



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**OPERE PRİMER HİPERPARATİROİDİ
HASTALARINDA PASİEKA YAŞAM KALİTESİ
ANKETİNİN SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kamil ÖZTÜRK

Antalya, 2025



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**OPERE PRİMER HİPERPARATİROİDİ
HASTALARINDA PASİEKA YAŞAM KALİTESİ
ANKETİNİN SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kamil ÖZTÜRK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Cumhur ARICI

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim süresince bana çok değerli fırsatları tanıyan ve üzerimizde sonsuz emeği olan tüm hocalarıma, Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Cumhuriyet ARICI'ya,

Pozitif enerjisi, güçlü kişiliği ve değerli mentorluğu ile yolumuza ışık tutan çok kıymetli hocam Prof. Dr. Özgür DANDİN'e

Tez sürecinde ve her daim yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Hasan ÇALIŞ'a,

Kendi asistanlık sürecinde ve sonrasında da hep yanımda olan, kliniğimizin abisi Dr. Öğr. Gör. Anıl ÖZEN'e,

Her daim yolumu aydınlatan, desteğini hiç esirgemeyen, sahip olduğum en büyük zenginliğim olan çok değerli anne ve babam Hediye ÖZTÜRK ve Necati ÖZTÜRK'e,

Ablam olmasından hep gurur duyduğum örnek bir insan ve hoca olan canım ablam Dr. Öğr. Üyesi Gülşen ÖZTÜRK ÖRMECİ'ye,

Aynı alanda uzmanlık yapmaktan onur duyduğum, sürekli fikir alışverişi yaptığım kıymetli abim ve eniştem Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÖRMECİ'ye,

Neşesi ve tatlılığı ile bana en güzel dayılık hissini yaşatan canım yeğenim Ayşe Gülce ÖRMECİ'ye,

Asistanlığım süresince gece ve gündüz verdikleri katkı ve yardımlardan dolayı tüm hemşire ve personellere,

Birlikte yardımlaşma ve dayanışma içinde çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Son olarak, hayatımı güzelleştiren, her zaman yanımda olan, varlığı ile yaşama sevincim, hayat neşem olan her şeyden çok sevdiğim eşim Alime Ahsen ÖZTÜRK'e

Sonsuz sevgi ve saygılarımla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Tablolar Dizini.....	viii
Şekiller Dizini.....	ix
Grafikler Dizini.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Paratiroid Bezinin Anatomisi	3
2.3. Paratiroid Bezinin Embriyolojisi	4
2.4. Paratiroid Bezinin Histolojik Yapısı	5
2.4.1. Paratiroid Bezinin Makroskopik Yapısı.....	6
2.4.2. Paratiroid Bezinin Mikroskopik Yapısı	7
2.5. Paratiroid Bezinin Fizyolojisi	8
2.5.1. Parathormon Fizyolojik Kontrolü	8
2.5.1.1. Ekstrasellüler Kalsiyum Metabolizması	8
2.5.1.2. Magnezyum Metabolizması	9
2.5.1.3. D Vitamini Metabolizması	9
2.5.2. Parathormonun Etkileri	10
2.5.2.1. Parathormonun Kemik Üzerine Etkisi	10
2.5.2.2. Parathormonun Böbrek Üzerine Etkisi	11
2.5.2.3. Parathormonun Bağırsak Üzerine Etkisi	11
2.5.2.4. Parathormonun Diğer Etkileri	12
2.6. Parathormon Fizyopatolojisi	12
2.7. Parathormonun Ölçüm Metodları	13
2.8. Paratiroid Bezi Hastalıkları	13
2.8.1. Primer Hiperparatiroidi Patofizyolojisi	14
2.8.1.1. Etyopatogenez	14
2.8.1.2. Klinik Bulgular	17

2.8.1.2.1. Renal bulgular.....	17
2.8.1.2.2. İskelet bulguları	18
2.8.1.2.3. Gastrointestinal sistem bulguları	18
2.8.1.2.4. Nöromusküler bulgular	18
2.8.1.2.5. Psikiyatrik bulgular	19
2.8.1.3. Laboratuvar ve Radyoloji Bulguları	19
2.8.1.4. Primer Hiperparatiroidide Tanı	20
2.8.1.5. Primer Hiperparatiroidide Ayırıcı Tanı	21
2.8.2. Sekonder Hiperparatiroidizm	21
2.8.3. Tersiyer Hiperparatiroidizm	22
2.8.4. Hipoparatiroidi ve Etiyolojisi	23
2.9. Paratiroid Bezlerinin Preoperatif Lokalizasyonu	23
2.9.1. Non-İnvaziv Yöntemler	24
2.9.1.1. Ultrasonografi	24
2.9.1.2. 4 Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi	25
2.9.1.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme	26
2.9.1.4. Radyoizotop Görüntüleme Teknikleri	26
2.9.1.4.1. Teknesyum-99m MİBİ ile paratiroid sintigrafisi.....	27
2.9.1.5. Single-Photon Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi	29
2.9.1.6. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)	30
2.9.2. İnvaziv Yöntemler	30
2.9.2.1. Parathormon Selektif Venöz Kateterizasyonu	30
2.9.2.2. İntraoperatif Hızlı Parathormon Tayini	30
2.9.2.3. İntraoperatif Ultrasonografi	31
2.9.2.4. İntraoperatif Gama Prob Kullanımı.....	31
2.10. Paratiroid Hastalıklarının Tedavisi	32
2.10.1. Medikal Tedavi	32
2.10.2. Cerrahi Tedavi	34
2.10.3. Cerrahi Girişim ve Amaç	35
2.11. Yeni Tedavi Yaklaşımları	36
2.12. Cerrahi Komplikasyonları ve Postoperatif İzlem	36
2.13. Pasieka Yaşam Kalitesi Değerlendirme Anketi.....	37

3. GEREÇ VE YÖNTEM	40
3.1. Hastalar	41
3.2. İstatistiksel Analiz	43
4. BULGULAR	44
4.1. Demografik ve Laboratuvar Bulguları	44
4.2. Histopatolojik Gruplandırma	49
4.3. Cerrahi Lokalizasyona Göre Gruplandırma	49
4.4. Sintigrafi ve USG Sonuçlarının Doğrulukları	50
4.5. Pasieka Yaşam Kalitesi Anketi ve Değerlendirme Sonuçları.....	50
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇLAR.....	72
7. ÖZET.....	73
8. ABSTRACT.....	76
9. KAYNAKLAR.....	79
10. EKLER.....	97
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Onayı.....	97

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

4D-BT	Dört Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi
ALP	Alkalen Fosfataz
ANOVA	Tek Yönlü Varyans Analizi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Ca⁺⁺	Kalsiyum
CaSR	Kalsiyum Algılayıcı Reseptör
DEXA	Dual X Ray Absorbsiyometri
DNA	Deoksiribonükleik Asit
eGFR	Tahmini Glomerül Filtrasyon Oranı
EMG	Elektromiyografi
FDG	Floro-Deoksi-Glukoz
FHH	Ailesel Hipokalsiürik Hiperkalsemi
GİS	Gastrointestinal Sistem
IBM SPSS	International Business Machines Statistical Package for the Social Sciences
ICMA	Two-site Immunochemiluminescent Assey
ILP	Interstitial Lazer Fotokoagülasyon
IQR	Inter Quantile Range
IRMA	Immunoradiometric Assey
İİAB	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğu
MDR-1	Multidrug Resistance Gene-1
MEN	Multiple Endokrin Neoplazi
Mg	Magnezyum
MİBİ	Methoxyisobutyl Isonitrile

MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NIH	National Institutes of Health
NPT2a	Sodyum-Fosfat Kotransporter 2a Reseptörü
P	Fosfor
PAS	Parathyroidectomy Assessment of Symptoms
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
pH	potansiyel Hidrojen Değeri
PHPT	Primer Hiperparatiroidi
Pi	Fosfat
PRAD-1	Previously D11S287 Geni
PTH	Paratiroid Hormon
PTHrP	Paratiroid Hormonu ile İlişkili Peptid
QPTH	Hızlı Parathormon
RIA	Radioimmunassay
SF-36	36 Maddelik Kısa Form Anketi
SHPT	Sekonder Hiperparatiroidi
SPECT	Single-Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
Tc-99m	Çift Fazlı Teknesyum Sestamibi
TI-201	Talyum-201
USG	Ultrasonografi
VAS	Görsel Analog Skala

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Paratiroid adenomu ve hiperplazisinin ayırıcı özellikleri	15
2.2. Primer hiperparatiroidide biyokimyasal bulgular	20
2.3. Hiperkalsemi nedenleri	21
2.4. Paratiroid görüntülemesinde kullanılan farklı yöntemlerin duyarlılık oranları	24
2.5. Teknesyum-99m MİBİ duyarlılığının paratiroid adenom sayısı ile değişimi	27
2.6. Asemptomatik PHPT'li hastalarda medikal tedavi ile izleme kriterleri	32
2.7. Paratiroidektomi uygulanmayan primer hiperparatiroidi olgularında izlem rehberlerinin kıyaslanması	33
3.1. Çalışmaya katılan hastalar	41
3.2. Cerrahi prosedür gerekçeleri	42
4.1. Yaş grupları dağılımı	44
4.2. PHPT+ Diğer cerrahi endikasyonlar	45
4.3. Bethesda kategorisi	46
4.4. Eşlik eden komorbiditeler	46
4.5. Nefrolitiazis	47
4.6. DEXA T ve Z skorları	47
4.7. Preoperatif ve postoperatif 6. ay kontrol biyokimya sonuçları	49
4.8. Sintigrafi bulguları	50
4.9. Preop kadın ve erkek semptom puanları	58
4.10. Postoperatif 12. ay kadın ve erkek semptom puanları	59
4.11. Tek ve multigland adenomu olan hastaların preoperatif semptomatik karşılaştırılması	60

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Paratiroid bezlerinin normal anatomik yerleşimi	4
2.2. Paratiroid bezlerinin embriyolojik göçü	5



GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Kemik Ağrısı 1 yıllık takip sonuçları	51
4.2. Çabuk Yorulma 1 yıllık takip sonuçları	51
4.3. Ruh Hali Değişikliği 1 yıllık takip sonuçları	52
4.4. Depresyon Hissi 1 yıllık takip sonuçları	52
4.5. Karın Ağrısı 1 yıllık takip sonuçları	53
4.6. Halsizlik Hissi 1 yıllık takip sonuçları	53
4.7. Sinirlilik Hissi 1 yıllık takip sonuçları	54
4.8. Eklem Ağrısı 1 yıllık takip sonuçları	54
4.9. Unutkanlık Hissi 1 yıllık takip sonuçları	55
4.10. Oturduğu Yerden ve Arabadan Kalkmakta Zorlanma 1 yıllık takip sonuçları	55
4.11. Baş Ağrısı 1 yıllık takip sonuçları	56
4.12. Ciltte Kaşıntı 1 yıllık takip sonuçları	56
4.13. Susama Hissi 1 yıllık takip sonuçları	57
4.14. 13 semptomun 1 yıllık takip sonuçları	57
4.15. Cinsiyete göre preoperatif ve 12. aydaki Pasieka skorları	59
4.16. Tek ve multigland adenomların 1. ay semptom iyileşme yüzdeleri	61
4.17. Tüm semptomların 1 yıllık takibi	62
4.18. Semptomatik iyileşme	63
4.19. Preop ve 12. ay semptomatik iyileşme	64
5.1. Bir yıl sonunda iyileşme yüzdesi	70

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hiperkalseminin en yaygın nedenlerinden biri olan primer hiperparatiroidizm (PHPT), paratiroid hormonun (PTH) aşırı salgılanması sonucu meydana gelen mineral metabolizması hastalığıdır (1,2). En yaygın olarak PTH yüksekliğine sıklıkla kalsiyum (Ca^{+2}) yüksekliği eşlik edebildiği gibi PTH yüksek iken Ca^{+2} normalde olabilir. Bu duruma normokalsemik primer hiperparatiroidi denilir. Hastalık özellikle kadınları etkilemekle birlikte kadın erkek oranı yaklaşık 3-4/1 olarak kabul edilir (3,4). PHPT'nin en sık nedeni (%80-85) tek, benign paratiroid adenomudur. Paratiroid bezinin dördünde hiperplazisinin baskın form olduğu multiglandüler hastalık tüm vakaların yaklaşık %15-20'sinde görülür. Paratiroid karsinomu ise çok nadir görülen bir durum olup tüm PHPT vakalarının %1'inden azını oluşturur (5,6). PHPT'nin klinik belirtileri çok çeşitli şekillerde ortaya çıkabildiği gibi, PHPT asıl neden kronik aşırı PTH hormonu salgılanması ve/veya hedef organları etkileyen hiperkalsemi etkileri nedeniyle ortaya çıkar (7,8). Kemik ve böbrekte hastalığın tipik belirti ve bulguları meydana gelir. Bunun yanında atipik belirtileri ise kardiyovasküler, metabolik ve bilişsel bozukluklar; nöropsikiyatrik, nöromusküler, romatolojik, gastrointestinal semptomlar ve bulgulardır (8,9). Serum kalsiyum (Ca^{+2}) ölçümünün artık rutin laboratuvar tetkiklerinde yer alması ve daha yaygın kullanılması nedeniyle günümüzde PHPT hastalarının büyük bir kısmı hafif semptomatik veya asemptomatik durumdayken tanı alabilmektedir. Yaygın bir hastalık haline gelen PHPT'nin tanı ve tedavisi endokrinoloji, nükleer tıp, radyoloji, genel cerrahi ve patoloji bölümlerinin dahil olduğu multidisipliner bir yaklaşımla sağlanmaktadır. Ameliyat sonrası persistan ve rekürren hiperkalsemi ile daha az karşılaşılması için hiperfonksiyone odağın görüntüleme yöntemleri ile doğru saptanması ve operasyonu gerçekleştiren cerrahi ekibin özellikle endokrin cerrahisinde deneyimli olması çok önemlidir. Bahsi geçen bu nedenlerle tanı yaklaşımları ve tedavi sonuçları merkezler arasında farklılık gösterebilmektedir. Özellikle preoperatif görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ve cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler sayesinde günümüzde minimal invaziv cerrahi yöntemlere yönelim giderek artmaktadır.

Geniş bir zaman aralığını kapsayan bu retrospektif çalışmada Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi kliniğinde ameliyat edilen primer hiperparatiroidizm tanısı almış 277 hastanın klinik, laboratuvar parametreleri, görüntüleme özelliklerinin dokümantere edilmesi, hastalara uygulanan preoperatif ve postoperatif Pasioka yaşam kalitesi değerlendirme anketi sonuçlarının incelenmesi amaçlanmıştır. Verilerimizin literatür eşliğinde değerlendirilmesinin ameliyat edilen PHPT hastalarının Pasioka yaşam kalitesi değerlendirme anketi ile postoperatif semptomatik iyileşmesinin takibine katkısı olacağını öngörmekteyiz.

Bu araştırma, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde Ocak 2022-Haziran 2024 tarihleri arasında PHPT cerrahisi yapılan hastaların retrospektif olarak taranması ve Haziran 2025 tarihine kadar takip edilmesi ile gerçekleştirilmiştir. Araştırmada, hastaların geçmiş tıbbi kayıtları incelenerek Pasioka yaşam kalitesi anketi sonuçlarının değerlendirilmesi yapılacaktır. Mevcut demografik özellikler ve anket sonuçları ile hastalar değerlendirilip, Pasioka yaşam kalitesi anketinin PHPT tanısı ile ameliyat olan hastaların postoperatif semptomatik iyileşmenin takibinde kullanılmasının anlamlı olup olmayacağı araştırıldı. SF-36 gibi anketler PHPT hastalarını değerlendirmede yetersiz kalmakta olup, Pasioka yaşam kalitesi değerlendirme anketi ile hastaların mevcut hastalığa yönelik daha spesifik bir şekilde değerlendirileceğini umuyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

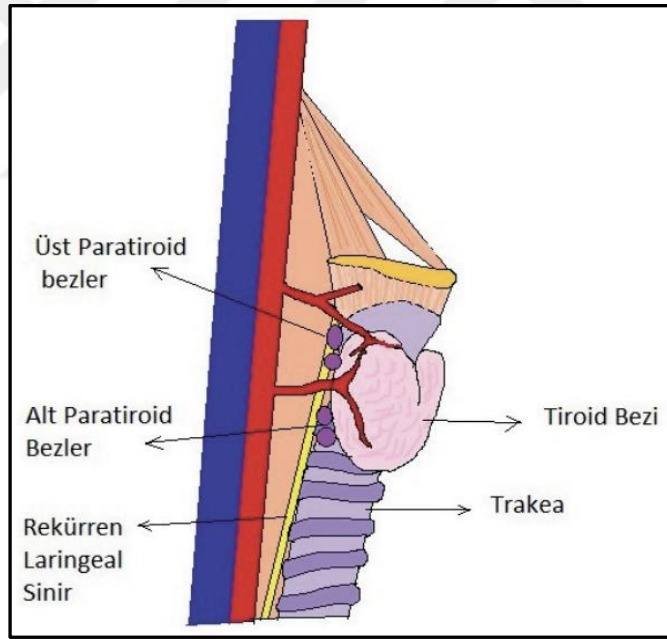
2.1. Tarihçe

Genellikle dört adet olan paratiroid bezleri, insanda son keşfedilen organlardır. 1880’de İsveçli tıp öğrencisi Ivor Sandstrom ilk defa insanda, henüz fonksiyonları bilinmemesine rağmen genel anatomik özellikleriyle bu bezleri tanımlamış ve bu bezlere “glandulae parathyroidea” adını vermiştir (10). 1891 yılında Fransız Fizyolog Eugene Gley, köpeklerde selektif paratiroidektomi uygulandıktan sonra paratiroid bezlerin yok olmasının ölümcül olan tetanilere neden olduğunu ve bu durumdan korunmak için de bu bezlerin çıkarılmaması gerektiğini göstermiştir (11). Elindeki tüm bu verilere rağmen çalışmaları paratiroid bezleri ile kalsiyum homeostazı arasındaki ilişkiyi tanımlayamamıştır (11). 1906 yılında Viyanalı patolog Jacob Erdheim, osteomalazili üç hastada kompensatuvar olduğu sonucuna vardığı normale göre büyümüş paratiroid bezlerini bulmuştur. Daha sonra ise Erdheim paratiroidektomi yapılan sıçanların kesici dişlerindeki dekalsifikasyonu göstererek paratiroid bezleri ile kalsiyum metabolizması arasındaki ilişkiyi kanıtlamıştır (11). Kalsiyumu ölçebilmek ancak 1909 yılından itibaren mümkün hale gelmiştir (12). Parathormon ilk ölçüm yöntemi 1963 yılında Solomon Berson ve Rosalyn Yalow tarafından bulunmuş ve klinik kullanıma kazandırılmıştır (13). Tarihte ilk başarılı paratiroidektomi operasyonu 1925’de osteitis fibroza sistikaya sekonder şiddetli kemik ağrıları olan 38 yaşındaki bir erkek hastaya Avusturya’dan Felix Mandl tarafından yapılmıştır (14). İlk ameliyat başarılı olmuştu ve hastanın şiddetli semptomları operasyondan sonra hızlı bir şekilde düzelmiştir. İlk paratiroidektomiden bu yana uygun hastalarda bilateral boyun eksplorasyonu yerini minimal invaziv odaklı paratiroidektomi operasyonlarına bırakmaya başlamıştır.

2.2. Paratiroid Bezinin Anatomisi

Bir paratiroid bezi ortalama 5x3x1 mm boyutlarında olup, bir bezin ağırlığı genellikle 10-80 mg, ortalama olarak 35-40 mg’dır (15). Az sayıda varyasyon bulunmakla birlikte insanlar da genellikle 4 paratiroid bezi vardır. Bezlerin genelde

ikisi altta, diğer ikisi de üstte bulunmaktadır. Alt bezler genelde üst bezlere göre daha büyüktür (16). Alt paratiroidler genelde, inferior tiroid arterin altında ve rekürren larengeal sinirin anteromedialinde iken; üst paratiroidler, bu sinirin posterolateralinde bulunmaktadır (Şekil 2.1) (17). Paratiroid bezlerinin beslenmesi çoğunlukla ana tiroid arterlerden gelen terminal bir dal aracılığıyla olmaktadır. Alt paratiroid bezlerinin beslenmesi %90 oranında inferior tiroid arter, %10 oranında süperior tiroid arterden gerçekleşir (18). Üst paratiroidlerin beslenmesi %80'i inferior tiroid arter, %15'i süperior tiroid arter dalı veya %5 oranında bu iki arterden oluşan anastomozlardan gerçekleşir. Paratiroidlerin venöz drenajı ise tiroid kapsülündeki venöz ağ ve/veya tiroid bezinin ana venleri sayesinde sağlanır (17). Paratiroid bezinin lenf sıvısı ise bezin kendine ait lenfatikleri ve paratrakeal lenf nodülleri yoluyla internal juguler lenf zincirine buradan da duktus torasikus'a dökülür (19).

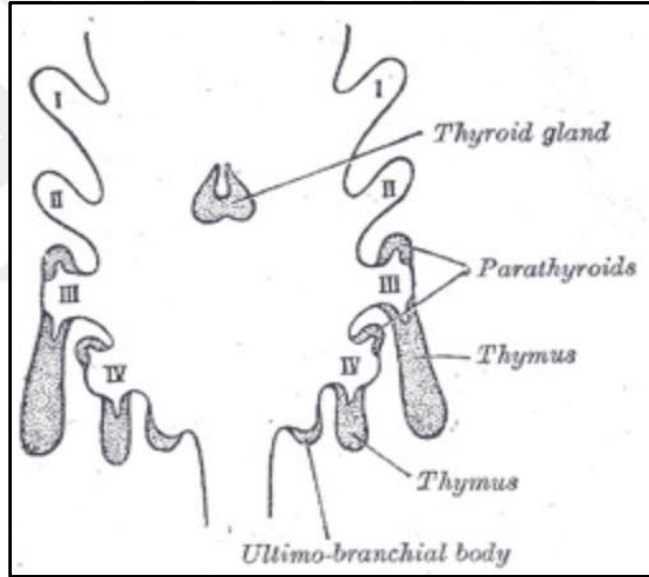


Şekil 2.1. Paratiroid bezlerinin normal anatomik yerleşimi (20)

2.3. Paratiroid Bezinin Embriyolojisi

Paratiroid bezleri kökeni endodermdir. Gebeliğin 5-14. haftalarında embriyolojik hayatta 3. ve 4. brankiyal keseden gelişirler. Üst paratiroid bezleri 4. brankiyal keseden, parafoliküler C hücreleri ile birlikte gelişir ve göç esnasında

tiroidin medyan lobuna doğru yer değiştirirler. Bu nedenle üst paratiroid bezi genellikle tiroid bezi ile birlikte bulunur, çok nadir olmakla birlikte de tiroid parankimi içerisine yerleşebilir. Alt paratiroid bezleri ise timus ile birlikte 3. brankiyal keseden köken gelişir. Timusla birlikte kaudal migrasyona uğrarlar. Bu migrasyonda timus ile beraber aşağıya seyri esnasında boyun alt kısmında timustan ayrılır ve tiroid alt kutbunun yakınında yer alırlar (21). Bazen bu iniş gerçekleşemeyebilir ve alt paratiroid bezleri üst paratiroid bezleri gibi boynun daha üst bölgelerine yerleşebilirler. Bazen de alt paratiroid bezleri inişe devam ederek mediastinum içinde yer alabilirler (22). İşte bu embriyolojik gelişimden dolayı paratiroid bezleri mandibular açı seviyesinden mediastene kadar çok geniş bir alanda bulunabilmektedir (Şekil 2.2) (17,23).



Şekil 2.2. Paratiroid bezlerinin embriyolojik göçü (kaynak 22’den alınmıştır)

2.4. Paratiroid Bezinin Histolojik Yapısı

Paratiroid bezlerinin rengi, kırmızımsı kahverengiden başlayıp sarımsı kahverengiye kadar değişik renklerde görülebilir. Bu renk değişikliğinin nedenleri ise içerdikleri yağ dokusu miktarı, oksifilik hücrelerin sayısı ve kanlanmasıyla kaynaklanmaktadır. Paratiroid bezini oluşturan hücreler, esas hücreler, oksifil hücreler, waterclear hücreleri, fibrovasküler stroma ve yağ dokusundan oluşur. Paratiroid bezi lobüllere ayıran ince fibröz bir kapsül ile çevrilidir. Preadolesan

dönemde paratiroid bezlerinin çoğunluğunu, paratiroid hormonu üreten esas hücreler tarafından oluşturulur (24). Esas hücreler merkezi yerleşmiş yuvarlak ve büyük bir çekirdeğe sahip, 6-8 mikron çapında ve sitoplazma hacmi küçük poligonal hücrelerdir. Paratiroid bezinin başlıca sekretuar hücreleri esas hücrelerdir. Parathormon içeren selektif granülleri bulunmaktadır (25). Oksifil hücreler ise, paratiroid bezinde fonksiyonel stres ve yaşın ilerlemesi ile birlikte ortaya çıkar. Oksifil hücreler 12-20 mikron çapında, esas hücrelerden daha büyük ve sitoplazmasında yoğun mitokondriyal içerik nedeniyle daha eozinofiliktir (26). Bu hücrelerin kökeni paratiroid bezindeki esas hücrelerdir, puberteye kadar görülmez, puberteden sonra ortaya çıkar ve yaşın ilerlemesi ile beraber çoğalıp sayıları artar (27). Fonksiyonları henüz tam olarak bilinmeyen oksifil hücreleri, PTH salgılar bunun yanında kalsitriol ve paratiroid hormonu ile ilişkili peptid (PTHrP) gibi otokrin / parakrin faktörleri salgılama yeteneğine de sahiptir (26). Waterclear hücreleri de yine esas hücrelerden köken alır, sitoplazmaları çok geniş ve şeffaftır. Sağlıklı bir yetişkinin paratiroid bezlerinde nadiren görülürler. Waterclear hücrelerinin paratiroid bezi hiperplazisi ve paratiroid adenom oluşumu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (28,29).

2.4.1. Paratiroid Bezinin Makroskopik Yapısı

Renk olarak kırmızımsı kahverenginden sarımsı kahverengiye kadar değişik renklerde olabilirler. Bazen sadece renk farkı ile bile tiroid dokusundan ayırt edilebilmek mümkündür. Renk değişikliğinin bu şekilde olmasının sebebi içerdikleri yağ dokusu miktarına, oksifilik hücrelerin sayısına ve kanlanmasına bağlıdır. Paratiroidler yumuşak, şekil alabilir ve kıvrılabilir şekildedir. Bu nedenle komşu dokunun şeklini kolayca alabilir. Bu özelliği sayesinde sert ve elastik yapıda olan tiroid nodülleri ve lenf bezlerinden ayrılmasına yardımcı olur. Tüm bu farklılıklara rağmen paratiroid bezleri makroskopik olarak her zaman çevre dokulardan ayırt edilemeyebilir. Genellikle oval şekilli olmakla birlikte, tiroid üst pol arkasında subkapsüler pozisyonda bulunduğu düzleşmiş yaprak gibi; krikotiroid köşede veya timik uzantıda yerleştğinde oval, yuvarlak veya damla şeklinde de olabilir.

2.4.2. Paratiroid Bezinin Mikroskobik Yapısı

Paratiroid bezinin histolojik yapısını epitelyal parankim hücreleri, fibrovasküler stroma ve yağ dokusu meydana getirir. Normalde sağlıklı bir erişkinin paratiroid bezinde mitoz görülmez. Esas hücrelerin sitoplazmaları eozinofilikten amfolik'e doğru görünüm sergilemektedir ve değişik miktarlarda nötral lipid içerdikleri için her hücrede 2 veya 3 adet sudanofilik yağ damlacıkları şeklinde bir görünüme sahiptirler. Pubertede itibaren stroma içerisinde yağ hücreleri görülmeye başlar ve genellikle 40 yaşına kadar miktarları artar. Çocuklarda açık pembe renkli olan bezler, yaş ilerledikçe yağ miktarındaki artış nedeniyle koyulaşırlar. Meydana gelen bu değişim nedeniyle paratiroid bezleri yağ doku, tiroid dokusu ve lenf bezleri ile karıştırılabilmektedir. Hiperparatiroidi de stromal yağ büyük oranda azalır veya tamamen kaybolur, buna karşın normal bezde yağ doku artar (30,31).

Paratiroid bezinin parankimal hücreleri şunlardır:

Esas hücreler (chief cell): Paratiroid bezinde hayat boyunca mevcut olan, asıl sekretuar hücreleridir. Puberteye kadar bezin tamamı bu hücrelerden meydana gelir. Sitoplazmalarında glikojen ve salgı granülleri içerirler. PTH salgılayan hücrelerdir.

Oksifil hücreler: Puberteden sonra ortaya çıkarlar. Yaşın ilerlemesi ile birlikte sayıları artar ve adacıklar meydana getirirler. Sitoplazmalarında bol miktarda mitokondri ve çok az miktarda sekretuar granül bulundurlar.

Berrak hücreler (Waterclear): Çok geniş ve şeffaf sitoplazmalı hücrelerdir. Sağlıklı bir yetişkinin paratiroid bezlerinde nadiren görülürler. Paratiroid hiperplazisi ve adenomlarında görülebilirler.

Transizyonel oksifil hücreler: Esas hücreler ile oksifil hücreler arasında bir görünüme sahiptirler.

Transizyonel berrak hücreler: Esas hücreler ile berrak hücreler arasında bir görünümü vardır. Bugünkü histolojik bulgular ışığında esas hücreler (chief cell) olarak adlandırılan sadece bir temel hücre tipinden oluştuğunu ve tanımlanmış diğer hücrelerin ise bu hücrelerin morfolojik çeşitleri olduğunu düşünülmektedir (32,33).

2.5. Paratiroid Bezinin Fizyolojisi

1939 yılında ilk defa Collip tarafından paratiroid bezlerin aktif ekstresi şeklinde hazırlanan PTH pürifiye edilmiştir (34). PTH yaklaşık 9500 mol ağırlıklı, 84 aminoasitten oluşan düz zincirli polipeptid bir hormondur.

Esas hücrelerde PTH sentezinde ilk kademe, ribozomlarda 115 aminoasitli polipeptid (preproPTH) sentezlenmesidir. Bu yapı endoplazmik retikulumda önce N- terminalinden 25 aminoasitin ayrılmasıyla, 90 aminoasitli proPTH'a, akabinde golgi N- terminalinde 6 aminoasit dizisinin daha enzimlerle ayrılmasıyla 84 aminoasitli PTH'a dönüşmesi sonucunda sentezlenmiş olur. N-terminal aminoasitinin çıkartılması PTH'nın biyolojik aktivitenin %90'dan fazlasının kaybına neden olur; bunun yanında immünolojik aktivitede ise neredeyse hiç değişiklik olmaz. Normalde preproPTH ve proPTH dolaşıma salgılanmazlar. Sentez edilen PTH ya doğrudan doğruya kana salgılanır ya da sitoplazmadaki sekretuar granüllerde depolanır ve ihtiyaç halinde ekzositoz ile hücreden atılır. Depo granüllerinde PTH salgısı azdır ve stimüle edilmiş durumlarda, hormon sentezinde buna paralel bir artış olmazsa, 1-2 saat içinde mevcut depo hormon tükenir. Bu nedenle hücre dışı sıvıda kalsiyum konsantrasyonunun düşmesi sonucunda birkaç saat içinde PTH biyosentezi hızla artar.

PTH metabolizmasında rol oynayan başlıca organlar karaciğer ve böbrektir. Paratiroid bezlerden salgılanan PTH, böbrekte ve karaciğer kupffer hücrelerinde hızlıca metabolize edilir. Hormonun daha ileri metabolizması ise ilk yıkım işlemlerine göre daha yavaş olur. PTH salgılanmasında bir miktar günlük değişim olur. PTH salgısı en yüksek düzeyde gece olmaktadır (32,35). Sabah saatlerinde ise hormon salgısı en düşük seviyeye inmektedir. Hipokalsemi durumunda PTH'nın yıkım metabolizması azalır ve intakt PTH sekrete edilmektedir. Hiperkalsemi durumunda ise çoğunlukla biyolojik inaktif form olan C- terminal fragmanlar sekrete edilmektedir (36,37).

2.5.1. Parathormon Fizyolojik Kontrolü

2.5.1.1. Ekstrasellüler Kalsiyum Metabolizması

PTH salgılanma hızını belirleyen en önemli etken kalsiyum iyonudur. PTH düzeyi ile hipokalsemik durumun etki boyutu ve süresi arasında anlamlı düzeyde

bir ilişki mevcuttur. Paratiroid bezlerinde düşük Ca^{+2} düzeyine başlangıç yanıtı olarak ilk saniyelerde daha önceden oluşmuş depo granüller bekletilen PTH salınır. Eğer hipokalsemik uyarı devam ediyorsa, PTH mRNA miktarında ortalama düzeyde bir artış olur. İnatçı hipokalsemik durumlar günler içinde bezin hücresel replikasyona neden olarak kütlesini arttırır. Bu nedenle uzamış hipokalsemiden dolayı paratiroid hücrelerinde, günler ve haftalar içinde oluşacak proliferasyon ve hipertrofi başlar.

2.5.1.2. Magnezyum Metabolizması

Magnezyum (Mg^{+2}) bir Ca reseptör agonistidir. Bu etkisi düşük potansiyele sahiptir. Mg^{+2} 'deki fizyolojik değişikliklerin PTH salınmasına etkisi genellikle çok azdır. Böbrek yetmezliğinde meydana gelen yüksek Mg^{+2} düzeyleri PTH salınımını inhibe etmektedir. Bununla birlikte kronik Mg^{+2} düşüklüğü olursa paradoks bir hipoparatiroidi tablosu görülebilir (37).

2.5.1.3. D Vitamini Metabolizması

Vitamin D büyük oranda deride ultraviyole ışık etkisi ile 7-dehidrokolesterolden sentezlenir ve daha az oranda da besinlerden sindirim yoluyla vücuda alınır. Vitamin D'nin aktif hale gelmesi için iki ayrı hidroksilasyon basamağından geçmesi gerekmektedir. Birinci hidroksilasyon basamağı 25. karbon üzerinde karaciğerde gerçekleşirken, ikinci hidroksilasyon basamağı ise 1. karbon üzerinde böbreklerde meydana gelir. Hidroksilasyon sonrasında oluşan aktif vitamin formu olan 1,25 dihidroksikolekalsiferol [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$], kalsiyum ve fosforun gastrointestinal kanaldan absorpsiyonunu ve kemikten bu minerallerin resorpsiyonunu uyarır. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, PTH gen transkripsiyonunu yüksek düzeyde baskılayıcı etki gösterir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ve aktif metabolit analoglarının kullanılması ciddi sekonder hiperparatiroidi nedeniyle kontrolü zor olan PTH salgısı aşırı üretimini dramatik olarak baskılayabilmektedir (38).

2.5.2. Parathormonun Etkileri

PTH, plazma kalsiyum (Ca^{+2}) ve fosfat (Pi) hemostazının düzenlenmesinde merkezi bir görevi vardır. Hipokalsemiye yanıt olarak artmış PTH salınımının net etkisi, renal Ca^{+2} 'un reabsorbsiyonunu arttırıp (doğrudan bir etki), Ca^{+2} 'u kemikten mobilize edip (doğrudan bir etki) ve bağırsaktan Ca^{+2} emilimini arttırmaktır (dolaylı bir etki). PTH böbrek üzerinden Ca^{+2} reabsorbsiyonunu arttırıp aynı zamanda Pi reabsorbsiyonunu inhibe eder ve bunun sonucunda fosfatüriye neden olur. PTH aynı zamanda, böbrekten aktif D vitamini olan 1,25-dihidroksivitamin D3 salınımını da arttırabilir (39).

2.5.2.1. Parathormonun Kemik Üzerine Etkisi

PTH bifazik etkisi dolaşımdaki hormonun konsantrasyonuna göre ortaya çıkmaktadır. Düşük seviyelerde anabolik etki gösterirken, yeni organik matriksin oluşmasını, kollajen sentezini, minerallerin depolanmasını, osteoblastların sayısını arttırmaktadır (40).

Bir osteoblastik enzim olan ve aktivitesi kemik formasyonu ile paralellik gösteren alkalen fosfatazın (ALP) plazma düzeyini PTH salınımı arttırır. PTH fizyolojik sınırlarda olduğunda sağlıklı normokalsemik kişilerde hem kemik formasyonunu hem rezorbsiyonunu stimüle etmektedir. Sonuç olarak formasyon ve rezorbsiyon eşit oranlarda oluşmakla birlikte kemik homeostazı sağlanmış olur. PTH sekresyonunun artması halinde kemik dokusunda katabolik, rezorptif aktiviteler baskın olmaktadır. PTH'un kemik üzerindeki etkisi sadece demineralizasyon değil gerçek kemik rezorbsiyonudur. PTH sekresyonu arttırdığı zaman kemik dokuda osteoblastik aktiviteyi de geçici olarak azaltmaktadır. Buna rağmen bir süre sonra kemiğin osteoklastik rezorbsiyonu, osteoblastların sekonder olarak stimülasyonuna neden olur. PTH'un geç etkisi hem osteoblastik hem de osteoklastik aktiviteyi arttırması şeklindedir. Kemik rezorbsiyonu geç dönemde daha çok olur. Uzun süreli hiperparatiroidizm kemikte belirgin absorbsiyonla sonuçlanır ve osteoklastlarla dolu büyük kaviteler meydana gelir. Osteoklastların aktivasyonunun osteositler ve osteoblastlar tarafından bazı endokrin veya parakrin sinyallerle indirekt olarak sağlanması olasıdır. Ayrıca D vitamini yokluğunda ise PTH'un kemik üzerindeki rezorptif etkisi büyük ölçüde gerilemektedir. Hatta

rezorptif etki önlenmektedir. Bu etki olasılıkla, $1,25\text{ (OH)}_2\text{ D}_3$ 'ün hücre membranlarından Ca^{+2} transportunu artırıcı etkisi sonucunda gerçekleşir (41).

2.5.2.2. Parathormonun Böbrek Üzerine Etkisi

Vücudun ihtiyacına göre glomerülden filtre edilen fosforun büyük kısmı renal tübüllerden geri emilir. Geri emilen fosforun büyük çoğunluğu, (%90) proksimal tübülde, endokrin ve metabolik faktörler aracılığıyla NPT2a kotransport sistemi ile olmaktadır. Fosforun çok az bir kısmı distal kıvrımlı tübülde reabsorbe olurken henle kulbundan ise hiç geri emilimi olmaz (42,43). PTH fosfat geri emilimini azaltıcı etkisi, proksimal tübülde NPT2a reseptörlerini azaltıp fosfat emilimini azaltarak idrarla fosfat atılımını arttırmaktır (44). Bu sayede PTH'un renal tübüllerden inorganik fosfatın geri emilimini azaltarak fosfat düzeyini azaltma etkisi kemikten fosfat rezorbsiyonunu arttırmasından çok daha üstündür (45). Glomerüler filtrasyona uğrayan Ca^{+2} %99 oranında tübüllerden geri emilir. Ve filtre edilen Ca^{+2} %1 oranında idrarda atılır. Filtre edilen Ca^{+2} 'un %65'i proksimal tübülde, %25-30'u henle kıvrımından ve %4-9'u da distal tübül ve toplayıcı tübüllerden geri emilir. Ayrıca PTH tarafından kalsiyum reabsorbsiyonunun hormonal regülasyonu henlenin kalın çıkan kolunda ve distal tübülde meydana gelir. Dolayısıyla PTH'nin seviyesindeki azalma, distal tübül ve henle kıvrımında geri emilimi azaltarak Ca^{+2} atılımını arttırır. Fosfatın plazma konsantrasyonu Ca^{+2} emilimine etki eden diğer bir faktördür. Plazma fosfatında oluşan yükselme, PTH'yi uyarak böbrek tübülllerinde kalsiyum geri emilimini arttırıp, idrarla atılmasını azaltır. Plazma fosfat düzeyindeki meydana gelen bir azalmada ise tersine bir etkiyi ortaya çıkacaktır (46).

2.5.2.3. Parathormonun Bağırsak Üzerine Etkisi

Çölyak gibi herhangi bir barsak emilim problemi olmayan hastalarda besinlerle alınan kalsiyum sadece %10 oranında bağırsaklardan absorbe edilebilirken alınan kalsiyumun geri kalanı ise dışkıyla atılır (47). Gastrointestinal sistemde (GİS) fosfor büyük oranda duodenum ve jejunum olmak üzere bağırsaktan hem transepitelyal hem de parasellüler yolla emilir (48,49). Parathormon, kalsiyum ve fosforun her ikisinin de bağırsaktan emilimini arttırır. Bu etkisini renal 1-alfa

hidroksilaz aktivitesini arttırarak inaktif D vitamininden 1.25-dihidroksikolekalsiferol dönüşümünü gerçekleştirerek ortaya çıkarır (dolaylı yoldan etki) (50).

2.5.2.4. Parathormonun Diğer Etkileri

Böbrek ve karaciğerde glikoneojenezi arttırıcı etkisi vardır. Meme bezlerinde kalsiyum konsantrasyonunu ve izole yağ hücrelerinde lipolizisi arttırır. PTH fazlalığı veya eksikliği söz konusu olduğunda periferel sinirlerin, santral sinir sisteminin, kasların ve diğer endokrin bezlerin fonksiyonlarında, serum kalsiyum konsantrasyonundaki değişikliklere bağlı olarak bazı patolojik durumlar meydana gelebilmektedir (51).

2.6. Parathormon Fizyopatolojisi

Vücut sıvılarında bulunan Ca^{+2} , kemik formasyonu, koagülasyon ve süt üretilmesine kadar pek çok fizyolojik olaya katkı sağlayan bir elemandır. Kalsiyum total vücut ağırlığının yaklaşık %2'sini oluşturur ve tamama yakını iskeletin kemikleri yapısında yer alır. Normal plazma Ca^{+2} düzeyi 8,5-10,5 mg/dl olup yarısı iyonize, yarısı proteine bağlı olarak bulunur. %5'i organik anyonlara, %80'i albümine bağlıdır. Üst gastrointestinal sistemden normal bir diyetle emilim bozukluğu olmayan bir hastada günde emilen inorganik kalsiyum miktarı yaklaşık 1 gr kadardır. Plazmada Ca^{+2} dağılımını belirleyen en önemli iki faktör albümin ve vücut sıvısının pH'sıdır. H^{+} iyonu kalsiyum gibi bağlandığından, kalsiyumun bağlandığı tüm bağlayıcı yapılara bağlanabilir ve devamlı olarak kalsiyum ile yarış halindedir. Erişkin vücudunda çoğunluğu dişlerde ve kemiklerde olmak üzere 700 gr fosfat bulunur. Plazma normal değeri 2,5-4,3 mg/dl'dir. Plazmada kalsiyum ve fosfat değerleri birbirleri ile ters orantılı olarak değişir. Magnezyum hücre içi sıvının ikinci önemli katyonudur, esas olarak kemikte mineral fazda bulunur. Mg^{+2} ; mitokondriyal regülasyon, nükleik asit ve protein sentezi sürecinde fosforilasyon ve ara metabolizma için gerekli enzimlerin aktivasyonunda önemli rol oynar (52).

2.7. Parathormonun Ölçüm Metodları

Parathormon ölçümünün başlıca yolu radioimmunassay (RIA)'dır. 1963 yılında bu metod ile PTH ölçümü ilk kez Berson tarafından tanımlanmıştır. RIA yöntemi son yıllarda yaygın klinik uygulama alanı bulmaktadır. Dolaşımdaki PTH'un heterojen tabiatı ve uygun spesifik anti-serumların kısıtlı olması gibi bazı teknik problemlerden dolayı uygulamada gecikmeler yaşanmıştır. Bununla birlikte, standart olarak kullanılan PTH preparatlarının saflığı ve cinsi de serum intakt PTH değerlerinin klinikler arasında farklı sonuçlanmasına neden olmaktadır. Son yıllarda sentetik insan PTH veya fragmanlarının kullanılmasına dayalı ölçüm metodları ile laboratuvar sonuçları daha güvenilir olmuştur. Bugün için PTH molekülünün ölçümünde N-terminal, C-terminal veya midfragman aminoasitlerine karşı spesifik antikorların kullanıldığı 3 temel ölçüm metodu vardır.

Mid veya C fragmanlarına karşı antiserumlar biyolojik olarak inaktif mid veya C-fragmanlarını yönelik ölçüm yapmakta iken, N-fragman antiserumu ise, biyolojik olarak aktif N-fragmanı veya PTH1-84'ü ölçer. Dolayısı ile plazma PTH ölçümleri, kullanılan spesifik antiseruma göre farklı sonuçlar vermektedir. Renal fonksiyonların normal olması şartıyla, C-fragmanının ölçümü, klirensi oldukça yavaş olduğu için PTH salgılanmasının oldukça iyi bir göstergesidir. Klinik durumla en yakın korelasyon gösteren, sensitivitesi en yüksek ve bu nedenlerle de klinik kullanıma en uygun olan yöntem N-terminal ölçümüdür. Normalde serum PTH-N terminali konsantrasyonu oldukça düşüktür (10-55 pg/ml) ve ilerleyen yaşla birlikte artış göstermektedir (53-55).

2.8. Paratiroid Bezi Hastalıkları

Bireylerde genellikle 4 adet olarak bulunan paratiroid bezlerinin normale göre daha az ya da daha fazla çalışmasıyla karakterize durumları ifade eder. Paratiroid bezlerden biri veya birkaç tanesi normalden daha fazla çalışırsa bu durum hiperparatiroidi olarak adlandırılır. Hiperparatiroidi tablosu klinik olarak primer hiperparatiroidi, sekonder hiperparatiroidi ve tersiyer hiperparatiroidi olmak üzere üçe ayrılır.

2.8.1. Primer Hiperparatiroidi Patofizyolojisi

Bir veya birden fazla paratiroid bezinin otonom fonksiyon kazanması ile PTH'nun kontrolsüz salgılanması sonucu genellikle hiperkalsemi ile sonuçlanan durumdur. Ekstrasellüler kalsiyum ile PTH'nun normal feed-back mekanizmasının bozulması nedeniyle yüksek serum kalsiyum düzeyine rağmen PTH serum düzeyi uygunsuz olarak artmıştır. Serum PTH düzeyinin artması sonucunda böbrekten fosfat atılımı artar, kalsiyum atılımı engellenir, kemik rezorbsiyonunu uyarılır ve dolaşıma kalsiyum ile fosfat geçmesi sağlanır. Yüksek serum PTH düzeyi renal etki ile 1,25(OH)₂ D3 vitamini sentezini uyarak gastrointestinal sistemden kalsiyum ve fosfat emilimini artırır.

Primer hiperparatiroidi ayaktan başvuran hastalar arasında hiperkalseminin en sık görülen nedenidir. Yatan hastalarda ise hiperkalseminin en sık nedeni maligniteler oluşturmaktadır (56–58). Genel olarak 1/500-1/1000 sıklığında görülmekle birlikte kadınlarda erkeklere oranla üç-dört kat daha fazla rastlanmaktadır. Menopoz dönemindeki kadınlarda ise 1/200 civarında görülmektedir (59).

2.8.1.1. Etyopatogenez

Primer hiperparatiroidi olgularının yaklaşık %80'inde soliter tek bir adenom vardır. Oldukça sık rastlanan bir endokrin hastalıktır. Paratiroid bezlerin tamamının etkilendiği paratiroid hiperplazisi %15-20, iki ya da üç bezin katılımı ile oluşan çoklu adenom ise %3-10 oranında görülmektedir (59). Çoklu adenomun bulunduğu durumlar genelde 60 yaş üstü ailesel hiperparatiroidilerde, MEN tip I'de ve MEN tip IIA'da daha çok rastlanmaktadır (59). Ayrıca kalıtsal hiperparatiroidizm-çene tümörü sendromu, ailevi izole hiperparatiroidizm, ailevi hipokalsürik hiperkalsemi (FHH), neonatal şiddetli hiperparatiroidizm, yetişkinlerde nükleer kazaya maruz kalma ve uzun süreli lityum tedavisi almak primer hiperparatiroidi için ayırıcı tanımlar arasında düşünülmelidir (60).

Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber bazı kaynaklar etiyolojik neden olarak çocukluk çağında boyun bölgesinin radyasyona maruz kalmasını göstermektedir. PRAD-1 (D11S287) adında bir onkogen paratiroid adenomları ile

ilgili yapılan genetik çalışmalarda tanımlanmıştır. Bu onkogen paratiroid adenomlarının bazılarının etiolojisinden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (61).

PHPT'e sebep olan lezyonların patolojik incelemesinde genellikle çoğunluğu esas hücrelerin, bazen de oksifil hücrelerin egemen olduğu gözlemlenmiştir. Adenomlar, tek odakta yoğunlaşan esas hücrelerin egemen olduğu lezyonlardır. Adenom kenarında sıkışmış normal paratiroid dokusu bulunur. Hiperplazide ise berrak hücrelerin mikroskobik olarak diffüz proliferasyonu mevcuttur.

Lal ve Clark'ın çalışmalarında adenom ile hiperplaziyi ayırt etmenin en iyi yolunun cerrah tarafından dört bezin tümünün ameliyat sırasında tamamen incelenmesi ve kıyaslanması ile olabileceği savunulmaktadır (62). Paratiroid adenomu ve hiperplazisinin ayırt edici özellikleri Tablo 2.1'de gösterilmektedir (63,64).

Tablo 2.1. Paratiroid adenomu ve hiperplazisinin ayırtıcı özellikleri (65)

Belirleyici Nitelik	Adenoma	Hiperplazi
Makroskobik inceleme		
- Lobüle kontur	Nadir	Sık
- Fibrozis	Değişken	Nadir
Histolojik inceleme		
- Kenar sıkışması	Sıklıkla var	Seyrek görülür
- Kapsül	Kalın	Normalden kalına kadar
- Adipoz hücreler	Nadir	Sıklıkla var

Paratiroid karsinomlarının benign paratiroid adenomlarından ayrılması oldukça güçtür. Cerrahi işlem sırasında çevre dokulara karsinom invazyonun saptanması bu ayırım açısından önemlidir. Karsinom tanısında en güvenilir belirteçler; lenf ganglionlarına, akciğere ve karaciğere uzak metastaz ya da lokal invazyon bulgularının olmasıdır. Ayrıca paratiroid karsinomunda serum kalsiyum ve PTH düzeyi diğer hiperparatiroidi olgularına göre çok daha yüksek ölçülür ve klinik bulgular çok daha ağır seyreder. Bu tarz klinik durumlarda karsinomdan şüphelenmek gerekir (64).

Paratiroid Adenomu: Primer hiperparatiroidi vakalarının çoğundan tek bir adenom sorumludur. Yaygın olmamakla birlikte %10-15 vakada birden fazla

adenom görülebilir. Adenomların ağırlıkları 100 mg - 20 gr arasında olmakla birlikte, bazıları sadece mikroskobik (mikroadenom) olarak tanımlanabilmektedir. Adenomlar genelde çoğunlukla ovaldır, hafifçe lobülasyon gösterebilirler ve ince bir bağ dokusu kapsülü ile çevrelenmişlerdir. Kesitler genelde grimsi kahverengi renkte olmakla birlikte hemorajik odak, kalsifikasyon ve kistik değişiklikler izlenebilir. Adenomların yaklaşık %75'i inferior bezlerin ikisinden birinde, %15'i süperior bezlerden birinde ve %10'u ektopik lokalizasyonlardan kaynaklanmaktadır. Vakaların %60'ında mikroskobik olarak adenomu çevreleyen ve baskıya uğramış neoplastik olmayan paratiroid dokusu bulunur. Adenomlar, normal paratiroid bezini meydana getiren hücre tiplerinin herhangi birinden oluşabilir. Fakat esas hücreler adenomlarda genellikle baskın hücre tipidir. Bazen esas hücre, oksifil hücre, berrak hücre ve transizyonel hücrelerin kombinasyonu da görülebilir. Nükleer pleomorfizm dikkat çekici olabilir. Mitoz genellikle nadirdir. Büyüme paterni genellikle diffüzdür, fakat foliküler ve psödopapiller büyüme paternleri de gözlenebilmektedir. Tipik paratiroid adenomu vakalarında diğer paratiroid bezleri normal veya atrofik görünümde olabilirler (32,38).

Paratiroid Hiperplazisi: Tüm paratiroid bezlerin etkilendiği bu durumda bütün paratiroid bezlerde neoplazik olmayan bir büyüme vardır. Süperior bezler, inferior bezlere göre daha fazla büyüme eğilimindedirler. Psödoadenomatöz hiperplazide yalnızca bir bez belirgin olarak büyürken, diğer bezler normale yakın boyutlarda olduğu izlenir. Bir diğer durum gizli hiperplazidir. Bu durumda ise bütün bezler normal boyutlarda olmakla birlikte histolojik incelemede hiperplazi saptanır. Mikroskobik olarak esas hücreler baskın olmasına rağmen bunun yanında diğer hücre tipleri de eşlik edebilir. Büyüme paterni ise diffüz veya nodüler olabilir. İki tip büyüme paterninden diffüz patern ağırlıklı olarak genç hastalarda, nodüler patern ise yaşlı hastalarda daha yaygın olarak karşımıza çıkar. Nodüler patern esas hücre hiperplazisi gösteren paratiroid bezleri asimetric olma eğilimindedirler ve yüksek oranda oksifil hücre içerirler (63,65).

Paratiroid karsinomu: Klinik olarak çok yüksek serum kalsiyum ya da çok yüksek PTH değerleri, palpasyon ile hissedilebilen servikal kitle, vokal kord paralizisi eşlik etmesi ve cerrahiden kısa bir süre sonra hiperparatiroidizmin tekrarlaması durumunda, operasyon sırasında daha gri beyaz renkte, sert,

yüzeylerinin düzensiz olmaları, çevre dokulara yapışık ve invaziv tümörün görülmesi halinde paratiroid karsinomundan kuşulanılması gerekir. Paratiroid karsinomu inferior paratiroid bezlerinde daha sık olarak saptanır ve genellikle yavaş seyirlidir. Lokal invazyon, bölgesel lenf bezlerine yayılım, akciğer, karaciğer ve kemik metastazları görülebilir. 5 yıllık sağ kalım %85,5 civarındadır (66,67).

2.8.1.2. Klinik Bulgular

Hastalığın klinik bulguları böbrek ve iskelet sistemi dışında farklı sistemler üzerinde de kendini gösterir. Bir kısım hasta özellikle hastalığın başlarında asemptomatik olabilmektedir. Ülkemizde ise hastaların büyük bölümünde tekrarlayan böbrek taşları veya kemik lezyonları ile tanı konmaktadır (68).

Gelişmiş ülkelerde ise PHPT tanısı konulan hastaların çoğunluğu asemptomatik seyretmekle birlikte rutin laboratuvar incelemelerinde tesadüfen hiperkalsemi saptanmaktadır. Hiperparatiroidi hastalarında klinik olarak hiperkalseminin yol açtığı en belirgin semptom yorgunluktur. Bazen kas güçsüzlüğü, halsizlik, iştahsızlık, eklem ağrıları, bulantı, poliüri ve polidipsi gibi yakınmalar nedeniyle hastalara yapılan klinik incelemelerde bu belirtilerin hiperparatiroidiye bağlı olabileceği akılda tutulmalıdır. Birçok farklı sistemi etkileyen hiperparatiroidi ile birlikte olan hipertansiyonun varlığı henüz açıklık kazanamamıştır. Patogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır. Hipertansiyon ve PHPT birlikteliğinde, hipertansiyonun esansiyel mi yoksa hiperparatiroidiye mi bağlı olduğu çoğunlukla tespit edilememektedir. Ancak başarılı bir paratiroidektomiden sonra takip edilen hastaların çoğunda hipertansiyonun düzeldiği veya gerilediği gözlenmiştir. Ayrıca eşlik eden kardiyomiyopatilerde de iyileşme gözlenmiştir (69). Hastaların belirttiği diğer birçok semptom ve bulgu nonspesifik olup PHPT'ye bağlamak güçtür (70).

2.8.1.2.1. Renal bulgular

Hiperparatiroidi hastalarında bundan 50 yıl kadar önce yaklaşık %60 oranında böbrek taşı görülürken bu oran günümüzde yaklaşık %20-30 oranındadır (71). Böbrek parankimal kalsifikasyonu ise %5-10 civarında görülmektedir (72). Hiperkalsemi nedeniyle kalsiyumun üriner atılımı artmıştır. Yüksek PTH düzeyine

bağlı olarak fosfat ve fosfat ürünlerinin atılımı da arttığından üriner alkaloz oluşur. Bu mekanizma ile üriner taş oluşumu hızlanır ve hastalarda böbrek taşı gelişir.

2.8.1.2.2. İskelet bulguları

Hiperparatiroidide kemik patolojileri önemli bir yer tutmaktadır. Osteitis fibroza sistika PHPT’de görülen ağır bir kemik hastalığıdır ve %5’ten az olguda görülmektedir (73,74). Hastaların %5-15’inde kemik ağrıları veya patolojik kırıklara neden olan iskelet tutulumu mevcuttur. Bu nedenle PHPT’de bakılması gereken tetkikler arasında, hastaların tam değerlendirilmesini sağlamak amacıyla kemik dansite ölçümünün yeri olmalıdır. Hiperparatiroidi de radyolojik olarak başlıca kemik lezyonları; patolojik kırıklar, kemiğin kortikal yüzeylerinde incelme, diffüz demineralizasyon, Brown tümörleri (kemik içindeki fibrotik geniş kabarık lezyonlar), 3. ve 4. parmakların orta falankslarında görülen subperiostal rezorbsiyon, kafatasında subperiostal rezorbsiyon sonucu tuz-biber görünümüdür (74).

2.8.1.2.3. Gastrointestinal sistem bulguları

Bulantı, kusma, iştahsızlık ve kabızlık gibi sık görülen semptomların yanında bazen de peptik ülser veya pankreatit görülebilir. Hiperkalseminin mide asit salgısını uyarıcı etkisi ile peptik ülser oluşumunda rolü olduğu düşünülmektedir (73). Hiperparatiroidili hastalarda yapılan bazı değerlendirmeler sonucunda safradaki Ca^{+2} konsantrasyonunun yüksekliğine bağlı olarak safra taşı ve akut pankreatit sıklığının normalden fazla olduğu görülmüştür (75). *Helicobacter pylori* pozitifliğinin de normal popülasyona oranla daha fazla olduğu saptanmıştır (76).

2.8.1.2.4. Nöromusküler bulgular

Semptomatik hiperparatiroidi olgularının büyük bir bölümünde en önemli yakınmalar arasında halsizlik, yorgunluk ve kas güçsüzlüğü vardır. Bunun ana sebebi olarak hiperkalsemi gösterilmekle beraber, semptomlar hiperkalseminin şiddeti ve devam etme süresi ile doğrudan ilişkilidir (77). Özellikle alt ekstremitte proksimal kas grupları daha fazla olmakla birlikte vücuttaki tüm kaslar hiperkalsemiden etkilenebilmektedir. Etkilenen tüm kaslar farklı oranlarda güç ve

fonksiyon kaybına uğrarlar. Bu etkilenme ise elektromiyografi (EMG) veya çeşitli kas kasılma gücü ölçümü yapan testler ile gösterilebilmektedir. Bu konuda birçok çalışmaya rastlamak mümkündür (78,79). Halsizlik, yorgunluk, eklem ağrısı ve yaygın kas ağrısı, kaslarda güçsüzlük ve yürüme bozuklukları gibi nöromusküler semptomların paratiroidektomiye takip eden en kısa sürede sağlanan normokalsemiden sonra gerilediği, hatta bir kısım hastada şikayetlerin tamamen kaybolduğu bildirilmektedir (80).

2.8.1.2.5. Psikiyatrik bulgular

Hiperparatiroidide hastalığın şiddetine göre hafif kişilik değişikliklerinden, depresyon ve psikoza kadar çeşitli bulgular görülebilir. Bu gruptaki hastaların %5 kadarında konfüzyon ve deliryum gibi daha ciddi tablolar görülmektedir. Hiperparatiroidinin tedavisinden sonra normokalsemi sağlanınca hiperkalsemiye bağlı psikiyatrik bulgular kısa süre içerisinde düzelebilmektedir (81,82).

2.8.1.3. Laboratuvar ve Radyoloji Bulguları

PHPT tanısı klinik ve laboratuvar verilerine göre koyulur. Önceki kısımlarda anlatılan bulguların bir veya birkaçının varlığı primer hiperparatiroididen şüphelenmek için yönlendirici olur ve tanı için kan kalsiyum ve fosfor düzeylerinin ölçümünden yararlanılır (77). PHPT tanısında en değerli tanı kriteri yüksek serum Ca^{+2} ve PTH ölçümleridir. Serum kalsiyum düzeyinin 10,5 mg/dl'nin üzerinde bulunması hiperkalsemi şüphesini akla getirmelidir. Hipoalbuminemi veya asidoz durumlarında hiperparatiroidiye rağmen total kalsiyum düzeyleri normal olabilir. Bu bilgiyi unutmamalıyız. Ancak serum iyonize kalsiyum değerleri daima yüksektir. Primer hiperparatiroidizmin biyokimyasal bulguları Tablo 2.2'de özetlenmiştir.

Tablo 2.2. Primer hiperparatiroidide biyokimyasal bulgular

Ca⁺²	Artmış
Klor	Artmış
Fosfat	Düşmüş
Klor/fosfat oranı	Artmış (>33)
Magnezyum	Değişmez veya azalır
Ürik asit	Artmış
Alkalen fosfataz	Artmış (kemik hastalığı varlığında)
Asit-baz durumu	Hafif metabolik asidoz
Ca⁺²/kreatin oranı	>0,02
1,25(OH) vitamin D	Değişmez veya artmış
24 saat idrar Ca	Artmış veya değişmez

Direkt radyografilerde kafa kemiklerinde demineralizasyona bağlı tuz-biber görüntüsü, falankslarda subperiostal rezorbsiyon, uzun kemiklerde ve pelviste kemik kistleri, böbreklerde nefrolitiazis ve nefrokalsinozis görülebilir. Kemik dansitometrisi ölçümlerinde kortikal kemik kaybı, trabeküler kemik kaybından daha belirgin gözlenir. Tipik görünüm ise ön kolun kemik dansitesinde azalma şeklindedir. Lumbal vertebralar trabeküler kemikten zengindir ve nispeten korunmuş haldedir. Dişlerde lamina dura kaybı saptanabilir (83).

2.8.1.4. Primer Hiperparatiroidide Tanı

Kesin tanıda PTH tayini için en yeni ve en hassas yöntemlerden IRMA (immunoradiometric assay) veya ICMA (Two-site immunochemiluminescent assay) kullanılmalıdır. PTH düzeyi yüksekliği tanı için tek başına yeterli olmamakla birlikte PTH yüksekliğine eşlik eden hiperkalseminin bulunması tanısal önem taşır. Yapılan çalışmalarda PTH düzeyi ile hiperkalsemi derecesi ve patolojik paratiroid kitlesi arasında bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir (84).

PHPT'nin klinik ve laboratuvar tanısında önem taşıyan kriterler; serum kalsiyum ve PTH düzeyleri yüksekliğidir. Serum fosfat (P) düzeyi genellikle normalin altındadır. İdrar kalsiyumu ve 1,25(OH)₂ kolekalsiferol normalin üzerindedir. Kemik rezorbsiyonu nedeniyle ALP yükselir ayrıca kemik yapım ve yıkım parametreleri de artmıştır. D vitamini düzeyi tanı için gerekli olmamakla birlikte eşlik eden D vitamini eksikliği tedavisi için serum düzeyi bakılmasında fayda vardır. Kemik dansite ölçümü ise genellikle tedavi sonrası takipte yararlı

olabilir. Kortikal kemikte (distal radius) dansite azalırken, trabeküler kemikte dansite (vertebra) korunur. Femur boyun yapısı kortikal ve trabeküler kemik arasında olduğundan yoğunluğu da bu iki kemik arasındadır.

2.8.1.5. Primer Hiperparatiroidide Ayırıcı Tanı

PHPT'nin ayırıcı tanısında hem hiperparatiroidinin alt grupları hem de hiperkalsemi yapan diğer nedenler göz önüne bulundurulmalıdır(85). Paratiroid dışı hiperkalsemi nedenleri, kemik demineralizasyonu, maligniteler, nefrolitiyazis ve hipofosfatemiyi ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Hiperkalsemiye yol açan klinik durumlar Tablo 2.3'de gösterilmiştir

Tablo 2.3. Hiperkalsemi nedenleri

Hiperparatiroidi	Poliklinik hastalarında en sık neden
Vitamin D toksisitesi	50.000 IU/gün ya da üzeri alım
Sarkoidoz	Vitamin D3 düzeyindeki yükselme ve gastrointestinal Ca^{+2} absorpsiyon artışı
Tiyazid diüretikleri	Genellikle hafif yükselme olur, diüretiğin kesilmesi ile düzelir
Paget hastalığı	Hareketsizlikle birleşen hiperkalsemi
Malignite	Kemiğe metastaz yapan maligniteler (prostat, meme, tiroid vb.)
İmmobilizasyon	Anlamli hareketsizlik halinde osteoporoz
İdiyopatik/Yalancı	Kan alımı sırasında uygun olmayan teknik/ postmenopozal kadınlarda hafif Ca^{+2} artışı
Hipertiroidi	Ciddi tirotoksikoz olguları
Hipokalsiüri	Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi
Alüminyum toksisitesi	Genellikle kronik diyaliz hastalarında görülür
Vitamin A toksisitesi	50.000 IU/gün ya da üzeri alım
Süt-alkali sendromu	Bikarbonat ve süt alımının fazla olması

2.8.2. Sekonder Hiperparatiroidizm

Sekonder hiperparatiroidizm, paratiroid bezlerinin dış faktörlerce uyarılması sonucu, parathormon üretimini arttırmalarına bağlı olarak hiperplastik (%98) veya adenomatöz (%2) değişikliğin meydana gelmesi ile oluşur. Bu uyarılar tüm paratiroid bezlerini etkilerken, hücresel düzeyde bir grup hücrenin (oksifilik veya

esas) daha fazla etkilenmesi ile diffüz hiperplazi (%90) yerine nodüler (%8) transformasyon meydana gelir. Sonuçta dört bezin hiperplazisi olabildiği gibi iki ya da üç bezde ortaya çıkan adenomatöz hiperplazi söz konusu olabilmektedir (86).

Sekonder hiperparatiroidiye yol açan en sık ve en önemli neden kronik renal yetmezliktir. Kronik renal yetmezliğin oluşturduğu sekonder hiperparatiroidizmin patogenezinin hipokalsemi, fosfat retansiyonu, aktif vitamin D yetmezliği, paratiroid bezinde vitamin D reseptör yoğunluğunda azalma ve iskelet sisteminde PTH etkisine direnç olması sorumludur (87).

Sekonder hiperparatiroidiye neden olan diğer sebepler; idiyopatik hiperkalsiüri, hipomagnezemi, hiperfosfatemi, malnütrisyon, rikets, osteomalazi, düşük 1,25(OH)₂ kolekalsiferol düzeyi ile birlikte osteoporoz, psödohipoparatiroidi, fenobarbital ve kolestramin gibi ilaçlar, siyah ırka mensup olmak, genç yaş, kadın cinsiyet, uzun süreli diyaliz tedavisi, Fankoni sendromu ve renal tübüler asidoz sekonder hiperparatiroidizm sayılabilir (88).

2.8.3. Tersiyer Hiperparatiroidizm

Tersiyer hiperparatiroidizm; paratiroid hiperplazisinin, altta yatan renal hastalığın düzeltilmiş olmasına rağmen nadir görülen otonom hipersekresyona ilerlemesi ile fazla parathormon sekresyonunun devam etmesi halidir. Tersiyer hiperparatiroidinin böbrek naklinden sonra kalsiyum konsantrasyonuna dayanarak yapılan araştırmalarda olguların %25-50'sinde görüldüğü öne sürülmektedir (89,90). Kemik biyopsilerine ve PTH düzeylerine dayandırılarak yapılan araştırmalarda ise %70'in altında bir oranda prevalansa sahip olduğu düşünülmektedir (89). Tersiyer hiperparatiroidizm gelişiminde etkili olan sebepler arasında baskılanamayan PTH sekresyonu, paratiroid bezlerinin otonom veya yavaş involusyonu, böbreğin kalsitriol tedavisine cevapsızlığı vardır. Olguların %60'ı genellikle kendiliğinden gerilemektedir. Bunlardan çok azı cerrahi işlem gerektirir. Takip edilen hastaların 1 yıl ve daha fazla süre ile takibinde hiperkalseminin devam etmesi cerrahi endikasyonu oluşturmaktadır. Olguların %60'ı böbrek nakli sonrası 12 ay içinde normokalsemik olurlar (91).

2.8.4. Hipoparatiroidi ve Etiyolojisi

Hipoparatiroidinin en sık nedeni, tiroid cerrahisi esnasında iyatrojenik olarak paratiroid bezlerin genellikle iskemiye bağılı hasara uğramasıdır. Cerrahi işlem sonrası eğer 4 paratiroid bezi de kalıcı hasar meydana gelirse hipoparatiroidi kaçınılmaz olarak gelişmektedir. Bazı çalışmalar kalıcı hipoparatiroidi için ameliyat sonrası 6 ay, bazı çalışmamalarda 1 yılı kabul etmektedir. Nadir olan diğeri bir sebep ise idiyopatik hipoparatiroididir. Otoimmün hastalıklar etiolojide suçlanmaktadır. Hipoparatiroidizmin klinik etkileri hipokalsemiye bağılı meydana gelmektedir. Bu durum iskelet kasları nöromüsküler kavşakta irritabiliteye neden olur ve duyu fonksiyonlarında değışiklikler gerçekleşir. Distal ekstremitelerde ve ağız çevresinde parestezi, Chvostek ve Trousseau belirtileri, kas krampları, tetani, laringospazm ve nöbet görülebilir (92).

2.9. Paratiroid Bezlerinin Preoperatif Lokalizasyonu

Birçok görüntüleme yöntemi hiperparatiroidi tanısı alan hastalarda odak saptanması için kullanılmaktadır (93). Son yıllarda operasyon süresini kısaltan ve operasyonunun komplikasyonlarını azaltan minimal invaziv cerrahi yaklaşımların giderek yaygınlaşması ve popüler hale gelmesi nedeniyle, preoperatif görüntüleme yöntemleri tekrar önem kazanmış olup, bu amaçla en sıklıkla tercih edilen yöntem sintigrafi olmuştur (93,94). Paratiroid adenomu görüntüleme yöntemleri arasında en yaygın kullanılanlar US ve MİBİ sintigrafisidir. Ultrasonografi ve MİBİ'nin paratiroid adenomlarının lokalizasyonunu saptamadaki duyarlılıkları %70 ve %90 arasında değışmektedir (95). Yapılan çalışmalarda ektopik paratiroid adenomunu saptamada MİBİ'nin US'den daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu bildirilmektedir. Hem US hem de MİBİ'nin duyarlılığı soliter paratiroid adenomlarında yüksektir, fakat patolojik bezin görünmediğı negatif görüntüleme çalışmaları da olabilmektedir (96,97).

Negatif görüntüleme sonuçlarının sebeplerinden bazıları paratiroid adenomunun ağırlığı, yerleşim yeri, P-glikoprotein (P-gp) üretimi ve oksifil hücre içeriğidir (98). İnvaziv olmayan görüntüleme tekniklerinin duyarlılıkları Tablo 2.4'de karşılaştırılmıştır (99). Primer hiperparatiroidi de genellikle invaziv

olmayanlar yöntemler tanıda yeterli olmaktadır fakat bazı hastalarda tanı için invaziv işlemlerde gerekebilmektedir.

Tablo 2.4. Paratiroid görüntülemesinde kullanılan farklı yöntemlerin duyarlılık oranları

	Tc-99m MİBİ	US	BT	MRG
İlk operasyon	%70-100	%65-88	%58-76	%70-95
Reoperasyon	%50-88	%36-76	%42-68	%50-94

US: ultrason, BT: bilgisayarlı tomografi, MRG: manyetik rezonans görüntüleme

2.9.1. Non-İnvaziv Yöntemler

2.9.1.1. Ultrasonografi

Yüksek çözünürlüklü ultrason (US), çözünürlük olarak manyetik rezonans görüntülemeden (MRG) ve bilgisayarlı tomografiden (BT) üstündür. Yüksek çözünürlük elde edilmesi için yüksek frekanslı transdüserler (10-15 MHz) kullanılmalıdır (100). Normal boyuttaki paratiroid bezleri genellikle US'de görülüyorken gri skala görüntülerinde paratiroid adenomları tiroid bezinin posteriorunda, oval, anekoik veya hipoekoik kitleler halinde izlenir (100). US yapan klinisyenden kaynaklanan değişkenler ve tecrübe nedeniyle incelemenin duyarlılığı %27-95 arasında değişmektedir. Ultrasonu yapan hekimin becerisi ve statik-dinamik görüntü değerlendirmesi bu değişkenin en önemli nedenidir (100). De Feo ve arkadaşlarının (101) yaptığı retrospektif bir çalışmada, US ve sintigrafi kombinasyonu ile geliştirilmiş sensitivite (%96), spesifite (%83) ve tek başına bir metod ile elde edilen sonuçlara göre pozitif ve negatif prediktif değerleri %88 ve %94 olarak sonuçlanmıştır. Bu veriler doğrultusunda MİBİ ve US kombinasyonun paratiroid hastalığının preoperatif tanısı için en iyi tanı aracı olduğu ortaya çıkarılmıştır. Bu sayede MİBİ sintigrafisi ve US olmak üzere görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılması ile morbidite ve maliyetin daha düşük olduğu tek taraflı boyun eksplorasyonu ya da direkt patolojik paratiroid adenomuna yönelik girişim olan minimal invaziv cerrahi savunucularının sayısı giderek artmıştır. Primer hiperparatiroidizm hastalarının %20-50 kadarında eşlik eden bir tiroid

nodülü bulunduğu için nodüler tiroid bezinin varlığını göstermek amacıyla sıklıkla sintigrafi ile beraber değerlendirilmektedir (102).

Yalancı negatiflik sebepleri arasında; küçük paratiroid bezleri, ektopik yerleşim (özellikle mediastinal bezler), geçirilmiş cerrahiye bağlı olarak boyun yapılarının net değerlendirilememesi, tiroid bezi büyüklüğü, morbid obezite ve hastanın boyun postürü bildirilmiştir (103).

Avantajlarını değerlendirecek olursak uygulama kolaylığı ve çabukluğu, ulaşılabilirliği, düşük maliyeti, sık tekrarlanabilir olması ve radyasyon maruziyeti olmaması yaygın kullanımına olanak sağlamıştır. Ayrıca ultrasonografi sırasında kuşkuyla lezyondan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile alınan örnekten sitolojik inceleme yapılabilir.

Dezavantajları; tanısal doğruluğu kullanıcıya bağımlıdır. Hiperplazi ve adenom ayırımını yapmada yetersizdir. Derin yerleşimli ve küçük (1 cm'den küçük) paratiroid bezlerini gösteremeyebilir, kaçırır. Ektopik yerleşimleri saptamada yetersizdir. Kemik yapılar arasında, kalsifiye kıkırdak ve hava içeren organlar komşuluğunda bulunan yumuşak doku yapılarını göstermede akustik gölgelenmeden dolayı başarısızdır. Bu nedenle süperior mediasten, retrotrakeal veya retroözefagial bölgelere yerleşmiş ektopik lokalizasyonlu paratiroid lezyonlarını tespit etmede sınırlılıkları vardır (104).

US'de paratiroid adenomunun ayırıcı tanıları arasında tiroid nodülleri, hiperplastik paratiroid bezi, paratiroid karsinomu, büyümüş lenf nodları, sarkoid granülomlar, nörofibromlar ve diğer boyun kitleleri bulunmaktadır (105).

2.9.1.2. 4 Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi

BT'nin paratiroid patolojilerini saptama duyarlılığı %39-81 arasında değişmektedir (106). Ancak, cerrahi geçirmiş hastalarda bozulan anatomik yapı ve gözlenen artefaktlar nedeniyle duyarlılığı %44'e kadar düşebilmektedir (107).

BT özellikle ektopik paratiroid adenomu şüphesi olan rekürren hiperparatiroidili olgularda kullanılmalıdır. Paratiroid adenomlarının saptanması tümörün büyüklüğüne bağlı olup eğer 1 cm'den küçüklerse vasküler yapılardan ve lenf bezlerinden ayrılması güçleşir (108).

Kontrast madde kullanıldığında paratiroid adenomu hızlı bir kontrastlanma gösterir. Kontrastlanmayan damar yapıları, tiroid nodülleri ve lenf nodları yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Tomografi, omuz seviyesindeki alt boyun bölgesinde, tiroid glandı içinde yer alan adenomlarda ve tiroid glanda yakın komşulukta bulunan lezyonları saptamada duyarlılığı azalmaktadır (108,109).

2.9.1.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Ultrasonda olduğu gibi iyonizan radyasyon veya intravenöz kontrast madde kullanımına gerek duymadan yumuşak dokuyu çok iyi gösterdiği için boyunda yerleşik lezyonların değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. MRG'nin en büyük avantajlarından birisi boyutu 0,5 cm'den daha küçük olan paratiroid lezyonlarını saptayabilmektedir. Normal paratiroid bezleri T2 ağırlıklı sekanslarda tiroitten yüksek intensitede izlenir. MRG'nin bir diğer özelliği ise özellikle mediastinal yerleşimli ektopik paratiroid adenomlarını kontrastlı ve yağlı baskılı sekanslarda yüksek doğrulukla saptadığı bildirilmiştir (110). MR'ın paratiroid adenomları tespit etmekte bildirilen duyarlılık oranı %65-80'dir (111).

2.9.1.4. Radyoizotop Görüntüleme Teknikleri

Radyonüklid görüntüleme yöntemleri paratiroid hiperplazisi ve adenomunda lezyonun yerleşimin tespiti için oldukça kesin ve kabul gören bir yöntemdir (112,113). Hastalığa sebep olan paratiroid bezini ortaya çıkarabilmek için birden fazla yöntem geliştirilmiş ve halen geliştirilmektedir. Bazı araştırmacılar çift fazlı MİBİ sintigrafisine ek olarak lateral görüntüleme yapılmasının da etkilenen bezin yerleşimini daha iyi saptamada önemli olduğunu bildirmişlerdir (114).

Sintigrafiye ek olarak single-foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) yapılmasının da duyarlılığı ve anormal bezin yerleşimini saptamadaki doğruluğunu arttırdığı bildirilmiştir (115). Birkaç araştırma grubu bez yerleşiminin daha iyi ortaya çıkarılabilmesi için statik ve SPECT görüntülemenin beraber yapılmasını ve "pinhole" kolimatör kullanımını önermektedir (116).

Paratiroid sintigrafisi sırasında pek çok farklı protokol ve radyoaktif işaretleyici madde kullanılmaktadır. Ana sintigrafik görüntüleme yöntemi olarak; paratiroid yerleşimini saptamak için Tc-99m MİBİ, Talyum-201 (Tl-201) veya Tc-

99m Tetrofosmin kullanılır. PET ile yapılan paratiroid görüntülemesinde ise Karbon-11-methionine (C11-methionine) veya F18-Floro-Deoksi-Glukoz (FDG) kullanılır (117).

2.9.1.4.1. Teknesyum-99m MİBİ ile paratiroid sintigrafisi

Tc-99m MİBİ, ilk kez 1989 yılında Coakley ve arkadaşları tarafından anormal paratiroid bezlerinde tutulduğunun gösterilmesinin ardından paratiroid sintigrafisi ajanı olarak tanımlanmıştır. PHPT’de duyarlılığı %90 olmasına karşın, hiperplazinin eşlik ettiği SHPT’de bu oran belirgin olarak düşmektedir. Paratiroid adenomların tanısında duyarlık oranının yüksek olmasından dolayı en fazla kullanılan yöntemdir (118). Ruda ve arkadaşları tarafından PHPT üzerine 1995-2003 yılları arasında yayınlanmış bildirilerin Medline’den taranması ile yapılan çalışmada hastalıklı paratiroid bezi sayısı ile Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisinin duyarlılığı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Chang ve arkadaşları retrospektif olarak 1993-1998 arasında kliniklerine başvuran 34 hastada çift fazlı teknesyum (Tc-99m) sestamibi taraması yapıp opere edilen anormal primer hiperparatiroidi hastalarında sintigrafinin duyarlılığını %60 olarak bulmuş (119). Arıcı ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ultrason ile sestamibi birlikte aynı soliter adenomu gösterdiğinde doğruluk oranı %96 civarında olduğunu göstermiştir (97). MİBİ duyarlılığının adenom sayısı ve neoplazi derecesiyle değişimi Tablo 2.5’de görülmektedir.

Tablo 2.5. Teknesyum-99m MİBİ duyarlılığının paratiroid adenom sayısı ile değişimi

Teknesyum-99m MİBİ	Duyarlılık (%)
Soliter adenom	88,44
Multipl gland hiperplazisi	44,46
Double adenom	29,95
Karsinom	33

Lipofilik, monovalant, katyonik ve izonitril bir ajan olan hexakis 2-methoxy-2- isobutyl isonitrile (MİBİ)’in tutulum mekanizması yüksek sellülarite ve tümör vaskülaritesi ile ilgilidir. Elektrik potansiyeli nedeniyle pasif difüzyon ile hücre

içine girerek sitoplazma ve mitokondrilere de yerleşir. Paratiroid adenomlarının da çevre dokudan çok daha yoğun şekilde tutulmasından bu bezlerin yoğun oksifilik hücre içeriği sorumludur (120). Bir hücre zarı P-gp'i diğer katyonik ve lipofilik maddeleri hücre dışına pompaladığı gibi MİBİ'yi de pompalar (121). Tc-99m MİBİ paratiroid dokusu tarafından TI-201'den daha fazla tutulur, daha iyi görüntü kalitesi sağlar ve daha az radyasyon maruziyeti meydana getirir. Hücrede birikimi yaklaşık 3 dakikalık bir sürede tepe noktasına ulaşır ve 60 dakika gibi kısa bir sürede yaklaşık yarısı temizlenmiş olur. MİBİ; tiroid dokusu ve paratiroid adenomunda farklı şekilde atılım davranışı sergilemektedir. Erken fazda hem tiroid hem de paratiroid dokusu tarafından tutulan radyofarmasötik, geç fazda tiroitten atılmış olup, sadece paratiroid dokusunda kalır ve bu sayede adenomu tespit etmemizi sağlar.

Tc-99m MİBİ ile yapılan paratiroid sintigrafisinde en sık yalancı pozitiflik nedeni multinodüler guatr ve tiroid nodülleridir. Bunların dışında otoimmün tiroidit ve hurtle hücreli tiroid patolojileri gibi durumlar, tiroid karsinomları, lenfadenopatiler, sarkoidoz, metastatik hastalıklar ve enflamasyon da yalancı pozitiflik nedenleri arasındadır (122). Düşük bez ağırlığı, oksifil hücre yoğunluğunun az olması, kistik paratiroid adenomları, yüksek P-gp ekspresyonu ve Multidrug resistance gene-1 (MDR- 1) pozitifliği ise yalancı negatiflik nedenleri arasındadır (121). Bundan dolayı duyarlılığı arttırmak için Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafileri US ile kombine edilerek kullanılabilir (123).

Erbil ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 600 mg ağırlığından daha hafif ve oksifil hücre içeriği %20'den az olan paratiroid patolojilerinde, yanlış negatif sonuçları anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (124). Custo'dio ve arkadaşlarının yayınladıkları çalışmada, paratiroid hücrelerinin proliferatif aktivitesini miktarını immünolojik olarak ölçerek değerlendirmişlerdir (125). Daha sonra da MİBİ tutulumuyla bez ağırlığı, proliferating cell nuclear antigen (PCNA) seviyeleri ve histolojik bulgular arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler. PCNA, deoksiribonükleik asit (DNA) polimeraza yardımcı bir proteindir. Bu proteinin üretilmesi, dokunun hızlı büyüyen bir doku olduğunun şiddetli bir göstergesidir. Nodüler hiperplazi olan bezler ile diffüz büyüme olan bezler karşılaştırıldığında oksifil hücreler baskın, ağırlık daha fazla ve PCNA'ya göre değerlendirilen hücresel proliferasyon oranı

nodüler hiperplazilerde daha yüksek olarak görülmüş ($P<0.01$) (125). Nodüler hiperplazide yüksek MİBİ tutulumu ve artmış PCNA ekspresyonunun pozitif yönde korelasyon göstermesi nedeniyle bu araştırmacılar, MİBİ'nin klinik uygulamada tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanışlı olacağını ileri sürmüşlerdir (125).

Çift faz MİBİ tekniği; özel bir hasta hazırlığı gerektirmemektedir. 16-24 mCi Tc-99m MİBİ intravenöz (iv) olarak enjekte edilir. Enjeksiyonu takiben tiroid fazı olarak adlandırılan erken (10-15 dakika sonra) ve paratiroid fazı olarak adlandırılan geç (1,5- 2,5 saat sonra) planar görüntülemeler yapılır. Tiroid fazında radyofarmasötik hem tiroid hem de paratiroid dokusunda tutulmuşken, paratiroid fazında tiroid radyofarmasötikten arınmış olduğu için sadece paratiroid görüntülenir. Eğer radyofarmasötiğin tiroitten atılımı kötü ise mevcut görüntülemeye ek olarak bir geç (4. saat) görüntüleme daha yapılır. Tüm planar görüntüler hasta supin pozisyonunda ve kolları aşağıda yatarken düşük enerjili paralel delikli kolimatör kullanılarak, 128x128 veya daha yüksek matrisle alınır. Görüntüleme esnasında tüm hastalarda boyun ve üst toraks bölgesi mutlaka görüntüleme alanı içinde olmalıdır. Opsiyonel olarak oblik açılı görüntüler de alınabilir. Görüntü başına en az 10 dakika süre olmalıdır (126). Talyum-Teknesyum subtraction sintigrafisine göre tek radyoaktif madde kullanılması, kısa yarı ömür, yüksek enerji profili, hasta hareketinden etkilenmemesi, yan oblik ve üç boyutlu görüntü elde edilebilmesi gibi avantajları vardır (127).

Türkiye Nükleer Tıp Derneği endokrin ve radyonüklid tedavi çalışma grubunun 2001 yılında yayınladığı kılavuzda Tc-99m MİBİ çift faz görüntülemenin duyarlılığı %45-90 (ortalama %73) ve pozitif öngörü gücü ise %97 olarak bildirilmiştir. Literatür verileri çift faz MİBİ sintigrafisinin paratiroid adenomunu saptamada hiperplaziyi saptamaya oranla daha başarılı olduğu yönündedir (128).

2.9.1.5. Single-Photon Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi

Paratiroid patolojilerinin görüntülenmesinde kullanıma son zamanlarda giren yeni bir yöntemdir. Düzlemsel Tc-99m MİBİ sintigrafiye, SPECT eklenirse paratiroid adenomu görüntülenme olasılığı artmaktadır. Bu yöntem özellikle boyunda derin planlarda ya da mediastende yerleşmiş ektopik paratiroid adenomunu göstermede daha başarılıdır. Özellikle adenomun mediastende ön ya da

arkada yerleşmiş olduğunu durumları ayırt edebilmektedir. Adenomlar için pozitif prediktif değeri, Nordin ve arkadaşlarının çalışmasında %95 olarak bulunmuştur. 338 vakalık bir seride; spesifitesi %87 iken, sadece soliter paratiroid adenomlarında ise %96 olarak bildirilmektedir. Hem maliyeti hem de tetkike ulaşım olanakları açısından özellikle tekrar eksplorasyon yapılacak olan hastalarda kullanılması önerilmektedir (129).

2.9.1.6. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Pozitron emisyon tomografisi ajanlarıyla görüntüleme, henüz yeterli tecrübenin olmayışı ve oldukça pahalı bir tetkik olması sebebiyle sadece diğer görüntüleme yöntemleriyle saptanamayan paratiroid lezyonlarının aranması ve başarısız paratiroidektomi yapılan hastalarda son seçenek görüntüleme yöntemi olarak kullanılmalıdır. Paratiroid bezlerini lokalize etmede florodeoksiglukoz (FDG) ve C-11 metiyonin kullanarak yapılan PET görüntülemesi nispeten yüksek hassasiyet ve özgüllüğe sahiptir (130). Hiperplastik bezlerin tespitinde C-11 metiyonin PET'in, MİBİ ve US'ye göre daha hassas olduğu bildirilmiştir (131). Hashimoto tiroiditi, tiroid adenomu, tiroidal karsinomlar ve boyun ve üst mediasten de yerleşimli tiroid dışı maligniteler, geçirilmiş cerrahi yanlış pozitiflik nedenleri arasındadır.

2.9.2. İnvaziv Yöntemler

2.9.2.1. Parathormon Selektif Venöz Kateterizasyonu

Selektif venöz kateterizasyon, önceden boyun ameliyatı geçirmiş, özellikle diğer lokalizasyon çalışmalarının sonuç vermediği nüks hiperparatiroidi olgularında önem kazanan bir yöntemdir. Kateterizasyon bölgesindeki venöz parathormon düzeyinin periferdekinden iki kat fazla olması tanısal değer taşımaktadır (132).

2.9.2.2. İntraoperatif Hızlı Parathormon Tayini

İntraoperatif hızlı PTH ölçümü, yapılan cerrahi girişimin yeterliliğini göstermek için başvurulmuş bir yöntemdir. Eğer PTH düzeyi adenom çıkarılmadan önceki yüksek değerinin $\leq$ %50'sine düşerse, test pozitif kabul edilip cerrahi işlem

sonlandırılır. Ameliyat sırasında adenom olduğundan şüphelenilen paratiroid bezin arteri bağlanmadan öncesinde bir kan örneği alınıp incelenmelidir. Buradaki amaç manipülasyonlar nedeniyle işlem sırasında PTH düzeyinde geçici yükselmeler olacağının düşünülmesidir. Beklenen düşüş sağlanmadığı zaman, ikincil bir adenomun varlığını aramak için ameliyata devam edip eksplorasyon yapmak gerekir (133).

2.9.2.3. İntraoperatif Ultrasonografi

Operasyon esnasında patolojik paratiroid lezyonlarının lokalizasyonlarını tespit etmek amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Lezyonun tespiti açısından işlemi yapan kişiyi deneyimi çok önemlidir. Amaç cerrahi müdahalenin boyutunu en aza indirmek, operasyon süresini ve perioperatif komplikasyon riskini azaltmaktır (134).

2.9.2.4. İntraoperatif Gama Prob Kullanımı

İntraop gama prob kullanımı ile ölçüm yaparak adenom olan paratiroid bezi lokalize edilebilir. Cerrahi gama problemlerin yarı iletken dedektör materyalleri, kadmiyum tellür ve kadmiyum çinko tellür olan tipleri Tc-99m gibi düşük enerjili radyoizotopların dedeksiyonu için uygundur. Gama prob ameliyat esnasında cerrahın göremediği adenom olan paratiroid bezinin tespit edilmesinde kullanılabilir. Ameliyat sırasında cerrah üzerine işaret konulan yeri açmadan önce gama prob ile aynı noktanın verdiği sayımları kontrol eder. Gama prob dedektörü steril bir koruyucu ya da eldiven içine yerleştirilir. İnsizyon sonrası sayımlar tarama modunda yapılır. Tarama modunda ilgili alandaki en yüksek sayım veren yerler saptanır. Aktivite bulunduktan sonra da zamanlı sayıma geçilir. Bulunan aktiviteden genellikle 10 saniyelik sayım alınır. Cerrah prob eşliğinde adenomlu paratiroid bezini saptadıktan sonra bu alanı disseke ederek çıkarır. Daha sonra bu bölgeden gama prob ile zemin sayımı (background) alınır ki adenomun çıkarılmış olduğu teyit edilsin. Çıkarılan lezyon dahil olmak üzere toplanan her aktivite sayımı kayıt edilmelidir (134–136). Tc-99m MİBİ enjeksiyonu sonrası ameliyat sırasında bu teknik ile paratiroid adenomu %90-95 oranında saptanmaktadır (136,137).

2.10. Paratiroid Hastalıklarının Tedavisi

Primer hiperparatiroidi de tedavi yaklaşımı 3 ana başlıkta incelenebilir. Hastanın genel durumu, semptomatik olup olmaması, mevcut kliniği, lezyon lokalizasyonu ve en önemlisi de cerrahi ekibin tecrübelerine göre tercih edilecek tedavi değişebilmektedir. Tüm bu etkenler birlikte değerlendirildikten sonra hastanın tedavisine karar verirken; medikal, cerrahi ve yeni tedavi yaklaşımlarını tercih edebiliriz (138).

2.10.1. Medikal Tedavi

PHPT'nin esas tedavisi tüm uygun hastalarda cerrahidir. Burada asıl önemli nokta asemptomatik ve cerrahiye uygun olmayan, cerrahi dışı yaklaşımın belirlenmesidir. Hastaların büyük bir kısmı ameliyat ile küratif tedavi olur. Fakat yandaş hastalıklardan dolayı cerrahi kontrendikasyon oluşan hastalarda ve bazı durumlarda hastalar medikal tedavi ile takip edilebilirler. Paratiroid krizi denilen akut hiperkalsemi durumunda ise medikal tedavi ile hiperkalsemi baskılansa bile muskuloskeletal sisteme yönelik harabiyet klinik oluşturmadan devam edebilmektedir. Bu sebeple hastalar asemptomatik dahi olsa cerrahi için kontrendikasyon yoksa ileride gelişecek olan kas ve iskelet sistemi harabiyetini engellemek amacıyla paratiroidektomi önerilmektedir (139).

Cerrahi endikasyonu olmayan hastalara genellikle cerrahi tedavi tavsiye edilmez. Bu hastalarda çeşitli medikal tedavi seçenekleri ile normokalsemi sağlanabilir. Ancak bu durum hastalığı tedavi etmez ve çoğunlukla semptomatik iyileşme sağlar. Asemptomatik PHPT'li cerrahi kriterleri karşılamayan hastalar konservatif olarak tedavi edilirler. Asemptomatik PHPT'li hastaların medikal izlem kriterleri Tablo 2.6'da özetlenmiştir (140).

Tablo 2.6. Asemptomatik PHPT'li hastalarda medikal tedavi ile izleme kriterleri

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Serum Ca^{+2} düzeyi orta düzeyde artmış hastalar• Önceden hayatı tehdit eden hiperkalsemi epizodu geçirmemiş olanlar• Böbrek patolojisi olmayan (kreatin klirensi >70 ve nefrokalsinozis veya nefrolitiazis olmayanlar)• Kemik mineral yoğunluğu normal olanlar (Lomber vertebra, ön kol ve kalçada T skoru $>-2,5$) |
|---|

Cerrahi kriterlere uygun olmayan olgular Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) vakaların %40-50'sini oluşturmaktadır. Ortak karar rehberlerinde ise bu olgular için izlem protokolleri oluşturulmuştur (Tablo 2.7). Düzenli idrar kalsiyumu ölçümlerine gerek olmaksızın bu olguların 6 ayda bir serum kalsiyum düzeylerine düzenli olarak bakılmalıdır. Lomber omurga, kalça kemiği ve radiusun distal 1/3'ünde kemik mineral yoğunluğu yılda bir kez ölçülmelidir. Tiyazid grubu diüretik kullanan hastalara ilaçları kesmeleri ve yeterli miktarda su almaları gerektiği söylenmelidir.

Tablo 2.7. Paratiroidektomi uygulanmayan primer hiperparatiroidi olgularında izlem rehberlerinin kıyaslanması

Ölçüm	1990	2002	2008
Serum kalsiyum	Altı ayda bir	Altı ayda bir	Altı ayda bir
24 saat idrar kalsiyum	Yılda bir	Önerilmez	Önerilmez
Kreatin klirensi	Yılda bir	Önerilmez	Önerilmez
Serum kreatin	Yılda bir	Yılda bir	Yılda bir
Kemik mineral yoğunluğu	Yılda bir (ön kol)	Yılda bir (üç alan)	Her 1-2 yılda bir (üç alan)
Adbominal radyoloji	Yılda bir	Önerilmez	Önerilmez

Günümüzde kullanılmaya devam eden diğer medikal tedavi seçenekleri ise;

Bifosfonatlar: Hiperkalseminin düzelmesi genellikle uzun zaman alır ve ayrıca parathormon düzeyini yükseltebilir.

Oral fosfatlar: Serum kalsiyum miktarını 1 mg/dl düşürebilir. Ancak yaygın gastrointestinal yan etkileri, serum parathormon düzeyinin daha da yükseltmesi ve yumuşak doku kalsifikasyonları oluşturması uzun süreli kullanımına engel oluşturmaktadır.

Östrojen: PHPT'li postmenopozal kadınlarda östrojen tedavisi ile serum Ca^{+2} miktarında 0,5 mg/dl'lik bir azalma olur. Östrojen tedavisinde serum PTH düzeyinde değişiklik olmamakla birlikte östrojen tedavisinin asıl amacı kemik rezorbsiyonu azaltmaktır.

Kalsimimetikler: Yeni bir tedavi seçeneği ve en etkili ilaç gurubu olan kalsimimetikler diğer ilaçların kemik rezorbsiyonunu önleyici etkisinin aksine

paratiroid bezinin kalsiyumu algılama mekanizması üzerinde reseptör düzeyinde etki gösterir. Hücre dışı kalsiyumun etkisine benzer etki göstererek, paratiroid bezde Ca^{+2} reseptörlerine bağlanarak PTH salgısını baskılar. İlaç etkisini hızlı bir şekilde gösterir. Kısa sürede etki profili şu anda iyi bilinmekle birlikte uzun süreli etki profili için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (141). Kalsimimetik ilaçların gelecekte hiperparatiroidide cerrahi tedaviye alternatif olma şansı araştırılmaktadır.

2.10.2. Cerrahi Tedavi

İlk paratiroidektomi ameliyatı 1925 yılında Dr. Felix Mandl tarafından Viyana’da gerçekleştirilmiştir. Günümüzde ise neredeyse sıfıra yakın mortalite ve %1-3 morbidite ile halen başarılı bir şekilde uygulanmaktadır (142). Sayıları günümüzde giderek artan asemptomatik primer hiperparatiroidi hasta grubunda tedavi yöntemleri halen tartışmalıdır. İlerleyen aşamalarda geri dönüşümsüz komplikasyonlar gelişebileceğine ilişkin somut kanıtlar olmamakla birlikte hastalığın prognozu tam olarak bilinmemektedir. Asemptomatik hasta grubundaki birçok bulgunun primer hiperparatiroidi nedeniyle oluştuğu ancak bu bulguların paratiroidektomi sonrası gerilemesi ile anlaşılmaktadır. 2002 yılında yayınlanan “National Institutes of Health” (NIH) konsensus kriterlerinden bazılarının bulunması halinde hasta asemptomatik olsa bile cerrahi tedavi uygulanması gerektiğini ifade eder (143).

Asemptomatik Hiperparatiroidizmde Paratiroidektomi Endikasyonları;

- Serum kalsiyum düzeyi normal sınırın >1 mg/dL üzerinde,
- 50 yaş altında olan hastalar,
- Hiperkalsiüri (erkeklerde 24 saatte 300 mg’dan fazla veya kadınlarda 24 saatte 250 mg’dan fazla)
- Kreatinin klerensinde %30’dan fazla azalma,
- Kemik yoğunluğu (lomber omurga, kalça veya ön kol) pik kemik kütlelerinin $>2,5$ standart sapma altında olması (T skoru $-2,5$)
- Tıbbi takip istemeyen veya mümkün olmayan hasta,
- Hasta tarafından talep edilen cerrahi müdahale.

2.10.3. Cerrahi Girişim ve Amaç

Cerrahideki amaç; paratiroid bezdeki patolojiyi tanımlamak ve normokalsemiyi sağlamaktır. Bezlerin ektopik yerleşim gösterebilmesi, bazen sayılarının dörtten fazla olabilmesi ve girişim sırasında rekürren sinir yaralanma riski sebebiyle cerrahi işlemin deneyimli bir cerrah tarafından yapılması uygundur. Paratiroid cerrahisinde ilk uygulamada sonuç alınması önemlidir. İkinci ve sonraki cerrahi girişimlerde başarı oranı azalmakla birlikte komplikasyon oranı da artar. Paratiroid bezlerinin bilateral eksplorasyonu, asimetrik paratiroid hiperplazisi veya çift paratiroid adenomu olan olgularda cerrahi tedavinin başarısını arttırmaktadır. Ameliyat öncesi ve ameliyat esnasında uygulanan görüntüleme yöntemleri ve yardımcı tekniklerle tek paratiroid adenomu tanısı kesinleşmiş hastalarda tek taraflı eksplorasyon uygulanabilir, ancak şüpheli olan hastalarda ise iki taraflı eksplorasyon yapılması uygundur (143,144). Tüm paratiroid bez yerleşim yerlerinin araştırılması sonucu 3 veya 4 paratiroid bezi bulunmuş ancak büyüme saptanmamışsa o zaman şu olasılıklar akla gelmelidir. Timus içinde, tiroid içinde, karotis kılıfı içinde ve karotis kılıfının dış yanında bir odak bulunabilir. Bütün bu bölgeler detaylı bir şekilde araştırıldıktan sonra ameliyat sonlandırılır. Bu hastalarda detaylı ve gerekirse invaziv lokalizasyon çalışmaları ile ektopik yerleşim yeri saptanarak tekrar cerrahi işlem uygulanır. Tek bez hastalığı varlığında adenom eksize edilir. Girişim sırasında normal görünümdeki bezlere biyopsi yapılmaz. Frozen section uygulaması ile normal ve hastalıklı bez arasında her zaman ayırım yapılamayabilir ancak çıkarılan dokunun paratiroid olup olmadığı kesinlik kazanır. Bu noktada normal ve patolojik bez arasındaki özellikler deneyimli bir cerrah kararı ile ayırt edilmesi gerekebilir. Ayrıca ameliyatta hızlı PTH çalışılması fazla çalışan bezin çıkarılıp çıkarılmadığı konusunda fikir sahibi olmamıza yardımcı olur. Nükleer tıp ve radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler minimal invaziv paratiroidektomi işlemine olanak sağlamaya başlamıştır. Ameliyat esnasında gama prob kullanımı ile lezyonun yeri saptanarak bu bölgeden yapılan küçük bir kesi ile paratiroidektomi uygulayabilme imkanı vardır. Kozmetik üstünlüğü ve ameliyat süresinin kısalması gibi avantajları olmasına rağmen multipl bez tutulumunda cerrahi tedavi sonrası nüks riski vardır (145). Dört bezin hastalıklı olduğu durumlarda ise subtotal paratiroidektomi (3,5 bez) yapılır. Bazı sınırlı durumlarda

total paratiroidektomi yapılabilir ve ön kola ototransplantasyon uygulanır. Subtotal paratiroidektominin üstünlüğü bırakılan yarım bezde kanlanma sorununun olmamasıdır. Ototransplantasyon sonrası ise nüks hiperparatiroidi durumunda ise ön kola lokal anestezi ile ulaşım kolaylığı sağlar (146).

2.11. Yeni Tedavi Yaklaşımları

Son zamanlarda uygulamaya yeni giren iki önemli yöntemi vurgulamak gerekir. İlki “Ultrasonografik Lazer Ablasyonu” ve ikincisi ise “Perkütan Ablasyon”dur. Ultrasonografi kılavuzluğunda perkütan interstitial lazer fotokoagülasyon (ILP) yöntemiyle hastalıklı paratiroid bezi bulunarak ablate edilir. Bu yöntem cerrahi girişimin kontrendike olduğu, yüksek riskli ve ciddi hiperkalsemiye sebep olan paratiroid adenomlarında başvurulabilecek alternatif bir tedavi yöntemidir (147). Paratiroid adenomunun içerisine perkütan ya da anjiyografik olarak etanol enjekte edilerek yapılan ablasyon yöntemi ise yetersiz cerrahi sonrası ya da persistan hiperkalsemiyle seyreden paratiroid adenomu olgularında henüz deneme aşamasında olan yeni bir yöntemdir (148).

2.12. Cerrahi Komplikasyonları ve Postoperatif İzlem

Hiperparatiroidinin cerrahi tedavisinden sonra ortaya çıkabilecek en önemli komplikasyonlar vokal kord paralizi ve kalıcı hipoparatiroididir. Ayrıca kanama, hematoma, hipokalsemi, kalıcı ve tekrarlayan hiperparatiroidizm diğer komplikasyonlardır. Ancak deneyimli merkezlerde bu oranı %1’in altındadır. Geniş serilerin sunulduğu birçok çalışmada bu komplikasyonların hatta hiç gelişmediği görülmektedir (143). Operasyonun ardından serum kalsiyum değerleri yakın takip edilmelidir. Ayrıca ağız çevresinde, el ve ayak parmak uçlarında uyuşma ve karıncalanma, hiperaktif tendon refleksleri, pozitif Chvostek bulgusu, karpopedal spazmlı tetani gibi klinik bulgular hipokalsemi hakkında bilgi verici olabilir. Ameliyat ile çıkarılan patolojik bezlerin dışındaki normal yapıdaki bezlerin, fonksiyonu baskılanmış olduğundan, ameliyattan sonra ortaya çıkan hipoparatiroidinin düzelmesi için bezlerin tekrar normal işlevlerini kazanmasını beklemek gerekir. Bu süre içinde hastalara serum Ca^{+2} düzeyini 7 mg/dl’nin

üzerinde tutacak şekilde kalsiyum glukonat infüzyonu yapmak gerekebilir. Bu tedaviye ek olarak oral yoldan kalsitriol ve kalsiyum karbonat uygulanabilir. Daha sonra serum Ca^{+2} düzeyi takibine göre infüzyon azaltılarak kesilir. Oral tedaviye serum kalsiyumu 8,5-9,0 mg/dl arasında olacak şekilde gerektiği süre kadar devam edilir.

Ağır kemik lezyonlarında oluşan ve yaşamı tehdit eden hipokalsemi ameliyat sonrası oluşan geçici hipoparatiroididen farklı bir durumdur. Burada hem kalsiyum hem fosfor mineralizasyon işleminin parçası olarak birlikte kemiğe geçeceklerinden, serum fosforu düşer. Bu durum genellikle birkaç gün veya hafta devam eder. Genellikle kalsiyum infüzyonu ve yüksek miktarda D vitamini replasmanı gerektirir. Bir defa normokalsemi sağladıktan sonra serum kalsiyumuna 1, 3, 6 ve 12. aylarda bakılır, ardından yıllık takibe alınabilir.

2.13. Pasioka Yaşam Kalitesi Değerlendirme Anketi

Primer hiperparatiroidi genellikle semptomatik olmakla birlikte çoğu hasta semptomatik olsa bile mevcut semptomlarını yandaş hastalıklarına veya ilerleyen yaşa bağlamaktadır. Primer hiperparatiroidinin klasik semptomları iskelet ve böbrek sistemlerini içerirken klasik olmayan belirtiler ise kardiyovasküler, gastrointestinal ve nörobilişsel semptomlardır. Bu nedenle opere olan primer hiperparatiroidi hastalarının semptomatik iyileşmesinin takibi amacıyla Pasioka ve arkadaşları bir anket geliştirmiştir. 1998 yılında Pasioka ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 63 primer hiperparatiroidi hastası ile 54 toksik olmayan tiroid hastasının ameliyat öncesi ve sonrası görsel analog skala (VAS) ve semptomları belgeleyen bir anket kullanılarak takibe alınmıştır. Postoperatif 7 ile 10. gün, 3. ay ve 12. ayda aynı tetkikler tekrarlanmıştır. Karşılaştırma grubunda semptomatik iyileşmede farklar izlenmemişken paratiroidektomi yapılan primer hiperparatiroidi grubunda özellikle 7 ile 10. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme mevcuttur. 3. ay ve 12. ay takiplerinde de semptomatik iyileşme vardı fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (149). 2002 yılında yayınlanan bir başka çalışmada ise 3 farklı merkezden toplam 203 primer hiperparatiroidi hastası çalışmaya katılmıştır. Bu ankette hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 7. gün, 3. ay ve 12. ayda anket sorularına verdikleri yanıtların puanlarını takip

edilmiştir. Karşılaştırma grubu olarak da aynı anketin uygulandığı 58 toksik olmayan tiroid hastasının sonuçları ile karşılaştırma yapılmıştır. Çalışma sonunda tiroid hastalarının parathyroidectomy assessment of symptoms (PAS) skorlarında değişim olmazken primer hiperparatiroidi nedeniyle paratiroidektomi yapılan hastaların PAS skorlarında anlamlı düşüş mevcuttur (150). Buradan hareketle Pasioka ve arkadaşları geliştirmiş oldukları anketin primer hiperparatiroidi hastalarının ameliyat sonrası semptomatik iyileşme takibi amacıyla kullanılabileceğini belirtmiştir (150). 2004 yılında yayınlanan bir prospektif Avustralya çalışmasında 12 aylık takibi tamamlayan 54 primer hiperparatiroidi hastasına Pasioka anketi uygulanmış ve hastaların %80'inde semptomlarında ciddi oranda gerileme olduğu tespit edilmiştir. Hastaların 12 aylık takipleri sonucunda %97'sinde kalsiyum değerlerinin normale geldiği izlenmiştir (151). Radu ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınladıkları 101 primer hiperparatiroidi hastasını içeren Pasioka anketi ile SF-36 yaşam kalitesi sonuçlarının karşılaştırıldığı çalışmada, PAS daha kolay, hızlı analiz sağladığı ve primer hiperparatiroidi semptomlarına daha spesifik olduğu için rutin klinik uygulamaya benimsenmesinin daha olası olduğu sonucuna varmışlardır (152). Tzikos ve arkadaşlarının Yunan popülasyonu üzerine 50 kişilik bir popülasyonda 2022 yılında yaptıkları bir çalışmada Pasioka anketinin Yunan popülasyonunda primer hiperparatiroidizmli hastaların sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini değerlendirmek için kullanılabilir olduğu sonucuna ulaşmıştır (153). Bir diğer çalışmada asemptomatik primer hiperparatiroidi hastalarının postoperatif 3 yıllık takiplerinde Pasioka yaşam kalitesi anketi ile hastaların semptomatik iyileşmelerini incelenmiştir. 2021 yılında yapılan bu çalışmada postoperatif 3. ay ve 3. yıl takip sonuçlarında cerrahi uygulanan hastaların semptomatik olarak halen iyileşmekte olduğu görülmüştür (154). Son olarak Pasioka ve arkadaşlarının yapmış olduğu, 10 yıl gibi uzun bir zamanda prospektif olarak hastaların postoperatif takip sonuçlarının 2021 yılında yayınlandığı bir çalışmada paratiroidektomi geçiren hastaların ameliyat öncesi semptomların azalmasının, 10 yıl sonra yaşam kalitelerinin iyileşmesine katkıda bulunduğu görülmektedir (155).

Biz de kliniğimizde yapmış olduğumuz bu çalışmada opere olan primer hiperparatiroidi hastalarının preoperatif ve postoperatif Pasioka yaşam kalitesi

anket sonuçlarını değerlendirip semptomatik iyileşmeyi gözlemlemeyi amaçladık. Pasioka yaşam kalitesi değerlendirme anketi 13 sorudan oluşmaktadır ve hastalar her soruya 0-100 arasında puan verebilir. Hem 13 soru olması hem de puanlamanın 0-100 arasında olması anketin kullanımını kolaylaştırmaktadır. Pasioka yaşam kalitesi anket soruları şunlardır;

1. Kemik ağrısı
2. Çabuk yorulma hissi
3. Ruh hali değişikliği
4. Depresyonda hissetme
5. Karın ağrısı
6. Halsizlik
7. Sinirlilik
8. Eklem ağrısı
9. Unutkanlık
10. Sandalyeden veya arabadan kalkmakta zorluk
11. Baş ağrısı
12. Ciltte kaşıntı hissi
13. Susama hissi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği Meme ve Endokrin Bölümünde Ocak 2022-Haziran 2024 tarihleri arasında primer hiperparatiroidi tanısı ile opere ve ameliyat öncesi dönem ile ameliyat sonrası dönemde Pasioka Yaşam Kalitesi anketini eksiksiz olarak tamamlayan hastaların retrospektif olarak taranması ve hastaların Haziran 2025'e kadar takip edilmesi ile yapılmıştır.

Çalışmaya alınma kriteri olarak, PHPT tanısı olması, primer hiperparatiroidi nedeniyle ameliyat olmuş olmak, tekrarlayan paratiroid veya boyun cerrahi öyküsü olmaması, postoperatif dönemde kalıcı normokalsemi ve normal PTH değerlerini sağlamak, preoperatif ve postoperatif dönemde Pasioka yaşam kalitesi anketini tamamlamış olmak, preoperatif tüm laboratuvar ve demografik verilerinin tam olması ve 18 yaşından büyük olmak.

Çalışmadan çıkarılma kriterleri, sekonder ve tersiyer hiperparatiroidi tanılı hastalar, konservatif tedavi ile takip edilen hiperparatiroidi hastaları, boyun bölgesine radyoterapi öyküsü, tekrarlayan boyun cerrahisi olan hastalar, paratiroid karsinomu olan hastalar, postoperatif dönemde hiperkalseminin devam ettiği veya kalıcı hipokalsemi gelişen hastalar, intraop QPTH değerinde yeterli düşüş olmayan hastalar, 6. ay kontrollerinde persistan hiperparatiroidisi olan hastalar, romatoid artrit gibi romatolojik hastalığı olanlar, serum kalsiyum ve PTH değerlerini etkileyecek primer veya metastatik kanser varlığı, preoperatif laboratuvar ve demografik verileri eksik olan hastalar, Pasioka yaşam kalitesi anketi takipleri tam olmayan hastalar, 18 yaşından küçük hastalardır.

Primer hiperparatiroidizm tanısında anamnez ve fizik muayenenin yeri kısıtlıdır. Bu nedenle tanı için biyokimyasal parametreler (serum Ca^{+2} , PTH, 24 saat idrar kalsiyumu) ve görüntüleme yöntemlerinden (USG, Tc-99m SestaMİBİ Sintigrafi, 4D-BT, MR) faydalanılır (156). Tanı anında serum kalsiyum değeri genellikle yüksek olmakla birlikte bazı hastalarda normalde olabilir (157). Sadece PTH yüksekliği olması PHPT için yeterli olmayıp serum kalsiyum değeri yüksekliğinin de eşlik etmesi tanısal önem arz etmektedir (158). PHPT en yaygın nedeni (%80-85) tek bir adenomdur ve küratif tedavi yöntemi cerrahidir. Cerrahi olarak minimal invaziv odaklı cerrahi, tek taraflı eksplorasyon ve bilateral

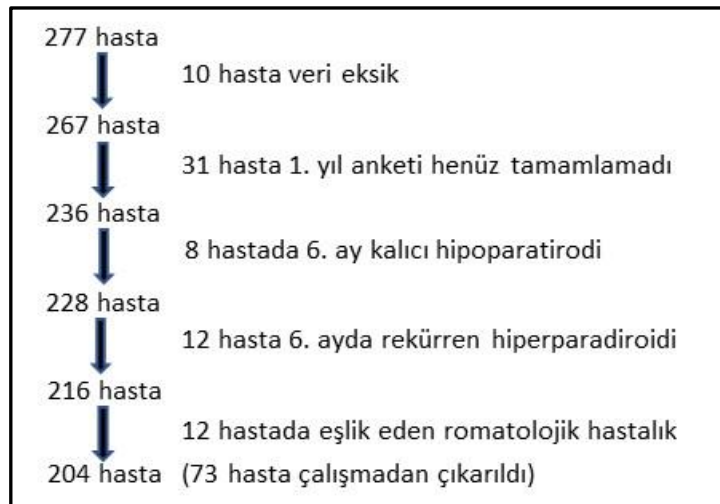
eksplorasyon seçenekler arasındadır. Minimal invaziv odaklı cerrahi diğer cerrahi yöntemlerden daha az komplikasyon ile sonuçlanmakta olup erken dönem taburculukta en büyük etkenlerden birisidir (159,160).

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda paratiroid bezi tanımlamak için intraoperatif frozen çalışılmış olup, hızlı PTH testi ile ancak parathormon düzeyinde yeterli düşüş sağlandıktan sonra ameliyat sonlandırılmıştır.

3.1. Hastalar

Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu onayı (31.07.2025 tarih ve TBAEK-628 no'lu karar) (Ek-1) ve Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Başhekimlik izni ile hastane bilgi yönetim sistemi üzerinden PHPT nedeniyle ameliyat edilen hastalar taranmıştır. Toplam 277 hastaya PHPT tanısı ile paratiroidektomi yapıldığı bulunmuştur. Verileri eksik olması nedeniyle 10, anketlerinin 1. yıl takibi tamamlanmamış olması nedeniyle 31, postoperatif 6. ayda kalıcı hipoparatiroidisi olması nedeniyle 8, postoperatif 6. ayda rekürren nedeniyle kalıcı hiperparatiroidisi olan 12, eşlik eden hastalık olarak romatolojik hastalıkları olan 12 hasta; toplamda 73 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmaya uygun olan 204 hastanın verileri değerlendirmeye alınmıştır (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Çalışmaya katılan hastalar



147 hastaya tek adenom nedeniyle, 20 hastaya multiglandüler hastalık nedeniyle paratiroidektomi yapılmıştır. 24 hastaya aynı seansta hashimato ve tiroid malignitesi riski nedeniyle tek adenom eksizyonu ve hemitiroidektomi, 13 hastaya aynı seansta tiroid malignitesi, multinodüler guatr ve hipertiroidi nedeniyle adenom eksizyonu ve total tiroidektomi yapılmıştır (Tablo 3.2). Hemitiroidektomi ve total tiroidektomi yapılan hastaların postoperatif 6. ay kontrol laboratuvar değerlerinde ötiroid olduğu görülmüştür.

Tablo 3.2. Cerrahi prosedür gerekçeleri

Cerrahi prosedür gerekçeleri	%	Toplam(n)
Tek adenom eksizyonu	72,05	147
Multigland eksizyonu	9,80	20
Tek adenom eksizyonu + Hemitiroidektomi	11,76	24
Tek adenom eksizyonu + Total tiroidektomi	6,37	13
Toplam		204

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri ve tıbbi kayıtları incelenmiştir. Hastaların yaşı, cinsiyeti, cerrahi endikasyonu, preop vokal kord muayenesi, cerrahi prosedürü, eşlik eden tiroid nodülü, komorbiditeleri, adenom sayısı, paratiroid patolojisi, American Society of Anesthesiologists (ASA) skoru, preop lokalizasyon bulguları, intraoperatif lokalizasyon bulguları ve Pasioka yaşam kalitesi anket sonuçları taranmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların preoperatif anketleri poliklinikte ya da klinik yatış esnasında doldurulmuştur. Postoperatif anketleri poliklinik şartlarında görüşme ile doldurulmuştur. Anket sürecini primer hiperparatiroidi semptomları ve cerrahisi konusunda tecrübeli en az 3 yıllık, hastalarla hiçbir yakınlık bağı olmayan, genel cerrahi asistanları gerçekleştirmiştir. Hastalar 18-40, 41-65, 66 yaş ve üzeri olacak şekilde gruplandırılmıştır. 13 sorudan oluşan Pasioka yaşam kalitesi anket sonuçları preop ve postop ayrı ayrı değerlendirilip yaş grupları arasındaki farklılıklar incelenmiştir. Ayrıca tüm soruların puanları kendi içinde değerlendirilip en çok şikâyet olan semptom ve en çok iyileşme olan semptomlar tespit edilmiştir. Semptomlarda özellikli olarak yüksek düşüşlerin yaşandığı takip süreleri tespit edilmiştir.

3.2. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın önceki bölümlerinde bahsedilen türden değişkenlere ait veriler Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Bilgi İşlem Dairesi idaresindeki veri tabanından bir akademik çalışma izni ile elde edilerek MS-Office Excel ortamına aktarılmıştır. Excel ortamındaki veriler ön kontrol ve düzeltme işlemlerinden sonra IBM SPSS Ver.23.0 paket programı ortamına aktarılmıştır. Bu verilerin analizlerinde; tanımlayıcı istatistiksel analizler için sürekli türden verilere aritmetik ortalama, medyan (ortanca), standart sapma, IQR ölçüm işlemleri ve kesikli türden verilere de frekans ve yüzde hesaplamaları yapılmıştır. Verilerin karşılaştırılmalı analizlerinde ise sürekli türden veriler söz konusu olduğunda; normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Değişkenlerin çoğunun normal dağılım göstermemesi üzerine, ameliyat öncesi ve sonrası (1., 6. ve 12. ay) ölçümlerin karşılaştırılmasında parametrik olmayan Friedman testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında bağımsız gruplar arası ortalama fark testi (Student t testi) ve bu testin koşulları sağlanmadığında ise parametrik olmayan muadili Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İki'den fazla alt grubun ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında normallik koşulları sağlanıyorsa Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) testi kullanılmıştır. Bu test işlemi sürecinde grupların homojen dağılımı söz konusu değilse Welch testi, normallik test varsayımlarından olan, çalışmadaki gruplarda yeterli sayıda gözlem verisi olmadığında ise Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanılmıştır. Analizler sonucunda gruplar arasında fark ortaya çıktığında ise farkın hangi ikili alt gruplardan meydana geldiğinin belirlenmesinde ise Post Hoc testlerden Tukey testi kullanılmıştır.

Kesikli türden veriler içeren değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki Kare testi kullanılmıştır. 2x2 düzeyindeki tablo verilerinin karşılaştırılmasında hücrelerde en az bir adet 5 değerinden küçük beklenen frekansın yer alması durumu söz konusu olduğunda ise Fisher Kesin testi (Fisher Exact test) işlemi yapılmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği Meme ve Endokrin Cerrahi Bölümünde Ocak 2022-Haziran 2024 tarihleri arasında primer hiperparatiroidi nedeniyle opere ve preoperatif dönem ile postoperatif dönemde Pasioka Yaşam Kalitesi anketini eksiksiz olarak tamamlayan hastaların retrospektif olarak taranması ve hastaların Haziran 2025'e kadar takip edilmesi ile yapılmıştır.

4.1. Demografik ve Laboratuvar Bulguları

Çalışmaya katılan hastaların 46'sını erkekler (%22,5), 158'ini kadınlar (%77,5) oluşturmaktadır. Hastalar 18-40, 41-65, 66 yaş ve üzeri olacak şekilde gruplandırılmıştır. Birinci grupta 21 (%10,3), ikinci grupta 145 (%71,1), üçüncü grupta 38 (%18,6) hasta yer almaktadır. Yaş ortalaması 53,6 olduğu görülmüştür (Tablo 4.1). Preoperatif vokal kord muayenesinde tüm hastaların muayenesi normal olarak değerlendirilmiştir ve kord paralizi izlenmemiştir. ASA (Amerikan Society of Anesthesiologists) skoru, 35 (%17,2) hastada 1, 158 (%77,5) hastada 2, 11 (%5,4) hastada 3 olduğu görülmüştür.

Tablo 4.1. Yaş grupları dağılımı

Yaş grupları	%	Toplam (n)
18-40	10,3	21
41-65	71,1	145
66 ve üzeri	18,6	38
Toplam		204

204 hastanın cerrahi endikasyonları, 172 hasta sadece primer hiperparatiroidi (7 hasta intratiroidal adenom), 32 hasta PHPT ve eşlik eden tiroidal hastalık (3 hasta primer hiperparatiroid ve hashimato, 17 hasta primer hiperparatiroidi ve malignite?, 11 hasta primer hiperparatiroidi ve multinodüler guatr, 1 hastaya da primer

hiperparatiroidi ve toksik diffüz guatr) eşlik etmesi nedeniyle eş zamanlı tiroidektomi gerçekleştirilmiştir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. PHPT+ Diğer cerrahi endikasyonlar

PHPT+Diğer cerrahi endikasyonlar	Sayı (n, %)	Toplam
Primer hiperparatiroidi	165 (80,9)	165
PHPT İntratiroidal adenom	7 (3,4)	7
PHPT + Hashimoto	3 (1,5)	3
PHPT + Malignite?	17 (8,3)	17
PHPT + MNG	11 (5,4)	11
PHPT + Toksik diffüz guatr	1 (0,5)	1
Toplam		204

147 (%72,05) hastaya tek adenom eksizyonu, 20 (%9,80) hastaya multiglandüler adenom eksizyonu, 24 (%11,76) hastaya tek adenom eksizyonu + hemitiroidektomi ve 13 (%6,37) hastaya da tek adenom eksizyonu + total tiroidektomi yapılmıştır.

Çalışmada yer alan tüm hastalar incelendiğinde patoloji raporlarında hiperplazi oranı %13,1 olduğu görülmüştür. Çalışmaya alınma kriterlerine uygun olan hastaların postoperatif patoloji sonuçları ve ameliyat notları incelendiğinde 184 (%90,20) hastada tek adenom, 20 (%9,80) hastada multigland adenom izlenmiştir.

62 (%30,39) hastada preop tiroid nodülü eşlik etmektedir. 2 (%1) hastada bethesda 1, 47 (%18,13) hastada bethesda 2, 9 (%4,41) hastada bethesda 3, 2 (%1) hastada bethesda 4 ve 2 (%1) hastada bethesda 5 bulgular mevcuttur (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Bethesda kategorisi

Bethesda kategorisi	Sayı (n, %)	Toplam
Kategori 1	2 (1)	2
Kategori 2	47 (23,03)	47
Kategori 3	9 (4,41)	9
Kategori 4	2 (1)	2
Kategori 5	2 (1)	2
Kategori 6	0	0
Toplam		62

53 (%23) hastada eşlik eden komorbidite yok iken, 29 (%14,2) hastada hipertansiyon, 18 (%8,8) hastada tip 2 diyabet ve 35 (%17,2) hastada hipertansiyon ile tip 2 diyabet birlikteliği mevcuttur. 5 (%2,5) hastada solunum yolu hastalıkları (astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı), 3 (%1,5) hastada psikiyatrik hastalık (depresyon) eşlik etmiştir. 25 (%12,3) hastada hashimato ve tiroid nodülü eşlik ederken, 7 (%3,4) hastada başka nedenlerle malignite eşlik etmiştir. 29 (%14,2) hastada çoklu komorbidite mevcuttur (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Eşlik eden komorbiditeler

Komorbidite	Sayı (n, %)	Toplam
Yok	53 (23)	53
HT	29 (14,2)	29
Tip 2 DM	18 (8,8)	18
HT ve Tip 2 DM birlikteliği	35 (17,2)	35
Solunum Yolu Hastalıkları	5 (2,5)	5
Psikiyatrik Hastalık	3 (1,5)	3
Hashimato ve Tiroid nodülü	25 (12,3)	25
Malignite	7 (3,4)	7
Çoklu Komorbidite	29 (14,2)	29
Toplam		204

Çalışmadan çıkarılma kriteri olan rekürren ve persistan hiperparatiroidi olan hastalar çalışmadan çıkarıldıktan sonra 196 (%96,08) hastanın paratiroidektomi spesmen patolojisi adenom olarak yorumlanırken 8 (%3,92) hastada hiperplazi izlenmiştir. Paratiroid patolojisi olarak karsinom saptanmaz iken eş zamanlı yapılan hemitiroidektomi/total tiroidektomi nedeniyle tiroid patolojisi sonucu malign olan 11 (%5,4) hasta mevcuttur. Paratiroidektomi + total tiroidektomi yapılan hastada postoperatif laboratuvar takiplerde ötiroidi izlenmiştir.

Preoperatif olarak yapılan renal ultrason ve BT de 30 (%14,7) hastada nefrolitiazis mevcut olduğu görülmüştür (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Nefrolitiazis

Tetkik	%	Toplam(n)
USG	76,66	23
BT	23,34	7
Toplam		30

Preoperatif değerlendirilen DEXA T ve Z skorlarına göre kemik erimesi 4 kategoride incelenmiş olup, 122 (%59,8) hasta normal, 74 (%36,3) hasta osteopeni, 8 (%3,9) hastada osteoporoz olduğu görülmüştür. Şiddetli osteoporoz grubunda hasta mevcut değildir (Tablo 4.6)

Tablo 4.6. DEXA T ve Z skorları

Komorbidite	%	Toplam(n)
Normal	59,8	122
Osteopeni	36,3	74
Osteoporoz	3,9	8
Toplam		204

Preoperatif düzeltilmiş kalsiyum değerleri, minimum 9,16 mg/dL, maksimum 15,02 mg/dL, medyan 11,05 mg/dL, standart sapma 0,81 mg/dL olarak ölçülmüştür. Postoperatif 6. ay da düzeltilmiş kalsiyum değerleri, minimum 7,6 mg/dL, maksimum 10,5 mg/dL ve medyan 8,94 mg/dL, standart sapma 0,43 mg/dL olarak

ölçülmüştür. Postoperatif takiplerde kontrol serum kalsiyum değeri 1 hastada 7,6 mg/dL olduğu görülmüş olup bu hastanın 1. yıl takibinde serum kalsiyum değeri normal aralığa geldiği gelmiştir.

Preoperatif PTH değerleri minimum 51 pg/mL, maksimum 683 pg/mL, medyan 136 pg/mL, standart sapma 106 pg/mL olarak ölçülmüştür. Postoperatif 6. ay kontrolde minimum PTH değeri 4 pg/mL, maksimum 65 pg/mL, medyan 43 pg/mL, standart sapma 14,64 pg/mL olarak ölçülmüştür. Postoperatif takiplerde 6. ay kontrol serum PTH değeri 4pg/mL olan hastanın 1. yılda PTH değeri normal aralığa geldiği görülmüştür.

Preoperatif D vitaminin minimum 3 ng/mL, maksimum 75 ng/mL, medyan 22 ng/mL, standart sapma 13,15 ng/mL olduğu ve ayrıca preoperatif albümin değerinin minimum 22,8 g/DI, maksimum 55 g/DI, medyan 48 g/DI, standart sapma 3,92 g/DI olduğu görülmüştür. Preoperatif Alkalen fosfataz minimum 30 IU/I, maksimum 251 IU/I, medyan 93 IU/I, standart sapma 40,43 IU/I iken postoperatif 6. ay da minimum 32 IU/I, maksimum 467 IU/I, medyan 75 IU/I, standart sapma 41,75 IU/I olarak ölçülmüştür. Preoperatif fosfor minimum 1,4 mg/dL, maksimum 7,1 mg/dL, medyan 2,8 mg/dL ve standart sapma 0,74 mg/dL ölçülmüştür. 6. ay da fosfor değeri minimum 1,3 mg/dL, maksimum 5,5 mg/dL, medyan 3,2 mg/dL, standart sapma 0,62 mg/dL olarak ölçülmüştür.

Preoperatif kreatin değeri minimum 0,42 mg/dL, maksimum 1,7 mg/dL, medyan 0,71 mg/dL, standart sapma 0,19 mg/dL iken postoperatif 6. ay da kreatin değeri minimum 0,13 mg/dL, maksimum 2,1 mg/dL, medyan 0,74 mg/dL, standart sapma 0,2 mg/dL olarak ölçülmüştür. GFR değeri ise preoperatif minimum 31, maksimum 141, medyan 98, standart sapma 18,25 iken postoperatif 6. ay da minimum 24, maksimum 136, medyan 98 ve standart sapma 17,91 olarak ölçülmüştür. Hastaların preoperatif ve postoperatif kreatin ve GFR değerlerinde anlamlı bir değişiklik yoktur.

Preoperatif olarak değerlendirilen 24 saatlik idrar kalsiyumları ise minimum 70 mg/gün, maksimum 1147 mg/gün, medyan 325 mg/gün ve standart sapma 159,4 mg/gün olarak ölçülmüştür (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Preoperatif ve postoperatif 6. ay kontrol biyokimya sonuçları

Biyokimya	Minimum	Maksimum	Medyan (±)
Ca ⁺⁺ (preop)	9,16 mg/dL	15,02 mg/dL	11,05 (0,81) mg/dL
Ca ⁺⁺ (6. ay)	7,6 mg/dL	10,5 mg/dL	8,94 (0,43) mg/dL
PTH (preop)	51 pg/mL	683 pg/mL	136 (106) pg/mL
PTH (6. ay)	4 pg/mL	65 pg/mL	43 (14,64) pg/mL
D vitamini	3 ng/mL	75 ng/mL	22 (13,15) ng/mL
Albumin	22,8 g/DI	55 g/DI	48 (3,92) g/DI
ALP (preop)	30 IU/I	251 IU/I	93 (40,43) IU/I
ALP (6. ay)	32 IU/I	467 IU/I	75 (41,75) IU/I
Fosfor (preop)	1,4 mg/dL	7,1 mg/dL	2.8 (0,74) mg/dL
Fosfor (6. ay)	1,3 mg/dL	5,5 mg/dL	3.2 (0,62) mg/dL
Kreatin (preop)	0,42mg/dL	1,7mg/dL	0,71 (0,19) mg/dL
Kreatin (6. ay)	0,13mg/dL	2,1mg/dL	0,74 (0,2) mg/dL
GFR (preop)	31	141	98 (18,25)
GFR (6. ay)	24	136	98 (17,91)

4.2. Histopatolojik Gruplandırma

Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan hastalar incelendiğinde 196 (%96,07) hastada adenom, 8 (%3,97) hastada hiperplazi mevcut olduğu görülmüştür.

4.3. Cerrahi Lokalizasyona Göre Gruplandırma

Preoperatif sintigrafi de paratiroid adenom lokalizasyonu olarak 15 (%7,4) hasta sağ üst, 71 (%34,8) hasta sağ alt, 17 (%8,3) hasta sol üst, 62 (%30,4) hasta sol alt, 10 (%4,9) hasta multigland adenom ve 29 (%14,2) hastada lokalize olmadığı görülmüştür. Preoperatif sintigrafide lokalize olmaması nedeniyle dört boyutlu BT çekilen 25 hastada, 4 hastada sağ üst, 8 hastada sağ alt, 1 hastada sol üst, 7 hastada sol alt ve 5 hastada multigland adenom olduğu görülmüştür. Paratiroid adenomları intraoperatif olarak değerlendirildiğinde, 20 (%9,8) hasta sağ üst, 75 (%36,76) hasta sağ alt, 21 (%8,82) hasta sol üst, 68 (%33,3) hasta sol alt yerleşimli olduğu görüldü.

20 (%9,80) hastada da multiglandüler hastalık nedeniyle çeşitli lokalizasyonlarda adenomlar mevcuttur.

4.4. Sintigrafi ve USG Sonuçlarının Doğrulukları

Çalışmamızdan elde edilen veriler doğrultusunda paratiroid adenom tespitinde USG + sintigrafisinin pozitif prediktif değeri %91,4, negatif prediktif değeri sıfır (Yani, sintigrafi negatifse bu hiç güvenilir değildir. Çünkü hepsinde intraop adenom bulunmuş), sensitivite %84,7 olarak bulunmuştur (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Sintigrafi bulguları

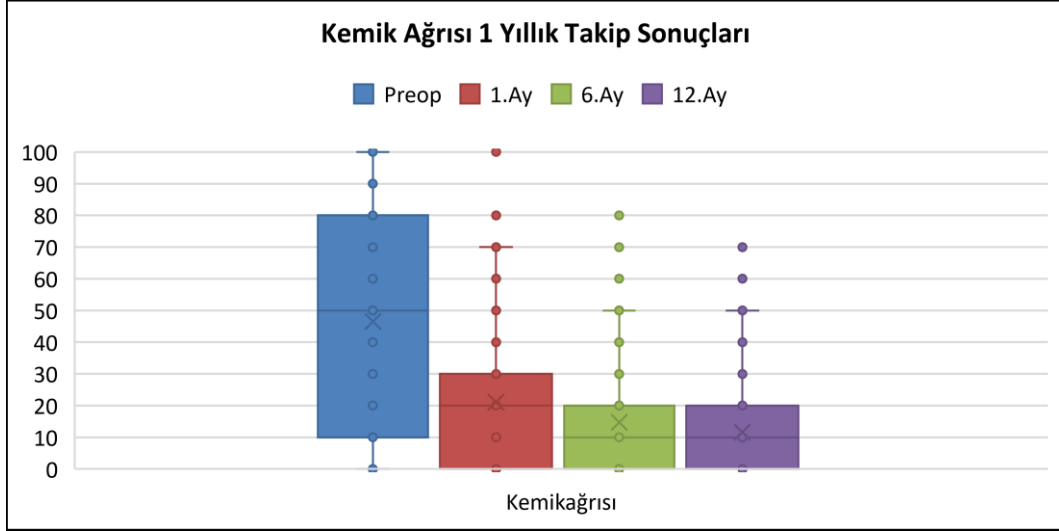
Ölçüt	Değer (%)
Pozitif Prediktif Değer (PPV)	91,4
Negatif Prediktif Değer (NPV)	0
Duyarlılık (Sensitivite)	84,7

Sonuç olarak sintigrafi, adenom lokalizasyonunu belirttiğinde genellikle doğrudur (**PPV yüksek**). Ancak lokalizasyon belirleyememesi, adenom olmadığı anlamına gelmez (**NPV sıfır**). Bu da sintigrafinin lokalizasyon belirlemediği hastalarda intraoperatif eksplorasyonun önemini vurgulamıştır.

4.5. Pasiëka Yaşam Kalitesi Anketi ve Değerlendirme Sonuçları

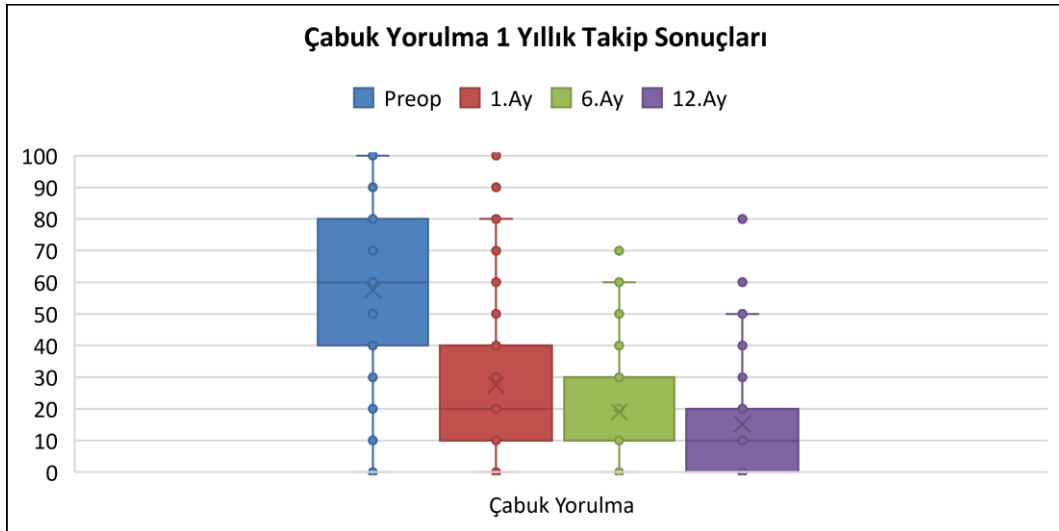
Pasiëka yaşam kalitesi anketinde 13 soru vardır. Bu sorular sırasıyla aşağıda analiz edilmiştir.

1. *Kemik ağrısı*: Preoperatif dönem kemik ağrısı puanı minimum 0, maksimum 100, medyan değeri 50, postoperatif 1. ay kontrolünde kemik ağrısı puanı minimum 0, maksimum 100, medyan 20, postoperatif 6. ay kontrolünde kemik ağrısı puanı minimum 0, maksimum 80, medyan 10, postoperatif 12. ay kontrolünde kemik ağrısı puanı minimum 0, maksimum 70, medyan 10 puan olduğu,



Grafik 4.1. Kemik Ağrısı 1 yıllık takip sonuçları

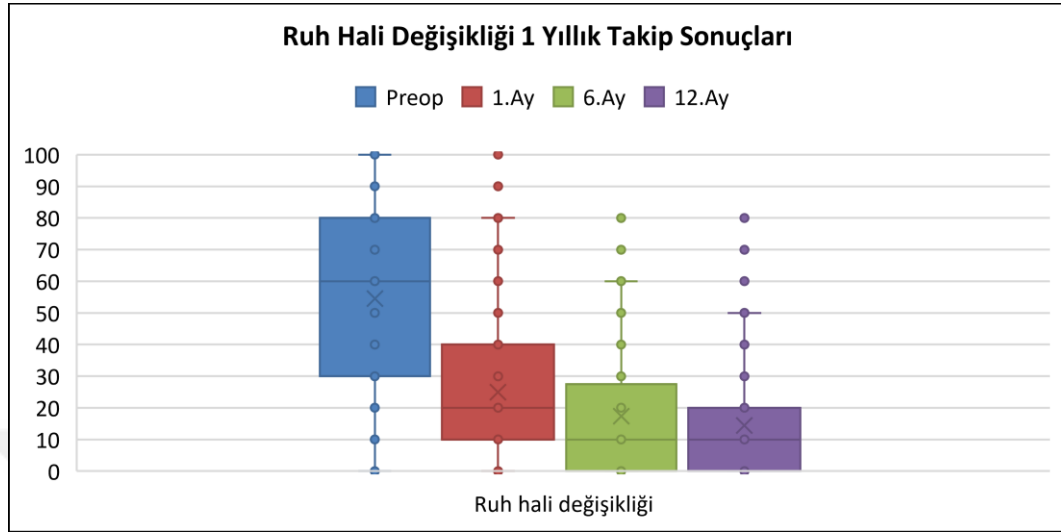
2. *Çabuk yorulma*: Preoperatif dönem çabuk yorulma şikayet puanı minimum 0, maksimum 100, medyan 60, postoperatif 1. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 100, medyan 20, 6. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 70, medyan 10, 12. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 80, medyan 10 puan olduğu,



Grafik 4.2. Çabuk Yorulma 1 yıllık takip sonuçları

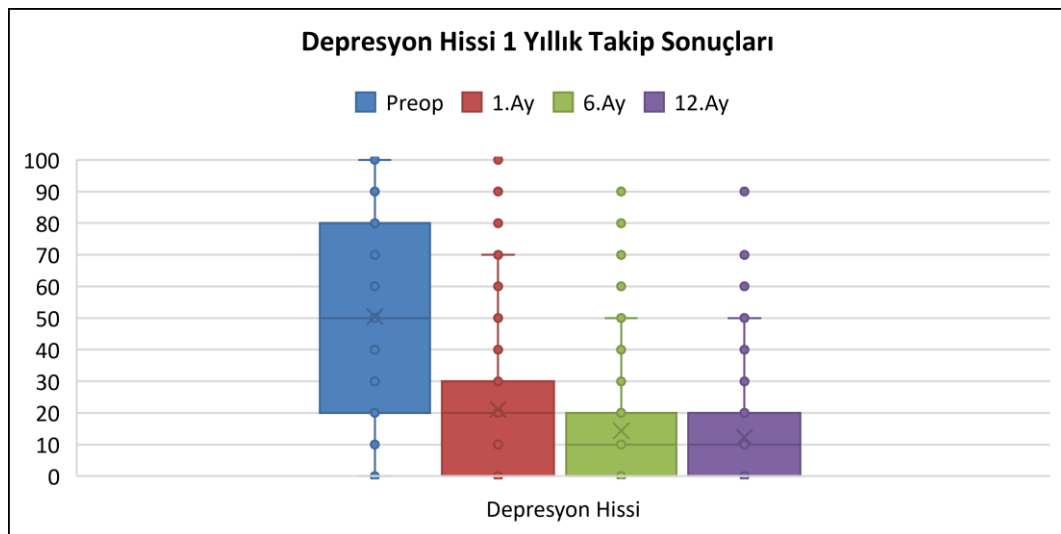
3. *Ruh hali değişikliği*: Preoperatif dönem ruh hali değişiklik puanı minimum 0, maksimum 100, medyan 60, postoperatif 1. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 100, medyan 20, 6. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 80,

medyan 10, 12. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 80, medyan 10 puan olduğu,



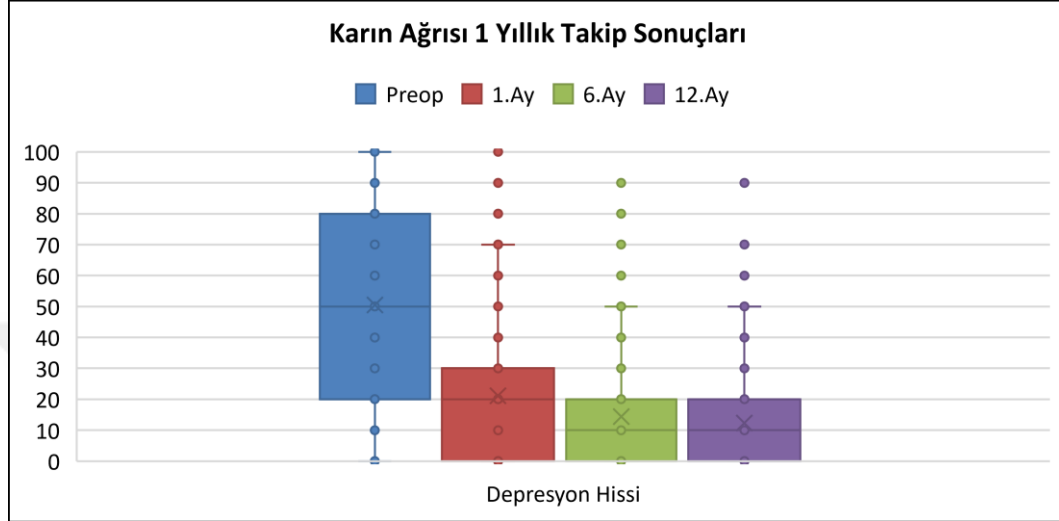
Grafik 4.3. Ruh Hali Değişikliği 1 yıllık takip sonuçları

4. *Depresyon hissi*: Preoperatif dönem kendini depresyonda hissetme puanı minimum 0, maksimum 100, medyan 50, postoperatif 1. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 100, medyan 20, 6. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 90, medyan 10, 12. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 90, medyan 10 puan olduğu,



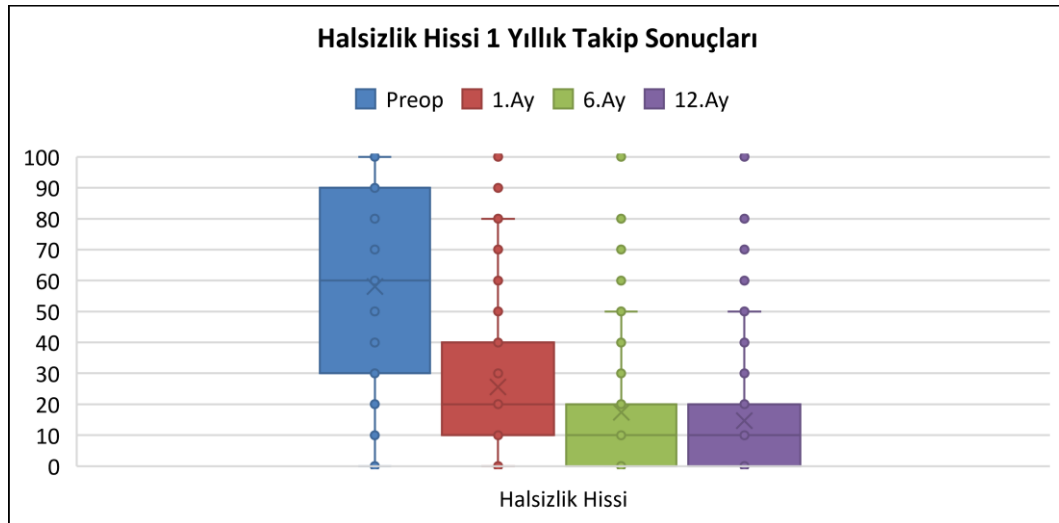
Grafik 4.4. Depresyon Hissi 1 yıllık takip sonuçları

5. *Karın ağrısı*: Preoperatif dönem karın ağrısı puanı minimum 0, maksimum 100, medyan 10, postoperatif 1. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 70, medyan 10, 6. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 60, medyan 0, 12. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 60, medyan 0 puan olduğu,



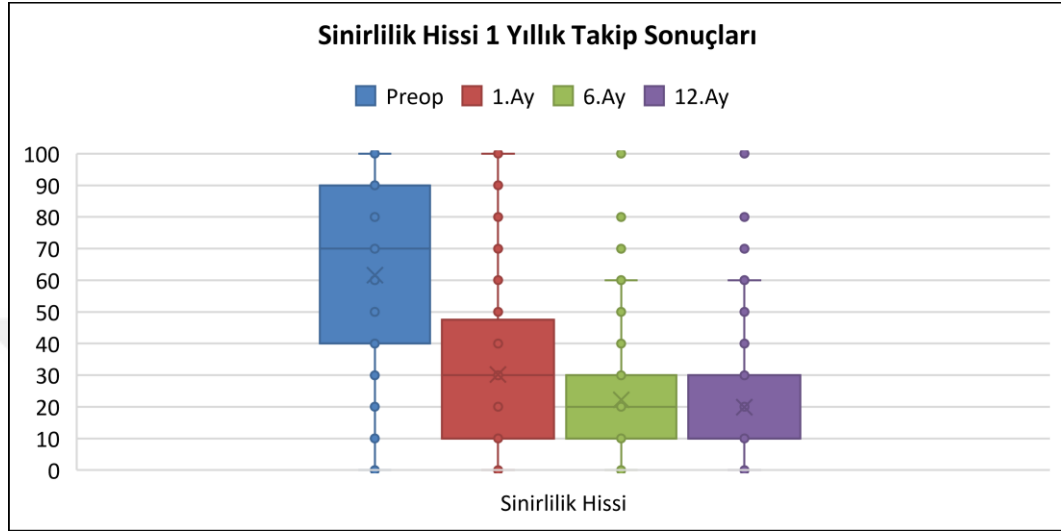
Grafik 4.5. Karın Ağrısı 1 yıllık takip sonuçları

6. *Halsiz hissetme*: Preoperatif dönem kendini halsiz hissetme puanı minimum 0, maksimum 100, medyan 60, postoperatif 1. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 100, medyan 20, 6. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 100, medyan 10, 12. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 100, medyan 10 puan olduğu,



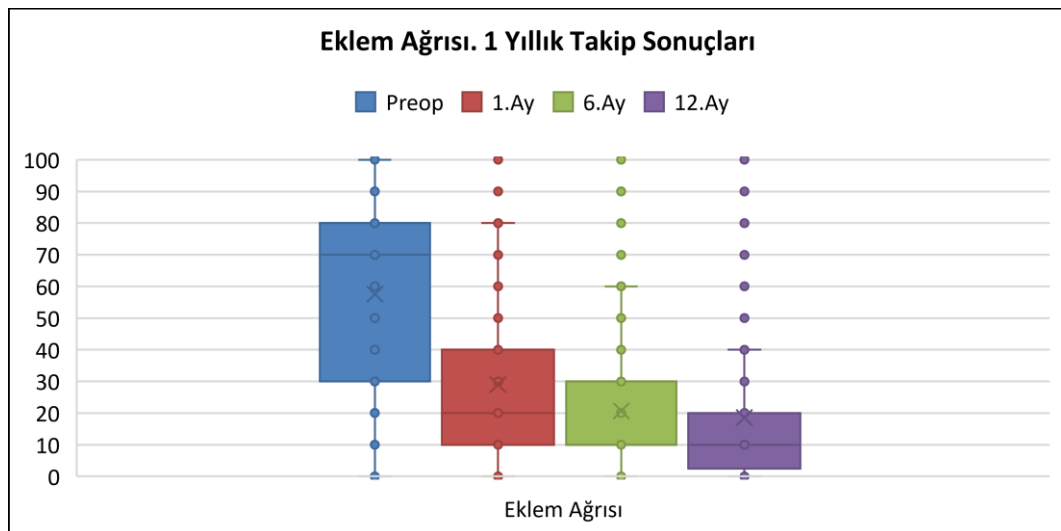
Grafik 4.6. Halsizlik Hissi 1 yıllık takip sonuçları

7. *Sinirli hissetme*: Preoperatif dönem sinirli hissetme puanı minimum 0, maksimum 100, medyan 70, postoperatif 1. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 100, medyan 30, 6. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 100, medyan 20, 12. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 100, medyan 10 puan olduğu,



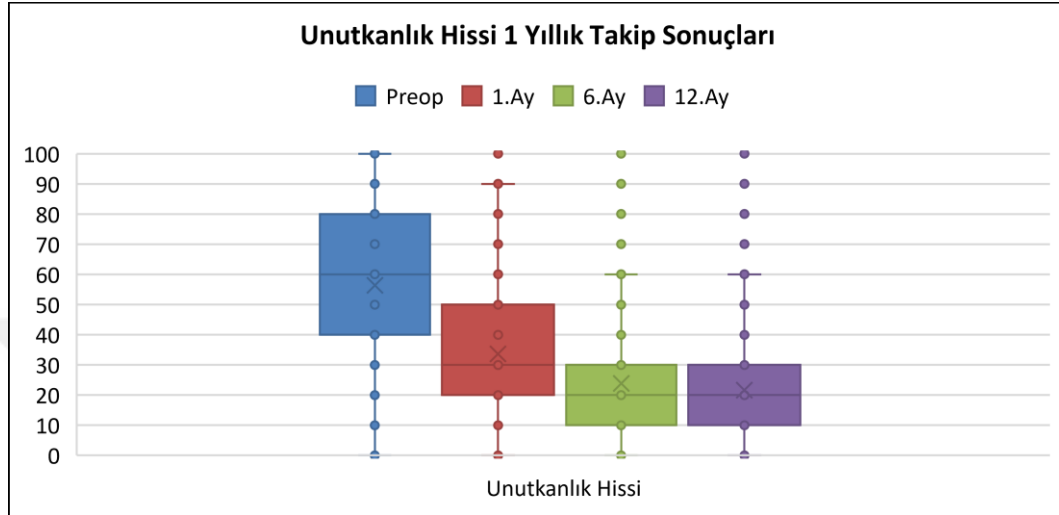
Grafik 4.7. Sinirlilik Hissi 1 yıllık takip sonuçları

8. *Eklem ağrısı*: Preoperatif dönem eklem ağrısı puanı minimum 0, maksimum 100, medyan 70, postoperatif 1. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 100, medyan 20, 6. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 100, medyan 10, 12. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 100, medyan 10 puan olduğu,



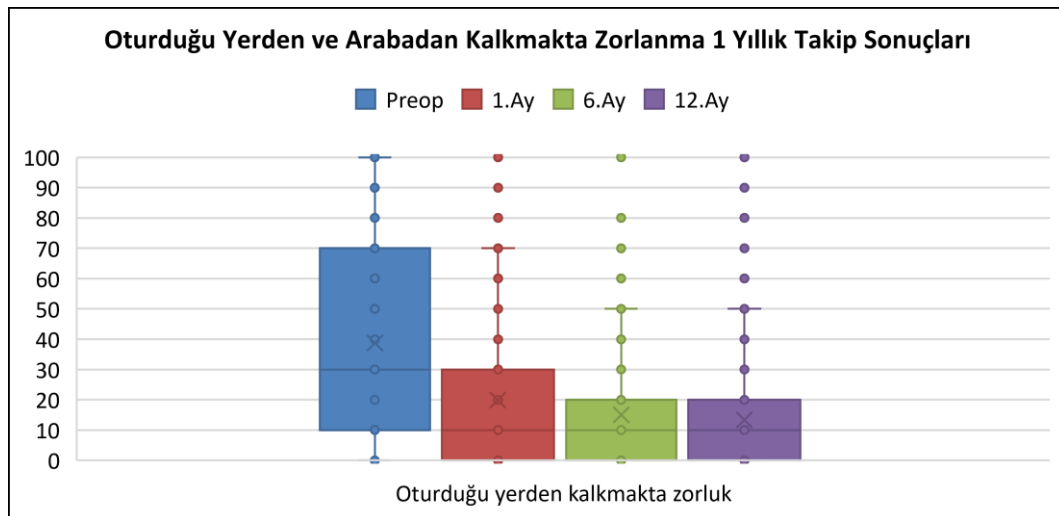
Grafik 4.8. Eklem Ağrısı 1 yıllık takip sonuçları

9. *Unutkanlık*: Preoperatif dönem unutkanlık puanı minimum 0, maksimum 100, medyan 60, postoperatif 1. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 100, medyan 30, 6. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 100, medyan 20, 12. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 100, medyan 20 puan olduğu,



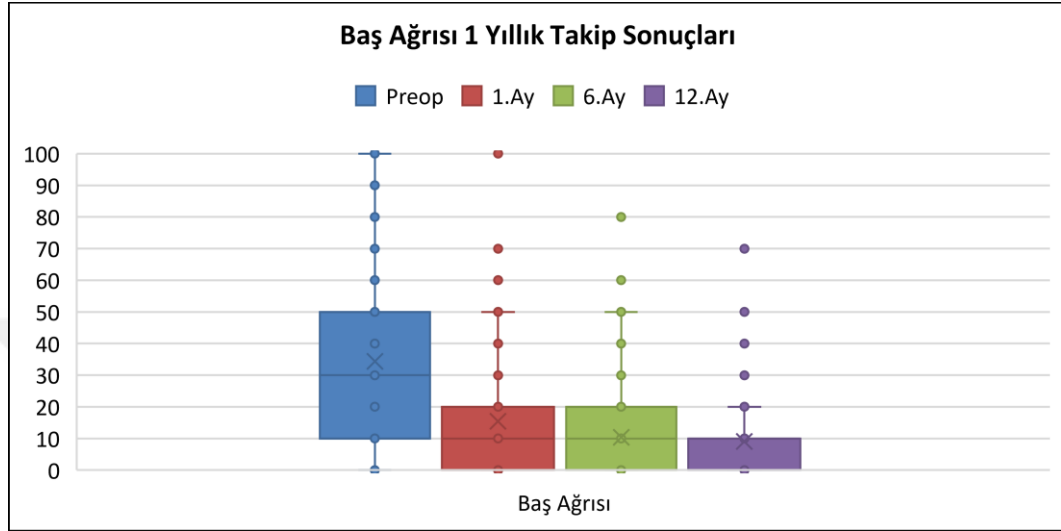
Grafik 4.9. Unutkanlık Hissi 1 yıllık takip sonuçları

10. *Oturduğu yerden ve arabadan kalkmakta zorluk*: Preoperatif dönem oturduğu yerden veya arabadan kalkmada zorluk puanı minimum 0, maksimum 100, medyan 30, postoperatif 1. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 100, medyan 10, 6. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 100, medyan 10, 12. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 100, medyan 10 puan olduğu,



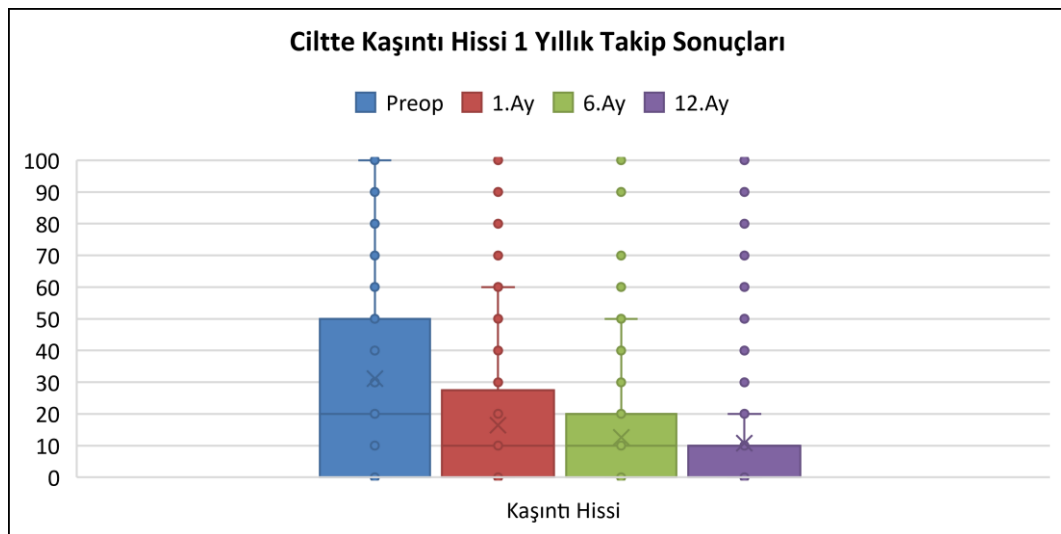
Grafik 4.10. Oturduğu Yerden ve Arabadan Kalkmakta Zorlanma 1 yıllık takip sonuçları

11. *Baş ağrısı*: Preoperatif dönem baş ağrısı puanı minimum 0, maksimum 100, medyan 30, postoperatif 1. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 100, medyan 10, 6. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 100, medyan 10, 12. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 100, medyan 10 puan olduğu,



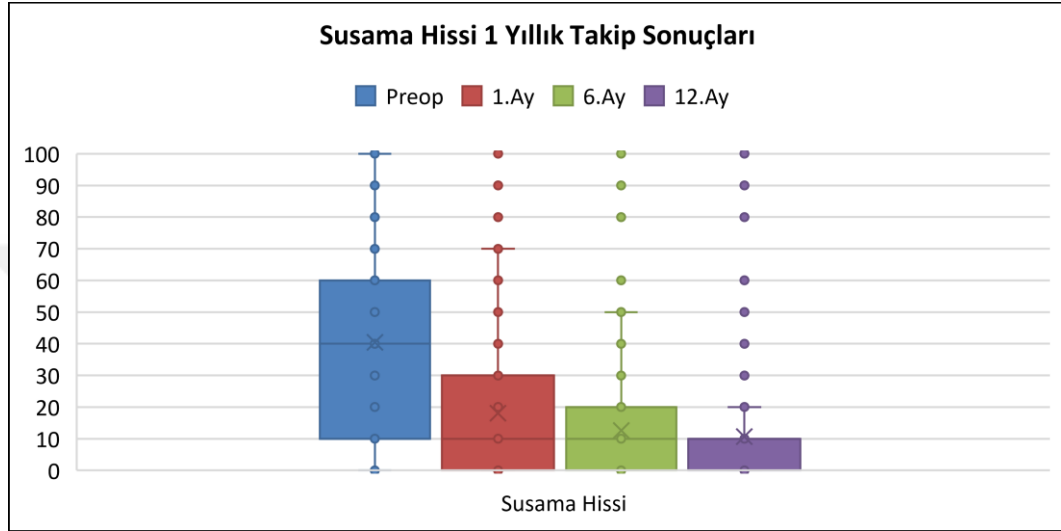
Grafik 4.11. Baş Ağrısı 1 yıllık takip sonuçları

12. *Ciltte kaşıntı*: Preoperatif dönem ciltte kaşıntı puanı minimum 0, maksimum 100, medyan 20, postoperatif 1. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 100, medyan 10, 6. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 100, medyan 10, 12. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 100, medyan 10 puan olduğu,

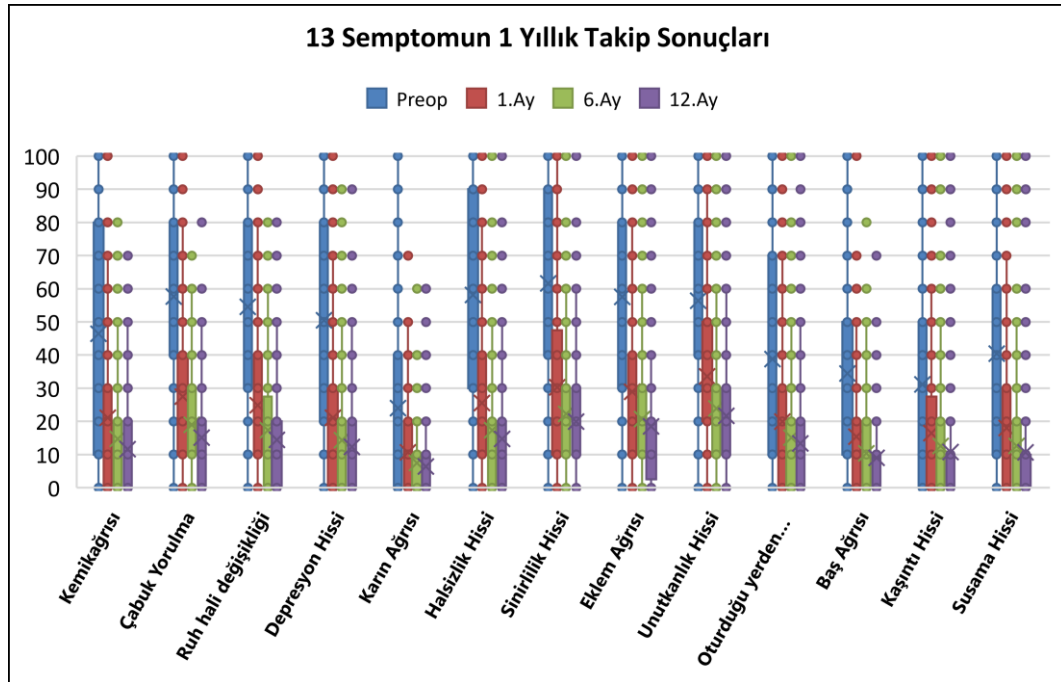


Grafik 4.12. Ciltte Kaşıntı 1 yıllık takip sonuçları

13. *Susuzluk hissi*: Preoperatif dönem susuzluk hissi puanı minimum 0, maksimum 100, medyan 40, postoperatif 1. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 100, medyan 10, 6. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 100, medyan 10, 12. ay kontrolünde minimum 0, maksimum 100, medyan 10 puan olduğu görülmüştür.



Grafik 4.13. Susama Hissi 1 yıllık takip sonuçları



Grafik 4.14. 13 semptomun 1 yıllık takip sonuçları

P değeri anlamlı değişiklikler için 0,05 olarak kabul edilmiştir. Postoperatif dönem hasta takibinde tüm şikayetlere verilen puanlarda anlamlı düşüşler mevcuttur($p=0,00$). Hastalar kadın ve erkek olarak gruplandırıldığında preop dönemde kadın hastaların semptom puanlarının daha yüksek olduğu, erkek hastaların semptom puanlarının daha düşük olduğu, postoperatif 12. ayda semptomatik iyileşme erkek hastalarda tüm semptomlarda daha yüksek olurken kadın hastalarda da tüm semptomlarda iyileşme mevcuttu fakat puan olarak daha düşük seviyede iyileşme belirttikleri gözlenmiştir. Bu veriler one way ANOVA testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,00$) (Tablo 4.9 ve Tablo 4.10).

Tablo 4.9. Preop kadın ve erkek semptom puanları

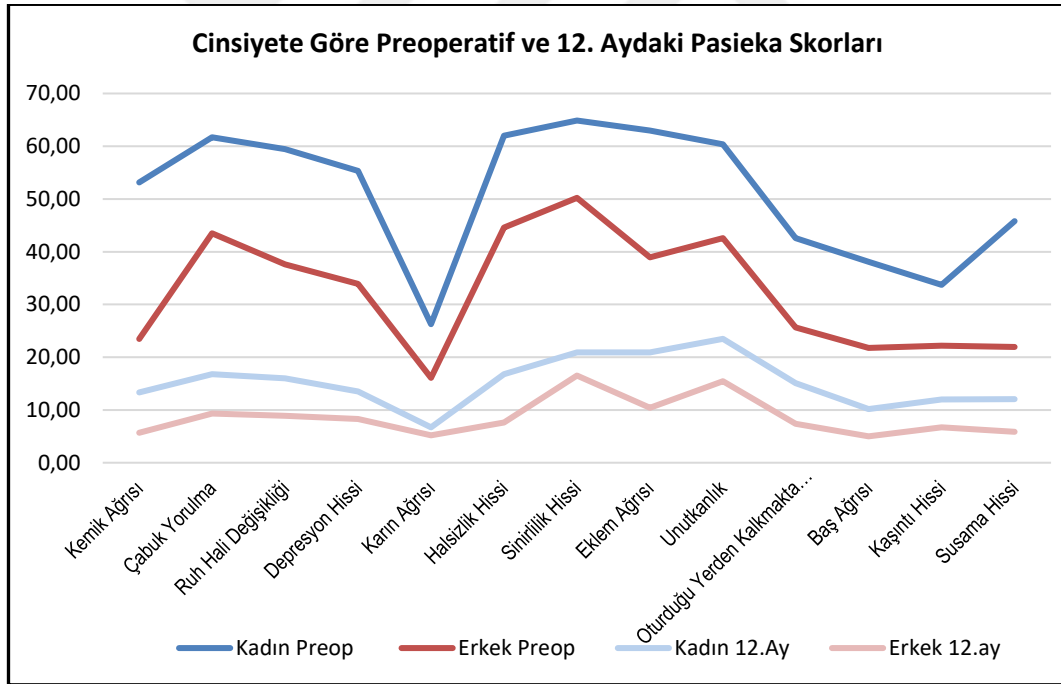
Semptom preop	Kadın	Erkek	P
	Puan (std)	Puan (std)	
Kemik Ağrısı	53 (33)	23 (29)	0,00
Çabuk Yorulma	62 (28)	43 (30)	0,00
Ruh Hali Değişikliği	59 (31)	38 (34)	0,00
Depresyon Hissi	55 (33)	34 (32)	0,00
Karın Ağrısı	26 (29)	16 (20)	0,00
Halsizlik Hissi	62 (31)	45 (33)	0,01
Sinirlilik Hissi	65 (30)	50 (33)	0,00
Eklem Ağrısı	63 (31)	39 (33)	0,00
Unutkanlık	60 (28)	43 (29)	0,00
Oturduğu Yerden Kalkma	43 (34)	26 (29)	0,00
Baş Ağrısı	38 (29)	22 (25)	0,00
Kaşıntı Hissi	34 (31)	22 (28)	0,03
Susama Hissi	46 (32)	22 (24)	0,00

Tablo 4.9: One way ANOVA testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,00$)

Tablo 4.10. Postoperatif 12. ay kadın ve erkek semptom puanları

Semptom 12. ay	Kadın	Erkek	p
	Puan (std)	Puan (std)	
Kemik Ağrısı	13 (15)	6 (12)	0,00
Çabuk Yorulma	17 (15)	9 (13)	0,00
Ruh Hali Değişikliği	16 (17)	9 (12)	0,00
Depresyon Hissi	13 (16)	8 (11)	0,00
Karın Ağrısı	7 (10)	5 (7)	0,03
Halsizlik Hissi	17 (18)	8 (12)	0,00
Sinirlilik Hissi	21 (22)	17 (19)	0,01
Eklem Ağrısı	21 (21)	10 (14)	0,00
Unutkanlık	23 (22)	15 (14)	0,00
Oturduğu Yerden Kalkma	15 (18)	7 (13)	0,00
Baş Ağrısı	10 (13)	5 (9)	0,00
Kaşıntı Hissi	12 (19)	7 (10)	0,03
Susama Hissi	12 (17)	6 (8)	0,00

Tablo 4.10: One way ANOVA testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,00)



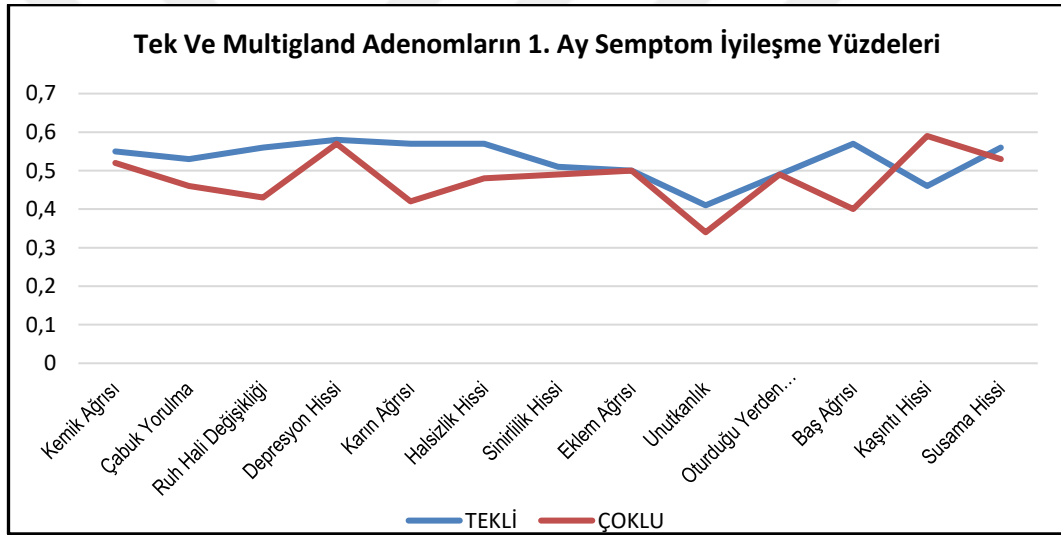
Grafik 4.15. Cinsiyete göre preoperatif ve 12. aydaki Pasieka skorları

Hastalar tek adenom ve multiglandüler adenom olmasına göre 2 gruba ayrılmıştır. Student t testi ile yapılan değerlendirmede preop dönemde tek adenom olan hastaların sorulara verdikleri puanlar ile multiglandüler adenomu olan hastaların verdikleri puanların farklı olduğu görülmüştür. Tek adenom olan hastalar tüm sorulara daha yüksek puan vermiş olup çabuk yorulma hissi, ruh hali değişikliği, halsizlik hissi, sinirlilik hissi, eklem ağrısı, unutkanlık hissi, baş ağrısı ve kaşıntı hissinde anlamlı değişiklikler mevcuttur (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Tek ve multigland adenomu olan hastaların preoperatif semptomatik karşılaştırılması

Semptom	Adenom sayısı (Tekli-çoklu)	N	Mean (Std. Deviation)	P
Preop Kemik Ağrısı	Tek	169	48 (±33)	,173
	Multigland	35	38 (±38)	
Preop Çabuk Yorulma Hissi	Tek	169	59 (±29)	,021
	Multigland	35	46 (±31)	
Preop Ruh Hali Değişikliği	Tek	169	56 (±32)	,087
	Multigland	35	45 (±34)	
Preop Depresyon Hissi	Tek	169	52 (±34)	,119
	Multigland	35	42 (±32)	
Preop Karın Ağrısı	Tek	169	25 (±28)	,166
	Multigland	35	18 (±24)	
Preop Halsizlik Hissi	Tek	169	60 (±32)	,021
	Multigland	35	46 (±34)	
Preop Sinirlilik Hissi	Tek	169	64 (±30)	,006
	Multigland	35	47 (±34)	
Preop Eklem Ağrısı	Tek	169	59 (±32)	,031
	Multigland	35	45 (±38)	
Preop Unutkanlık Hissi	Tek	169	57 (±29)	,072
	Multigland	35	47 (±27)	
Preop Oturduğu Yerden Kalkmakta Zorluk	Tek	169	39 (±33)	,727
	Multigland	35	36 (±32)	
Preop Baş Ağrısı	Tek	169	35 (±29)	,068
	Multigland	35	25 (±22)	
Preop Kaşıntı Hissi	Tek	169	33 (±32)	,026
	Multigland	35	20 (±20)	
Preop Susuzluk Hissi	Tek	169	40 (±33)	,725
	Multigland	35	38 (±29)	

Tek adenom olan hastaların postoperatif dönemde tüm semptomlarında gerileme olmakla birlikte 1. ay kontrolünde 10 semptomda %50 ve üzeri iyileşme olduğu görülmüştür. 3 semptomda ise %41-49 arasında iyileşme olmuştur. 1 yıllık takipler incelendiğinde tüm semptomlar için en bariz iyileşme 1. ay kontrolünde olduğu görülmüştür. Ayrıca multigland adenom olan hastaların postoperatif dönemde tüm semptomlarında gerileme olmakla birlikte 1. ay kontrolünde 5 semptomda %50 ve üzeri iyileşme olurken 8 semptomda %34-49 arasında iyileşme izlenmiştir. 1 yıllık takipler incelendiğinde tüm semptomlar için en bariz iyileşme 1. ay kontrolünde olduğu görülmüştür.

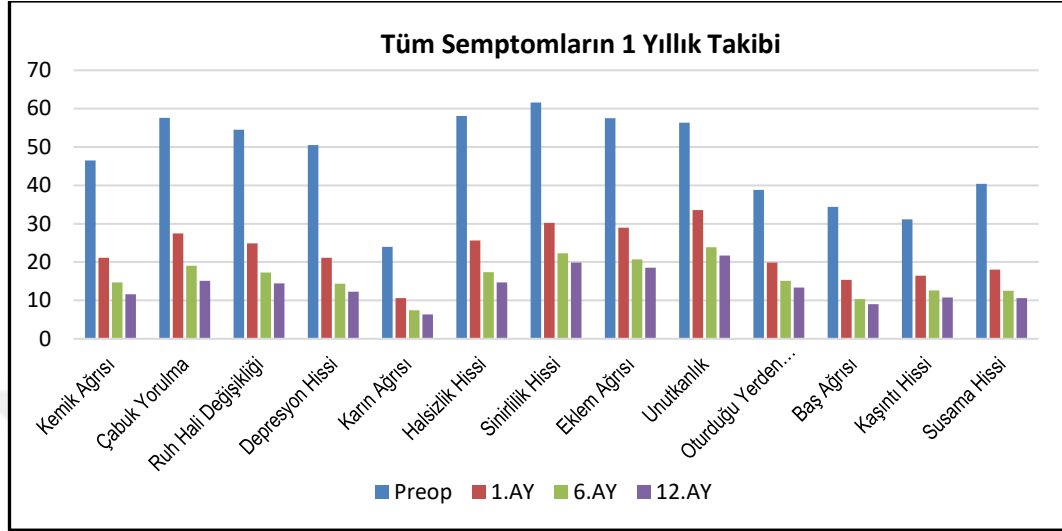


Grafik 4.16. Tek ve multigland adenomların 1. ay semptom iyileşme yüzdeleri

Tek adenom olan hastalarda 1. ay kontrolünde en bariz iyileşme kemik ağrısı, çabuk yorulma, ruh hali değişikliği, depresyonda hissetme, karın ağrısı, halsizlik hissi, sinirlilik hissi, baş ağrısı ve susuzluk hissinde gerçekleşmiştir. Multigland adenomu olan hastaların 1. ay kontrollerinde en bariz iyileşme kemik ağrısı, depresyonda hissetme, sinirlilik, eklem ağrısı, kaşıntı ve susama semptomlarında meydana gelmiştir.

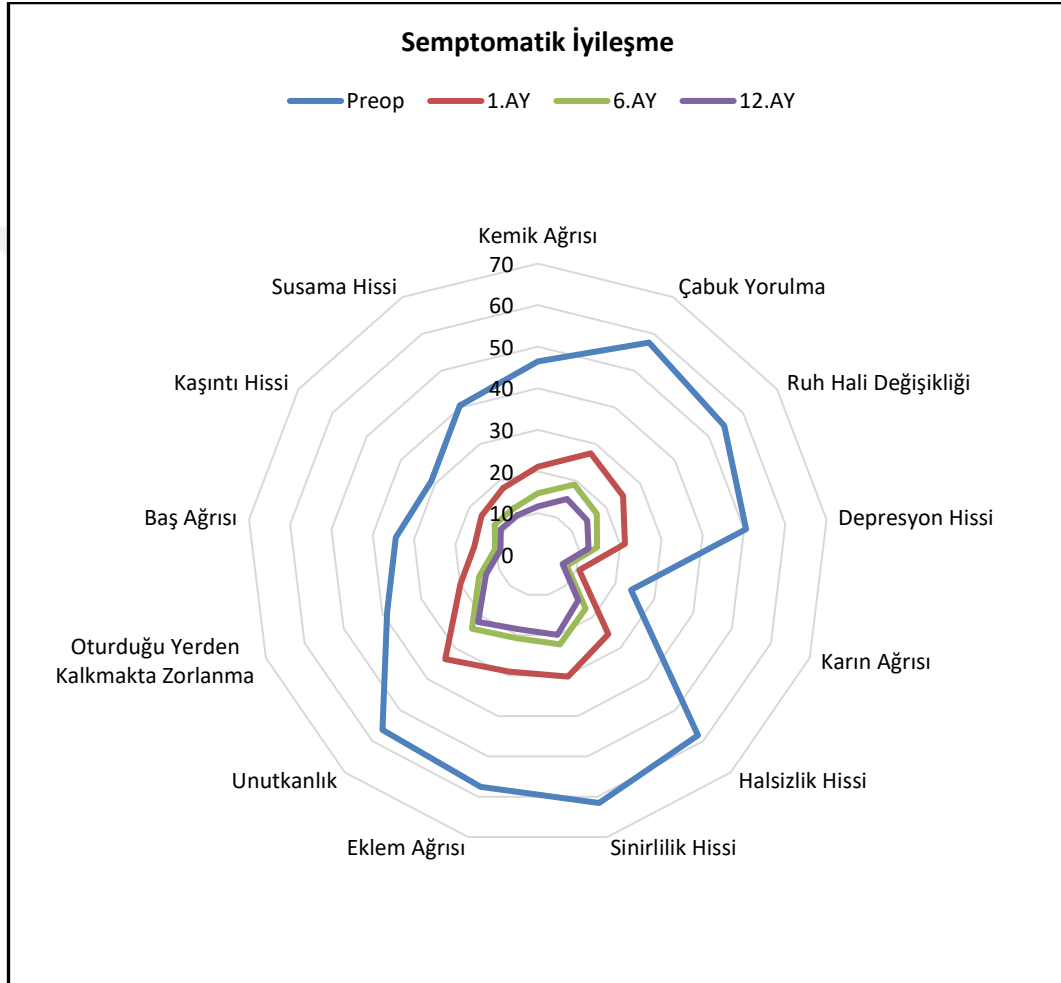
Tek adenomu olan hastaların postoperatif 1 yıllık takipleri sonucunda tüm semptomlarında gerileme olmakla birlikte 8 semptomda %70 ve üzeri iyileşme olduğu görülmüştür. 5 semptomda ise %60-68 arasında iyileşme oldu. %70 ve üzeri iyileşme

olan semptomlar, kemik ağrısı, çabuk yorulma hissi, ruh hali değişikliği, depresyon hissi, karın ağrısı, halsizlik hissi, baş ağrısı ve susama hissi olduğu görülmüştür.



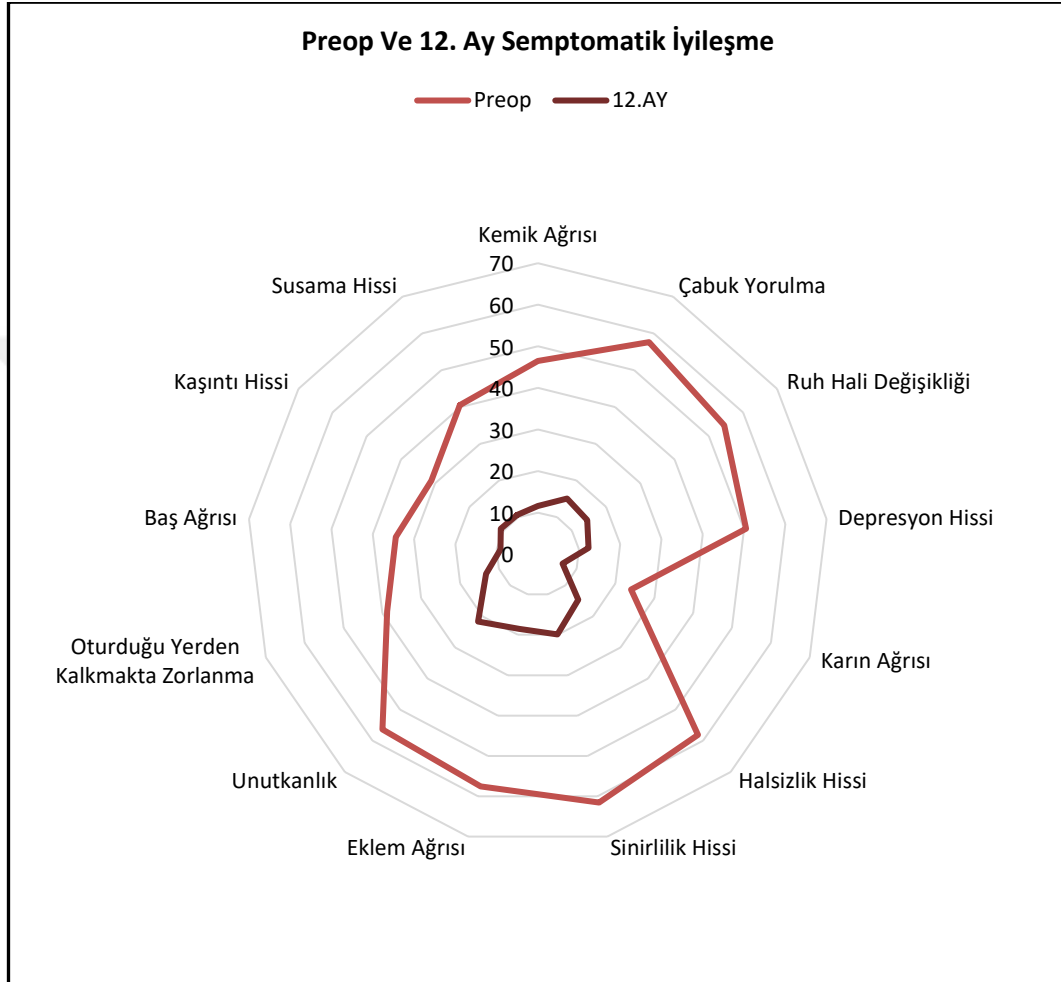
Grafik 4.17. Tüm semptomların 1 yıllık takibi

Ayrıca multigland adenom olan hastaların postoperatif 1 yıllık takipleri sonucunda tüm semptomlarında gerileme olmakla birlikte 8 semptomda %70 ve üzeri iyileşme oldu, 5 semptomda da %60-69 arasında iyileşme izlenmiştir. %70 ve üzeri iyileşme olan semptomlar, kemik ağrısı, çabuk yorulma hissi, depresyon hissi, halsizlik hissi, sinirlilik, eklem ağrısı, kaşıntı hissi ve susama semptomlarıdır.



Grafik 4.18. Semptomatik iyileşme

Pasieka yaşam kalitesi anketi sorularına preop ve postop dönemde verilen tüm puanlar Friedman testi ile analiz ile edildiğinde $p=0,00$ olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.



Grafik 4.19. Preop ve 12. ay semptomatik iyileşme

5. TARTIŞMA

Primer hiperparatiroidi diyabet ve tiroidal hastalıklardan sonra en sık karşılaşılan 3. endokrin hastalık olup, poliklinik hastalarında hiperkalseminin en sık nedenidir. Genellikle postmenopozal kadınlarda daha sık görülmektedir. Kadın erkek oranı yaklaşık 3-4/1'dir (1,161,162). Çalışmamızda kadın erkek oranı 3,4 olarak bulunmuştur. Yaş ortalaması 53,6 olup literatür ile benzer bulgular elde edilmiştir(163). Son 50-60 yılda laboratuvar uygulamalarına kalsiyum ve PTH rutin kullanıma girmesinden dolayı birçok primer hiperparatiroidi hastası hastalığının daha erken döneminde tanı alması sağlanmıştır (164). Bu hastalar semptomatik olduğu gibi asemptomatik de seyredebilir (165). Hastaların yaklaşık yarısı semptomatik iken diğer yarısı asemptomatiktir (166). Aslında çoğu hasta semptomatik olmasına rağmen mevcut semptomlarını rutin yorgunluğa ve yaşın ilerlemesine bağlamaktadır. Buradaki fark postoperatif dönemde hastaların takiplerinde pozitif geri bildirimleri ve semptom iyileşme anketlerine verdikleri yanıtlar ile anlaşılabilmektedir (167).

Çalışmaya uygun olan 204 hastanın verileri değerlendirmeye alınmıştır. Postoperatif primer hiperparatiroidi hastalarının semptomatik iyileşmesinin takip edildiği Pasieka yaşam kalitesi değerlendirmesi yapılan çalışmaların literatür taraması yapıldığında çalışmaya katılan 204 hasta ile en geniş kapsamlı hasta sayısına ulaşılan çalışmayı gerçekleştirmiş olduk (149,152,153).

Bu hastalardan sadece paratiroidektomi yapılan hastalar incelendiğinde 184 hasta tek adenom nedeniyle, 20 hastaya multigland adenom nedeniyle cerrahi işlem uygulanmıştır. Literatür ile benzer oranda tek yada multigland adenom mevcuttur (168). Preoperatif USG + Sintigrafide adenom lokalize olan 135 (%66,2) hastada tek taraflı eksplorasyon ile paratiroidektomi yapılmıştır. 184 hastada tek adenom izlenmişse de multigland adenom ve adenom eksizyonu ile birlikte tiroidektomi cerrahisi yapılması nedeniyle 69 (%33,8) hasta minimal invaziv cerrahi grubuna dahil edilmemiştir. Cerrahi teknik açısından bulgularımız literatüre benzer olduğu görülmüştür (169,170).

Yirmi dört hastaya aynı seansta hashimoto ve tiroid malignitesi riski nedeniyle adenom eksizyonu ve hemitiroidektomi, 13 hastaya aynı seansta tiroid

malignitesi, multinodüler guatr ve toksik diffüz guatr nedeniyle adenom eksizyonu ve total tiroidektomi yapılmıştır. Literatür incelemesinde paratiroidektomi ameliyatı ile tiroidektomi ameliyatının eş zamanlı planlanması açısından benzer sonuçlar elde edilmiş olup çalışmamızdaki paratiroidektomi ve tiroidektomi cerrahi prosedür birlikteliği %18,2 oranında beklenen değerler arasında yer almıştır (171,172).

Çalışmaya katılan hastalardan 29 (%14,2) hastada hipertansiyon (HT) ve 35 (%17,2) hastada hipertansiyon ile tip 2 diyabet birlikteliği mevcuttur. Yapılan çalışmalarda primer hiperparatiroidi nedeniyle paratiroidektomi yapılan hastaların HT bulguları bazen normale dönebildiği izlenmişken, istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olmadığı görülmüştür (173).

Hastaların %90,2'sinde tek adenom, %9,8'inde multigland adenom mevcuttu ve bulgularımız literatüre benzer sonuçlar verdiği görülmüştür (168,174–176). Primer hiperparatiroidi hastalarında mevcut hastalığa %30,39 oranında tiroid nodülü eşlik etmiştir. Sonuçların literatür ile benzer olduğu görülmüştür (171,172,177,178).

Ek hastalıklar açısından incelendiğinde %8,8'inde tip 2 diyabet, %14,2'sinde hipertansiyon, %17,2'sinde tip 2 diyabet ve hipertansiyonun birlikte seyrettiği görülmüştür. Komorbiditeler açısından literatüre eş değer oranlar izlenmiştir (179,180).

%77,5 ASA 2 hasta mevcuttu ve adenom eksizyonu ile birlikte total tiroidektomi yapılan 13 hastadan 11 hastaya (%84,61) tiroid malignitesi eşlik ettiği görülmüştür (172,181).

Ameliyat öncesi yapılan USG ve sintigrafide adenomların %34,8 sağ alt ve %30,4 sol alt yerleşimli, %14,2 lokalize olmadığı izlenmiştir. İntraoperatif adenom lokalizasyonu ise %36,76 sağ alt, %33,3 sol alt yerleşimli, %9,8 oranında da çoklu odak yerleşimli olduğu izlenmiştir. Bulgularımız literatür ile uyumludur (176,182).

Preoperatif yapılan USG ve BT de %14,7 oranında nefrolitiazis izlenmiş olup literatürde çoğunlukla %10-25 ile %30 civarında ve bazen de daha yüksek oranlarda nefrolitiazis eşlik ettiği görülmüştür (71,162).

Hastalarımızın %36,3'üne osteopeni eşlik ederken sadece %3,9'unda osteoporoz vardır. Birçok çalışmada osteoporoz açısından daha yüksek oranlar

belirtilmişken çalışmamızda bu oran oldukça düşüktür (183,184). Ca^{+2} ve PTH rutin laboratuvar kullanımına girmeye başlamasıyla PHPT hastaları osteoporoz açısından daha erken dönemde tespit edilmektedir ve osteoporoz birlikteliği giderek azalmaktadır.

Preoperatif kreatin değeri minimum 0,42 mg/dL, maksimum 1,7 mg/dL, medyan 0,71 mg/dL iken postoperatif 6. ayda kreatin değeri minimum 0,13 mg/dL, maksimum 2,1 mg/dL, medyan 0,74 mg/dL olarak ölçülmüştür. Bir hastada 6. ay kontrolünde meydana gelen kreatin yüksekliği akut böbrek yetmezliğine bağlı gelişmiş olup, 1. yıl kontrolünde kreatin değeri bazal değerine gelmiştir. GFR değeri ise preoperatif minimum 31, maksimum 141, medyan 98 iken postoperatif 6. ayda minimum 24, maksimum 136, medyan 98 olarak ölçülmüştür. Hastaların preoperatif ve postoperatif kreatin ve GFR değerlerinde anlamlı bir değişiklik yoktur. Başarılı bir paratiroidektomi böbrek fonksiyonlarının kötüleşmesini engeller. Bulgularımız literatüre eşdeğer olarak izlenmiştir (185,186).

Preoperatif olarak değerlendirilen 24 saatlik idrar kalsiyumları ise minimum 70 mg/gün, maksimum 1147 mg/gün, medyan 325 mg/gün ve standart sapma 159,4 mg/gün olarak ölçülmüştür. Bulgularımız literatür ile benzerdir (187,188).

Çalışmaya dahil edilen hastaların preoperatif anketleri poliklinikte ya da klinik yatış esnasında doldurulmuştur. Postoperatif anketleri poliklinik şartlarında doldurulmuştur. Diğer çalışmalardan farklı olarak postoperatif takiplerin çoğunluğu poliklinikte yüz yüze yapılan görüşmelerde yapılmıştır (189–191). Hastalar 18-40, 41-65, 66 yaş ve üzeri olacak şekilde gruplandırılmıştır. Literatür ile benzer şekilde en fazla hasta %71,1 ile 41-65 yaş arasında yer almıştır (168,192).

On üç sorudan oluşan Pasieka yaşam kalitesi anket sonuçları preop ve postop ayrı ayrı değerlendirilip yaş grupları arasındaki farklılıklar incelenmiştir. Ayrıca tüm soruların puanları kendi içinde değerlendirilip en çok şikâyet olan semptom ve en çok iyileşme olan semptomlar tespit edilmiştir. Preoperatif dönemde hastaların en çok puan verdikleri şikayetleri çabuk yorulma, ruh hali değişiklikleri, depresyon hissi, halsizlik hissi, sinirlilik hissi, eklem ağrısı ve unutkanlıktır. Bu şikayetlerine verdikleri puanlar sırasıyla 11750, 11120, 10300, 11850, 12560, 11740, 11500'dür. Preop semptomlar değerlendirildiğinde literatüre benzer sonuçlar elde edilmiştir (190,193–196).

Preoperatif dönemde, kemik ağrısına minimum sıfır puan, maksimum 100, medyan 20, standart sapma 34 puan verilirken, çabuk yorulma hissi minimum sıfır, maksimum 100, medyan 60, standart sapma 29 puan, ruh hali değişikliği minimum sıfır, maksimum 100, medyan 60, standart sapma 33 puan, depresyon hissi minimum sıfır, maksimum 100, medyan 50, standart sapma 34 puan, karın ağrısı minimum sıfır, maksimum 100, medyan 10, standart sapma 27 puan, halsizlik hissi minimum sıfır, maksimum 100, medyan 60, standart sapma 32 puan, sinirlilik minimum sıfır, maksimum 100, medyan 70, standart sapma 31 puan, eklem ağrısı minimum sıfır, maksimum 100, medyan 70, standart sapma 33 puan, unutkanlık minimum sıfır, maksimum 100, medyan 60, standart sapma 29 puan, oturduğu yerden veya arabadan kalkmak minimum sıfır, maksimum 100, medyan 30, standart sapma 33 puan, baş ağrısı minimum sıfır, maksimum 100, medyan 30, standart sapma 28 puan, kaşıntı minimum sıfır, maksimum 100, medyan 20, standart sapma 31 puan, susuzluk hissi minimum sıfır, maksimum 100, medyan 40, standart sapma 32 puan verilmiştir.

Preoperatif en yüksek semptom puanı 1150 iken en düşük sıfır puandır. Pasiëka anket sonuçları incelendiğinde preoperatif en yüksek puan ve postoperatif en düşük puan veren hasta bulguları ile preop en yüksek PTH ve en yüksek düzeltilmiş kalsiyum seviyesi ilişkili değildir.

Hastalar kadın ve erkek olarak gruplandırıldığında preop dönemde kadın hastaların semptom puanlarının daha yüksek olduğu, erkek hastaların semptom puanlarının daha düşük olduğu, postoperatif 12. ayda semptomatik iyileşme erkek hastalarda tüm semptomlarda daha yüksek olurken kadın hastalarda da tüm semptomlarda iyileşme mevcuttu fakat oran olarak daha düşük seviyede iyileşme belirttikleri gözlenmiştir. Bu veriler one way ANOVA testi ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,00$). Literatürde Pasiëka yaşam kalitesi anketi ile ilgili çalışmalarda kadın ve erkek hastalar arasında semptomatik iyileşme farklılıkları ayrıntılı olarak karşılaştırılmamış olup, çalışmamız bu yönüyle literatüre katkı sağlamaktadır (190,191,193,194). Preoperatif dönemde kadın hastaların daha yüksek semptom puanına sahip olması, postoperatif dönemde erkek hastaların daha fazla semptomatik iyileşme göstermiş olmasını hastaların 41-65 yaş aralığında olması, kadın hastaların semptomlara daha çok odaklanması ve iyileşme sürecinde daha düşük memnuniyet göstermelerinden dolayı anlamlı farklılıklar

olduğu düşünülmüştür. Buna karşılık erkek hastaların iyileşme sürecinde daha çok gündelik yaşamlarına geri dönmeye odaklandıkları, kadın hastaların ise mevcut şikâyetlerini daha ayrıntılı olarak ifade ederek daha yüksek semptom puanı verme eğiliminde oldukları gözlemlenmiştir.

Hastalar adenom sayısına göre tek adenom ve multigland adenom olarak iki gruba ayrılmıştır. Student t testi ile yapılan değerlendirmede preoperatif dönemde tek adenom olan hastaların sorulara verdikleri puanlar ile multigland adenomu olan hastaların verdiklerin puanların farklı olduğu görülmüştür. Tek adenom olan hastalar tüm sorulara daha yüksek puan vermiş olup çabuk yorulma, ruh hali değişikliği, halsizlik hissi, sinirlilik hissi, eklem ağrısı, unutkanlık hissi, baş ağrısı ve kaşıntı hissinde anlamlı değişiklikler mevcuttur. Benzer çalışmalarda bu açıdan karşılaştırma yapılmamış olup çalışmamızda ilk defa bu fark ortaya çıkarılmıştır (189–191,193,194,197–201). Tek ve multigland adenom olan hastalarda preoperatif dönemde semptom şiddeti açısından farklılıkların olmasının nedeni hastaların yaş aralığına bağlanmıştır. Tek adenomu olan hastalar daha çok 41-65 yaş aralığında yer alırken multigland adenomu olan hastalar daha genç ya da daha ileri yaşlı hastalardan oluşmaktaydı.

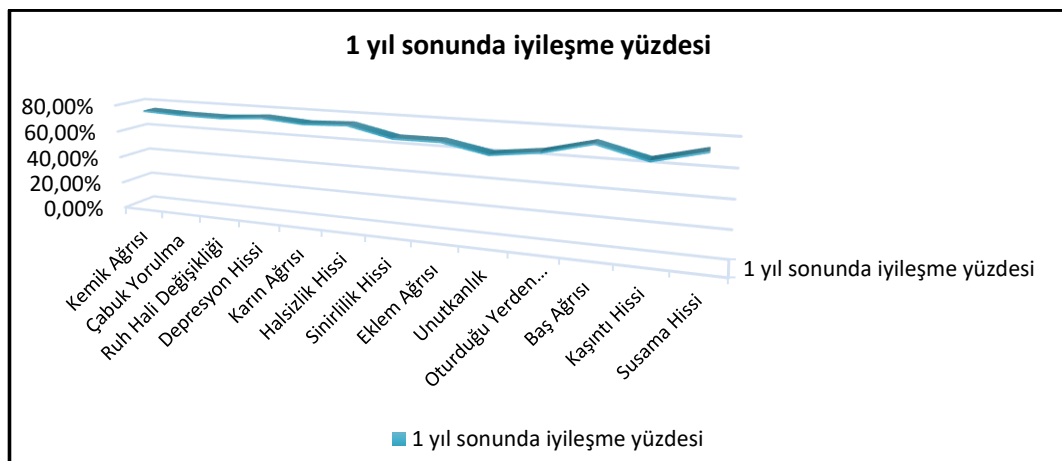
Tek adenom olan hastalarda 1. ay kontrolünde en bariz iyileşme kemik ağrısı, çabuk yorulma, ruh hali değişikliği, depresyonda hissetme, karın ağrısı, halsizlik, baş ağrısı ve susuzluk hissinde gerçekleşmiştir. Multigland adenomu olan hastaların 1. ay kontrollerinde en bariz iyileşme kemik ağrısı, halsizlik, depresyonda hissetme, sinirlilik, eklem ağrısı, oturduğu yerden kalkmakta zorlanma, kaşıntı ve susama semptomlarında meydana gelmiştir. Semptomatik iyileşme söz konusu olduğunda hastaların en bariz iyileşmesinin 1. ayda olması daha önce yapılan çalışmaların bulguları ile uyumludur (149). Benzer semptomlarda en fazla iyileşme olması çalışmada beklenen bir sonuçtu.

Tek adenomu olan hastaların postoperatif 1 yıllık takipleri sonucunda tüm semptomlarında gerileme olmakla birlikte 8 semptomda %70 ve üzeri iyileşme olduğu görülmüştür. 5 semptomda ise %60-68 arasında iyileşme olmuştur. %70 ve üzeri iyileşme olan semptomlar, kemik ağrısı, çabuk yorulma hissi, ruh hali değişikliği, depresyon hissi, karın ağrısı, halsizlik hissi, baş ağrısı ve susama hissi olduğu görülmüştür. Ayrıca multigland adenom olan hastaların postoperatif 1 yıllık

takipleri sonucunda tüm semptomlarında gerileme olmakla birlikte 8 semptomda %70 ve üzeri iyileşme oldu, 5 semptomda da %60-69 arasında iyileşme izlenmiştir. %70 ve üzeri iyileşme olan semptomları, kemik ağrısı, çabuk yorulma hissi, depresyon hissi, halsizlik hissi, sinirlilik, eklem ağrısı, kaşıntı hissi ve susama semptomlarıdır. Tek ve multigland adenomu olan hastalarda benzer kalsiyum ve PTH değerlerine sahip olmalarından dolayı semptomatik iyileşmede benzer sonuçlar beklenmekteydi. Bu nedenle hastaların 1. yıl takiplerinde benzer şikayetlerde en fazla iyileşme olması beklediğimiz bir sonuçtur (202–209).

Tüm hastalarda postoperatif takipleri sürecinde semptomatik iyileşme izlenmiştir. 1. yıl sonunda 13 semptomun iyileşme oranları, kemik ağrısı %75, çabuk yorulma hissi %73,79, ruh hali değişikliği %73,57, depresyon hissi %75,64, karın ağrısı %73,42, halsizlik %74,69, sinirlilik hissi %67,68, eklem ağrısı %67,81, unutkanlık %61,57, oturduğu yerden veya arabadan kalkmakta zorluk %65,62, baş ağrısı %73,79, ciltte kaşıntı %65,36, susama hissi %73,7 olduğu görülmüştür. Bulgularımız literatür ile uyumlu olarak sonuçlanmıştır (189,190,193–197).

Buradan hareketle opere primer hiperparatiroidi hastalarında semptomatik iyileşme takibi için Pasiëka yaşam kalitesi anketinin anlamlı sonuçlar elde edeceğini görmüş olduk. Primer hiperparatiroidi hastalarının postoperatif semptomatik iyileşme takibinde Pasiëka yaşam kalitesi anketi kullanımının anlamlı olduğu sonucuna vardık (Grafik 5.1).



Grafik 5.1. Bir yıl sonunda iyileşme yüzdesi

Hastaların yaşam kalitesini ölçmek için çeşitli testler ve anketler olsa da Pasiëka yaşam kalitesi anketi 13 sorudan oluşması, 0-100 puan arasında puanlama yapılması ve hastalığa özgü bulguları sorgulaması nedeniyle opere primer hiperparatiroidi hastalarının postoperatif semptomatik iyileşmenin takibi yapılması için kullanışlı bir anket olduğunu düşünmekteyiz.

Kliniğimizde yaptığımız bu çalışmayı, çalışmanın retrospektif olması, tek merkezde yapılmış olması, postoperatif takip süresi 1 yıl gibi anlamlı da olsa kısa bir zaman aralığını kapsamaması, preoperatif görüntüleme yöntemlerinin farklı merkezlerde yapılmış olması nedeniyle standardizasyon yapılamamış olması çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.



6. SONUÇLAR

Primer hiperparatiroidi günümüzde laboratuvar tetkiklerine ulaşımın kolaylaşması ve Ca^{+2} , PTH gibi tetkiklerin rutin uygulamaya girmesi ile erken dönemde tanı alabilmektedir. Ayrıca hastalar bu tetkikler sayesinde çoğunlukla asemptomatik iken tanı almakta ve cerrahi ya da konservatif tedavi ile erken dönemde takibe başlanabilmektedir.

Çoğu hasta aslında semptomatik olmasına rağmen gündelik hayatın koşuşturmacasından dolayı mevcut semptomlarını normal karşılamaktadır. Cerrahi sonrası semptomlarda meydana gelen iyileşme sayesinde aradaki fark anlaşılabilmektedir.

Görüntüleme yöntemlerindeki son yıllarda meydana gelen gelişmeler sayesinde paratiroid cerrahisi artık daha odaklı ve minimal invaziv olarak yapılabilmektedir. Cerrahi deneyimi yüksek merkezlerde en az komplikasyon ile opere olup aynı gün ya da ertesi gün taburculuk mümkün hale gelmiştir. Özellikle primer hiperparatiroidinin organ tutulumu olan veya laboratuvar değerleri cerrahi endikasyonları sağlayacak kadar bozulmuş hastalık durumunda cerrahi önerilmekte olup doğru hastada şiddetli bir semptomatik iyileşme gerçekleşmektedir.

Hastaların postoperatif semptomatik iyileşmelerinin objektif bir şekilde yapılabilmesi için basit, anlaşılabilir, tekrarlanabilir ve hedefe yönelik sorular içeren anketler gereklidir. Pasieka ve arkadaşlarının primer hiperparatiroidi hastalığına özgü geliştirdikleri ve anlamlılığını kanıtladıkları Pasieka Yaşam Kalitesi Değerlendirme Anketi sayesinde hastaların postoperatif dönemde semptomatik iyileşmeleri takip edilebilir.

7. ÖZET

Opere Primer Hiperparatiroidi Hastalarında Pasiëka Yaşam Kalitesi Anketinin Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Amaç: Opere primer hiperparatiroidi hastalarında Pasiëka yaşam kalitesi anketi ile preoperatif ve postoperatif dönem semptomatik iyileşmeyi takip etmek ve sonuçlarını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Bu araştırma Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği Meme ve Endokrin Cerrahisi Bölümünde Ocak 2022-Haziran 2024 tarihleri arasında primer hiperparatiroidi nedeniyle opere ve preoperatif dönem ile postoperatif dönemde Pasiëka Yaşam Kalitesi anketini eksiksiz olarak tamamlayan hastaların retrospektif olarak taranması sonucunda ve hastaların Haziran 2025'e kadar takip edilmesi ile yapılmıştır. Hastaların anket sonuçları incelenip semptomatik iyileşme ve gruplar arası farklılıklar değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya katılan hastaların 46'sını erkekler (%22,5), 158'ini kadınlar (%77,5) oluşturmaktadır. Hastalar 18-40, 41-65, 66 yaş ve üzeri olacak şekilde gruplandırılmıştır. Birinci grupta 21 (%10,3), ikinci grupta 145 (%71,1), üçüncü grupta 38 (%18,6) hasta yer almaktadır. Yaş ortalaması 53,6 olduğu görülmüştür.

204 hastanın cerrahi endikasyonları, 172 hasta sadece primer hiperparatiroidi (7 hasta intratiroidal adenom), 32 hasta PHPT ve eşlik eden tiroidal hastalık (3 hasta primer hiperparatiroid ve hashimoto, 17 hasta primer hiperparatiroidi ve malignite?, 11 hasta primer hiperparatiroidi ve multinodüler guatr, 1 hastaya da primer hiperparatiroidi ve toksik diffüz guatr) nedeniyle eş zamanlı tiroidektomi gerçekleştirilmiştir.

147 (%72,05) hastaya tek adenom eksizyonu, 20 (%9,80) hastaya multigland adenom eksizyonu, 24 (%11,76) hastaya tek adenom eksizyonu + hemitiroidektomi ve 13 (%6,37) hastaya da tek adenom eksizyonu + total tiroidektomi yapılmıştır.

Çalışmada yer alan tüm hastalar incelendiğinde patoloji raporlarında hiperplazi oranı %13,1 olduğu görülmüştür. Çalışmaya alınma kriterlerine uygun olan hastaların postoperatif patoloji sonuçları ve ameliyat notları incelendiğinde

184 (%90,19) hastada tek adenom, 20 (%9,80) hastada multigland adenom izlenmiştir.

53 (%23) hastada eşlik eden komorbidite yokken, 29 (%14,2) hastada hipertansiyon, 18 (%8,8) hastada tip 2 diyabet ve 35 (%17,2) hastada hipertansiyon ile tip 2 diyabet birlikteliği mevcuttur.

Preoperatif sintigrafi de paratiroid adenom lokalizasyonu olarak 15 (%7,4) hasta sağ üst, 71 (%34,8) hasta sağ alt, 17 (%8,3) hasta sol üst, 62 (%30,4) hasta sol alt, 10 (%4,9) hasta multigland adenom ve 29 (%14,2) hastada lokalize olmadığı görülmüştür. Paratiroid adenomları intraoperatif olarak değerlendirildiğinde, 20 (%9,8) hasta sağ üst, 75 (%36,76) hasta sağ alt, 21 (%8,82) hasta sol üst, 68 (%33,3) hasta sol alt yerleşimli olduğu görüldü. 20 (%9,80) hastada multigland adenom nedeniyle çeşitli lokalizasyonlarda adenomlar mevcuttur. Çalışmamızdan elde edilen veriler doğrultusunda paratiroid adenom tespitinde USG ve sintigrafisinin pozitif prediktif değeri %91,4, negatif prediktif değeri sıfır (Yani, sintigrafi negatifse bu hiç güvenilir değildir. Çünkü hepsinde intraop adenom bulunmuş), sensitivite %84,7 olarak bulunmuştur.

Preoperatif değerlendirilen DEXA T ve Z skorlarına göre kemik erimesi 4 kategoride incelenmiş olup, 122 (%59,8) hasta normal, 74 (%36,3) hasta osteopeni, 8 (%3,9) hastada osteoporoz olduğu görülmüştür. Şiddetli osteoporoz olan hasta mevcut değildir.

Preoperatif düzeltilmiş kalsiyum değerleri, minimum 9,16 mg/dL, maksimum 15,02 mg/dL, medyan 11,05 mg/dL, standart sapma 0,81 mg/dL olarak ölçülmüştür. Preoperatif PTH değerleri minimum 51 pg/mL, maksimum 683 pg/mL, medyan 136 pg/mL, standart sapma 106 pg/mL olarak ölçülmüştür.

Preoperatif D vitamininin minimum 3 ng/mL, maksimum 75 ng/mL, medyan 22 ng/mL, standart sapma 13,15 ng/mL olduğu ve ayrıca preoperatif albümin değerinin minimum 22,8 g/DI, maksimum 55 g/DI, medyan 48 g/DI, standart sapma 3,92 g/DI olduğu görülmüştür. Preoperatif Alkalen fosfataz minimum 30 IU/I, maksimum 251 IU/I, medyan 93 IU/I, standart sapma 40,43 IU/I iken postoperatif 6. ay da minimum 32 IU/I, maksimum 467 IU/I, medyan 75 IU/I, standart sapma 41,75 IU/I olarak ölçülmüştür.

Preoperatif kreatin değeri minimum 0,42 mg/dL, maksimum 1,7 mg/dL, medyan 0,71 mg/dL, standart sapma 0,19 mg/dL olarak ölçülmüş olup GFR değeri ise preoperatif minimum 31, maksimum 141, medyan 98, standart sapma 18,25 olarak ölçülmüştür. Hastaların preoperatif ve postoperatif kreatin ve GFR değerlerinde anlamlı bir değişiklik yoktur.

Preoperatif olarak değerlendirilen 24 saatlik idrar kalsiyumları ise minimum 70 mg/gün, maksimum 1147 mg/gün, medyan 325 mg/gün ve standart sapma 159,4 mg/gün olarak ölçülmüştür.

13 sorudan oluşan Pasioka yaşam kalitesi anketi sorularına verilen yanıtlar değerlendirildiğinde hastaların tüm semptomlara preop dönemde verdikleri puanlar postop dönemde düşmüştür. Postoperatif dönemde semptomatik iyileşme en fazla 1. ayda meydana gelmiştir. 1. yıl sonunda da tüm semptomlarda anlamlı iyileşme mevcuttur.

Sonuçlar: Primer hiperparatiroidi genellikle semptomatik seyretmesine rağmen gelişen ve yaygınlaşan laboratuvar tetkikleri sayesinde hastalar daha erken dönemde tanı ve tedavi almaya başlamıştır. Çalışmamızda tüm hastalarda postoperatif dönemde semptomatik iyileşme izlenmiştir. Pasioka yaşam kalitesi değerlendirme anketinin opere primer hiperparatiroidi hastalarının ameliyat sonrası semptomatik iyileşme takibinde kullanılabileceği sonucuna ulaştık.

Anahtar Kelimeler: Primer Hiperparatiroidi, Pasioka, Semptom, İyileşme, Hayat Kalitesi

8. ABSTRACT

Evaluation of the Pasioka Quality of Life Questionnaire Results in Operated Primary Hyperparathyroidism Patients

Objective: To evaluate preoperative and postoperative symptomatic improvement in patients operated for primary hyperparathyroidism (PHPT) using the Pasioka Quality of Life Questionnaire, and to assess the outcomes.

Materials and Methods: This retrospective study included patients who underwent surgery for primary hyperparathyroidism at the Department of General Surgery, Division of Breast and Endocrine Surgery, Akdeniz University Hospital, between January 2022 and June 2024, and who completed the Pasioka Quality of Life Questionnaire both preoperatively and postoperatively. Patients were followed up until June 2025. Questionnaire results were analyzed to assess symptomatic improvement and differences between groups.

Results: Of the 204 patients included, 46 (22.5%) were male and 158 (77.5%) were female. Patients were grouped as 18–40 years (n=21, 10.3%), 41–65 years (n=145, 71.1%), and ≥ 66 years (n=38, 18.6%), with a mean age of 53.6 years. Among all surgical indications, 172 patients had isolated PHPT (7 with intrathyroidal adenoma), and 32 patients had PHPT with concomitant thyroid disease (3 PHPT with Hashimoto's thyroiditis, 17 PHPT with thyroid malignancy, 11 PHPT with multinodular goiter, and 1 PHPT with toxic diffuse goiter). Concomitant thyroidectomy was performed in these cases.

A total of 147 (72.05%) patients underwent single adenoma excision, 20 (9.8%) multigland excision, 24 (11.76%) single adenoma excision and hemithyroidectomy, and 13 (6.37%) single adenoma excision and total thyroidectomy.

Histopathological examination revealed parathyroid hyperplasia in 13.1% of patients. Postoperative pathology and surgical notes showed single adenoma in 184 (90.19%) and multigland adenoma in 20 (9.8%) patients. Comorbidities were absent in 53 (23%) patients, while 29 (14.2%) had

hypertension, 18 (8.8%) type 2 diabetes mellitus, and 35 (17.2%) both hypertension and diabetes.

Preoperative scintigraphy localized the parathyroid adenoma to the right upper gland in 15 (7.4%), right lower in 71 (34.8%), left upper in 17 (8.3%), left lower in 62 (30.4%), multigland in 10 (4.9%), and was non-localized in 29 (14.2%) cases. Intraoperative findings confirmed adenoma localization in the right upper gland in 20 (9.8%), right lower in 75 (36.76%), left upper in 21 (8.82%), left lower in 68 (33.3%), and multigland adenoma in 20 (9.8%) patients. The positive predictive value of ultrasonography and scintigraphy was 91.4%, and the sensitivity was 84.7%.

Based on preoperative DEXA T and Z scores, 122 (59.8%) patients were normal, 74 (36.3%) had osteopenia, and 8 (3.9%) had osteoporosis; no patients had severe osteoporosis.

Preoperative corrected calcium levels ranged from 9.16 to 15.02 mg/dL (median 11.05 ± 0.81 mg/dL). Preoperative PTH values ranged from 51 to 683 pg/mL (median 136 ± 106 pg/mL). Vitamin D ranged from 3 to 75 ng/mL (median 22 ± 13.15 ng/mL), albumin from 22.8 to 55 g/dL (median 48 ± 3.92 g/dL), and alkaline phosphatase from 30 to 251 IU/L preoperatively (median 93 ± 40.43 IU/L) and 32 to 467 IU/L postoperatively at 6 months (median 75 ± 41.75 IU/L). Preoperative creatinine ranged from 0.42 to 1.7 mg/dL (median 0.71 ± 0.19 mg/dL), and GFR from 31 to 141 (median 98 ± 18.25), with no significant postoperative changes.

Twenty-four-hour urinary calcium excretion ranged from 70 to 1147 mg/day (median 325 ± 159.4 mg/day). Analysis of responses to the 13-item Pasioka Quality of Life Questionnaire showed a postoperative decrease in scores for all symptoms compared to preoperative levels. The most pronounced symptomatic improvement occurred within the first postoperative month, and significant improvement persisted at one year.

Conclusion: Although primary hyperparathyroidism often presents symptomatically, advances in laboratory testing have facilitated earlier diagnosis and treatment. In this study, postoperative symptomatic improvement was observed in all patients. The Pasioka Quality of Life Questionnaire may be a useful tool for

evaluating postoperative symptomatic recovery in patients operated for primary hyperparathyroidism.

Keywords: Primary Hyperparathyroidism, Pasieka, Symptom, Recovery, Quality of Life



9. KAYNAKLAR

1. Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32(5): 593–607. doi: 10.1016/j.beem.2018.09.004
2. Uludağ M, Aygün N. Primary hyperparathyroidism: Current situation in the clinical and biochemical presentation. *Med Bull Sisli Hosp* 2016; 50(3): 171–80. doi: 10.5350/SEMB.20160724041035
3. Gasser RW. Clinical aspects of primary hyperparathyroidism: Clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Wien Med Wochenschr* 2013; 163(17–18): 397–402. doi: 10.1007/s10354-013-0235-z
4. Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71(4): 485–93. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03520.x
5. Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32(5): 593–597. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.09.013>
6. Felger EA, Kandil E. Primary Hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am* 2010; 43(2): 417–32. doi: 10.1016/j.otc.2010.01.009
7. Oberger Marques JV, Moreira CA. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2020; 34(3): 101514. doi: 10.1016/j.berh.2020.101514
8. Aygün N, Uludağ M. Surgical Treatment of Primary Hyperparathyroidism: Which Therapy to Whom? *Sisli Etfal Hastan Tıp Bul* 2019; 53(3): 201–214. doi: 10.14744/SEMB.2019.56873
9. Pokhrel B, Leslie SW, Levine SN. Primary Hyperparathyroidism. *A Case-Based Guide to Clinical Endocrinology, Third Edition* 2024 Mar 1; 201–9. PMID: 28722924
10. Johansson H. The Uppsala anatomist Ivar Sandström and the parathyroid gland. *Ups J Med Sci* 2015; 120(2): 72–7. doi: 10.3109/03009734.2015.1027426
11. Cope O. The Story of Hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1966; 274(21): 1174–82. doi: 10.1056/NEJM196605262742105
12. Lal G, Clark OH. Chapter 38: Thyroid, Parathyroid, and Adrenal. *Schwartz's Principles of Surgery, 10e*, McGraw Hill AccessSurgery. Available from: <https://accesssurgery.mhmedical.com/Content.aspx?bookid=980§ionid=59610880>

13. Berson SA, Yalow RS, Aurbach GD, Potts JT. Immunoassay of bovine and human parathyroid hormone. *Proc Nat Acad Sci USA* 1963; 49(5): 613–7. doi: 10.1073/pnas.49.5.613
14. Lew JI, Solorzano CC. Surgical Management of Primary Hyperparathyroidism: State of the Art. *Surg Clin North Am* 2009; 89(5): 1205–25. doi: 10.1016/j.suc.2009.06.014
15. Gilmour JR. The gross anatomy of the parathyroid glands. *J Pathol Bacteriol* 2005; 46(1): 133–49. DOI:10.1002/path.1700460113
16. Wang CA. The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg* 1976; 183(3): 271–5. doi: 10.1097/00000658-197603000-00010
17. Wang CA. The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg* 1976; 183(3): 271–5. doi: 10.1097/00000658-197603000-00010
18. Mohebbati A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clin Anat* 2012; 25(1): 19–31. doi: 10.1002/ca.21220
19. Batman AK, İbis C, İrfanoglu ME. Tiroidektomi Sonrası Görülen Komplikasyonlar (Complications following thyroid surgery). *Cerrahpaşa Tıp Derg* 2007; 38: 56-61.
20. Güngör Ö, Altunören O, Güngör T, Yılmaz Mİ. Hemodiyaliz Hastalarında Paratiroidektomi (Parathyroidectomy in Hemodialysis Patients). *Turkish J Nephrol* 2016; 25(2): 129-34.
21. Henry JF. Applied Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands. In Randolph, G., Ed., *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*, Saunders, Philadelphia. - References - Scientific Research Publishing, 2003.
22. Grant CS, van Heerden JA, Charboneau JW, James EM, Reading CC. Clinical management of persistent and/or recurrent primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1986; 10(4): 555–63. doi: 10.1007/BF01655524
23. Rosen RD, Bordoni B. Embryology, Parathyroid. *StatPearls*. 2023 May 1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554580/>
24. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Juárez MM, Moreno E, Luque E, et al. Parathyroid Embryology, Anatomy, and Pathophysiology of Primary Hyperparathyroidism. *Int J Otolaryngol Head & Neck Surg* 2017; 6(4): 39–58. doi: 10.4236/ijohns.2017.64007
25. Lu M, Kjellin H, Fotouhi O, Lee L, Nilsson IL, Haglund F, et al. Molecular profiles of oxyphilic and chief cell parathyroid adenoma. *Mol Cell Endocrinol* 2018; 470: 84–95. doi: 10.1016/j.mce.2017.10.001
26. Ritter CS, Haughey BH, Miller B, Brown AJ. Differential Gene Expression by Oxyphil and Chief Cells of Human Parathyroid Glands. *J Clin Endocrinol Metab* 1997(8): E1499-505. doi: 10.1210/jc.2011-3366

27. Isono H, Shoumura S, Emura S. Ultrasucture of the parathyroid gland. *Histol Histopathol* 1990; 5(1): 95-112. PMID: 2134362
28. Chen H, Senda T, Emura S, Kubo K-ya. An Update on the Structure of the Parathyroid Gland. *AACE Clin Case Rep* 2021 Feb 14; 7(1): 1.
29. Cinti S, Sbarbati A. Ultrastructure of human parathyroid cells in health and disease. *Microsc Res Tech* 1995; 32(2): 164–79. doi: 10.1002/jemt.1070320210
30. Sayek: Temel cerrahi - Google Akademik [Internet]. [cited 2025 Jul 18]. Available from: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Temel%20Cerrahi&author=A%20Usman&author=%C4%B0%20Sayek&publication_year=1996&
31. Sadler: Thyroid and parathyroid. Schwartz SI, Shires... - Google Akademik [Internet]. [cited 2025 Jul 18]. Available from: https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Principles%20of%20Surgery&author=GP%20Sadler&author=OH%20Clark&author=JA%20Van%20Heerden&author=%20Farley&publication_year=1999&
32. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Juárez MM, Moreno E, Luque E, et al. Parathyroid Embryology, Anatomy, and Pathophysiology of Primary Hyperparathyroidism. *Int J Otolaryngol Head & Neck Surg* 2017; 6(4): 39–58. DOI: 10.4236/ijohns.2017.64007
33. Zhang X, Bai R, Li M, Li Z, Zhao X, Cao R, et al. Single cell sequencing revealed parathyroid oxyphil cells are involved in osteoporosis under primary hyperparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2025; 16: 1603955. doi: 10.3389/fendo.2025.1603955
34. Ritter CS, Haughey BH, Miller B, Brown AJ. Differential Gene Expression by Oxyphil and Chief Cells of Human Parathyroid Glands. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(8): E1499-505. doi: 10.1210/jc.2011-3366
35. Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32(5): 593–607. doi: 10.1016/j.beem.2018.09.004
36. D'Amour P, Palardy J, Bahsali G, Mallette LE, DeLéan A, Lepage R. The modulation of circulating parathyroid hormone immunoheterogeneity in man by ionized calcium concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74(3): 525–32. doi: 10.1210/jcem.74.3.1740486
37. Hanley DA, Ayer LM. Calcium-Dependent Release of Carboxyl-Terminal Fragments of Parathyroid Hormone by Hyperplastic Human Parathyroid Tissue in Vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63(5): 1075–9. doi: 10.1210/jcem-63-5-1075
38. Martin KJ, González EA. Vitamin D analogues for the management of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001; 38(5 Suppl 5): S34–40. doi: 10.1053/ajkd.2001.28109

39. Goltzman D. Physiology of Parathyroid Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018; 47(4): 743–58. doi: 10.1016/j.ecl.2018.07.003
40. Rouleau MF, Mitchell J, Goltzman D. Characterization of the major parathyroid hormone target cell in the endosteal metaphysis of rat long bones. *J Bone Miner Res* 1990; 5(10): 1043–53. doi: 10.1002/jbmr.5650051008
41. Teti A. Mechanisms of osteoclast-dependent bone formation. *Bonekey Rep* 2013; 2: 449. doi: 10.1038/bonekey.2013.183
42. Fourtounas C. Phosphorus metabolism in chronic kidney disease. *Hippokratia* 2011; 15(Suppl 1): 50-2. PMID: 21897759
43. Spasovski G, Massy Z, Vanholder R. Phosphate metabolism in chronic kidney disease: From pathophysiology to clinical management. *Semin Dial* 2009; 22(4): 357–62. doi: 10.1111/j.1525-139X.2009.00580.x
44. Custer M, Lötscher M, Biber J, Murer H, Kaissling B. Expression of Na-P(i) cotransport in rat kidney: Localization by RT-PCR and immunohistochemistry. *Am J Physiol* 1994; 266(5 Pt 2): F767-74. doi: 10.1152/ajprenal.1994.266.5.F767
45. Ritz E, Matthias S, Seidel A, Reichel H, Szabo A, Hörl WH. Disturbed calcium metabolism in renal failure--pathogenesis and therapeutic strategies. *PubMed* 1992; 38: S37-42. PMID: 1405379
46. Dener B, Yıldıran H. Böbrek Yetmezliklerinde Kalsiyum Metabolizması Değişiklikleri ve Olası Riskleri (Calcium Metabolism Changes and Possible Risks in Renal Insufficiency). *Gümüşhane Üni Sağlık Bilimleri Derg* 2019; 8(4): 444–50.
47. Yavuz H, Ankaralı S. Böbreklerin Endokrin Fonksiyonları. *Düzce Üni Sağlık Bil Enst Derg* 2021; 11(2): 265–72. <https://doi.org/10.33631/duzcesbed.671445>
48. Önal H. Fosfat Metabolizması (Phosphate Metabolism). *Dergi Park Çocuk Derg* 2019; 19(3): 105–15. <https://doi.org/10.5222/j.child.2019.43650>
49. McKenna MJ, Crowley RK, Twomey PJ, Kilbane MT. Renal Phosphate Handling: Independent Effects of Circulating FGF23, PTH, and Calcium. *JBMR Plus* 2020; 5(2): e10437. doi: 10.1002/jbm4.10437
50. Brenza HL, Kimmel-Jehan C, Jehan F, Shinki T, Wakino S, Anazawa H, et al. Parathyroid hormone activation of the 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase gene promoter. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(4): 1387-91. doi: 10.1073/pnas.95.4.1387
51. Blanco A, Blanco G. Chapter 26 - Biochemical Bases of Endocrinology (II) Hormones and Other Chemical Intermediates. *Med Biochem* 2017; 573–644. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803550-4.00026-4>
52. Khan M, Jose A, Sharma S. Physiology, Parathyroid Hormone. *StatPearls* 2022 Oct 29. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499940/>

53. Chen H, Senda T, Emura S, Kubo K-ya. An Update on the Structure of the Parathyroid Gland. *AACE Clin Case Rep* 2021; 7(1): 1.
54. Kın Tekçe B. Kronik böbrek hastalarında paratiroid hormon ölçüm sonuçlarına etki eden faktörler. *Kocaeli Tıp Dergisi* 2015; 4(1): 5–12. Available from: <https://dergipark.org.tr/tr/pub/kotder/issue/38596/447835>
55. Evolution of the parathyroid hormone (PTH) assay--importance of circulating PTH immunoheterogeneity and of its regulation - PubMed [Internet]. [cited 2025 Jul 24]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15719701/>
56. Jubiz W, Canterbury JM, Reiss E, Tyler FH. Circadian rhythm in serum parathyroid hormone concentration in human subjects: correlation with serum calcium, phosphate, albumin, and growth hormone levels. *J Clin Invest* 1972; 51(8): 2040–6.
57. DeLellis RA, Mazzaglia P, Mangray S. Primary hyperparathyroidism: A current perspective. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132(8): 1251–62. doi: 10.5858/2008-132-1251-PHACP
58. Carlson D. Parathyroid pathology hyperparathyroidism and parathyroid tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134(11): 1639–44. doi: 10.5858/2009-0578-CCR.1
59. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2018; 391(10116): 168–78. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31430-7
60. Boehm BO, Rosinger S, Belyi D, Dietrich JW. The Parathyroid as a Target for Radiation Damage. *N Engl J Med* 2011; 365(7): 676–8. doi: 10.1056/NEJMc1104982
61. Kalan U, Gökay F. Primer Hiperparatiroidi Nedeni ile Cerrahi Yapılan Hastaların Radyolojik Bulgularının Değerlendirilmesi. *Tepecik Eğit ve Araş Hast Derg* 2021; 31(1): 70-5. doi:10.5222/terh.2021.75046.
62. Lal G, Clark OH. Primary hyperparathyroidism: Controversies in surgical management. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14(9): 417–22. doi: 10.1016/j.tem.2003.09.001
63. El Hussein S, Poppiti R. Water Clear Cell Adenoma of the Parathyroid Gland: A Forgotten Cause of Primary Hyperparathyroidism. *Int J Surg Pathol* 2017; 25(5): 384–8. doi: 10.1177/1066896917701577
64. Rodrigo JP, Hernandez-Prera JC, Randolph GW, Zafereo ME, Hartl DM, Silver CE, et al. Parathyroid cancer: An update. *Cancer Treat Rev* 2020; 86: 102012. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102012
65. Givi B, Shah JP. Parathyroid carcinoma. *Clin Oncol* 2010; 22(6): 498–507. doi: 10.1016/j.clon.2010.04.007
66. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Juárez MM, Moreno E, Luque E, et al. Parathyroid Embryology, Anatomy, and Pathophysiology of Primary Hyperparathyroidism. *Int*

- J Otolaryngol Head & Neck Surg 2017; 6(4): 39–58. DOI: 10.4236/ijohns.2017.64007
67. Lu M, Kjellin H, Fotouhi O, Lee L, Nilsson IL, Haglund F, et al. Molecular profiles of oxyphilic and chief cell parathyroid adenoma. *Mol Cell Endocrinol* 2018; 470: 84–95. doi: 10.1016/j.mce.2017.10.001
 68. Rouleau MF, Mitchell J, Goltzman D. Characterization of the major parathyroid hormone target cell in the endosteal metaphysis of rat long bones. *J Bone and Mineral Research* 1990; 5(10): 1043–53. doi: 10.1002/jbmr.5650051008
 69. Ritz E, Matthias S, Seidel A, Szabo A, Hörl WH. Disturbed calcium metabolism in renal failure--pathogenesis and therapeutic strategies. *Kidney Int Suppl* 1992; 38: 37-42. PMID: 1405379
 70. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16033. doi: 10.1038/nrdp.2016.33
 71. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16033. doi: 10.1038/nrdp.2016.33
 72. Starup-Linde J, Waldhauer E, Rolighed L, Mosekilde L, Vestergaard P. Renal stones and calcifications in patients with primary hyperparathyroidism: associations with biochemical variables. *Eur J Endocrinol* 2012; 166(6): 1093–100. doi: 10.1530/EJE-12-0032
 73. Teti A. Mechanisms of osteoclast-dependent bone formation. *Bonekey Rep* 2013; 2: 449. doi: 10.1038/bonekey.2013.183
 74. Silva BC, Costa AG, Cusano NE, Kousteni S, Bilezikian JP. Catabolic and anabolic actions of parathyroid hormone on the skeleton. *J Endocrinol Invest* 2011; 34(10): 801-10. doi: 10.3275/7925
 75. Silva BC, Bilezikian JP. Parathyroid hormone: Anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Curr Opin Pharmacol* 2015; 22: 41–50. doi: 10.1016/j.coph.2015.03.005
 76. Papamichael KX, Papaioannou G, Karga H, Roussos A, Mantzaris GJ. *Helicobacter pylori* infection and endocrine disorders: Is there a link? *World J Gastroenterol* 2009; 15(22): 2701-7. doi: 10.3748/wjg.15.2701
 77. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16033. doi: 10.1038/nrdp.2016.33
 78. Lepage R, Roy L, Brossard JH, Rousseau L, Doras C, Lazure C, D'Amour P. A non-(1-84) circulating parathyroid hormone (PTH) fragment interferes significantly with

- intact PTH commercial assay measurements in uremic samples. *Clin Chem* 1998; 44(4): 805-9. PMID: 9554492
79. Wójtowicz M, Piechota W, Wańkowicz Z, Smoszna J, Niemczyk S. Comparison of Second- and Third-Generation Parathyroid Hormone Test Results in Patients with Chronic Kidney Disease. *Med Sci Monit* 2020; 26: e928301-1. doi: 10.12659/MSM.928301
 80. Custer M, Lötscher M, Biber J, Murer H, Kaissling B. Expression of Na-P(i) cotransport in rat kidney: Localization by RT-PCR and immunohistochemistry. *Am J Physiol* 1994; 266(5 Pt 2): F767-74, 35-5. doi: 10.1152/ajprenal.1994.266.5.F767
 81. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14(2): 115–25. doi: 10.1038/nrendo.2017.104
 82. Clarke BL. Epidemiology of Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013; 16(1): 8–13. doi: 10.1016/j.jocd.2012.11.009
 83. Bilezikian JP (Editor in Chief). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 9th Edition. Wiley-Blackwell.
 84. Teti A. Mechanisms of osteoclast-dependent bone formation. *Bonekey Rep* 2013; 2: 449. doi: 10.1038/bonekey.2013.183
 85. Zhu CY, Sturgeon C, Yeh MW. Diagnosis and Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA* 2020; 323(12): 1186–7. doi: 10.1001/jama.2020.0538
 86. Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, Nishimoto S, In-Lu Amy Liu, Harari A, et al. Incidence and Prevalence of Primary Hyperparathyroidism in a Racially Mixed Population. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(3): 1122-9. doi: 10.1210/jc.2012-4022
 87. Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13(6): 952–61. doi: 10.2215/CJN.10390917
 88. Pradeep PV, Jayashree B, Mishra A, Mishra SK. Systematic review of primary hyperparathyroidism in India: The past, present, and the future trends. *Int J Endocrinol* 2011; 2011: 921814. doi: 10.1155/2011/921814
 89. Biyabani SR, Talati J. Bone and renal stone disease in patients operated for primary hyperparathyroidism in Pakistan: is the pattern of disease different from the west? *J Pak Med Assoc* 1999; 49(8): 194-8. PMID: 10641503
 90. Al-Jawad M, Rashid AK, Narayan KA, Malabu UH. Primary hyperparathyroidism in Saudi Arabia: A review of 46 cases. *Med J Malaysia* 2007; 62(4): 282–5. PMID: 18551929
 91. Hamidi S, Soltani A, Hedayat A, Kamalian N. Primary hyperparathyroidism: a review of 177 cases. *Med Sci Monit* 2006; 12(2): CR86-9. PMID: 1644953

92. Mannstadt M, Cianferotti L, Gafni RI, Giusti F, Kemp EH, Koch CA, et al. Hypoparathyroidism: Genetics and Diagnosis. *J Bone Miner Res* 2022; 37(12): 2615–29. doi: 10.1002/jbmr.4667
93. Petranović Ovčariček P, Giovanella L, Hindie E, Huellner MW, Talbot JN, Verburg FA. An essential practice summary of the new EANM guidelines for parathyroid imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2022; 66(2): 93–103. doi: 10.23736/S1824-4785.22.03427-6
94. Hanley DA, Ayer LM. Calcium-dependent release of carboxyl-terminal fragments of parathyroid hormone by hyperplastic human parathyroid tissue in vitro. *J Clin Endocrinol Metabol* 1986; 63(5): 1075–9. doi: 10.1210/jcem-63-5-1075
95. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 1–16. doi: 10.1038/nrdp.2016.33
96. Cohen J, Gierlowski TC, Schneider AB. A prospective study of hyperparathyroidism in individuals exposed to radiation in childhood. *JAMA* 1990; 264(5): 581–4. PMID: 2366296
97. Szalat A, Mazeh H, Freund HR. Lithium-associated hyperparathyroidism: Report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(2): 317–23. doi: 10.1530/EJE-08-0620
98. Farnebo F, Teh BT, Kytölä S, Svensson A, Phelan C, Sandelin K, et al. Alterations of the MEN1 Gene in Sporadic Parathyroid Tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(8): 2627–30. doi: 10.1210/jcem.83.8.4846
99. Strauss SB, Roytman M, Phillips CD. Parathyroid Imaging: Four-dimensional Computed Tomography, Sestamibi, and Ultrasonography. *Neuroimaging Clin N Am* 2021; 31(3): 379–95. doi: 10.1016/j.nic.2021.04.007
100. Farnebo F, Teh BT, Kytölä S, Svensson A, Phelan C, Sandelin K, et al. Alterations of the MEN1 gene in sporadic parathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(8): 2627–30. doi: 10.1210/jcem.83.8.4846
101. Miura D, Wada N, Arici C, Morita E, Duh QY, Clark OH. Does intraoperative quick parathyroid hormone assay improve the results of parathyroidectomy? *World J Surg* 2002; 26(8): 926–30. doi: 10.1007/s00268-002-6620-1
102. Cope O. The Story of Hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1966; 274(21): 1174–82. doi: 10.1056/NEJM196605262742105
103. Johansson H. The Uppsala anatomist Ivar Sandström and the parathyroid gland. *Ups J Med Sci* 2015; 120(2): 72–7. doi: 10.3109/03009734.2015.1027426
104. Boucai L, Braunstein GD. Présentation de la thyroïde. *Le Manuels MSD, version pour le grand public. Troubles hormonaux et métaboliques -*. [cited 2025 Jul 26].

Available from: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-hormonaux-et-m%C3%A9taboliques/troubles-de-la-thyro%C3%AFde/pr%C3%A9sentation-de-la-thyro%C3%AFde>

105. Kalan U, Gökay F. Primer Hiperparatiroidi Nedeni ile Cerrahi Yapılan Hastaların Radyolojik Bulgularının Değerlendirilmesi. *Tepecik Eğit ve Araşt Derg* 2021; 31(1): 70-5. doi:10.5222/terh.2021.75046
106. Bunch PM, Randolph GW, Brooks JA, George V, Cannon J, Kelly HR. Parathyroid 4D CT: What the surgeon wants to know. *Radiographics* 2020; 40(5): 1383–94. doi: 10.1148/rg.2020190190
107. Rodriquez JM, Tezelman S, Siperstein AE, Duh QY, Higgins C, Morita E, et al. Localization Procedures in Patients with Persistent or Recurrent Hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1994; 129(8): 870–5. doi: 10.1001/archsurg.1994.01420320096019
108. Welling RD, Olson JA, Kranz PG, Eastwood JD, Hoang JK. Bilateral Retropharyngeal Parathyroid Hyperplasia Detected with 4D Multidetector Row CT. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32(5): E80-2. doi: 10.3174/ajnr.A2104
109. Mariani G, Gulec SA, Rubello D, Boni G, Puccini M, Pelizzo MR, et al. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J Nucl Med* 2003; 44(9): 1443-58. PMID: 12960191
110. Michel L, Dupont M, Rosiere A, Merllan V, Lacrosse M, Donckier JE. The rationale for performing MR imaging before surgery for primary hyperparathyroidism. *Acta Chir Belg* 2013; 113(2): 112-22. PMID: 23741930
111. Ahuja AT, Wong KT, Ching ASC, Fung MK, Lau JYW, Yuen EHY, et al. Imaging for primary hyperparathyroidism - What beginners should know. *Clin Radiol* 2004; 59(11): 967–76. doi: 10.1016/j.crad.2004.04.005
112. Moure D, Larrañaga E, Domínguez-Gadea L, Luque-Ramírez M, Nattero L, Gómez-Pan A, et al. 99mTc-Sestamibi as sole technique in selection of primary hyperparathyroidism patients for unilateral neck exploration. *Surgery* 2008; 144(3): 454–9. doi: 10.1016/j.surg.2008.05.014
113. Clark PB, Case D, Watson NE, Perrier ND, Morton KA. Enhanced Scintigraphic Protocol Required for Optimal Preoperative Localization before Targeted Minimally Invasive Parathyroidectomy. *Clin Nucl Med* 2003; 28(12): 955–60. doi: 10.1097/01.rlu.0000099860.30947.8a
114. Miura D, Wada N, Arici C, Morita E, Duh QY, Clark OH. Does intraoperative quick parathyroid hormone assay improve the results of parathyroidectomy? *World J Surg* 2002; 26(8): 926–30. doi: 10.1007/s00268-002-6620-1

115. Lorberboym M, Minski I, Macadziob S, Nikolov G, Schachter P. Incremental diagnostic value of preoperative 99mTc-MIBI SPECT in patients with a parathyroid adenoma. *J Nucl Med* 2003; 44(6): 904-8. PMID: 1279117
116. Billotey C, Sarfati E, Aurengo A, Duet M, Mündler O, Toubert ME, et al. Advantages of SPECT in technetium-99m-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med* 1996; 37(11): 1773-8. PMID: 8917173
117. Spanu A, Falchi A, Manca A, Marongiu P, Cossu A, Pisu N, et al. The Usefulness of Neck Pinhole SPECT as a Complementary Tool to Planar Scintigraphy in Primary and Secondary Hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 2004; 45(1): 40-8. PMID: 14734671
118. Ovčariček PP, Giovanella L, Carrió Gasset I, Hindié E, Huellner MW, Luster M, et al. The EANM practice guidelines for parathyroid imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48(9): 2801-22. doi: 10.1007/s00259-021-05334-y
119. Mettler FA, Guiberteau MJ (Eds). *Essentials of Nuclear Medicine Imaging*, 5th ed. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28(6): 1202-4. doi: 10.3174/ajnr.A0524
120. Chang CWD, Tsue TT, Hermreck AS, Baxter KG, Hoover LA. Efficacy of preoperative dual-phase sestamibi scanning in hyperparathyroidism. *Am J Otolaryngol* 2000; 21(6): 355–9. doi: 10.1053/ajot.2000.18868
121. Hopkins CR, Reading CC. Thyroid and parathyroid imaging. *Semin Ultrasound CT MR* 1995; 16(4): 279–95. doi: 10.1016/0887-2171(95)90033-0
122. Sun SS, Shiau YC, Lin CC, Kao A, Lee CC. Correlation between P-glycoprotein (P-gp) expression in parathyroid and Tc-99m MIBI parathyroid image findings. *Nucl Med Biol* 2001; 28(8): 929–33. doi: 10.1016/s0969-8051(01)00259-1
124. Palestro CJ, Tomas MB, Tronco GG. Radionuclide Imaging of the Parathyroid Glands. *Semin Nucl Med* 2005; 35(4): 266–76. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2005.06.001
125. Erbil Y, Kapran Y, İşsever H, Barbaros U, Adalet I, Dizdaroğlu F, et al. The positive effect of adenoma weight and oxyphil cell content on preoperative localization with 99mTc-sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism. *Am J Surg* 2008; 195(1): 34–9. doi: 10.1016/j.amjsurg.2007.01.040
126. Custódio MR, Montenegro F, Costa AFP, dos Reis LM, Buchpiguel CA, Oliveira SG, et al. MIBI scintigraphy, indicators of cell proliferation and histology of parathyroid glands in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(9): 1898–903. doi: 10.1093/ndt/gfh933
127. Ovčariček PP, Giovanella L, Carrió Gasset I, Hindié E, Huellner MW, Luster M, et al. The EANM practice guidelines for parathyroid imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021; 48(9): 2801-22. doi: 10.1007/s00259-021-05334-y

128. Chan AK, Dun QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case-control study. *Ann Surg* 1995; 222(3): 402-4. doi: 10.1097/00000658-199509000-00017
129. Ell PJ, Gambhir SS (Eds). *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*, 3rd ed. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27(2): 464-5. PMID: PMC148789
130. Dasgupta DJ, Navalkissoor S, Ganatra R, Buscombe J. The role of single-photon emission computed tomography/computed tomography in localizing parathyroid adenoma. *Nucl Med Commun* 2013; 34(7): 621-6. doi: 10.1097/MNM.0b013e3283617d5b
131. van der Zant FM, Wondergem M, Broos WAM, Lazarenko SV, Knol RJJ. Frequency and characteristics of ectopic parathyroid adenomas in a cohort of patients referred for 18F-fluorocholine PET/CT. *Nucl Med Commun* 2025; 46(1): 89-94. DOI: 10.1097/MNM.0000000000001920
132. Noltes ME, Coester AM, van der Horst-Schrivers ANA, Dorgelo B, Jansen L, Noordzij W, et al. Localization of parathyroid adenomas using 11C-methionine pet after prior inconclusive imaging. *Langenbecks Arch Surg* 2017; 402(7): 1109-17. doi: 10.1007/s00423-017-1549-x
133. Yang X, Chen X, Xu H, Chen J, Yao B, Lin Q, et al. Selective venous sampling in primary hyperparathyroidism caused by ectopic parathyroid gland: a case report and literature review. *BMC Endocr Disord* 2023; 23(1): 141. doi: 10.1186/s12902-023-01376-5
134. Calò PG, Pisano G, Loi G, Medas F, Barca L, Atzeni M, et al. Intraoperative parathyroid hormone assay during focused parathyroidectomy: the importance of 20 minutes measurement. *BMC Surg* 2013; 13(1): 36. doi: 10.1186/1471-2482-13-36
135. Zhao W, Lu R, Yin L, Wei B, Jin M, Zhang C, et al. The Value of Preoperative and Intraoperative Ultrasound in the Localization of Intrathyroidal Parathyroid Adenomas. *J Invest Surg* 2022; 35(4): 752-7. doi: 10.1080/08941939.2021.1933273
136. Sakallı MA, Özkan M, Özkan E, Akal M. Gama prob kılavuzluğunda mediastinal paratiroid adenomunun eksizyonu (Excision of mediastinal parathyroid adenoma under the guidance of gamma probe). doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2016.12375
137. Uğur Ö, Kara PÖ, Bozkurt MF, Hamaloğlu E, Tezel GG, Salanci BV, et al. In vivo characterisation of parathyroid lesions by use of gamma probe: Comparison with ex vivo count method and frozen section results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 134(2): 316-20. doi: 10.1016/j.otohns.2005.08.010
138. Gencoglu EA, Aktas A. The efficacy of low and high dose 99mTc-MIBI protocols for intraoperative identification of hyperplastic parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2014; 33(4): 210-4. doi: 10.1016/j.remnm.2014.02.005

139. Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2024; 38(1): 101247. doi: 10.1016/j.beem.2018.09.013
140. Roche NA, Young AE. Role of surgery in mild primary hyperparathyroidism in the elderly. *Br J Surg* 2002; 87(12): 1640–9. doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01628.x
141. Bilezikian JP, Potts JT, El-Hajj Fuleihan G, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, et al. Summary Statement from a Workshop on Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Perspective for the 21st Century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(12): 5353–61. doi: 10.1210/jc.2002-021370
142. Leere JS, Karmisholt J, Robaczyk M, Vestergaard P. Contemporary medical management of primary hyperparathyroidism: A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 79. doi: 10.3389/fendo.2017.00079
143. Pietschmann P. Hyperparathyroidism. *Wien Med Wochenschr* 2013; 163(17–18): 389–90. <https://doi.org/10.1007/s10354-013-0237-x>
144. Wang Y, Ladie DE. Parathyroidectomy. *The Kidney Book: A Practical Guide on Renal Medicine* 2024; 161–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563274/>
145. Starup-Linde J, Waldhauer E, Rolighed L, Mosekilde L, Vestergaard P. Renal stones and calcifications in patients with primary hyperparathyroidism: associations with biochemical variables. *Eur J Endocrinol* 2012; 166(6): 1093–100. doi: 10.1530/EJE-12-0032
146. Rubbello D, Casara D, Shapiro B. Recent advances in preoperative and intraoperative nuclear medicine procedures in patients with primary hyperparathyroidism. *Panminerva Med* 2002; 44(2): 99-105. PMID: 12032427
147. Zmijewski PV, Staloff JA, Wozniak MJ, Mazzaglia PJ. Subtotal Parathyroidectomy vs Total Parathyroidectomy with Autotransplantation for Secondary Hyperparathyroidism in Dialysis Patients: Short- and Long-Term Outcomes. *J Am Coll Surg* 2019; 228(6): 831–8. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.01.019
148. Bennedbæk FN, Karstrup S, Hegedüs L. Ultrasound guided laser ablation of a parathyroid adenoma. *Br J Radiol* 2001; 74(886): 905–7. doi: 10.1259/bjr.74.886.740905
149. Howell P, Kariampuzha S, Kipgen W, Baker MZ, Tytle TL, Williams GR, et al. Non-surgical therapy of primary hyperparathyroidism. *J Okla State Med Assoc* 2001; 94(12): 561-5. PMID: 11775385
150. Pasieka JL, Parsons LL. Prospective surgical outcome study of relief of symptoms following surgery in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1998; 22(6): 513–9. discussion 518-9. doi: 10.1007/s002689900428

151. Pasieka JL, Parsons LL, Demeure MJ, Wilson S, Malycha P, Jones J, et al. Patient-based Surgical Outcome Tool Demonstrating Alleviation of Symptoms following Parathyroidectomy in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg* 2002; 26(8): 942–9. doi: 10.1007/s00268-002-6623-y
152. Greutelaers BG, Kullen K, Kollias J, Bochner M, Roberts A, Wittert G, et al. Pasieka Illness Questionnaire: its value in primary hyperparathyroidism. *ANZ J Surg* 2004; 74(3): 112–5. doi: 10.1111/j.1445-2197.2004.02907.x
153. Mihai R, Sadler GP. Pasieka's parathyroid symptoms scores correlate with SF-36 scores in patients undergoing surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2008; 32(5): 807–14. doi: 10.1007/s00268-008-9509-9
154. Tzikos G, Manani C, Adamidou F, Menni A, Moysidis M, Tsalkatidou D, et al. Translation of the Pasieka's Parathyroid Assessment of Symptoms Questionnaire (PAS-Q) for Use in the Greek Population. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 758885. doi: 10.3389/fendo.2022.758885
155. Tzikos G, Chorti A, Evangelos S, Boura E, Manani C, Adamidou F, et al. Quality of Life in Patients with Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism After Parathyroidectomy: A 3-Year Longitudinal Study. *Endocrine Practice* 2021; 27(7): 716–22. doi: 10.3389/fendo.2022.758885
156. Pasieka JL, Parsons L, Jones J. The long-term benefit of parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: A 10-year prospective surgical outcome study. *Surgery* 2009; 146(6): 1006–13. doi: 10.1016/j.surg.2009.10.021
157. Flint RS, Harman CR, Carter J, Snyman G. Primary hyperparathyroidism: Referral patterns and outcomes of surgery. *ANZ J Surg* 2002; 72(3): 200–3. doi: 10.1046/j.1445-2197.2002.02343.x
158. Ariyan CE, Sosa JA. Assessment and management of patients with abnormal calcium. *Crit Care Med* 2004; 32(4 suppl): S146-54. doi: 10.1097/01.ccm.0000117172.51403.af
159. Younes NA, Shafagoj Y, Khatib F, Ababneh M. Laboratory screening for hyperparathyroidism. *Clin Chim Acta* 2005; 353(1–2): 1–12. doi: 10.1016/j.cccn.2004.10.003
160. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(2): 351-65. doi: 10.1210/jc.2008-1760
161. Rutledge S, Harrison M, O'Connell M, O'Dwyer T, Byrne MM. Acute presentation of a giant intrathyroidal parathyroid adenoma: a case report. *J Med Case Rep* 2016; 10(1): 286. doi: 10.1186/s13256-016-1078-1

162. Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71(4): 485–93. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03520.x
163. Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018; 32(5): 593–607. doi: 10.1016/j.beem.2018.09.004
164. Pallan S, Rahman MO, Khan AA. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2012; 344:e1013. doi: 10.1136/bmj.e1013
165. Walker MD, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism: Recent advances. *Curr Opin Rheumatol* 2018; 30(4): 427–39. doi: 10.1097/BOR.0000000000000511
166. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg* 2016; 151(10): 959–68. doi: 10.1001/jamasurg.2016.2310
167. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GEH, Marcocci C, Minisola S, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res* 2022; 37(11): 2293–314. doi: 10.1002/jbmr.4677
168. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16033. doi: 10.1038/nrdp.2016.33
169. Akgün IE, Ünlü MT, Aygun N, Kostek M, Uludag M. Contribution of intraoperative parathyroid hormone monitoring to the surgical success in minimal invasive parathyroidectomy. *Front Surg* 2022; 9: 1024350. doi: 10.3389/fsurg.2022.1024350
170. Aygün N, Uludağ M. Surgical Treatment of Primary Hyperparathyroidism: Which Therapy to Whom? *Sisli Etfal Hastan Tıp Bul* 2019; 53(3): 201-14. doi: 10.14744/SEMB.2019.56873
171. Rusterholz D, Müllerr W. Surgical therapy concept in primary hyperparathyroidism. *Schweiz Med Wochenschr Suppl* 2000; 116: 62S-65S. PMID: 10780075
172. Bergson EJ, Szynter LA, Dubner S, Palestro CJ, Heller KS. Sestamibi Scans and Intraoperative Parathyroid Hormone Measurement in the Treatment of Primary Hyperparathyroidism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130(1): 87–91. doi: 10.1001/archotol.130.1.87
173. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16033. doi: 10.1038/nrdp.2016.33
174. Applewhite MK, White MG, Xiong M, Pasternak JD, Abdulrasool L, Ogawa L, et al. Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes of Incidental Parathyroidectomy

- During Thyroid Surgery. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(13): 4310–5. doi: 10.1245/s10434-016-5439-1
175. Khairy GA, Al-Saif A. Incidental parathyroidectomy during thyroid resection: incidence, risk factors, and outcome. *Ann Saudi Med* 2011; 31(3): 274-8. doi: 10.4103/0256-4947.81545
 176. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(2): 351–65. doi: 10.1210/jc.2008-1760
 177. Quiros RM, Alioto J, Wilhelm SM, Ali A, Prinz RA, Talpos GB, et al. An Algorithm to Maximize Use of Minimally Invasive Parathyroidectomy. *Arch Surg* 2004; 139(5): 501–7. doi:10.1001/archsurg.139.5.501
 178. Arciero CA, Shiue SZ, Gates JD, Peoples GE, Dackiw APB, Tufano RP, et al. Preoperative Thyroid Ultrasound Is Indicated in Patients Undergoing Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism. *J Cancer* 2012; 3: 1-6. doi: 10.7150/jca.3.1
 179. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg* 2016; 151(10): 959–68. doi: 10.1001/jamasurg.2016.2310
 180. Pretorius M, Lundstam K, Hellström M, Fagerland MW, Godang K, Mollerup C, et al. Effects of Parathyroidectomy on Quality of Life: 10 Years of Data from a Prospective Randomized Controlled Trial on Primary Hyperparathyroidism (the SIPH-Study). *J Bone Min Res* 2021; 36(1): 3–11. doi: 10.1002/jbmr.4199
 181. McDow AD, Sippel RS. Should Symptoms Be Considered an Indication for Parathyroidectomy in Primary Hyperparathyroidism? *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2018; 11: 1179551418785135. doi: 10.1177/1179551418785135
 182. Morita SY, Somervell H, Umbricht CB, Dackiw APB, Zeiger MA. Evaluation for concomitant thyroid nodules and primary hyperparathyroidism in patients undergoing parathyroidectomy or thyroidectomy. *Surgery* 2008; 144(6): 862–7. Discussion 866-8. doi: 10.1016/j.surg.2008.07.029
 183. Moise A, Abdulhaleem M, Bandargal S, Daniela da Silva S, Payne RJ, Forest VI. A Positive Parathyroid Washout May Obviate the Need for Nuclear Scintigraphy in Parathyroid Adenoma Localization: A Retrospective Study. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2024; 53: 19160216241304366. doi: 10.1177/19160216241304366
 184. Lu S, Gong M, Zha Y, Cui A, Chen C, Sun W, et al. Identification of independent factors affecting bone mineral density after successful parathyroidectomy for

- symptomatic hyperparathyroidism. *BMC Endocr Disord* 2020; 20(1): 1–6. doi: 10.1186/s12902-020-00622-4
185. Bilezikian JP, Jr Potts JT. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: new issues and new questions--bridging the past with the future. *J Bone Miner Res* 2002; 17 Suppl 2: N57-67. PMID: 12412779.
 186. Weaver S, Doherty DB, Jimenez C, Perrier ND. Peer-reviewed, evidence-based analysis of vitamin D and primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2009; 33(11): 2292–302. doi: 10.1007/s00268-009-9966-9
 187. Feldman D. Vitamin D, parathyroid hormone, and calcium: A complex regulatory network. *Am J Med* 1999; 107(6): 637–9. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00283-1
 188. Rajeev P, Movseysan A, Baharani A. Changes in bone turnover markers in primary hyperparathyroidism and response to surgery. *Ann R Coll Surg Engl* 2017; 99(7): 559-62. doi: 10.1308/rcsann.2017.0092
 189. Nair CG, Babu M, Jacob P, Menon R, Mathew J, Unnikrishnan. Renal dysfunction in primary hyperparathyroidism; effect of Parathyroidectomy: A retrospective Cohort Study. *Int J Surg* 2016; 36 (Pt A): 383–7. doi: 10.1016/j.ijssu.2016.11.009
 190. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JEM, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int* 2017; 28(1): 1-19. doi: 10.1007/s00198-016-3716-2
 191. Söreide JA, van Heerden JA, Grant CS, Lo CY, Ilstrup DM. Characteristics of patients surgically treated for primary hyperparathyroidism with and without renal stones. *Surgery* 1996; 120(6): 1033–8. Discussion 1037-8. doi: 10.1016/s0039-6060(96)80051-1
 192. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GEH, Marcocci C, Minisola S, et al. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Min Res* 2022; 37(11): 2293–314. doi: 10.1002/jbmr.4677
 193. Caillard C, Sebag F, Mathonnet M, Gibelin H, Brunaud L, Loudot C, et al. Prospective evaluation of quality of life (SF-36v2) and nonspecific symptoms before and after cure of primary hyperparathyroidism (1-year follow-up). *Surgery* 2007; 141(2): 153–60. doi: 10.1016/j.surg.2006.12.004
 194. Mihai R, Sadler GP. Pasiaka's parathyroid symptoms scores correlate with SF-36 scores in patients undergoing surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2008; 32(5): 807–14. doi: 10.1007/s00268-008-9509-9

195. Pasioka JL, Parsons LL. Prospective surgical outcome study of relief of symptoms following surgery in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1998; 22(6): 513–9. doi: 10.1007/s002689900428
196. Pallan S, Rahman MO, Khan AA. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2012; 344: e1013. doi: 10.1136/bmj.e1013
197. Greutelaers BG, Kullen K, Kollias J, Bochner M, Roberts A, Wittert G, et al. Pasioka Illness Questionnaire: its value in primary hyperparathyroidism. *ANZ J Surg* 2004; 74(3): 112–5. doi: 10.1111/j.1445-2197.2004.02907.x
198. Pasioka JL, Parsons LL, Demeure MJ, Wilson S, Malycha P, Jones J, et al. Patient-based Surgical Outcome Tool Demonstrating Alleviation of Symptoms following Parathyroidectomy in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg* 2002; 26(8): 942–9. doi: 10.1007/s00268-002-6623-y
199. Tzikos G, Manani C, Adamidou F, Menni A, Moysidis M, Tsalkatidou D, et al. Translation of the Pasioka's Parathyroid Assessment of Symptoms Questionnaire (PAS-Q) for Use in the Greek Population. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 758885. doi: 10.3389/fendo.2022.758885
200. Pasioka JL, Parsons LL, Demeure MJ, Wilson S, Malycha P, Jones J, et al. Patient-based Surgical Outcome Tool Demonstrating Alleviation of Symptoms following Parathyroidectomy in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg* 2002; 26(8): 942–9. doi: 10.1007/s00268-002-6623-y
201. Sheldon DG, Lee FT, Neil NJ, Ryan JA. Surgical Treatment of Hyperparathyroidism Improves Health-Related Quality of Life. *Arch Surg* 2002; 137(9): 1022–8. Discussion 1026–8. doi: 10.1001/archsurg.137.9.1022
202. Caillard C, Sebag F, Mathonnet M, Gibelin H, Brunaud L, Loudot C, et al. Prospective evaluation of quality of life (SF-36v2) and nonspecific symptoms before and after cure of primary hyperparathyroidism (1-year follow-up). *Surgery* 2007; 141(2): 153–60; discussion 159–60. doi: 10.1016/j.surg.2006.12.004
203. Burney RE, Jones KR, Christy B, Thompson NW. Health status improvement after surgical correction of primary hyperparathyroidism in patients with high and low preoperative calcium levels. *Surgery* 1999; 125(6): 608–14. PMID: 10372026
204. Quiros RM, Alef MJ, Wilhelm SM, Djuricin G, Lovisceck K, Prinz RA, et al. Health-related quality of life in hyperparathyroidism measurably improves after parathyroidectomy. *Surgery* 2003; 134(4): 675–81. doi: 10.1016/s0039-6060(03)00316-7
205. Coker LH, Rorie K, Cantley L, Kirkland K, Stump D, Burbank N, et al. Primary Hyperparathyroidism, Cognition, and Health-Related Quality of Life. *Ann Surg* 2005; 242(5): 642. doi: 10.1097/01.sla.0000186337.83407.ec

206. Greutelaers B, Kullen K, Kollias J, Bochner M, Roberts A, Wittert G, et al. Pasioka Illness Questionnaire: its value in primary hyperparathyroidism. *ANZ J Surg* 2004; 74(3): 112–5. doi: 10.1111/j.1445-2197.2004.02907.x
207. Mihai R, Sadler GP. Pasioka's Parathyroid Symptoms Scores Correlate with SF-36 scores in Patients Undergoing Surgery for Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg* 2008; 32(5): 807–14. doi: 10.1007/s00268-008-9509-9
208. Pasioka JL, Parsons L, Jones J. The long-term benefit of parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: A 10-year prospective surgical outcome study. *Surgery* 2009; 146(6): 1006–13. doi: 10.1016/j.surg.2009.10.021
209. Tzikos G, Chorti A, Evangelos S, Boura E, Manani C, Adamidou F, et al. Quality of Life in Patients with Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism After Parathyroidectomy: A 3-Year Longitudinal Study. *Endocr Pract* 2021; 27(7): 716–22. doi: 10.1016/j.eprac.2021.01.003

10. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Onayı

*“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu
kapsamında ilgili belge açık erişime
kapatılmıştır”*