

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MİKROENKAPSÜLE EDİLEN PARATİROİD HÜCRELERİNİN OMENTUMA
NAKLİNDE HİPERTERMİNİN ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Burcu ÖZDEMİR GÜREL

Endokrinoloji Anabilim Dalı

Deneyssel ve Uygulamalı Endokrinoloji Tezli Yüksek Lisans Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yeliz Emine ERSOY

AĞUSTOS 2020

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MİKROENKAPSÜLE EDİLEN PARATİROİD HÜCRELERİNİN OMENTUMA
NAKLİNDE HİPERTERMİNİN ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Burcu ÖZDEMİR GÜREL
(185330002)**

Endokrinoloji Anabilim Dalı

Deneyssel ve Uygulamalı Endokrinoloji Tezli Yüksek Lisans Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yeliz Emine ERSOY

AĞUSTOS 2020

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün 185330002 numaralı Yüksek Lisans Öğrencisi Burcu ÖZDEMİR GÜREL, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı "MİKROENKAPSÜLE EDİLEN PARATİROİD HÜCRELERİNİN OMENTUMA NAKLİNDE HİPERTERMİNİN ETKİSİ" başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : **Prof. Dr. Yeliz Emine ERSOY**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : **Dr. Öğr. Üyesi Emrah YÜCESAN**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Merve BEKER
Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Teslim Tarihi : 20/10/2020
Savunma Tarihi : 20/08/2020



Eşime , anne ve babama, yakın zamanda aramıza katılacak bebeğimize...

ÖNSÖZ

Tez çalışmam kapsamında tezimin projelendirmesi ve şekillendirilmesinde bana destek olan danışmanım Prof. Dr. Yeliz Emine Ersoy'a teşekkür ederim.

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Paratiroid Nakil Merkezi bünyesinde çalışıp, paratiroid dokusu ile tanışıp onun öğrenmeye ve yüksek lisansa başlamama vesile olan canım hocam Prof. Dr. Erhan Ayşan'a teşekkür ederim.

Tezim kapsamında maddi manevi tüm desteğini veren hocam Dr. Öğr. Üyesi Emrah Yücesan'a teşekkür ederim.

Laboratuvar süreçlerinde ve manevi süreçte her zaman desteğini hissettiğim hocam Dr. Öğr. Üyesi Merve Beker'e teşekkür ederim.

Tezim sürecinde Deney Hayvanları Laboratuvarı bünyesinde yardımcı olan arkadaşım Önder Hüseyinbaş'a, Veteriner Hekim Mert Çelikten'e ve tüm araştırma merkezi çalışanlarına teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen çok sevgili aileme teşekkür ederim.

Manevi desteği ile her zaman yanımda olan kardeşlerim Uğur, Nur ve Melis'e teşekkür ederim.

Bana her an sonsuz destek olan ve inanan sevgili eşim Abdullah Gürel'e teşekkür ederim.

Tekmeleriyle yanımdayım diyen ve yakın zamanda aramıza katılacak oğluma teşekkür ederim.

Bu çalışmama destek olan Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje Birimine de (Proje No:11.2019/9) ayrıca teşekkür ederim.

Burcu ÖDEMİR GÜREL
Biyolog

Eylül 2020

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Burcu ÖZDEMİR GÜREL

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖNSÖZ.....	iv
BEYAN.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	vii
TABLO LİSTESİ	xx
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xi
SUMMARY	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Paratiroid Tarihçe.....	3
2.2 Paratiroid Anatomisi	4
2.3 Paratiroid Histoloji	5
2.3.1 Esas Hücre.....	6
2.3.2 Oksifil Hücre.....	6
2.3.3 <i>Water Clear</i> Hücre	7
2.4 Parathormon	8
2.5 Parathormonun Sentezi ve Salgılanmasının Regülasyonu	9
2.6 Parathormonun Etkileri	10
2.6.1 Parathormon ve Kemik Üzerindeki Etkisi	10
2.6.2 Parathormon ve Böbrekler Üzerindeki Etkisi	11
2.6.3 Parathormonun Bağırsaklar Üzerine Etkisi.....	11
2.7 Paratiroid Hastalıkları	12
2.7.1 Primer Hiperparatiroidi	12
2.7.2 Sekonder Hiperparatiroidi	13
2.7.3 Tersiyer Hiperparatiroidi.....	14
2.7.4 Hipoparatiroidi	14
2.7.4.1 Hipoparatiroidi Tedavisi	16
2.7.4.2 Hipoparatiroidi Alternatif Tedavi Yöntemleri	17
2.8 Paratiroid Nakli	17
2.8.1 Paratiroid Doku Ototransplantasyonu	18
2.8.2 Kültüre Edilmiş Paratiroid Hücrelerinin Ototransplantasyonu	18
2.8.3 Paratiroid Allotransplantasyonu.....	18
2.8.4 Paratiroid Allotransplantasyonunda Mikroenkapsülasyon Tekniği	19
2.9 Mikroenkapsülasyon	20

2.9.1 Hücre Mikroenkapsülasyonu	20
2.9.2 Aljinat.....	21
2.10 Hipertermi	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1 Gereç	25
3.1.2 Kimyasallar	25
3.1.3 Sarf Malzeme	26
3.1.4 Kitler	26
3.1.2 Cihazlar	27
3.2 Yöntem.....	28
3.2.1 <i>İn Vitro</i> Deneyler.....	28
3.2.1.1 Paratiroid Dokusu	28
3.2.1.2 Paratiroid Dokusunun İzolasyonu ve Kültürü.....	28
3.2.1.3 Paratiroid Hücrelerinin Mikroenkapsüle Edilmesi.....	29
3.2.2 <i>İn Vivo</i> Deneyler	32
3.2.2.1 Hayvan Deneyi.....	32
3.2.2.2 Hipertermi Uygulaması.....	34
3.2.3 Parathormon ELISA Deneyi	34
3.2.3.1 İnsan Parathormon ELISA Protokolü	34
3.2.3.2 Sıçan Parathormon ELISA Protokolü	35
3.2.3.3 Kalsiyum ve Fosfor Ölçümü	36
3.2.4 İstatiksel Analiz.....	36
4. BULGULAR.....	37
4.1 Paratiroidektomi Sonrası Pre-op ve Post-op Değerlerinin Karşılaştırılması....	37
4.1.1 Parathormon	37
4.1.2 Kalsiyum	38
4.1.3 Fosfor	38
4.2 Sıçan PTH Hipertermi Sonrası Haftalar Arası Karşılaştırma	39
4.3 Grupların Haftalar İçinde Kendi Arasında Sıçan Serum PTH Örneklerinin Karşılaştırılması.....	41
4.4 İnsan PTH Hipertermi Sonrası Haftalar Arası Karşılaştırma.....	43
4.5 Grupların Haftalar İçinde Kendi Arasında İnsan Serum PTH Örneklerinin Karşılaştırılması	45
4.6 39°C ve 40°C Grupların Kendi İçinde Hipertermi Öncesi Sonrası Rat PTH Örneklerinin Karşılaştırılması.....	47
4.7 39°C ve 40°C Grupların Kendi İçinde Hipertermi Öncesi Sonrası İnsan PTH Örneklerinin Karşılaştırılması	49
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR	57
ÖZGEÇMİŞ.....	65

KISALTMALAR

APS	: Otoimmün poliglandüler sendrom
Ca⁺²	: Kalsiyum
CaSR	: Kalsiyum <i>Sensing</i> Reseptör
GCM2	: Paratiroid spesifik transkripsiyon faktörü
HLA	: İnsan lökosit antijeni
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
PHPT	: Primer hiperparatiroidi
PTH	: Parathormon
PTHR1	: Parathormon reseptör tip 1
SHPT	: Sekonder Hiperparatiroidi
VDR	: Vitamin D Reseptörü

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1 : Kalıcı hipoparatiroidi nedenleri.....	15
Tablo 3.1 : Tez aşamasında kullanılan kimyasallar.	25
Tablo 3.2 : Tez aşamasında kullanılan sarf malzeme.....	26
Tablo 3.3 : Tez aşamasında kullanılan kitler.....	26
Tablo 3.4 : Tez aşamasında kullanılan cihazlar.	27
Tablo 3.5 : Hayvanlara verilen mikrokapsüllerin sayısı.	31
Tablo 4.1 : Tüm sıçanlardan post-op sonrası haftalarda alınan PTH örneklerinin istatistiksel P değerleri.....	40
Tablo 4.2 : Grupların haftalar içinde kendi arasında sıçan serum PTH örneklerinin istatistiksel P değeri.....	42
Tablo 4.3 : İnsan PTH hipertermi sonrası haftalar arası karşılaştırılmasının istatistiksel P değeri.....	44
Tablo 4.4 : Grupların haftalar içinde kendi arasında insan serum PTH örneklerinin karşılaştırılmasının istatistiksel P değeri	46
Tablo 4.5 : 39°C hipertermi uygulanan sıçanların hipertermi öncesi ve sonrası sıçan serum PTH örneklerinin karşılaştırılması istatistiksel P değeri.....	48
Tablo 4.6 : 40°C hipertermi uygulanan sıçanların hipertermi öncesi ve sonrası sıçan serum PTH örneklerinin karşılaştırılmasının istatistiksel P değeri.....	48
Tablo 4.7 : 39°C hipertermi uygulanan sıçanların hipertermi öncesi ve sonrası insan serum PTH örneklerinin karşılaştırılmasının istatistiksel P değeri.....	50
Tablo 4.8 : 40°C hipertermi uygulanan sıçanların hipertermi öncesi ve sonrası insan serum PTH örneklerinin karşılaştırılmasının istatistiksel P değeri.....	50

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1	: Paratiroid bezlerinin normal anatomik yerleşimi.	4
Şekil 2.2	: Paratiroid bezinin histolojik görüntüsü.	6
Şekil 2.3	: 1-84 aminoasitli parathormon (İntakt PTH).	8
Şekil 2.4	: Parathormonun sentezi ve regülasyonu.	9
Şekil 2.5	: PTH'nin etkileri.	10
Şekil 2.6	: Hiperterminin vaskülariteye etkisi.	24
Şekil 3.1	: Paratiroid dokusunun bistüri yardımıyla parçalara ayrıldıktan sonraki görünümü.	29
Şekil 3.2	: Paratiroid dokusunun enzim ile muamele edilmesi.	29
Şekil 3.3	: Mikroenkapsüle hücre yapımı.	30
Şekil 3.4	: Paratiroid dokusunun mikroenkapsüle edildikten sonraki görünümü.	30
Şekil 3.5	: Paratiroidektomi yapılmış sıçan görünümü.	33
Şekil 3.6	: Mikroenkapsüle edilen paratiroid dokusunun omentuma nakledilmesi.	33
Şekil 4.1	: Paratiroidektomi öncesi ve sonrası serum PTH verileri.	37
Şekil 4.2	: Paratiroidektomi öncesi ve sonrası serum kalsiyum verileri.	38
Şekil 4.3	: Paratiroidektomi öncesi ve sonrası serum fosfor verileri.	38
Şekil 4.4	: Tüm sıçanlardan post-op sonrası haftalarda alınan PTH örnekler.	39
Şekil 4.5	: Grupların haftalar içinde kendi arasında sıçan serum PTH örneklerinin karşılaştırılması.	41
Şekil 4.6	: İnsan PTH hipertermi sonrası haftalar arası karşılaştırması.	43
Şekil 4.7	: Grupların haftalar içinde kendi arasında insan serum PTH örneklerinin karşılatırılması.	45
Şekil 4.8	: Hipertermi öncesi ve sonrası sıçan serum PTH örneklerinin karşılaştırılması.	47
Şekil 4.9	: Hipertermi öncesi ve sonrası insan serum PTH örneklerinin karşılaştırılması.	49

MİKROENKAPSÜLE EDİLEN PARATİROİD HÜCRELERİNİN OMENTUMA NAKLİNDE HİPERTERMİNİN ETKİSİ

ÖZET

Hipoparatiroidi, yüksek fosfor ile düşük kalsiyum ve parathormon seviyeleriyle karakterize bir endokrin hastalıktır. Tiroit veya diğer baş-boyun cerrahileri sırasında paratiroid bezlerinin hasar görmesi veya çıkartılması (tiroidektomilerde yanlışlıkla olurken, özellikle sekonder ve tersiyer hiperparatiroidilerde uygulanması gereken cerrahi yöntemle ilişkili olarak) hipoparatiroidinin en sık görülen nedenidir. Konvansiyonel tedavi olarak kalsiyum, D vitamini, fosfat ve magnezyum preparatları kullanılmaktadır. Bunun dışında piyasada rekombinant parathormon ilaçları da bulunmaktadır. Ancak yapılan hayvan çalışmalarında uzun süreli tedavide kemik tümörlerinin gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yüksek maliyetlerinden dolayı her hasta erişmemektedir.

Kalıcı hipoparatiroidi için en fizyolojik ve potansiyel olan kesin tedavi kalsiyum homeostasını yeniden oluşturmak için paratiroid dokusunun yeniden işlev görmesini sağlamaktır. Bu nedenle en etkin, kalıcı ve uygulanabilir tedavi yöntemi paratiroid hücre transplantasyonudur. Literatürde paratiroid transplantasyonu için direkt nakil, kültüre edilmiş hücrelerin nakli ve mikroenkapsüle edilmiş hücrelerin nakli olmak üzere üç temel teknik tanımlanmıştır. Direkt nakil tekniği en eski teknik olup kalıcı immünsupresyon gerektirmesi, başarı oranının ve sağ kalımın düşük olması nedeniyle günümüzde tercih edilmemektedir. Kültüre edilmiş hücrelerin naklinde ise hem başarı oranı sınırlıdır, hem de sağ kalım çok uzun değildir. Gerek başarı oranının artmaması, gerekse başarılı nakillerde sağ kalımın uzun olmaması immun defans hücrelerinin varlığıyla açıklanmaktadır. Kalıcı immünsupresyon uygulamaksızın en yüksek başarı oranı mikroenkapsülasyon teknikleriyle elde edilmektedir. Zaten en yüksek başarı oranı da mikroenkapsülasyon uygulanması sonrasında görülmektedir. Bu işlem ile paratiroid hücreleri, immün sistemden korunmaları amacıyla çeşitli biyo-uyumlu malzemeler ile mikroenkapsüle edilerek omentuma nakledilebilmektedir. BVÜ Paratiroid Nakil Ünitesi olarak mikroenkapsülasyonla ilgili in vivo ve in vitro çalışmalar tamamlanarak 2016 yılından itibaren hastalara mikroenkapsülasyon nakli yapılmaktadır. Mikroenkapsülasyon yöntemi ile sağ kalım süresi uzamaktadır. Ancak tarafımızca gerçekleştirilen çalışmalarda gösterildiği gibi zamanla kapsüllerin etrafında fibrozis görülmekte ve kapsüller bu nedenle verimliliklerini kaybedebilmektedirler.

Bu çalışmada; mikroenkapsülasyon tekniğinin verimliliğini artırılması ve nakil işleminin optimize edilmesi amaçlanmaktadır. Bu amaçla kapsüllerin verimlilikleri in vivo koşullarda ve farklı sıcaklıklarda test edilecek ve elde edilecek sonuçlara göre ilerleyen dönemde insan paratiroid transplantasyonu için veri sağlanacaktır.

Anahtar Kelimeler: Paratiroid transplantasyonu, Hipertermi, Pür aljinat, Mikroenkapsülasyon

THE EFFECT OF HYPERTHERMIA ON THE TRANSPLANTATION OF MICROENCAPSULATED PARATHYROID CELLS TO THE OMENTUM

SUMMARY

Hypoparathyroidism is an endocrine disorder characterized by high phosphorus and low levels of calcium and parathormone. Injury of the parathyroid glands during thyroid or other head and neck surgeries, or complete removal of the parathyroid glands (associated with the surgical method that should be applied especially in secondary and tertiary hyperparathyroidism, while accidentally occurring in thyroidectomy) are the most common causes of hypoparathyroidism. As a conventional treatment, calcium, vitamin D, phosphate and magnesium preparations are used. There are also recombinant parathormone drugs. However, animal studies have shown that long-term treatment is also associated with the development of bone tumors. In addition, not every patient can access it due to its high costs.

The most physiological and potential definitive treatment for persistent hypoparathyroidism is to restore parathyroid tissue to regenerate calcium homeostasis. Therefore, the most effective, permanent and viable treatment method is parathyroid cell transplantation. In the literature, three basic techniques for parathyroid transplantation have been described: direct transplantation, transplantation of cultured cells and transplantation of microencapsulated cells. Direct transplantation technique is the oldest technique and is not preferred today due to the fact that it requires permanent immunosuppression, and has low success rate and survival. In the transplantation of cultured cells, the success rate is limited and the survival is not very long. Both the failure to increase the success rate and the lack of long survival in successful transplants are explained by the presence of immune defense cells. The highest success rate without permanent immunosuppression is achieved by microencapsulation techniques. Already the highest success rate is observed after the application of microencapsulation. With this process, parathyroid cells can be transferred to the omentum by microencapsulating with various bio-compatible materials in order to protect them from the immune system. As BVU Parathyroid Transport Unit, in vivo and in vitro studies related to microencapsulation have been completed and microencapsulation transplantation has been carried out to patients since 2016. With the microencapsulation method, the survival time is extended. However, as shown in our studies, fibrosis is seen around the capsules over time, and the capsules may therefore lose their efficiency.

In this study; it is aimed to increase the efficiency of the microencapsulation technique and to optimize the transplantation process. For this purpose, the efficiencies of the capsules will be tested by in vivo conditions and at different temperatures and data will be provided for human parathyroid transplantation in the later period according to the results to be obtained.

Keywords: Parathyroid transplantation, Hyperthermia, Pur Alginate, Microencapsulation

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde kalıcı hipoparatiroidili olguların konvansiyonel terapisinde; kalsiyum, D vitamini, magnezyum ve fosfor preparatları kullanılmaktadır. İlave olarak rekombinant insan parathormon ilaçları da kullanılabilmektedir ancak hastaların bu ilaçlara erişimi oldukça sınırlıdır. Genel olarak bu yaklaşımlar küratiften ziyade palyatiftir [1]. Günümüzde kalıcı hipoparatiroidinin kesin tedavi seçeneği paratiroid hücre allotransplantasyonudur. Bu yaklaşımda donör (doku/organ vericisi) olarak paratiroid hiperplazisi olup subtotal paratiroidektomi endikasyonu olan olgulardan eksize edilen dokular kullanılmaktadır [2].

Paratiroid allotransplantasyonunda literatürde üç temel teknik vardır; direkt nakil, kültüre edilmiş hücrelerin nakli, mikroenkapsüle edilmiş hücrelerin nakli. Direkt nakil tekniği en eski teknik olup kalıcı immünsupresyon gerektirmesi, başarı oranının ve sağ kalımın düşük olması nedeniyle günümüzde tercih edilmemektedir. Kültüre edilmiş hücrelerin naklinde ise hem başarı oranı sınırlıdır, hem de sağ kalım çok uzun değildir [3, 4]. Gerek başarı oranının artmaması, gerekse başarılı nakillerde sağ kalımın uzun olmaması immün defans hücrelerinin varlığıyla açıklanmaktadır . Kalıcı immünsupresyon uygulamaksızın en yüksek başarı oranı mikroenkapsülasyon teknikleriyle elde edilmektedir [5].

Ancak mikroenkapsülasyon nakillerinde en büyük dezavantaj immünsupresyon uygulanmamasına rağmen, kapsüle edilen yapının por girişleri zamanla fibröz yapı ile kaplanabilmektedir [5, 6].

Fibröz yapının oluşması ile vücut içi sıcaklığı arasındaki ilişki literatürde bildirilmiştir . Buna göre febril nöbet durumlarda por çaplarının genişlediği ve normotermik kondisyonlarda bu gelişmenin regrese olduğu gösterilmiştir [7]. Aljinatın yapısında lineer ikili ko-polimer β -D-mannuronik asit (M) ve α -L-guluronik asit (G) bulunmaktadır. İki uronik asit monomerinin polimer zinciri boyunca uzanması farklı şekillerde meydana gelmektedir, bu oluşum aljinatın kökenine bağlıdır. Polisakkaritlerin depolimerizasyonu, glizodik bağın yıkımı ile olur [8]. Bahsedilen depolimerizasyon işlemi üzerinde en önemli etken sıcaklıktır. Aljinat kullanılarak

yapılan mikroenkapsülasyon işlemi sırasında ve mikroenkapsülasyon işlemi sonrasında, kapsüllerin etkinliklerini verimli bir şekilde gösterebilmeleri için maruz kaldıkları sıcaklık önem arz etmektedir [7]. Mikroenkapsüllerin yapısındaki porların genişliği elektrolitlerin kapsüllerin içine girmesine ve kapsüle edilmiş PTH'nin kapsülden sorunsuz bir şekilde çıkmasına ve eş zamanlı olarak immün savunma hücrelerinin kapsüle girmemelerine neden olmaktadır. Mikroenkapsüller üzerindeki porlar da yine polimerizasyon işlemi sonucunda oluştuklarından, bahsedilen porların çaplarının genişlemesi ve daralması sıcaklıkla doğrudan ilişkilidir [7].

Bu bilgiler ışığında çalışmamızın amacı; kapsüllerin formasyonuna, porların genişliğine ve immün yanıt hücrelerinin kapsüllere saldırımlarına ve kapsüllerin üzerinde fibröz oluşumuna sıcaklığın etkisini araştırmak istemekteyiz. Bunu yaparken de çalışma sırasında PTH ve Ca^{+2} ölçümleri gerçekleştirerek kapsüllerin fonksiyonelliğine bakacağız. Kapsüler yapının farklı sıcaklıklarda farklı şekillerde fibröz yapı oluşumuna olan etkisini incelemek istemekteyiz. Çalışmayı kurgularken literatür taramaları sırasında en dikkatimizi çeken yaklaşımlardan birisi; bazı kanserlerde sıcaklık değişimi sağlanarak lokal kemoterapi uygulamasının, ilaçların verimliliğini arttırması oldu . Ayrıca başka bazı çalışmalarda da sıcaklığın hem ilaç verimi hem de tedavi etkinliği açısından değerlendirildiği olgusuyla karşılaştık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Paratiroid Tarihçe

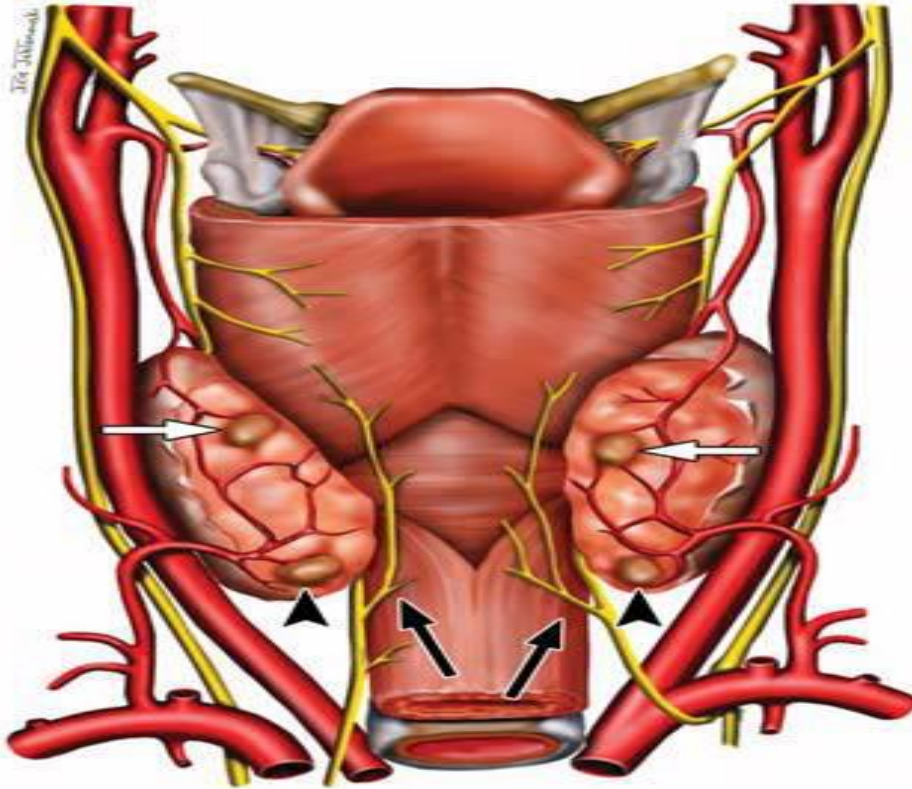
Paratiroid bezlerinin tanınması ve biyolojik özelliklerinin belirlenmesi, tiroit bezinin tanımlanmasından sonra olmuştur. Bundan dolayı da bezin isimlendirilmesi tiroit bezine dayanılarak yapılmıştır. Paratiroid bezleri ilk olarak 1850 yılında Sir Richard Owen tarafından bir hint gergedanı otopsisinde tarif edilmiş ve buna ‘‘damarın ortaya çıktığı noktada tiroide bağlı küçük kompakt sarı glandüler yapı’’ olarak tanımlamıştır. İnsanlarda paratiroid bezinin varlığı ise 1880 yılında Uppsala Üniversitesinde tıp öğrencisi Ivar Sanstörn tarafından keşfedilmiştir. Bu bezleri yerleşiminden dolayı ‘‘paratiroid’’ olarak isimlendirmiştir [9, 10]. Bu yapının işlevi o zamanlar bilinmemektedir. Bezlerin fizyolojisi hakkında geniş bilgiler sonraki yıllarda bilim ve teknoloji alanındaki ilerlemeler sayesinde ortaya çıkarılmıştır. 1906 yılında William Stewart Halsted, John Hopkins hastanesinde tiroidektomi ameliyatları sonrası görülen tetani komplikasyonlarının sığır paratiroid dokusu kullanılarak azaldığını ortaya koymuştur. Bu bulgulara dayanarak paratiroid bezlerinin vücuttaki kalsiyum (Ca^{+2}) metabolizmasında düzenleyici rolü olabileceği düşüncesi ortaya çıkmıştır [11].

1925 yılında Viyana Tıp Fakültesinde Felix Mendel tarafından hiperparatiroidi nedeniyle gerçekleştirilen ilk başarılı paratiroidektomi modern paratiroid cerrahisinin başlangıcı olarak kabul edilmiştir. Deneysel paratiroidektomi doksanuncu yüzyılın başlarında araştırmacılar tarafından yapılırken ilk paratiroid nakli 1906 yılında Baltimore de WS Halsted tarafından yapılmıştır. Köpek paratiroidlerini tiroit dokusuna ve cilt dokusuna naklederek ototransplantasyonu gerçekleştirmiştir ve nakil başarı oranı ise % 61,5 tir. 1924 yılında ise James Collip tarafından parathormon keşfedilmiştir. Bundan birkaç yıl sonra Massachusetts Hastanesinde Dr. Joseph Charles Aub tarafından parathormon tedavi amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Kurşun zehirlenmesine bağlı kemik hastalıklarının tedavisinde parathormon kullanımının serum Ca^{+2} düzeyini yükselttiği, fosfat seviyesini azalttığı ve idrarda Ca^{+2} atılımını hızlandığı gözlenmiştir [12, 13].

2.2 Paratiroid Anatomi

Paratiroid bezleri ortalama 5 x 3 x 1 mm büyüklükte olup, 12 x 2 x 1 mm - 2 x 2 x 1 mm arasında büyüklükte değişebilmektedir. Her bir paratiroid dokusunun ağırlığı 10-80 mg, ortalama 35-40 mg'dır [14].

Paratiroid bezleri üst ve alt paratiroid bezleri olarak tanımlanmaktadır (Şekil 2.1). Genellikle tiroid bezinin her bir kutbunun posterior ve lateral yüzüne yerleşik birer adet olmak üzere toplam iki çift olarak bulunmaktadır. Ancak sayı ve lokalizasyonları kişiden kişiye değişebilmektedir [15]. Yapılan bir çalışmada 527 otopside üzerinde çalışılan vakalarda %80'inde dört paratiroid bezi, %23'ünde üç bez ve %6'sında beş bez tespit ettiğini bildirmiştir. Diğer bir çalışma da ise 160 otopside %1,9 oranında beş paratiroid bezi ve 0,6 oranında altı bez tespit etmiştir. Başka bir çalışma da 354 otopsi sonucu %90,6 oranında dört bez ve %3,7 oranında beş bez bulmuştur [16].



Şekil 2.1: Paratiroid bezlerinin normal anatomik yerleşimi [14]

Üst paratiroid bezleri 4. brankial poştan, alt paratiroid bezleri ise 3. brankial poştan gelişir. Superior paratiroid bezleri krikotiroid eklemin posteriorunda tiroit bezinin posterior sınırına doğru göç ederler. Superior paratiroid bezleri olguların %80'inde

inferior tiroit arteri ve rekürren larengeal sinirinin kesişim noktası ile bu noktanın 1 cm yukarısı arasında kalan alanda (krikotiroid eklem yakınında) yer alırlar. Rekürren larengeal sinir hemen superior paratiroid bezlerin medialindedir [17].

İnferior paratiroid bezlerin yerleşimi ise tiroidin alt lobu ve timus ile birlikte yaptıkları migrasyon nedeni ile daha değişkendir. Olguların %45-61'inde inferior paratiroid bezleri tiroidin alt kutbunun inferior, lateral veya posteriorunda; inferior tiroit arterine göre daha aşağıda yer alırlar. Olguların %28-35'inde tiroitin alt kutbunun hemen altında servikal timus ile ilişkilidirler; %1 olguda ise ön mediastende yer alırlar. Rekürren larengeal sinir boyunca çizilecek frontal bir düzleme göre inferior paratiroid bezler, rekürren larengeal sinire göre daha ventralde yer alırlar [18].

Paratiroid dokusu ektopik yerleşim gösterebilir. Cerrahisi sırasında üst paratiroid bezlerin bulunmaz ise aynı taraftaki tiroit bezi içinden olduğu kabul edilir. Alt paratiroid bezleri üsttekilere göre daha geniş bir alanda bulunabilir. Bu sebepten cerrahi eksplorasyonu da daha zor olabilir. Üst paratiroid bezler, kadavrada yapılan disseksiyonlarda en sık olarak (%77) krikotiroid köşenin arkasında veya tiroit üst polünün arkasında (%22) bulunmuştur [19].

Paratiroid bezlerin kanlanmaları temel olarak inferior tiroit arter tarafından sağlanmakla birlikte superior paratiroid bezlerin kanlanması superior tiroit arterinin posterior dalı tarafından da sağlanır [18].

Normal paratiroid bezleri oval veya sferik şekillerde ve kapsüllü olup, sarı-kahverengi şekildedir. İleri yaş ile birlikte dokudaki yağ miktarının artması sonucu bezin rengi koyulaşmakta ve normal yağ dokusu ile kolay karıştırılabilmektedir [20].

2.3 Paratiroid Histoloji

Paratiroid bezi ince bir bağ dokusu kapsülle çevrilidir. Kapsülden ayrılan septumlar organı belirgin olmayan lobüllere ayırır. Bağ dokusu yaşlanmayla birlikte yağ dokusu hücrelerin artmasıyla genişler.

Parankima hücre grupları veya hücre kordonları şeklinde organize olmuş endokrin hücrelerden ve bunlar arasında yer alan interstisyel bağ dokusundan oluşur. İnterstisyel bağ dokusu içinde kan ve lenf kapsülleri bulunur [21].

Paratiroid bezleri başlıca esas hücre, oksifil hücre ve *water-clear* hücrelerden oluşmaktadır [22] (Şekil 2.2) .



Şekil 2.2: Paratiroid bezinin histolojik görüntüsü [21].

2.3.1 Esas Hücreler

Paratiroid bezinin büyük bir kısmı esas hücrelerden oluşmaktadır. Esas hücreler yaklaşık olarak 6-8 mikrometre çapa sahiplerdir. Hematoksilen-eosin (H&E) boyamasında esas hücreler, glikojen içeriklerine göre açık pembeden koyu pembeye kadar değişen bir boyama çeşitliliği göstermektedir. Ayrıca PTH sekretuar granülleri içerirler [22].

Esas hücreler, hücre dışı kalsiyumdaki değişiklikleri algılayarak ve normal kan kalsiyum seviyelerini düzeltmek veya korumak için uygun miktarda PTH salgılayarak kalsiyum homeostazında merkezi rol oynarlar. Bu hücreler genç ve sağlıklı bireylerin paratiroid bezlerinin ana hücre tipidir. PTH sentezi ve sekresyonu öncelikle hücre dışı kalsiyum ve aktif D vitamini/Kalsitriol tarafından düzenlenir. PTH'nin bu iki faktörünün baskılanması CaSR(Kalsiyum sensing reseptörü) ve VDR (Vitamin D reseptörü) tarafından yapılır [23].

2.3.2 Oksifil Hücreler

Oksifil hücreler yaklaşık olarak 12-20 mikrometre çapındadır. Normal paratiroid bezinde tek tek ya da küçük kümeler halinde bulunurlar. Asidofilik sitoplazmaları mitokondrilerle doludur. Mitokondri yoğunluğundan dolayı hematoksilen-eosin ile

boyandığında eosinofilik boyama gösterirler. Fonksiyonu bilinmeyen paratiroid oksifil hücrelerin esas hücrelerden türediği düşünülmektedir [22].

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalığında oksifil hücreleri belirgin olarak artmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda tedavi edilemeyen sekonder hiperparatiroidizmin kalsitriol ve/veya sinakalset kullanımında paratiroidin daha yüksek oksifil hücreye sahip olduğu gözlenmiştir. Oksifil hücrelerin bu hastalarda PTH salgıladığı gösterilmiştir. Ancak ne kadar PTH salgıladıkları veya salgının düzenlenmiş olup olmadığı belirsizdir [24].

Oksifil hücreler esas hücreler gibi PTH, CaSR VDR ve GCM2 (Paratiroid spesifik transkripsiyon faktörü) gibi paratiroid ile ilişkili genleri eksprese ederler ve çok sayıda mitokondri içermektedir. Bu hücrelerin sitokrom C ve P450 oranı esas hücrelerden fazladır. P450 aktif D vitamini oluşumunu katalizler. Ancak oksifil hücrelerin mitokondrilerinin oldukça değişik, garip şekilli olarak tanımlanmaları bu hücrelerin çok sağlıklı hücreler olmadıkları düşündürmektedir. Ayrıca mitokondri dışında diğer organellerden de fakir hücrelerdir. Az miktarda lipid ve glikojen içerirler [23].

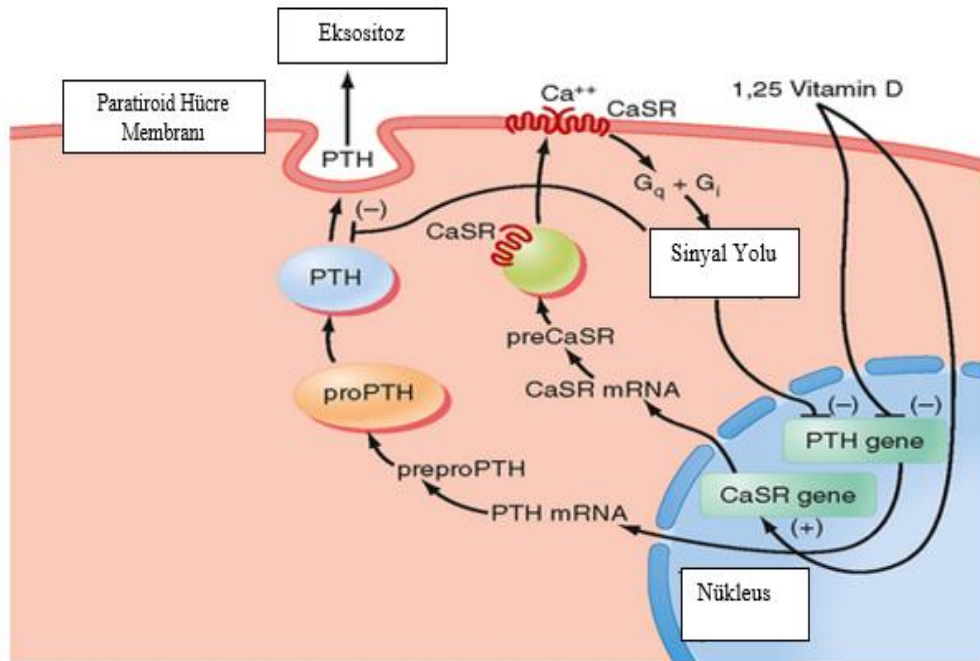
2.3.3 Water Clear Hücreler

Water Clear hücre paratiroid bezinde görülen üçüncü tip hücredir. Son derece nadir olarak görülür. Bu hücrelerin varlığı paratiroid hiperplazisi veya paratiroid adenom ile ilişkilidir. *Water clear* hücre hiperplazisi veya adenomu çok nadir olmasına rağmen hücre lezyonları ayırıcı tanısında klinik olarak düşünülmelidir. Bu hücreler hamster, tavşan gibi hayvaların paratiroid bezlerinde görülmüştür. *Water clear* hücreler hafif çıkıntıları olan oval veya yuvarlak çekirdeğe sahiptir. Sitoplazma çoğunlukla membranla çevrili vakuollerle doludur. Vakuollerin çoğu boş görünür ya da ince partiküllü madde ve iplik benzeri yapılar mevcuttur. *Water clear* hücreler desmozomlarla esas hücrelere bağlanır. Serbest ribozom, mitokondri ve glikojen parçacıkları vardır. Golgi aygıtları nispeten daha iyi gelişmiştir. Paratiroid bezinde esas hücre ile *water clear* hücre arasında geçiş formları gözlenir. *Water clear* hücreler yaş ile beraber sayıca artmaktadır [22].

2.5 Parathormonun Sentezi ve Salgılanmasının Regülasyonu

PTH salgılanmasını kontrol eden temel bir hormon yoktur. Serum kalsiyum konsantrasyonu PTH salgılanmasını ve sentezini kontrol eder. Serum kalsiyum ve PTH arasındaki ters bir ilişki vardır. Serumdaki kalsiyum seviyesi düştüğünde PTH sentezi ve salgılanması artar. Serum kalsiyum seviyesindeki değişiklikler ile PTH sentezi dakikalar içerisinde gerçekleşir. Hipokalsemi devam ederse paratiroid bezi hiperplazik olarak büyür. Kalsiyum PTH sentezi ve salgılanmasını regüle etmesi dışında PTH'un bez içerisinde parçalanmasını da değiştirir. Uzun süreli yüksek kalsiyum konsantrasyonu PTH sentezini azaltır ve PTH'un hücre içerisinde parçalanmasını artırır [31].

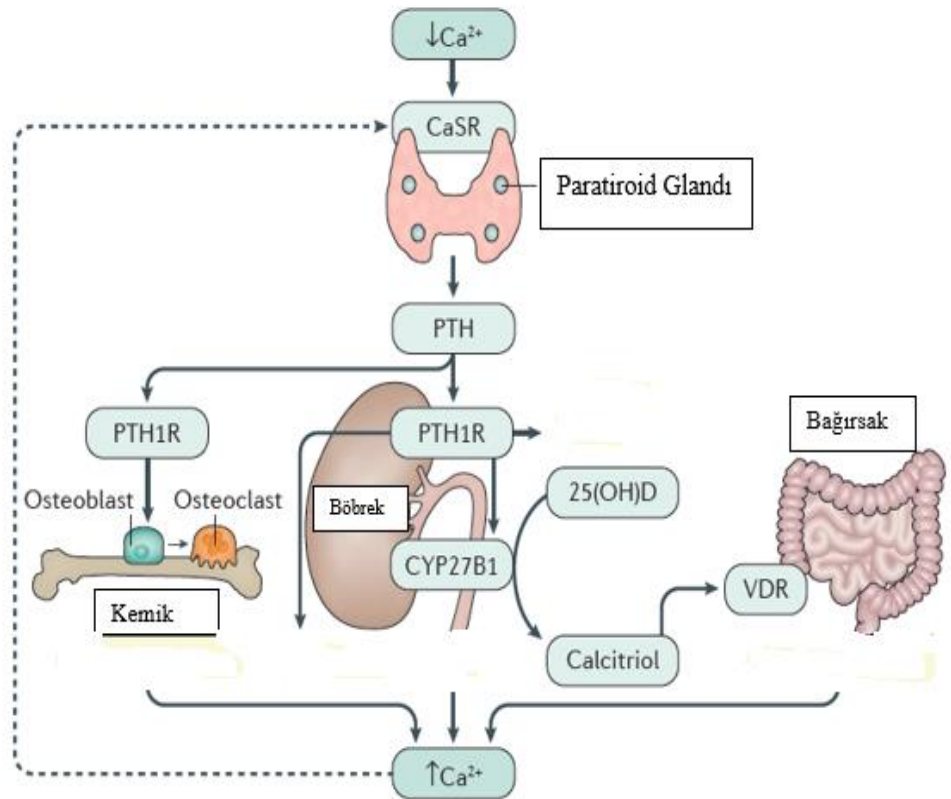
Serum magnezyum düzeyi de PTH'ın salgılanmasında fizyolojik rol oynar. Bu etki kalsiyum etkisine benzerdir. Magnezyumdaki ani düşme PTH salgılanmasını artırır. Uzun süren düşük magnezyum seviyeleri PTH salgılanmasını etkileyerek hipokalsemiye neden olabilir [32] (Şekil 2.4).



Şekil 2.4: Parathormonun sentezi ve regülasyonu [33].

2.6 Parathormonun Etkileri

PTH kemik, böbrek ve bağırsak olmak üzere üç hedef organda etki gösterir (Şekil 2.5). PTH'nın birincil etkisi kemik ve böbreklere. Dolaylı olarak bağırsaklara etki eder. Her bir organda kalsiyum artırıcı yönde etkiler göstermektedir. Genel olarak PTH kalsiyum ve fosfatı kemikten kana geçişini, bağırsaklardan kalsiyum emilimini artırmayı ve böbreklerden fosfat atılımını sağlamaktadır. Bu şekilde yüksek PTH seviyeleri ile kanda kalsiyum seviyesini artırırken fosfatta bir azalma oluşmaktadır [34].



Şekil 2.5: PTH'nın etkileri [35].

2.6.1 Parathormon ve Kemik Üzerine Etkisi

PTH kemik üzerinde hem anabolik hem de katabolik etkiler gösterir. PTH kemik üzerindeki etkisini osteoblastlar ve osteositler üzerinden doğrudan gösterirken, osteoklastlar üzerinden dolaylı etkileri aracılığıyla düzenler [36]. PTH osteoklast sayısını ve rezorpsiyonunu artırırken diğer yandan da osteoblast aktivasyonu yoluyla

kemik yapımını uyararak kemik döngüsünü artırır. Bu şekilde kemik homeostazını korurken kalsiyum fosfat metabolizmasını da dengeli tutmaktadır [37].

2.6.2 Parathormon ve Böbrekler Üzerine Etkisi

PTH'nın böbreklerde en önemli fizyolojik etkisi kalsiyum geri emilimini artırmaktır. Glomerulden filtre olan kalsiyumun %98-99'u reabsorbe edilmektedir. Bu reabsorbsiyonun yaklaşık %90'ı proksimal tüplerde ve Henle kulpunun inen kolunda, geri kalan %1-2 kısmı ise distal tüplerde meydana gelmektedir. Distal tüplerde kalsiyum geri emilimi PTH tarafından artırılmaktadır. Ancak proksimal tüplerde ve Henle kulpundaki reabsorbsiyon PTH bağlı gerçekleşmez. Kan PTH'sindeki değişikliklere böbrekler hızlıca cevap vererek kan kalsiyumunun ayarlanmasını sağlarlar [32, 38].

Ayrıca glomerulden filtre olan inorganik fosforunda %85-90' reabsorbe edilmektedir. Bu geri emilimin büyük kısmı proksimal tüplerde aktif transport şeklindedir ve PTH tarafından inhibe edilir. Paratiroid bezlerinin fosfatürik etkisi PTH yanıt vermesinden 10-15 dakika içerisinde gerçekleşmektedir. PTH fosfat geri emilimin yanında sodyum, potasyum ve bikarbonat geri emilimini inhibe eder; magnezyum ve hidrojen geri emilimini artırır. Bu etkinin kalsiyum homeostazına direk etkileri mevcuttur. Bikarbonatın yol açtığı asidoz (kalsiyumun kan albümini ile bağlanmasını azaltarak ve kemik mineral çözünmesini artırarak) mevcut hiperkalsemi semptomlarını artırır. PTH, ürikasitin renal klirensini azaltması sebebiyle hiperparatiroidi hastalığında hiperürisemi ve dolayısıyla gut görülebilir [39, 40].

2.6.3 Parathormonun Bağırsaklar Üzerine Etkisi

Sağlıklı bir insan bir günde yaklaşık 1000 mg kalsiyum alır ve 600 mg'ı gastrointestinal sistemden absorbe edilir. PTH doğrudan veya hipofosfatemik etkisi ile renal tübüler 25(OH)D3-1-alfa hidroksilaz enzimini uyararak renal kortikal hücrelerde aktif vitamin D metaboliti olan 1,25- dihidroksikolekalsiferol sentezini artırır. 1,25(OH)2D3 intestinal mukoza hücresine girerek sitozolde yerleşen reseptörüne bağlanarak kalsiyum bağlayıcı protein oluşumunu böylece kalsiyumun intestinal lümeninden mukoza hücrelerine girişini ve kana taşınmasını kolaylaştırır [32, 41, 42].

2.7 Paratiroid Hastalıkları

Paratiroid bezlerinin az çalışması ile ortaya çıkan tablo hipoparatiroidi olarak, bezlerin fazla çalışması ile ortaya çıkan tabloya da hiperparatiroidi olarak isimlendirilmektedir. Hipoparatiroidi daha az rastalanan klinik bir tablo olmakla birlikte genellikle iyatrojenik olarak ortaya çıkmaktadır. Total tiroidektomi, paratiroidektomi ve baş boyun cerrahisi sonrası bezlerin tamamen çıkarılması ya da fonksiyon göremeyecek şekilde hasar alması ile meydana geldiği bilinmektedir [43].

Hiperparatiroidi en sık görülen paratiroid hastalıklarıdır. Primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere 3 şekilde görülür [44]. Vakaların % 85 primer hiperparatiroidi hastalıkları oluşturmaktadır [45].

2.7.1 Primer Hiperparatiroidi

Primer hiperparatiroidi (PHPT), parathormonun aşırı salınımı ile karakterize olan, kalsiyum metabolizmasının regülasyonunda bozukluk ile sonuçlanan endokrin bir hastalıktır [46]. PHPT ayaktan başvuran hastalar arasında hiperkalseminin en sık rastlanan nedenidir [47]. Yatan hastalarda ise hiperkalseminin en sık nedeni malignitelerdir. PHPT'li hastaların çoğu postmenopozal kadınlardır. Durum insidansı yaşla birlikte artar ve tanıdaki ortalama yaş 55'dir [48].

PHPT'li hastaların büyük çoğunluğunda tek, iyi huylu, paratiroid adenomu bulunur. PHPT vakalarının yaklaşık % 80'ini oluşturur. Dört gland paratiroid hiperplazisinin baskın form olduğu multiglandüler hastalık, vakaların % 15-20'sinde görülür. Multiglandüler hastalık ayrıca iki ve çok nadiren üç adenom olarak ortaya çıkabilir. Paratiroid karsinomu tüm PHPT vakalarının %1'inden azını oluşturur. Paratiroid kanseri, iyi huylu muadillerinden çok farklı bir şekilde ortaya çıkar. Paratiroid kanserli hastalar tipik olarak çok daha yüksek serum kalsiyum ve PTH seviyelerine ve hedef organ tutulumuna dair kanıtlara sahiptir. Ayrıca daha genç hastalarda görülmektedir. Paratiroid kanserli hastalar ABD ve Çin'de daha fazla görülmektedir [49].

PHPT iskelet sistemi, böbrek, gastrointestinal sistem bulguları, nöromusküler bulgular, psikiyatrik bulgular ile kendini gösterebilir. Hastalığın başında birçok hasta asemptomatiktir. Ülkemizde hastalığın ileri döneminde böbrek taşları veya kemik lezyonları ile tanı konulmaktadır. Ancak gelişmiş ülkelerde rutin biyokimya kontrolleri ile çok başında hiperkalsemi tanısı konulmaktadır. Hiperkalseminin yol

açtığı en belirgin semptom yorgunluktur. Bununla beraber kas güçsüzlüğü, iştahsızlık, bulantı, kabızlık, poliüri ve polidipsi gibi yakınmalar nedeniyle yapılan incelemelerde bu belirtilerin hiperparatiroidiye bağlı olduğu anlaşılır. PHPT'nin tek küratif tedavi yöntemi cerrahidir [50-52].

2.7.2 Sekonder Hiperparatiroidi

Sekonder hiperparatiroidi (SHPT), paratiroid bezlerinin dış faktörler nedeniyle uyarılarak, PTH üretimini arttırmaları ve sonuçta hiperplazi (%98) veya adenomatöz (%2) olarak değişikliğe uğramalarıdır. Kanda azalmış iyonize kalsiyum, artmış fosfor ve PTH düzeyi ile tanı koydurur [40].

En sık Kronik Böbrek Yetmezliği hastalarında görülmektedir ve bu nedenle renal hiperparatiroidi olarak da adlandırılır. Diyaliz hastalarının çoğunda sekonder hiperparatiroidi görülmektedir. Fosfatın renal tübüler absorpsiyonundaki anormalliğe bağlı olarak vücuttan fosfor atılımı azalır ve hiperfosfatemi gelişir. Böbrekte 25-hidrokokalsiferolün 1.25-dihidroksikokalsiferole (aktif D vitamini) dönüşümündeki bozukluk da kalsiyumun bağırsaktan emilimini azaltır. Serumda yüksek fosfat düzeyi ve azalmış D vitamini üretimi hipokalsemiye neden olur ve aynı zamanda parathormon sentezinde artmaya yol açar. Sonuçta paratiroid hiperplazisi meydana gelir [53].

SHPT hastalarının bazıları sadece laboratuvar ve radyolojik olarak ortaya konan, asemptomatik hastalar olabildiği gibi ciddi semptomlarla da hastaneye başvurabilirler. Tedavi edilmemiş hastalarda kemik ağrıları ve patolojik kırıklara yol açabilecek progresif kemik hastalığı, osteitis fibroza sistika, nefrolitiazis, yumuşak doku kalsifikasyonları (pankreatik, vasküler ve deri), pruritis, mental değişiklikler, anemi, insülin rezistansı ve hipertansiyon görülebilir [54].

Sekonder hiperparatiroidi hastalarında temelde medikal ve cerrahi olmak üzere 2 tedavi yaklaşımı mevcuttur. Medikal tedavide; fosfor bağlayıcı ajanlar, kalsimimetik ilaçlar ve D vitamini ve analogları kullanılmaktadır. Cerrahi tedavide ise subtotal paratroidektomi, total paratroidektomi ve total paratroidektomi + ototransplantasyon kabul gören yaklaşımlardır [55].

2.7.3 Tersiyer Hiperparatiroidi

Tersiyer hiperparatiroidi; sekonder hiperparatiroidi gelişmesi sonucu hiperplazik dokuların otonomi kazanması ile oluşur. En sık kronik böbrek yetmezliği sonucu böbrek nakli olan hastalarda görülmektedir [53]. Bununla birlikte diyaliz hastaları ve gastrointestinal malabsorpsiyon sonucu uzun dönem görülen hipokalsemi sonucu da gelişebilir. Bu hastalarda uzun süre devam eden hipokalsemi paratiroid esas hücrelerinde hiperplazisine ve PTH'ın yükselmesine neden olur. Ancak primer bozukluk başarılı böbrek nakli sonrası da devam eder ve hiperplazik paratiroid dokusu düzelmez, PTH'yi yüksek miktarda salgılamaya devam eder. Sonuç olarak, hiperplazik bezler kalsiyum ve kalsitriol tedavisinin kesilmesine rağmen otonom olarak işlev gördüğü için hastalarda serum kalsiyum düzeyleri normal veya yüksektir [56]. Tersiyer hiperparatiroidi dört bezin de hiperplazisi neden olur. Hastalar kemik ağrıları, kaşıntı, böbrek taşları ,pankreatit, yumuşak doku kalsifikasyonları görülür [57]. Tersiyer hiperparatiroidi de en etkili tedavi yöntemi cerrahidir. Subtotal paratiroidektomi veya total paratiroidektomi +ototransplantasyon yapılmaktadır. Medikal tedavide; kalsimimetik ilaçlar ve D vitamini ve analogları kullanılmaktadır [58].

2.7.4 Hipoparatiroidi

Hipoparatiroidi; hipokalsemi, hiperfosfatemi ve idrarda yüksek kalsiyum atılımına yol açan, dolaşımdaki PTH yokluğu veya düşük olmasıyla karakterize edilen bir endokrin hastalıktır. Hipoparatiroidinin en yaygın sebebi boyun cerrahisi sırasında paratiroid bezlerinin tamamen çıkarılması veya hasar verilmesidir. Bunun yanında otoimmünite, genetik nedenler, radyasyon, metastaz ve ağır metallerin depolanması gibi nedenlerle paratiroid bezlerin harabiyetine bağlı olarak da gelişebilmektedir (Tablo 2.1). Hipoparatiroidi de klinik tablo parestezi, karıncalanma, kas kramplarından laringospazm ve nöbetler gibi ciddi semptomlara kadar değişir. Özellikle bazı genetik nedenlerle gelişen hipoparatiroidi de hipokalsemi asemptomatiktir [35, 59, 60].

Tablo 2.1: Kalıcı hipoparatiroidi Nedenleri

Cerrahi sonrası hipoparatiroidi	Tiroidektomi, paratiroidektomi, baş ve boyun cerrahisi
Otoimmün nedenler	Otoimmün poliglandüler sendrom İzole hipoparatiroidi ile seyreden GCM2, PTH, CaSR, GNA11 mutasyonları
Genetik nedenler	Digeorge Sendromu HDR Sendromu Sanjad –Sakati ve Kenney-Caffey tip 1 sendromları Mitokondrial DNA, X-linked
İnfiltrasyon	Metastazlar, hemokromatozis, Wilson hastalığı
Radyasyon	Radyoaktif iyot tedavisi
Elektrolit Bozukluklar	Hipermagnezemi, hipomagnezemi
Enfeksiyon	HIV enfeksiyonu
PTH’a direnç sendromları	Psödohipoparatiroidi

Cerrahi sonrası hipoparatiroidi; yetişkinlerde hipoparatiroidinin en yaygın sebebidir. Tiroit veya paratiroid cerrahisi, maligniteler veya boyun diseksiyonları cerrahisi sonrası akut veya kronik hipoparatiroidiye neden olabilir. Cerrahi sonrası geçici hipoparatiroidi daha yaygındır. Kronik hipoparatiroidi daha az görülür. Kronik hipoparatiroidinin tanısı konulmak için hipoparatiroidinin ameliyattan sonra en az 6 ay devam etmesi gerekir. Cerrahi sonrası hipoparatiroidi oranları merkezler arasında ve uzman cerrahlar arasında değişebilmektedir [61].

Deneyimli endokrin cerrahın tiroid cerrahisi sonrası kalıcı hipoparatiroidi hastası % 0,9 ile % 1,6 oranında bildirilmiştir. Birden fazla boyun ameliyatı geçiren hastalarda hipoparatiroidinin çıkma olasılığı daha yüksektir [59].

Otoimmün hipoparatiroidi; cerrahi sonrası hipoparatiroididen sonra en yaygın hipoparatiroidi şeklidir [62]. Otoimmün hipoparatiroidi izole veya otoimmün poliglandüler sendromun (APS) bir parçası olabilir [63]. Yapılan bir çalışmada idiyopatik hipoparatiroidi 75 hastanın %38’inde, idiyopatik Addison hastalığı olan 92 hastanın % 26’sında, Hashimoto tiroidi olan 49 hastanın %12’sinde ve 245 normal kontrol bireylerinin %6’sında anti-paratiroid bezi antikorlarına rastlanmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarda otoimmün hipoparatiroidi, idiyopatik hipoparatiroidi veya APS tip 1 (APS-1) bulunan 25 hastanın 5’inde (% 20) serumun da kalsiyum algılayıcı reseptör (CaSR) ile immünoreaktiviteye sahip olduğunu bildirilmiştir.

Genetik nedenlere dayalı hipoparatiroidi vakaların %10'undan azını oluşturmaktadır. Ancak çocuklarda görülen hipoparatiroidinin ana nedeni kromozal bozukluklardır. Genetik kökenli olan bu olgular genellikle izole hipoparatiroidi veya otozomal dominant hipokalsemidir. Di-George sendromu, Otoimmün poliendokrin sendrom tip 1 gibi hastalıklar genetik nedenli hipoparatiroididir [64].

2.7.4.1 Hipoparatiroidi Tedavisi

Kronik hipoparatiroidi hastaları için ömür boyu kalsiyum ve aktif D vitamini replasmanı ve takibi gereklidir. Hipoparatiroidinin tedavisi, semptomların varlığına, derecesine ve etyolojiye göre düzenlenir. Asemptomatik ya da hafif sendromlu olan hastalarda oral ilaçlar genellikle yeterli olmaktadır. Ancak ağır semptomları olan hastalar için intravenöz kalsiyum ile hipokalsemi durumu acil olarak tedavi edilmelidir [35].

Asemptomatik olan hipokalsemi durumlarında tedavi genellikle oral ilaçlar ile yapılırken, yaşamı tehdit eder semptomların varlığında hipokalsemi acil olarak düzeltilmelidir [65]. Karpopedal spazm, tetani, konvülsiyon gibi belirtilerin varlığında hemen müdahale edilmeli ve intravenöz kalsiyum infüzyonu ile hipokalsemi düzeltilmelidir [35].

Semptomları belirgin olmayan ve serum kalsiyum seviyesi hafif düşük olan hastalarda oral olarak tedavi başlanabilir. Uzun süreli hipokalsemisi olan hastalarda kalsiyum seviyeleri düşük olmasına (<7 mg/dl) ve hipokalsemi olmasına rağmen semptomları belirgin olmayabilir. Bu durumlarda da oral tedaviler ile takip yapılabilir ancak hasta yakın izlem ile tetani riski değerlendirilmelidir [66].

Uzun süreli tedavi için oral kalsiyum preparatları kullanılır. Bu amaçla kullanılan kalsiyum preparatlarının elemental kalsiyum içerikleri farklıdır. Genel olarak günlük gereksinim 500-2000 mg elemental kalsiyum kadardır [67].

Serum kalsiyum seviyesini yükseltmek için oral kalsiyum preparatları yanında gastrointestinal emilimi artıracak D vitamini tedavisi de vermek gerekir[68]. Bu amaçla ergokalsiferol (vitamin D2) veya kolekalsiferol (vitamin D3) kullanılabilir [66].

Hastaların kronik gereksinimlerine göre tedavi dozları ayarlandıktan sonra belli aralıklarla kontrol önerilir. Bu kontrollerde serum kalsiyum seviyeleri takip edilerek, serum kalsiyum seviyesinin riskli olmayan seviyelerde tutulması amaçlanır. Hastanın

tetani eğilimi olmaması gerekir. Genellikle serum kalsiyum seviyesinin 8 mg/dl üzerinde olduğunda bu risk görülmez [69].

Uygulanan kronik hipoparatiroidi tedavisindeki amaç hipokalsemi semptomlarını ortadan kaldırarak yaşam kalitesini artırmak, hiperkalsiüri ve hiperfosfatemiden kaçınarak kronik komplikasyonları önlemektir [1].

2.7.4.2 Hipoparatiroidi Alternatif Tedavi Yöntemleri

Günümüzde uygulanan kalıcı hipoparatiroidinin tedavisi hastalığın sonucu olan hipokalseminin ortadan kaldırılmasına yönelik uygulanan bir tedavi şeklidir. Hastalığın asıl nedeni olan hipoparatiroidi halen devam etmektedir [4].

Rekombinant insan PTH preparatları son yıllarda hipokalsemi tedavisinde kullanılmaktadır. 1-34 aminoasit teriparatid ve 1-84 aminoasit natpara şeklinde ticari kullanımları mevcuttur. Ancak maliyetinin yüksek olması nedeniyle çoğu hasta bu ilaçlara ulaşamamaktadır [70-73].

Kalıcı hipoparatiroidinin tedavisinden son yıllarda paratiroid allotransplantasyonu başarılı şekilde yapılmaktadır [3].

3. Paratiroid Nakli

Kalıcı hipoparatiroidinin günümüzde bilinen en etkin tedavi yöntemi kalsiyum, D vitamini, fosfat ve magnezyum preparatlarıdır [60]. Bu yaklaşımda tedavi edilen hipoparatiroidinin kendisi değil, bunun sonucu olan hipokalsemidir. Bunun yanında birçok alternatif tedavi yöntemleri de denenmiştir [4]. Kalıcı hipoparatiroidinin tedavisinde paratiroid ototransplantasyonu ve allotransplantasyonu da hipoparatiroidinin hem tedavisinde hem de hastalığın tamamen ortada kaldırılmasında günümüzde kullanılan en etkin tedavi yöntemlerindendir.

Paratiroid transplantasyonunda literatür de üç temel teknik vardır;

- I. Kalıcı hipoparatiroidi riskini azaltmak için tiroidektomi sırasında paratiroid dokusunun ototransplantasyonu
- II. Kalıcı hipoparatiroidi hastalarında kültüre edilmiş hücrelerin kas dokusuna ototransplantasyonu veya allotransplantasyonu
- III. Kalıcı hipoparatiroidi hastalarında mikrokapsüllenmiş paratiroid hücrelerinin ototransplantasyonu veya allotransplantasyonu [3].

3.1 Paratiroid Doku Ototransplantasyonu

1975 yılında yapılan bir çalışmada geniş bir hasta grubunda paratiroidektomi olan hastalara yapılan ototransplantasyonlar %93 oranında başarılı olmuştur. Bu çalışma ile sadece paratiroid cerrahisinde değil aynı zamana tiroit cerrahisi uygulanan hastalara da paratiroid bezlerinin fonksiyonlarını korumasında etkili bir yöntem olmuştur [74]. Paratiroid ototransplantasyonu kısa süre sonra baş ve boyun cerrahisinde de kalıcı hipokalsemi riskini azaltmak için yaygın olarak kullanılan bir teknik haline gelmiştir [75, 76].

Tiroit cerrahisi sırasında paratiroid ototransplantasyonun endikasyonları; paratiroid bezinin yanlışlıkla çıkarılması, tiroit eksizyonundan sonra cerrahi numunede paratiroid bulunması gibi durumlardır. Bu gibi durumlarda paratiroid bezi sternokleidomastoid kas içine yeniden yerleştirilmelidir [75, 77].

3.2 Kültüre Edilmiş Paratiroid Hücrelerinin Ototransplantasyonu

Cerrahi sırasında hasar görmüş ya da yanlışlıkla çıkarılmış paratiroid dokusunun yeniden implantasyonu greftin yaşamayacağını ve işlevsel olma riskini aza indirebilir [78]. Ameliyattan sonra hipokalsemi yaşayan çoğu olguda acil transplantasyon gerekli olmayabilir. Bu durumda paratiroid ototransplantasyonu kalıcı hipoparatiroidi tanısı konulduktan sonra transplantasyon yapılır. Cerrahi sırasında çıkarılan paratiroid dokusu dondurulup kültüre edildikten sonra kalıcı hipoparatiroidi nakil edilir [79-81].

3.3 Paratiroid Allotransplantasyonu

Günümüzde, kültürlü paratiroid hücrelerinin immünosupresyon kullanılmadan allotransplantasyonu kalıcı hipoparatiroidi hastalarının tedavisinde kalsiyum ve D3 vitamini takviyesine bir alternatiftir. Ancak, kültür edilmiş paratiroid hücrelerinin allotransplantasyon protokolünün oluşturulması uzun yıllar almıştır [3]. İmmünosupresyon kullanılmadan yapılacak allotransplantasyonlar için paratiroid hücre kültürü protokolü Wozniewicz tarafından geliştirilmiştir [82].

Dünyada başarılı bir şekilde kültüre edilmiş paratiroid hücrelerinin kalıcı hipoparatiroidi için immünosupresyon kullanılmadan insanlarda allotransplantasyonu ile ilgili ilk çalışma 1990 yılında yapılmıştır. Sekonder hiperparatiroidili 2 hastadan

alınan paratiroid dokuları kültüre edilip tiroid cerrahisi sonrası kalıcı hipoparatiroidi olan 18 hastaya nakil edilmiştir. Nakilden sonra hastaların 14 aya kadar greftin hormonal aktivitesi devam etmiştir [83]. 2007 yılında yapılan bir çalışmada ise yine tiroid cerrahisi sonrası kalıcı hipoparatiroidi tanısı konulan 85 hastaya kültüre edilmiş paratiroid hücreleri allotransplantasyonu yapılmıştır. Hazırlanan paratiroid hücreleri 6 haftalık kültürlenme işleminin sonunda 60 hastaya bir defa, 25 hastaya da tekrarlı şekilde nakil edilmiştir. Nakillerde sağkalım $6,35 \pm 13,08$ ay boyunca işlevsel kalmıştır [84].

Paratiroid dokusunun neredeyse yarısı endokrin olmayan ve yüksek derecede immünojenik hücrelerden oluşur. İnsan lökosit antijeni (HLA) sınıf I antijenleri paratiroid hücreleri üzerinde zayıf bir şekilde eksprese edilir ve konakçı ile greft reddinin prosesinin indüklenmesinde rol oynamaz. Bu nedenle, nakil, HLA sınıf II antijenlerini güçlü bir şekilde eksprese eden antijen sunan hücreler içermediğinde başarılı ve uzun süreli işleyen paratiroid allograft mümkündür. Bu nedenle, kültürlenmiş paratiroid hücrelerinin allotransplantasyonu, ancak paratiroid dokusu değil, lenfositlerin, makrofajların, granülositlerin, greft reddinden büyük ölçüde sorumlu olan HLA sınıf II antijenlerini sunan hücreleri ve endotelial hücreleri temsil eder [3]. 2007 yılındaki 6 haftalık dondurma ve kültürlenme işlemi ile hazırlanan protokolde başarı sağlanmış ancak nakillerde istenilen uzun süre sağkalımlar elde edilememiştir [84].

3.4 Paratiroid Allotransplantasyonunda Mikroenkapsülasyon Tekniği

Paratiroid allotransplantasyonunda sağ kalım ile ilgili yapılan çalışmalar en fazla 18 aydır [3]. Transplantasyondaki ana sorun nakledilen dokunun alıcının immün hücreleri tarafından red edilmesidir. Red etmeyi önlemek ve nakledilen paratiroid dokusunun uzun süreli fonksiyon göstermesine ilişkin bir sürü çalışma yapılmaktadır. En son doku reddini önlemek için aljinat jelleri ile mikrokapsülleme kullanmıştır. Bu teknik immün-korunma alanına sahip olması, dokunun beslenmesi için gerekli besinlerin geçişinin sağlanması ile canlılık ve fonksiyonel devamlılık sağlandığı gösterilmiştir [85].

4. Mikroenkapsülasyon

Enkapsülasyon; bir maddenin veya bir karışımın başka bir malzeme veya sistem ile kaplanması ya da çevrelenmesi ile tanımlanmaktadır [86]. Mikroenkapsülasyon ise katı, sıvı ve gaz formundaki aktif bir maddenin çevresinin yararlı özelliklerinin korunarak bir kaplama maddesi içine sarılıp kapsüller haline dönüştürülmesi ve uygun koşullarda salınım yapmasına denir [87]. Mikroenkapsülasyon işlemi sonucunda elde edilen mikrokapsüller, yarı geçirgen, küreye yakın bir şekilde, hafif ve kaplanan materyali güçlü bir şekilde çevreleyen, çapları birkaç yüz nanometreden birkaç milimetreye kadar değişen boyutlarda bir yapıya sahiptir [88]. Mikrokapsül içerisinde yer alan madde veya karışım çekirdek, iç faz veya dolgu olarak ifade edilirken dış kısımda yer alan duvar ise kabuk, kaplama, duvar materyali veya membran olarak isimlendirilmektedir [89]. Mikrokapsüllerin görünüşleri çekirdek materyalinin fiziksel kimyasal özelliklerine, kaplama materyalinin kompozisyonuna ve mikroenkapsülasyon tekniğine göre değişim göstermektedir [87].

Mikroenkapsülasyon tekniğinin kullanılmasıdaki amaç, kaplanan materyali stabilize etmek, fiziksel özelliklerini korumak, maddenin taşınmasını ve depolanmasını kolaylaştırmak, kaplanacak maddenin başka maddelerle reaksiyona girmesini önlemek amacıyla yapılmaktadır [90]. Günümüzde mikroenkapsülasyon tekniği gıda, kozmetik, farmakoloji, tıp gibi çok geniş alanlarda kullanılmaktadır [87, 91].

4.1 Hücre Mikroenkapsülasyonu

Hücre kapsülleme teknolojisi canlı ve fonksiyonel hücrelerin yarı geçirgen bir matris içinde tutulmasını amaçlamaktadır. Kullanılan matris biyolojik olarak uyumlu olmalı ve hücre sağkalımını sağlamalıdır. Bu nedenle gelen besin maddelerine ve giden toksik metabolitlere geçirgen olmalıdır [92]. Mikroenkapsülasyonunda diğer özellikler amaca yönelik olarak değişiklik gösterebilir. Örneğin diyabet, anemi, hücre implantasyonu gibi hastalıkları tedavi etmek için kapsülleme teknikleri araştırılmıştır. Nakil yapılan hücreler istemeyen yan etkilere yol açan immünsresyon ilaçlarının kullanılmasını önlemek için konakçı bağışıklık sisteminden korumalıdır. Bu nedenle, matris, gelen sinyal molekülünün geçişine ve giden yanıtı izin verirken, antikoru ve T hücrelerini bloke etmek için ince ayarlanmış bir polara sahip olmalıdır [8, 93, 94]. Ayrıca, minimal bir konakçı reaksiyonu ortaya çıkarmalı ve hücrelerin

korunmasını sürdürmek için düşük bir bozulma kinetiğine sahip olmalıdır. Ancak doku onarımı veya yenilenmesine yönelik uygulamalar için, matrisin biyolojik olarak bozunabilirliği istenebilir. Matris bozulduğunda, içindeki hücreler çoğalır ve onları tutmak için kullanılan yapay olanın yerine kendi hücre dışı matrisini oluşturabilir [8]. Bu teknolojinin farklı uygulamaları göz önüne alındığında, özel gereksinimleri karşılamak için birçok biyomalzeme önerilmiştir. Hücre kapsüllenmesi için uygun malzemeler, hücre dışı kapsülü taklit etmeli ve hücrelerin varlığıyla uyumlu olmalıdır. Bu malzemelerin çoğu, hidrojel oluşturan doğal olarak üretilmiş polimerlerdir. Hidrojeller, üç boyutlu ağlar oluşturmak için çapraz bağlanan hidrofilik polimerlerden oluşan malzemelerdir. Bunlar, implante edildiğinde, çevre sıvılarıyla daha az ara yüzey baskısı nedeniyle düşük protein adsorpsiyonuna neden olan yumuşak, yüksek gözenekli yapılardır. Doğal malzemelerden üretilen hidrojeller, birçok insan dokusunun hücre dışı matrisine benzer bir yapıya sahiptir [92]. Aljinat bazlı hidrojeller, hücre mikrokapsülasyonu için en sık bildirilen malzemelerdir. Kapsüllenmiş allojenik veya ksenojenik hücreleri korumak için çok sayıda polimer tanımlanmış olmasına rağmen aljinat en çok kullanılan polimer olmuştur. Tek başına veya diğer polimerlerle kombinasyon halinde kullanılmıştır. Aljinat mükemmel biyoyumluluk ile alglerden saflaştırılmış doğal bir polisakkarittir [8].

4.2 Aljinat

Aljinat; β -D(1-4)-Mannuronik Asit (M) ile α -L(1-4)- Guluronik Asit (G) monomerlerinden oluşan biyobozunabilen lineer bir polisakkarit kopolimeridir [95]. Birçok farklı kahverengi deniz yosunu, *Pseudomonas* ve *Azotobacter* tarafından üretilir.

Aljinat, terapötik ajanların kapsüllenmesi için yaygın olarak kullanılan bir polimerdir ve pankreatik adacıkların ilk başarılı mikrokapsülasyonu bir çalışma ile rapor edildiğinden beri, canlı hücrelerin kapsüllenmesi için en çok çalışılan materyal haline gelmiştir. Su bazlı bir aljinat çözeltisine çok değerli katyonlar (örn. Ca^{+2}) eklendiğinde, iyonik zincirler arası köprüler oluşturan bitişik aljinat zincirlerini bağlarlar. Bu şekilde hücrelerin hayatta kalmasıyla uyumlu hızlı bir sol-jel geçişine neden olur. Genellikle katyonların G bloklarına bağlandığı varsayılır, ancak yeni çalışmalar M bloğunun polimer zincirlerinin çapraz bağlanmasında aktif bir rol oynadığını düşündürmektedir. Doğal olarak oluşan bir biyomateryal olan aljinatta, G

ve M blokları arasındaki nispi oran sabit değildir ve çıkarıldığı deniz yosununa bağlıdır. Aljinatların mekanik özellikleri G ve M bloklarının oranından etkilenir ve beklendiği gibi yüksek G aljinatları sıkılaşmada ve gerilme testlerinde daha güçlü jeller oluşmasına neden olur [92, 96, 97].

Aljinat, yüksek G içeriğine sahip aljinatlarda bulunan en açık yapıya sahip geniş bir gözenek boyutu dağılımı (5-200 nm) ile karakterizedir. Aljinatın geçirgenliği sertleşme iyonlarının konsantrasyonu ve doğasından büyük ölçüde etkilenir; daha yüksek iyon konsantrasyonları daha sıkı yapılar oluşturur ve bunun sonucunda jel dışındaki büyük moleküllerin difüzyon hızını azaltır [98].

Aljinat jelin *in vivo* çözünmesi, G / M bileşimine bağlıdır ve çapraz bağlanan iyonların, çevredeki sıvıların tek değerli katyonları ile değiştirilmesiyle meydana gelir. Bir kez bağlandıktan sonra polimer zinciri, konakçının biyolojik aktivitesi ile parçalanmaz. Aljinat alginaz enzimi tarafından parçalanabilir, ancak bu enzim memelilerde mevcut değildir. Bununla birlikte, aljinatın bozulması zincirin kimyasal modifikasyonları ile manipüle edilebilir. Sodyum peroksit kullanarak hafif bir aljinat oksidasyonu, jel oluşturma kabiliyetine önemli ölçüde müdahale etmeden sulu ortamda bozulan bir polimere yol açar [98].

Aljinat, hücre kapsüllenmesi için açık arayla en çok çalışılan malzemedir ve birçok biyomedikal uygulama için benimsenmiştir [98].

5. Hipertermi

İnsanlar tüm yaşamsal faaliyetlerini ancak belirli vücut sıcaklığında sürdürebilmektedir. Normal vücut sıcaklığı 36,5-37,2°C olarak kabul edilmiştir. Bir kişinin vücudunda deri ve ekstremitelerin sıcaklıkları birbirinden farklıdır. Rahat bir dış ortam sıcaklığında bulunan bir kişinin ortalama sıcaklığı 33-34 °C arasındadır. Vücut iç ısını rektal ısı oluşturur ve 37°C'dır. Ağız içi ısı ise 36,5-37°C arasındadır. Vücutta yer alan dokuların ısıları, kişinin hareket etmesine, yeme-içme durumuna, günün değişik saatlerine, kadınların menstrüasyon dönemine ve ateşli bir hastalık olmadıkça 37°C'de sabit tutulmaya çalışılır. Vücut sıcaklığı gün içinde $\pm 0,6^{\circ}\text{C}$ 'lik sapmalar gösterebilir [99].

Vücuttaki ana ısı kaynağı, iç organlarda ve dokularda, zorunlu termogenez olarak da bilinen metabolik süreçlerle üretilen termal enerjidir. Fakültatif termogenez olarak adlandırılan ek ısı üretimi, gönüllü kas ve davranış aktivitesi yoluyla veya istemsiz

olarak otonom sinir ve endokrin sistemleri tarafından gerçekleştirilir. Isı, ortam sıcaklığı vücut sıcaklığını aştığında ortamdan iletim ve konveksiyon ve güneşten veya diğer kaynaklardan yayılan radyasyon yoluyla da pasif olarak elde edilebilir [100].

Isı vücuttan dört yolla dağılabilir. Dinlenme sırasında , %60'ı radyasyon ile ısı kaybı, %20'si terleme yoluyla ve %20'si konveksiyon ile ısı kaybıdır. Bunun yanında, egzersiz sırasında terleme ile ısı kaybı, ısı kaybının %80'ni oluşturan baskın bir mekanizma haline gelir, ısı kaybının %15'i konveksiyon ile kaybedilir ve %5 ısı kaybı da radyasyondur. Sıcaklık, nem ve çevredeki havanın hızı bu oranları değiştirebilir [101]. Organizmada vücut ısını sabit tutan ve düzenlenmesini sağlayan merkez, santral sinir sistemidir. Isı düzenlemesinde, santral sinir sistemi; hipotalamus ve limbik sistem ile aşağı beyin sapı, medulla spinalis ve sempatik ganglionlara kadar birçok yapı görev alır. Bu yapılar arasında ön hipotalamus esas merkez işlevi yapar. Burası deri ve iç organlardan gelen ısı ile ilgili uyarıları değerlendirir. Vücuttan ısı kaybını artırarak ya da azaltarak, vücut ısısı sabit tutmaya çalışır [102].

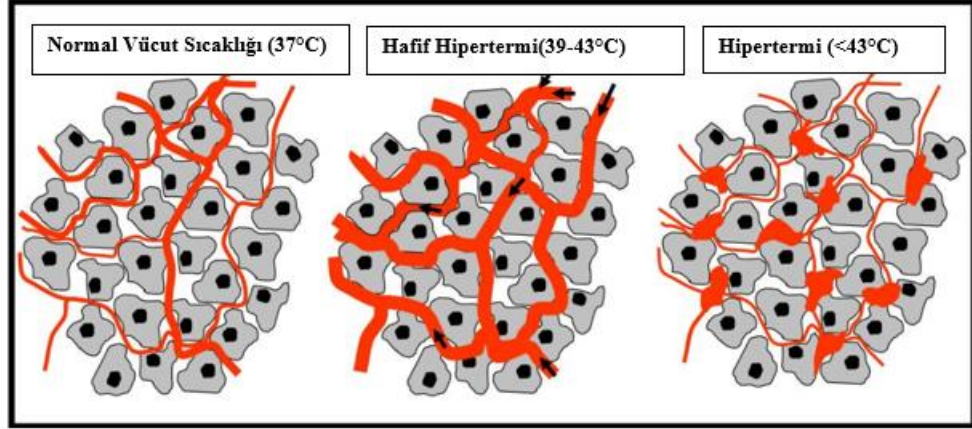
Hipertermi; kullanılan referansa bağlı olarak vücudun sıcaklığının 37,5-38,3°C'den daha yüksek bir sıcaklık üzerine çıkması olarak tanımlanır. Hipertermi kontrollü ve kontrolsüz olarak sınıflandırılabilir.

Kontrolsüz hipertermi de, termoregülatör ısı kaybı mekanizmaları kullanılır, ancak sıcaklığı normal fizyolojik sıcaklık noktasına düşüremez. Şiddetli fiziksel egzersiz veya efor, dehidrasyon, sıcak çarpması örnekler arasındadır. Aşırı pireksi olarak da adlandırılan 41°C'den daha yüksek sıcaklıklara sahip şiddetli hipertermi vakaları, hipotalamik lezyonlara(felç ve tümörler) , endokrin bozuklukları (tiroid veya feokromositoma krizi), malign hipertermi ile nöroleptik maligniteler de görülebilir.

Kontrollü hipertermi, hipotalamik sıcaklık ayar noktasının yukarı doğru kayması olarak adlandırılır. Çekirdek sıcaklığındaki konak savunması için optimum seviye de bir artış ile ilişkilidir. Genellikle enfeksiyonlarla ilişkili ve konakçı sağkalımını iyileştirmeyi amaçlayan bir mekanizmadır. Bununla birlikte sıcaklık neredeyse hiç 42°C üzerine çıkmaz [99].

Hipertermi tedavisi özellikle kanser olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde uzun yıllardır kullanılmakta ve birçok terapötik faydası bulunmaktadır. Ayrıca damar gözeneklerinin boyutunda artışa neden olarak enkapsüle edilmiş ilaçlar ve monoklonal antikorlar ve ilaç taşıyan polimerler gibi makromoleküler tedavi ajanlarının doku içine penetrasyonunu artırır [103].

Tedavi sırasında optimum hipertermik sıcaklık ilaç dağıtımının anahtarıdır. İlk olarak etkin ilaç salınımı için uygun sıcaklık belirlenmelidir. Yüksek sıcaklığın ilaç kan akışını etkilediğine dikkat edilmelidir. Hafif hipertermik sıcaklıklar kan akışını ve vasküler geçirgenliği artırmaktadır (Şekil 2.6). Ancak hafif hiperterminin altındaki sıcaklıklarda ilaç kan akışı gözlenmeyebilir. Bu nedenle kapsüllenmiş ilaçların etkinliği artırmak için en uygun hipertermik sıcaklığı hedeflemek önemlidir [103].



Şekil 2.6: Hiperterminin vaskülariteye etkisi [103]

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Gereç

3.1.1 Kimyasallar

Tablo 3.1:Tez aşamasında kullanılan kimyasallar aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

Kimyasallar	Marka
PBS	Panbiotech
Kollejenaz	Thermo Fisher
Dnaz	Applichem
HEPES-Ham's F10	Gibco
McCoy's 5A	Gibco
%2'lik ultra saf aljinat	Pronova UP MVG; Nova Matrix
CaCl ₂	Merck
RPMI 1640	Gibco
FBS	Panbiotech
DMSO	Santacruz
Penisilin/Streptomisin	Gibco
BSA	Merck
NEAA	Gibco

3.1.2 Sarf Malzeme

Tablo 3.2: Tez aşamasında kullanılan sarf malzeme aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

Kimyasallar	Marka
Mikropipetler	Eppendorf
15 ve 50 ml'lik tüpler	Capp
2 ml'lik kriyotüpler	Corning
Serolojik pipet uçları	Capp
70 µm'lik cell-strainer	BD Biosciences
Şırınga	Genject
Petri	SantaCruz
Flask	SantaCruz
Bistüri	Braun
5 ml'lik sarı kapaklı jelli tüpler	BD Vacutainer

3.1.3 Kitler

Tablo 3.3: Tez aşamasında kullanılan kitler aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

Kitler	Marka
Human Parathyroid hormone (PTH) ELISA Kit	Abbkine KTE62624
Rat Parathyroid hormone (PTH) ELISA Kit	Abbkine KTE100390

3.1.4 Cihazlar

Tablo 3.4: Tez aşamasında kullanılan cihazlar aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

Cihaz Adı	Cihazın Firması
Santrifüj	Hettick
Laminar Kabin	Fisher Scientific
Etüv	Nüve
Distile Su Cihazı	Sartorius Stedim Biotech
Vorteks	Stuart
Floresan Mikroskop	Zeiss
Su Banyosu	Nüve
Derin Dondurucu -80	Haier
Buz Makinesi	Scotsman
Hassas Tartı	Precisa
Otoklav	Nüve
Muse Hücre Sayım Cihazı	Merck
Buzdolabı	Beko

3.2 Yöntem

3.2.1 *In Vitro* Deneyler

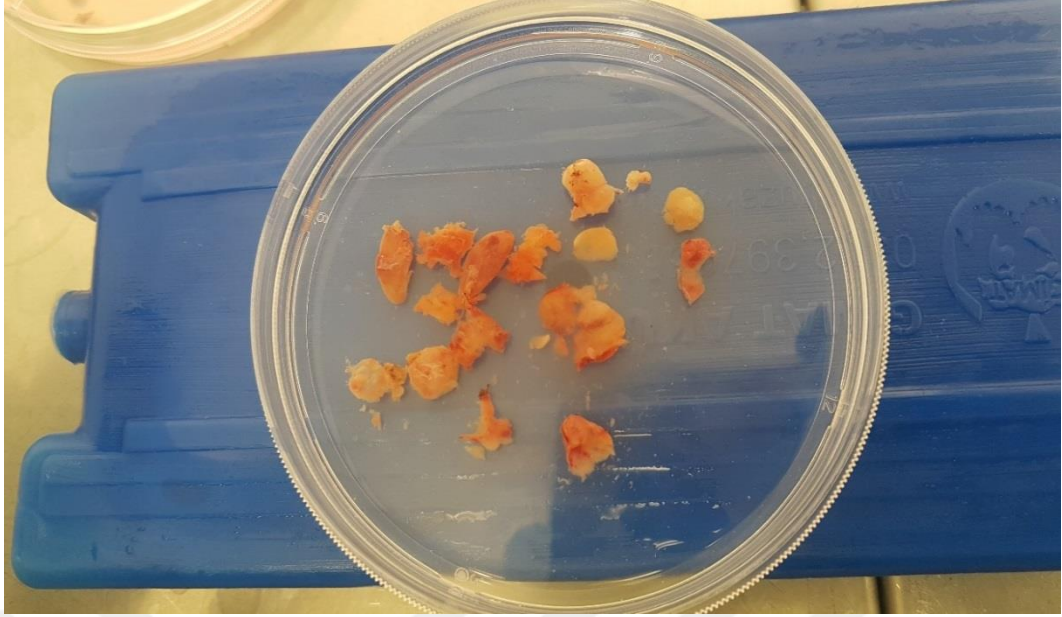
3.2.1.1 Paratiroid Dokusu

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak (54022451-050.05.04) tez çalışması kapsamında kullanılacak paratiroid dokusu temin edildi.

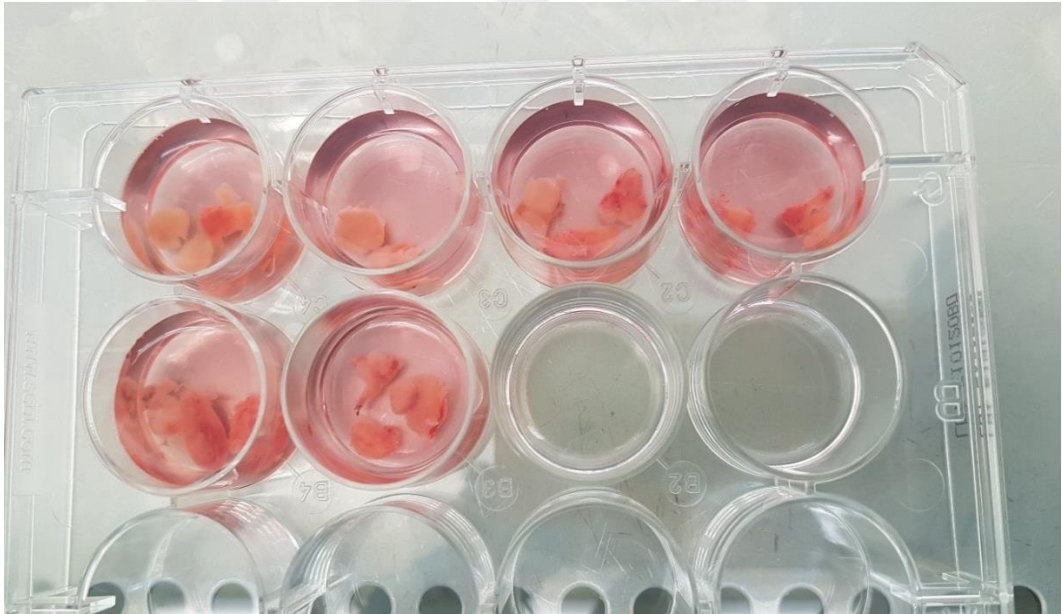
Bu çalışmada kullanılan paratiroid dokusu; sekonder hiperparatiroidi tanısı almış ve medikal tedaviden fayda görmemiş, son tedavi seçeneği olarak cerrahi planlanan, Nefroloji Kliniği, Genel Cerrahi Kliniği tarafından değerlendirilerek hiperplazi ön tanısı almış ve operasyon endikasyonu konmuş hastalardan alınan dokulardan kullanılmıştır. Cerrahi sırasında çıkartılan hiperplazik paratiroid dokusunun bir kısmı patoloji incelemesi için ayrılmış diğer kısmı da Bezmialem Vakıf Üniversitesi tarafından geliştirilen BAVU taşıma solüsyonu(Patent No: 2016/15172) içerisinde ve buz üzerinde laboratuvara ulaştırılmıştır.

3.2.1.2 Paratiroid Dokusunun İzolasyonu ve Kültürü

Laboratuvara ulaştırılan doku steril bir şekilde laminar kabine alındı ve izolasyon işlemi burada gerçekleştirildi. İzolasyon işlemi sırasında yaklaşık 0,8-1,0 gr. hiperplazik paratiroid dokuları bir petri kabına alınarak iki defa 1X PBS ile yıkandı (Şekil 3.1). Doku petri kabı üzerindeyken, bistüri yardımıyla küçük parçalara ayrıştırıldı. Devamında steril bir petri kabına aktarılan dokunun üzerine 1 ml Kollajenaz (215µmol), 300 µl Dnaz (0,32 µM), 200 µl BSA (100 µg/ml) ve 500 µl HEPES-Ham's F10 eklenerek ve 37°C'de %5 CO₂ içeren inkübatörde 18 saat boyunca inkübe edildi (Şekil 3.2). İnkübatörden çıkarılan doku parçaları üzerine McCoy's 5A hücre kültür medyumuna (%10 FBS, %1 P/S ve %1 NEAA içeren) eklenerek enzim inaktive edildi. Sonrasında pipetaj yapılarak homojenize doku parçaları 70µm'lik *cell-strainer*'dan (Falcon, BD Biosciences, NJ, USA) geçirilerek ve 1400 rpm'de oda sıcaklığında 12 dakika santrifüj edildi. İşlem sonrasında üst faz dökülerek altta kalan pellet kısmı McCoy's 5A kültür medyumuna ile homojen hale getirildi. Bu hücre süspansiyonundan Muse Hücre analiz cihazı (Merck Millipore, Germany) yardımıyla sayımı yapıldı ve hücre sayısı 180 milyon olarak tespit edildi.



Şekil 3.1: Paratiroid dokusunun bistüri yardımıyla parçalara ayrıldıktan sonraki görünümü

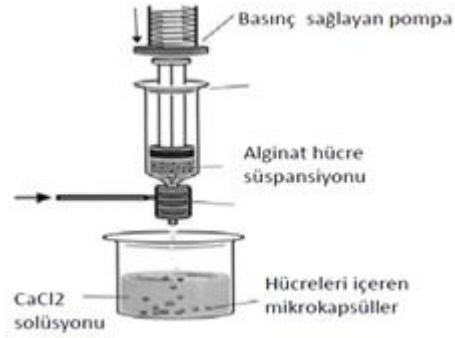


Şekil 3.2: Paratiroid dokusunun enzim ile muamele edilmesi

3.2.1.3 Paratiroid Hücrelerinin Mikroenkapsüle Edilmesi

Paratiroid dokularından elde edilen hücreler McCoy's 5A medyumunda 24 saat boyunca kültüre edildi. Sonrasında hücreler izotonik tuz çözeltisinde, 1400 rpm'de 12 dakika santrifüj edilerek kültür medyumunu yıkandı. %2'lik ultra saf aljinat (Pronova UP MVG; Nova Matrix, Oslo, Norway) hazırlanarak sterilize edildi. Aljinat içerisindeki

izotonik tuz çözeltisi+hücre sayısı oranı %30 olacak şekilde ayarlandı. Aljinat hücre karışımı 30G şırınga ile 300mOsm CaCl₂ içeren çözeltiye yaklaşık 20 cm yükseklikten yavaşça damlatıldı (Şekil 3.3). Damlatılan kapsül sayıları tüm gruplar için kaydedildi (Tablo 3.5). Bağlı olmayan kalsiyumun ortamdan uzaklaştırılması için mikroenkapsüller izotonik tuz çözeltisi ile yıkandı.



Şekil 3.3:Mikroenkapsüle Hücre yapımı.



Şekil 3.4: Paratiroid dokusunun mikroenkapsüle edildikten sonraki görünümü

Tablo 3.5: Hayvanlara verilem mikrokapsüllerin sayısı

Hayvan Numarası	Kapsül Sayısı
#1 Sıçan	14 adet kapsül (10 milyon hücre)
#2 Sıçan	13 adet kapsül (10 milyon hücre)
#3 Sıçan	13 adet kapsül (10 milyon hücre)
#4 Sıçan	13 adet kapsül (10 milyon hücre)
#5 Sıçan	11 adet kapsül (10 milyon hücre)
#6 Sıçan	13 adet kapsül (10 milyon hücre)

39 °C Hayvan Grubu kapsül sayısı

Hayvan Numarası	Kapsül Sayısı
#1 Sıçan	15 adet kapsül (10 milyon hücre)
#2 Sıçan	14 adet kapsül (10 milyon hücre)
#3 Sıçan	14 adet kapsül (10 milyon hücre)
#4 Sıçan	15 adet kapsül (10 milyon hücre)
#5 Sıçan	12 adet kapsül (10 milyon hücre)
#6 Sıçan	14 adet kapsül (10 milyon hücre)

40 °C Hayvan Grubu kapsül sayısı

Hayvan Numarası	Kapsül Sayısı
#1 Sıçan	13 adet kapsül (10 milyon hücre)
#2 Sıçan	11 adet kapsül (10 milyon hücre)
#3 Sıçan	13 adet kapsül (10 milyon hücre)
#4 Sıçan	12 adet kapsül (10 milyon hücre)
#5 Sıçan	16 adet kapsül (10 milyon hücre)
#6 Sıçan	13 adet kapsül (10 milyon hücre)

Sham Grubu (Normal Vücut sıcaklığı (37 °C)Kapsül sayısı

3.2.2 *In Vivo* Deneyler

3.2.2.1 Hayvan Deneyi

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulundan (2019/130) sayılı onay alınarak ve deney hayvanlarının bakım ve kullanımı ile ilgili rehber çalışma süresince (NIH publication No. 85-23, revised 1996) takip edilerek uygulamalar yapıldı.

Çalışmada incelenen hayvan sayısı; standart sapması en geniş değere sahip olan fosfat (mg/dL) dikkate alınıp standart sapma 0,5 olarak kabul edilerek %95 güven aralığı ve %80 güç için çalışmadaki dört grup dikkate alınarak her bir gruba altışar hayvan dahil edilecek şekilde planlandı.

Deney öncesinde, çalışmaya dahil edilecek tüm sıçanlardan Ca^{+2} /PTH seviyelerinin takibi için periferik kan örneği alınmıştır. Alınan kan örnekleri 3000rpm’de 10 dakika santrifüj edilerek serum kısmı ayrılmış ve ayrılan serum örnekleri ELISA deneyleri yapılacağı zamana kadar $-80^{\circ}C$ ’de saklanmıştır.

24 adet erkek Sprague Dawley sıçan (250 –330 gr) rastgele bir şekilde dört deney grubuna ayrıldı. Sıçanlar Bezmialem Vakıf Üniversitesi Deneysel Hayvanları Ünitesi’ndeki sıcaklık ve ışık kontrollü bir odada ($21 \pm 2^{\circ}C$ ve 12 saat aydınlık/ 12 saat karanlık döngüsü) sıçan yemi ve musluk suyu ile serbest olarak beslendi. Hayvan grupları aşağıdaki şekilde belirlenmiştir:

Grup 1 (n=6): Kontrol Grubu

Grup 2 (n=6): Normal Vücut Sıcaklığı $37^{\circ}C$ (Sham Grubu)

Grup 3 (n=6): Vücut Sıcaklığı $39^{\circ}C$ ’ye yükseltilen

Grup 4 (n=6): Vücut Sıcaklığı $40^{\circ}C$ ’ye yükseltilen

Daha sonra kontrol grubu hariç diğer sıçanlara paratiroidektomi uygulanmış (Şekil 3.5) ve bir hafta sonrasında Ca^{+2} /PTH seviyelerinin takibi için kan alındı.



Şekil 3.5: Paratiroidektomi yapılmış sıçan görünümü

Bir haftanın sonunda hazırlanan mikroenkapsüller genel anestezi altında intraperitoneal olarak sıçanlara nakil yapıldı (Şekil 3.6).



Şekil 3.6: Mikroenkapsüle edilen paratiroid dokusunun omentuma nakledilmesi

3.2.2.2 Hipertermi Uygulaması

Mikroenkapüslasyon işleminden sonra sıçanlar düzenli olarak kontrol edildi ve yara bölgelerinin tamamen iyileştiği gözlemlendi. Tüm sıçanların cerrahi yara yeri iyileştikten sonra hipertermi işlemine başlandı.

Hipertermi öncesi sıçanlardan Ca^{+2} , PTH ve fosfor seviyelerinin takibi için kan alındı. Sıçanlar vücut iç sıcaklıkları 39 °C ve 40 °C'ye gelene kadar ($\pm 0,5$ °C) indirekt laminar hava akımına maruz bırakıldı ve vücut sıcaklıklarının 15 dakika boyunca bu sıcaklıkta kalması sağlandı. Vücut iç sıcaklıklarının ölçümü rektal proba üçer dakika arayla kontrol edildi. 15 dakika sonunda laminar hava akımı oda sıcaklığına (22-24 °C) indirildi. Uygulama sonrası hayvanlardan tekrardan kan alındı. İşlem sonunda hayvanların vücut sıcaklığının normal değerlere dönmesi sağlandı. Alınan kan örnekleri 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serum kısmı ayrılmış ve ELISA deneyleri yapılacağı zamana kadar -80 °C'de saklanmıştır. Dört hafta boyunca haftada bir defa işlem tekrarlanıp ve kan örnekleri alınarak deney sonlandırıldı.

3.2.3 Parathormon ELISA Deneyi

3.2.3.1 İnsan Parathormon ELISA Protokolü

Çalışmaya başlamadan önce örnekler ve kit oda sıcaklığına getirildi. (Analizden bir gece önce -20 °C'ye, sabahında da +4 °C'ye çıkarılan serum örnekleri kademeli olarak çözdürülmüştür). Analiz öncesi ise tüm örnekler oda sıcaklığında kısa bir vorteks ve spin ardından Human Parathormon ELISA test (Abbkine KTE100390) kitinin önerdiği protokol sırasıyla uygulanmıştır.

Parathormon karşı spesifik antikor kaplanmış 96 kuyucuk plak öncelikle 400 µl yıkama solüsyonu ile iki kez yıkanmıştır. Kitin içinde hazır bulunan konsantre standart solüsyonu 1:1 seyreltme faktörü ile hesaplanarak standart seyreltme solüsyonuyla seri seyreltmeler yapılarak 150 µl olacak şekilde kuyucuklara yüklenmiştir. Daha sonra örnek kuyularında serumlardan 10 µl örnek ve 40 µl örnek seyreltme solüsyonu karıştırılarak çalkalayıcı üzerinde 37 °C sıcaklıkta 45 dakika inkübe edilmiştir. Bekleme süresi sonunda tüm kuyular 250 µl yıkama solüsyonu ile beş kez yıkanmıştır. Son yıkamada tamamıyla yıkama solüsyonunun uzaklaştırılmasından sonra tüm kuyular 50 µl HR konjuge deteksiyon antikor solüsyonu ile çalkalayıcı üzerinde 37 °C

sıcaklıkta 30 dakika daha bekletilmiştir. Bekleme süresi sonunda tüm kuyular tekrardan 250 µl yıkama solüsyonu ile beş kez yıkanmıştır. Daha sonra kuyucuklara kromojen solüsyonları (kromojen A+B) 50' şer µl olacak şekilde yüklenerek 15 dakika 37 °C sıcaklıkta inkübe edilmiştir. Kuyulardaki renk değişiminin belirginleşmesinin ardından reaksiyon 50 µl/kuyucuk olacak şekilde durdurma solüsyonu eklenip bekletmeden spektrofotometri (Allshang AMR-100 Microplate Reader) cihazında 450 nm'de tüm kuyucuklar kolorimetrik okutulmuş, standart kuyularının absorbans değerlerinde göre çizilen standart eğrisine göre serum örneklerindeki parathormon konsantrasyonları hesaplanmıştır.

3.2.3.2 Sıçanlardan Parathormon ELISA Protokolü

Çalışmaya başlamadan önce örnekler ve kit oda sıcaklığına getirildi.(Analizden bir gece önce -20 °C'ye, sabahında da +4 °C'ye çıkarılan serum örnekleri kademeli olarak çözdürülmüştür). Analiz öncesi ise tüm örnekler oda sıcaklığında kısa bir vorteks ve spin ardından Rat Parathormon ELISA test (Abbkin KTE100390) kitinin önerdiği protokol sırasıyla uygulanmıştır.

Parathormon karşı spesifik antikor kaplanmış 96 kuyucuk plak öncelikle 400 µl yıkama solüsyonu ile iki kez yıkanmıştır. Kitin içinde hazır bulunan konsantre standart solüsyonu 1:1 seyreltme faktörü ile hesaplanarak standart seyreltme solüsyonuyla seri seyreltmeler yapılarak 150 µl olacak şekilde kuyucuklara yüklenmiştir. Daha sonra örnek kuyularında serumlardan 10 µl örnek ve 40 µl örnek seyreltme solüsyonu karıştırılarak çalkalayıcı üzerinde 37 °C sıcaklıkta 45 dakika inkübe edilmiştir. Bekleme süresi sonunda tüm kuyular 250 µl yıkama solüsyonu ile beş kez yıkanmıştır. Son yıkamada tamamıyla yıkama solüsyonunun uzaklaştırılmasından sonra tüm kuyular 50 µl HR konjuge deteksiyon antikor solüsyonu ile çalkalayıcı üzerinde 37 °C sıcaklıkta 30 dakika daha bekletilmiştir. Bekleme süresi sonunda tüm kuyular tekrardan 250 µl yıkama solüsyonu ile beş kez yıkanmıştır. Daha sonra kuyucuklara kromojen solüsyonları (kromojen A+B) 50' şer µl olacak şekilde yüklenerek 15 dakika 37 °C sıcaklıkta inkübe edilmiştir. Kuyulardaki renk değişiminin belirginleşmesinin ardından reaksiyon 50 µl/kuyucuk olacak şekilde durdurma solüsyonu eklenip bekletmeden spektrofotometri (Allshang AMR-100 Microplate Reader) cihazında 450 nm'de tüm kuyucuklar kolorimetrik okutulmuş, standart kuyularının absorbans

değerlerinde göre çizilen standart eğrisine göre serum örneklerindeki parathormon konsantrasyonları hesaplanmıştır.

3.2.3.3 Kalsiyum ve Fosfor Ölçümü

Sıçanlardan alınan kanlar serum içerisinde kalsiyum, fosfor değerleri Deney Hayvanları Laboratuvarımızda bulunan IDEXX VetTest (IDEXX, Maine, USA) cihazında, her bir değişken için uygun kalsiyum ve fosfor test kartuşu kullanılarak ölçümleri yapıldı.

3.2.4 İstatiksel Analiz

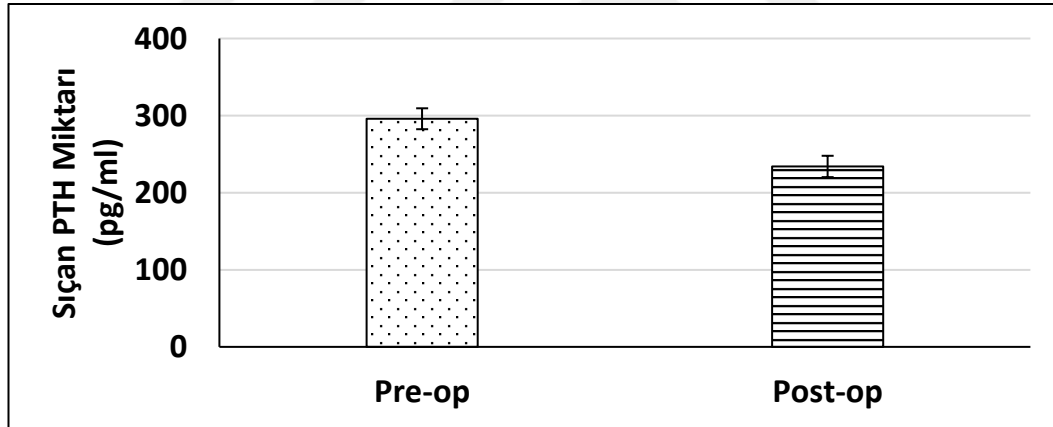
Bu çalışmada PTH, kalsiyum ve fosfor serum örnekleri SSPS Version 17.0 programı kullanılarak istatiksel olarak incelenmiştir. Paratiroidektomi öncesi ve sonrası örnek değerlendirmesinde Student-t test kullanılmıştır. Çalışma gruplarının haftalar arasında serum düzeylerinin karşılaştırılmasında One Way Anova testi kullanılmıştır. Çalışma gruplarının işlem öncesi ve sonrası verilerinin incelenmesinde Two Way Anova testi kullanılmıştır. İstatiksel olarak anlamlılık sınır $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

4.1 Paratiroidektomi Sonrası Pre-op ve Post-op Değerlerinin Karşılaştırılması

Çalışmamızda Bezmialem Vakıf Üniversitesi Araştırma Merkezi Deney Hayvanları Laboratuvarı bünyesinde 24 adet sprague erkek sıçan kullanılmış ve 4 gruba ayrılmıştır. Kontrol grubu hariç 18 sıçan paratiroidektomi işlemi uygulanmış ve sonrasında randomize olarak gruplara ayrılmıştır. Paratiroidektomi öncesi ve sonrası 18 sıçana serum PTH, kalsiyum ve fosfor değerleri bakılmıştır.

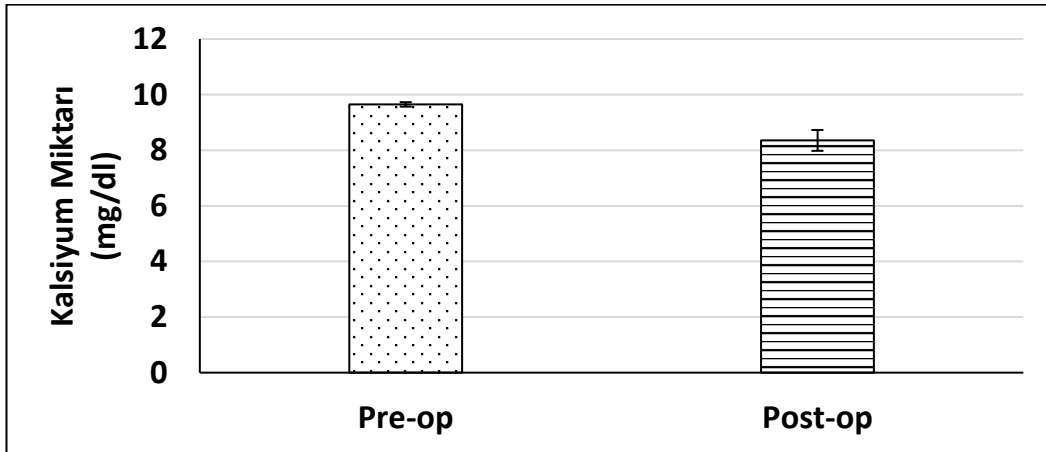
4.1.1 Parathormon



Şekil 4.1: Paratiroidektomi öncesi ve sonrası serum PTH verileri

Paratiroidektomi öncesi ve sonrası alınan serum PTH örneklerinde Student-t test verilerine göre ($p<0,003$) anlamlı bir azalma bulunmuştur ($p<0,05$). İşlem sonrasında PTH değerlerinin anlamlı şekilde düşmesi paratiroidektominin başarılı bir şekilde yapıldığını göstermektedir.

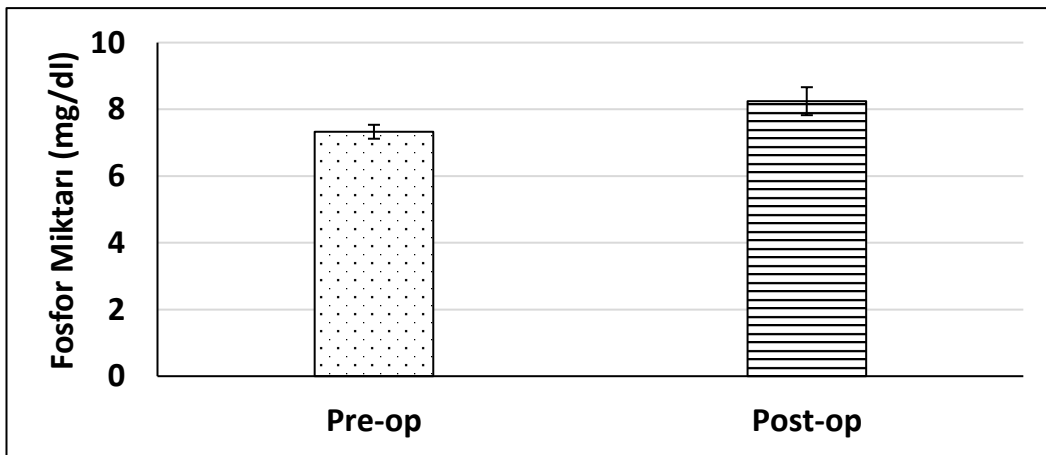
4.1.2 Kalsiyum



Şekil 4.2: Paratiroidektomi öncesi ve sonrası serum kalsiyum verileri

Paratiroidektomi öncesi ve sonrası alınan serum kalsiyum örneklerinde Student-t test verilerine göre ($p < 0,003$) anlamlı bir azalma bulunmuştur. Paratiroidektomi sonrası PTH düzeylerindeki anlamlı düşüş, postoperatif dönemde kalsiyum düzeylerinin de anlamlı düşmesi ile sonuçlanmıştır.

4.1.3 Fosfor

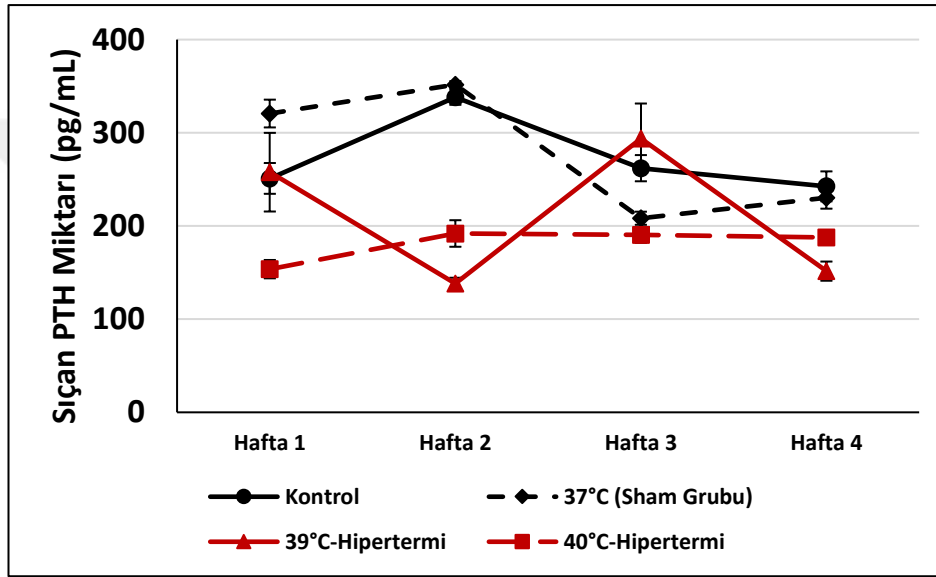


Şekil 4.3: Paratiroidektomi öncesi ve sonrası serum fosfor verileri

Paratiroidektomi öncesi ve sonrası alınan serum fosfor örneklerinde Student-t test verilerine göre ($p = 0,061$) anlamlı bir artış bulunmamıştır.

4.2 Sıçan PTH Hipertermi Sonrası Haftalar Arası Karşılaştırma

Paratiroidektomi işleminden sonra kontrol grubu hariç tüm sıçanların omentumuna insan paratiroid dokusundan izole edile paratiroid hücrelerini pür aljinat kullanılarak elde edilen mikroenkapsüller nakil edilmiştir. Nakil işleminden sonraki dört hafta boyunca 39°C (Grup 3) ve 40°C (Grup 4) sıçan grubuna hipertermi uygulaması yapılmıştır. Hipertermi öncesi ve sonrası sıçanlardan kan alınarak serum PTH örnekleri toplanmıştır.



Şekil 4.4: Tüm sıçanlardan post-op sonrası haftalarda alınan PTH örnekler

Tablo 4.1: Tüm sıçanlardan post-op sonrası haftalarda alınan PTH örneklerinin istatistiksel P Değerleri

			P Value
1.Hafta	Kontrol	Sham	0,057
	Kontrol	39	0,848
	Kontrol	40	0,01
	Sham	39	0,083
	Sham	40	0,0001
	39	40	0,007
2.Hafta	Kontrol	Sham	0,299
	Kontrol	39	0,0001
	Kontrol	40	0,0003
	Sham	39	0,0003
	Sham	40	0,0001
	39	40	0,0004
3.Hafta	Kontrol	Sham	0,083
	Kontrol	39	0,294
	Kontrol	40	0,025
	Sham	39	0,009
	Sham	40	0,552
	39	40	0,002
4.Hafta	Kontrol	Sham	0,463
	Kontrol	39	0,00002
	Kontrol	40	0,003
	Sham	39	0,0001
	Sham	40	0,016
	39	40	0,036

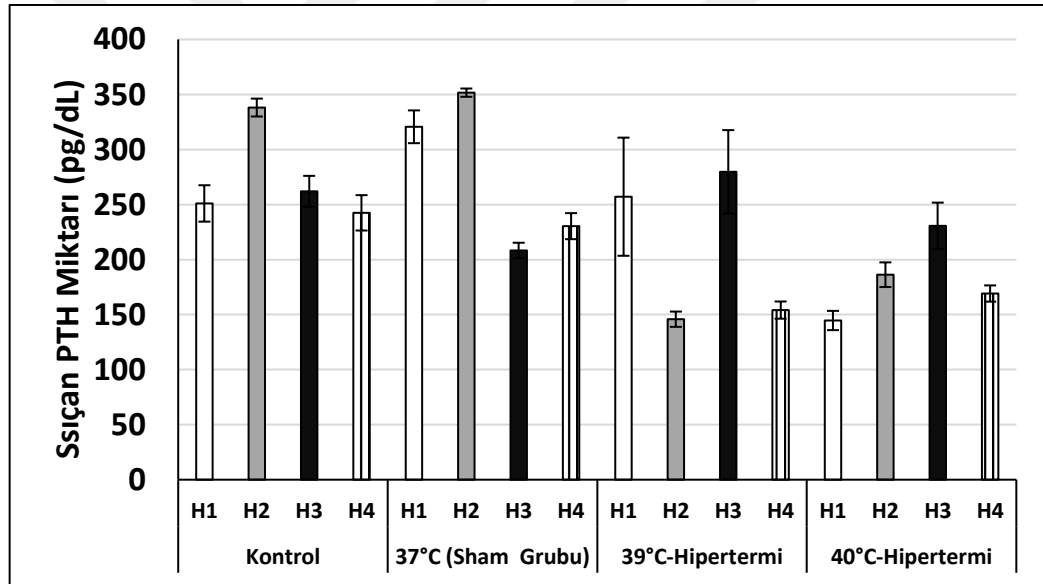
1.haftada alınan serum PTH örneklerinde kontrol ve 40°C hipertermi örnekleri ($p < 0,010$), sham ve 40°C hipertermi örnekleri ($p < 0,0001$) ve 39°C ve 40°C örnekleri ($p < 0,007$) arasında yapılan one way anova verilerine göre anlamlı bir artış bulunmuştur.

2.haftada alınan serum PTH örneklerinde kontrol ve 39°C hipertermi örnekleri ($p < 0,0000000000001$), kontrol ve 40°C hipertermi örnekleri ($p < 0,00000000003$), sham ve 39°C hipertermi örnekleri ($p < 0,0000000000003$), sham ve 40°C hipertermi örnekleri ($p < 0,00000000001$) ve 39°C ve 40°C hipertermi örnekleri ($p < 0,0004$) arasında yapılan one way anova verilerine göre anlamlı bir artış bulunmuştur.

3.haftada alınan serum PTH örneklerinde kontrol ve 40°C hipertermi örnekleri ($p<0,025$), sham ve 39°C hipertermi örnekleri ($p<0,009$) ve 39°C ve 40°C hipertermi örnekleri ($p<0,002$) arasında yapılan one way anova verilerine göre anlamlı bir artış bulunmuştur.

4.haftada alınan serum PTH örneklerinde kontrol ve 39°C hipertermi örnekleri ($p<0,00002$), kontrol ve 40°C hipertermi örnekleri ($p<0,003$), sham ve 39°C hipertermi örnekleri ($p<0,0001$), sham ve 40°C hipertermi örnekleri ($p<0,016$) ve 39°C ve 40°C hipertermi örnekleri ($p<0,036$) arasında yapılan one way anova verilerine göre anlamlı bir artış bulunmuştur.

4.3 Grupların Haftalar İçinde Kendi Arasında Sıçan Serum PTH Örneklerinin Karşılaştırılması



Şekil 4.5: Grupların Haftalar İçinde Kendi Arasında Sıçan Serum PTH Örneklerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.2: Grupların Haftalar İçinde Kendi Arasında Sıçan Serum PTH Örneklerinin P Değerleri

			P Value
Kontrol	1.Hafta	2.Hafta	0,0003
	1.Hafta	3.Hafta	0,587
	1.Hafta	4.Hafta	0,673
	2.Hafta	3.Hafta	0,001
	2.hafta	4.Hafta	0,0001
	3.Hafta	4.Hafta	0,339
Sham	1.Hafta	2.Hafta	0,033
	1.Hafta	3.Hafta	0,0001
	1.Hafta	4.Hafta	0,0001
	2.Hafta	3.Hafta	0,0002
	2.hafta	4.Hafta	0,0002
	3.Hafta	4.Hafta	0,363
39	1.Hafta	2.Hafta	0,01
	1.Hafta	3.Hafta	0,401
	1.Hafta	4.Hafta	0,028
	2.Hafta	3.Hafta	0,001
	2.hafta	4.Hafta	0,744
	3.Hafta	4.Hafta	0,005
40	1.Hafta	2.Hafta	0,014
	1.Hafta	3.Hafta	0,018
	1.Hafta	4.Hafta	0,05
	2.Hafta	3.Hafta	0,918
	2.hafta	4.Hafta	0,632
	3.Hafta	4.Hafta	0,704

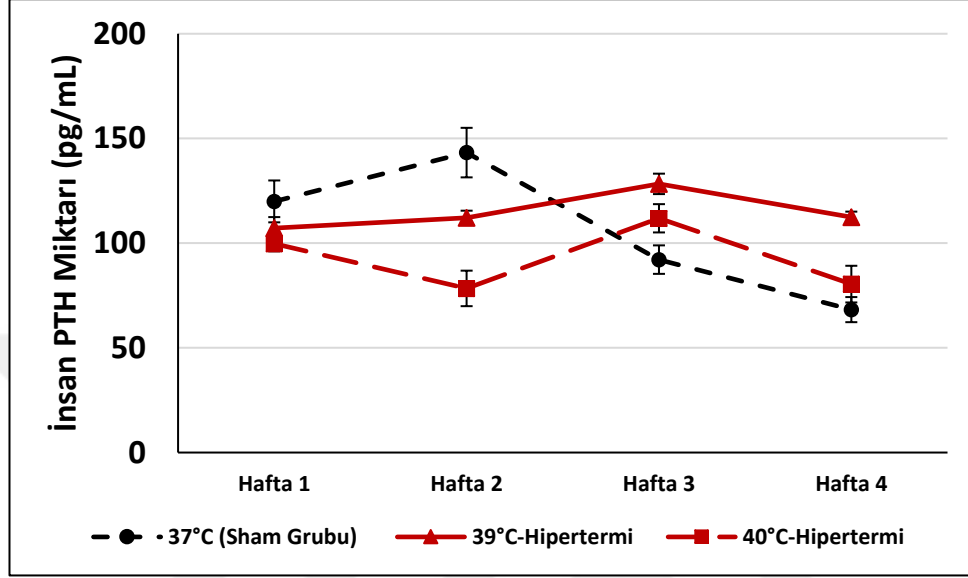
Kontrol grubunda; hafta 1 ve hafta 2 arasında ($p<0,0003$), hafta 2 ve hafta 3 arasında ($p<0,001$), hafta 2 ve hafta 4 arasında ($p<0,0001$) alınan serum PTH örneklerinde anlamlı bir artış bulunmuştur.

Sham grubunda; hafta 1 ve hafta 2 arasında ($p<0,033$), hafta 1 ve hafta 3 arasında ($p=0,0000001$), hafta 1 ve hafta 4 arasında ($p=0,0000001$), hafta 2 ve hafta 3 arasında ($p=0,000000002$), hafta 2 ve hafta 4 arasında ($p=0,000000002$) alınan serum PTH örneklerinde anlamlı bir artış bulunmuştur.

39°C grubunda; hafta 1 ve hafta 2 arasında ($p<0,010$), hafta 1 ve hafta 4 arasında ($p<0,028$), hafta 2 ve hafta 3 arasında ($p<0,001$) ve hafta 3 ve hafta 4 arasında ($p<0,005$) alınan serum PTH örneklerinde anlamlı bir artış bulunmuştur.

40°C grubunda ise; hafta 1 ve hafta 2 arasında ($p<0,014$) ve hafta 1 ve hafta 3 arasında ($p<0,018$) alınan serum PTH örneklerinde anlamlı bir artış bulunmuştur.

4.4 İnsan PTH Hipertermi Sonrası Haftalar Arası Karşılaştırma



Şekil 4.6: İnsan PTH Hipertermi Sonrası Haftalar Arası Karşılaştırma

Tablo 4.3: İnsan PTH Hipertermi Sonrası Haftalar Arası Karşılaştırılmasının İstatiksel P Değeri

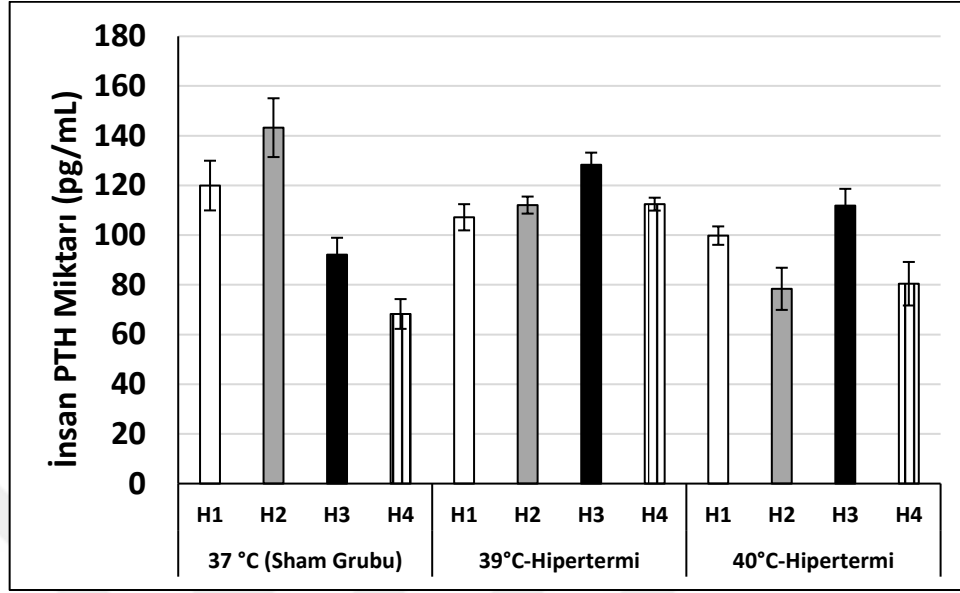
			P Value
1.Hafta	Sham	39	0,599
	Sham	40	0,085
	39	40	0,212
2.Hafta	Sham	39	0,007
	Sham	40	0,0001
	39	40	0,029
3.Hafta	Sham	39	0,005
	Sham	40	0,786
	39	40	0,003
4.Hafta	Sham	39	0,0001
	Sham	40	0,001
	39	40	0,251

2. haftada alınan serum PTH örneklerinde sham ve 39°C hipertermi örnekleri arasında ($p<0,007$), sham ve 40°C hipertermi örnekleri arasında ($p<0,0001$) ve 39°C ve 40°C hipertermi örnekleri arasında ($p<0,029$) yapılan one way anova verilerine göre anlamlı bir artış bulunmuştur.

3. haftada alınan serum PTH örneklerinde sham ve 39°C hipertermi örnekleri arasında ($p<0,005$) ve 39°C ve 40°C hipertermi örnekleri arasında ($p<0,003$) yapılan one way anova verilerine göre anlamlı bir artış bulunmuştur.

4. haftada alınan serum PTH örneklerinde sham ve 39°C hipertermi örnekleri arasında ($p<0,0001$) ve sham ve 40°C hipertermi örnekleri arasında ($p<0,001$) yapılan one way anova verilerine göre anlamlı bir artış bulunmuştur.

4.5 Grupların Haftalar İçinde Kendi Arasında İnsan Serum PTH Örneklerinin Karşılaştırılması



Şekil 4.7: Grupların Haftalar İçinde Kendi Arasında İnsan Serum PTH Örneklerinin Karşılaştırılması

Tablo 4.4: Grupların Haftalar İçinde Kendi Arasında İnsan Serum PTH Örneklerinin Karşılaştırılmasının İstatiksel P Değeri

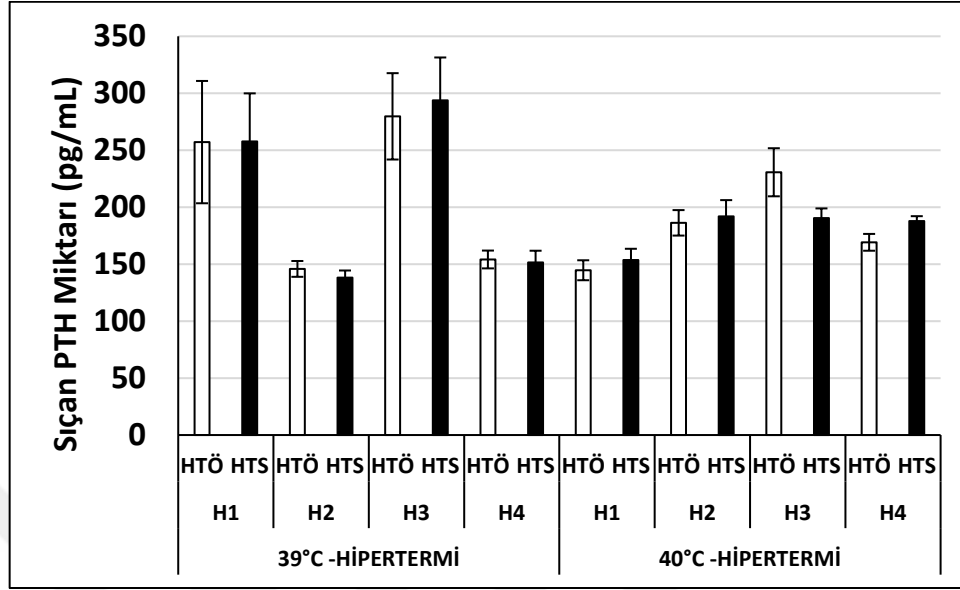
			P Value
Sham	1.Hafta	2.Hafta	0,081
	1.Hafta	3.Hafta	0,04
	1.Hafta	4.Hafta	0,001
	2.Hafta	3.Hafta	0,001
	2.hafta	4.Hafta	0,00001
39	3.Hafta	4.Hafta	0,075
	1.Hafta	2.Hafta	0,334
	1.Hafta	3.Hafta	0,075
	1.Hafta	4.Hafta	0,329
	2.Hafta	3.Hafta	0,01
40	2.hafta	4.Hafta	0,992
	3.Hafta	4.Hafta	0,009
	1.Hafta	2.Hafta	0,007
	1.Hafta	3.Hafta	0,149
	1.Hafta	4.Hafta	0,566
	2.Hafta	3.Hafta	0,144
	2.hafta	4.Hafta	0,024
	3.Hafta	4.Hafta	0,369

Sham grubunda alınan serum PTH örneklerinde hafta 1 ve hafta 3 arasında ($p<0,040$), hafta 1 ve hafta 4 arasında ($p<0,001$), hafta 2 ve hafta 3 arasında ($p<0,001$) ve hafta 2 ve hafta 4 arasında ($p<0,00001$) anlamlı bir artış bulunmuştur.

39°C grubunda alınan serum PTH örneklerinde hafta 2 ve hafta 3 arasında ($p<0,010$) ve hafta 3 ve hafta 4 arasında ($p<0,009$) anlamlı bir artış bulunmuştur.

40°C grubunda alınan serum PTH örneklerinde hafta 1 ve hafta 2 arasında ($p<0,007$) ve hafta 2 ve hafta 4 arasında ($p<0,024$) anlamlı bir artış bulunmuştur.

4.6 39°C ve 40°C Grupların Kendi İçinde Hipertermi Öncesi Sonrası Rat Pth Örneklerinin Karşılaştırılması



Şekil 4.8: Hipertermi öncesi ve sonrası sıçan serum PTH örneklerinin karşılaştırılması

Tablo 4.5: 39°C Hipertermi uygulanan sıçanların hipertermi öncesi ve sonrası sıçan serum PTH örneklerinin karşılaştırılmasının İstatiksel P Değeri

39°C Hipertermi uygulanan sıçanlar		P Value
1.Hafta	Hipertermi Öncesi	0,156
	Hipertermi Sonrası	
2.Hafta	Hipertermi Öncesi	0,432
	Hipertermi Sonrası	
3.Hafta	Hipertermi Öncesi	0,798
	Hipertermi Sonrası	
4.Hafta	Hipertermi Öncesi	0,845
	Hipertermi Sonrası	

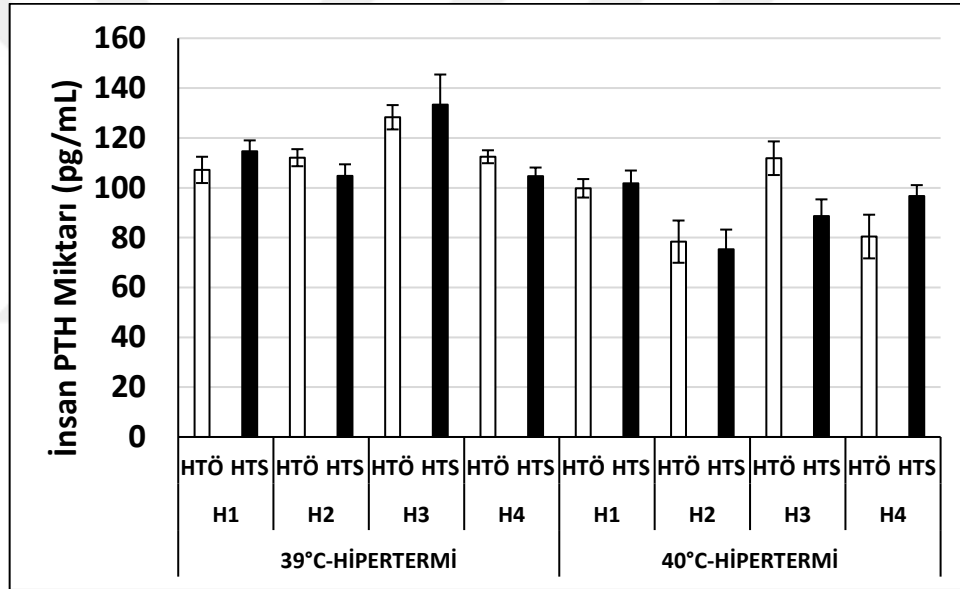
Tablo 4.6: 40°C Hipertermi uygulanan sıçanların hipertermi öncesi ve sonrası sıçan serum PTH örneklerinin karşılaştırılmasının İstatiksel P Değeri

40°C Hipertermi uygulanan sıçanlar		P Value
1.Hafta	Hipertermi Öncesi	0,51
	Hipertermi Sonrası	
2.Hafta	Hipertermi Öncesi	0,761
	Hipertermi Sonrası	
3.Hafta	Hipertermi Öncesi	0,123
	Hipertermi Sonrası	
4.Hafta	Hipertermi Öncesi	0,06
	Hipertermi Sonrası	

39°C hipertermi uygulanan sıçanlarda, hipertermi öncesi ve hipertermi sonrası alınan sıçan PTH örneklerinde, 1. haftada ($p=0,156$), 2. haftada ($p=0,432$), 3. haftada ($p=0,798$) ve 4. haftada ($p=0,845$) two way anova verilerine göre anlamlı bir artış bulunmamıştır.

40°C Hipertermi uygulanan sıçanlarda, hipertermi öncesi ve hipertermi sonrası alınan PTH örneklerinde, 1. haftada ($p=0,510$), 2. haftada ($p=0,761$), 3. haftada ($p=0,123$) ve 4. haftada ($p=0,060$) alınan two way anova verilerine göre anlamlı bir artış bulunmamıştır.

4.7 39°C ve 40°C Grupların Kendi İçinde Hipertermi Öncesi Sonrası İnsan Pth Örneklerinin Karşılaştırılması



Şekil 4.9 : Hipertermi öncesi ve sonrası insan serum PTH örneklerinin karşılaştırılması

Tablo 4.7: 39°C Hipertermi uygulanan sıçanların hipertermi öncesi ve sonrası insan serum PTH örneklerinin karşılaştırılmasının İstatiksel P Değeri

39°C Hipertermi uygulanan sıçanlar		P Value
1.Hafta	Hipertermi Öncesi	0,302
	Hipertermi Sonrası	
2.Hafta	Hipertermi Öncesi	0,237
	Hipertermi Sonrası	
3.Hafta	Hipertermi Öncesi	0,710
	Hipertermi Sonrası	
4.Hafta	Hipertermi Öncesi	0,104
	Hipertermi Sonrası	

Tablo 4.8: 40°C Hipertermi uygulanan sıçanların hipertermi öncesi ve sonrası insan serum PTH örneklerinin karşılaştırılmasının İstatiksel P Değeri

40°C Hipertermi uygulanan sıçanlar		P Value
1.Hafta	Hipertermi Öncesi	0,761
	Hipertermi Sonrası	
2.Hafta	Hipertermi Öncesi	0,467
	Hipertermi Sonrası	
3.Hafta	Hipertermi Öncesi	0,035
	Hipertermi Sonrası	
4.Hafta	Hipertermi Öncesi	0,139
	Hipertermi Sonrası	

39°C hipertermi uygulanan sıçanlarda hipertermi öncesi ve hipertermi sonrası alınan insan PTH örneklerinde, 1. haftada ($p=0,302$), 2. haftada ($p=0,237$), 3. haftada

($p=0,710$) ve 4. haftada ($p=0,104$) two way anova verilerine göre anlamlı bir artış bulunmamıştır.

40°C hipertermi uygulanan sıçanlarda hipertermi öncesi ve hipertermi sonrası alınan insan PTH örneklerinde, 1. haftada ($p=0,761$), 2. haftada ($p=0,761$), 3. haftada ($p=0,035$) ve 4. haftada ($p=0,139$) two way anova verilerine göre anlamlı bir artış bulunmamıştır.



4.TARTIŞMA

Tiroidektomi, paratiroidektomi ve baş boyun cerrahisi dünya çapında kabul gören ve operasyon gerektiren hastalarda en sık kullanılan tedavi şeklidir. Tiroit, paratiroid veya baş-boyun cerrahisi sonrası paratiroid bezlerinin hasar görmesi veya paratiroid bezlerinin tamamen çıkartılması (tiroidektomilerde yanlışlıkla olurken, özellikle sekonder ve tersiyer hiperparatiroidilerde uygulanması gereken cerrahi yöntemle ilişkili olarak) hipoparatiroidinin en sık görülen nedenidir. Çoğu durumda ortaya çıkan hipokalsemi ve hipokalsemik sendromlar oral kalsiyum ve D vitamini takviyesi ile kolayca kontrol edilir. Daha sonrasında hipoparatiroidi tamamen ortadan kalkar. Bununla birlikte, daha az sıklıkta (% 0,4 - 33) olmakla birlikte genellikle cerrahi sonrası hipoparatiroidi altı aydan fazla devam edebilir ve uzun süreli multiorgan kalsinoz ve böbrek yetmezliği riski olan ciddi metabolik bozukluklara neden olur. Bunun yanında serum kalsiyum seviyelerindeki akut düşüşler yaşamı tehdit eden semptomlara neden olmaktadır. Bu belirtiler gösteren hastalar, yüksek dozlarda oral kalsiyum ve D vitamini yanında sıklıkla i.v kalsiyum tedavisi almaktadırlar. Hipokalsemik semptomlar ve sürekli tekrarlayan hastaneye yatışlar bu hastalarda yaşam kalitesini önemli derecede etkilemekte ve azaltmakta olup, maliyeti de arttırmaktadır [62].

Son zamanlarda sentetik PTH replasman tedavileri, kalsiyum ve D vitamini takviyesine yanıt vermeyen hastalara umut verici bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. PTH (1-84) ve PTH (1-34) enjekte dileyebilir formdaki PTH replasmanlarıdır [71, 104]. Ancak yapılan hayvan çalışmalarında uzun süreli tedavi de kemik tümörlerinin gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu yanıt insanlarda görülme de uzun süreli tedavilerde süre sınırlı olabilir. Ayrıca Gıda ve İlaç Dairesi tarafından sadece osteoporoz tedavisi için onaylanmıştır [105]. Bu nedenle hipoparatiroidi tedavisi için onay verilmemiştir. Ayrıca yüksek maliyetleri nedeniyle hastalar tarafından tercih edilmemektedir [106].

Kalıcı hipoparatiroidi için en fizyolojik ve potansiyel olan kesin tedavi kalsiyum homeostasisini yeniden oluşturmak için paratiroid dokusunun yeniden işlev görmesini sağlamaktır [4]. Bu nedenle paratiroid nakli ideal bir tedavi olarak görülmektedir.

Kadavra ya da yaşayan donörlerden alınan paratiroid dokusunun transplantasyonu en etkili tedavi olmaktadır [3].

1973 yılında Groth ve arkadaşları tarafından ilk başarılı paratiroid dokusunun allotransplantasyonu gerçekleştirilmiştir. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) bulunan 46 yaşındaki erkek hastaya kadavradan alınan böbrek nakli sonrası subtotal paratiroidektomi operasyonu yapılmıştır. Operasyon sonrası hastada ciddi hipokalsemi ve tetani semptomları görülmüştür. Paratiroid hiperplazi tanısı ile ameliyat olan başka bir hastadan alınan dokular hastaya başarılı şekilde nakil edilmiştir. Hasta böbrek nakli olan bir hasta olduğundan immünsupresyon kullanmaktadır. İlk başta kalsiyum fosfor ve D vitamini değerleri sınır değerlerin altında kalmıştır. Ancak nakilden iki ay sonra normal değerlere ulaşılmış ve tüm kalsiyum ve D vitamini replasmanları kesilmiştir. Yapılan nakil sonrası paratiroid dokusunun sağkalımı 12 ay boyunca devam etmiştir [107].

1975 yılında Wells ve ark. 29 hastaya böbrek nakli alıcısı ve böbrek yetmezliği nedeniyle paratiroid hiperplazisi bulunan hastalardan alınan paratiroid dokusunu nakletmiştir. Nakil sırasında alınan dokular bir kez nakil yapılmak suretiyle ön kol kasına 1 mm paratiroid dokusu parçaları ekilmiştir. Nakil yapılan 11 hastanın bir yıllık takiplerinde hastaların on tanesi normokalsemiktir. Daha sonra 29 hastanın on tanesine biyopsi yapılmış ve çıkarılan paratiroid dokularının hepsi ışık ve elektron mikroskopunda incelenmiştir. Çıkarılan dokuların hepsinde sağlam paratiroid mimarisi ve hücre içi salgı granülleri görülmüştür [74].

Paratiroid doku allotransplantasyonundaki en önemli sorun dokunun reddedilmesidir. Alıcı insan lökosit antijen (HLA) sınıf II antijenlerinden yoksun olduğu zaman nakledilen dokunun ve organın uzun süre sağkalımı mevcuttur. Endokrin dokunun immünolojik olarak ayrıcalıklı bölgelere (böbrek kapsülü, göz, serebral ventrikül) dahil olmak üzere birçok yöntem denenmiştir. Bunun yanında kısa süreli siklosporin gibi immünsupresyonlar kullanılması düşünülmüş ancak yan etkilerinden dolayı vazgeçilmiştir [3].

Paratiroid dokusunun yaklaşık %60'ı endokrin hücrelerden, %3'ü kılcal hücrelerden ve %10'u da fibröz dokulardan oluşur. Paratiroid endokrin hücreleri HLA sınıf I zayıf eksprese olurken, HLA sınıf II antijenleri aşırı ekspresyon gösterir. Paratiroid bezinde %30 HLA sınıf II antijenleri ekspresyonu gözlenmiştir. Bu değer hiperplastik hücrelerde %50'den fazladır. Yapılan araştırmalarda paratiroid hücrelerinin kültüre edilmesiyle HLA sınıf II antijenlerinin azaldığı bildirilmiştir [84].

İmmüspresyon kullanılmadan paratiroid allotransplantasyonu için paratiroid hücre kültürü hazırlama prosedürü Woźniewicz ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Dünyada ilk başarılı kültüre edilmiş paratiroid hücrelerinin allotransplantasyonu ise 1995 yılında Tolloczko ve ark. tarafından Polonya’da yapılmıştır. Sekonder hiperparatiroidisi bulunan iki hastadan alınan paratiroid dokuları kültüre edilerek 18 tiroit cerrahisi sonrası kalıcı hipoparatiroidisi olan hastalara nakil edilmiştir. Ön kasa akil yapılan paratiroid hücrelerinin hormonal aktivitesi klinik ve biyokimyasal testler ile doğrulanmıştır. Nakil yapıldıktan sonra dokunun sağkalımı 14 ay kadar sürmüştür [83].

2007 yılında Nawrot ve ark. tarafından kültüre edilmiş paratiroid hücrelerinin allotransplantasyonu üzerine, vaka sayısının fazlalığı ve izlem süresinin uzunluğu dikkate alındığında, oldukça detaylı bir makale yayımlanmıştır. Bahsedilen çalışmada kalıcı hipoparatiroidisi olan 85 hastaya nakil yapılmıştır. Vericiler sekonder ve tersiyer hiperparatiroidisi bulunan ve paratiroidektomi uygulanan 20 hasta arasından seçilmiştir. Hastalardan alınan paratiroid dokusu altı hafta kültüre edilerek HLA sınıf II antijenlerinin azaldığı gözlemlenerek nakil yapılmıştır. 85 hastaya lokal anestezi altında ön kol deri altına küçük kesilerek yapılarak nakil işlemi gerçekleştirilmiştir. Bu hastalardan 25 hastaya tekrar nakil işlemi gerçekleştirilmiş; altı kişiye aynı verici, 19 hastaya da farklı vericilerden hücreler nakledilmiştir. Daha sonrasında altı hastaya tekrar üçüncü bir nakil yapılmıştır. Toplamda 85 hastaya 116 allotransplantasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalar için ortalama paratiroid hücre sağkalımı $6,35 \pm 13,08$ ay kadar sürmüştür [84].

Paratiroid allotransplantasyonunda doku reddini önlemek ve dokunun uzun süre sağ kalımını sağlamak için paratiroid doku kapsülleme fikri ilk olarak 1983’te ortaya çıktı[108]. Bu kavram ile nakil edilen hücrelerin veya dokuların jel içeren maddelerden oluşan mikrokürelerinin içine gömülmesini gerektirmiştir. Bu teknik ile immün-korunma alanına sahip olacak, dokunun beslenmesi için gerekli besinlerin geçişinin sağlanması ile canlılık ve fonksiyonel devamlılık oluşturulacak özelliğe sahip olacaktır [109].

1997 yılında Hasse ve ark. tarafından iki hastaya mikrokapsüllenmiş paratiroid hücrelerinin nakli gerçekleşmiştir. 55 ve 52 yaşında total tiroidektomi sonrası kalıcı hipoparatiroidisi olan iki kadın hastaya nakil yapılmıştır. Her iki hasta için ABO uyumlu hiperplazik paratiroid dokusu kullanılmıştır. Paratiroidektomiden sonra doku 1 mm³ parçalara kesilmiş ve natrium klorür ile jelleştirilen saflaştırılmış sodyum

aljinat ile mikrokapsüllenmiştir. Hastanın ön kola kesi yapılarak nakil işlemi gerçekleştirilmiştir. Her iki hasta içinde 12 hafta boyunca PTH ve serum kalsiyum artışı sağlanmıştır [110]. 2009 yılında Cabane ve ark. tarafından 44 yaşında bir kadın hastaya aljinat jelli ile hazırlanmış paratiroid doku mikrokapsülleri nakil yapılmıştır. Nakilden sonra hasta 20 ay boyunca paratiroid dokusunun sağ kalımı sağlanmıştır [85]. Mikroenkapsülasyon tekniği kullanılarak yapılan nakillerdeki en büyük dezavantaj belli bir süre sonra kapsüllerinin fibröz doku ile kaplanmasıdır. Bununla birlikte kapsüllerin porlarından besin geçişi ve hormon salgılanmasını etkileyerek azaltmaktadır. Kapsüllenmiş paratieoid hücrelerinin işlevini artırmak ve fibröz dokudan korunmasını sağlamak için yeni yöntemler araştırmaya başlanmıştır [105].

Bu çalışmada mikrokapsüllenmiş paratiroid hücrelerinin paratiroid allotransplantasyonunda kalıcı hipoparatiroidi tedavisi için kalıcı tedavi olduğuna inanıyoruz. Bu tedaviye geliştirmek amacıyla mikrokapsüllerin uzun dönemde sağkalımı için birçok çalışmalar yapılmaktadır. Kapsüllerin mükemmelleştirilmesi için malzeme gözenekliliği, biyouyumluluk ve uzun dönemde direnç gösterebilmesi gibi birçok özellik kriter olarak alınmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda mikrokapsüllerde uzun dönemde karşılaşılan en büyük problem kapsüllerin etrafının fibroblastlar tarafından kapatılmasıdır. Bunun sonucu olarak por girişleri kapatılmakta ve hormon salınımı engellenmektedir. Çalışmamızda sıcaklığın hormon salınımına etkisini inceledik. Alınan serum örneklerine göre grupların kendi içinde anlamlı bir şekilde hormon salgıladığı görülmektedir. Ancak aynı gün içinde alınan hipertermi öncesi ve sonrası serum kan örneklerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

5.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuç olarak; hiperterminin paratiroid naklinde hormon düzeylerinin artışında olumlu etkisi olduğu görülmekle birlikte, bu etki anlamlı değildir. Daha fazla sayıda denek ile ve farklı derece ve sürelerler yapılacak çalışmalarla bu etki daha net ortaya konulabilirse, yapılacak naklin sağkalımının artırılması yönünde bize faydalı olacaktır. Ayrıca, kapsüller etrafında fibrosis oluşumunun zaman ve sıcaklık ile alakasını araştıran çalışmalar da yapılabilir.

KAYNAKLAR

- [1] Bilezikian, J. P., Brandi, M. L., Cusano, N. E., Mannstadt, M., Rejnmark, L., Rizzoli, R., ... & Potts Jr, J. T. (2016). Management of hypoparathyroidism: present and future. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(6), 2313-2324.
- [2] Su, A., Gong, Y., Wei, T., Gong, R., Li, Z., & Zhu, J. (2018). A new classification of parathyroid glands to evaluate in situ preservation or autotransplantation during thyroid surgery. *Medicine*, 97(48).
- [3] Barczyński, M., Golkowski, F., & Nawrot, I. (2017). Parathyroid transplantation in thyroid surgery. *Gland Surgery*, 6(5), 530.
- [4] AYŞAN, E., ERCAN, Ç., AKBAŞ, F., TOKA, C. K., KANDAŞ, N., BAŞOĞLU, H., ... & TAŞAN, E. (2016). Kalıcı İmmünyüpresyon Yapılmaksızın Paratiroid Allotransplantasyonu: 44 Olguluk Prospektif Klinik Seri. *Türkiye Klinikleri Genel Cerrahi-Özel Konular*, 9(3), 63-69.
- [5] Krishnan, R., Arora, R. P., Alexander, M., White, S. M., Lamb, M. W., Foster III, C. E., ... & Lakey, J. R. (2014). Noninvasive evaluation of the vascular response to transplantation of alginate encapsulated islets using the dorsal skin-fold model. *Biomaterials*, 35(3), 891-898.
- [6] Sondermeijer, H. P., Witkowski, P., Seki, T., van der Laarse, A., Itescu, S., & Hardy, M. A. (2018). RGDfK-peptide modified alginate scaffold for cell transplantation and cardiac neovascularization. *Tissue Engineering Part A*, 24(9-10), 740-751.
- [7] Liao, S. H., Liu, C. H., Bastakoti, B. P., Suzuki, N., Chang, Y., Yamauchi, Y., ... & Wu, K. C. (2015). Functionalized magnetic iron oxide/alginate core-shell nanoparticles for targeting hyperthermia. *International journal of nanomedicine*, 10, 3315.
- [8] Montanucci, P., Terenzi, S., Santi, C., Pennoni, I., Bini, V., Pescara, T., ... & Calafiore, R. (2015). Insights in behavior of variably formulated alginate-based microcapsules for cell transplantation. *BioMed Research International*, 2015.
- [9] Modarai, B., Sawyer, A., & Ellis, H. (2004). The glands of Owen. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 97(10), 494-495.
- [10] Kalra, S., Baruah, M. P., Sahay, R., & Sawhney, K. (2013). The history of parathyroid endocrinology. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 17(2), 320.
- [11] Eknoyan, G. (1995). A history of the parathyroid glands. *American journal of kidney diseases*, 26(5), 801-807.
- [12] Kotan, Ç., Kösem, M., Özen, S., Algün, E., Harman, M., Bayram, İ., ... & Arslantürk, H. (2001). Paratiroid bezlerinin sayı ve lokalizasyon anomalileri. *Van Tıp Dergisi*, 8(3), 97-101.

- [13] **Kafetzis, I. D., Diamantopoulos, A., Christakis, I., & Leoutsakos, B.** (2011). The history of the parathyroid glands. *Hormones*, 10(1), 80-84.
- [14] **Johnson, N. A., Tublin, M. E., & Ogilvie, J. B.** (2007). Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. *American Journal of Roentgenology*, 188(6), 1706-1715.
- [15] **Arrangoiz, R., Cordera, F., Caba, D., Juárez, M. M., Moreno, E., & Luque, E.** (2017). Parathyroid embryology, anatomy, and pathophysiology of primary hyperparathyroidism. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 6(4), 39-58.
- [16] **Gilmour, J. R.** (1938). The gross anatomy of the parathyroid glands. *The Journal of Pathology and Bacteriology*, 46(1), 133-149.
- [17] **Mohebbati, A., & Shaha, A. R.** (2012). Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clinical Anatomy*, 25(1), 19-31.
- [18] **Policeni, B. A., Smoker, W. R., & Reede, D. L.** (2012, April). Anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands. In *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* (Vol. 33, No. 2, pp. 104-114). WB Saunders.
- [19] **Alveryd, A.** (1968). Parathyroid glands in thyroid surgery. I. Anatomy of parathyroid glands. II. Postoperative hypoparathyroidism-identification and autotransplantation of parathyroid glands. *Acta chir scand*, 389, 1-120.
- [20] **Miller, F. R.** (2003). Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngologic clinics of North America*, 36(1), 1-7.
- [21] **Rasulova, N., & Siraj, Q. H.** (2019). Parathyroid Anatomy, Embryology and Histology. In *Radionuclide Parathyroid Imaging* (pp. 1-11). Springer, Cham.
- [22] **Chen, H., Senda, T., Emura, S., & Kubo, K. Y.** (2013). An update on the structure of the parathyroid gland. *The open anatomy Journal*, 5(1).
- [23] **Ritter, C. S., Haughey, B. H., Miller, B., & Brown, A. J.** (2012). Differential gene expression by oxyphil and chief cells of human parathyroid glands. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(8), E1499-E1505.
- [24] **Wardle, E. N., Kurihara, I., Saito, T., Obara, K., Shoji, Y., Hirai, M., ... & Yuasa, S.** (1996). Oxyphil cell function in secondary parathyroid hyperplasia. *Nephron*, 73(4), 580-586.
- [25] **Naylor, S. L., Sakaguchi, A. Y., Szoka, P., Hendy, G. N., Kronenberg, H. M., Rich, A., & Shows, T. B.** (1983). Human parathyroid hormone gene (PTH) is on short arm of chromosome 11. *Somatic cell genetics*, 9(5), 609-616.
- [26] **Jin, L., Briggs, S. L., Chandrasekhar, S., Chirgadze, N. Y., Clawson, D. K., Schevitz, R. W., ... & Zhang, F.** (2000). Crystal structure of human parathyroid hormone 1-34 at 0.9-Å resolution. *Journal of Biological Chemistry*, 275(35), 27238-27244.
- [27] **Divieti, P., John, M. R., Juppner, H., & Bringham, F. R.** (2002). Human PTH-(7-84) inhibits bone resorption in vitro via actions independent of the type 1 PTH/PTHrP receptor. *Endocrinology*, 143(1), 171-176.

- [28] **Wesseling-Perry, K., Harkins, G. C., Wang, H. J., Elashoff, R., Gales, B., Horwitz, M. J., ... & Salusky, I. B.** (2010). The calcemic response to continuous parathyroid hormone (PTH)(1-34) infusion in end-stage kidney disease varies according to bone turnover: a potential role for PTH (7-84). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(6), 2772-2780.
- [29] **Potts, J. T., Tregear, G. W., Keutmann, H. T., Niall, H. D., Sauer, R., Deftos, L. J., ... & Aurbach, G. D.** (1971). Synthesis of a biologically active N-terminal tetratriacontapeptide of parathyroid hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 68(1), 63-67.
- [30] **Bergwitz, C., Gardella, T. J., Flannery, M. R., Potts, J. T., Kronenberg, H. M., Goldring, S. R., & Jüppner, H.** (1996). Full activation of chimeric receptors by hybrids between parathyroid hormone and calcitonin Evidence for a common pattern of ligand-receptor interaction. *Journal of Biological Chemistry*, 271(43), 26469-26472.
- [31] **Potts, J. T.** (2005). Parathyroid hormone: past and present. *Journal of Endocrinology*, 187(3), 311-325.
- [32] **Mihai, R., & Farndon, J. R.** (2000). Parathyroid disease and calcium metabolism. *British journal of anaesthesia*, 85(1), 29-43.
- [33] **Porterfield, S. P., & White, B. A.** (2007). *Endocrine physiology*. Mosby.
- [34] **Goltzman, D.** (2018). Physiology of parathyroid hormone. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 47(4), 743-758.
- [35] **Mannstadt, M., Bilezikian, J. P., Thakker, R. V., Hannan, F. M., Clarke, B. L., Rejnmark, L., ... & Shoback, D. M.** (2017). Hypoparathyroidism. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 1-21.
- [36] **Deshpande, S. S., Gallagher, K. K., Donneys, A., Tchanque-Fossuo, C. N., Sarhaddi, D., Nelson, N. S., ... & Buchman, S. R.** (2013). Parathyroid hormone therapy mollifies radiation-induced biomechanical degradation in murine distraction osteogenesis. *Plastic and reconstructive surgery*, 132(1), 91e.
- [37] **Chen, H., Han, X., Cui, Y., Ye, Y., Purrusing, Y., & Wang, N.** (2018). Parathyroid Hormone Fragments: New Targets for the Diagnosis and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder. *BioMed Research International*, 2018.
- [38] **Clerici, T., Brandie, M., Lange, J., Doherty, G. M., & Gauger, P. G.** (2004). Impact of intraoperative parathyroid hormone monitoring on the prediction of multiglandular parathyroid disease. *World journal of surgery*, 28(2), 187-192.
- [39] **Ariyan, C. E., & Sosa, J. A.** (2004). Assessment and management of patients with abnormal calcium. *Critical care medicine*, 32(4), S146-S154.
- [40] **Yuen, N. K., Ananthakrishnan, S., & Campbell, M. J.** (2016). Hyperparathyroidism of renal disease. *The Permanente Journal*, 20(3).
- [41] **Nemere, I., & Larsson, D.** (2002). Does PTH have a direct effect on intestine?. *Journal of cellular biochemistry*, 86(1), 29-34.

- [42] **de Barboza, G. D., Guizzardi, S., & de Talamoni, N. T.** (2015). Molecular aspects of intestinal calcium absorption. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 21(23), 7142.
- [43] **Markowitz, M. E., Underland, L. J., & Gensure, R.** (2016). Parathyroid disorders. *Pediatrics in review*, 37(12), 524-535.
- [44] **Carlson, D.** (2010). Parathyroid pathology: hyperparathyroidism and parathyroid tumors. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 134(11), 1639-1644.
- [45] **BARR, D. P., BULGER, H. A., & DIXON, H. H.** (1929). Hyperparathyroidism. *Journal of the American Medical Association*, 92(12), 951-952.
- [46] **Sullivan, S. A.** (2019). Parathyroid Diseases. *Clinical obstetrics and gynecology*, 62(2), 347-358.
- [47] **Uludağ, M.** (2014) Normokalsemik Hiperparatiroidizm: Primer hiperparatiroidizmin yeni bir klinik tipi. *Şişli Etfal Tıp Bülteni*, 48(4), 264-273.
- [48] **Callender, G. G., & Udelsman, R.** (2014). Surgery for primary hyperparathyroidism. *Cancer*, 120(23), 3602-3616.
- [49] **Silva, B. C., Cusano, N. E., & Bilezikian, J. P.** (2018). Primary hyperparathyroidism. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 32(5), 593-607.
- [50] **Lal, G., & Clark, O. H.** (2003). Primary hyperparathyroidism: controversies in surgical management. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 14(9), 417-422.
- [51] **Åkerström, G., & Hellman, P.** (2004). Primary hyperparathyroidism. *Current opinion in oncology*, 16(1), 1-7.
- [52] **Wilhelm, S. M., Wang, T. S., Ruan, D. T., Lee, J. A., Asa, S. L., Duh, Q. Y., ... & Silverberg, S. J.** (2016). The American Association of Endocrine Surgeons guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA surgery*, 151(10), 959-968.
- [53] **Messa, P., & Alfieri, C. M.** (2019). Secondary and tertiary hyperparathyroidism. In *Parathyroid Disorders* (Vol. 51, pp. 91-108). Karger Publishers.
- [54] **Cozzolino, M., Galassi, A., Conte, F., Mangano, M., Di Lullo, L., & Bellasi, A.** (2017). Treatment of secondary hyperparathyroidism: the clinical utility of etelcalcetide. *Therapeutics and clinical risk management*, 13, 679.
- [55] **Sarı E.** Et al.(2019) *Sekonder Hiperparatiroidide Cerrahi Tedavi Sonuçlarımız*.2019
- [56] **Pitt, S. C., Sippel, R. S., & Chen, H.** (2009). Secondary and tertiary hyperparathyroidism, state of the art surgical management. *The Surgical clinics of North America*, 89(5), 1227.
- [57] **Ahmad, R., & Hammond, J. M.** (2004). Primary, secondary, and tertiary hyperparathyroidism. *Otolaryngologic clinics of North America*, 37(4), 701.
- [58] **Finnerty, B. M., Chan, T. W., Jones, G., Khader, T., Moore, M., Gray, K. D., ... & Fahey III, T. J.** (2019). Parathyroidectomy versus Cinacalcet in the Management of Tertiary Hyperparathyroidism: surgery improves renal transplant allograft survival. *Surgery*, 165(1), 129-134.

- [59] **Clarke, B. L.** (2018). Epidemiology and complications of hypoparathyroidism. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 47(4), 771-782.
- [60] **Siraj, N., Hakami, Y., & Khan, A.** (2018). Medical hypoparathyroidism. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 47(4), 797-808.
- [61] **Gafni, R. I., & Collins, M. T.** (2019). Hypoparathyroidism. *New England Journal of Medicine*, 380(18), 1738-1747.
- [62] **Clarke, B. L., Brown, E. M., Collins, M. T., Jüppner, H., Lakatos, P., Levine, M. A., ... & Thakker, R. V.** (2016). Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(6), 2284-2299.
- [63] **Komminoth, P.** (2016). Polyglanduläre autoimmune Syndrome. *Der Pathologe*, 37(3), 253-257.
- [64] **Gordon, R. J., & Levine, M. A.** (2018). Genetic disorders of parathyroid development and function. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 47(4), 809-823.
- [65] **Tecilazich, F., Formenti, A. M., Frara, S., Giubbini, R., & Giustina, A.** (2018). Treatment of hypoparathyroidism. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 32(6), 955-964.
- [66] **Shemen, L. J., & Strong, E. W.** (1989). Complications after total thyroidectomy. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 101(4), 472-475.
- [67] **O'Neill, W. C.** (2007). The fallacy of the calcium-phosphorus product. *Kidney international*, 72(7), 792-796.
- [68] **Winer, K. K., Ko, C. W., Reynolds, J. C., Dowdy, K., Keil, M., Peterson, D., ... & Cutler Jr, G. B.** (2003). Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(9), 4214-4220.
- [69] **Hadker, N., Egan, J., Sanders, J., Lagast, H., & Clarke, B.** (2014). Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the PARADOX study. *Endocrine practice*, 20(7), 671-679.
- [70] **Winer, K. K., Zhang, B., Shrader, J. A., Peterson, D., Smith, M., Albert, P. S., & Cutler Jr, G. B.** (2012). Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 97(2), 391.
- [71] **Kim, E. S., & Keating, G. M.** (2015). Recombinant human parathyroid hormone (1-84): A review in hypoparathyroidism. *Drugs*, 75(11), 1293-1303.
- [72] **Rejnmark, L., Underbjerg, L., & Sikjaer, T.** (2014). Therapy of hypoparathyroidism by replacement with parathyroid hormone. *Scientifica*, 2014.

- [73] Cusano, N. E., Rubin, M. R., McMahon, D. J., Zhang, C., Ives, R., Tulley, A., ... & Bilezikian, J. P. (2013). Therapy of hypoparathyroidism with PTH (1–84): a prospective four-year investigation of efficacy and safety. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(1), 137-144.
- [74] Wells, S. A., Gunnells, J. C., Shelburne, J. D., Schneider, A. B., & Sherwood, L. M. (1975). Transplantation of the parathyroid glands in man: clinical indications and results. *Surgery*, 78(1), 34-44.
- [75] Olson Jr, J. A., DeBenedetti, M. K., Baumann, D. S., & Wells Jr, S. A. (1996). Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Results of long-term follow-up. *Annals of surgery*, 223(5), 472.
- [76] Lo, C. Y., & Lam, K. Y. (1998). Postoperative hypocalcemia in patients who did or did not undergo parathyroid autotransplantation during thyroidectomy: a comparative study. *Surgery*, 124(6), 1081-1087.
- [77] Katz, A. D. (1981). Parathyroid autotransplantation in patients with parathyroid disease and total thyroidectomy: Indications in 117 cases. *The American Journal of Surgery*, 142(4), 490-493.
- [78] Guerrero, M. A. (2010). Cryopreservation of parathyroid glands. *International journal of endocrinology*, 2010.
- [79] McHenry, C. R., Stenger, D. B., & Calandro, N. K. (1997). The effect of cryopreservation on parathyroid cell viability and function. *The American journal of surgery*, 174(5), 481-484.
- [80] Cohen, M. S., Dilley, W. G., Wells Jr, S. A., Moley, J. F., Doherty, G. M., Sicard, G. A., ... & Lairmore, T. C. (2005). Long-term functionality of cryopreserved parathyroid autografts: a 13-year prospective analysis. *Surgery*, 138(6), 1033-1041.
- [81] Saxe, A. W., Spiegel, A. M., Marx, S. J., & Brennan, M. F. (1982). Deferred parathyroid autografts with cryopreserved tissue after reoperative parathyroid surgery. *Archives of Surgery*, 117(5), 538-543.
- [82] Wozniwicz, B., Migaj, M., Giera, B., Prokurat, A., Tolloczko, T., Sawicki, A., ... & Kossakowska, A. E. (1996). Cell culture preparation of human parathyroid cells for allotransplantation without immunosuppression. *Cell Transplantation*, 5(5), 16.
- [83] Tolllloczko, T., Sawicki, A., Woźniewicz, B., Nawrot, I., Górski, A., Migaj, M., & Zawitkowska, T. (1995). Allotransplantation of the parathyroid in patients without immunosuppression. *Polski tygodnik lekarski (Warsaw, Poland: 1960)*, 50(40-44), 10-1.
- [84] Nawrot, I., Wozniwicz, B., Tolloczko, T., Sawicki, A., Górski, A., Chudzinski, W., ... & Zawitkowska, T. (2007). Allotransplantation of cultured parathyroid progenitor cells without immunosuppression: clinical results. *Transplantation*, 83(6), 734-740.
- [85] Cabané, P., Gac, P., Amat, J., Pineda, P., Rossi, R., Caviedes, R., & Caviedes, P. (2009, November). Allotransplant of microencapsulated parathyroid tissue in severe postsurgical hypoparathyroidism: a case report. In *Transplantation proceedings* (Vol. 41, No. 9, pp. 3879-3883). Elsevier.

- [86] Yücesan, E., Başoğlu, H., Göncü, B., Kandaş, N. Ö., Ersoy, Y. E., Akbaş, F., & Ayşan, E. (2017). Mikroenkapsüle edilen paratiroid hücrelerinin in-vitro optimizasyonu. *Dicle Tıp Dergisi*, 44(4), 373-380.
- [87] Koç, M., Sakin, M., & KAYMAK-ERTEKİN, F. (2010). Mikroenkapsülasyon ve Gıda Teknolojisinde Kullanımı. *Pamukkale University Journal of Engineering Sciences*, 16(1).
- [88] Luzzi, L. A. (1970). Microencapsulation. *Journal of pharmaceutical sciences*, 59(10), 1367-1376.
- [89] Gharsallaoui, A., Roudaut, G., Chambin, O., Voilley, A., & Saurel, R. (2007). Applications of spray-drying in microencapsulation of food ingredients: An overview. *Food research international*, 40(9), 1107-1121.
- [90] Silva, P. T. D., Fries, L. L. M., Menezes, C. R. D., Holkem, A. T., Schwan, C. L., Wiggmann, É. F., ... & Silva, C. D. B. D. (2014). Microencapsulation: concepts, mechanisms, methods and some applications in food technology. *Ciência Rural*, 44(7), 1304-1311.
- [91] Al-kasmi, B., Alsirawan, M. B., Bashimam, M., & El-zein, H. (2017). Mechanical microencapsulation: The best technique in taste masking for the manufacturing scale-Effect of polymer encapsulation on drug targeting. *Journal of Controlled Release*, 260, 134-141.
- [92] Ashimova, A. N., Yegorov, S., Negmetzhanov, B., & Hortelano, G. (2019). Cell Encapsulation Within Alginate Microcapsules: Immunological Challenges and Outlook. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7, 380.
- [93] Gasperini, L., Mano, J. F., & Reis, R. L. (2014). Natural polymers for the microencapsulation of cells. *Journal of the Royal Society Interface*, 11(100), 20140817.
- [94] Krishnan, R., Alexander, M., Robles, L., Foster 3rd, C. E., & Lakey, J. R. (2014). Islet and stem cell encapsulation for clinical transplantation. *The review of diabetic studies: RDS*, 11(1), 84.
- [95] Larsen, B. E., Bjørnstad, J., Pettersen, E. O., Tønnesen, H. H., & Melvik, J. E. (2015). Rheological characterization of an injectable alginate gel system. *BMC biotechnology*, 15(1), 29.
- [96] Paredes-Juarez, G. A., De Haan, B. J., Faas, M. M., & De Vos, P. (2014). A technology platform to test the efficacy of purification of alginate. *Materials*, 7(3), 2087-2103.
- [97] Mahou, R., Meier, R. P., Bühler, L. H., & Wandrey, C. (2014). Alginate-poly (ethylene glycol) hybrid microspheres for primary cell microencapsulation. *Materials*, 7(1), 275-286.
- [98] Pandolfi, V., Pereira, U., Dufresne, M., & Legallais, C. (2017). Alginate-based cell microencapsulation for tissue engineering and regenerative medicine. *Current pharmaceutical design*, 23(26), 3833-3844.
- [99] Axelrod, Y. K., & Diringer, M. N. (2008). Temperature management in acute neurologic disorders. *Neurologic clinics*, 26(2), 585-603.
- [100] Gomez, C. R. (2014). Disorders of body temperature. In *Handbook of clinical neurology* (Vol. 120, pp. 947-957). Elsevier.
- [101] Gisolfi, C. V., & Wenger, C. B. (1984). Temperature regulation during exercise: old concepts, new ideas. *Exercise and sport sciences reviews*, 12, 339-372.

- [102] **Kurz, A.** (2008). Physiology of thermoregulation. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 22(4), 627-644.
- [103] **Landon, C. D., Park, J. Y., Needham, D., & Dewhirst, M. W.** (2011). Nanoscale drug delivery and hyperthermia: the materials design and preclinical and clinical testing of low temperature-sensitive liposomes used in combination with mild hyperthermia in the treatment of local cancer. *The open nanomedicine journal*, 3, 38.
- [104] **Abramowicz, M.** (2003). Teriparatide (Forteo) for osteoporosis. *Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, 45(1149), 9-9.
- [105] **Vaithilingam, V., & Tuch, B. E.** (2011). Islet transplantation and encapsulation: an update on recent developments. *The review of diabetic studies: RDS*, 8(1), 51.
- [106] **Brown, W. H.** (1911). I. Parathyroid implantation in the treatment of tetania parathyreopriva. *Annals of surgery*, 53(3), 305.
- [107] **Groth, C., Hammond, W., Iwatsuki, S., Popovtzer, M., Cascardo, S., Halgrimson, C., & Starzl, T.** (1973). Survival of a homologous parathyroid implant in an immunosuppressed patient. *The Lancet*, 301(7812), 1082-1085.
- [108] **Sollinger, H. W., Mack, E., Cook, K., & Belzer, F. O.** (1983). Allotransplantation of human parathyroid tissue without immunosuppression. *Transplantation*, 36(6), 599-602.
- [109] **Paredes Juárez, G. A., Spasojevic, M., Faas, M. M., & de Vos, P.** (2014). Immunological and technical considerations in application of alginate-based microencapsulation systems. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 2, 26.
- [110] **Hasse, C., & Klock, G.** (1997). Parathyroid allotransplantation without immunosuppression. *The Lancet*, 350(9087), 1296-1297.

ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Burcu ÖZDEMİR GÜREL
Doğum Tarihi ve Yeri :
E-posta :

ÖĞRENİM DURUMU

Lisans : Giresun Üniversitesi/ Biyoloji (2008-2012)

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER

2015 (Ocak-Haziran) Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi- Biyolog

2015-2019 : Bezmialem Vakıf Üniversitesi Biyolog

ULUSLAR ARASI YAYINLAR

1. Biopreserv Biobank. 2018 Aug 16(4):278-284. *A New Transport Solution for Parathyroid Allotransplantation: Effects on Cell Viability and Calcium-Sensing Receptors*. Goncu B., Yucesan E., **Ozdemir B.**, Basoglu H., Kandas N.O., Akbas F., Aysan E.
2. Immunobiology 2019 Jul;224(4):485-489. *Importance of HLA typing, PRA and DSA tests for successful parathyroid allotransplantation*. Yucesan E., Goncu B., **Ozdemir B.**, Idiz O., Ersoy Y., Aysan E.

PROJELER

1. 2018 “*Pichia pastoris* Mayasında Rekombinant İnsan Parathormonunun Üretim Veriminin Arttırılması ve Saflaştırılmasında İnteinlerin Kullanımı” Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Projesi (Yardımcı Araştırmacı, Proje no: 4.2018/9)
2. 2018 "İntravenöz Yolla Paratiroid Allotransplantasyonu" Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Projesi, (Yardımcı Araştırmacı, Proje no: 2.2018/7)
3. 2018 “Soğuk İskemi Süresince Uygulanan UW ve BAVU Solüsyonunun Paratiroid Hücre Canlılığı, PTH Üretimi ve Kalsiyum *Sensing* Reseptör Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması” Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Projesi, (Yardımcı Araştırmacı, Proje no: 2.2018/3)
4. 2016 “Pure Alginat ile Oluşturulan Mikroenkapsülasyon ile İntraabdominal Yolla Paratiroid Hücre Nakli: Kalıcı Hipoparatiroidinin Tedavisinde Yeni Bir Teknik” Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Projesi (Yardımcı Araştırmacı, Proje no: 9.2016/1)

ULUSLARARASI SÖZEL BİLDİRİLER

1. A Comparative Study of Parathyroid Transport Solution and University of Wisconsin Solution: Effect on Calcium-Sensing Receptor And Vitamin-D Receptor During Cold Ischemia in Parathyroid Tissue. 19th Congress of the European Society for Organ Transplantation. Copenhagen-Denmark (15-18 Sep 2019)

ULUSAL SÖZEL BİLDİRİLER

1. Kriyopreserve Edilen Paratiroid Hücrelerinin Ototransplantasyonu. 17. Medikal Cerrahi Endokrinolojisi Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. Antalya, Türkiye (1-4 Kasım 2018)
2. Paratiroid Allo Naklinde İmmünolojik Değerlendirme Testlerinin Önemi Var Mı? Transplantasyon '18. Türkiye Organ Nakli Kuruluşları Koordinasyon Derneği XII. Kongresi, Trabzon, Türkiye (18-21 Ekim 2018)
3. Bezmialem Taşıma Solüsyonu'nun Soğuk İskemi Süresince Verimliliğinin Paratiroid Hücreleri İncelenerek Belirlenmesi. 19. Uluslararası Katılımlı Ulusal Biyoteknoloji Kongresi, Eskişehir, Türkiye (1-3 Aralık 2017)

POSTER BİLDİRİLER

1. B. Goncu, N. Kandas, S. Atasoy, **B. Ozdemir**, E. Yucesan, H. Basoglu, F. Akbas, E. Aysan. *HLA class II protein and mRNA expression profiles in cultured parathyroid tissues*. European Human Genetics Conference, European Society of Human Genetics (ESHG), Milan, Italy, (16-19 June 2018)
2. Beyza Goncu, **Burcu Ozdemir**, Harun Basoglu, Nur Ozten Kandas, Fahri Akbas, Cemile Kesgin Toka, Emrah Yucesan, Rumeyza Kazancioglu, Erhan Aysan. *New Transport Solution For Parathyroid Allotransplantation*. Congress of the European Society for Organ Transplantation (ESOT), 18th Annual Meeting, Barcelona, Spain (24-27 September 2017)
3. Beyza Goncu, Cemile K. Toka, **Burcu Ozdemir**, Yunus Tasci, Emrah Yucesan, Rumeyza Kazancioglu, Erhan Aysan. *Parathyroid Allotransplantation From Cadaveric Donor: Case Study*. Congress of the European Society for Organ Transplantation (ESOT), 18th Annual Meeting, Barcelona, Spain (24-27 September 2017)

SERTİFİKALAR

1. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası (2016), Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
2. C Sınıfı İş Güvenli Uzmanı Sertifikası (2013), T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı