

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

**MİNİMAL İNVAZİF PARATİROİDEKTOMİLERDE
AMELİYAT ÖNCESİ LOKALİZASYON TAYİNİNDE
TEKNESİYUM-99m SESTAMİBİ SİNTİGRAFİSİ İLE
ULTRASONOGRAFİNİN KARŞILAŞTIRMALI ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ELŞAD RZAYEV

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. MEHMET SİNAN ÇARKMAN**

İSTANBUL - 2016

ÖNSÖZ

Primer Hiperparatiroidizm (PHPT) , paratiroid (PT) bezlerinin aşırı miktarda parathormon (PTH) salgılaması ve buna bağlı hiperkalsemi ile seyreden klinik tablodur.

PHPT' nin en sık nedeni tek bir paratiroid bezini tutan adenomlardır.

PHPT' de tek küratif tedavi yöntemi olan cerrahi tedavi, önceleri bilateral boyun eksplorasyonu, tüm PT bezlerinin identifikasyonu ve patolojik büyümüş bezlerin çıkarılması şeklindeydi.

Fakat günümüzde gelişmekte olan lokalizasyon çalışmaları yardımı ile tek taraflı yaklaşım ve fokal eksplorasyonla yapılan minimal invazif paratiroidektomi (MİP) teknikleri kabul görülmüştür.

Biz bu çalışmada PHPT nedeniyle MİP yapılan hastalarda ameliyat öncesi lokalizasyon tayininde kullanılan Ultrasonografi (USG) ve Teknesyum-99m Sesta Metoksiizobutil İzonitril (Tc^{99m} -SestaMIBI) kiti ile yapılan Sintigrafinin (SS) karşılaştırmalı rolünü araştırarak tanıya katkı sağlamayı planladık.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirmiş olduğum eğitim süresince gösterdikleri ilgi ve desteklerinden dolayı başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ertuğrul Göksoy, tezimin hazırlanmasında büyük katkısı olan tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Sinan Çarkman'a ve diğer öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tezimin yapılandırılmasındaki yardımlarından dolayı Doç. Dr. Serkan Teksöz'e teşekkür ederim.

Dr. Elşad RZAYEV

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZ	viii
ABSTRACT.....	ix
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
Tarihçe	2
Embriyoloji	2
Anatomi	3
Histoloji	4
Fizyoloji	5
Primer hiperparatiroidi.....	7
Sekonder hiperparatiroidi	7
Tersiyer hiperparatiroidi	8
Primer hiperparatiroidinin etiyolojisi.....	8
Primer hiperparatiroidinin klinik bulguları.....	9
Primer hiperparatiroidinin labaratuvar bulguları	11
Primer hiperparatiroidide görüntüleme yöntemleri	12
Primer hiperparatiroidinin tedavisi	18
Cerrahi Tedavi	19
Medikal tedavi	23
Yeni tedavi yöntemleri.....	24
Ameliyat sonrası takip	25
YÖNTEM ve GEREÇ.....	26
Etik Kurulu ve Hasta Popülasyonu.....	26

Hasta Seçimi.....	26
Olgular Açısından Bakılan Parametreler.....	27
İstatistiksel Analiz.....	29
BULGULAR	30
TARTIŞMA.....	37
SONUÇ.....	42
KAYNAKLAR.....	43



KISALTMALAR

PT	:Paratiroit
PTH	:Parathormon
PHPT	:Primer hiperparatiroidi
Ca⁺²	:Kalsiyum
P	:Fosfor
ALP	:Alkalen Fosfataz
SS	:Sintigrafi
USG	:Ultrasonografi
Tc ^{99m}- SestaMIBI	:Teknesyum-99m Sesta Metoksiizobutil İzonitril
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
MR	:Manyetik Rezonans
PET	:Pozitron Emisyon Tomografi
SPECT	:Singl Foton Emisyon Kompüterize Tomografi
MİP	:Minimal İnvazif Paratiroidektomi
İTBE	:İki Taraflı Boyun Eksplorasyonu
TTBE	:Tek Taraflı Boyun Eksplorasyonu
RLS	:Rekürren Laringeal Sinir
VYP	:Video Yardımlı Paratiroidektomi
GPRMİP	:Gama Prob Rehberliğinde Minimal İnvazif Paratiroidektomi

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların Yaş ve Cinsiyet Özellikleri.....	30
Tablo 2. Kliniğe Başvuru Şikayetleri.....	30
Tablo 3. Ameliyat Öncesi ve Sonrası Laboratuar Özellikleri.....	31
Tablo 4. Lezyonun Sintigrafi (SS) Bölgesi.....	31
Tablo 5. Sintigrafi ile Ameliyat Öncesi PTH, Ca ⁺² , Ağırlık ve Boyut Değerlerinin Karşılaştırılması.....	32
Tablo 6. Lezyonun Ultrasonografi Bölgesi.....	33
Tablo 7. Ultrasonografi ile Ameliyat Öncesi PTH, Ca ⁺² , Ağırlık ve Boyut Değerlerinin Karşılaştırılması.....	33
Tablo 8. Ultrasonografi ile Sintigrafinin Karşılaştırılması.....	34
Tablo 9. Kullanılan Anestezi Yöntemlerinin Oranı.....	34
Tablo 10. Lezyonun Operasyon Bölgesi.....	35
Tablo 11. Ameliyat Öncesi ve Sonrası PTH ve Ca ⁺² Değerlerinin Karşılaştırılması.....	35
Tablo 12. Lezyonun Tartı ve Volüm Değerleri.....	36
Tablo 13. Hastaların Taburculuk Süresi.....	36

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1. Üst ve alt Paratiroid bezlerinin embriolojik ektopik yerleşimlerinde izledikleri yollar.....3
- Şekil 2. Paratiroid bezlerinin anatomisi.....4
- Şekil 3. Sağ alt Paratiroid adenomu olan hastada Tc^{99m}-SestaMIBI Sintigrafi ve Ultrasonografi görüntüsü.....27
- Şekil 4. Minimal İnvazif Paratiroidektomi.....28



ÖZ

Giriş: Primer hiperparatiroidi (PHPT) günümüzde cerrahi yöntemle başarılı bir şekilde tedavi edilen endokrin hastalıklardan biridir. Minimal invazif yöntemle tedavisi planlanan hastalarda ameliyat öncesi lokalizasyon tayininde en sık kullanılan Ultrasonografi (USG) ve Sintigrafinin (SS) sensitivitesi, tedavinin başarı oranını doğrudan etkilemektedir. Literatürde birinin diğerine üstünlüğü konusunda çeşitli bilgiler vardır.

Amaç: Bu retrospektif çalışmanın amacı, Minimal İnvazif Paratiroidektomi (MİP) yapılan hastalarda ameliyat öncesi lokalizasyon tayininde kullanılan USG ve Tc^{99m}-SestaMIBI SS'nin karşılaştırmalı rolünü araştırmaktır.

Yöntem-Gereç: Çalışmada ocak 2009-ocak 2016 tarihleri arasında İ.Ü. C.T.F Genel Cerrahi Anabilim Dalı Endokrin Cerrahi servisinde PHPT nedeniyle MİP yapılan 108 hasta incelendi. Ameliyat öncesi biyokimyasal olarak PHPT tanısı konulan her hasta hem USG hem de Tc^{99m}-SestaMIBI SS ile değerlendirildi. Çalışmaya sadece ameliyat öncesi lokalizasyon tayini yapılabilen hastalar dahil edildi. Ameliyat bulguları ve patoloji sonuçlar göz önünde bulundurularak USG ve Tc^{99m}-SestaMIBI SS bulguları karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların; 27'i erkek (%25), 81'i kadın (%75), yaş ortalamaları $53,3 \pm 13,6$ yıl (17-86) idi. Ameliyat öncesi PTH'nin ortalama değeri $321,6 \pm 401,2$, Ca⁺²'nin ortalama değeri $11,6 \pm 0,9$, ameliyat sonrası sırasıyla $24,8 \pm 20,6$ ve $10,0 \pm 1,1$ idi. USG ameliyat öncesi lokalizasyon tayininde 75 (%69,4) hastada başarılı, 33 (%30,6) hastada başarısızken, Tc^{99m}-SestaMIBI SS 88 (%81,5) hastada başarılı, 20 (%18,5) hastada başarısızdı. USG ile Tc^{99m}-SestaMIBI SS'nin sensitivitesi arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu.

Sonuç: USG ile Tc^{99m}-SestaMIBI SS'nin sensitivitesi arasında istatistiksel olarak bir fark olmadığı için, ilk yapılması gereken tetkikin USG olması gerektiği, USG yalancı negatif olan hastalarda Tc^{99m}-SestaMIBI SS'nin yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

ABSTRACT

Introduction: In patients undergoing minimally invasive surgery for primary hyperthyroidism (PHPT), Ultrasonography (USG) and Syntigraphy (SS) which are among the most common tools used for preoperative localization.

Aim: The aim of this retrospective study is to investigate the role of USG and Tc99m-SestaMIBI SS in preoperative localization for patients undergoing minimally invasive parathyroidectomy (MIP).

Methods and Materials: In this study, 108 patients that underwent MIP between January 2009 and January 2016 at İstanbul University, Cerrahpasa Faculty of Medicine, Department of General Surgery were analyzed. Only patients who had preoperatively localized adenomas have been included in this study. USG and Tc99m-SestaMIBI SS findings have been compared in relation with the pathology reports.

Results: 27 were male (25%) and 81 were female (75%), mean age was $53,3 \pm 13,6$ (17-86). The mean preoperative level of PTH was $321,6 \pm 401,2$, the mean preoperative level of Ca^{+2} was $11,6 \pm 0,9$. After surgery it was $24,8 \pm 20,6$ and $10,0 \pm 1,1$, respectively. USG was successful at the determination of preoperative localization in 75 patients (69,4%), was unsuccessful in 33 patients (30,6%). Tc99m-SestaMIBI SS was successful at determination of preoperative localization in 88 patients (81,5%), was unsuccessful in 20 patients (18,5%). There was no statistically significant difference between the sensitivity of USG and Tc99m-SestaMIBI SS.

Conclusion: We conclude that; because there was no statistically significant difference between the sensitivity of USG and Tc99m-SestaMIBI SS; USG should be done first and patients with false-negative ultrasound findings should be investigated with Tc99m-SestaMIBI SS.

GİRİŞ VE AMAÇ

Primer hiperparatiroidizm (PHPT) normal veya ektopik yerleşimli bir yada birden fazla paratiroid (PT) bezin otonomi kazanarak kontrolsüz bir şekilde kana aşırı miktarda parathormon (PTH) salgılamasıdır.

Günümüzde bu hastalığın toplumda görülme sıklığı 1/500 – 1/1000 arasında değişmektedir. Kadınlarda daha sık rastlanmakla beraber kadın erkek oranı 1/3 tür (1).

PHPT’de kontrolsüz bir şekilde aşırı miktarda salgılanan PTH temel olarak kemiklerden mobilize olan kan kalsiyum (Ca^{+2}) değerini yükseltir. Bu da hastalarda hiperkalsemi ile seyreden çeşitli klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olur. Bu bulgular kendisini başlıca olarak iskelet, üriner, kardiyovasküler, gastrointestinal ve nöromusküler sistemler üzerinde göstermektedir.

PHPT her ne kadar sebebi bilinmese de kişilik değişikliklerinden depresiyon ve psikoza kadar değişen çeşitli psikiyatrik bulgularla da seyredebilmektedir (2).

Serum Ca^{+2} ölçümlerinin rutin olarak bakılmasından bu yana hiperkalseminin bahsedilen sistemler üzerinde patolojik klinik bulgu oluşturmadan hastalığı tedavi edilebilir duruma getirmiştir (2).

Gelişmekte olan tanısal laboratuvar ve görüntüleme teknikleri yardımı ile bu hastalığın küratif cerrahi tedavi oranı deneyimli ellerde %95’in üzerine çıkmıştır (3).

PHPT’de tek küratif tedavi yöntemi olan cerrahi tedavi, önceleri iki taraflı boyun eksplorasyonu (İTBE), tüm PT bezlerinin identifikasyonu ve patolojik büyümüş bezlerin çıkarılması şeklinde idi. Fakat günümüzde gelişmekte olan lokalizasyon çalışmaları yardımı ile tek taraflı cerrahi yaklaşım ve fokal eksplorasyonla yapılan MİP teknikleri kabul görülmüştür(4).

PHPT’nin cerrahi tedavisinde uygulanan minimal invazif teknikler Dünya Endokrin Cerrahları Birliği üyelerinin %92 ‘si tarafından kabul edilmektedir (5).

Biz bu çalışmada PHPT nedeniyle MİP yapılan hastalarda ameliyat öncesi lokalizasyon tayininde kullanılan Ultrasonografi (USG) ve Teknesyum-99m Sesta Metoksiizobutil İzonitril (Tc^{99m} -SestaMIBI) Sintigrafisinin (SS) karşılaştırmalı rolünü araştırarak tanıya katkı sağlamayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Tarihçe

Paratiroit (PT) bezlerinin varlığı 1855 yılında Remak tarafından gösterilmiştir (6).

Sandström 1880'de dört PT bezin olduğunu ve onların tiroid ile ilişkisini göstererek onlara PT adını verdi(6).

Gley 1891'de PT'lerin tiroidden farklı bir fonksiyona sahip olduklarını, tiroid operasyonlarında PT'leri koruyarak ameliyattan sonraki tetaninin önlenebileceğini söyledi (6).

Erdheim 1906 yılında PT bezlerle kalsiyum (Ca^{+2}) metabolizması arasındaki ilişkiyi buldu.

1907 yılında Halsted ve Evans PT'lerin cerrahi anatomisini yayınladılar.Onlar PT'lerin uç arterlerle beslendiklerini ve tiroid ameliyatlarında PT infraktının hipokalsemi için önemli risk oluşturduğunu gösterdiler (6).

Mandl 1925 yılında Viyanada primer hiperparatiroidisi (PHPT) ve osteitis fibroza sistikası olan bir hastaya iki taraflı boyun eksplorasyonu (İTBE) ile ilk başarılı paratiroidektomi ameliyatını yaptı (7).

Mandlın başarılı ameliyatı sonrası PHPT'nin cerrahi tedavisinde standart yaklaşım İTBE oldu. Fakat daha sonraki dönemlerde geliştirilen lokalizasyon yöntemleri yardımı ile İTBE yerini tek taraflı cerrahi yaklaşımla fokal eksplorasyon aldı (8).

İlk kez tek taraflı boyun eksplorasyonu (TTBE), 1979 yılında Stevens ve arkadaşları tarafından, tek PT adenomu olan hastalara uygulandı (8).

1996 yılında Norman ve Chedda tarafından yapılan minimal invazif radio-guided paratiroidektomi,1997 yılında Michael Gagner tarafından yapılan Endoskopik Paratiroidektomi ameliyatları PT cerrahisini daha modernize hale getirdi (9).

Embriyoloji

Paratiroit (PT) bezleri yaşamın 4.haftasından itibaren ortaya çıkan üçüncü ve dördüncü brankial(faringeal) poşlardan gelişir.

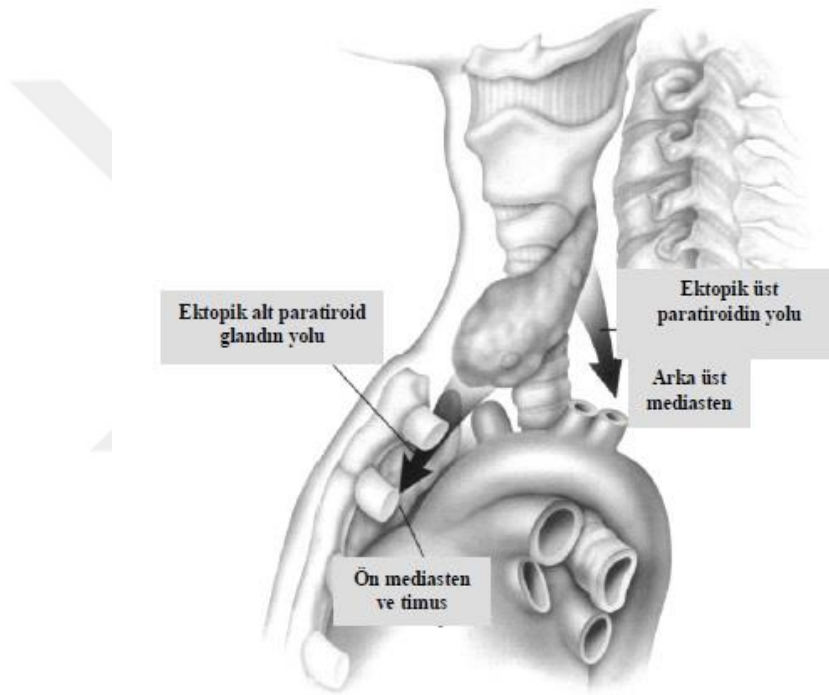
6.haftada 4. faringeal poşun dorsal parçasından üst PT'ler gelişir.Üst PT'ler 4 .poştan geliştiği için onlara 4. PT'ler de denilmektedir. Lateral tiroit dokusu ile beraber gelişen üst PT'ler göç sırasında tiroidin median lobuna doğru yer değiştirdiğinden sıklıkla tiroit ile birlikte bulunur ve nadiren tiroid parankimi içinde yerleşebilir (10).

Üst PT'ler normalde trakeoözofageal oluk yakınında ve tiroit bezinin üst ve orta 1/3 posteriomedial yüzeyinde yerleşirler. Üst PT'lerin göç yolu kısa olduğundan konjenital ektopik

yerleşimi de sık değil. %1-4 olguda farenks ve özofagusun posteriorunda, %22 olguda intrakapsüler, %0,02 olguda intratiroidal yerleşim gibi ektopik yerleşim yerlerinin olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (11).

6. haftada 3. Faringeal poşun dorsal parçasından alt PT'ler gelişir. Alt PT'ler 3. faringeal poştan kaynak aldığı için 3. PT'ler olarak da adlandırılır. Alt PT'ler timus ile beraber göç ettiği için genelde üst PT'lere göre daha ventralde yerleşirler (10).

Alt PT'ler normal yerlerine göç ederken daha fazla yol aldıklarından, daha geniş bir alan içerisinde yerleşebilmektedirler. Çoğu kez tiroit alt kutbunda veya tiroitimik ligamanda bulunurlar. Alt PT'ler göçlerindeki anomaliler sonucu mandibula köşesinden mediastene kadar herhangi bir yerde ektopik yerleşim gösterebilmekte olup, üst PT'lerden daha fazladır.(12)



Şekil 1. Üst ve alt paratiroid (PT) bezlerinin embriyolojik ektopik yerleşimlerinde izledikleri yollar (R.A Rosenthal, Principles and Practice of Geriatric Surgery, pg.296)

Anatomi

Paratiroid bezleri (PT) genellikle ikisi altta, ikisi üstte olmak üzere dört adet olup, tiroit bezinin arka yüzeyinde yerleşirler. Ortalama ağırlıkları 10-78 mg arasında olup, normal boyutları 5-7 x3-4x0,5-2 mm'dir (13,14).

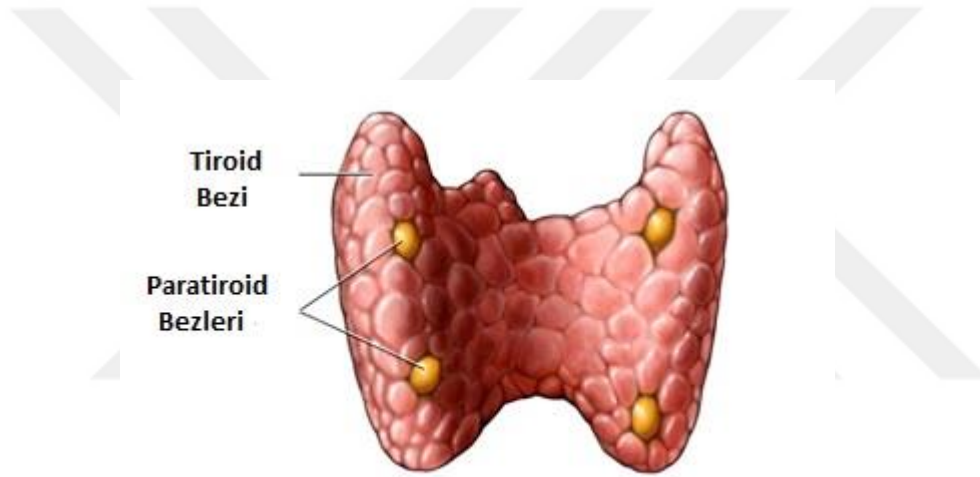
PT'lerin şekli anatomik pozisyonuna bağlı değişmektedir. Daha çok oval, fasulye ve sferik yapıda olurlar. Hiperaktif PT'ler ise sıklıkla sferik şekildedirler. Genellikle altın sarısı renginde olan bez, bağ dokusundan oluşan kendi kapsülü içerisine bulunur (15).

Hem üst hem alt PT'lerin arterial dolaşimleri sıklıkla terminal tipte olup inferior tiroit arterden beslenmektedir.PT'lerin venöz damarları arterlerle paralel seyrederek tiroit kapsülündeki venöz ağa ve tiroidin ana venlerine drene olur (15).

Lenfatik drenajları paratrakeal küçük lenf bezlerine , oradan da internal jugler lenf zincirine drene olur (16).

PT'lerin inervasyonu temelde perivasküler sempatik pleksusdan gelen dallar aracılığıyla olur (16).

PT ameliyatları esnasında klavuz olarak kullanılan inferior tiroit arterin tiroit bezine girdiği nokta stratejik önem arz etmektedir. Süperior PT bezleri bu noktanın 2,5 cm yukarısında, tiroidin üst tarafının arka yüzeyine, rekkurren laringeal sinirin (RLS) inferior tiroit arterle kesiştiği yerin kranialinde bulunmaktadır. İnfior PT bezleri ise bu noktanın 1,5 cm aşağısında tiroit bezinin alt bölgesine ve tiroitimik ligamente yakın, ventrolateral yerleşirler (13).



Şekil 2. Paratiroid bezlerinin normal anatomik yerleşimi (Arkadan görünüm;Gray's Anatomi).

Histoloji

Makroskopik Yapı: İçerdiği yağ dokusu miktarına göre kırmızı kahve renginden sarıya kadar değişik renklerde olan paratiroidler (PT) düz veya oval şekilli, kapsüllü bir bezdir. Yumuşak ve kıvrılabilir yapısından dolayı değişik şekillerde de olabilen PT'ler kan damarlarından oldukça zengindir. Her bir bez fibröz bir kapsülle sarılmış olup bu kapsülden bez parankimine septumlar verir. Yaşla birlikte fibröz septasyonlar arttığı için bez nodüler bir hal alır (17).

Mikroskopik Yapı: PT'ler parankimal elemanlar ve stromal komponentlerden oluşur.PT'lerin parankimal hücreleri aşağıdakılardır:

a)Esas hücreler: Parathormon (PTH) salınımından sorumlu, bezde sayıca en fazla bulunan hücrelerdir. Bezin fonksiyonundan primer sorumlu olan bu hücrelerin sitoplazmasının %80'i

nötral lipid içermektedir. Sitoplazmaların bir kısmını oluşturan salgı granülleri ise bezin endokrin fonksiyonundan sorumludur (18).

b) Oksifilik hücreler: Sayıları yaşla artan bu hücreler mitokondriden zengin olup, PTH salgılayabilme potansiyeline sahiptirler.

c) Transizyonel hücreler: Geçiş dönem hücresi olup oksifilik ve esas hücrelere farklılaşabilme özelliklerine sahiptirler. Diğerlerine göre daha küçük ve daha eozinofilik olan bu hücreler PTH salgırlar.

d) Şeffaf hücreler: Geniş şeffaf sitoplazmaya sahip bu hücreler PTH salgılamayan inaktif hücrelerdir. Normalde glikojenden zengin olup histolojik işlemler sonucunda glikojeni kaybettiklerinden dolayı bu görünümünü alırlar.

Paratiroidin stromal içeriği olgun yağ hücreleri, kan damarları ve değişik miktarda bağ dokusundan oluşmaktadır. Yaşla beraber artan stromal içerik beze daha lobüle görünüm verir. Stromal yapının önemli kısmını oluşturan stromal yağ hücreleri yaşla beraber artmakta olup bezin %20-%40 kısmını kapsar. Hiperparatiroidide stromal yağ büyük oranda azalır bu da bezin renginin koyu kahve rengine dönüşmesine neden olur (19).

Fizyoloji

Paratiroid bezleri (PT) parathormonun (PTH) sentez ve salgılanmasından sorumlu bezler olup ana görevi kan kalsiyum (Ca^{+2}) düzeyinin normal sınırlarda tutulmasını sağlamaktır.

PTH, Ca^{+2} ve fosforun (P) bağırsaklardan geri emilimini, böbreklerden atılımlarını ve hücre dışı sıvı ile kemikler arasındaki değişimlerini düzenler. PT bez aktivitesinin artması, kemiklerden Ca^{+2} tuzlarının hızla emilimine yol açar. Bu da hücre dışı sıvıda Ca^{+2} miktarını arttırarak hiperkalsemiye neden olur. Bunun aksine, PT bezlerinin hipofonksiyonu hipokalsemiye ve sıklıkla tetaniye neden olur (20).

Parathormon (PTH): PTH, PT'lerin esas hücrelerinden salgılanır. Ca^{+2} 'nin düzenlenmesinde en önemli rollerden birini üstelenen PTH, 9500 molekül ağırlıklı, tek zincirli 84 amino asitten oluşan bir peptid hormondur.

PTH sentezi için hücreye uyarı gelmesi sonucu, esas hücre nükleusunda yapılan PTH - mRNA kaba endoplazmik retikulumdaki ribozomlara geçer. Burada önce 115 aa'den oluşan prepro PTH sentezlenir. Diziden 25 aa ayrılması ile 90 aa'den oluşan pro PTH golgiye geçer. Buradan endopeptidaz aracılığı ile 6 aa daha ayrılır ve 84 aa'den oluşan PTH sekresyon granüllerinde depo edilir (21).

PT hücreleri ekstrasellüler Ca^{+2} düzeylerini algılayarak PTH salgılanmasını düzenlerler. Bu hücreler Ca^{+2} algılayan reseptörler şeklinde adlandırılan G-protein-eşleştirilmiş membran reseptörleri üzerinden çalışırlar. 1,25 hidroksi vitamin D düzeyinin azalması, katekolaminlerde azalma ve hipomagnezemi PTH salgılanmasını uyarır.

Salgılanan PTH'nın yarılanma ömrü 2-4 dakikadır. Karaciğer ve böbrekler PTH metabolizmasında rol oynayan başlıca organlardır. PTH sekresyonu mevsimsel ve sirkadiyen bir ritme sahiptir (22).

PTH osteoklastları uyararak kemik mineral yapısının rezorbsiyonunu ve Ca^{+2} nin kemiklerden mobilize edilerek kana verilmesini sağlar.

Bağırsaklardan Ca^{+2} nin absorpsiyonu ise vitamin D üzerinden indirekt olarak sağlanır. Vitamin D3 intestinal epitel hücrelerinde Ca^{+2} bağlayan proteinlerin yapımını uyararak Ca^{+2} nin absorpsiyonunun artmasını sağlar. PTH Ca^{+2} nin böbreklerde tübüler reabsorpsiyonunu artırarak, idrarla atılımını önler.

Kalsiyum (Ca^{+2}): Ca^{+2} vücut sıvılarının önemli bir bileşeni olup, hemostaz, kemik oluşumu, süt yapımı, hücre motilitesi, kas kontraksiyonu, kromozom hareketi, nörotransmitter salınımı, endositoz, ekzositoz gibi bir çok önemli fizyolojik fonksiyonlara sahiptir. Normalde 70 kg'lık bir insanda ortalama 1000 gr (1000-1200 gr) Ca^{+2} bulunur. Bunun yaklaşık %99'u kemik ve dişlerde depolanır. Hücre içi sıvıda hücre dışı sıvıya göre 11 kat daha fazladır. Ekstrasellüler sıvıdaki Ca^{+2} nin %50'si non-iyonize halde olup plazma proteinlerine bağlı bulunur. %45'i ise iyonize halde bulunup serbest kalsiyum adını alır (20).

Ca^{+2} nin görevleri temel olarak 3 grupta incelenir:

- 1) Yapısal: Kemik ve dişlerin ana yapısını oluşturur. Kemikte P'la beraber hidroksiapatit kristalleri halinde bulunur ve kemik matriksini oluşturan proteinlerle beraber kemik maddesini yapar (20).
- 2) Hücre içi haberci: Ca^{+2} gerek nöron, kas, bir çok endokrin hücre, germ hücreleri ve glial hücreler gibi elektriksel olarak uyarılan (eksitabl), gerekse kan hücreleri, bağ dokusu hücreleri, epitelyum ve endotel hücreleri gibi elektriksel olarak uyarılmayan hücrelerde de önemli fonksiyon üstlenmiştir.
- 3) Kofaktör: Bir çok enzim ve proteinin stabilizasyonu yada optimal aktivasyonu için Ca^{+2} kofaktör olarak gereklidir (20).

Fosfor(P): P kemik ve diğer dokuların ana elemanlarından birisidir. Vücutta toplam miktarı 500 gr olan P'nin %85-86'si kemikte, %14-15'si hücre içinde çok az bir kısmı ise hücre dışındaki sıvılarda bulunur. P yapısal olarak kemikleri, hidroksiapatit ve amorf kalsiyum fosfatın, hücre duvarındaki fosfolipidin önemli kısmını oluşturur. P'nin kan PH'sinin idamesi ve tampon sistemlerdeki görevi asit-baz dengesinin sağlanmasında önemli role sahip olduğunu gösteriyor (23).

Vitamin D: Vitamin D yağda eriyen vitaminlerden birisi olup başlıca görevi bağırsaklardan Ca^{+2} ve P'nin emilimi, kemiklerden ise Ca^{+2} nin resorpsiyonunu sağlamaktır.

Hayvan ve insanda sentezlenen vitamin D'ye vitamin D3 (kolekalsiferol) , bitkilerde sentezlenen vitamin D'ye vitamin D2(ergokalsiferol) denir. Vitamin D insan vücuduna bu iki kaynaktan sağlanır.

1,25 – Dihidroksikolekalsiferolün kendisi bir ‘‘hormon’’ gibi etki göstererek Ca^{+2} nin bağırsaklardan emilimini artırır. Bu etkiyi başlıca bağırsak epiteli hücrelerindeki, kalbindin denilen Ca^{+2} bağlayıcı proteinin sentezini artırmak yoluyla yapar. Ayrıca 1,25-dihidroksikolekalsiferol vücuttan uzaklaştıktan sonra, protein daha haftalarca hücrede kalarak Ca^{+2} 'nin emilimini uzun bir süre etkiler (24).

D vitamini bağırsaklardan P emilimini uyarır.P bağırsaklardan çok kolay bir şekilde absorbe olmakla birlikte ,bağırsak epitelinden geçişi D vitamini ile hızlandırılmaktadır.

D vitamini böbreklerde Ca^{+2} ve P'nin atılmasını azaltır. Hem kemik yıkımı hem de kemik depolanması üzerinde önemli etkilere sahiptir. Aşırı miktarda D vitamini uygulanması kemiklerde yıkıma yol açar. D vitamini eksikliğinde ise bilinmeyen bir mekanizmayla PTH'nın kemik absorpsyonu üzerindeki etkisi büyük ölçüde azalır (25).

PTH'nın aşırı salgılanması sonucu ortaya çıkan hiperparatiroidizm etyolojisine göre primer, sekonder ve tersiyer olup, aralarında en sık görüleni primer hiperparatiroidizmdir (PHPT).

Primer Hiperparatiroidizm (PHPT)

Paratiroid (PT) bezlerinden birinin veya birden fazlasının otonomi kazanarak kana kontrolsüz bir şekilde aşırı miktarda parathormon (PTH) salgılaması sonucu ortaya çıkan PHPT üç şekilde gelişir:

Bunlardan birincisi ve en sık rastlanana sporadik, ikincisi ailesel, üçüncüsü de multiple endokrin neoplazi(MEN) ile birlikte seyreden şeklidir (26).

Sekonder Hiperparatiroidizm

Sekonder Hiperparatiroidizm paratiroid (PT) bezlerinde intirensel bir anormallik olmadan dış uyarı ile parathormonun (PTH) aşırı yapımı ve salınımı sonucu ortaya çıkan klinik tablodur. Bu tablo PT bezlerinin kendisi dışında gelişen bir patolojiye karşı göstermiş olduğu adaptasyon reaksiyondur.

En sık nedeni kronik böbrek yetmezliğidir.Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda çeşitli derecelerdeki PT hiperplazi prevalansı %67 civarındadır. Vitamin D3 eksikliği (osteomalazi), intestinal malabsorpsiyon sendromları ve psödohipoparatiroidizm, Sekonder Hiperparatiroidizmin diğer nedenleridir. Ender görülen nedenleri arasındanda da infantlarda kullanılan uzun

sürekli furosemid tedavisi, uzun süreli oral kontraseptif kullanımı ve idiyopatik hiperkalsiüri gösterilebilir.

Hiperparatiroidizmin kronik böbrek yetmezliğindeki fizyopatolojisi oldukça karmaşıktır. Böbrek dokusu kaybı sonucu 1-25 hidroksi vitamin D yetersizliği, düşük kalsiyum (Ca^{+2}) alımı, Ca^{+2} emiliminin azalması, Ca^{+2} 'ye ve vitamin D' ye ekstraselüler anormal PT hücre yanıtıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Sekonder Hiperparatiroidizmde belirgin hiperparatiroidi, osteitis fibroza, alüminyum toksisitesi, persistan hiperkalsemi ($Ca^{+2} > 11$ mg/dl), persistan hiperfosfatemi ($P > 6$ mg/dl) ileyleyici iskelet ve eklem ağrıları, patolojik kırıklar, inatçı kaşıntılar, ekstra osseöz kalsifikasyonlar ve kalsiflaksi cerrahi tedavi endikasyonunu oluşturmaktadır.

Sekonder Hiperparatiroidinin cerrahi tedavisinde daha radikal tedaviler, beklendiği kadar efektif olmadığından ve daha yüksek hipoparatiroidi riski oluşturduğundan dolayı, iki taraflı boyun ekspolasyonu ile yapılan subtotal paratiroidektominin en iyi tedavi seçeneği olduğu düşünülmektedir (80).

Tersiyer Hiperparatiroidizm

Uzun süreli devam eden sekonder hiperparatiroidizm sonucu PT bezlerinin hiperfonksiyonu otonomi kazanabilir. Eğer bu otonom hiperfonksiyon uygun uyarı olmadan (örneğin düşük serum Ca^{+2}) görülürse buna tersiyer hiperparatiroidizm denir.

Tersiyer Hiperparatiroidizm en sık uzun süreli böbrek işlev bozukluğu bulunan ve başarılı böbrek nakli geçiren hastalarda görülür.

Bu tablo patolojik kırıklar, kemik ağrısı, böbrek taşı, peptik ülser hastalığı, pankreatit ve mental durum değişiklikleri gibi primer hiperparatiroidide rastlanan benzer şikayet ve bulgulara neden olabilir. Transplante edilen böbrek de risk altındadır.

Semptomatik hastalık varlığında ya da başarılı böbrek naklinden sonra 1 yılı aşkın bir süreden beri devam eden tersiyer hiperparatiroidi söz konusuysa cerrahi girişim endikedir. Tüm PT bezleri eksplere edilerek subtotal ya da ototransplantasyonla birlikte total paratiroidektomi yapılır (81).

Primer Hiperparatiroidinin (PHPT) Etiyolojisi

PHPT'nin etiyolojisi konusunda çok fazla bilgi yok, fakat bazı yazarlar çocukluk çağında baş boyun bölgesinin radyasyona maruz kalmasını (sporadik PHPT'de) bir neden olarak göstermişlerdir (27).

Ailesel olmayan PT adenomlarının %20 - %40' ında Cyclin D / PRAD 1 geninin fazla ekspresyonunun saptanması da etyolojik nedenler arasında gösterilmiştir. Ailesel PHPT'de ise CASR (CaR) genindeki mutasyonun önemli olduğu vurgulanmaktadır (28).

MEN 1 grubundaki hastaların çoğunda 11. kromozomda bulunan Menin geninde mutasyon saptanmıştır (28).

Tek PT adenomu (%80 - %85) en sık görülüp, ikinci sıklıkta tüm bezlerin hiperplazisi (%12 -%15) görülmektedir.Çift adenom (%2) ve PT karsinomu daha nadir(<%1)rastlanmaktadır (29).

PT adenomları koyu ya da açık kahve renginde olup bağ hücrelerinden yoksundur.Nukleusları genişlemiş esas hücreler normalden büyüktür. Normal PT dokusundaki parankim hücrelerinin sekretuar fonksiyonu suprese olduğu halde, adenomlarda ise sekresyon açısından son derece aktiftirler (30,36).

Genellikle tüm bezleri kapsayan hiperplazilerden farklı olarak , çoğu adenomlar monoklonall orjinlidir.Adenomlarda esas hücrelerin, hiperplazilerde ise berrak hücrelerin proliferasyonu vardır.

PT karsinomlarının ise temel özelliği damar invazyonunun görülmesidir.Ayrıca büyük boyutlu olmaları, çevre dokulara yapışık, kapsülsüz kitle görünümü vermeleri, lobüle , sert olmaları ,en önemli makroskopik özellikleridir. Mikroskopik olarak kuvvetli mitotik aktivite, yoğun fibröz stroma, DNA içeriğinde anaploidinin saptanması, karsinomu destekleyen histolojik özelliklerdir (30).

Damar invazyonu olmadam artmış mitoz, nükleer atipi, desmoplazi, nekroz gibi PT karsinomu özellikleri taşıyan bazı atipik adenomlar da vardır. Bunları karsinomlardan ayıran en önemli özellikleri metastaz yapmamalarıdır.

Primer Hiperparatiroidinin (PHPT) Klinik Bulguları

PHPT'li hastalar önceden "klasik" semptom beşlisiyle (böbrek taşı, kemik ağrısı, abdominal şikayetler, psişik yakınmalar, aşırı bitkinlik) başvururlardı. Fakat sonralar serum Ca^{+2} ölçümlerinin rutin yapılmaya başlanması, daha çok asemptomatik aşamada tanısının konulmasını sağladı. Rutin Ca^{+2} ölçümlerinin yapılmaya başlanmasıyla bu oran %18 den %52' ye yükselmiştir.Bu hastalarda hiperkalsemiye ait bulgular olmasa da halsizlik, bitkinlik, somatik şikayetler, anksiyete, depresyon gibi PHPT ile kesin ilişkisi bulunamayan bulgularla hastaneye başvurumaktadırlar (31).

Geç dönemde hastaneye başvuran hastalarda bulunan böbrek taşları, nonspesifik gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem bulguları, nöromuskuler disfonksiyon, aşırı kemik hastalığı, hiperkalsemiye sekonder gelişen bulgulardır (32).

Üriner Sistem Bulguları : PHPT'li hastaların yaklaşık %80'de belli ölçütlerde böbrek fonksiyon bozuklukları vardır. Daha önceleri hastaların %80'e varan bir kısmında böbrek taşları bulunurken, şimdi kliniğe başvuran hastaların yaklaşık %20-25' de görülmektedir (33).

Kronik hiperkalsemi böbreğin konsantrasyon mekanizmasını bozarak poliüri, polidipsi, noktüriye yol açabilir. PHPT'li hastaların %75'de görülen hiperkalsüri, hastalarda çoğu kalsiyum oksalat, kalsiyum fosfat yapısında olan böbrek taşlarının oluşmasına neden olur (33).

Hiperkalsemiye eşlik eden hiperkloremi PHPT'li hastaların %40'da gelişir. Böbreklerden bikarbonat atılımının artmasıyla da hiperkloremik metabolik asidoz oluşur (34).

Kemik Bulguları: Hastalarda kemik ağrıları, kırıklara bağlı kemik deformiteleri görülebilir. 1925-1950 yılları arasında yapılan klinik çalışmalarda kemik lezyonlarının saptanma oranı %50 iken, günümüzde bu oran %10'un altında seyretmektedir. Osteopeni ile birlikte kemik mineral yoğunluğunda azalma ve osteoporoz en sık görülen kemik bulgularıdır. Şiddetli kemik hastalığı gibi bilinen osteitis fibroza sistika'nın görülme oranı %5'in altına inmiştir (35).

En iyi röntgenlerde görülen subperiostal rezorbsiyon (ikinci ve üçüncü parmakların orta falankslarının radyal yüzünde en belirgin), kemik kistleri ve distal falankslarda çıkıntılar gibi patognomik radyolojik bulgularla karakterizedir. Kafatasında iç ve dış kortekslerin belirginliğinde azalma ile birlikte beneklenme görülür(tuz biber manzarası). Nadir görülen bazı kemik lezyonları (Brown tümörleri ve kemik kistleri) günümüzde de görülebilmektedir (35).

Gastrointestinal Bulgular: PHPT peptik ülser hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Peptik ülser ve pankreatit %10'a kadar hastada saptanmış olup, pankreatit daha çok ciddi hiperkalsemi ($Ca^{+2} >12,5$) olan hastalarda gelişir (35).

PHPT'de olası Ca^{+2} bilirübinat taşı oluşumuna yol açan safra kalsiyumunda artış, kolelitiazis insidansını yükseltir (36).

Sonuç olarak bu hastalar klinikte karın ağrısı, kabızlık, iştahsızlık, bulantı, kusma gibi gastrointestinal yakınmalarla karşımıza çıkabilmektedir.

Nöropsikiyatrik ve Nöromuskuler Bulgular: PHPT'de olan ağır hiperkalsemi florid psikoz, duygulanımda küntleşme ve koma gibi çeşitli nöropsikiyatrik tablolara yol açabilir.

Hiperkalseminin şiddeti ve devam etme süresi ile doğrudan bağlantılı olan halsizlik, kas güçsüzlüğü ve yorgunluk semptomatik hiperparatiroidili hastaların hemen hepsinde görülmektedir. Kas zayıflığı en fazla proksimal kaslarda oluşur. Bir çalışmada primer hiperparatiroidili 16 hastanın 14 (%87,5)'de zayıflama, muskuler atrofi, çabuk yorulma görülmüştür (37,38).

Paratiroidektomi sonrası normokalsemiyi takiben hastalarda yaygın kas ve eklem ağrılarının, halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük gibi nöromuskuler bulguların bir süre sonra gerilediği, hatta bazılarında tamamen kaybolduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (39).

Primer Hiperparatiroidinin (PHPT) Laboratuvar Bulguları

PHPT tanısı genellikle serum intakt PTH düzeyleriyle birlikte serum Ca^{+2} düzeyinin yüksek olduğunun gösterilmesiyle konulmaktadır.

PT bezi fonksiyonlarının değerlendirilmesinde PTH ile birlikte serum Ca^{+2} , P düzeyi, kemik yoğunluğu ölçümleri, günümüzde en sık kullanılan tanısal testlerdir. Hiperparatiroidizmin tanısı için PTH'nın plazmada tek başına yükselmiş olması yeterli değildir.

PHPT'nin tanısında en sık kullanılan laboratuvar ölçütler aşağıdakilerdir.

1)Serum Parathormon (PTH) Testleri: Standart ve hızlı PTH ölçümleri vardır.

a)Standart PTH ölçümü: Bu ölçüm birinci, ikinci, üçüncü kuşak testleri ile yapılmıştır. Günümüzde en sık bioinaktif PTH testi şeklinde kullanılan, %96 duyarlılığa sahip olan IRM(IRMA 1-84) üçüncü kuşak testi kullanılmaktadır.

b)Hızlı PTH ölçümü: Hiperfonksiyon gösteren tüm PT dokusunun rezeksiyonundan 10 dakika sonra PTH düzeyinin %50 düşmesi girişimin başarısını göstermektedir. Bu test daha çok tek adenom eksizyonlarında intraoperatif olarak kullanılmaktadır (40).

Tc^{99m} -SestaMIBI SS ile beraber hızlı PTH kullanılarak yapılan rezeksiyonların maliyeti iki taraflı eksplorasyona göre %40-50 oranında daha azdır (41).

2)Serum Kalsiyum (Ca^{+2}) Testleri: Hiperparatiroidizmin ilk bulgusu serum Ca^{+2} düzeyinin yüksekliği olup serum PTH düzeyi ile birlikte değerlendirilmesi gerekir. Fakat PHPT'li hastaların %10-20'de serum Ca^{+2} düzeyi normal de olabilmektedir (42).

Laboratuvarlarda ucuz ve çabuk sonuç alındığından çoğunlukla total serum Ca^{+2} düzeyine bakılır. Normal referans aralık değeri 8.5-10.4 mg/dl olan Ca^{+2} 'nin 10.5 mg/dl üzerine çıkması hiperkalsemi olarak kabul edilir. Hiperkalsemi varlığında PTH'nın yüksek bulunması PHPT'nin en önemli göstergesidir. Hiperkalsemi yapan bazı maligniteler, tüberküloz ve sarkoidoz gibi granulomatöz hastalıklar, tirotoksikoz, bazı ilaçlar ve diğer nedenlerin bilinmesi ayırıcı tanıda önemlidir.

PHPT'nin tanısında kullanılan 24 saatlik idrarda Ca^{+2} ölçümü, önemli laboratuvar göstergelerdendir (42).

3)Fosfor (P) Ölçümü: PHPT'de P atılımı arttığı için kan fosfat düzeyi düşme eğilimindedir. Kan fosfat düzeyi 2.5 mg/dl altına indiğinde hipofosfatemiden söz edilir.

4)Kemik Mineral Dansitesi Ölçümü: Hiperparatiroidizmde kontrolsüz aşırı miktarda salgılanan PTH vücudun kortikal ve trabeküler kemikleri üzerinde katabolik etki oluşturur. X ışını ile lomber vertebra ve kalça veya radius kemiğinin taranarak mineral yoğunluğunun belirlenmesi, osteoporoz ve primer PHPT'nin tanısında standart yöntem olmuştur.Bu tetkik hiperparatidizmin prognozu ve tedavi yaklaşımı konusunda yarar sağlamaktadır (43).

PHPT'li hastaların %10' unda yükselen Alkalen Fosfataz (ALP) kemik lezyonlarının ağırlığı ile ilişkilidir (43).

PHPT'li hastalarda 1-25(OH)D3 vitamini genellikle düşük veya normalin alt sınırlarında seyreder. 1-25(OH)D3 vitaminin uzun süreli düşük seyretmesi halinde, hipo D vitaminoza sekonder PTH kanda yükselir. D hipovitaminozuna sekonder gelişen hiperparatiroidinin PHPT'den ayırt edilmesi için kanda bakılan 1-25(OH)D3 vitaminin miktarı önem arzeder (43).

Primer Hiperparatiroidide (PHPT) Görüntüleme Yöntemleri

Son yıllarda Endokrin cerrahlar arasında iki taraflı boyun explorasyonu (İTBE) yerine , tek taraflı boyun eksplorasyonu (TTBE) ile yapılan odaklanılmış girişimler artan bir oranda kabul görmüştür (44).

Minimal invazif girişim planlanan hastalarda, rekurren hiperparatiroidi riskini azaltmak için ameliyat öncesi yapılan görüntüleme yöntemleri yardımıyla patolojik bezlerin lokalizasyonunun saptanması şarttır (45).

Minimal invazif girişim yönünde artan taleplerle hem ameliyat süresi hem de hastanede kalış süresi kısaltılmıştır. Endokrin cerrahlar tarafından postoperatif komplikasyonları azaltmak amacı ile minimal invazif cerrahi olarak isimlendirilen, direkt hastalıklı beze yönelik cerrahi tedavi önerenlerin sayısı artmış ve bu durum preoperatif görüntüleme yöntemlerinin kullanımı sonucu mümkün kılınmıştır.

Lokalizasyon amacı ile kullanılan teknikler invazif ve noninvazif olarak ikiye ayrabiliriz. Noninvazif teknikler, radyolojik ve nükleer tıp yöntemleri ile yapılmaktadır.

A) Radyolojik Yöntemler:

1) Ultrasonografi (USG): USG, PT cerrahisinden önce lokalizasyon amacı ile sık kullanılan yöntemlerden biridir. Yöntemin duyarlılığı %65-72 arasında değişmektedir (46).

Kolay uygulanabilir olması, non invazif olması, radyasyon maruziyetinin olmaması ve görece ucuz olması nedeniyle PT lezyonlarının değerlendirilmesinde yoğun olarak kullanılmaktadır.

USG incelemelerinde, ses frekansı 7-10 mhz olan, yüzeysel dokulara yönelik yüksek rezolüsyonlu lineer probalar kullanılır. Ender olarak derin planların incelenebilmesi için 5 mhz'lik probalar da gerekebilmektedir.

PT hiperplazileri ile adenomları, ultrasonografik olarak benzer özellikte olup kesin ayrımları yapılamamaktadır. Hiperekoik kapsüle sahip olan paratiroid adenomları genellikle oval ya da yuvarlak şekilde görünürler. Adenom ve hiperplaziler, homojen solid yapılar olup, komşu tiroid dokusuna göre daha hipoekoiktir. Fakat, %15-20 olgularda farklı ekojenitelere de sahip olabilmektedirler. Sonografik olarak tiroidle aynı ekojenitede olan patolojik paratiroid bezleri tiroid nodülleri ile karışabilmektedir.

Her olguda görülme de, vasküler yapılara ve komşu kaslara invazyon göstermeleri PT karsinomlarının tipik özelliğidir.

Hastaların daha önce boyun bölgesinden cerrahi girişim geçirmiş olması, ektopik yerleşimli PT bezleri, eşlik eden tiroid nodülleri ve çift PT adenomları USG'nin duyarlılığını %40'a kadar düşürebilmektedir (47).

Tiroid nodülleri, PT adenomlarına göre daha az vasküler olup, sıklıkla kalsifikasyon, kistik değişiklikler ve heterojen ekojenite gösterirler (47).

Nodül periferinde görülen 90-270 derecelik hipervasküler ring, PT lezyonlarının karakteristik renkli doppler USG bulgusudur (47).

PT adenomları bazen çevre lenf düğümleri ile de karışabilmektedir. Lenf düğümlerinin hiperekojen yağlı hiluslarının olması, renkli Doppler USG'de vaskülarizasyondan yoksun görünmeleri, onları PT adenomlarından ayıran en önemli özellikleridir.

USG eşliğinde İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB) ile alınan örnekte bakılan PTH ve sitolojik inceleme ile PT adenomunun tiroid nodülünden ayrımı yapılabilmektedir.

USG ayrıca intraoperatif de kullanılabilir. Bu şekilde kullanıldığında özellikle reoperatif girişimlerde ve tiroid içi yerleşimlerde eksplorasyon süresini ve genişliğini azaltmaktadır (48).

2) Bilgisayarlı tomografi (BT): BT'de boyun hiperekstansiyondayken kafa tabanı ile aort arkusu arasındaki tüm boyun ve mediasten değerlendirilir. Paratiroid (PT) adenomlarının tespitinde duyarlılığı %46-87 arasında değişmektedir. BT uygulama esnasında 50-150 ml iv kontrast madde verilir. Ancak PT adenomlarının %25'i kontrast madde tutar ve parlar. 4-6 mm lik PT adenomları tespit edilebilse de, genellikle 1 cm'den küçük adenomların tespiti zordur. Ektopik yerleşimli PT adenomlarının tespitinde BT, USG'ye göre daha üstün olsa da tiroid bezine yakın adenomların tespitinde duyarlılığı düşmektedir (49).

Eski ameliyata bağlı metalik artefaktlar, boyuna bağlı "beam-hardening" artefaktları, vücut ve solunum hareketleri ile oluşabilen artefaktlar, BT'de yanlış pozitif ve negatif sonuçlara yol açabilmektedir (49).

3) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR): MR'de normal paratiroid (PT) bezleri saptanamaz. Buna karşın ektopik ve patolojik büyümüş PT bezlerinin lokalizasyonunda yararlıdır (50).

Genel olarak bakıldığında MR'nin görüntüleme kriterleri PT adenomları için özgün değildir ve adenomları diğer boyun kitlelerinden ya da lenfadenopatilerden kesin olarak ayırt etmesi beklenmemelidir. PT adenomlarında MR'nin senivitesi %65-80 arasında değişmektedir (51, 52).

Patolojik PT bezlerindeki yağ, kanama, skleroz veya fibrozis beklenen sinyal intensitelerini değiştirebilir. Bu ise PT adenomlarının yaklaşık %40'da atipik MR görüntülerine neden olur (53).

MR'nin özellikle negatif PT sintigrafisi, persistan veya rekürren hiperparatiroidisi olan hastalarda, ektopik yerleşimli PT adenomlarında kullanılması önerilmektedir (54).

MR'nin Tc^{99m} - MIBI SS'sine tamamlayıcı bir yöntem olduğu da bildirilmiştir (55).

4) Paratiroid Anjiyografisi: Hiperparatiroidizmde aşırı PTH salgılayan patolojik bezlerin ameliyat öncesi lokalizasyonu için ilk aşamada seçilmesi gereken yöntemler non-invazif olanlardır. Ancak persistan veya rekürren hiperparatiroidili bazı olgularda bu yöntemlerle lezyonun lokalize edilemeyeceği bilinmektedir (77).

Yapılan bir çalışmada daha önce hiperparatiroidi nedeniyle ameliyat edilen olgularda ikinci cerrahi öncesinde lezyon, sadece non-invazif yöntemler kullanıldığında %63 oranında lokalize edilmiştir (77).

İnvazif yöntemler, PT anjiyografisi ve venöz örnekleme ile yapılır. Bunlardan PT bez anjiyografisi her zaman ilk olarak uygulanmalıdır. PT 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 PT'in anjiyografisinde en sık tiroservikal trunkus kullanılır. Ancak bazı olgularda inferior tiroid arterin selektif enjeksiyonu da yapılabilmektedir (77).

PT adenomlarında anjiyografik görüntüleme karakteristiktir. Bu lezyonlar oldukça vasküler olup oval yapıda ve konturları düzdür. Kontrast enjeksiyonu sonrası homojen kontrast fiksasyonu gösterirler.

PT kanserlerinde ise lezyon boyutlarının büyük, konturlarının ise düzensiz olması onları adenomlardan ayıran en karakteristik özellikleridir.

Uygun yapılmış PT anjiyografisinin duyarlılığı diğer non invazif radyolojik yöntemlerin başarısız kaldığı durumlarda %60'dır (78).

5)Venöz Örnekleme: Aşırı hormon salgılayan bezin bulunduğu bölgenin gösterilmesine dayanan venöz örnekleme, arteriografi başarısız olduğunda kullanılan invazif bir yöntemdir.

Sağ-sol ya da mediastinel lokalizasyonu gösteren venöz örnekleme lezyonun tam olarak yerini saptayan bir yöntem değildir. Multiglandüler hiperplazilerde her iki tarafta hormon düzeyleri yüksek saptansa da, tek adenom olanlarda genellikle eşitlik yoktur.

Selektif venöz örneklemede kateter yardımı ile tiroid venöz pleksus ve timik venden alınan kanda PTH değeri, periferik kandaki değerinden iki kat ve daha fazla gelirse pozitif kabul edilir.

Günümüzde mikrokateter ve mikroklavuz tel teknolojisindeki gelişmeler ile birlikte anjiyografi sırasında saptanan adenomların eşzamanlı olarak embolize edilmesi ile yeni bir tedavi seçeneği sunulmuştur. Bir çalışmada 24 hastaya uygulanan emboli tedavisinin 5 yıllık izleminde %74 olguda kür sağlanmıştır (79).

B) Nükleer Tıp Yöntemleri:

1) Sintigrafi (SS): SS görüntüleri, insan vücuduna çeşitli yollardan verilen radyoaktif maddelerin yaydığı gama ışınlarının sintilasyon algılayıcıları tarafından saptanması ile oluşturulur. PT'lerin SS görüntülemesinde Talyum-201 (TL^{201}) ve Teknesyum-99m (Tc^{99m}) perteknetat başarı ile kullanılmaktadır.

2) Paratiroid Substraksyon Sintigrafisi (Talyum-Teknesyum): TL^{201} ve Tc^{99m} perteknetat çıkarma tekniği kullanılarak PT SS'si geliştirilmiştir. Bu yöntem TL^{201} 'in hem tiroid hem de PT tarafından, Tc^{99m} 'in ise yalnızca tiroid tarafından tutulması esasına dayanır.

TL^{201} izotopu siklotron ürünü olup, enerjisi 69-83 keV ve yarı ömrü yaklaşık 72 saattir. TL^{201} klorür formunda, 2-3 mCi (74-111 MBq) erişkin dozunda intravenöz yoldan verilir. TL^{201} 'in büyük bir kısmı aktif olarak PT hücrelerine yerleşir. Kalan kısmı da hücre içi ve dışı arasındaki farka bağlı olarak hücrelere yerleşir. Hücre içi konsantrasyon enjeksiyondan sonra ilk 10. dakikada maksimum yoğunluğa ulaşır. Hücreler tarafından tutulumunda etkili olan faktörler kan akımı, membran permeabilitesinde artış, metabolik aktivite artışı ve anjiogenezdır. PT hücrelerinde olduğu gibi tiroid hücreleri tarafından da tutulur. Bu da her zaman üst PT'leri örten tiroidin aktivitesi ile yorumlama güçlülüğü oluşturur. Yalnızca tiroid içinde tutulan 2-3 mCi Tc^{99m} perteknetat enjeksiyonu ile alınan bir görüntü elde edilir ve TL^{201} görüntüsünden çıkartılırsa elde edilen görüntüde olası bir PT adenomu daha kolaylıkla algılanır (56).

TL^{201} uzun yarı ömürlü olması, uzun süre saklanabilmesi ve geç görüntü alınabilmesi gibi avantajları vardır. Ancak uzun yarı ömürlü olması radyasyon dozu açısından hastaya yüksek miktarda aktivite verilmesini etkilemekte ve görüntü kalitesinin düşmesine neden olmaktadır (56).

Tc^{99m} perteknetat / TL^{201} çıkartma sintigrafisinin primer PHPT'li hastalarda lezyon belirlenmesinde duyarlılığı %71,8 iken, sadece PT adenomları dikkate alındığında ise duyarlılığı %82'dir (57).

Başka bir çalışmada TL^{201} / Tc^{99m} perteknetat çıkartma SS'si yapıldığında ise PT adenomlarının tespitinde duyarlılık %73,8 olarak değerlendirilmiştir (58).

Çift faz yönteminde malign ve benign tiroid nodüllerinin bir kısmı Tc^{99m} -SestaMIBI tutabilir. Radyofarmasötik atılımının da yavaşlayabileceği durumlarda yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilir. Bunu önlemek için şüpheli olgularda geç görüntünün ardından tiroid SS'si yapılmalıdır.

Çift faz tekniğinin bir diğer dezavantajı ise tiroid dokusunda olduğu gibi, hızlı Tc^{99m} -SestaMIBI atılımının PT adenomlarında ortaya çıkmabilmesidir. Bu durumda yanlış negatif sonuçlar elde edilebileceğinden erken görüntüler mutlaka değerlendirilmelidir.

3) Tc^{99m} -SestaMIBI ile Paratiroid Sintigrafisi: Tc^{99m} -SestaMIBI ile PT SS'si , çift faz yöntemi ile erken ve geç görüntüler alınarak yapılır. Çekim Tc^{99m} yada İyot-123 (I^{123}) ile birlikte çift radyofarmasötik çıkarma yöntemi ile de yapılabilmektedir.

Görüntünün esası, başlangıçta ve enjeksiyondan iki saat sonra kalan aktivitenin tayinine dayanır. Tiroit iki saatte bu maddeden hızla temizlendiğinden kalan aktivite PT'ye ait olarak kabul edilir. Tc^{99m} -SestaMIBI ile çift fazlı PT SS'si için hastaya 185-925 Mbq Tc^{99m} -SestaMIBI uygulanır. Ancak genellikle önerilen doz 740 MBq'dir. Erken statik görüntüler Tc^{99m} -SestaMIBI enjeksiyonundan 10 dk sonra yapılır. Enjeksiyondan 90-150 dk sonra boyun ve mediastenden 10'ar dakikalık geç görüntüler alınır. PT patolojilerinde Tc^{99m} -SestaMIBI'nin tutulum mekanizması artmış perfüzyon ve sellülaritenin yanında artmış mitokondri sayısı ile de ilgilidir. Yapılan çalışmalarda Tc^{99m} -SestaMIBI'nin %92'sinin mitokondri içerisinde tutulduğu bildirilmiştir (59).

Benign ve malign tiroid nodüllerinin bir kısmı Tc^{99m} -SestaMIBI tutabilir. Radyofarmasötik atılımın da yavaşlayabileceği durumlarda yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilir. Bunu önlemek için şüpheli olgularda geç görüntülerin ardından tiroit sintigrafisi yapılmalıdır.

Tc^{99m} -SestaMIBI SS'sinin anormal PT'in lokalizasyonu açısından duyarlılığı Ultrasonografiye (USG) göre daha yüksek olup %68 ile %93 arasında değişmektedir (60,61).

Tek adenoma bağlı PHPT'de hastaların yaklaşık %90'da Tc^{99m} -SestaMIBI SS'si ile lokalizasyon doğru olarak gösterilebilir (52,62) .

Ancak multiglandüler hiperplazilerde güvenilir bilgi edinme şansı çok düşüktür (63,64).

Tc^{99m} -SestaMIBI SS'si ile çift adenomların saptanma oranı %6 ile %30 arasında değişmektedir (65).

Preoperatif görüntülemenin sonuçsuz kaldığı hastalarda, multiglandüler hastalık olma riski, en az bir görüntüleme yöntemi olumlu olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle lokalizasyon çalışması sonuç vermeyen hastalarda ön tanı olarak tek adenomdan ziyade multiglandüler hastalıktan kuvvetle şüphe edilmelidir (65).

Tc^{99m}-SestaMIBI SS'si ile lokalizasyon çalışmasının sonuçsuz kaldığı olgularda, tiroit baskılayıcı tedavilerden sonra tekrarlanan SS'lerde anormal PT bezlerini saptanma şansı artar (66).

Preoperatif lokalizasyon amacıyla Tc^{99m}-SestaMIBI SS'si ve USG'nin ortak duyarlılıkları %95'in üzerinde olup her iki yöntemin ayrı ayrı duyarlılığına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (67,68,69).

Eşlik eden tiroid nodülleri olan hastalarda ortak duyarlılık %85 olup, yalnızca Tc^{99m} SestaMIBI SS'ye (%73) ve USG'ye (%53) göre daha yüksek bulunmuştur (69).

USG'nin ve Tc^{99m}-SestaMIBI SS'nin birlikte kullanılması, USG ile görülemeyen ektopik bezlerin saptanmasında yarar sağlar. Fakat multitipl bez hastalığı, eşlik eden tiroit nodülleri, adenomun metabolik aktivitesinin düşük olması, nekrotik ve kistik alanlar içermesi, 1 cm'den küçük olması, Tc^{99m}-SestaMIBI SS'nin başarısını anlamlı şekilde azaltmaktadır (70).

Tc^{99m}-SestaMIBI çift fazlı PT SS'sinin kısa yarı ömre, yüksek doğruluk oranına, uygun radyasyon dozimetrisine, yüksek görüntü kalitesine sahip olması onun TL²⁰¹ ile yapılan görüntülemelere tercih edilmesine neden olmuştur. Eşlik eden tiroid nodülleri ile birliktelik gösteren PT lezyonlarının tesbitinde Tc^{99m}-SestaMIBI / Tc^{99m} Perteknetat çıkarma yöntemi daha duyarlı olsa da, çift faz yöntemi tek bir radyofarmosötik madde kullanıldığı için dozimetri açısından daha avantajlıdır.

Bazı çalışmalarda soliter PT adenomlarının tesbitinde Tc^{99m}-SestaMIBI çift fazlı PT SS'nin duyarlılığı %85-100 arasındadır. PT hiperplazilerinde ise duyarlılığı %70'in altındadır (71).

Weiss ve ark. PT adenomlarının tesbitinde Tc^{99m}-SestaMIBI çift fazlı SS ve USG korelasyonu ile duyarlılık oranının %86'dan %93'e yükseldiğini bildirmişlerdir (72).

İTBE uygulanan hastalarda, ameliyat öncesi yapılan lokalizasyon çalışmalarının ameliyat süresi ve tedavi sonuçları üzerinde anlamlı etkisi saptanmamıştır. Ancak SS sonucu negatif olan hastalarda, pozitif olanlara kıyasla tedavi şansının daha düşük olduğu bildirilmiştir (73).

Fakat, PT cerrahisinde, TTBE veya odaklanılmış cerrahi planlanıyor ise, ameliyat öncesi lokalizasyon çalışmalarının yapılması gerekmektedir (73).

4) Singl Foton Emisyon Kompüterize Tomografi (SPECT): Tc^{99m}-SestaMIBI SS'si diğ er görüntüleme yöntemi ile beraber kullanıldığında lokalizasyon açısından daha başarılı olmaktadır. Bu bağlamda SPECT , Tc^{99m}-SestaMIBI SS'si ile birlikte (SPECT-SestaMIBI SS) kullanıldığında adenom saptama oranının arttığı belirlenmiştir (74).

Bu yöntemle rotasyon yapan kamera yardımı ile bir veya birden fazla kolimaför istenen bölge çevresinde değışik derecelerde döndürülerek görüntü alınır. SPECT yardımı ile PT lezyonları üç boyutlu izlenerek lezyonun çevre dokular ile ilişkisi hakkında da bilgi sağlanır. SPECT-SestaMIBI SS'si özellikle derin paratrakeal, paraözefageal ve mediastinal yerleşimli adenomların saptanması açısından yararlıdır. SPECT çekimi, Tc^{99m}-SestaMIBI ile çift fazlı PT SS'si çekiminin erken veya geç fazlarından birini takiben yapılabilir.

Yapılan bir çalışmada SPECT'in spesivitesi %87 iken, sadece soliter adenom olanlarda ise %96 olarak bildirilmiştir. Tekrar ameliyat edilecek olan hastalarda kullanımı özellikle önerilmektedir (75).

5) Pozitron Emisyon Tomografi (PET): PET, pozitron (pozitif yüklü beta partikül) yayan kısa ömürlü radyofarmasötiklerin dokulara girmesi sonucunda oluşan gama ışını çiftlerini saptayan cihazdır.

PT adenomları diğ er geleneksel nükleer tıp yöntemleri ile görüntülenemez yada yapılan ameliyatlarda başarısız olunursa PET ile görüntüleme yapılabilir.

Yapısal ayrıntılardan çok metabolik hadiseyi gösteren PET, özellikle küçük aktiviteye sahip odakları ayırd etmek için BT görüntüleri ile kombine edilir (76).

Flor-18 Florodeoksiglukoz ile yapılan PET, PT adenomunun lokalizasyonunda literatürde değışik başarı oranı bildirilmiştir. PHPT'li olgularda Flor-18 Florodeoksiglukozlu PET ile çift fazlı Tc^{99m}-SestaMIBI-SPECT görüntüleri karşılaştırılmış ve %86'ya karşın %43 oranı ile FDG-PET daha duyarlı bulunmuştur (76).

Primer Hiperparatiroidinin (PHPT) Tedavisi

PHPT'nin tedavisi esas olarak cerrahidir. Ciddi hiperkalsemisi olan hastalarda ameliyattan önce gerekli hazırlıklar yapılmasının ardından paratiroidektomi planlanırken, diğ er yandan PHPT'nin asemptomatik şekilde seyreden olgularında tedavinin nasıl yapılacağına dair tartışma ve belirsizlikler hala devam etmektedir.

Elli yaşın altındaki hastalarda rutin olarak cerrahi önerilirken, elli yaş üstündekilerde ise belli kriterleri karşılayan sınırlı bir grup hastalarda (Ca⁺² yüksekliği olan, böbrek fonksiyonu ve kemik kitlesi normale yakın olan ve yakın takipte de bu şekilde seyreden) ve cerrahi tedavi istemeyen hastalarda medikal tedavi ve takip önerilmektedir (82).

Sonuç olarak primer hiperparatiroidili hastalarda uygulanabilecek tedavi seçenekleri hastanın genel durumu, kliniği, lezyonun lokalizasyonu ve cerrahi ekibin deneyimine göre farklılıklar göstermektedir.

Tedavi şekli aşağıdaki gibidir:

- 1) Medikal Tedavi
- 2) Cerrahi Tedavi:
 - a) Klasik paratiroidektomi
 - b) Ektopik yerleşimli olgularda mediastinotomi-mediastinoskopi yada torakotomi-torakoskopi ile paratiroidektomi
 - c) Gama prob rehberliğinde minimal invazif paratiroidektomi
 - d) Videoskopik paratiroidektomi
 - e) Endoskopik paratiroidektomi
- 3) Yeni tedavi Yaklaşımları:
 - a) Lazer ablasyon
 - b) Kimyasal ablasyon

Cerrahi Tedavi

PHPT'nin ve son evre renal hastalığa bağlı sekonder hiperparatiroidinin tek ve kesin tedavisi paratiroidektomidir. Deneyimli ellerde paratiroidektominin başarı oranı %95'den fazladır. Bunun için PT embriyolojisinin ve anatomisinin çok iyi bilinmesi ve teknik ayrıntılarına çok dikkat edilmesi gerekir (85).

Aynı şartlarda rekürren ve persistan hastalık için yapılan reoperasyonlarda başarı oranının %90 civarında olmasına karşın, komplikasyonların ortaya çıkma riskinde artış vardır (85).

Ayrıca iki taraflı boyun eksplorasyonu (İTBE) ile %25-30 oranında başarısız sonuçlar bildiren çalışmalar da vardır (86).

Genel anesteziyi tolere edemeyen hastalarda, paratiroidektominin lokal anestezi ile güvenle yapılabildiğini gösteren çalışmalar olsa da, İTBE ile paratiroidektomi sıklıkla genel anestezi altında yapılmaktadır (87).

İki Taraflı Boyun Eksplorasyonu (İTBE) ile paratiroidektomi: Diğer yaklaşımlarla karşılaştırıldığında altın standart olarak yerini hala koruyan İTBE'nin başarı oranı, deneyimli cerrahlar tarafından yapıldığında %95-99 oranındadır (88).

Ameliyat öncesi yapılan lokalizasyon çalışmaları birden fazla büyümüş bezi düşündürüyorsa, negatifse, aydınlatıcı değilse yada kalıtsal aile öyküsü varsa, standart İTBE uygulanmaktadır. Burada yapılan işlemin mantığı tüm PT'lerin cerrahi işlem sırasında görülmesi ve buna paralel, multiglandüler hastalık, çift adenom gibi durumların tespit edilip rekkürens oranının düşük kılmasıdır.

Planlanmış İTBE için lokalizasyon çalışmalarının yapılması her ne kadar zorunlu olmasa da, bazı merkezlerde servikal yaklaşımlarla bulunamayan ektopik paratiroidlerin olup olmadığını göstermek için bu yöntemler kullanılmaktadır.

İTBE'nin endikasyonları aşağıdaki gibidir:

1. Lokalizasyon çalışmaları yapılamıyorsa
2. Lokalizasyon çalışmalarıyla patolojik paratiroid görüntülenemiyorsa
3. Lokalizasyon çalışmalarında birden fazla patolojik bez saptanmışsa
4. Ailede PHPT öyküsü (MEN 1 veya MEN 2) varsa
5. Lokalizasyon çalışmaları ile belirlenmiş olan PT'nin odaklanmış eksplorasyonda minimal anormal olduğu saptanıyorsa
6. Beraberinde İTBE gerektiren patoloji varsa

İTBE'da hastaya sırt üstü pozisyon verilerek boyun ekstansiyona getirebilmesi için skapulalar arasına ve başının altına uygun yastıklar yerleştirilir. Boyun ekstansiyondayken cilt kıvrımlarına paralel krikoid kırıkdağın 1 cm altından yapılan yatay kesi ile boyun eksplere edilir. Ameliyat genellikle 5-6 cm'lik insizyonla yapılırsa da, daha küçük insizyonla yapılanlar da vardır. Cilt altı dokular geçildikten sonra, strep kaslarının lateralizasyonunun ardından, tiroidin mobiliasyonu için orta tiroid ven bağlanarak kesilir. PT'ler çoğu zaman, inferior tiroid arter ile rekürren laringeal sinirin (RLS) kesiştiği noktada, çapı 2 cm olan alanda yerleşirler. Paratiroidektomi sonrası rutin diren uygulaması yapan ve yapmayan merkezler vardır (88).

Tek Taraflı Boyun Eksplorasyonu (TTBE) ile Paratiroidektomi: PT adenomlarının %80 - %85 oranında tek adenoma bağlı gelişmesi, PHPT'nin cerrahi tedavisinde TTBE ile yapılan minimal invazif tekniklerin gelişmesine neden olmuştur (89).

Tc^{99m}-SestaMIBI SS'si, yüksek rezölüsyonlu USG, gama prob gibi lokalizasyon yöntemleri ve operasyon sırasında bakılan hızlı PTH testindeki gelişmeler, PHPT'nin cerrahi tedavisinin tek taraflı girişimlerle başarılı bir şekilde yapılmasını sağlamıştır.

Bu teknik Endokrin Cerrahları Birliği üyelerinin %92'si tarafından tercih edilmektedir (90).

Tek taraflı girişimlerde operasyonun avantajları aşağıdaki gibidir:

1. Maliyetin daha düşük olması
2. Lokal anestezi ile yapılabilmesi
3. Ameliyat süresinin kısa olması
4. Ameliyat sonrası dönemde daha az ağrı görülmesi

5. Düşük komplikasyon oranına sahip olması
6. Kozmetik sonuçlarının daha iyi olması
7. Tedavide yüksek başarı oranı elde edilmesi (90).

Fakat multipl endokrin neoplazi (MEN) ile ilgili hiperplazisi, multipglandüler hastalığı, familyal hipokalsiürik hiperkalsemisi olan hastalarda bu işlemin başarı oranı düşük olduğundan İTBE uygulanmaktadır (91).

Bir çalışmada genel anestezi altında yapılan İTBE ile tek taraflı girişim karşılaştırılmış ve İTBE’de başarı oranı %97 iken, tek taraflı girişimde %99 kür sağlandığı bildirilmiştir. Operasyon süresi, hastanede kalış süresi, tek taraflı girişim yapılan hastalarda daha kısa iken, komplikasyon oranı açısından aralarında bir fark bulunamıştır. Yapılan bu çalışmada tek adenomu olan olgularda minimal invazif paratiroidektominin açık paratiroidektomiden daha üstün olduğu gösterildi (92).

Bergenfelz ve ark. 50 olgudan oluşan bir seri üzerinde yaptıkları bir çalışmada, ameliyat öncesi Tc^{99m}-SestaMIBI SS’si ile PT adenomu saptanan PHPT’li hastalar, randomize olarak genel anestezi altında İTBE (n=25) ve lokal anestezi altında minimal invazif girişim yapılan grup olarak ikiye ayırdılar. İTBE yapılan hastaların tamamında, minimal invazif paratiroidektomi (MİP) yapılan 25 hastanın 24’de (%96) kür sağlandı. Bu çalışma sonucu lokal anestezi altında yapılan MİP’in İTBE’ye göre önemli avantajlara sahip olduğu görüldü (93).

Daha önceleri PHPT’li yaşlı ve komorbid hastalarda, genel anestezi altında İTBE’nin oluşturduğu bitakım risklerden dolayı paratiroidektomi önerilmemekteydi. Fakat günümüzde bu hastalar gelişmekte olan tek taraflı girişimlerle güvenilir ve etkin bir şekilde tedavi olabilmektedir. İrvin ve ark. tarafından yapılan 75 yaş ve üstü 34 hastayı içeren bir çalışmada, 2 yıllık bir takipte hastaların %64 ünde semptomlarda belirgin iyileşme olduğu görüldü (112).

Son yıllarda PT cerrahisindeki önemli gelişmelerden biri de intakt PTH düzeyinin intraoperatif ölçümü olmuştur. İntakt PTH’nın yarı ömrü kısa (<2 dakika) olduğundan, hiperfonksiyon gösteren tüm PT dokusunun rezeksiyonundan sonra, düzeyinin %50 düşmesi girişimin başarısını göstermektedir. Bu bir biyokimyasal “frozen-section” olarak da kabul edilmektedir. İTBE’de bu yöntemin kullanılması ameliyatın başarı oranını artırmakta olup, çoğul adenom ya da hiperplaziyi atlama riskini önemli ölçüde azaltmıştır (94).

Tek taraflı girişimlerde ameliyat öncesi yapılan Tc^{99m}-SestaMIBI SS’si taraması ile ameliyatta bakılan hızlı PTH testinin kombine edilmesi toplam maliyeti İTBE’ye göre % 40-50 oranında azaltmaktadır (95).

Hızlı intraoperatif PTH ölçümünün yapılması, gerek İTBE’de, gerekse de İTBE’de ameliyat süresini kısaltmış, öncelere nazaran operasyonların başarısızlık oranınınını %6’dan %1,5’e kadar düşmesine neden olmuştur (96).

Video Yardımlı Paratiroidektomi (VYP): İlk kez 1997 yılında Miccoli ve ark. tarafından tanımlandı. Daha önce boyun cerrahisi geçirmeyen, preoperatif görüntüleme teknikleriyle iyi lokalize edilen, küçük, tek adenomu bulunan ve birlikte tiroit hastalığı olmayan hastalar, bu teknik için en uygun hastalardır.

Büyük guatr,daha önce geçirilen boyun cerrahisi, PT karsinomu, MEN ve ailevi PHPT , VYP için kesin kontraendikasyon oluşturur.

Sternal çentiğın 1 cm yukarisından yaklaşık 1.5 cm'lik yatay kesi ile yapılır.Drene genellikle gerek duyulmaz.Lateral yaklaşımla yapılan modifiye VYP yöntemleri de tanımlanmıştır (97).

İyi kozmetik sonuçları ve hastaların ameliyat sonrası dönemlerini daha rahat geçirmeleri nedeniyle giderek yaygınlaşmakta olan VYP cerrahi ile aynı başarı oranına sahiptir (98).

Miccoli ve ark. yaptıkları prospektif bir çalışmada VYP ile açık MİP'i karşılaştırdılar. Her iki yöntemde kür oranları eşit olsa da RLS'nin daha kolay bulunması, ameliyat sonrası daha az ağrı kesici gereksinimi ve daha iyi kozmetik sonuç vermesi,VYP'nin diğerine üstünlükleri idi. Diğerine göre daha pahalı olması ise en önemli dezavantajıydı (113).

Endoskopik Paratiroidektomi: Bu Yöntem ilk kez 1997 yılında Michel Gagner tarafından, ülkemizde ise ilk kez 1999 yılında Duren ve ark. tarafından uygulanmıştır (99).

Endikasyonları VYP ile benzerdir.Bu teknik ile İTBE de yapılabilir.

Bu yöntemin MİP'in avantajlarına sahip olmasına karşın,cerrahi deneyim gerektirmesi ve ameliyat süresinin uzun olması yaygın kullanımını kısıtlamıştır (100).

Gama Prob Rehberliğinde Minimal İnvazif Paratiroidektomi (GPRMİP): GPRMİP, ameliyattan 2- 3 saat önce 20 mCi (740 MBg) Tc^{99m}-SestaMIBI'nın iv verilmesi sonrası radyoaktivitenin in vivo olarak sayılması esasına dayanır.

Verilen Tc^{99m}-SestaMIBI PT'ler tarafından tutulur ve PT'lerde tiroid dokusundan daha uzun süre kalır.

Hiperparatiroidizmin cerrahi tedavisinde intraoperatif gama prop kullanımının amacı lezyonun insizyon öncesinde lokalize edilmesi, insizyon bölgesinin seçilmesine yön verilmesi, böylece patolojik beze kısa sürede ulaşılması ve cerrahi işlemin daha az invazif olmasını sağlamaktadır.

PT cerrahisinde ilk kez Norman ve ark.'nin yayınladıkları bir çalışmada intraoperatif gama prob kullanımının başarılı sonuçlar verdiği rapor edilmiştir. Onlar bu tekniğin daha az oranda RLS hasarına yol açtığını göstermişler (101).

GPRMİP için ideal hasta grubunu Tc^{99m}-SestaMIBI SS'si ile saptanan tek adenomlu hastalar oluşturmaktadır. Fakat ektopik adenomu ve persistan-rekürren hiperparatiroidisi olan hastalarda da başarı ile uygulanmaktadır (114).

MEN sendromu, ailesel hiperparatiroidi ve sekonder hiperparatiroidisi olan hastalar, GPRMİP için uygun değildir (102).

Tiroid nodülleri, tiroiditi ve hiperplastik lenfomatöz lenf nodülleri olan hastalarda yalnızca pozitif adenomlar saptanabilir.

Çoklu bez hastalığında, patolojik bezlerin belirlenmesine yardımcı olmayan gama prob, ameliyat süresini de uzattığı için kullanılmamaktadır (103).

Yapılan bir çalışmada ameliyat öncesi yapılan Tc^{99m}-SestaMIBI SS'si pozitif saptanan 112 hastaya GPRMİP uygulanmış. Başarı oranı %98 olarak değerlendirilen bu çalışmada hastaların hiçbirisinde persistan hiperkalsemi gelişmedi (115).

Mariani ve ark.'nin yaptığı bir çalışmada GPRMİP tekniği, geleneksel cerrahiye göre daha pahalı olmasına karşın, operasyon süresi ve hastanede kalış süresi bakımından daha ekonomik olduğu görülmüştür (104).

Medikal Tedavi

PHPT'de halen uzun süreli ideal bir medikal tedavi yöntemi olmasa da bazı şartlarda önemi yadsınmaz. Medikal tedavi ile hiperkalsemi baskılansa bile muskuloskeletal sisteme ait harabiyetin gizli bir şekilde devam etmesi ve ileride gelişecek olan kas ve iskelet sistemi harabiyeti bu tedavinin imkanlarını sınırlı kılmaktadır (83).

Komorbiditesi nedeniyle cerrahi girişimi riskli olan hastalar, 'paratiroid krizi' denilen akut hiperkalsemi durumu olan hastalar, daha önce geçirilmiş boyun cerrahisi sonucu rekkürren sinir paralizisi olan hastalarda medikal tedavi öncelik kazanabilir.

Diyetteki kalsiyumu sınırlamak (süt ve antiasitler), tiazid türü diüretikleri, antihipertansifleri ve vitamin D alımını kesmek yararlıdır. Oral fosfo soda ile serumdaki fosfatı yükseltmek ve serum Ca⁺² miktarını 1mg/dl'ye kadar düşürmek olanak dahilindedir.

Postmenopozal dönemdeki PHPT'li kadınlarda kandaki östrojenin de düşmesiyle kemikler çok zayıflamaktadır. Östrojen tedavisi ile serum Ca⁺² miktarında 0,5 mg/dl'lik bir azalma olur ve kemik rezorpsiyonu azalır.

Temel etki mekanizması CaR üzerindeki Ca⁺² etkilerini taklit ederek PTH salgısını inhibe eden kalsimimetikler, en yeni ve en etkili ilaç grubudur. Bu ajanlardan en çok umut veren ve son zamanlarda oldukça yaygın kullanıma başlayan "cinacalset" ile gerek PHPT'de, gerekse de sekonder hiperparatiroidi ile yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar alınmıştır (84).

Uzun zamandır var olan veya akut olarak ortaya çıkan elektrolit dengesizliği sonucu meydana gelen dekompanse hiperkalsemi hali hiperkalsemik kriz olarak tanımla-

nır.Hiperkalsemik krizin tedavisinde bifosfonatlar, kalsitonin, glukokortikoidler, pliamisin ve galyum nitrat başarıyla kullanılmaktadır.

Yeni Tedavi Yaklaşımları

1. Perkütan Ablasyo:Bu yöntemle doppler ultrasonografi (USG) eşliğinde patolojik beze etanol ve vitamin D enjekte edilir.

Etanol enjeksiyonu ilk kez bir İtalyan grup tarafından %50-80 dolaylarında değişen başarı oranıyla uygulandı (105).

Doppler USG esnasında bezde kan akımının kaybolması, enjeksiyon sonrası gelişen doku destrüksiyonunu gösterir. PT'ye enjekte edilen etanolün çevre dokulara sızması sonucu gelişen RLS paralizisi ve bez etrafında fibrozis gibi komplikasyonlardan kaçınılmalıdır.

İster etanol enjeksiyonunun, isterse de D vitamini enjeksiyonunun başarısı büyük oranda PTH değerine bağlıdır. PTH değerleri çok yüksek olanlarda başarı oranı daha azdır (106).

Henüz deneme aşamasında olan bu tedavi yöntemi ile günümüze kadar farklı başarı oranları elde edilmiş çalışmalar mevcuttur (106,107).

2. Lazer Ablasyonu: Perkutan lazer ablasyonu PHPT tanılı hastalarda, cerrahi tedavinin kontrendike olduğu durumlarda ve hasta istemine göre, cerrahiye alternatif bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır.

Yapılan bir çalışmada kontrastlı USG eşliğinde (Contrast-Enhanced Ultrasonography) lazer ablasyonu ile bakiye doku kalmasının önlenebileceği gösterildi. Bu çalışmada hastaların kontrol takiplerinde lezyonun ciddi şekilde küçüldüğü, serum Ca^{+2} ve PTH değerlerinin 12 aylık takipte normal seyrettiği gözlemlendi. Sonuçta bu yöntem ile yapılan işlem sonrası bakiye dokunun kalıp kalmadığının kontrolü, serum Ca^{+2} ve PTH düzeyinin takibi yapıldığında, efektif, komplikasyon riski az olan, alternatif bir yöntem olduğu gösterildi (108).

Lazer ablasyon yönteminin güvenli olduğunu, fakat buna rağmen, hasta takiplerinde PTH ve serum Ca^{+2} seviyesindeki düşüşün kısa süre devam ettiğini gösteren çalışmalar da vardır (109,110).

Ameliyat Sonrası Takip

Paratiroidektomi ameliyatı, cerrahi girişim büyüklüğü açısından minör ameliyat ile orta çaplı bir ameliyat arasındadır.

Hastalar genellikle 24-48 saat içinde taburcu olmaktadır.

Ameliyat sonrası serum Ca^{+2} sık aralarla takip edilmelidir.Fazla PTH salgılayan bez veya bezleri çıkardıktan sonra bazı hastalarda hipokalsemi gelişebilir.

Genç ve ağır kemik hastalığı olanlarda, ameliyat öncesi dönemde alkalen fosfataz (ALP) düzeyi yüksek olanlarda, ameliyat sonrası hipokalsemi çabuk gelişir. Bunlarda bu komplikasyon, sık görülmekte, oldukça şiddetli seyretmekte ve uzun sürmektedir (111).

Hipokalsemi gelişmesinin en önemli nedenlerinden biri, kemik açlığı veya “aç kemik sendromu” dur. Bu tabloda hem fosfor (P) hem de Ca^{+2} normal sınırların altındadır.

Ameliyat sonrası gelişen el ve ayak parmak uçlarında, ağız çevresinde uyuşma ve karıncalanma, karpopedal spazm gibi klinik bulgular hipokalsemi tablosunun en sık göstergeleridir. Bu süre içinde serum Ca^{+2} düzeyini 7 mg/dl üzerinde tutacak şekilde Kalsiyum Glukonat infüzyonunun yanı sıra Kalsitriol, Kalsiyum Karbonat ve aktif D vitamini de verilir.

Paratiroidektomi sonrası en ciddi ve erken komplikasyon olan kanama, çok nadir ortaya çıkar. Kanamalarda en büyük sorun hematoma trakeyaya bası yapmasıdır. Hızla dekompresyon yapılması gerekmektedir.

Çok ender görülen komplikasyonlardan biri de yara yeri enfeksiyonudur. Ameliyat sırasında işlem yapılan sahanın sık sık izotonik ile yıkanması enfeksiyonu önlemektedir.(111)

Gerek enfeksiyonun önlenmesi, gerekse de kanamanın kontrol altına alınması açısından rutin dren kullanımının bir faydası yoktur (111).

YÖNTEM VE GEREÇ

Etik Kurul ve Hasta Poplasyonu

Bu çalışmaya İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığının, 10.02.2016 tarihli, 83045809/604 sayılı yazısıyla, 01.03.2016 tarihinde onayı sonrası, Ocak 2009-Ocak 2016 tarihleri arasında Fakültemiz Genel Cerrahi Anabilim Dalı Endokrin Cerrahi servisinde primer hiperparatiroidi (PHPT) nedeniyle minimal invazif paratiroidektomi (MİP) yapılan 108 hasta dahil edildi.

Çalışmada preoperatif tanı yöntemleri, uygulanan cerrahi prosedür, postoperatif komplikasyonlar ve uzun süreli takip sonuçları değerlendirildi.

Hasta Seçimi

Bu çalışma PHPT tanısı alan, yaşları 17 ile 86 arasında değişen 108 hasta üzerinde yapıldı.

Hastaların hepsi ameliyat öncesi Dahiliye Endokrinoloji bölümü tarafından tetkik edilmiş ve PHPT tanısı konularak cerrahi tedavi amaçlı bölümümüze yönlendirilmişti.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 1) ameliyat öncesi hem Tc^{99m}-SestaMIBI sintigrafisi (SS), hem de boyun USG ile görüntüleme yapılan hastalar
- 2) Paratiroid (PT) beraber tiroit ameliyatı ihtiyacı duyulmayan hastalar
- 3) Sadece PHPT' si olan hastalar
- 4) Daha önce PT ameliyatı geçirmeyen hastalar

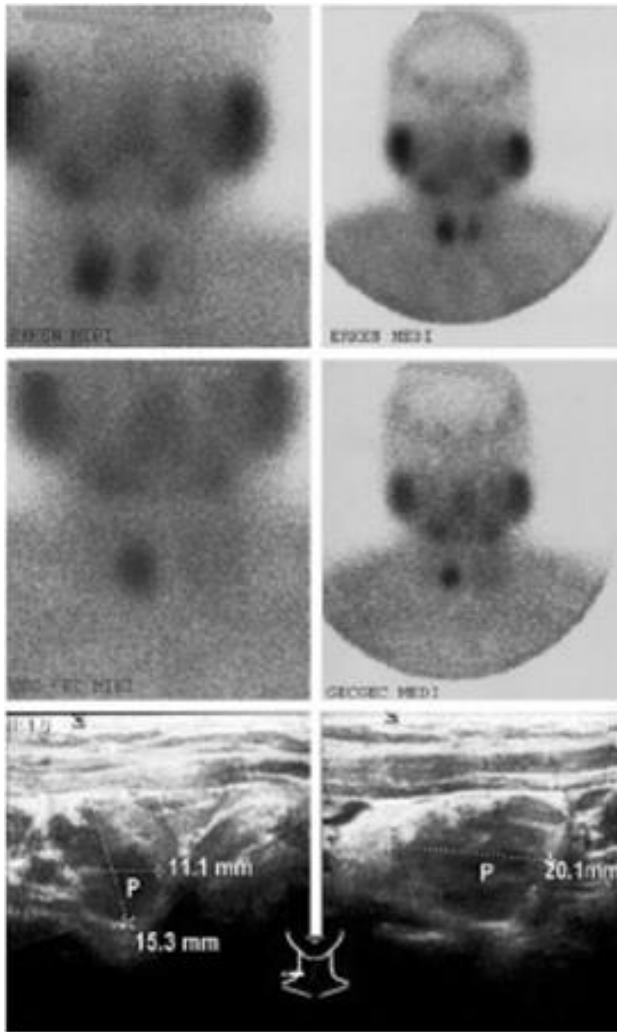
Çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- 1) Çoklu bez tutulumu olan hastalar
- 2) Nüks, persistan, sekonder ve tersiyer hiperparatiroidisi olan hastalar
- 3) Yapılan tetkiklerinde PT kanseri doğrultusunda herhangi bir bulgusu olan hastalar
- 4) Daha önce tiroit ameliyatı geçiren hastalar

Olgular Açısından Bakılan Parametreler

Labaratuar değerler: PHPT tanısı; yüksek bulunan serum kalsiyum (Ca^{+2}) değeri, düşük fosfor (P) değeri, yüksek parathormon (PTH) değeri ve böbrek fonksiyonlarının normal bulunması sonucunda kondu.

Ameliyat öncesi tüm hastalarda, hiperparatiroidinin biyokimyasal tanı kriterleri olan PTH ve Ca^{+2} bakılmış, sekonder hiperparatiroidiyi ekarte etmek için böbrek fonksiyonu göstergesi olarak üre, kreatinin değerleri çalışılmıştı. Ayrıca hastalarda serum Alkale Fosfataz (ALP), Klor(Cl), Fosfor (P), D vitamini değerlerine de bakıldı.



Şekil 3. Sağ Alt Paratiroid Adenomu Olan Hastada Tc^{99m} -sestaMIBI Sintigrafi ve Ultrasonografi Görüntüsü (Kliniğimiz Arşivinden)

Lokalizasyon çalışmaları: Patolojik bezin lokalizasyonunun tayini amacı ile her hasta, ameliyat öncesi tiroit ve PT bezlerine yönelik boyun USG ve Tc^{99m} -SestaMIBI SS'si ile değerlendirildi.

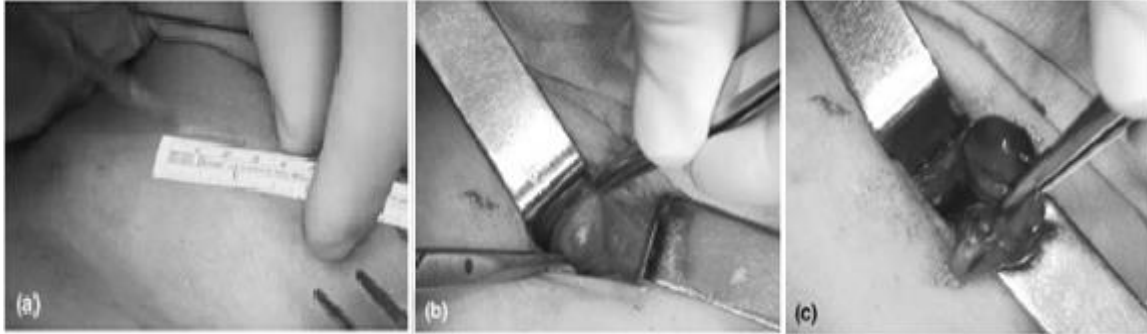
Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların tiroit ve PT bezleri, ameliyat öncesi farklı merkezlerde 10 MHz'lik yüksek frekanslı USG ile değerlendirildi. Sonografik olarak hipoekoik,hipervasküler, tiroit kapsülü dışında yerleşim gösteren solid lezyon, PT adenomu olarak değerlendirildi.

Tüm hastalara ameliyat öncesi farklı merkezlerde hazırlanan Teknesyum-99m-Sesta-Metoksiizobuti İzonitril (Tc^{99m} – SestaMIBI) kiti ile çift fazlı PT SS'si çekildi.

Erken faz planar görüntüleme, 10 ml Tc^{99m}-SestaMİBİ kiti iv enjeksiyonu yapıldıktan 15 dk sonra hasta gama kamera altında supin pozisyonunda iken, boyun ve mediasten bölgesine 600'er saniye süre ile yapıldı.

Geç faz planar görüntüleme, 15 ml Tc^{99m}-SestaMİBİ kiti iv enjeksiyonu yapıldıktan 120 dakika sonra hasta gama kamera altında supin pozisyonunda iken, boyun ve mediasten bölgesinden 600'er saniye süre ile yapıldı.

Erken ve geç faz görüntüleme bulguları bilgisayar ortamında karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiş olup PT adenomu ile uyumlu radyofarmasötik retansiyonu izlenen odaklar araştırıldı. İlk olarak tiroit ve PT bezinin aktivite tutulumunun birlikte olduğu erken fazda aktivite dağılımının homojenliği incelenerek tiroit dokusuna kıyasla fokal artmış aktivite tutulumu olup olmadığı incelendi. Daha sonra erken faz görüntüsü, geç faz görüntüsü ile karşılaştırılarak geç görüntüde Tc^{99m}-SestaMİBİ aktivitesinden arınmayıp retansiyon gösteren bir aktivite odağı olup olmadığına bakıldı. Geç görüntüde sebat eden, aktivite tutulumu olan odak sintigrafik olarak PT adenomu açısından anlamlı olarak kabul edildi. Ayrıca mediasten görüntüleri de incelenerek patolojik Tc^{99m}-SestaMİBİ tutulumunun olup olmadığına bakıldı.



Şekil 4. Minimal İnvazif Paratiroidektomi (Kliniğimizizin Arşivinden)

Ameliyat öncesi yapılan boyun USG veya Tc^{99m}-SestaMİBİ SS'de tek PT adenomu saptanan hastalara minimal invazif yöntemle paratiroidektomi ameliyatı planlandı.

Tüm hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı ve rutin hazırlık için ameliyattan bir gün önce yatırıldı.

Hasta seçimi, lezyonun yerleşim yeri, ölçüsü ,ek hastalıkları göz önünde bulundurularak ameliyatların bir kısmı sedasyon altında lokal anestezi ile, diğer kısmı ise genel anestezi ile yapıldı.

Cerrahi Teknik: Ameliyat tekniği olarak hastaların bir kısmında mini Kocher insizyonu, diğer kısımda lateral yaklaşım tekniği kullanıldı. Her iki teknikde insizyon boyutu 2-3 cm (ortalama 2,5 cm) idi. Ve estetik sonuçları bilateral eksplorasyonda kullanılan klasik kocher insizyonundan daha iyiydi.Özellikli durum olmadığı sürece ameliyat sonrası hastalarda rutin dren kullanılmadı.

Patolojik İnceleme: Çıkartılan PT'lerin tartısına bakıldı.Tüm hastalarda piyes %10'luk formal ile fikse edilerek incelenmek üzere patoloji bölümüne gönderildi. Patoloji bölümünde bezin makroskobik özellikleri: Lezyonun boyutu, belirgin kapsülünün olup olmaması, kesit yüzeyinin özellikleri (rengi,nekroz varlığı,nodülerite varlığı vb..) değerlendirildi.

Hemotoksilen - Eozin boyama sonrası mikroskopik özelliklerine bakıldı. Lezyonda kalın fibröz septaların varlığı, çevre dokulara invazyonun varlığı, kapsül bütünlüğünün korunup korunmadığı, mitoz gibi özellikler araştırıldı.

Operasyon Sonrası Dönem ve Takip: Çalışmaya alınan tüm hastalarda post operatif 1. günde serum PTH, ve serum Ca^{+2} düzeyine bakıldı. İhtiyacları olduğu sürede Calcitriol 0,5 mcg tablet ve %10 'luk Calcium Picken 10 mg ampul uygulandı. Erken dönemde komplikasyon gelişmeyen hastalar postoperatif 1. günde taburcu edildi. Hastalar 1. ,6. ,ve 12. ayda kontrole çağırılarak serum PTH , Ca^{+2} değerlerine bakıldı.

İstatistiksel Analiz

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

BULGULAR

Çalışmaya primer hiperparatiroidi (PHPT) nedeniyle minimal invazif paratiroidektomi (MİP) ameliyatı yapılan 108 hasta dahil edildi.

Hastaların 81'i (%75) kadın, 27'si (%25) erkekti. Ortalama yaş 54, en genç hasta 17, en yaşlı hasta 86 yaşındaydı.

Tablo 1. Hastaların Yaş ve Cinsiyet Özellikleri

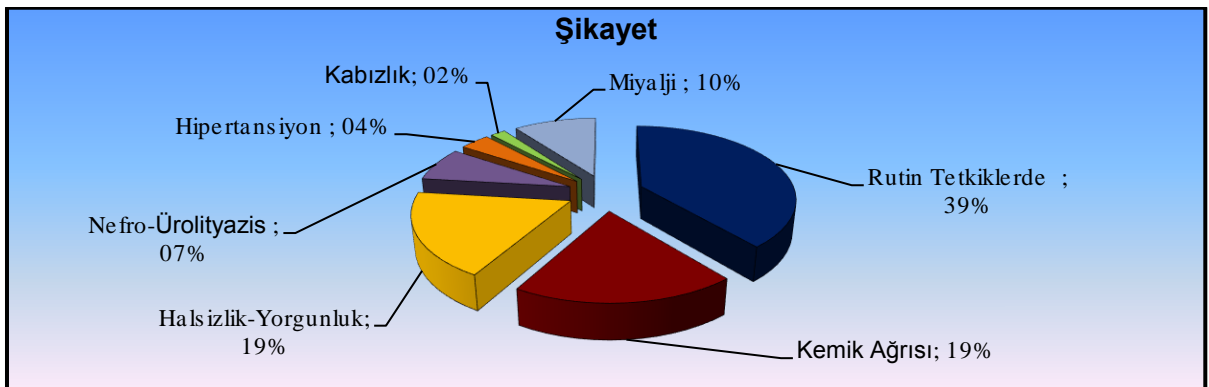
	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Yaş	17.0 - 86.0	54.0	53.3 ± 13.6
Cinsiyet	Kadın		81 75.0%
	Erkek		27 25.0%

Hastaların 42'si (%38,9) rutin tetkiklerinde kalsiyum (Ca^{+2}) yüksekliği nedeniyle tetkik edilen asemptomatik hastalardı.

Hastaneye başvuru şikayetleri arasında ilk sırada 21 (%19,4) hastada kemik ağrısı, 20 (%18,5) hastada halsizlik-yorgunluk, 11 (%10,2) hastada miyalji, 8 (%7,4) hastada nefro-ürolityazis, 4 (%3,7) hastada hipertansiyon, 2 (%1,9) hastada kabızlık bulguları vardı.

Tablo 2. Kliniğe Başvuru Şikayetleri

	n	%
Şikayet		
Rutin Tetkiklerde	42	38.9%
Kemik Ağrısı	21	19.4%
Halsizlik-Yorgunluk	20	18.5%
Nefro-Ürolityazis	8	7.4%
Hipertansiyon Nedenli	4	3.7%
Kabızlık	2	1.9%
Miyalji	11	10.2%



Ameliyat öncesi laboratuvar değerler: Tüm hastalarda ameliyat öncesi PHPT'nin biyokimyasal tanı kriterleri olan parathormon (PTH) ve serum Ca^{+2} değerlerine bakıldı. Ortalama serum PTH değeri 172 pg/mg (normal değer:16-65 pg/ml) idi. Ameliyat edilen has-

talarn hepsi hiperkalsemik olup ortalama Ca^{+2} değeri 11.4 mg/dL (normal değer: 8.4-10.5 mg/dL) idi.

Tablo 3. Ameliyat Öncesi ve Sonrası Laboratuvar Özellikleri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.
PTH			
Preop	69.0 - 2158.0	172.5	321.6 ± 401.2
Postop	4.4 - 94.0	17.0	24.8 ± 20.6
Takip 1	22.0 - 170.0	62.0	66.2 ± 30.1
Takip 2	36.0 - 114.0	70.0	72.5 ± 32.3
Ca			
Preop	9.5 - 14.0	11.4	11.6 ± 0.9
Postop	6.7 - 13.3	9.9	10.0 ± 1.1
Takip 1	7.2 - 10.5	9.5	9.2 ± 1.1
Takip 2	9.6 - 9.6	9.6	9.6 ± .
P	0.9 - 3.4	2.3	2.3 ± 0.5
Üre	9.0 - 89.0	28.0	30.0 ± 12.2
Kreatin	0.3 - 1.8	0.7	0.8 ± 0.3
CL	94.0 - 116.0	105.0	105.0 ± 4.1
ALP	42.0 - 973.0	93.5	137.8 ± 148.1
D-VİT	2.5 - 77.0	17.0	19.5 ± 15.7

Görüntüleme teknikleri: Tüm hastalara boyun ultrasonografisi (USG) ve Paratiroid (PT) sintigrafisi (SS) yapıldı. Lezyonun yeri ya USG ,ya da sintigrafi ve ya her ikisi ile tayin edilen hastalar çalışmaya alındı. USG ve Sintigrafi yapılp lezyonun yeri tayin edilemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

SS, 88 (%81.5) hastada lezyonun lokalizasyon tayininde başarılı idi. Lezyon 37 (%34,3) hastada sağ alt, 39 (%36,1) hastada sol alt, 6 (%5,6) hastada sağ üst, 6 (%5,6) hastada sol üst bölgede lokalize edildi. 20 (%18.5) hastada SS lezyonun lokalizasyon tayininde başarısızdı.

Tablo 4. Lezyonun Sintigrafisi (SS) Bölgesi

	n	%
Bulunamadı	20	18.5%
Sağ Alt	37	34.3%
Sağ Üst	6	5.6%
Sol Alt	39	36.1%
Sol Üst	6	5.6%

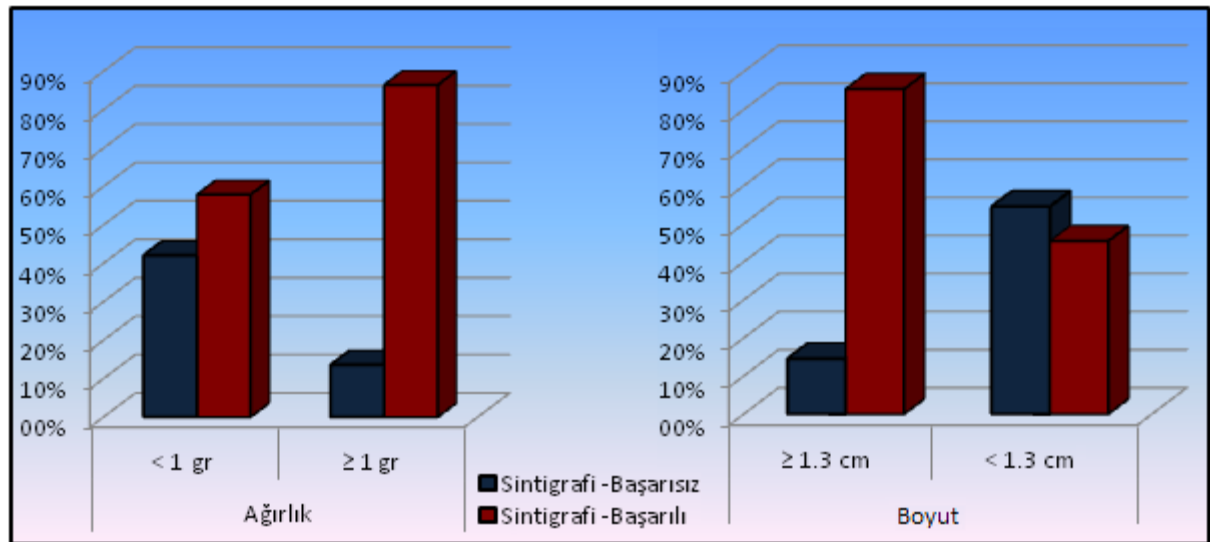
Ameliyat öncesi bakılan PTH, serum Ca^{+2} değeri, lezyonun ağırlığı, boyutu gibi faktörlerle SS'nin sensitivitesi arasındaki ilişki incelendi. Ağırlığı 1gr ve üzeri olan 51 (%86,4) hastada SS başarılıyken, 8 (%13,6) hastada başarısızdı. Boyutu 1,3 cm ve üzeri olan 82 (%85,4) hastada SS başarılıyken, 14 (%14,6) hastada başarısızdı. Sonuç olarak ağırlığı 1gr ve üzeri, boyutu 1,3 cm ve üzeri olan lezyonlarda SS'nin sensitivitesi daha küçük lezyonlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti.

Ameliyat öncesi bakılan PTH ve serum Ca²⁺ değerleri ile SS'nin sensitivitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 5. Sintigrafi ile Ameliyat Öncesi PTH, Ca²⁺, Ağırlık ve Boyut Değerlerinin Karşılaştırılması

	Sintigrafi -Başarısız		Sintigrafi -Başarılı		P
	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)	
CA Preop	11.7 ± 0.8	11.6 11 - 13	11.7 ± 0.9	11.5 11 - 14	0.906
PTH Preop	324.4 ± 426.4	169.0 80 - 1897	337.7 ± 403.2	180.0 69 - 2158	0.371
Ağırlık (gr)	2.4 ± 5.1	1.0 0 - 21	2.3 ± 2.3	1.3 0.4 - 10	0.030
Ağırlık < 1 gr	8 42.1%		11 57.9%		0.007
Ağırlık ≥ 1 gr	8 13.6%		51 86.4%		
Boyut ≥ 1.3 cm	14 14.6%		82 85.4%		0.001
Boyut < 1.3 cm	6 54.5%		5 45.5%		

Mann-whitney u test / Ki-kare test



USG, 75 (%69.4) hastada lezyonun lokalizasyon tayininde başarılıydı. Lezyon 39 (%36,1) hastada sağ alt, 26 (%24) hastada sol alt, 6 (%5,6) hastada sağ üst, 4 (%3,7) hastada sol üst bölgede lokalize edildi.USG 33(%30,6) hastada lezyonun lokalizasyon tayininde başarısızdı.

Tablo 6. Lezyonun Ultrasonografi Bölgesi

		n	%
USG Bölgesi	Bulunamadı	33	30.6%
	Sağ Alt	39	36.1%
	Sağ Üst	6	5.6%
	Sol Alt	26	24.0%
	Sol Üst	4	3.7%

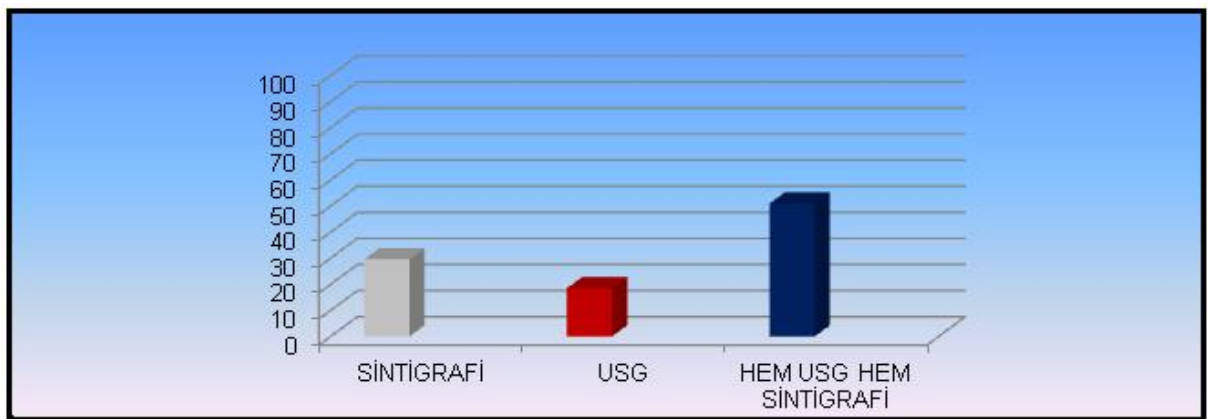
Ameliyat öncesi bakılan PTH, serum Ca²⁺ değeri, lezyonun ağırlığı, boyutu gibi faktörlerle USG'nin sensitivitesi arasındaki anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 7. Ultrasonografi ile Ameliyat Öncesi PTH, Ca²⁺, Ağırlık ve Boyut Değerlerinin Karşılaştırılması

	USG -Başarısız		USG-Başarılı		P
	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)	
CA Preop	11.5 ± 0.7	11.3 11 - 13	11.8 ± 0.9	11.5 11 - 14	0.175
PTH Preop	262.7 ± 304.3	169.0 69 - 1600	367.2 ± 440.9	190.0 75 - 2158	0.303
Ağırlık (gr)	2.2 ± 2.3	1.1 0 - 10	2.4 ± 3.3	1.2 0 - 21	0.987
Ağırlık	< 1 gr	8 42.1%	11 57.9%		0.833
	≥ 1 gr	8 13.6%	51 86.4%		
Boyut	≥ 1.3 cm	14 14.6%	82 85.4%		0.840
	< 1.3 cm	6 54.5%	5 45.5%		

Mann-whitney u test / Ki-kare test

Genel olarak bakıldığında, lezyon 32(%29,6) hastada sadece Tc^{99m}-SestaMIBI SS'si ile, 20 (%18,5) hastada sadece USG ile, 56(%51,9) hastada hem Tc^{99m}-SestaMIBI SS'si, hem de USG ile lokalize edildi.



Sonuç olarak SS'nin sensitivitesi ile USG'nin sensitivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. (p > 0.005)

Tablo 8. Ultrasonografi ile Sintigrafinin Karşılaştırılması

		USG		P
		Başarısız	Başarılı	
Sintigrafi	Başarısız	0	20	0.099
	Başarılı	33	55	

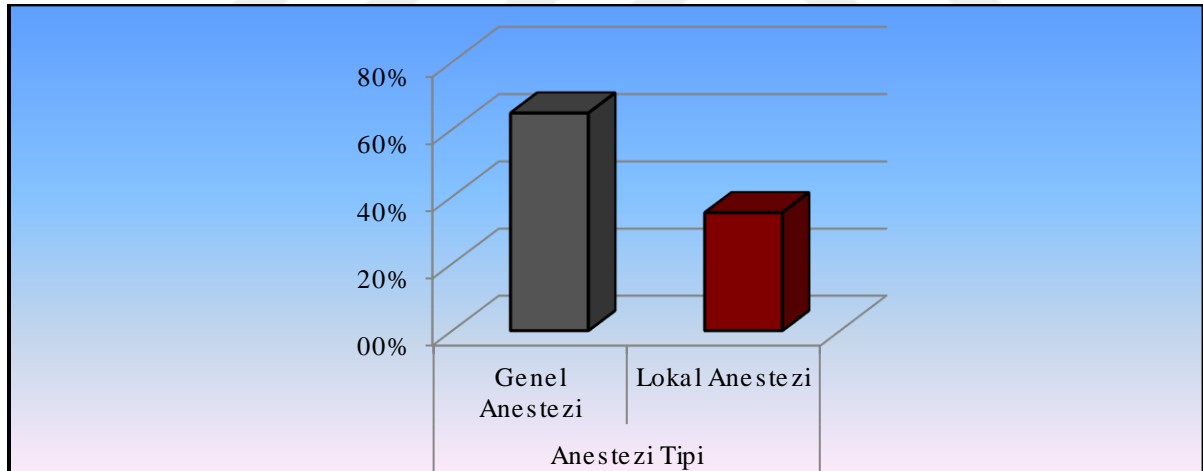
Mc Nemar Test

Ameliyat bulguları:Tüm hastalara tek taraflı boyun eksplorasyonu (TTBE) ile MİP yapıldı.60 (%55,5) hastada 2-3 cm'lik mini Kocher insizyonu, 48(%44,5) hastada lateral yaklaşımla 2-3 cm'lik mini akses insizyonu kullanıldı.

Hastanın tercihi, ek hastalıkları, lezyonun yerleşim yeri ve diğer faktörler göz önünde bulundurularak 70 (%64,8) hastada genel, 38 (%35,2) hastada lokal anestezi uygulandı.

Tablo 9. Kullanılan Anestezi Yöntemlerinin Oranı

Anestezi Tipi	Genel Anestezi	n	%
		Lokal Anestezi	70
		38	35.2%



Operasyonda lezyon 47 (%43,5) hastada sağ alt, 45(%41,7) hastada sol alt, 8(%7,4) hastada sağ üst, 8(%7,4) hastada sol üst bölgede bulundu.Sadece bir hastada lezyon sağ mediastinal girimde yerleştiğinden dolayı intraoperatif Gama Prob kullanıldı.Bu hastada lezyon, ameliyat sabahı nükleer tıpta radioaktif madde ile işaretlenerek minimal invazif teknikte eksizye edildi.

Tablo 10. Lezyonun Operasyon Bölgesi

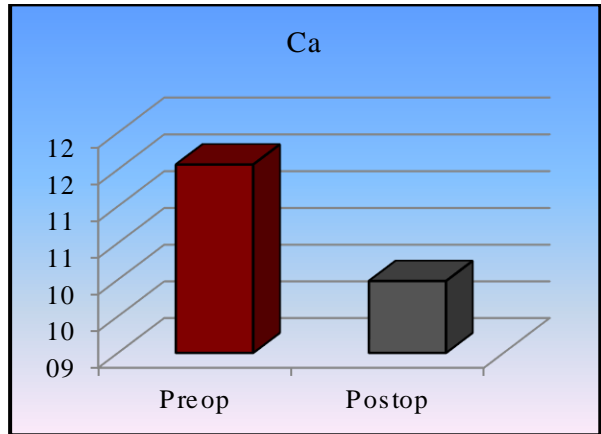
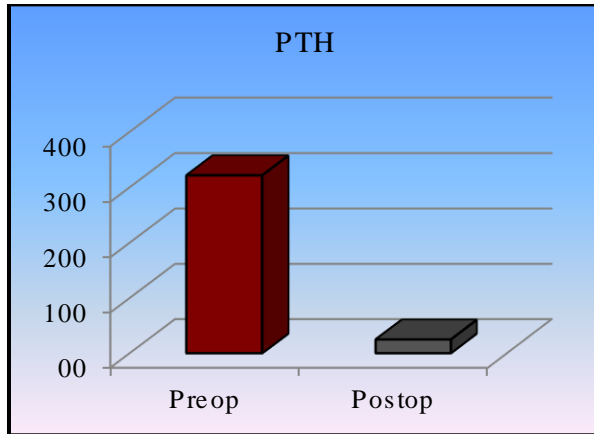
		n	%
Operasyon Bölgesi	Sağ Alt	47	43.5%
	Sağ Üst	8	7.4%
	Sol Alt	45	41.7%
	Sol Üst	8	7.4%

Ameliyat sonrası laboratuvar bulgular:Ameliyat sonrası dönemde 1. gün tüm hastalarda PTH ve serum Ca²⁺ değerlerine bakıldı.Ameliyat sonrası 1.günde ortalama PTH değeri 17pg/ml iken, 6.ayda 62 pg/ml olarak ölçüldü.Ortalama serum Ca²⁺ değeri ameliyat sonrası 1.günde 9.9 mg/dL iken, 6.aydaki kontrolü 9.5mg/dL olarak değerlendirildi.

PTH ve serum Ca²⁺'nin 1.gün ve 6.ay sonundaki düşme değerleri istatistiksel olarak anlamlı idi. (p > 0.005)

Tablo 11. Ameliyat Öncesi ve Sonrası PTH ve Ca²⁺ Değerlerinin Karşılaştırılması

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s.	p
PTH				
Preop	69.0 - 2158.0	172.5	321.6 ± 401.2	0.000
Postop	4.4 - 94.0	17.0	24.8 ± 20.6	
Ca				
Preop	9.5 - 14.0	11.4	11.6 ± 0.9	0.000
Postop	6.7 - 13.3	9.9	10.0 ± 1.1	



Patolojik bulgular:Ameliyat esnasında çıkarılan tüm lezyonlar incelenmek üzere Patoloji bölümüne gönderildi.Bir hastada donuk hücre kesitine bakıldı ve lezyonun paratiroid (PT) dokusu ile uyumlu olduğu söylendi.Bu lezyon parafin kesit incelemelerinde adenom olarak değerlendirildi.Parafin kesit incelemelerinde 106 (%98,1) hastada patoloji sonuç PT adenomu, 2(% 1.9) hastada ise PT hiperplazisi olarak geldi.

78 Hastada lezyonun tartısına bakıldı.Geri kalan hastada çeşitli nedenlerden dolayı bakılamadı.Çıkarılan PT bezlerinin ortalama tartısı 1.09 gr idi.Patoloji bölümünde yapılan

parça ölçütlerini baz alarak çıkartılan her lezyonun volümü hesaplandı.Ortalama volüm 1.5 cm² idi.

Tablo 12. Lezyonun Tartı ve Volüm Değerleri

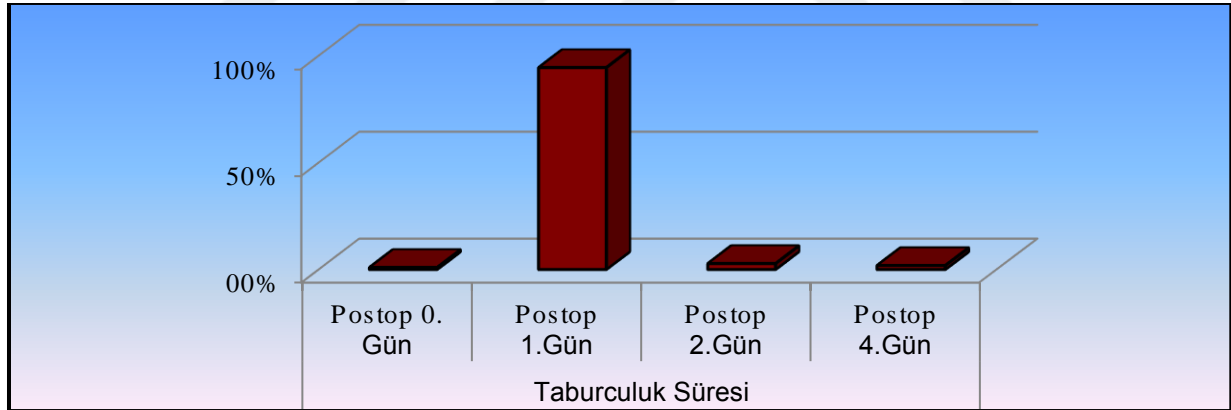
	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Tartı (gr)	0.11 - 21.00	1.09	2.28 ± 3.03
Volüme (cm ³)	0.09 - 25.00	1.50	3.54 ± 4.81

Hastaların 102'si (%94,4) ameliyattan bir gün sonra, 3'ü (%2.8) ameliyattan iki gün sonra, 2'si (%1.9) ameliyattan dört gün sonra taburcu edildi. Hastaların hastanede kalış süresi ortalama 1.07 gün olup, en kısa 12 saat, en uzun 4 gün idi.Ameliyatın 4. günde taburcu edilen hastaların her ikisinin malign hiperkalsemisi vardı ve ameliyattan önce yatırılarak antiherkalsemik tedavi yapılmıştı.Bu hastalar semptomatik hipokalseminin takibi amaçlı 4 gün yatırılmış ve bu süre boyunca serum Ca⁺² takibi yapılmıştı.

Hiç bir hastada ameliyat sonrası yara yeri enfeksiyonu,reküren sinir yaralanması ve hematom görülmedi.

Tablo 13. Hastaların Taburculuk Süresi

	Postop 0. Gün	1	0.9%
Taburculuk Süresi	Postop 1.Gün	102	94.4%
	Postop 2.Gün	3	2.8%
	Postop 4.Gün	2	1.9%



TARTIŞMA

Primer hiperparatiroidi (PHPT), PT bezlerinin bir ve ya birden fazla adenomu , hiperplazisi veya nadiren karsinomu sonucu aşırı miktarda parathormon (PTH) salgılaması ile ortaya çıkan klinik tablodur.

Sporadik PHPT'nin en sık nedeni soliter PT adenomudur.Literatürde %80-90 gibi oranlar bildirilmektedir (116).

Genel olarak 1/500-1/1000 sıklıkta görülmekte olup, kadınlarda erkeklere göre üç kat daha fazla rastlanmaktadır (1).

Bizim çalışmamızda da hastaların 27'si (%25) erkek, 81'i (%75) kadın olup, erkek kadın oranı literatürle uyumlu idi.

PHPT'li hastalarda iki taraflı boyun eksplorasyonu (İTBE) ile yapılan paratiroidektomi, deneyimli ellerde %95-99 başarı oranına sahip klasik cerrahi tedavi yöntemidir (117).

İTBE'nin temelini oluşturan düşünce tüm PT bezlerinin identifikasyonu ve buna paralel çift adenom, çoklu bez hastalığı gibi durumları tespit edip, rekürrens oranını minimuma indirmektir.Fakat çoklu bez hastalığı, İTBE ile her ne kadar iyi tanımlansa da, PHPT'li hastaların küçük bir kısmını oluşturduğundan daha az hasta grubu bu teknikten faydalanmaktadır.

İTBE planlanan hastalarda rutin olarak ameliyat öncesi lokalizasyon çalışmalarının yapılmaması, bazen ektopik yerleşimli adenomların ve normal boyutlu , aşırı fonksiyon gösteren PT bezlerinin gözden kaçmasına neden olmaktadır.

Klasik İTBE ile paratiroidektomi halen altın standart olarak konumunu korurken, bu yaklaşımı olası komplikasyonlarından dolayı tek taraflı yaklaşıma tercih eden kesimin sayısı giderek artmaktadır (5).

Rudberg ve ark. 441 hastayı içeren bir çalışmada İTBE ile paratiroidektomi yapılan hastaların uzun süreli takibinde (19 yıl) %8 oranında persistan hiperkalsemi, %16 oranında ise rekürren hiperkalsemi gördüler (118).

Başka bir çalışmada Mihai ve ark. İTBE'da, patolojik olmayan PT bezlerinin ve her iki rekürren laringeal sinirin (RLS) tek taraflı boyun eksplorasyonuna (TTBE) nazaran daha fazla oranda hasara maruz kaldığını, buna bağlı bu hastalarda kalıcı hipoparatiroidi ve ses kısıklığı riskinin daha yüksek oranda görüldüğünü gösterdiler (119).

Sporadik PHPT'nin %80-90 oranında tek adenoma bağlı ortaya çıkması TTBE'nin mantığını oluşturmaktadır.

TTBE, sadece PT adenomunun olduğu bölgenin limitli disseksiyonu ile de gerçekleştirilebilir ki, buna Minimal İnvazif Paratiroidektomi (MİP) denilir.

TTBE ilk kez Roth ve ark. tarafından yapıldı.Onlar çalışmalarına dahil olan 371 hastanın 246'sına iki taraflı, 125'ne TTBE yaptılar.İTBE yapılan 246 hastanın 229'da (%93,1) başarı saptanırken, TTBE yapılan 125 hastanın 124'de (%99,2) işlem başarılıydı (120).

Planlanılmış İTBE için ameliyat öncesi lokalizasyon çalışmalarının yapılması her ne kadar zorunlu değilse de, TTBE için şart.

Ayrıca çoğu cerrah rutin olarak 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 yükseltmek amacıyla intraoperatif tanı doğrulama yöntemlerinin de (boyalı madde enjeksiyonu, intraoperatif hızlı PTH tayini, gama prob uygulanması, donuk hücre kesiti ve.s) mutlaka yapılması gerektiğini vurgulamaktadır. (121,122).

Fakat bazı araştırmacılar intraoperatif tanı doğrulama yöntemleri kullanmadan da MİP'in yüksek başarı ile yönetilebilirliğini gösterdiler.

Saint ve ark. MİP yaptıkları 45 hastalık bir çalışmada, intraoperatif tanı doğrulama yöntemleri kullanmadan ameliyatın başarı oranlarının %91,7 olduğunu bildirdiler (123).

Mayo klinikten bir grup cerrah PHPT'si olan ve net bir şekilde ameliyat öncesi pozitif Tc^{99m}-SestaMIBI SS taraması olan hastalarda, intraoperatif PTH monitorizasyonu yada Gama prob kullanmadan başarılı ve güvenli bir şekilde MİP yapılabileceğini gösterdiler (124).

Bizim çalışmamızda ise sadece bir hastada Gama prob kullanılmış, bir hastada da donuk hücre kesitine bakılmıştı.

Diğer 106 hastanın hiç birisinde intraoperatif tanı doğrulama yöntemleri kullanılmamıştı.

Hastalarımızın hepsinde çıkartılan lezyonlar patolojik bez olarak değerlendirildi. Bunların 106'sı PT adenomu, 2'si PT hiperplazisi ile uyumlu idi.

Hastalarımızın ameliyat sonrası geç dönem takiplerinde PTH'nın medyan değeri 70 pg/ml, serum kalsiyumun (Ca⁺²) medyan değeri ise 9,6mg/dl olarak değerlendirildi. Ameliyat sonrası 107 (%99) hastada tam kür sağlandı, bu da literatürle uyumlu idi. Sadece bir hastanın takiplerinde persistan hiperparatiroidizm görüldü ve tekrar opere edildi.

Daha önce de söylediğimiz gibi eğer PHPT tanısı konulan hastaya MİP planlanılıyorsa ameliyat öncesi lokalizasyon çalışmalarının yapılması şart.

Bizim çalışmamızda da biyokimyasal olarak PHPT tanısı konulmuş tüm hastalar, boyun Ultrasonografisi (USG) ve Tc^{99m}-SestaMIBI SS çekimine gönderildi.

Tc^{99m}-SestaMIBI SS'nin patolojik PT bezlerinin lokalizasyon tayinindeki duyarlılığı %68-93 arasında değişmektedir (125, 126).

Ruda ve ark.'nın 20225 vakalık, 160 seriyi içeren metaanaliz çalışmasında Tc^{99m}-SestaMIBI SS'nin tek PT adenomlarında %88,4, çoklu bez hiperplazilerinde %44,4, çift PT adenomlarında %29,9, PT karsinomlarında ise %33 sensitiviteye sahip olduğunu gösterdiler (127).

Başka bir çalışmada Freitas ve ark. yaptıkları 919 vakalık bir metaanaliz sonucu Tc^{99m}-SestaMIBI SS'nin duyarlılığının %81,4 , pozitif tahmin değerinin %97,4 olduğunu gösterdiler (128).

Bizim çalışmamızda hastaların tamamına Tc^{99m}-SestaMIBI SS'si yapıldı. Tc^{99m}-SestaMIBI SS'si 88 (%81,5) hastada lezyonun lokalizasyon tayininde başarıyla, 20 (%18,5) hastada başarısızdı. Tc^{99m}-SestaMIBI SS'si ile lokalizasyon tayini yapılamayan 20 hastada lezyon USG ile tayin edildi.

Çalışmamızda Tc^{99m}-SestaMIBI SS'sinin sensitivitesi %81.5 olup, literatürle uyumlu idi.

Çoklu bez hastalığı, eşlik eden tiroit nodülleri, düşük metabolik aktiviteye sahip nekrotik ve kistik alanlar içeren adenomlar, daha küçük ve daha düşük ağırlıklı lezyonlarda Tc^{99m}-SestaMIBI SS'nin sensitivitesi anlamlı olarak düşmektedir (129,130).

Adkinson ve ark. 203 vakalık retrospektif bir çalışmada, ölçüsü 1,3 cm'den büyük ve daha ağır lezyonlarda, Tc^{99m}-SestaMIBI SS'nin başarısı anlamlı şekilde yüksek iken, ameliyat öncesi bakılan PTH ve serum Ca⁺² seviyeleri arasında bir ilişkinin olmadığını gösterdiler (131).

Chung-Yau ve ark. yaptıkları bir çalışmada, patolojik PT bezlerinin lokalizasyon tayininde Tc^{99m}-SestaMIBI SS'nin başarı oranı adenomun ağırlığı ve boyutuyla güçlü bir şekilde ilişkiliyken, hastanın yaşı, cinsiyeti, adenomun pozisyonu, ameliyat öncesi bakılan serum Ca⁺² ve PTH değerleri arasında bir ilişkinin olmadığını gösterdiler.(132)

Bizim çalışmamızda ise 107 hastada lezyonun boyutuna, 78 hastada lezyonun tartısına bakıldı. Lezyonunun ağırlığı 1 gr ve üzeri olan 8 (%13.6) hastada Tc^{99m}-SestaMIBI SS'si başarısızken, 51 (%86,4) hastada başarılıydı. Çıkrtilan lezyonun boyutuna bakıldığında ise, boyutu 1,3 cm ve üstünde olan 14 (%14.6) hastada Tc^{99m}-SestaMIBI SS'si başarısızken, 82 (%85,4) hastada başarılı idi.Sonuç olarak ağırlığı 1g ve üstü,ölçüsü 1,3 cm ve üstü olan lezyonlarda Tc^{99m}-SestaMIBI SS'nin başarısı bahsedilen değerlerin altında olan lezyonlara göre istatikselsel olarak anlamlı şekilde yüksekti.

Ameliyat öncesi tüm hastalarda bakılan serum Ca⁺² ve PTH değerleri Tc^{99m}-SestaMIBI SS pozitif ve yalancı negatif gelen hastalarda karşılaştırıldı.Çalışmamızda ameliyat öncesi bakılan serum Ca⁺² ve PTH değeri ile Tc^{99m}-SestaMIBI'nin başarı oranı arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

PT cerrahisinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biri de USG'dir.USG'nin sensitivitesi literatürde değişik oranlarda bildirilmiş olup %65-89 arasında değişmektedir (125,129,134).

Uygulayan kişinin deneyimi USG'nin başarısını etkileyen en önemli faktördür (133,134).

Vietta ark. yaptıkları bir çalışmada USG'nin başarısının uygulayan kişinin deneyimi ile ilişkisini gösterdiler. 108 hastayı içeren bu çalışmada, USG 61 hastada baş boyun radiologları tarafından (grup B), 47 hastada ise değişik tecrübeye sahip radiologlar tarafından

(grup C) yapıldı. USG'nin grup B'de tek glandı ayırt etme sensitivitesi %84 iken, grup C'de %71 olarak değerlendirildi. İstatiksel olarak grup B'nin sensitivitesi, grup C'nin sensitivitesinden anlamlı şekilde yüksekti (133).

Bizim çalışmamızda ise USG, hastaların tamamında değişik merkezlerde değişik tecrübeye sahip radiologlar tarafından yapıldı. USG 75 (%69,4) hastada lezyonun lokalizasyon tayininde başarılıyken, 33 (%30,6) hastada başarısızdı. Çalışmamızda USG'nin sensitivitesi %69,4 olup literatürle uyumlu idi.

Nasiri ve ark. yaptıkları bir çalışmada PHPT'si olan, İTBE planlanan 80 hastaya, ameliyat öncesi tek bir deneşimli uzman doktor tarafından boyun USG yapıldı ve sensitivitesi %83.5 olarak değerlendirildi (134).

Bizce çalışmamızdaki USG'nin sensitivitesinin bahsedilen çalışmalara göre nisbeten düşük gelmesinin sebebi, USG'nin tüm hastalara farklı merkezlerde farklı deneyime sahip radiologlar tarafından yapılması idi.

Ayrıca Nasiri ve ark. USG'nin başarısını etkileyen faktörleri araştırırken, ameliyat öncesi serum Ca^{+2} , PTH, lezyonun boyutunu, ağırlığını, başarılı ve başarısız gruplar arasında karşılaştırdılar. İstatiksel olarak her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Bizim çalışmamıza dahil olan tüm hastalarda ameliyat öncesi serum Ca^{+2} , PTH değerine, 107 hastada lezyonun boyutuna, 78 hastada ağırlığına bakıldı. Literatürle uyumlu olarak USG'nin başarısı ile bahsedilen faktörler arasında ilişki saptanmadı.

PHPT'li hastalarda, ameliyat öncesi lokalizasyon tayininde kullanılan USG ve Tc^{99m} -SestaMIBI'nin birinin diğerine üstünlüğü konusunda literatürde çeşitli yayınlar vardır (134,135)

Nasiri ark PHPT nedeniyle paratiroidektomi planlanan 80 hasta üzerinde yapılan bir prospektif çalışmada, tüm hastalara iki taraflı boyun eksplorasyonu yapıldı ve cerrahi bulgular ameliyat öncesi yapılan boyun USG ve Tc^{99m} -SestaMIBI SS'si bulguları ile karşılaştırıldı. USG tüm hastalarda tek bir deneşimli uzman doktor tarafından yapıldı ve sensitivitesi %83.5 olarak değerlendirildi. Tc^{99m} -SestaMIBI SS'nin sensitivitesi %85 iken, USG + Tc^{99m} -SestaMIBI SS'nin sensitivitesi %97.3 idi. USG ile Tc^{99m} -SestaMIBI SS'si arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Sonuç olarak onlar bu çalışmada USG'nin primer teknik olarak kullanılması gerektiğini, negatif USG sonuçları geldiği halde Tc^{99m} -SestaMIBI SS'nin çekilmesi gerektiğini vurguladılar. Fakat hastaya tek taraflı boyun eksplorasyonu ya da MİP planlanıyorsa her iki tekniğin beraber kullanılması gerektiğini önerdiler (134).

Cakal ve ark. yaptıkları bir çalışmada PHPT'si olan 39 hasta değerlendirildi. Tüm hastalara ameliyat öncesi boyun USG ve Tc^{99m} -SestaMIBI SS'si yapıldı. USG'nin sensitivitesi %89,7, Tc^{99m} -SestaMIBI SS'nin sensitivitesi %71,8, her iki tetkikin kombine sensitivitesi %92.3 olarak değerlendirildi. Onlar bu çalışmada USG'nin yüksek sensitivitesini, tüm hastalarda tek deneyimli uzman doktor tarafından uygulanmasına bağladılar. Bu çalışmada 24 hastaya MİP, 1 hastaya iki taraflı paratiroidektomi, 14 hastaya ise ilişkili tiroit hastalığından dolayı bilateral boyun eksplorasyonu yapıldı.

Cakal ve ark. sonuç olarak yapılan bu çalışmada, odaklanmış ameliyat planlanan hastalarda lezyonun lokalizasyon tayininde USG'nin tek başına yeterli olduğunu, USG'nin negatif geldiği hastalarda Tc^{99m} -SestaMIBI SS'nin kullanılması gerektiğini gösterdiler (135).

Vietta ve ark. yaptıkları bir çalışmada deneşimli bir uzman tarafından yapıldığında, USG' nin sensivitesinin Tc^{99m}-SestaMIBI SS'ye göre daha yüksek olduğunu, USG+ Tc^{99m}-SestaMIBI SS'si kombinasyonunun tek başına USG'ye göre anlamlı yüksek olmadığını, birincisinin negatif geldiği halde ikincisinin yapılması gerektiğini ve ikisinin kombine yapılmasının maliyetçe uygun olmadığını gösterdiler (133).

Bizim çalışmamızda ise cerrahi bulgularla karşılaştırıldığında Tc^{99m}-SestaMIBI SS' nin sensivitesi %81,5 , USG'nin sensivitesi ise %69,4 idi.Bizce çalışmamızda USG'nin sensivitesinin daha düşük gelmesinin sebebi işlemin deyişik merkezlerde, deyişik deneyi-me sahip farklı radiologlar tarafından yapılması idi.Çalışmamızda istatistiksel olarak Tc^{99m}-SestaMIBI SS'si ile USG arasında anlamlı bir fark yokdu ($p<0.05$).

Bizim önerimiz USG'nin primer teknik olarak kullanılması, negatif USG sonuçları geldiği halde Tc^{99m}-SestaMIBI SS'nin yapılması gerekliliğidir.



SONUÇ

Biz bu çalışmada Primer hiperparatiroidi (PHPT) nedeniyle minimal invazif paratiroidektomi (MİP) yapılan hastalarda ameliyat öncesi lokalizasyon tayininde Tc^{99m} – SestaMIBI SS’si ile Ultrasonografinin (USG) karşılaştırmalı rolünü araştırdık.Elde ettiğimiz sonuçlar:

- 1) MİP, PHPT’nin tedavisinde güvenilir bir cerrahi tedavi yöntemidir.
- 2) PHPT’de hastalıklı bezin ameliyat öncesi lokalizasyon tayininde kullanılan USG ile Tc^{99m} –SestaMIBI SS’nin sensitivitesi arasında istatistiksel olarak bir fark yok.
- 3) Bezin ağırlığı ve büyüklüğü Tc^{99m} –SestaMIBI SS ‘nin sensitivitesi etkileyen en önemli faktörlerdir.
- 4) Uygulayan kişinin deneyimi, USG’nin sensitivitesini etkileyen en önemli faktördür.
- 5) MİP, intraoperatif tanı doğrulama yöntemleri kullanılmadan başarıyla yönetilebilir.

Sonuç olarak, PHPT’ nin en sık nedeni tek adenomlardır.Buna göre Tek Taraflı Boyun Eksplorasyonu (TTBE) yapılan MİP, bu hastalarda etkin bir tedavi yöntemidir.Hastalıklı bezin lokalizasyon tayininde en sık USG ve Tc^{99m} – SestaMIBI SS’si kullanılmaktadır.Literatürde birinin diğerine üstünlüğü konusunda çeşitli bilgiler vardır. Biz ise USG ile Tc^{99m} –SestaMIBI SS’nin sensitivitesi arasında istatistiksel olarak bir fark olmadığını,ilk yapılması gereken tetkikin USG olması gerektiğinin,USG yalancı negatif olan hastalarda Tc^{99m} –SestaMIBI SS’nin kullanılması gerektiğinin kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Lundgren E, Rastad J. Diagnosis, Natural History And Intervention In Sporadic Primary Hyperparathyroidism. In: Surgical Endocrinology 2001.
2. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. N Eng J Med 2004; 350: 174
3. Nottingman JM, Brown JJ, Bynoe RP, et al. Bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism. Am Surg 1993; 59: 115-19
4. Casara D, Rubello D, Cauzzo C, Pelizzo MR. 99mTc-MIBI radio-guided minimally invasive parathyroidectomy: experience with patients with normal thyroids and nodular goiters. Thyroid 2002; 12: 53-61.
5. Palazzo FF, Sadler GP. Minimally invasive Parathyroidectomy. BMJ. 2004; 328: 849-50
6. Michie W., Duncan T, Hodges D.W., Bewsher R.D., Pegg A.S. Mechanism Of Hypocalcemia After Thyrotoxicosis, The Lancet 1971, 13:508-513
7. Cope O. The Study Of Hyperparathyroidism At The Maesachusetts General Hospital. N Engl J Med 1966;274:1174.
8. Stevens JC. Lateral Approach For Exploration Of The Parathyroid Gland. Surg Gynecol Obstet 1979;148:431.
9. Norman J, Chheda H: Minimally Invasive Parathyroidectomy Facilitated By Intraoperative Nuclear Mapping. Surgery 122:998-1004, 1997.
10. Mansberger Ar, Wei JP: Surgical embryology and anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Surg Clin North Am, 73: 727-746, 1993.
11. Henry JF: Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. Ed; Clark OH, Duh Q-Y: Textbook of Endocrine Surgery 1st ed. W.B, Saunders Company, Philadelphia, pp: 8-21, 1997.
12. Akerstrom G, Malmaeus J, bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. Surgery 95:14-21, 1984.

13. Herrera MF, Gambao-dominguez A. Parathyroid embryology, anatomy, and pathology. In: Textbook of Endocrine Surgery Ed: Clark OH, Duh Q-Y. 1st ed. W.B Saunders Company, Philadelphia, pp: 277-283, 1997.
14. Wang CA: Parathyroid re-exploration: A clinical and pathological study of 112 cases. Ann Surg 186:140-145, 1977.
15. Bonjer HJ, Bruining Ha: Technique of parathyroidectomy. In: Textbook of Endocrine Surgery. Ed: Clark OH, Duh Q-Y. 1st ed. W.B Saunders Company, Philadelphia, pp: 347-356, 1997.
16. Polanyan E, Lawrance A.M: Developmental of the parathyroid glands. Endocrine Surgery, 12:24-32, 1976
17. Özarmağan S, Tezelman S,: “Paratiroid hastalıkları”, G. Kalaycı, (editör): Genel Cerrahi cilt 1. sayfa: 467-480, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul , 2002
18. Ronald A. De Lellis: Williams E.D: Thyroid and parathyroid Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. World Health Organization. Iarc Press. Lyon, 2004. 124-133.
19. Maitra A., Abbas Abul K: The Endocrine System. Robins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th Edition. Elsevier Saunders Company Chine 2005, 1183-89.
20. FudgeNJ, Kovacs CS. Physiological studies in heterozygous calcium sensing receptor (CaSR) gene-ablated mice confirm that the CaSR regulates calcitonin release in vivo. BMC Physiol. 20;4(1):5, 2004.
21. JinL, Briggs SI, Chandrasekhar S, et al. Crystal Structure of Human Parathyroid Hormone 1-34 at 0.9-Å Resolution. J Biol. Chem 275:27238-244,2000
22. 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. 64(1):63-70, 2003.

23. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Phosphours. Dietary Reference Intakes: Calcium, Phosphours, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington D.C.: National Acedemy Press; 1997:146-180.
24. Holick MF. Vitamin D deficiency: what a pain it is. *Mayo Clin Proc* 78(12):1457-1459, 2003.
25. Holick MF, McLaughlin JA, Clark MB, et al. Photosynthesis of previtamin D3 in human and the physiologic consequences *Science* 210:203-205, 1980
26. Correa P, Lundgren E, Rastad J, Akerstrom G, Westin G, Carling T. MEN I polimorphism D418 is associated with sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 132 (3): 450-5,2002
27. Lundgren E, Rastad J., Diagnosis natural history and intervention in sporadic primary hiperparathyroidism. In: *Surgical Endocrinology 2001*. Ads: Gerard M Doherty, B. Skogseid. Lippincott Williams &Wilkins company. P: 13
28. Hendy GN. Molecular mechanism of primary hyperparathyroidism *Rev Endocr Metab Discord* 1 (4) :297-305,2000.
29. Mitchell BK, Kinder BK, Cornelius E, et al. Primary hyperparathyroidism: preoperative localization using technetium-sestamibi scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 7
30. Grimelius L, Akestrom G, Bondesan L, et al. The role of pathologist in diagnosis and surgical decision making in hyperparathyroidism. *World J Surg* 1991; 15: 698-705
31. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Eng J Med* 2004; 350: 174
32. Cansu GB, Akalın A. Primer hiperparatiroidizm. *Osmangazi Tıp Dergisi* 2008; 30: 56-70
33. Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The pathogenesis and treatment of kidney stones. *N Engl J Med* 1992;327:1141-52. 55. Younes NA, Al-Trawneh IS, Albesoul NM, et al. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. *Saudi Med J* 2003; 24:179-83.

34. Wills MR, McGowan GK. Plasma-chloride levels in hyperparathyroidism and other hypercalcaemic states. *Br Med J* 1964; 5391: 1153– 6.
35. Tanakol R, Alagöl MF, Yarman S, Tezelman S: 2. Medikal-cerrahi endok-rinoloji mezuniyet sonrası eğitim kursu kitapçığı sayfa: 47-68, Abant , 5-7 Nisan 2002
36. Gregory P. Sadler, Orlo H. Clak, Jon A. van Heerden, David R. Farley. Thyroid and Parathyroid. 8th Edition. Principles of Surgery Chapter 36 the Parathyroid glands 1694-1710, 1999
37. Jansson S., Grimby G., Hange I., Hedman I, Tissel LE,: Muscle structure and function before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *European Journal of Surgery* 157: (13-16) , 1991
38. Patten BM, Bilezikian JP, Mallatte LE ,et al: Neuromuscular disease and primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med* 80:182-193 ,1974.
39. Joborn C., Joborn H., Rastad J, Akerstrom G, Ljunghall S,: Maximal isokinetic muscle strength in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery. *British Journal of Surgery* 75: 77-80 , 1988
40. Garner SC, Leight GS Jr. Initial experience with intraoperative PTH determinations in the surgical management of 130 consecutive cases of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1999,126:1132-1138
41. Irvin GL, Sfakianakis G, Yeung L, et al. Ambulatory parathyroidectomy for hyperparathyroidism *Arch Surg* 1996;131, 1074-1077.
42. Younes NA, Shafagoj Y, Khatib F, Ababneh M. Laboratory screening for hyperparathyroidism. *Clin Chim Acta.* 2005; 353: 1-12.
43. Younes NA, Al-Trawneh IS, Albesoul NM, et al. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. *Saudi Med J* 2003; 24:179–83.
44. Sackett WR, Barraclough B, Reeve TS et al.,: Worldwide trends in surgical treatment of primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Arc Surg* 137:1055-1059,2002

45. Lal Geeta, Clark OH. : Primary hyperparathyroidism : controversies in surgical management. *Trend Endocrine Metab* 14: 417-422,2003.
46. Prager G, Czerny C, Ofluoglu S et al. : Impact of localization studies on feasibility of minimally invasive parathyroidectomy in an endemic goiter region. *J Am Coll Surg* 196:541-548,2003
47. Lee Ws, Wilkinson RH Jr, Leight GS, et al. Hyperparathroidism in high risk surgical patients: Evaluation with double phase Technetium-99m-sestamibi imaging. *Radio-logy* 197:627-633,195
48. Mitchell BK,Merrell RC, Kinder BK : Localization Studies in patients with hyperparathyroidism . *Surg Clin North Am* 75:483-489,1995
49. Tziakouri C, Eracleous E, Skannavis S, et al. Value of ultrasonography, CT and MR imaging in the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Acta Radiol* 1996; 37: 720-6
50. Krudy AG, Doppman JL, Marx SJ et al. Parathyroid aspiration directed by angiography: an alternative to venous sampling. *Radiology* 152: 207-208,1984.
51. Gotway MB, Leung JWT, Gooding GA, et al. Hyperfunctioning parathyroid tissue: spectrum of appearances on noninvasive imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 495-502
52. Berczi C, Mezosi E, Galuska L et al. : Technetium-99m-sestamibi-Per technetate subtraction scintigraphy vs ultrasonography for preoperative localization in primary hyperparathyroidism. *Eur Radiol* 12:605-609,2002.
53. Arici C, Cheah WK, Ituarte PH et al. : Can localization studies be used to direct focused parathyroid operations? *Surgery* 129. 720-729,2001.
54. Gotway MB, Reddy GP, Webb WR, et al. Comparison between MR imaging and 99mTc-MIBI scintigraphy in the evaluation of recurrent or persistent hyperparathyroidism. *Radiology* 2001; 218: 783-90

55. Numerow LM, Morita ET, Clark OH, Higgins CB: Persistent/recurrent hyperparathyroidism : A comparison of sestamibi scintigraphy, MRI and ultrasonography. *J Magn Reson Imaging* 5:702-708,1995
56. Ferlin G, Borsato N, Camerani M et al. New perspectives in localizing enlarged parathyroid glands by technetium- thallium subtraction scan. *J Nucl Med* 24: 438-441, 1983.
57. Freitas JE, Seitz JP. Parathyroid scintigraphy. In: Henkin RE, ed. *Nuclear medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elseiver; 2006.p.845-56
58. Picard D, D'Amour PD, Carrier L, et al. Localization of abnormal parathyroid glands using Tl201/ I123 subtraction scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Nuc Med* 1987; 12: 60-4
59. Hetrakul N, Civelek AC, Stage CA, et al. In vitro accumulation of technetium-99m sestamibi in human parathyroid mitochondria. *Surgery* 2001; 130: 1011-18
60. Lee VS, Spritzer CE, Coleman RE, et al. The complementary role of fast spin echo MR imaging and double phase 99m Tc-sestamibi scintigraphy for localization of hyper functioning parathyroid glands. *AJR Am J roentgens* 167:1555-1562,1996
61. Scheiner JD, Dupuy DE, Monchik JM et al. Preoperative localization of parathyroid adenomas: a comparison of power and color doppler ultrasonography with nuclear medicine scintigraphy. *Clinical Radiology* 56:984-988, 2001
62. Lumachi F, Tregnaghi A, Zuchetta P et al. Technetium 99m- sestamibi scintigraphy and helical CT together in patients with primary hyperparathyroidism. a prospective clinical study. *Br J Radiol* 77:100-103,2004
63. Perrier ND, Ituarte PH, Morita E et al. Parathyroid surgery: separating promise from reality. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1024-1029,2002.
64. Katz SC, Wang GJ , Kramer EL et al. Limitations of technetium 99m sestamibi scintigraphic localization for primary hyperparathyroidism associated with multiglandular disease. *Am Surg*:170-175,2003.

65. Milas M, Wagner K, Easley KA, et al.: Double adenomas revisited: nonuniform distribution favors enlarged superior parathyroids (fourth pouch disease). *Surgery* 134:995-1003,2003.
66. Royal RE, Delpassand ES, Shapiro SE et al.: Improving the yield of preoperative parathyroid localization: technetium Tc 99m-sestamibi imaging after thyroid suppression. *Surgery* 132: 968-974,2002.
67. Gordon BM, Gordon L, Hoang K, Spicer KM. Parathyroid imaging with 99m Tc Sestamibi. *AJR Am J Roentgenol* 167: 627-633,1995.
68. Gurnell EM, Thomas SK, McFarlane I et al.: Focused parathyroid surgery with intraoperative parathyroid hormone measurement as a day-case procedure. *Br J Surg* 91:78-82,2004
69. Krausz Y, Lebensart PD, Klein M et al.: Preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with concomitant thyroid nodular disease. *World J Surg* 24:1573-1578,2000.
70. Laura de Feo M, Colagrande S, Biaigini C et al.: Parathyroid gland: combination of 99mTc MIBI scintigraphy and US for demonstration of parathyroid glands and nodules. *Radiology* 214:393-402,2000
71. Mitchell BK, Kinder BK, Cornelius E, et al. Primary hyperparathyroidism: preoperative localization using technetium-sestamibi scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 7
72. Weiss M, Schmid R, Hacker M, et al. How to optimize parathyroid imaging by means of Tc-99m sesta-MIBI scintigraphy and ultrasound?. *The Endocrinologist* 2007; 17: 50-6
73. Krudy AG, Doppman JL, Brennan MF, et al. The detection of mediastinal parathyroid glands by computed tomography, selective arteriography, and venous sampling: an analysis of 17 cases. *radiology* 140:739-744,1981
74. Carty SE, Worsey J, Virji MA et al. Concise parathyroidectomy: the impact of preoperative SPECT sestamibi scanning and intraoperative quick parathormone assay. *Surgery* 122:1107-16,1997.

75. 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.*; 222 (3): 402-12 , 1995

76. Neumann DR, Esselstyn CB , MacIntyre WJ, et al. Comparison of FDG-PET and sestamibi-SPECT in primary hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 37:1809-15 1996

77. Miller DL. Endocrine angiography and venous sampling *Radiol Clin North Am* 31:1051-1067,1993

78. Lee VS, Spritzer CE. MR imaging findings .*AJR Am J Roentgenol* 170:1097-03,1998

79. Geelhoed GW, Krudy AG, Doppman JL. Long-term follow-up of patients with hyperparathyroidism treated by transcatheter staining with contrast agent. *Surgery* 94:849-862 ,1983

80. Pesiaka JL: Surgical Approach to Secondary hyperparathyroidism. *Problems in General Surgery, Nonthyroid Endocrine Surgery Vol.20, No. 3, pp 61-67. 2003 by Lippincott Williams & wilkins, Inc., Philadelphia*

81. Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Tertiary hyperparathyroidism: histologic patterns of disease and results of parathyroidectomy. *Arch Surg.* 139(9):974-7,2004.

82. Potts, Jr JT: Diseases of the parathyroid gland and other hyper- and hypocalcemia disorders, In *Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed, Anthony S. Fauci et al (eds), New York, Mc Graw Hill,1998,p.2227.*

83. Talpos GB, Bone GH 3 rd, Kleerekoper M, Phillips ER ve ark.: Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: patient description and effects on the SF-36 Health survey. *Surgery*; 128 (6):1013-20, 2000

84. Nagano N. Pharmacological and clinical properties of calcimimetics: Calcium receptor activators the afford an innovative approach to controlling hyperparathyroidism. *Pjarmacol There* Aug 12,200

85. Pasiaka JL; Parsons LL. A prospective surgical outcome study assessing the impact of parathyroidectomy on symptoms in patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Surgery.* 28(4):531-9,2000

86. Rudberg C, Akerstrom G, Palmer M. Late results of operation for primary hyperparathyroidism in 441 patients. *Surgery* 1986; 99: 643-51
87. Shapuis Y, Icard P, Fulla Y, et al. Parathyroid adenomectomy under local anesthesia with intraoperative monitoring of UcAMP and/or 1-84 PTH. *World J Surg* 1992; 16:570.
88. Nottingman JM, Brown JJ, Bynoe RP, et al. Bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism. *Am Surg* 1993; 59: 115-19
89. ED, Cohn HE. Minimally invasive parathyroidectomy:101 consecutive cases from a single surgeon
90. Worsey MJ, Carty SE, Watson CG. Success of unilateral oral neck exploration for sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 114: 1024-1030,1993
91. Malmaeus J, Granberg PO, Halvorsen J et al. Parathyroid surgery in Scandinavia. *Acta Chir Scand* 154; 409-412,1988
92. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2002; 235: 665-72
93. Bergenfelz A, Kanngiesser V, Zielke A, et al: Conventional bilaterak cervical exploration versus open minimally invasive parathyroidectomy under local anesthesia for primary hyperparathyroidisism. *Br J Surg* 92: 190-197,2005.
94. Starr FL, DeCresce R , Prinz MD. Normalization of intraoperative parathyroid hormone does not predict normal postoperative parathyroid hormone does not predict normal postoperative parathyroid hormone levels. *Surgery* 128;930-936,2000
95. Fahy BN, Bold RJ Beckett L, Schhneider PD. Modern parathyroid surgery : cost benefit analysis of localizing strategies .*Arch Surg* 2002;137:917-923
96. Boggs J,Carneiro D, Irvin G: The evolution of parathyroidectomy failures. *Surgery* 126:998-1003,1999.

97. Henry JF, Defechhereux T, Gramatica L et al. Minimally invasive videoscopic parathyroidectomy by lateral approach, *Langenbecks Arch Surg* 1999;384:298-301
98. Lorenz K , Micoli P, Mochik JM et al. Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy: multiinstitutional study. *World J Surg* 2001; 25:704-7
99. Duren M, Yavuz N, Salihoğlu Z ve ark. Transservikal Videoendoskopik Paratiroidektomi: İlk Deneyimimiz .*Ulusal Cerrahi Dergisi*. 1999 ;15:57-60
100. Palazzo FF, Delbridge LW. Minimal-access/minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am*. 2004;84:717-34
101. Norman J, Denham D. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy in the reoperative neck. *Surgery*. 1998;124:1088-92
102. Norman JG, Jaffray CE, Chheda H. The false-positive parathyroid sestamibi: a real or perceived problem tied and a case for radioguided parathyroidectomy. *Ann Surg*. 2000; 231:31-7.
103. Inabnet WB, 3rd, Kim CK, Haber RS, Lopchinsky RA, Radioguidance is not necessary during parathyroidectomy. *Arch Surg* 2002;137:967.
104. Mariani G, Gulec SA, Rubello D et al. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J Nucl Med* 2003;44:1443-58
105. Gianarande A, Castiglioni A, Solbiati L, Allaria P. Ultrasound-guided percutaneous fine-needle ethanol injection into parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 7(5):412-21, 1992.
106. Gueiros JEB, Chammas MC, Gerhard R, et al. Percutaneous ethanol (PEIT) and calcitriol (PCIT) injection therapy are ineffective in treating severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 19(3) 657- 663, 2004.
107. Kakuta T. Intervention therapy for secondary hyperparathyroidism. *Clin Calcium*. (12):1679-86, 2002.
108. Jiang T, Chen F, Zhou X, Hu Y, Zhao Q, Percutaneous Ultrasound-Guided Laser Ablation with Contrast-Enhanced Ultrasonography for Hyperfunctioning Parathyroid Adenoma: A Preliminary Case Series. *Int J Endocrinol*. 2015; 2015:673604
109. Andrioli M, Riganti F, Pacella CM, Valcavi R. Long-term effectiveness of ultrasound-guided laser ablation of hyperfunctioning parathyroid adenomas: present and future perspectives. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 Nov;199 (5) :1164-8

110. Iacobone M. Is ultrasound-guided laser thermal ablation for parathyroid adenomas safe and effective? *Horm Res.* 2006; 66 (2) : 94-5
111. Koçak S, Aydınтуğ S, Baskan S. Primer hiperparatiroidizmde cerrahi tedavi. *Klinik Bilimler ve Doktor* 8(4):1-5 2002
112. Irvin G, Carneiro D: "Limited" parathyroidectomy in geriatric patients. *Ann Surg* 233(5):612-616, 2001
113. Miccoli P, Minuto MN, Cetani F et al. Familial parathyroid hyperplasia: is there a place for minimally invasive surgery? Description of the first treated case. *J Endocrine Invest* 28 (10): 942-3, 2005.
114. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy. Takami H, Takayama J, Ikeda Y. et al. *Biomed Pharmacother* 2002; 56 Suppl 1:37s-40
115. Goldstein RE, Billheimer D, Martin WH, et al. Sestamibi scanning and minimally invasive radioguided parathyroidectomy without intraoperative parathyroid hormone measurement *Ann Surg.* 2003; 8:189-94
116. Clark OH, Duh QY. Primary hyperparathyroidism. A surgical perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 23: 339-55
117. Nottinghamman JM, Brown JJ, Bynoe RP, et al. Bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism. *Am Surg* 1993; 59: 115-19
118. Rudber C, Akerstrom G, Palmer M, Late results of operation for primary hyperparathyroidism in 441 patients. *Surgery* 1986; 99: 643-51
119. 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
120. Roth SI, Wang CA, Potts JT Jr. The team approach to primary hyperparathyroidism. *Hum Pathol* 1975; 6: 645-8
121. 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
122. Perrier ND, Ituare PH, Morita E, et al. Parathyroid surgery: separating promise from reality. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1024-9

123. 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
124. Jacobson SR, van Heerden JA, Farley DR, et al. Focused cervical exploration for primary hyperparathyroidism without intraoperative parathyroid hormone monitoring or use of the gamma probe. *World J Surg* 2004; 28: 1127-1131
125. Arıcı C, Cheah WK, Ituarte PH, et al.; Can localization studies be used to direct focused parathyroid operations? *Surgery* 129. 720-729 c2001
126. 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* 56: 984-988, 2001
127. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 359-72
128. Freitas JE, Seitz JP. Parathyroid scintigraphy. In: Henkin RE, ed. *Nuclear medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. p.845-56
129. Berzci C, Mezosi E, Galuska L et al.; Technetium-99m-sestamibi/pertechnetate subtraction scintigraphy vs ultrasonography for preoperative localization in primary hyperparathyroidism. *Eur Radiol* 12:605-609, 2002.
130. Katz SC, Wang GJ, Karmer EL et al.; Limitations of technetium 99m sestamibi scintigraphic with multiglandular disease. *Am Surg* 69: 170-175, 2003
131. Adkisson CD, Koonce SL, Heckman MG, Thomas CS, Harris AS, Casler JD. Predictor of accuracy in preoperative parathyroid adenoma localization using ultrasound and TC-99M-Sestamibi: a 4-quadrant analysis. *Am J Otolaryngol*. 2013 Sep-Oct; 34 (5) :508-16
132. Lo CY, Lang BH, Chan WF, Kung AW, Lam KS. A prospective evaluation of preoperative localization by technetium-99m sestamibi scintigraphy and ultrasonography in primary hyperparathyroidism. *Am J Surg*. 2007 Feb; 193 (2):155-9
133. Vietta GM, Neri P, Chiecchio A, Carriero A, Cirillo S, Musetto AB, Codegone A. Role of ultrasonography in the management of patients with primary hyperparathyroidism: retrospective comparison with technetium-99m sestamibi scintigraphy. *J Ultrasound*. 2014 Jan 31; 17 (1) : 1-12

134. Nasiri Sh, Soroush A, Hashemi AP, Hedayat A, Donboli K, Mehrkhani F. Parathyroid adenoma localization; Medical journal of the Islamic Republic of Iran ;08/2012; 26(3): 103-109
135. Cakal E, Cakir E, Dilli A, Colak N, Unsal I, Aslan MS, Karbek B, Ozbek M, Kilic M, Delibasi T, Sahin M. Parathyroid adenoma screening efficacies of different imaging tools and factors affecting the succes rates. Clin Imaging.2012 Nov-Dec; 36 (6): 688-94



