Oates M.E. Radionuclide imaging of the parathyroid glands: patterns, pearls, and pitfalls. *Radiographics* 2004;24:110-5.
64. Palmer M, Ademi HO, Bergstorm R. Survival and renal function in untreated hypercalcaemia. Population-based cohort study with 14 years of follow-up.1987; *Lancet* 1 (8524): 59-62.
65. Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur RadioL* 2001;11(12):2411-24
66. Solbiati AL, Randolph G, Aksoy FG. The thyroid and parathyroid glands: CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings, *Radiol Clin North Am.* 2000;38:1105–1129.

67. Rodgers SE, Hunter GJ, Hamberg LM, et al. Improved preoperative planning for directed parathyroidectomy with 4-dimensional computed tomography. *Surgery* 2006; 140 (6): 932-40.
68. Beland MD, Mayo-Smith WW, Grand DJ, Machan JT, Monchik JM. Dynamic MDCT for localization of occult parathyroid adenomas in 26 patients with primary hyperparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196 (1): 61-5.
69. Gafton AR, Glastonbury CM, Eastwood JD, Hoang JK. Parathyroid lesions: characterization with dual-phase arterial and venous enhanced CT of the neck. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33 (5): 949-52.
70. Mariani G, Gulec SA, Rubello D, Boni G, Puccini M, Pelizzo MR et al. Preopr. locazation and radioguided parathyroid surgery, *J Nucl Med* 2003;44:1443–58.
71. M, Reddy GP, Webb WR, Morita ET, Clark OH, Higgins CB. Head and neck imaging “comparision between mr imaging and tc99m-sestamibi scintigraphy in the evaluation of recurrent or persistent hyperparathyroidism”, *Radiology* 2001;783-90.
72. Ugur O, Bozkurt MF, Rubello D. Nuclear medicine techniques for radio-guided surgery of hyperparathyroidism. *Minerva Endocrinol.* 2008;33(2):95-104.
73. Ishibashi M, Nishida H, Hiromatsu Y, Kojima K, Tabuchi E, Hayabuchi N. Comparison of technetium-99m-MIBI, technetium-99m-tetrofosmin, ultrasound and MRI for localization of abnormal parathyroid glands. *J Nucl Med.* 1998;39:320–4. 5
74. Lee VS, Spritzer CE, Colman RE, Wilkisson RH Jr, Coogan AC, Leight GS Jr. Complementary roles of fast spin-echo MR imaging and double-phase Tc99m-sestamibi scintigraphy for localization of hyperfunctioning parathyroid glands, *AJR*, 1996;167:1555-62.
75. M. Ruda, Brendan C. Stack Jr, Christopher S Hollenbeak The cost-effectiveness of Sestamibi Scanning Compared to Bilateral Neck Exploration for the Treatment of Primary Hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am* 2004 Aug;37(4):855-70

76. Purnell DC, Smith LH, Scholz DA, Elveback LR. Primary hyperparathyroidism: a prospective clinical study. *Am J Med.*1971; 50 (5): 670-8.
77. Mettler FA Jr, Guiberteau MJ. *Essentials of Nuclear Medicine Imaging.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2006:96-5.
78. Conor J. Heaney and Gregory A. Wiseman. *Thyroid and Parathyroid IN: Hay IA, Wass JAH (eds), Imaging Clinical Endocrine Oncology, (2nd ed), Blackwell Publishing, Massachusetts, ABD, 2008, pp:121-122)*
79. Ghasemi-Rad M, Lesha e, Abkhiz S, Mohammadi A. Primary Hyperparathyroidism: Comparing between solid and cystic adenomas and the efficacy of ultrasound and single-photon emission computed tomography in their diagnosis. *Endocr Prac* 2015; 21: 1277-81.
80. Palestro CJ, Tomas MB, Tronco GG. Radionuclide imaging of the parathyroid glands, *Sem Nucl Med* 2005; 35: 266-76
81. Erbil Y, Kapran Y, İssever H, Barbaros U, Adalet I, Dizdaroğlu F et al. The positive effect of adenoma weight and oxyphil cell content on preoperative localization with ^{99m}Tcsestamibi scanning for primary hyperparathyroidism. *Am J Surg.* 2008;195(1):34-9.
82. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collins RE. sestamibi-a new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun.* 1989;10(11):791-4
83. Neumann DR, Esselstyn CB, MacIntyre WJ, et al. Compansion of FDG-PET and ses-tamibi-SPECT in primary hiperparathyroidism. *J Nucl Med:*1996; 37:1809-15.
84. Neumann DR, Esselsty CB Jr, Macintyre WJ, Chen EQ, Go RT, Kohse LM et al. Primary Hyperparathyroidism, preoperative parathyroid imaging with regional body FDG-PET, *RSNA:* 1994;192(2):509-12
85. Clark HO: *Endocrine surgey of the thyroid and parathyroid glands.* The CV Mosby Company Missouri 1985
86. Rosen BI, Wallace C, Starwbridge GH, Walfih PG: Reevaluatin of needle aspiration cytology in detection of thyroid cancer. *Surgery;* 90: 747-756, 1981

87. Grant CS, Hay ID, Gough IR: Long-term follow-up of patients with thyroid nodules fine-needle aspiration cytologic diagnoses. *Surgery*; 106: 980-986, 1989
88. J.L. Doppman, A.G. Krudy and S.J. Marx et al., Aspiration of enlarged parathyroid glands for parathyroid hormone assay, *Radiology*, 1983; 148: 31–35,
89. Miller DL. Endocrine angiography and venous sampling *Radiol Clin North Am*, 1993;31: 1051-1067.
90. Ubhi CS, Hardy JG, Pegg CA. Mediastinal parathyroid adenoma: a new method of localization. *Br J Surg* 1984; 71: 859-860.
91. Norman J, Denham D. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy in the reo-perative neck. *Surgery*. 1998;124:1088-92
92. Çelik A, Aydın E, Yazıcı Ü, Karaoğlanoğlu N. Parathyroid adenoma located on anterior mediastinum and Hungry Bone Syndrome; Case Report. *J Clin Anal Med* 2014; 5: 69-71.
93. Skretting A, Aas M, Normann E, Sodal G, Lindegaard MW. Clinical results with ¹³¹I-toluidine blue and triple radionuclide subtraction for preoperative localization of enlarged parathyroid glands. *Eur J Nucl Med* 1978; 3: 5-9.
94. Zwas ST, Czerniak A, Boruchowsky S, Avigad I, Wolfstein I. Preoperative parathyroid localization by superimposed iodine-131 toluidine blue and technetium-99m pertechnetate imaging. *J Nucl Med* 1987; 28: 298-307.
95. Czerniak A, Zwas ST, Shustik O, et al. The use of radioiodinated toluidine blue for preoperative localization of parathyroid pathology. *Surgery* 1991; 110: 832-838..
96. Hacıyanlı M et al, Successful Localization of Abnormal Parathyroid Gland Using Ultrasound-Guided Methylene Blue Dye Injection in the Reoperative Neck, *Indian J Surg* (December 2015) 77(Suppl 3):S1094–S1097
97. Blower PJ, Carter NJ. Rapid preparation of ¹²³I-labelled methylene blue and toluidine blue: potential new agents for parathyroid scintigraphy. *Nucl Med Commun* 1990; 11: 413-420.
98. Orloff LA. Methylene blue and sestamibi: complementary tools for localizing parathyroids. *Laryngoscope* 2001; 111: 1901-1904.

99. Lang BH, Yih PC, Ng KK. A prospective evaluation of quick intraoperative parathyroid hormone assay at the time of skin closure in predicting clinically relevant hypocalcemia after thyroidectomy *World J Surg.* 2012 Jun;36(6):1300-6. doi: 10.1007/s00268-012-1561-9
100. Miura D, Wada N, Arici C, Morita E, Duh QY, Clark OH. Does intraoperative quick parathyroid hormone assay improve the results of parathyroidectomy? *World J Surg.* 2002;26:926-930.
101. Boggs J, Carneiro D, Irvın G: The evolution of parathyroidectomy failures. *Surgery* 1999; 126:998-1003.
102. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:3319-3325.
103. Blezikian JP, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: diagnosis, evaluation and management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2004; 11: 345-352
104. Kacker A, Komisar A. Unilateral versus bilateral neck exploration in parathyroid surgery: an assessment of 55 cases. *Ear nose Throat Journal* 2001; 80 (8):530-2, 534.
105. Akerstrom G, Rundberg C, Grimelius L, et al. Causes of failed primary exploration and technical aspects of reoperation in primary hyperparathyroidism *World J Surg.* 1992;16:562-569
106. Kollmorgen CF, Aust MR, Ferreiro JA, et al. Parathyromatosis: a rare yet important cause of persistent or recurrent hyperparathyroidism.
107. Altinboga A, Sari AA, Rezanko T, Hacıyanlı M, Calli A. Parathyromatosis: Critical Diagnosis Regarding Surgery and Pathologic Evaluation. *The Korean Journal of Pathology* 2012; 46: 197-20
108. Sari E, Hacıyanlı M, Koruyucu MB, Dere Ö, Dülgeroğlu O, Kumkumoğlu K, Gür Ö. An important cause of recurrent hyperparathyroidism: autograft hyperplasia. *Endokrinolojide Diyalog* 2014; 11(1): 22-25

109. Norman J, Chheda H: Minimally Invasive Parathyroidectomy Facilitated By Intraoperative Nuclear Mapping. *Surgery* 1997; 122:998-1004.
110. Gagner M. Endoscopic Subtotal Parathyroidectomy In Patients With Primary Hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 1996 Jun;83(6):875
111. Duren M, Yavuz N, Salihođlu Z ve ark. Transservikal Videoendoskopik Paratiroidektomi: İlk Deneyimimiz .*Ulusal Cerrahi Dergisi.* 1999 ;15:57-60
112. Profanter C, Schmid T, Prommegger R et al. Robot-assisted mediastinal parathyroidectomy. *Surg Endosc* 2004;18:868-870.
113. Yu M-A, Yao L, Zhang L, Peng L, Zhuo L, Zhang Y et al (2016) Safety and efficiency of microwave ablation for recurrent and persistent secondary hyperparathyroidism after parathyroidectomy: a retrospective pilot study. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Group* 32(2):180–186
114. John L Cameron. *Güncel Cerrahi Tedavi: S Ergüney, Y Çiçek, 2001; sayfa: 596-607.*
115. Skandalakis John E. *Surgical Anatomy and Thecnique.* 1995; Sayfa: 66-76.
116. Koçak S, Aydınтуğ S, Baskan S. Primer hiperparatiroidizmde cerrahi tedavi. *Klinik Bilimler ve Doktor* 2002; 8(4):1-5.
117. Felger EA, Kandil E. Primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43: 417-32
118. Pellitteri PK. Evaluation of hypercalcemia in relation to hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43: 389-97
119. Callender GG, Udelsman R. Surgery for primary hyperparathyroidism. *Cancer* 2014; 120: 3602-16
120. Rodriquez JS, Teze1man S, Siperstein AE Localization procedures in patients with persistent or recurrent hyperparathyroidism *Arch Surg* 1994;129:870-875
121. Miller DL Pre-operative localization and interventional treatment of parathyroid tumors: when and How? *World J Surg* 1991;15:706-715.

122. Hajioff D, Iyngkaran T, Panagamuwa C, Hill D, Stearns M 2004 Preoperative localization of parathyroid adenomas: ultrasonography, sestamibi scintigraphy, or both. *Clin Otolaryngol* 29:549–552.
123. Barbaros U, et al. The characteristics of concomitant thyroid nodules cause false-positive ultrasonography results in primary hyperparathyroidism. *Am J Otolaryngol*. 2009;30(4):239–43.
124. Ghaheri BA, et al. Preoperative ultrasound is worthwhile for reoperative parathyroid surgery. *Laryngoscope*. 2004;114(12):2168–71.
125. Erbil Y, et al. Impact of gland morphology and concomitant thyroid nodules on preoperative localization of parathyroid adenomas. *Laryngoscope*. 2006;116(4):580–5.
126. Powell AC, et al. Reoperation for parathyroid adenoma: a contemporary experience. *Surgery*. 2009;146(6):1144–55
127. Hopkins CR, Reading C.C. Thyroid and parathyroid imaging. *Semin Ultrasound CT MR*. 1995 Aug;16(4):279-95.
128. Arici C, Cheah WK, Ituarte PH, Morita E, Lynch TC, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Can localization studies be used to direct focused parathyroid operations? *Surgery*. 2001 Jun;129(6):720-729
129. Scheiner JD, Dupuy DE, Monchik JM et al.; Pre-operative localization of parathyroid adenomas: a comparison of power and color doppler ultrasonography with nuclear medicine scintigraphy. *Clinical Radiology* 2001; 56: 984-988.
130. Taillefer R, et al. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double-phase study) *J Nucl Med*. 1992;33(10):1801–7.
131. McBiles M, Lambert AR, Cote MG, Kim SY. Sestamibi parathyroid imaging. *Semin Nucl Med* 1995; 25:221–235.
132. Sfakianakis GN, Irvin GL, Foss J, et al. Efficient parathyroidectomy guided by SPECT-MIBI and hormonal measurements. *J Nucl Med* 1996; 37:798–804.

133. Laura de Feo M, Colagrande S, Biaigini C et al.: Parathyroid gland: combination of ^{99m}Tc MIBI scintigraphy and US for demonstration of parathyroid glands and nodules. *Radiology* 214:393-402,20
134. Brown SJ. Four-dimensional computed tomography for parathyroid localization: a new imaging modality. *ANZ J Surg.* 2015;85:483-487.
135. Hunter GJ, Ginat DT, Kelly HR, et al. Discriminating parathyroid adenoma from local mimics by using inherent tissue attenuation and vascular information obtained with four-dimensional CT: formulation of a multinomial logistic regression model. *Radiology.* 2014;270(1):168–175. doi: 10.1148/radiol.13122851.
136. Harari A, et al. Computed tomography can guide focused exploration in select patients with primary hyperparathyroidism and negative sestamibi scanning. *Surgery.* 2008;144(6):970–6. discussion 976-9.
137. Fayet P, Hoe el C, Fulla Y, et al. Technetium-99m sestamibi scintigraphy, magnetic resonance imaging and venous blood sampling in persistent and recurrent hyperparathyroidism. *Br J Radiol* 1997; 70:459- 464.
138. Yao M, Jamieson C, Blend R. Magnetic resonance imaging in preoperative localization of diseased parathyroid glands: a comparison with isotope scanning and ultrasonography. *Can J Surg* 1993; 36:241-244.
139. Weber AL, Randolph G, Aksoy FG. The thyroid and parathyroid glands. CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings. *Radiol Clin North Am* 2000; 38:1105-1129
140. Kaplan EL, Yashiro T, Salt! G Prima I Y hyperparathyroidism in the 1990s .. *Ann Surg* 1992; 216:300-316
141. Purcell GP, Dirbas FM, Jeffrey RB, Lane MJ, Desser T, McDougall IR, Weigel RJ. Parathyroid localization with high-resolution ultrasound and technetium Tc 99m sestamibi. *Arch Surg* .. 1999 Aug; 134(8):824-8
142. Palazzo FF, Sadler GP. Minimally invasive Parathyroidectomy. *BMJ.* 2004; 328: 849-50

143. Mihai R, Barczynski M, Iacobone M, et al. Surgical strategy for sporadic primary hyperparathyroidism: an evidence-based approach to surgical strategy, patient selection, surgical access, and reoperations. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394 (5) ,785-98
144. Roth SI, Wang CA, Potts JT Jr. The team approach to primary hyperparathyroidism. *Hum Pathol* 1975; 6: 645-8
145. Jannasch O, Voigt C, Klose S, Meyer F, Mroczkowski P. [Unicentre Results in Surgery of Primary Hyperparathyroidism with Postoperative Long-Term Follow-Up and Value of Intraoperative Quick Parathormone Test. *Zentralbl Chir.* 2014 Oct 21
146. Casara D, Rubello D, Cauzzo C, et al. 99Tc- MIBI radio-guided minimally invasive parathyroidectomy: experience with patients with normal thyroids and nodular goiter. *Thyroid* 2002; 12:53-61
147. Perrier ND, Ituarte PH, Morita E, Hamill T, Gielow R, Duh QY, Clark OH . Parathyroid surgery: separating promise from reality. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1024-1029.
148. Saint Marc O, Cogliandolo A, Pidoto RR, et al. Prospective evaluation of ultrasonography plus MIBI scintigraphy in selecting patients with primary hyperparathyroidism for unilateral neck exploration under local anaesthesia. *Am J Surg* 2004;187: 338-393
149. Lee NC, Norton JA. Multiple gland disease in primary hyperparathyroidism: a function of operative approach? *Arch Surg.* 2002 Aug;137(8):896-9; discussion 899-900.
150. Mariette C, Pellissier L, Combemale F, et al. Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 1998;383:174-9

11.EKLER



İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar / İZMİR
Tel:0 232 245 04 38 --- 0 232 244 44 44 / 1234 Fax: 0 232 245 04 38 E-posta ikcetik2@gmail.com)

Prof. Dr. Mehmet HACIYANLI
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi AD

Karar No: **85**
Tarih : **19.04.2017**

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi AD Başkanı **Prof. Dr. Mehmet HACIYANLI** sorumluluğunda yapılması planlanan "**Primer hiperparatiroidi hastalarında konvansiyonel yöntemlerle (ultrason-sestamibi sintigrafisi) görüntülenemeyen adenomların saptanmasında MR, 4B-BT ve operasyon bulguları korelasyonu**" adlı araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca **bulunmadığına** toplantıya katılan etik kurul üyelerinin **oy birliği** ile karar verilmiştir.

Doç. Dr. Orhan GÖKALP
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı



**İZMİR KÂTİP ÇELEBİ UNIVERSITY
NON-INTERVENTIONAL CLINICAL STUDIES
INSTITUTIONEL REVIEW BOARD**

To _____ : Mehmet HACIYANLI, MD

From _____ : Assoc. Prof. Orhan GÖKALP, MD, Chair

Date _____ : 19.04.2017

IRB # _____ : 85

Study Title : In patients having primary hyperparathyroidism whose were negative for adenoma by conventional imaging methods (ultrasound-sestamibi scintigraphy) for the detection of adenomas;correlation between MRI, 4D-CT and operative findings.

At its board meeting **19.04.2017** your submission for the above referenced research study has received review and approval from İzmir Kâtip Celebi Non-Interventional Clinical Studies Institutional Review Board.

Assoc. Prof. Orhan GÖKALP
Chair