



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

PARATİROİD HASTALIKLARINA KLİNİK YAKLAŞIM

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet Veysi BAHADIR

**Dr. Esra HAMURCU
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2019



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

PARATİROİD HASTALIKLARINA KLİNİK YAKLAŞIM

**Dr. ESRA HAMURCU
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mehmet Veysi BAHADIR

DİYARBAKIR-2019

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasının hazırlanması için ilk günden son güne kadar, bana her zaman destek olan, tavsiyeleri ile yol gösteren, eğitimimde büyük emeği olan tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Veysi BAHADIR hocama teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca her konuda ve özellikle istatistiklerde yardımını esirgemeyen Doç. Dr. Hasan AKKOÇ hocama teşekkür ederim.

Genel Cerrahi eğitimim boyunca deneyimleri ile beni aydınlatan, bu uzun, yorucu, güzel yolda bana her türlü desteği veren birbirinden değerli hocalarım Prof.Dr.Bilsel BAÇ, Prof.Dr.İbrahim Halil TAÇYILDIZ, Prof.Dr.Sadullah GİRGİN, Prof.Dr.Ercan GEDİK, Doç.Dr.Gülşen YILMAZ , Prof. Dr. Abdullah BÖYÜK, Doç. Dr. Fatih TAŞKESEN, Doç. Dr. Mesut GÜL, Doç. Dr. Mehmet Veysi BAHADIR, Doç. Dr. Ahmet TÜRKOĞLU, Doç. Dr. Burak Veli ÜLGER, Doç. Dr. Abdullah OĞUZ, Doç. Dr. Ömer USLUKAYA, hocalarıma çok teşekkür ederim. Bana kattıkları, öğrettikleri herşey için her zaman kendilerine minnettar olacağım.

Çalışma arkadaşlarım Op. Dr. Fırat TEKEŞ, Op. Dr. Mehmet Cemil KÜBA, Dr. Mehmet Ali KIRŞAN, Dr. Gizem YAMAN, Dr. İbrahim Halil ÖCAL, Dr. Mehmet RENÇBER, Dr. Faruk TATLI, Dr.Hikmet ÖZESMER, Dr. Faik Veysel AKPULAT, Dr. Mehmet Mazlum İNAN, Dr. Şakir KOCA, Dr. Azat KÖZGÜN, Dr. Mahsum BARÇIN, Dr. Baran DEMİR e, tüm genel cerrahi hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Hayatımın her anında ve eğitimim boyunca yanımda olan aileme ve desteğini esirgemeyen hayat arkadaşım Serdal ASLAN'a teşekkür ederim.

ÖZET

Giriş: Paratiroid bezleri, kalsiyum ve fosfor metabolizmasının düzenlenmesinde çok önemli rol oynayan paratiroid hormonunu (PTH) salgılar. PTH'nın salgılanmasının artması, primer, sekonder veya tersiyer olarak sınıflandırılan endokrinolojik bir durum olan hiperparatiroidi (HPT) olarak adlandırılır. Bu çalışmada kliniğimize başvuran paratiroid hastalarının sosyo-epidemiolojik, laboratuvar, görüntüleme özellikleri ile kliniğimizin paratiroid hastalıklarını tedavi ederken uyguladığı yaklaşımları ve sonuçlarını retrospektif incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma paratiroid hastalığı olan, yaşları 18 ile 93 arasında değişen 200 hasta bilgilerinin retrospektif incelemesi ile yapılmıştır. Çalışmaya paratiroid hastalığı tanısı almış ve tedavi seçeneği olarak cerrahi planlanan hastalar dahil edilmiştir.

Bulgular: Ek tiroid hastalığı bulunmayan 128 (%64) hastaya unilateral cerrahi yaklaşım ve lokal eksplorasyon ile sadece paratiroid adenom eksizyonu uygulanmıştır. Ek tiroid hastalığı olan 45 (%22,5) hastanın 41'ine bilateral total tiroidektomi, 4'üne sol totale tamamlayıcı tiroidektomi uygulanmıştır. Hastaların 182 (%91)'sinde patolojik tanı paratiroid adenomu olarak bildirilmiştir. Patolojik tanı ile ameliyat öncesi USG bulguları arasında 129 (%75,6) hastada, sintigrafi ile 110 (%73,3) hastada uyum saptanmıştır. Preoperatif PTH değerinin intraoperatif yüksek, 1. gün ve 1. ay PTH değerinden anlamlı olarak düşme olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Preoperatif serum kalsiyum değerindeki 1. gün ve 1. ay sonundaki düşmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). Ameliyat sonrası dönemde bakılan serum P değerlerindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Ameliyat sonrası dönemde 9 (%4,5) hastada komplikasyon görülmüştür.

Sonuç: Çalışmamız göstermiştir ki paratiroid bozukluklarında ameliyatın deneyimli ellerde çok düşük komplikasyon oranı ile gerçekleşmesi mümkündür, kılavuzlara uygun olarak bu hastalıklarda öncelikle tercih edilmesi gereken tedavi yöntem de cerrahi yaklaşımdır.

Anahtar sözcükler: Hiperparatiroidi, Paratiroid adenomu, Cerrahi, Komplikasyon

ABSTRACT

Introduction: The parathyroid glands secrete parathyroid hormone (PTH), which plays an important role in the regulation of calcium and phosphorus metabolism. Increased secretion of PTH is called hyperparathyroidism (HPT), an endocrinological condition classified as primary, secondary or tertiary. In this study, we aimed to investigate the socio-epidemiological, laboratory and imaging characteristics of parathyroid patients admitted to our clinic, and to evaluate the therapeutic approach and results of parathyroid diseases in our clinic retrospectively.

Materials and Methods: This study was conducted in 200 patients with parathyroid disease, aged between 18 and 93 years. Patients who were diagnosed as parathyroid disease and planned surgery as a treatment option were included in the study.

Results: Totally 128 (64%) patients without additional thyroid disease underwent only unilateral surgical approach and local exploration and excision of parathyroid adenoma. From forty-two (22.5%) patients with additional thyroid disease 41 patients underwent bilateral total thyroidectomy and 4 patients underwent complementary thyroidectomy. The pathological diagnosis was reported as parathyroid adenoma in 182 (91%) patients. Pathological diagnosis and preoperative USG and scintigraphy findings were consistent in 129 patients (75.6%) and 110 patients (73.3%), respectively. Preoperative PTH values were significantly higher than intraoperative, 1. day and 1. month PTH values ($p < 0.001$). The decrease in preoperative serum calcium levels at the end of the first day and at the end of the first month was found to be statistically significant ($p < 0.001$). It was observed that the increase in serum P values in the postoperative period was statistically significant ($p < 0.05$). Postoperative complications were observed in 9 (4.5%) patients.

Conclusion: As it can be seen from the results of the study, the surgical treatment of parathyroid disorders should be preferred in accordance with the guidelines.

Key words: Hyperparathyroidism, Parathyroid adenoma, Surgery, Complication

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar VE ŞEKİLLER	vii
KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Paratiroid Bezinin Tarihçesi.....	3
2.2. Paratiroid Bezinin Embriyolojisi	3
2.3. Paratiroid Bezinin Anatomisi.....	4
2.4. Paratiroid Bezinin Histolojisi.....	6
2.4.1. Makroskopi	6
2.4.2. Mikroskopi	7
2.5. Fizyoloji	9
2.5.1. Parathormon salınımının kontrolü.....	10
2.5.2. Parathormonun etkileri.....	11
2.6. Paratiroid Hastalıkları	14
2.6.1. Primer hiperparatiroidi	14
2.7. Sekonder Hiperparatiroidi (SHPT)	22
2.7.1. Sekonder hiperparatiroidi patogenezi	22
2.7.2. Tanı	24
2.8. Tersiyer Hiperparatiroidi.....	24
2.8.1. Tanı	24
2.9. Hipoparatiroidi	24
2.9.1. Klinik belirtiler.....	25
2.9.2. Laboratuar bulguları.....	26
2.10. Paratiroid Bezlerinin Preoperatif Lokalizasyonu	26
2.11. Tedavi.....	28
2.11.1. Medikal tedavi.....	28
2.11.2. Cerrahi tedavi	29

2.11.3. Cerrahi girişim	30
2.11.4. Cerrahi komplikasyonları ve postoperatif izlem.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Çalışma Modeli	36
3.2. Hastalar	36
3.3. Cerrahi Yöntem.....	36
3.4.İstatistiksel Analiz.....	37
4. BULGULAR.....	38
4.1. Ameliyat Öncesi Bulgular.....	38
4.1.1. Ameliyat öncesi laboratuvar değerleri	40
4.1.2. Radyoloji ve nükleer tıp çalışmaları	41
4.2. Ameliyat Bulguları ve Cerrahi Prosedür.....	43
4.3. Preoperatif Görüntüleme Yöntemleri ve Operasyon Bulgularının Karşılaştırılması	44
4.4. Ameliyat Sonrası Bulgular.....	44
4.4.1. Laboratuvar bulguları.....	44
4.4.2. Patoloji bulguları.....	45
4.4.3 Komplikasyonlar	45
5. TARTIŞMA	47
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	57
7.KAYNAKLAR	60
8.EKLER.....	72

TABLÖLAR VE ŞEKİLLER

Tablo 1. Artmış PTH sekresyona bağlı belirti ve bulgular.....	17
Tablo 2. Hiperkalsemiye bağlı klinik bulgular.....	17
Tablo 3. PHPT'nin renal bulguları	18
Tablo 4. Primer hiperparatiroidinin biyokimyasal formları	21
Tablo 5. Primer hiperparatiroidinin ayırıcı tanısı	21
Tablo 6. Hipoparatiroidi nedenleri	25
Tablo 7. Hipokalseminin klinik belirtileri	25
Tablo 8. Preoperatif non-invaziv lokalizasyon görüntüleme yöntemleri	27
Tablo 9. Perioperatif tamamlayıcı uygulamalar	31
Tablo 10. İntraoperatif PTH kriterleri	32
Tablo 11. Hastaların demografik özellikleri ve tedavi öyküsü.....	38
Tablo 12. Ek hastalıkların dağılımı	39
Tablo 13. Tam kan sonuçlarına göre dağılım sıklığı	40
Tablo 14. Radyoloji ve Nükleer Tıp tetkikleri	41
Tablo 15. Lezyonun yerleşim yeri (USG sonucuna göre).....	42
Tablo 16. Lezyonun yerleşim yeri (Sintigrafi sonucuna göre).....	42
Tablo 17. Hastaların operatif verilere göre dağılımı	43
Tablo 18. Görüntüleme yöntemleri-ameliyat bulguları arasında uyum oranları	44
Tablo 19. Ameliyat sonrası bakılan ortalama değerler.....	45
Tablo 20. Patoloji sonuçları.....	45
Tablo 21. Ameliyat sonrası komplikasyonlar.....	45
Tablo 22. Postoperatif hipokalsemi ile yatış süresi arasındaki ilişki.....	46
Şekil 1. Paratiroid bezlere ait embriyolojik göç yolları	4
Şekil 2. Paratiroid bezlerin anatomik yerleşimi	5
Şekil 3. Paratiroid bezin histolojik görünümü	6
Şekil 4. Parathormon üreten esas hücreler	7
Şekil 5. Oksifil hücreler	7
Şekil 6. Berrak hücreler	8
Şekil 7. Parathormonun etkileri	13
Şekil 8. Böbrek yetmezliğinde kalsiyum ve fosfor metabolizması.....	23
Şekil 9. Paratiroid hiperplazi gelişimi.....	23

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALP	: Alkalen fosfataz
Ca	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik adenosin monofosfat
CaSR	: Kalsiyum algılayıcı reseptör
HPT	: Hiperparatiroidi
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
G	: Guanin
Mg	: Magnezyum
P	: Fosfat
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PHPT	: Primer hiperparatiroidi
PTH	: Paratiroid hormonu
SHPT	: Sekonder Hiperparatiroidi
SPECT	: Single Photon Emission Bilgisayarlı Tomografi
USG	: Ultrasonografi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Paratiroid bezleri, kalsiyum ve fosfor metabolizmasının düzenlenmesinde çok önemli rol oynayan paratiroid hormonunu (PTH) salgılar. Esas ve oksifil paratiroid hücreleri, G-proteini aracılığıyla dolaşımdaki kalsiyum seviyelerindeki çok kısa süreli değişikliklere-cevap verebilen ve yanıt olarak PTH üretimini ve hücre içi kalsiyum mobilizasyonunu değiştiren kalsiyum algılayıcı reseptörleri (CaSR) eksprese eder⁽¹⁾.

PTH dış gelişimi ve kemik mineralizasyonunda önemli rol oynar ve kemik rezorpsiyonunu artırır. PTH'nın salgılanmasının artması, primer, sekonder veya tersiyer olarak sınıflandırılan endokrinolojik bir bozukluk olan hiperparatiroidi (HPT) olarak adlandırılır. Primer HPT (PHPT), adenom (tek veya çok sayıda), idiyopatik hiperplazi veya paratiroid karsinomunun neden olabileceği PTH'nin aşırı salgılanması ile karakterize endokrinopatolojik bir durumdur. Sekonder HPT, aşırı PTH üretiminin bir uyarıcısı olarak hareket eden hipokalsemi veya D vitamini eksikliğinden kaynaklanır. Kronik böbrek yetmezliği sekonder HPT'nin esas nedenidir. Tersiyer HPTnin nedeni, en sık böbrek yetmezliği olan hastalarda olmak üzere, uzun süredir devam eden sekonder HPT'den sonra otonom paratiroid hiperplazisi gelişmesine neden olur⁽²⁾. Çoğu PHPT nedeni soliter adenom (%80 - %85) iken %15 - 20'sinde neden paratiroid bezi hiperplazisi ve %0,5'ten az bir oranı paratiroid karsinomundan kaynaklanır^(3,4). Olguların %10 ile %25'inde böbrek taşı bildirilmiş. PHPT'li hastalarda kemik hastalığı sıklığı %10 ile %20'dir⁽⁵⁾.

Son zamanlarda, klinik bulgular Castleman tarafından “böbrek taşı, ağırlı kemikler ve abdominal gurultu” olarak nitelendirilen daha belirgin klasik üçlemeden, belirsiz nöromüsküler ve davranışsal semptomları olan veya herhangi bir semptomu olmayan, hiperkalsemi bulgusundan tanıdan şüphelenilmesine yol açan hastalara dönüşmüştür. Belirtiler, aşırı PTH salgılanmasının ve indüklenen hiperkalseminin doğrudan etkisi olarak ortaya çıkmaktadır⁽⁶⁾.

Hiperparatatiroidi, vakaların %80 ile %85'inde bir paratiroid bezini veya bezin bir kısmını içeren soliter adenomdan kaynaklanır. Bu adenomlar Genellikle elipsoidal, küresel veya ovaldir, ağırlıkları en sık 300 ile 1000 mg arasında değişir ve ağırlıklı olarak “esas hücrelerden” köken alır. Hiperparatiroidi nedeninin %15 ile %20'si ağırlıklı olarak esas hücre hiperplazisidir. Bezler asimetrik olarak etkilenir ve

büyümüş bezler, küçük veya normal görünen bezlerle birlikte bulunur. Mikroskobik hiperplazi genellikle boyutuna bakılmaksızın tüm bezleri etkiler ⁽⁶⁾.

Preoperatif paratiroid adenomun tespiti, günümüzde mevcut olan çeşitli görüntüleme yöntemlerine rağmen hala tanısıl bir zorluk olarak kalmaya devam etmektedir. Adenom, hiperplazi ve multipl adenomun intraoperatif olarak ayırt edilmesi, paratiroid bezlerinde büyüme olmadan patolojik olabilmeleri ve paratiroid bezlerinin simetrik yerleşimleri nedeni ile zordur ⁽⁷⁾.

Paratiroid adenomunun preoperatif tespiti ve lokalizasyonu için yararlanılan invazif olmayan görüntüleme yöntemleri; ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve radyonüklid sintigrafisidir ⁽⁸⁾.

Anormal paratiroid bezlerinin cerrahi olarak çıkarılması, hiperparatiroidinin kesin tedavisi olmaya devam etmektedir ⁽⁹⁾. Klasik cerrahi yaklaşım, uzman ellerde iyi bir başarı oranına sahip olan bilateral boyun eksplorasyonudur. Son zamanlarda, minimal invaziv paratiroidektomi, düşük komplikasyon oranı nedeniyle giderek daha fazla tercih edilen bir teknik haline gelmiştir. Bu teknik, anormal paratiroid bezlerin tespiti için preoperatif lokalizasyon tekniklerinin önemini daha fazla ön plana çıkarmıştır ⁽¹⁰⁾.

Bu çalışmanın önemi, paratiroid hastalıkları bölgemizde sık görülmesi ve kliniğimizin bölgenin referans hastanesi olması nedeniyle bu hastaların sık olarak kliniğimize başvurmalarından kaynaklanmaktadır. Bu çalışmada kliniğimize başvuran paratiroid hastalarının kişisel, bölgesel, laboratuvar, görüntüleme özellikleri incelenmiş ve kliniğimizin paratiroid hastalıklarında tedavi yaklaşımı ve sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Paratiroid Bezinin Tarihçesi

Paratiroid bezleri ilk defa 1850 yılında Sir Richard Owen tarafından bir hint gergedanında (*Rhino cerosuni cornis*) yapılan nekropsi ile tanımlanmıştır ⁽¹¹⁾. İnsanlarda paratiroid bezlerinin varlığı ilk defa 1855 yılında Remark (1815-1865) tarafından gösterilmiştir. Paratiroid bezinin isimlendirilmesi 1880'de Sandström (1852-1889) tarafından yapılmıştır ⁽¹²⁾.

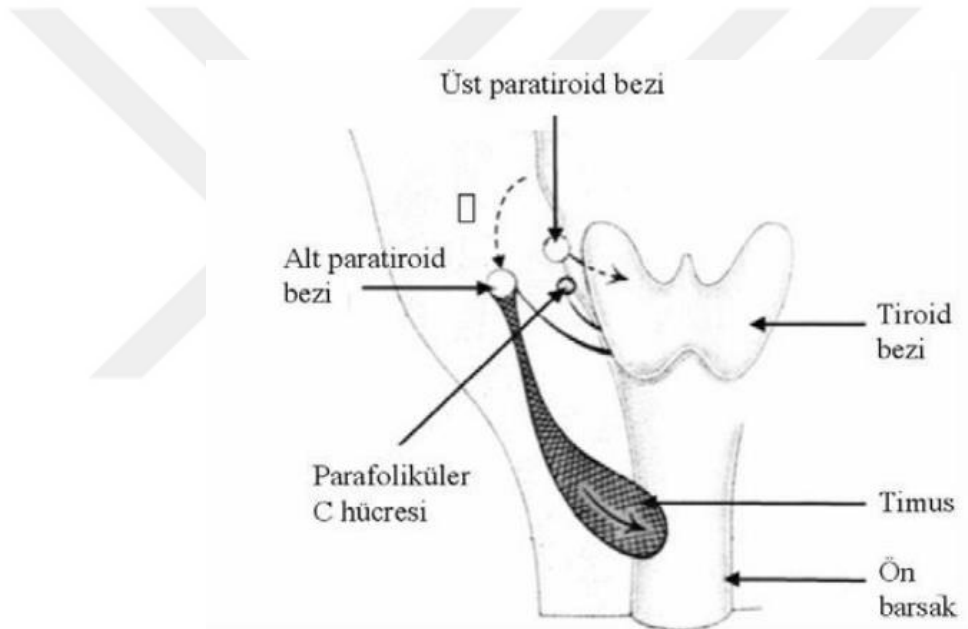
Owen, Sandström ve diğer araştırmacıların bulguları esas olarak Fransız bir fizyolog olan Gley'in (1857- 1930) araştırmaları sonucunda önem kazanmıştır. Gley (1857-1930) 1891'de paratiroidlerin fizyolojileri ve patolojilerini araştırmaya başlamıştır. Köpeklerde deneysel tiroidektominin neden olduğu tetani ve ölümün ancak eksize edilen materyal Sandström tarafından tarif edilen bezleri içermesi halinde ortaya çıktığını ve bu bezlerin yaşamın sürdürülmesi için gerekli olduğunu gözlemlemiştir ⁽¹²⁾.

Paratiroid aktivitesini kemik hastalıkları ile ilişkilendiren ilk kişi 1915'te Viyana'lı bir doktor olan Schlagenhauser'dir. Schlagenhauser osteitis fibrosa sistika tanısı olan hastalarda sadece bir paratiroid bezinin büyümüş olması gerçeğinden yola çıkarak kemik hastalığının paratiroid hiperplazisinin nedeni olmayıp, aslında paratiroid hiperplazisinin neticesi olduğunu ve paratiroidektominin bu hastalardaki kemik hastalığının şiddetini hafifletebileceğini öne sürmüştür. İlk paratiroidektomi operasyonu 1925 yılında Viyana'lı bir cerrah olan Felix Mandl tarafından gerçekleştirmiştir ⁽¹²⁾.

2.2. Paratiroid Bezinin Embriyolojisi

Paratiroid bezler 3. ve 4. brankial keselerden köken alır ⁽¹³⁾. Üst paratiroid bezleri, aynı zamanda tiroid bezinin de köken aldığı 4. brankial keseden gelişir ⁽⁴⁾. Embriyolojik olarak alt paratiroid bezler ve timus 3. brankial keseden köken alır ⁽¹³⁾. Timus ile beraber paratiroid bezlerinin aşağı doğru inmesi sırasında boyun alt

kısımlarında timustan ayrılma ve tiroid alt lobun yakınına yerleşme meydana gelir. Alt paratiroid bezlerinin en sık yerleşim yeri, inferior tiroid arter ve reküren laringeal sinirin çaprazlandığı noktanın 1 cm uzaklığındaki alandır ⁽¹⁴⁾. Alt paratiroid bezleri yaklaşık % 15 ile % 50 oranında timusta bulunur ⁽¹⁵⁾. Bununla birlikte, alt paratiroid bezlerinin yerleşimi, daha uzun göç yollarından dolayı, farklılık gösterme eğiliminde olup çeneden mediastinum'a kadar çok geniş bir alanda bulunabilmektedir ⁽¹⁴⁾. Bazen alt paratiroid bezlerin inişi gerçekleşmez ve bu bezler, üst paratiroid bezleri gibi, boyunun üst bölgelerinde bulunabilirler. Bazen alt paratiroid bezleri inişe devam ederek mediastinum içinde bulunurlar (Şekil 1). Tiroidin anterolateral bölgesinde yerleşim gösteren alt paratiroid bezler genellikle kapsül altında saptanırlar ^(14,16,17).

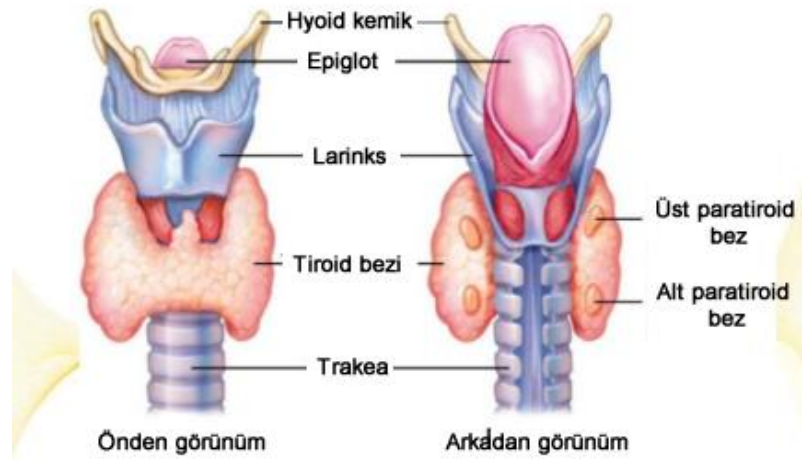


Şekil 1. Paratiroid bezlere ait embriyolojik göç yolları .Fancy, T.,Gallagher, D. 3rd, Hornig, J.D. (2010) SurgicalAnatomy of theThyroidandParathyroidGlands. OtolaryngologicClinics of North America , 43, 221-227⁽¹⁴⁾. Goodman, A.,Politz, D., Lopez, J., et al . (2011) IntrathyroidParathyroid Adenoma: IncidenceandLocation— The Case againstThyroidLobectomy. Otolaryngology— HeadandNeckSurgery , 144, 867-871⁽¹⁶⁾. Akerstrom, G.,Malmaeus, J., Bergstrom, R. (1984) SurgicalAnatomy of HumanParathyroidGlands. Surgery , 95, 14-21⁽¹⁷⁾.

2.3. Paratiroid Bezinin Anatomisi

Paratiroid bezi küresel, yassı veya ovoid şekildedir. Paratiroid bezlerin boyutları 2x2x1 mm ile 12x2x1 mm arasında değişmekle birlikte ortalama büyüklükleri 5x3x1 mm dir. Her bir bezin ağırlığı ortalama 35-40 mg olmakla birlikte ağırlıkları 10 mg. ile 80 mg. arasında değişmektedir ⁽¹⁸⁾. İnsanlarda genelde ikisi altta, ikisi üstte olmak üzere iki çift paratiroid bez bulunur ⁽¹⁹⁾. 503 otopsinin çalışıldığı bir seride Akerstrom ve arkadaşları ⁽¹⁷⁾ vakaların %84'ünde 4 paratiroid bezi tespit ettiğini bildirmiştir. Çoğu timusta olmak üzere, olguların %13'ünde dörtten fazla paratiroid bezi tespit edilmiştir. Literatürde beş veya daha fazla paratiroid bezi insidansı %3-13 arasında bildirilmektedir ^(17,20). Olguların sadece %3'ünde dörtten az sayıda paratiroid bezi olduğu bulunmuştur ⁽¹⁷⁾. Üst paratiroid bezleri tiroid dokusunun arka-iç kısmında trakeo-özefagial oluğa yakın olarak, alt paratiroidler alt tiroid arterinin alt tarafında yerleşmişlerdir(Şekil 2) ⁽¹⁴⁾.

Paratiroidin rengi yaşa, içerdiği yağ dokusu ve vaskülarizasyon derecesine göre değişiklik göstermektedir. Yenidoğanda gri ve yarı şeffaf, çocukta açık pembe, erişkinde altın sarısından açık kahverengiye varan renktedir. Ayrıca paratiroid bezler çoğu zaman yağ dokusu tarafından çevrelenmiş olup bu yağ dokusundan ayırt edilmesi zordur ⁽¹⁹⁾.

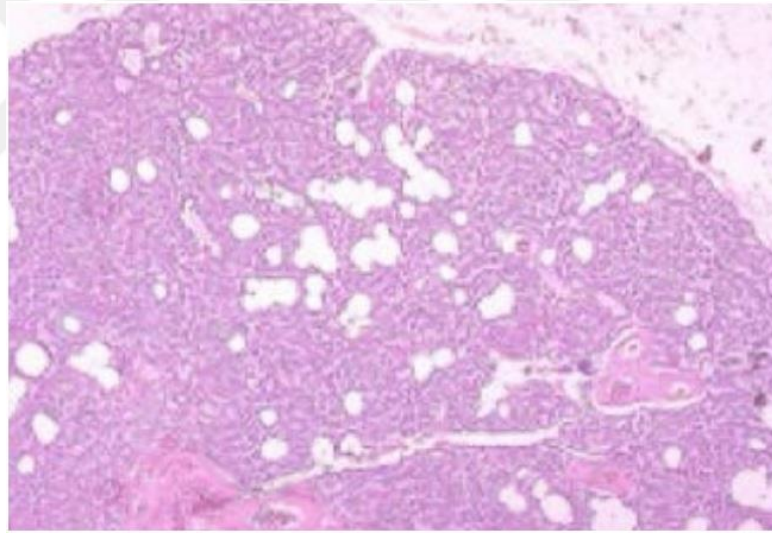


Şekil 2. Paratiroid bezlerin anatomik yerleşimi. Fancy, T.,Gallagher, D. 3rd, Hornig, J.D. (2010) SurgicalAnatomy of theThyroidandParathyroidGlands. OtolaryngologicClinics of North America , 43, 221-227⁽¹⁴⁾.

Paratiroid bezlerin kanlanması büyük ölçüde inferior tiroid arterden sağlanır. Bununla birlikte üst paratiroid bezlerin kanlanması %10-45 oranında superio tiroid arterin dalları tarafından gerçekleştirilir. Paratiroid bezlerin venöz drenajları superior, orta ve inferior tiroid venlere olur. Bu venler derin juguler vene dökülürler. Paratiroid bezlerin lenfatik drenajı derin servikal lenf nodlarına ve paratrakeal lenf bezlerinedir. Paratiroid bezlerinin innervasyonu, üst veya orta servikal ganglionlar yoluyla veya tiroid lobunun arka tarafındaki fasyadaki bir pleksus ile gerçekleşir ⁽¹⁹⁾.

2.4. Paratiroid Bezinin Histolojisi

Paratiroid bezinin parankimal elemanları esas hücreler (şef hücreleri), değişik miktarlarda onkositik hücreler (oksifil hücre) ve transizyonel onkositik hücrelerden oluşur (Şekil 3) ^(21,22).



Şekil 3. Paratiroid bezin histolojik görünümü. Bilezikian, J. (2015) TheParathyroids: Basic andClinicalConcepts. AcademicPress, San Diego ⁽²¹⁾. Rosai J. ParathyroidGlands. RosaiandAckerman'sSurgicalPathology. Ninth Edition. MosbyCompany. China. 2004, 595-608 ⁽²²⁾.

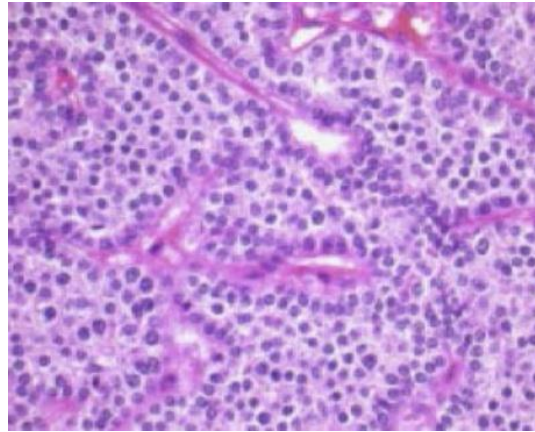
2.4.1. Makroskopi

Paratiroid bezlerin rengi içerdiği yağ dokusu miktarına, oksifilik hücrelerin sayısına ve kanlanmasına göre sarı-kahverenginden, kırmızı-kahverengiye kadar

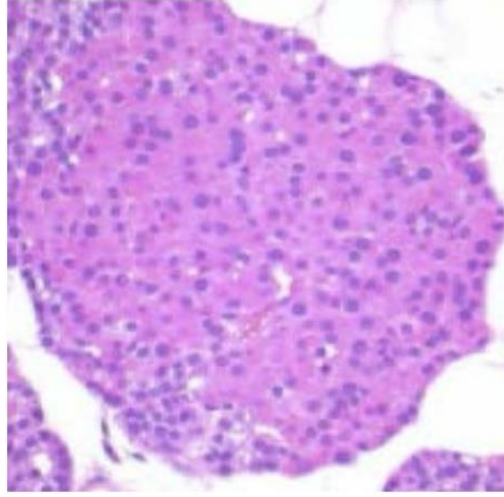
değişiklik gösterebilir. Paratiroidlerin yapısı yumuşak ve kıvrılabilir bir özelliktedir ve bu sayede sert ve elastik yapıdaki lenf bezleri ve tiroid nodüllerinden ayırt edilmektedir. Paratiroidler, bezleri lobüllere bölen ince bir fibröz kapsül ile çevrilidir. Bu bezlerin etrafındaki stromal yağ yaşla birlikte artış gösterir. Paratiroid bezleri kan damarından oldukça zengindir. Kan damarlarının beze giriş ve çıkışı kapsül boyunca uzanan fibröz yapıdaki trabeküllerden gerçekleşmektedir ^(19,22).

2.4.2. Mikroskopi

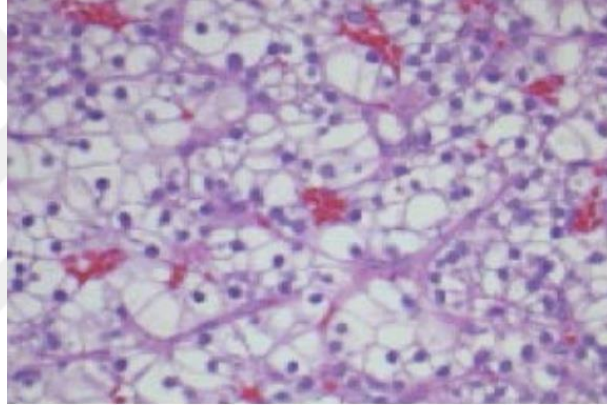
Paratiroid bezin histolojik yapısı epitelyal parankim hücreler, fibrovasküler stroma ve yağ dokusundan oluşur. Puberte öncesi dönemde paratiroid bezleri, büyük ölçüde parathormonu (PTH) üreten esas hücrelerden oluşmaktadır (Şekil 4) ⁽²³⁾. Paratiroid esas hücrelerinden gelişen, mitokondri bakımından zengin olan asidofilik oksifil hücreleri ergenlikten sonra tespit edilebilir ve yetişkinlik döneminde sayıları artmaktadır (Şekil 5) ⁽²¹⁾. Berrak hücreler de (water-clearcell) esas hücrelerden gelişirler. Az sayıda görünürler ve bol miktarda glikojene sahiptirler (Şekil 6). Çoğu oksifil ve berrak hücreler PTH salgılama kabiliyetini korurken, fonksiyonel önemi tam olarak bilinmemektedir ⁽¹⁹⁾.



Şekil 4. Parathormon üreten esas hücreler Bitter, C.S.,Haughey, B.H., Miller, B., et al. (2012) Differential Gene ExpressionbyOxyphilandChiefCells of Human ParathyroidGlands. TheJournal of ClinicalEndocrinologyandMetabolism , 97, E1499-E1505 ⁽²³⁾.



Şekil 5. Oksifil hücreler. Bilezikian, J. (2015) TheParathyroids: Basic andClinicalConcepts. AcademicPress, San Diego ⁽²¹⁾.



Şekil 6. Berrak hücreler Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Juárez MM, Moreno E, Luque E. ParathyroidEmbryology, Anatomy, andPathophysiology of PrimaryHyperparathyroidism. International Journal of OtolaryngologyandHead&NeckSurgery, 2017, 6, 39-58 ⁽¹⁹⁾.

Esas hücreler, hücre dışı kalsiyum konsantrasyonundaki değişiklikleri algılayarak ve normal kan kalsiyum seviyelerini düzeltmek veya korumak için uygun miktarda PTH salgılayarak kalsiyum homeostazında kritik bir rol oynarlar ⁽²⁴⁾.

Esas hücreler yaklaşık 6-8 mikron büyüklükte olup, çokgen biçimlidirler, çekirdekleri merkezde bulunur ve PTH içeren sekretuar granüllere sahiptir ⁽²¹⁾. Esas hücreler hematoksilin ve eozin boyası ile boyandığında koyu mor görünür ⁽²³⁾. Esas hücrelerin yaklaşık % 80'inde intrasellüler yağ bulunur. Tüm paratiroid bezi hücreleri arasında esas hücreler serum iyonize kalsiyum konsantrasyonlarındaki değişikliklere en duyarlı olanıdır. Esas hücreler genelde kalsiyum hemeostazının normal olması

nedeniyle inaktiftirler ⁽²²⁾. Esas hücreler düşük kalsiyum serum konsantrasyonlarına cevap olarak aktif hale gelirler. Düşük serum kalsiyum konsantrasyonları kalsiyum algılayıcı reseptör (CaSR) tarafından algılanır. PTH içeren sekretuar granüller nedeniyle bu aktif hücreler, aktif olmayan esas hücrelerden daha büyük bir elektron yoğunluğuna sahiptirler ⁽²¹⁾.

Oksifil hücreler esas hücrelerden biraz daha büyük olup yaklaşık 12 mikron boyutundadırlar. Çok fazla miktarda mitokondri içermelerinden dolayı asidofilik bir sitoplazmaya sahiptirler ve salgı granülleri içermezler ⁽¹⁹⁾. Hematoksilen ve eozin boyası ile boyandığında esas hücrelerden daha açık renkte görünür. Oksifil hücrelerin mitokondrileri D vitamini metabolizmasının gerçekleştiği yerdir. Vitamin-D1-hidroksilaz, oksifil hücrelerde yüksek oranda eksprese edilir. Oksifil hücreler PTH salgırlar ve ayrıca PTH ile ilişkili peptid (PTHrP) ve kalsitriol gibi otokrin / parakrin faktörlerini oluşturma potansiyeline sahiptir ⁽²³⁾.

Paratiroid bezinde berrak hücrelerin sayısı çok azdır. Mevcudiyetleri paratiroid bezi hiperplazisi veya paratiroid adenom oluşumu ile ilişkilidir. Berrak hücreler, bol miktarda berrak bir sitoplazmaya ve çok fazla sitoplazmik glikojene sahiptir ^(19,24).

Paratiroid bezindeki stromada büyük oranda yağ dokusu bulunur (Şekil 3). Stromal yağ, çocukluk çağında bulunmaz, puberteden sonra görünmeye başlar, 40 yaşına kadar giderek artar, ondan sonra aynı seviyede kalır. Normal bezde stromal yağ artarken, hiperparatiroidide ise miktarı azalır veya tamamen ortadan kalkar. Erişkin dönemde paratiroid bezlerinde normalde mitotik aktivite görülmez. Paratiroid bezin stromal içeriğini çoğunlukla olgun yağ hücreleri, kan damarları ve değişik miktarlarda bağ dokusu oluşturur ⁽²²⁾.

2.5. Fizyoloji

PTH paratiroid bezi hücrelerinde pre-pro-PTH (115 aminoasitli bir protein) olarak sentez edilmektedir. Molekülün amino terminalinden ayrılması ile pro-PTH (90aminoasitli bir protein) ortaya çıkar. Pro-PTH'nın amino terminalinden 6 aminoasidin ayrılmasıyla son ürün olan PTH hücre tarafından salgılanır ⁽²⁵⁾. PTH dolaşımında 2-3 dakika gibi kısa bir yarılanma ömrü içinde amino terminali (1-34 amino asitler) ve karboksi terminali olarak parçalanır. Parathormon salgılanmasını

kontrol eden herhangi bir hormon yoktur. Serum kalsiyum konsantrasyonu sadece salınımı değil, aynı zamanda tüm moleküler formlarında PTH'nin sentezini ve parçalanmasını düzenler ⁽²⁶⁾. PTH salgılanmasını düzenleyen en önemli mekanizma plazma kalsiyum düzeyindeki değişikliklerdir. Bu yanıt paratiroid hücreleri tarafından hücre zarında bulunan CaSR aracılığı ile gerçekleştirilir. Böbreklerde kalsiyumun distal renal tubuluslardan geri Emilimi PTH tarafından uyarılır. Kemiklerde ise PTH rezorbsiyonunu uyararak Ca^{++} ve fosfatın (P) dolaşıma geçmesini sağlar. D vitamininin aktif metabolit formu olan 1,25-dihidroksi-D vitamininin sentezi PTH tarafından uyarılır. Bu duruma bağlı olarak dolaylı bir şekilde gastrointestinal sistemden Ca^{++} ve P Emilimi artmaktadır. Sonuç olarak PTH ve 1,25-dihidroksi-D vitamininin etkisi ile serum Ca^{++} seviyesi normal sınırlarda kalması sağlanır. Hücre dışı iyonize Ca^{++} düzeyinde artış olduğunda ise PTH salınımı baskılanır. Bunun sonucunda renal kalsiyum atılımında artış, renal fosfat klirensinde, kemik dokusundan kalsiyum mobilizasyonunda ve barsak Ca Emiliminde düşüş meydana gelerek Ca^{++} seviyesi normal sınırlara indirilir ⁽¹⁹⁾.

2.5.1. Parathormon salınımının kontrolü

2.5.1.1. Ekstrasellüler kalsiyum metabolizması

Serum kalsiyum ve PTH arasında ters yönde bir ilişki vardır. Normal bireylerde, serum Ca^{++} konsantrasyonundaki 0.1 mg / dL (0.025 mmol / L) kadar bir düşüş, dakikalar içinde serum PTH konsantrasyonunda büyük bir artışa neden olur; diğer taraftan serum Ca^{++} düzeyinde benzer derecede küçük bir artış serum PTH konsantrasyonunu hızla düşürür ⁽²⁷⁾. Kalsiyum konsantrasyonundaki değişim, paratiroid hücrelerinin yüzeyinde bulunan çok hassas olan CaSR tarafından algılanır ⁽²⁸⁾.

Serum Ca^{++} konsantrasyonundaki küçük bir artışla aktive edildiğinde, kalsiyum-CaSR kompleksi, hücre içi kalsiyum konsantrasyonu ve inositol fosfat düzeyindeki artışlar veya sıklık adenosin monofosfatın (cAMP) birikiminin inhibisyonu gibi ikincil haberciler üzerinden guanin(G) nükleotit bağlayıcı proteini aracılığı ile harekete geçer. Bu şekilde PTH sekresyonu inhibe olur ve CaSR'nin paratiroid ve böbrek üzerindeki etkileriyle renal tübüler kalsiyum Emilimi azalır.

Buna karşılık, serum Ca^{++} konsantrasyonundaki küçük bir azalma CaSR reseptörünün etkinliğini ortadan kaldırır. Bunun sonucunda PTH salgılanması uyarılır ve renal tübüler kalsiyum Emilimi artar ⁽²⁷⁾.

Hipokalsemiye PTH yanıtının sonuçları ⁽²⁷⁾:

- Saniyeler ve dakikalar içinde - Sekretuar veziküllerden hücre dışı sıvıya PTH ekzositozu olur
- Dakikalar ile 1 saatlik süre içinde - PTH'nin hücre içi parçalanmasında azalma olur
- Saatler-günler içinde- PTH mRNA'n instabilizasyonunun bir sonucu olarak PTH gen ekspresyonunda artış olur
- Günler- haftalar içinde - Paratiroid hücrelerinin çoğalması

2.5.1.2. Magnezyum metabolizması

Magnezyum (Mg), PTH salgılanmasının düzenlenmesinde kalsiyum etkisine benzer bir rol oynar. Diğer bir deyişle magnezyum düzeyindeki ani bir düşme PTH salgılanmasını doğrudan arttırır. Bununla birlikte Mg^{++} 'un düşük potansiyelli Ca^{++} reseptör agonisti olmasına ve kan seviyesinin Ca^{++} 'dan daha düşük olmasına bağlı olarak Mg^{++} seviyesindeki fizyolojik değişiklikler PTH salgılanması üzerine çok az etki eder. Böbrek yetmezliğinde yüksek Mg^{++} seviyesi PTH salgılanmasını inhibe edebilirken, kronik hipomagnezemi durumunda paradoks bir şekilde PTH düzeyi düşer. Bu durumun olası açıklaması olarak intrasellüler Mg^{++} eksikliğinin, sekretuar mekanizmalarla ilişkili bir şekilde, PTH salınımını bloke ettiği öne sürülmektedir ⁽²⁹⁾.

2.5.1.3. D vitamini metabolizması

D3 vitamini (kolekalsiferol)süt ürünleri ve balık yağlarından sindirim yoluyla alınır veya deri altı yağ dokusunda ultraviyole ışının etkisi ile 7-dehidrokolesterolden sentezlenir. Kalsiyum konsantrasyonları üzerinde etki edebilmesi için iki hidroksilasyon basamağından geçer. Bu basamaklardan birincisi 25. karbon üzerinde karaciğerde, ikincisi ise artmış PTH cevabı olarak 1. karbon üzerinde böbreklerde gerçekleşir. Ortaya çıkan 1,25-(OH)₂-vitamin D (vitamin D3), kalsiyum ve fosforun ince barsaktan Emilimini ve kemikten kalsiyum rezorbsiyonunu uyarır ⁽³⁰⁾.

2.5.2. Parathormonun Etkileri

2.5.2.1. Kemik dokusu üzerine etkileri

Parathormon (PTH), kısmen kemik üzerine sağladığı etki sayesinde kalsiyum homeostazının sürdürülmesinde son derece önemlidir. PTH hem kemik oluşumunu hem de kemik rezorpsiyonunu stimüle eden dolaşımdaki düzeyine bağlı olarak kemik dokusu üzerine bifazik etki gösterir. PTH, düşük dozlarda büyüme faktörleri aracılığıyla kemik matriksinde bulunan osteoblastları uyarır ve alkalen fosfataz aktivitesinde artışa neden olur ⁽³¹⁾. Düşük PTH düzeyi osteoblastogenezi uyarmak ve osteoblast apoptozisini azaltmak için doğrudan osteoblastlara etki eder. PTH'nin osteoblastogenezi uyarması osteoblast proliferasyonundan ziyade osteoblast farklılaşması üzerinden gerçekleşmektedir. Sonuç olarak organik matriks oluşur ve minerallerin depozisyonunda artış olur ⁽³²⁾.

Serum PTH düzeyinde artış ise, osteoklastik aktiviteyi arttırarak katabolik etki ile sonuçlanır. Bu katabolik etki iki fazdan oluşur: İlk yanıt 2-3 saat içinde ortaya çıkan süratli fazdır. Bu faz osteositik osteolizis diye tanımlanır ve bu fazda osteositlerin aktivitesi sonucu Ca^{++} rezorbsiyonuna yol açılır. İkinci faz PTH'un daha uzun süreli yüksekliğinde ortaya çıkar, daha yavaştır. Osteoklastların proliferasyonu ve aktivasyonu sonucu kemiğin osteoklastik rezorbsiyonuna bağlı ortaya çıkar ⁽³²⁾.

Sonuç olarak, PTH'un kemik üzerindeki etkisi sadece demineralizasyon ile sınırlı kalmaz, gerçek kemik rezorbsiyonu da meydana gelir. PTH osteoblastik aktivitenin de geçici olarak azalmasına yol açar. Bununla birlikte belli bir süre sonra kemiğin osteoklastik rezorbsiyonu, osteoblastların sekonder olarak uyarılmasına yol açar. Diğer bir deyişle, geç etki olarak hem osteoklastik hem de osteoblastik aktivite artar. Geç dönemde, kemik rezorpsiyonuna göre kemik absorpsiyonu ön plandadır. Fakat kemikte Ca^{++} miktarının çok fazla olmasına bağlı olarak, PTH'nun etkisi sonucu hücre dışı sıvı Ca^{++} konsantrasyonu çok yükselmiş olsa bile kemikte kısa sürede bir etki görülmez, ancak hiperparatiroidinin uzun süreli olması kemikte belirgin absorpsiyona yol açar ve osteoklastlarla dolu büyük kaviteler ortaya çıkar. PTH'un kemik üzerindeki rezorptif etkisi vitamin D yokluğunda belirgin ölçüde

azalır. Bu durumun olası nedeni 1,25-(OH)₂-D₃'ün hücre membranlarından Ca⁺⁺ transportunu artırıcı etkisinin olmasıdır ⁽³³⁾.

2.5.2.2. Böbrek üzerine etkileri

PTH'nun böbrekler üzerine olan temel fizyolojik etkisi, Ca⁺⁺'un geri emilimini artırmaktır. Glomerülden filtrasyona uğrayan kalsiyumun %98-99'u reabsorbe olur. Bu reabsorbsiyonun %90'ı proksimal tübüllerde ve Henle kulpunun inen kolunda, geri kalan kısmı ise distal tübüllerde gerçekleşir. PTH etkisini distal tubuler reabsorbsiyonunda artışa yol açarak kalsiyum klirensini azaltması yolu ile gösterir. Böbreklerin kan PTH'undaki değişikliklere yanıtı çok hızlı olur ve kan kalsiyumu kısa sürede düzenlenir ⁽³⁴⁾.

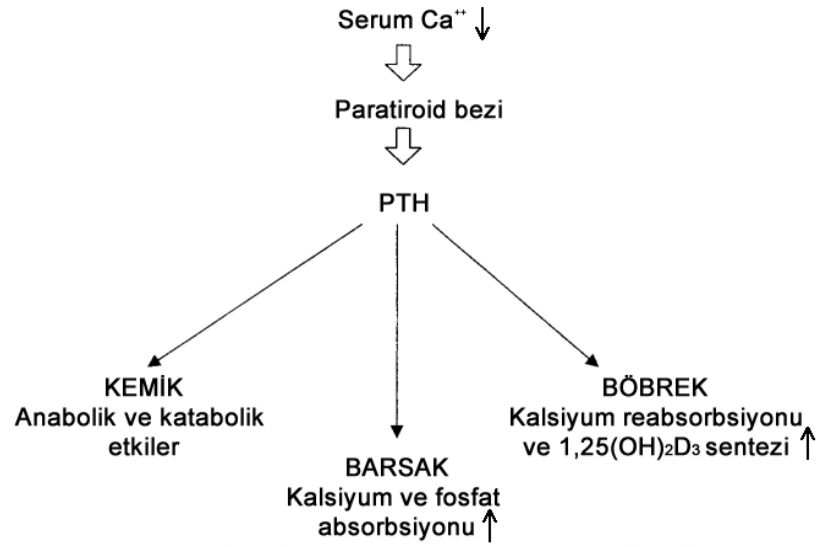
PTH fosfor mekanizmasını; a) böbrek üzerine doğrudan fosfatürik etki yaparak plazma fosfatını azaltması sonucu; b) kemik rezorbsiyonu sonucu açığa çıkan fosfatın plazma fosfat seviyesini yükseltmesi yoluyla olmak üzere, iki şekilde düzenler ⁽³⁵⁾.

Glomerülden filtrasyona uğrayan inorganik fosforun %85-90'ı reabsorbe olur. Reabsorbsiyon ağırlıklı olarak proksimal tüplerde aktif transport şeklinde gerçekleşir. Bu aktif transport PTH tarafından inhibe edilir. PTH'nın en erken etkisi verililişinin 10-15 dakikası içinde fosfatüri görülmesidir. Serumdaki fosfat iyonları, çözünmeyen kalsiyum tuzları oluşturur ve bu durum plazma kalsiyumunun azalmasına neden olur. Bu nedenle fosfat iyonlarının azalması, kanda Ca⁺⁺konsantrasyonunda artış ile sonuçlanır ⁽³⁵⁾.

PTH ayrıca proksimal tübüllerden sodyum, potasyum ve bikarbonat reabsorbsiyonunun da inhibisyonuna neden olur. Diğer taraftan magnezyum ve hidrojen reabsorbsiyonunda artışa neden olur, ürik asitin renal klirensini azaltır ⁽³⁶⁾.

2.5.2.3. Barsak sistemi üzerine

PTH böbreklerde proksimal tübüllerde 1-alfa-hidroksilaz üretimini uyarır. Bu enzim aktif 25-hidroksikolekalsiferolden aktif D-1,25-dihidroksikolekalsiferol'ün sentezini katalize etmek için gereklidir. D vitamini ince bağırsakta aktif transselüler yol ve pasif paraselüler yol aracılığıyla kalsiyum emilimini sağlar (Şekil 7) ⁽³⁷⁾.



Şekil 7. Parathormonun etkileri .I. Nemere, D. Larsson. Does PTH Have a Direct Effect on Intestine? Journal of Cellular Biochemistry 86:29–34 (2002) ⁽³⁷⁾ .

2.5.2.4. Parathormonun diğer etkileri

Fibroblast büyüme faktörü 23(FGF23) düzeyindeki artışla birlikte PTH'nin kronik fazlalığı, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda vasküler kalsifikasyon ve hipertansiyonun patogenezinde rol oynar ⁽³⁸⁾. PTH karaciğer ve böbrekte glikoneojenezin artışına yol açabilir. PTH fazlalığı veya eksikliği santral sinir sistemi, periferik sinirler, kaslar ve endokrin bezlerin fonksiyonunda, serum Ca^{++} konsantrasyonundaki farklılıklar ile ilişkili olarak, sapmalara neden olur ^(33,36).

2.6. Paratiroid Hastalıkları

Paratiroid bezlerinin normale göre daha çok veya daha az çalışmasıyla karakterize bir grup hastalıktır. Bezlerden biri veya birkaçının normale göre daha çok çalışması hiperparatiroididir. Hiperparatiroidi; primer, sekonder ve tersiyer olarak üçe ayrılır ⁽²⁷⁾.

2.6.1. Primer Hiperparatiroidi (PHPT)

Primer hiperparatiroidide bir veya birden fazla paratiroid bezinin otonom fonksiyonu ile PTH'nın aşırı salgılanması sonucu hiperkalsemi ortaya çıkar. Bu bozuklukta PTH'nın ekstrasellüler kalsiyum düzeyi ile normal feed-back kontrolünde kayıp meydana gelmiş ve yüksek serum Ca^{++} düzeyine rağmen, PTH uygunsuz olarak artmıştır ⁽¹⁹⁾.

Primer hiperparatiroidi sık rastlanan bir hastalıktır. Hastalığın ortaya çıkma riski yaşın ilerlemesi ile artmakta ve hayatın beşinci, altıncı ve yedinci dekatlarında yıllık insidansı kadınlar için 1/500, erkekler için ise 1/2000 olarak rapor edilmektedir ^(39,40). Ayaktan başvuran hastalarda hiperkalseminin en sık rastlanan sebebi primer hiperparatiroidi iken yatan hastalarda ise en sık nedeni malignitelerdir ⁽⁴¹⁾.

2.6.1.1. Etiyopatogenez

Primer hiperparatiroidisi olan olguların % 80'ine varan oranda soliter paratiroid adenom mevcuttur. Paratiroid bezlerin tamamını kapsadığı paratiroid hiperplazisi % 15-20, iki ya da üç bezin dahil olması ile oluşan çoklu adenom ise % 3-10 oranında görülmektedir ⁽⁴²⁾.

PHPT olgularının yaklaşık % 5 ile % 10'u ailesel/kalitsaldır ⁽⁴³⁾. Bu ailesel formlar genellikle çoklu endokrin neoplazi tip I'den (MEN I) veya MEN tip II'den kaynaklanır. Endokrin hastalığı yokluğunda da izole ailesel PHPT meydana gelir. Son zamanlarda sporadik PHPT'si olan olguların %25 ile %30'unda arasında MEN I'den sorumlu gende anormallikler olabileceği gösterilmiştir ⁽⁴⁴⁾.

Primer hiperparatiroidinin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber çalışmalar çocukluk çağında boyun bölgesine radyasyon uygulama öyküsünü neden olarak göstermektedir ⁽⁴⁵⁾.

2.6.1.1.1. Primer hiperparatiroidide patolojik durumlar

Paratiroid Adenomu: Olguların çoğunda tek bir adenom varken %25'nde birden fazla adenom bulunur. Adenomların yaklaşık %75'i inferior bezlerden, %15'i süperior bezlerden ve %10'u ektopik lokalizasyonlardan kaynaklanır. Çoğu adenomlar paratiroid esas hücrelerden bazı adenomlar ise oksifil hücrelerden oluşur. Bu adenomlar genellikle esas hücreli adenomlardan daha büyüktür ⁽⁴⁶⁾.

Paratiroid Hiperplazisi: Multipl paratiroid bezi hiperplazisi primer hiperparatiroidi olgularının yaklaşık %6'sını oluşturmaktadır ⁽³⁸⁾. Bezler genellikle esas hücrelerden oluşur. Berrak hücreli hiperplazi çok nadir görülür ve üst bezlerin alt bezlerden daha büyük olduğu tek şeklidir ⁽⁴⁷⁾.

Paratiroid karsinomu: Paratiroid karsinomları, PHPT olgularının ancak %1-2'sini oluşturur ^(47,48). Karsinom tanısı için aşağıdaki özelliklerden en az biri gereklidir: bitişik komşuluğundaki yapıların lokal / ekstra kapsüler invazyonu (Dünya Sağlık Örgütü [WHO] kriterleri, bez veya kapsül içinde bile olsa vaskülerin invazyonunu dahil eder), lenf bezi veya uzak metastazların varlığı. Tanı için yeterli olmamakla birlikte, paratiroid karsinomundaki karakteristik histopatolojik değişiklikler fibröz trabeküller, mitotik şekiller ve kapsüler invazyonu içerir ⁽⁴⁶⁾.

2.6.1.2. Primer hiperparatiroidi patofizyolojisi

PTH'nun aşırı üretiminin klinik etkileri PTH'nun neden olduğu hiperkalsemi ve/veya hipofosfatemiye sekonder veya PTH'nun artmış düzeyinin yol açtığı diğer etkilere bağlıdır. Normal hücresel fonksiyon, sıkı şekilde regüle edilmiş serum iyonize kalsiyum konsantrasyonuna ve daha az oranda serum fosfat konsantrasyonuna bağlıdır. Semptomatik PHPT'de artmış serum kalsiyum düzeyi birçok organ fonksiyon bozukluklarına neden olabilir. Belirtileri duygusal labilite, yorgunluk, sinirlilik, depresyon, kas ağrısı, eklem ağrısı, kemik ağrısı, anoreksi, bulantı, kusma, kabızlık, polidipsi, poliüri, noktüri, letarji, baş ağrısı, uykusuzluk, hafıza kaybı, konsantrasyonda azalma ve ileri hiperkalsemi durumunda, koma ve ölümdür ⁽⁴⁹⁾. Dolaşımdaki PTH'da aşırı yükselmeler osteoklastik kemik rezorpsiyonunu ileri derecede artırır. Bu durumun sonucunda günümüzde nadir görülen "osteitis fibroza sistika" hastalığı görülebilir ⁽¹⁹⁾.

Hücre dışı kalsiyum konsantrasyonundaki düşük düzeyler normalde paratiroid bezi hücrelerinden PTH salgılanmasına yol açar. Bu olayı takiben PTH renal kalsiyum reabsorpsiyonunu artırır. PTH böbreklerin proksimal tübüllerinden 25-hidroksi-D vitaminin hidroksilasyonu uyarır ve interlökin-6 gibi osteoklast aktive edici faktörlerin uyarılması yoluyla kemik rezorpsiyonunu artırır ⁽⁵⁰⁾. Bu olaylar aracılığıyla PTH, kalsiyum serum konsantrasyonlarını yeniden düzenler ⁽¹⁹⁾. PHPT'de idrar ile artmış kalsiyum atılımı nefrolithiaziye yol açabilir. Komplike olmayan

PHPT'de nefrokalsinoz veya vücudun diğer bölgelerinde ektopik kalsifikasyon nadir görülür. Bazı çalışmalarda ılımlı hiperkalsemiye bağlı olarak böbrek fonksiyonunda progresif azalma gösterilmiştir ⁽⁴⁹⁾.

PHPT'nin patofizyolojisi, moleküler genetik araştırmalarla açıkça gösterildiği gibi, genetik mekanizmalarda değişikliklere sekonder hücresel proliferasyon hızının bozukluğu ve hücre dışı kalsiyum konsantrasyonunun PTH üretimi ve sekresyonu üzerindeki normal feed-back mekanizmasının kaybına yol açan hücre dışı kalsiyum bağımlı ayar noktasının bozuklukları olarak özetlenebilir ⁽⁵¹⁾.

2.6.1.3. Klinik bulgular

PHPT'nin batı toplumlarında en sık rastlanan klinik şekli asemptomatik PHPT'dir. Atipik klinik tablolar normokalsemik PHPT ve paratiroid krizini içerir. PHPT'nin klasik (böbrek, iskelet, gastrointestinal, nöromusküler) bulguları özellikle ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde yaygındır ⁽⁵²⁾.

PHPT'nin klasik semptom ve bulguları, artmış PTH salgılanmasının (Tablo1) ve hiperkalseminin (Tablo 2) kombine etkilerini yansıtır. Doğrudan hiperparatiroidi ile ilişkili anormallikler nefrolithiazis ve kemik hastalığıdır; her ikisi de uzun süreli PTH fazlalığına bağlıdır ⁽⁵³⁾. Hiperkalsemiye atfedilen semptomlar anoreksi, bulantı, kabızlık, polidipsi ve poliüridir. PHPT'deki semptomlar mutlaka serum kalsiyum seviyesine bağlı değildir ancak, hiperkalseminin hızla geliştiği hastalarda daha yaygındır ⁽⁵²⁾.

Tablo 1. Artmış PTH sekresyona bağlı belirti ve bulgular ⁽⁵²⁾

Hiperkalsemi belirti ve bulguları
Kemik hastalığı
Nefrolithiazis
Hipofosfatemi
Artmış kalsitriol üretimi
Proksimal renal tübüler asidoz
Hipomagnezemi
Hiperürisemi ve gut
Anemi

Tablo 2. Hiperkalsemiye bağlı klinik bulgular ⁽⁵²⁾

Renal
Poliüri Polidipsi Nefrolitiyazis Nefrokalsinozis Distalrenal tübüler asidozis Nefrojenik diabetes insipidus Akut ve kronik böbrek yetmezliği
Gastrointestinal
Anoreksi, bulantı, kusma Barsak hipomotilitesi ve kabızlık Pankreatit Peptik ülser hastalığı
Muskuloskeletal
Kas güçsüzlüğü Kemik ağrısı Osteopeni/osteoporoz
Nörolojik
Konsantrasyonda bozukluk Konfüzyon Yorgunluk Stupor, koma
Kardiyovasküler
QT intervalinde kısalma Bradikardi Hipertansiyon

2.6.1.3.1. İskelet bulguları

Önceki yıllardahiperparatiroidi olgularında kemik lezyonu saptanma oranı %50 iken son zamanlarda % 10'un altına inmiştir. Şiddetli kemik hastalığı olan osteitis fibroza sistika %5'ten az olguda görülmektedir ⁽⁵⁴⁾.

Osteitis fibroza sistikanın özellikleri; klinik olarak kemik ağrısı ve radyolojik olarak, orta falanksların radyal yüzünde subperiosteal kemik rezorpsiyonu, klavikülaların distal kısımlarının sivrileşmesi, kafatasında “tuz biber” görünümü, kemik kistleri ve uzun kemiklerin kahverengi tümörleridir. Kahverengi tümörler aşırı osteoklast aktivitesinden kaynaklanır. Kahverengi renklenme hemosiderin birikmesinden kaynaklanmaktadır ⁽⁵²⁾.

2.6.1.3.2. Renal bulgular

Nefrolitiyazis, PHPT'nin klasik renal belirtisidir (Tablo 3) ⁽⁵⁵⁾. Nefrolitiyazis PHPT'li hastaların yaklaşık %15 ile 20'sinde ortaya çıkar, diğer taraftan nefrolitiyazisli hastaların yaklaşık yüzde 5'inde hiperparatiroidi vardır ⁽⁵²⁾. Nefrokalsinozisin yaygınlığı, nefrolitiyazise göre çok daha azdır ⁽⁵⁵⁾.

25-hidroksi-vitamin D'nin renal hidroksilasyonunun PTH tarafından uyarılmasının neden olduğu yüksek serum kalsitriol konsantrasyonu hem hiperkalsiüri hem de böbrek taşı oluşumuna katkıda bulunabilir ⁽⁵²⁾.

Tablo 3. PHPT'ninrenal bulguları ⁽⁵²⁾

Azalmış glomerüler filtrasyon hızı
Hiperkalsiüri
Nefrolitiyazis
Nefrokalsinozis
Bazen poliüriye yol açan bozulmuş üriner konsantrasyon yeteneği
Hipofosfatemiyeye yol açan azalmış fraksiyonel fosfat reabsorpsiyonu
Magnezyumun artmış idrarla atılımı

2.6.1.3.3. Gastrointestinal sistem bulguları

PHPT'nin klasik bulguları bulantı, kusma, kabızlık ve iştahsızlıktır. Hastaların %10'a varan oranında peptik ülser veya pankreatit vardır. Bu bulgu ve belirtilerden hiperkalseminin mide asit salgısını uyarıcı etkisinin sorumlu olduğu ileri sürülmektedir ⁽⁵⁴⁾. Hiperparatiroidili olgularda safradaki Ca^{++} konsantrasyonunun yüksek olması nedeniyle safra taşı ve akut pankreatit sıklığı artmıştır ⁽⁵⁶⁾.

2.6.1.3.4. Nöromusküler bulgular

PHPT hastalarında zayıflık, halsizlik ve kas güçsüzlüğü şikayetleri yaygındır ⁽⁴³⁾. Kaslardaki fonksiyon ve güç kaybının ana nedeni hiperkalsemi olup, derecesi hiperkalseminin şiddeti ve süresi ile doğrudan ilişkilidir ⁽⁵⁷⁾.

2.6.1.3.5. Nöropsikiyatrik bozukluklar

PHPT'ye bağlı bulgular; letarji, depresif ruh hali, psikoz, sosyal etkileşimin azalması ve bilişsel işlev bozukluğudur ⁽⁵⁸⁾. Paratiroidektomiye takiben hiperkalsemiye bağlı psikiyatrik bulgular kısa sürede düzelir ⁽⁵⁹⁾. PHPT'nin cerrahi müdahalesi için önerilen kriterler arasında şu anda nöropsikiyatrik semptomlar dahil değildir ⁽⁶⁰⁾.

2.6.1.3.6. Kardiyovasküler bozukluklar

PHPT, hipertansiyon, aritmi, ventriküler hipertrofi ve vasküler ile valvüler kalsifikasyon gibi kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olabilir ⁽⁶¹⁾.

2.6.1.4. Primer hiperparatiroidide laboratuvar bulguları

PHPT tanısı genellikle serum intakt PTH düzeyleriyle birlikte serum Ca^{++} düzeyinin yüksekliği ile konur. Plazmada PTH'nın tek başına yüksekliği hiperparatiroidi tanısı için yeterli değildir. Paratiroid bezi fonksiyonlarının değerlendirilmesinde PTH'nın yanı sıra serum Ca^{++} , P düzeyi, kemik yoğunluğu ölçümleri kullanılmaktadır ⁽⁶²⁾. Serum kalsiyum düzeyinin 10,4 mg/dl 'nin üzerinde olması daima hiperkalsemi şüphesi uyandırmalıdır. Albümin düzeyi düşüklüğü veya

asidozda hiperparatiroidi olmasına rağmen total kalsiyum seviyesi normal sınırlarda olabilir. Bununla birlikte serum iyonize kalsiyum düzeyi daima yüksektir ⁽⁶³⁾.

2.6.1.5. Primer hiperparatiroidide tanı

Kesin tanıda PTH ölçümü için en hassas yöntemler olan IRMA (imunono radiometric assey) veya ICMA'dan (Two-site immuno chemiluminescent assey) yararlanılmalıdır. Tanı için tek başına PTH yüksekliği yeterli değildir, ancak hiperkalseminin de olması tanısız önem taşır ⁽⁶⁴⁾.

Özet olarak; PHPT'nin klinik ve laboratuvar tanısında önem taşıyan kriterler; serum kalsiyum ve parathormon düzeylerinin yüksek olmasıdır. Bununla birlikte PHPT'nin 3 biyokimyasal şekli vardır (Tablo 4). PHPT'nin klasik şekli, hastalarda artmış serum kalsiyum ve PTH konsantrasyonlarının görüldüğü, PHPT'nin hiperkalsemik formudur. İkinci şekilde, hastalar hiperkalsemiktir, ancak PTH seviyeleri normal referans aralıkları dahilindedir, (uygunsuz baskılanmamış PTH). Üçüncü şekil “normo kalsemik PHPT”dir ve toplam ve iyonize serum kalsiyum konsantrasyonunun normal sınırlarda olması ile birlikte PTH seviyeleri artmıştır. Bu nedenle, PTH yüksekliği durumunda, serum toplam kalsiyum düzeyi normal sınırlar içinde ise, tanıyı doğrulamak için iyonize serum kalsiyum düzeyine bakmak gerekir. İyonize kalsiyum düzeyi yüksekse, hasta klasik PHPT'dir ve ökalsemik veya normo kalsemik kabul edilmez ⁽⁶⁵⁾.

PHPT'nin klasik formunda olduğu gibi, başlangıç toplam kalsiyum seviyesi yüksek tespit edildiğinde, iyonize serum kalsiyumun ölçülmesi gereksizdir. Normokalsemik PHPT şüphesi olduğunda, kronik böbrek hastalığı, D vitamini eksikliği ve kısa bağırsak sendromu, Crohn hastalığı ya da geçirilmiş Roux-en-Y bypass ameliyatı gibi gastrointestinal malabsorpsiyon bozuklukları gibi sekonder hiperparatiroidiye neden olan durumlar dışlanmalıdır ⁽⁶⁶⁾.

Serum fosfat (P) düzeyi genellikle düşüktür. İdrar kalsiyumu ve 1,25(OH)₂ kolekalsiferol yüksektir. Alkalen fosfataz (ALP) artmıştır, kemik yapım ve yıkım parametrelerinde artış vardır. Tanı için D vitamini düzeyine bakılması gerekli değildir. Kemik dansite ölçümü tedavi sonrası takipte önem taşır. Kortikal kemik (distal radius) dansitesinde düşüş varken trabeküler kemik (vertebra) dansitesi korunur ⁽⁶⁷⁾. Üriner kalsiyum düzeyinin de artmış olması durumunda PHPT tanısı doğrulanır ⁽⁶⁵⁾.

Tablo 4.Primer hiperparatiroidinin biyokimyasal formları ⁽⁶⁵⁾

Artmış kalsiyum ve PTH düzeyi (klasik form)
Artmış kalsiyumve normal PTH düzeyi(nonsüprese PTH)
Normal kalsiyum ve yüksek PTH düzeyi (normokalsemik PHPT)

2.6.1.6. Primer hiperparatiroidide ayırıcı tanı

PHPT'nin ayırıcı tanısında malignite, ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH) ve sekonder HPT (Tablo 5) gibi hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Genelde ayırıcı tanıda laboratuvar testlerden yararlanılır ⁽⁶⁸⁾.

Tablo 5.Primer hiperparatiroidinin ayırıcı tanısı

Hastalık	Laboratuvar testleri				
	PTH	Serum kalsiyum	İdrarda kalsiyum (mg/24 saat)	Ca/kreatinin klirensi	25-OH-D-vitamini
PHPT	Normalin üst sınırında veya artmış	Artmış	Normal veya artmış	0.01 - 0.05 (>0.02)	Normal, normalin alt sınırında veya düşük
Malignite	Düşük (<20 pg/mL)	Artmış	Genellikle yüksek ()		Maligniteye göre değişir
FHH	Normal, %15-20'sinde ılımlı artmış	Artmış	Genellikle düşük (<100)	<0.01	Normal
Vitamin D eksikliği ile PHPT	Artmış	Normal veya artmış	Normalin alt sınırında veya düşük (<200)		Düşük (<20 ng/mL)
Normokalsemik PHPT	Artmış	Normal	Normal		Normal
Vitamin D eksikliğine bağlı sekonder PHPT	Artmış	Normal veya düşük	Düşük		Düşük (<20 ng/mL)

FHH: Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi

2.7. Sekonder Hiperparatiroidi (SHPT)

Sekonder hiperparatiroidi, böbrek fonksiyon bozukluğu, bozulmuş fosfat atılımı ve D vitamininin biyolojik olarak aktif hale gelememesi gibi paratiroid bezinin kendisi dışındaki faktörlere yanıt olarak gelişen bir adaptasyon sürecidir. Kalsiyum ve fosfor homeostazının düzenlenmesindeki bozukluk; azalmış renal fosfat atılımı, artmış serum fosfat düzeyi, FGF-23 düzeyinde artış ve kalsitriolün azalmış sentezi ile sonuçlanır. Bu değişiklikler PTH sentezi ve salgılanmasıyla ve paratiroid bezlerinin paratiroid hiperplastik veya adenomatöz değişikliğe uğraması ile sonuçlanır ve kısır bir döngü ortaya çıkar ⁽⁶⁹⁾.

Sekonder hiperparatiroidi nedenleri ^(70,71):

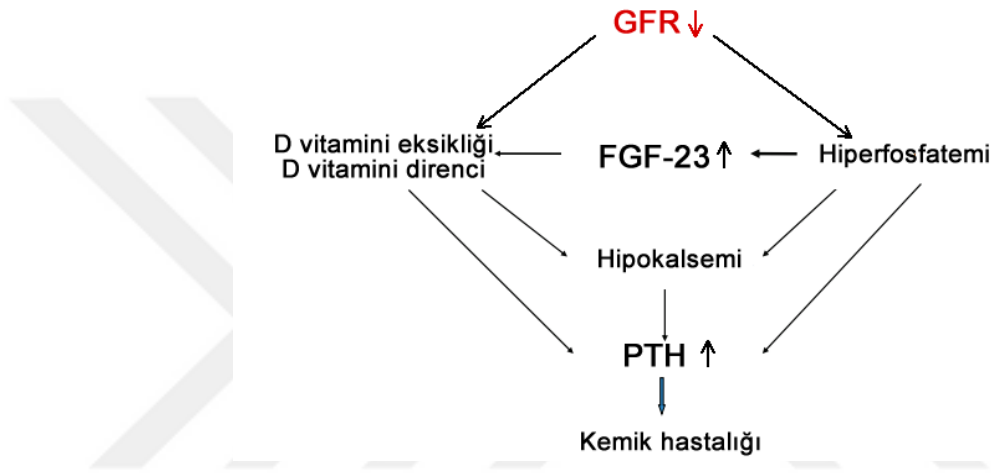
- Kronik böbrek yetmezliği
- İdiyopatik hiperkalsiüri
- Psödohipoparatiroidi
- Elektrolit bozuklukları (hipomagnezemi, hiperfosfatemi)
- Raşitizm
- Osteomalazi ve/veya D vitamini eksikliği
- Malnütriyon
- Vitamin D ve kalsiyumun intestinal absorpsiyonunu azaltan nedenler; ince bağırsak hastalıkları, kısa bağırsak sendromu, postgastrektomi sendromu
- Düşük 1,25-(OH)₂-kolekalsiferol düzeyi ile birlikte osteoporoz
- Fenobarbital ve kolestramin gibi ilaçlar
- Siyah ırka mensup olmak, genç yaş, kadın olmak,
- Fankoni sendromu

Tedavi edilmeyen SHPT progresif kemik hastalığı, osteitis fibrosa sistika ve yumuşak doku kalsifikasyonlarına yol açabilir ⁽⁷²⁾.

2.7.1. Sekonder hiperparatiroidi patogenezi

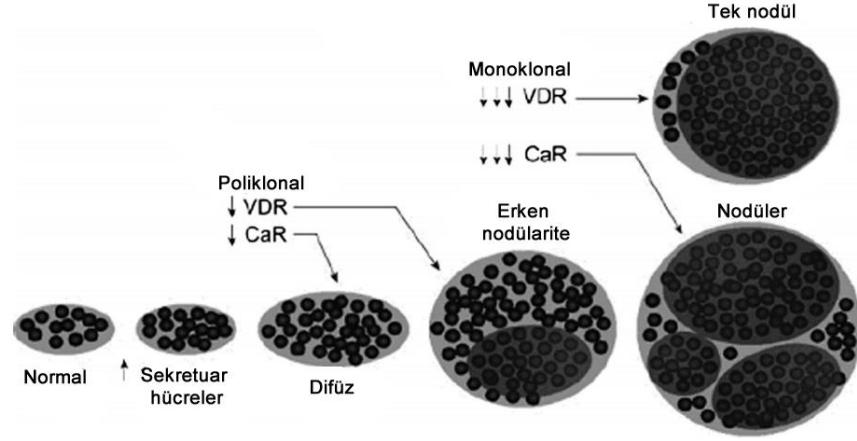
Paratiroid bezlerinin artmış ekstraselüler fosfat konsantrasyonu, azalmış hücre dışı iyonize kalsiyum konsantrasyonu ve belirgin şekilde azalmış serum

kalsitriol ile sürekli uyarılması, artan PTH sentezi ve salımına yol açar. Aynı zamanda, artmış FGF-23 ekspresyonu, rezidüel renal 25 (OH) -1-hidroksilazı baskılar, bu durum SHPT'ye yol açan faktörlerden olan kalsitriol'ün eksikliğinin etkinliğini artırır. Hiperparatiroidi gelişiminin erken evrelerinde bile, bu değişiklikler CaSR ve D vitamini reseptörünün (VDR) düşük ekspresyonu ile birleşerek paratiroid hücrelerinin ortamdaki kalsiyum ve / veya kalsitriol'e uygun şekilde cevap verememesini sağlar. Bunun sonucunda paratiroid bezlerinde meydana gelen proliferatif aktivitedeki artış, paratiroid hiperplazisine yol açar (Şekil 8) ^(73,74).



Şekil 8. Böbrek yetmezliğinde kalsiyum ve fosfor metabolizması. Mizobuchi M, Hatamura I, Ogata H, Saji F, Uda S, Shiizaki K, Sakaguchi T, Negi S, Kinugasa E, Koshikawa S, Akizawa T. Calcimimetic compound upregulates decreased calcium-sensing receptor expression level in parathyroid glands of rats with chronic renal insufficiency. J Am Soc Nephrol 15: 2579–2587, 2004⁽⁷³⁾. Rodriguez M, Nemeth E, Martin D: The calcium-sensing receptor: A key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Am J Physiol Renal Physiol 288: F253–F264, 2005 ⁽⁷⁴⁾.

Uzun süreli paratiroidin uyarılması Şekil 9'da gösterildiği gibi, başlangıçta monoklonal nodüler hiperplazi ve bunu takiben yaygın poliklonal hiperplazi ile sonuçlanır ⁽⁷⁵⁾.



Şekil 9. Paratiroidhiperplazi gelişimi. Drueke TB: Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 11: 1141–1152, 2000⁽⁷⁵⁾.

2.7.2. Tanı

SHPT'si olan çoğu olgu asemptomatiktir ve sadece laboratuvar ve radyografik incelemelerle tespit edilebilen anormallikleri vardır. Laboratuvar bulguları olarak hipokalsemi veya normokalsemi ve hiperfosfatemi olabilir. Ayrıca bu hastalarda ileri derecede artmış intakt PTH ve azalmış D vitamini seviyesi vardır. Düz grafiler veya kemik dansitometri sonuçlarında osteopeni veya osteoporoz ile uyumlu değişiklikler görülebilir ⁽⁷²⁾.

2.8. Tersiyer Hiperparatiroidi

Tersiyer hiperparatiroidi SHPT'nin komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Uzun süreli hipokalsemi paratiroid esas hücre hiperplazisi ve aşırı PTH salgılanmasına yol açar. Birincil hastalığın düzeltilmesinden sonra (kronik böbrek yetmezliğinin renal transplantasyon ile tedavisi gibi) hipertrofik paratiroid doku aşırı miktarda PTH salgılamaya devam eder ⁽⁷²⁾.

Tersiyer hiperparatiroidide kemik ağrısı veya kırıkları, kaşıntı, nefrolitiazis, pankreatit, yumuşak doku veya vasküler kalsifikasyonlar ve mental durum değişiklikleri görülebilir ⁽⁷²⁾.

2.8.1. Tanı

Serum kalsiyum düzeyi normal veya artmıştır. İntakt PTH seviyeleri orta düzeyde artmıştır. Ayrıca azalmış vitamin D ve P düzeyi ve artmış alkalen fosfataz de saptanabilir. SHPT'ye benzer şekilde, düz grafiler veya kemik dansitometri sonuçlarında osteopeni veya osteoporoz ile uyumlu değişiklikler saptanabilir ⁽⁷²⁾.

2.9. Hipoparatiroidi

Hipoparatiroidi, paratiroid bezlerin cerrahi veya otoimmün nedenlerle tahribatı, anormal paratiroid bezlerinin gelişimi, PTH üretiminin değişikliğe uğramış regülasyonu veya PTH etkisinin bozulmuş olması durumunda ortaya çıkar (Tablo 6). PTH yetersizliğinde, hipokalsemi gelişir. İyatrojenik hipoparatiroidinin en sık nedeni tiroid ameliyatları sırasında paratiroid bezlerinin hasara uğramasıdır ⁽⁷⁶⁾.

Tablo 6.Hipoparatiroidi nedenleri ⁽⁷⁶⁾

Genetik bozukluklar
Anormal paratiroid bezi gelişimi
Anormal PTH sentezi
Kalsiyum algılayıcı reseptörün aktive edici mutasyonları (otozomal dominant hipokalsemi veya sporadik izole hipoparatiroidizm)
Cerrahi sonrası (tiroidektomi, paratiroidektomi, radikal boyun diseksiyonu)
Otoimmün
Otoimmün poliglandüler sendrom (kronik mukokutanöz kandidiyazis ve primer adrenal yetmezlik ile ilişkili)
Kalsiyum algılayıcı reseptöre karşı antikorları aktive etmeye bağlı izole hipoparatiroidi
Paratiroid bezinin infiltrasyonu (granülomatöz, aşırı demir yükü, metastaz)
Radyasyona bağlı paratiroid bezlerin tahribatı
Aç kemik sendromu (paratiroidektomi sonrası)
HIV enfeksiyonu

2.9.1. Klinik belirtiler

Hipoparatiroidi, hipokalseminin hafif düzeyde olduğunda semptomların az olması veya olmamasından ileri düzeyde olduğunda hayati tehlike arz eden konvülsiyonlar, refrakter kalp yetmezliği veya laringospazm arasında değişen çok çeşitli klinik belirtilerle ilişkili olabilir. Hipotirodinin şiddetine ek olarak, hipokalseminin gelişme hızı ve süresi klinik belirtilerin görünmesinin belirler (Tablo 7)⁽⁷⁶⁾.

Tablo 7.Hipokalseminin klinik belirtileri ⁽⁷⁶⁾.

Akut
Nöromusküler iritabilite (Tetani) Paresteziler (peri-oral, ekstremiteler) Kas seğirmesi Karpopedal spazm Trousseau bulgusu Chvostek bulgusu Kasılmalar Larigospazm Bronkospazm Kardiyak Uzamış QT intervali Hipotansiyon Kalp yetmezliği Aritmi Papilödem
Kronik
Ektopik kalsifikasyon (bazal ganglionlar) Ekstrapiramidal bulgular Parkinsonizm Demans Subkapsüler katarakt Anormal diş yapısı Kuru cilt

2.9.2. Laboratuvar bulguları

Hipoparatiroidi hastalarında esas biyokimyasal bulgu hipokalseminin derecesine göre düşük veya uygunsuz şekilde normal serum intakt PTH düzeyi ile hipokalsemidir. Bu bulgulara ek olarak, olguların çoğunda artmış serum fosfor düzeyi vardır. Hipoparatiroidisi olan olgularda serum 25-hidroksi-vitamin D düzeyi normaldir, PTH'nin 1,25-dihidroksi-vitamin D'nin böbrekte üretimini uyarma kapasitesinin azalması nedeniyle 1,25-dihidroksi-vitamin D normal veya düşüktür ve magnezyum ve kreatinin düzeyleri normaldir. Hipoparatiroidi olgularında, PTH'nin renal tübüler kalsiyum reabsorpsiyonu üzerindeki uyarıcı etkisinin kaybı nedeniyle, idrar kalsiyum atılımı nispeten yüksektir. Diğer taraftan PTH'nin renal tübüler fosfor reabsorpsiyonu üzerindeki inhibe edici etkisinin kaybına bağlı olarak, renal fosfor atılımı azalmıştır ⁽⁷⁶⁾.

2.10. Paratiroid Bezlerinin Preoperatif Lokalizasyonu

PHPT'de preoperatif radyolojik çalışmanın temel amacı, hiperfonksiyon gören bezi veya bezleri tespit etmek ve hastalığın uç organlar üzerindeki etkisini değerlendirmektir ⁽⁷⁷⁾. Preoperatif lokalizasyon çalışmaları sadece hasta için cerrahi girişimin planlanması halinde yapılmalıdır. Bu tür çalışmalar, cerrahın hangi cerrahi yaklaşımın hangi hasta için en iyi olduğuna karar vermesine yardımcı olabilir ⁽⁷⁸⁾, ancak negatif preoperatif paratiroid görüntülerinin tanıyı dışlamadığını belirtmek önemlidir. Bir hastanın PHPT'sini tedavi etmek için bir cerrahi girişime ihtiyaç duyup duymadıkları laboratuvar verilerine ve hikayesine dayanmaktadır; görüntüleme yalnızca cerrahi girişimin türünü yönlendirmeye yarar. Bu preoperatif lokalizasyon çalışmaları invaziv veya non-invazivdir ⁽⁷⁷⁾. Noninvaziv yöntemler ultrasonografi (USG), Teknesyum-99m Sestamibi Sintigrafisi, Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), Pozitron Emisyon Tomografi (PET) taraması ile kombine edilmiş Bilgisayarlı Tomografi (PET/ CT) ve Paratiroid Sintigrafisidir (Th-Tc) dir (Tablo 8) ^(8,79).

Tablo 8.Preoperatif non-invaziv lokalizasyon görüntüleme yöntemleri ^(8,79)

Görüntüleme yöntemi ve tipi	Duyarlılık	Özgüllük	Avantajları	Dezavantajları
Teknesyum-99m Sestamibi Sintigrafisi Fonksiyonel	75-90	75-98	-Standart preoperatif lokalizasyon testi -Minimal radyasyon -SPECT ile kombine edildiğinde mükemmel anatomik lokalizasyon sağlar	-Multiglandüler hastalıklarda sınırlı duyarlılık -Hasta için uzun zaman alır (2-4 saat), rahatsız edici -Tiroid nodülü paratiroid bezden güvenilir bir şekilde ayırt edemez
Ultrasonografi Anatomik	70-80	80-89	-Ucuz, non-invaziv, hızlı, taşınabilir -Radyasyon veya IV kontrast madde maruziyeti yok -Preoperatif ve intraoperatif olarak uygulanabilir	-Uygulayana bağımlıdır -Substernal, retroözefageal ve retrotrakeal paratiroid bezleri saptamada düşük duyarlılık -<5mm lezyonları saptayamaz
MRG Anatomik	65-80	88-95	-Radyasyon ve IV kontrast maddenin kullanımını önler	-Sınırlı kullanılabilirlik -Kloströfobi nedeniyle sınırlı kullanım

Boyun US preoperatif dönemde olduğu gibi, insizyondan hemen önce ameliyat öncesi paratiroid bezin lokalizasyonunu sağlamak için ve böylece klasik dört bez eksplorasyonunda gerekli olan boyun diseksiyonu boyutunu azaltmak için kullanılabilir ⁽⁸⁰⁾. Boyun US ve Teknesyum-99m Sestamibi Sintigrafisinin birlikte kullanımı duyarlılığı ve özgüllüğü %90'ları geçen bir oranda artırır ⁽⁸¹⁾. Hem boyun US hem de sestamibinin negatif olması durumunda, çoğu cerrah dört bezin hepsini belirlemek için açık paratiroidektomi ile ilerler. Bu aşamada MRG ile yapılan radyolojik incelemeler ektopik bezleri tespit edebilir ⁽⁸¹⁾, ancak pahalı ve çoğu durumda gereksizdir çünkü bu hastalar için eninde sonunda dört bez eksplorasyonu gerekecektir ⁽⁷⁷⁾. Manyetik rezonans görüntüleme, anatomik distorsiyon ve eski cerrahi girişim uygulamalarından kaynaklanan skarlar nedeniyle lokalizasyonun daha önemli olduğu reoperatif durumlarda tercih edilir ⁽⁸¹⁾.

İnvaziv yöntemler; anjiyografi, selektif venöz örnekleme ve ince iğne aspirasyon biyopsisini (İİAB) içerir ⁽⁷⁹⁾. Anjiyografi, tüm büyümüş paratiroid bezlerde vasküler düzeyinin fazla olmasına bağlıdır, bu durumda, kontrast alt ve üst

tiroid arterlerine veya tiroservikal trunkusa enjekte edilip bezlerde kontrast fikasasyonunu sağlar⁽⁸⁾. Daha kesin sonuçların elde edilmesi amacıyla anjiyografi sıklıkla selektif venöz örnekleme ile birleştirilir. Selektif venöz örnekleme, adenomların tek taraflı PTH salgılanmasına neden olurken hiperplazi, venöz pleksus boyunca bilateral olarak yüksek PTH sergilemesi nedeniyle, adenom ve hiperplazi arasında ayırım yapılmasında yararlıdır⁽⁸⁾. İnvaziv yöntemlerin emboli, felç ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyon riski daha yüksektir⁽⁷⁹⁾.

Görüntüleme yöntemleri ile paratiroid dokusundan şüphe edildiğinde İİAB ile doku örneği alınıp PTH düzeyi açısından test edilebilir. Kesin tanı için şüpheli paratiroid adenomlarından İİAB ile örnek alınması çoğu durumda gerekli değildir, ancak reoperatif durumlarda ya da intratiroidal veya karotid arterin laterali gibi paratiroid dokunun seyrek olarak bulunduğu alanlarda PTH salgılayan doku şüphesi durumunda oldukça faydalı olabilir⁽⁷⁷⁾.

2.11. Tedavi

2.11.1. Medikal tedavi

Cerrahi girişim uygulanamayacak hastalar için alternatif tedavi olarak medikal tedavi uygulanır. Medikal tedavinin amacı cinacalcet gibi kalsimimetik ilaçlarla kalsiyum homeostazını dengelemek veya östrojen, selektif östrojen reseptör modülatörleri ve bifosfonatlar gibi antirezoptif ilaçlarla kemik mineral dansitesini iyileştirmektir^(80,82).

PHPT’de medikal tedavinin endike olduğu durumlar⁽⁸³⁾:

- Cerrahi için uygun olmayan veya cerrahi girişimi kabul etmeyen hastalar
- Gebeliğin birinci veya üçüncü trimesterinde olan kadınlar
- Cerrahi açısından bekleme sürecinde olan hastalar
- Cerrahi tedavinin başarısız olduğu hastalar

Medikal tedavi ile hastalığın on yıl süre ile kontrol altında tutulduğu gösterilmiş olmakla birlikte, 15 yıllık süre içinde olguların %37’ye varan oranında laboratuvar bulguları ve/veya kortikal kemik kaybı kötüleşebilmektedir⁽⁸⁰⁾. Hangi hastada hastalığın ilerlemesi olacağı ile ilgili öngörü yokluğundan dolayı, medikal

tedavi alan hastalar yıllık kalsiyum düzeyi, böbrek fonksiyonları ve her 1-2 yılda DEXA taraması ile takip edilmelidir ⁽⁸⁴⁾. Bu hastalara tiyazid diüretikler ve lityum gibi hiperkalsemiyi ağırlaştıran ilaçlardan, immobilizasyon, dehidratasyon ve diyetle yüksek kalsiyum alımı gibi faktörlerden uzak durmaları önerilmektedir ⁽⁸⁵⁾.

2.11.2. Cerrahi tedavi

PHPT için esas tedavi cerrahidir. Günümüzde tüm semptomatik PHPT hastaları için ameliyat önerilmektedir. Ayrıca, laboratuvar değerlerinde kötüleşme olan asemptomatik PHPT olgularının veya takipte kortikal kemik kaybı olanlar için cerrahinin göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmektedir ⁽⁸⁶⁾.

PHPT’de paratiroidektomi endikasyonları ^(87,88):

- 50 yaş altı hastalar
- Tüm semptomatik hastalar
- Malignite ile ilgili belirti / bulguları olan hastalar
- Aşağıdaki kriterlere sahip asemptomatik hastalar:
 - Serum Ca düzeyi normal aralığın 1.0 mg / dl üzerinde
 - Aynı yaş ve cinsteki normallerle karşılaştırıldığında kortikal kemik dansitesinde belirgin azalma (T-skoru < -2,5),
 - Vertebra kırıkları
 - Tahmini glomerüler filtrasyon hızı <60 ml / dak / 1.73 m²
 - İdrar Ca atılımı > 400 mg / 24 saat
 - Tahmini glomerüler filtrasyon hızı <60 ml / dak / 1.73 m²
 - 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı > 400 mg/24 saat
 - Nefrolitiazis ve nefrokalsinoz
 - Tıbbi takip imkanı olmayan hastalar
 - Kesin cerrahi tedavi isteyen asemptomatik hastalar

2.11.3. Cerrahi girişim

2.11.3.1. İki taraflı boyun eksplorasyonu (İTBE) ile paratiroidektomi

Konvansiyonel İTBE 15 yıl öncesine kadar PHPT'nin standart cerrahi tedavisiydi. Bu yaklaşım preoperatif görüntüleme ile HPT'ye neden olan bezin tam saptanamadığı cerrahi birimlerde hala tercih edilmektedir ⁽⁸⁹⁾.

Bu yaklaşımda cerrah dört bezi de saptar ve inceler ve büyümüş ve hiperfonksiyon gösterdiği tahmin edilen bez veya bezleri çıkartır. Deneyimli cerrah tarafından yapıldığında bu yaklaşımın başarı oranı %95'in üzerinde olup komplikasyon oranı %4'ün altındadır ^(90,91).

Boyundan yapılan küçük bir insizyon ile dört bez açığa çıkartılabilir. Bu yaklaşım birden fazla PTH bezi tutulumunda, preoperatif görüntüleme yöntemleri ile lokalizasyon tespit edilemediğinde, hiperparatiroidinin hereditör formlarında ve lityum kullanımına bağlı hiperparatiroidilerde tercih edilir ^(89,92).

2.11.3.2. Minimal invaziv paratiroidektomi

Paratiroid adenomunu dar bir alanda arayan ve çıkartmaya yönelik bir tekniktir ⁽⁸⁰⁾. Bu yaklaşım preoperatif ve intraoperatif lokalizasyon saptama tekniklerine bağımlıdır ⁽⁹³⁾. Günümüzde minimal invaziv paratiroidektomi yaklaşımını kolaylaştıran ve başarı oranını artıran perioperatif tamamlayıcı uygulamalar vardır (Tablo 9) ^(80,94-98).

Tablo 9. Perioperatif tamamlayıcı uygulamalar ⁽⁷⁷⁾

Preoperatif tamamlayıcı uygulamalar	Tanımlama	Pozitif Test	Yorum
İntraoperatif PTH	-Deri insizyonundan önce periferik kan örneği alınır (bazal değer) -Diğer örnekler hiperfonkiyonlu bezin çıkartılmasından 5, 10, 15 dakika sonra alınır (26/34)	Bezin çıkarılmasından 10 dakika sonra bazal değer %50 veya daha fazla azalması	-Preoperatif lokalizasyon görüntülemeleri uyumsuz olduğunda yararlıdır -Pozitif test cerrahi tedavi başarısını gösterir
Radyoaktif madde rehberliğinde paratiroidektomi	-Hastalar cerrahiden 1-4 saat önce Teknesyum-99m Sestamibi alırlar -Operasyon odasında gama probu ile tiroid istmusu üzerinden temel radyoaktif düzeyi ölçülür, önden sonra şüpheli paratiroid üzerindeki düzey ölçülür	Temel düzeyden %20 fazla ise	-İnsizyon lokalizasyonunu optimize etmek ve mevcut diseksiyonu yönlendirmek için kullanılabilir -Tiroid nodülleri ve paratiroid doku arasında ayırım yapar -Ektopik paratiroid dokuları lokalize eder
BİJV'den venöz örnekleme	Sağ ve sol İJV'den doğrudan (intraoperatif) veya dolaylı (preoperatif) örnekleme alınır	Sağ ve sol İJV örneklerinde %5-10 farklılık olması	Bir anormal bezin çıkartılmasını takiben intraoperatif PTH düzeyinin %50 düşmediği birden fazla bezin tutulumunda hipersekresyonlu bezlerin lokalizasyonunda özellikle yararlı
FS/İİAB	Şüpheli bezden biyopsi veya aspirasyon örneği alınır	Aspirasyon örneğinde PTH düzeyi 1000 pg/mL üzerinde veya serum PTH'dan yüksek ise	Özellikle re-operatif olgularda paratiroid dokuyu diğer dokulardan (lenf nodu, tiroid) ayırt etmek için yararlıdır

BİJV: Bilateral internal jugüler venden

FS: Frozen section

İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

Bunlardan en önemlisi intraoperatif PTH monitorizasyonudur. İntraoperatif PTH düzeyini kullanarak cerrahi başarının tespit edilmesinde farklı kriterler öne sürülmüştür. İntraoperatif PTH değerlendirilmesi için en sık kullanılan kriterler; Halle, Miami, Roma, Vienna ve Wisconsin kriterleridir (Tablo 10) ⁽⁹⁶⁾.

Tablo 10. İntraoperatif PTH kriterleri ⁽⁷⁷⁾

	Temel değer	Eksizyon dan 5 dk sonra	Eksizyon dan 10 dk sonra	Eksizyon dan 15 dk sonra	Eksizyond an 20 dk sonra	Cerrahi başarı tanımı
Wisconsin	İnsizyondan önce	*	*	*	**	-Eksizyondan 5,10,15 dk sonra temel değere göre %50'den fazla düşme olması -5. dakikadaki PTH düzeyi temel düzeyden yüksekse, 5. Dakikadaki değer "yeni temeldeğer" kabul edilir ve 20. Dakikada yeni örnek alınır
Halle	Pre-operatif			*		Eksizyondan 15 dk sonra PTH ≤ 35 pg/mL olması
Viena	İnsizyondan önce		*			Eksizyondan 10 dk sonra PTH'da $\geq 50\%$ düşme olması
Miami	İnsizyondan önce ve eksizyondan önce		*			Eksizyondan 10 dk sonra PTH'da en yüksek temel değere göre $\geq 50\%$ düşme olması
Roma	İnsizyondan önce ve eksizyondan önce		*	*	*	-Eksizyondan 10 dk sonra PTH'da en yüksek temel değere göre $\geq 50\%$ düşme olması ve/veya -Eksizyondan 20 dk sonra intraoperatif PTH referans aralığında ve/veya - Eksizyondan 15-20 dk sonra intraoperatif PTH değeri eksizyondan 10. Dakikadaki değerden 7.5 pg/mL veya daha fazla düşmesi

*İntraoperatif PTH ın alımı

** Sadece 5. dakikadaki değerler temel değerden yüksekse alınır

Barczynski ve arkadaşları ⁽⁹⁶⁾ Wisconsin kriterleri haricinde diğer kriterlerin tedavi başarısının tahmin edilmesindeki rollerini değerlendirmişler tedavi başarısını

öngörmede en iyi Miami kriterlerinin, ikinci sırada Vienna kriterleri olduğunu, diğer taraftan multiglandüler hastalığı saptamada en iyi Roma, 2. sırada Halle kriterleri olduğunu saptamışlardır.

Minimal invaziv paratiroidektominin bilateral eksplorasyon ile kıyaslandığı çok sayıda prospektif çalışmada deneyimli cerrah tarafından yapıldığında benzer tedavi başarısına ve postoperatif komplikasyon oranlarına sahip olduğu saptanmıştır. Minimal invaziv paratiroidektominin daha kısa ameliyat süresi, daha az postoperatif ağrı ve daha iyi kozmetik sonuçlar ile ilişkisi saptanmıştır ⁽⁹⁹⁾. Bununla birlikte, minimal invaziv paratiroidektomi kısmen daha yüksek rekürrens oranı ile ilişki bulunmuştur ⁽⁹⁹⁾. Minimal invaziv paratiroidektomiden bilateral eksplorasyona geçiş; intraoperatif PTH kriterleri karşılanmadığında, lokalizasyonun doğru olmadığı ortaya çıktığında veya intraoperatif olarak multiglandüler hastalık şüphesi olduğunda olur ⁽¹⁰⁰⁾. Ameliyatı gerçekleştiren cerrahın deneyimi tedavi başarısını belirleyen en önemli faktör olarak kabul edilmektedir ⁽⁷⁷⁾.

2.11.3.3. Video yardımcı paratiroidektomi

Video yardımcı paratiroidektomi ilk olarak 1997 yılında Miccoli ve ark. tarafından tanımlanmıştır. Bu teknik için en uygun hastalar; boyun cerrahisi öyküsü olmayan, preoperatif görüntüleme teknikleri aracılığıyla iyi lokalize edilen, boyut olarak küçük, tek adenomu bulunan ve tiroit hastalığı eşlik etmeyen hastalardır. Video yardımcı paratiroidektomi için kesin kontraendikasyonlar; boyut olarak büyük guatr, boyun cerrahisi öyküsü, paratiroid karsinomu, MEN ve ailevi PHPT'dir. Sternal çentiğin 1 cm yukarısından yaklaşık 1.5 cm'lik yatay kesi ile yapılır. Dren ihtiyacı genellikle olmaz. Lateral yaklaşımla gerçekleştirilen modifiye video yardımcı paratiroidektomi yöntemleri de tanımlanmıştır ⁽¹⁰¹⁾.

Kozmetik sonuçlarının iyi olması ve hastaların postoperatif dönemlerini daha rahat geçirmelerine bağlı olarak giderek yaygınlaşan video yardımcı paratiroidektomi cerrahi ile aynı başarı oranına sahiptir ⁽¹⁰²⁾.

2.11.3.4. Endoskopik paratiroidektomi

Video Yardımlı Paratiroidektomi ile benzer endikasyonlara sahiptir. Bu yöntem ile iki taraflı boyun eksplorasyonu (İTBE) ile paratiroidektomi de uygulanabilir. Bu tekniğin minimal invaziv paratiroidektominin avantajlarına sahip olmasına rağmen, ameliyat süresinin uzun olması ve cerrahi deneyim gerektirmesi yaygın kullanımını kısıtlamıştır ⁽¹⁰³⁾.

2.11.4. Cerrahi komplikasyonları ve postoperatif izlem

Deneyimli bir cerrah tarafından gerçekleştirildiğinde paratiroidektomi sonrası genel perioperatif morbidite oranı % 4'ten azdır ve mortalite oranı %0'a yakındır. Komplikasyon oranı genel anestezi alan yaşlı hastalarda daha yüksektir. Yara enfeksiyonu ve postoperatif hematomlar nadirdir, ancak postoperatif hematoma acil cerrahi dekompresyon gerektiren hayatı tehdit edici bir acil durum olabilir. Rekürren laringeal sinir hasarı oranları genelde % 1 olarak bildirilmektedir. Paratiroidektomi sonrasında hava yolu ile ilgili endişeler varsa, doğrudan laringoskop ile vokal kord değerlendirmesi yapılmalıdır ⁽⁸⁹⁾. Postoperatif hipokalsemi oranı %5 ile %52 arasında değişmektedir ^(66,89,104). Alınan paratiroid bezlerinin sayısı, hipokalsemi için tek öngörücü faktördür ⁽¹⁰⁴⁾. Doğrudan paratiroidektomi geçirenlere göre bilateral eksplorasyon geçiren hastalarda hipokalseminin formları daha sıktır ^(66,105). Postoperatif hipokalsemi genellikle geçici ve hafif olup ayaktan tedavi edilebilir. D vitamini eksikliği veya geçirilmiş bariatrik bypass cerrahisi, çölyak hastalığı, Crohn hastalığı veya diğer bağırsak rezeksiyonu ameliyatları gibi malabsorptif koşulları olanlarda daha sık görülür ⁽⁶⁶⁾.

Postoperatif hipokalsemi profilaksisine yönelik kısa süreli kalsiyum ve/veya D vitamini desteği düşünülmelidir. Uzun süreli hipoparatiroidisi olan hastalar için 6-12 ay kalsiyum ve kalsitriol tedavisi gerekebilir ve rekombinant PTH tedavisi uygulanabilir. Şiddetli hipokalsemi nadirdir, bu hastalarda sık sık intravenöz kalsiyum replasmanı gerektiren perioral ve distal ekstremiteler paresteziler olabilir ⁽⁶⁶⁾. D vitamini eksikliği olan hastalarda aç kemik sendromuna bağlı hipokalsemiyi önlemek için ameliyat sonrası D vitamini desteği sağlamak önemlidir ^(66,105). D vitamini takviyesi kalsiyum emilimine, PTH normalleşmesine yardımcı olur ve

kemik mineral dansitesini iyileştirebilir ⁽⁶⁶⁾. Paratiroidektominin erken evresinden sonra kalıcı hipoparatiroidi nadir olup %0-3.6 oranında bildirilmektedir ^(66,106).

2.11.4.1. Uzun süreli takip

Cerrahi başarısızlık, ameliyattan hemen sonraki 6 ay içerisinde persistan hiperkalsemi olarak tanımlanır ve oranı % 3 ile 6 arasında değişmektedir ^(66,107). Rekürren hastalık, başlangıçta normokalsemi sağlandıktan sonra paratiroidektomiden 6 aydan daha fazla geçtiğinde tekrardan hiperkalseminin ortaya çıkması olarak tanımlanır. Ortalama nüks oranları %2–3 arasındadır ⁽¹⁰⁸⁾. Normokalsemisi olan PHPT'li hastalar için PTH konsantrasyonları 6 ay içinde normal aralıklara düşmelidir, aksi takdirde sekonder hiperparatiroidi veya kalıcı hastalığın nedenleri göz önünde bulundurulmalıdır. Postoperatif dönemde normal kalsiyum konsantrasyonu ile birlikte sürekli artmış PTH düzeyinin nedenleri D vitamini eksikliği, PTH sensörlerinin down-regülasyonu ve kronik böbrek hastalığıdır ⁽¹⁰⁹⁾. Komplikasyonları ve tedavi başarısını değerlendirmek için ⁽⁶⁶⁾, cerrahi sonrası ilk 6 aylık dönemde serum kalsiyum, PTH, D vitamini, fosfor testleri ve ardından yıllık olarak serum kalsiyum seviyesi takibi önerilmektedir. Sebat eden veya tekrarlayan hastalık olgularında, yeniden cerrahi girişim sıklıkla endikedir ⁽⁶⁶⁾. Bununla birlikte, iyileşme oranları ilk operasyona göre daha düşük rekürren laringeal sinir hasarı insidansı ise % 82-98'e yükselir ^(66,110). Bir sonraki cerrahi girişimden önce daha titiz kriter, endikasyon ve preoperatif değerlendirme yapılmalı ve uzmanlaşmış bir merkezde tedavi edilmeleri gerekmektedir ⁽⁴⁴⁾.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu klinik çalışma, 2013 - 2018 yılları arasında paratiroid hastalıkları nedeniyle Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı'nda tedavi edilen 200 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Bu hastalara ait klinik ve laboratuvar veriler hasta dosyalarından retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

3.1. Çalışma Modeli

Çalışmaya başlamadan önce D.Ü.T.F Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Çalışma tek merkezde gerçekleştirilmiştir. Çalışmada hastaların kişisel verileri, daha önceden başvurduğu klinik ve aldığı tedaviler, preoperatif tanı yöntemleri, uygulanan cerrahi prosedür, patolojik tanı, postoperatif komplikasyonlar ve uzun süreli takip sonuçları değerlendirilmiştir.

3.2. Hastalar

Bu çalışma paratiroid hastalığı olan, yaşları 18 ile 93 arasında değişen 200 hastada yapılmıştır. Çalışmaya paratiroid hastalığı tanısı almış ve tedavi seçeneği olarak cerrahi planlanan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların hasta dosyalarından elde edilen veriler (sosyoepidemiolojik veriler, tedavi özgeçmişleri, ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 1.gün ve 1. ay bakılan PTH, serum kalsiyum ve fosfor değerleri, intraoperatif PTH değerleri, USG, sintigrafi, BT ve DEXA sonuçları, uygulanan cerrahi tedavi yöntemi ve komplikasyonları, patoloji ve takip sonuçları) kaydedilmiş ve değerlendirilmiştir.

3.3. Cerrahi Yöntem

Hastalara cerrahi tedavi olarak; total paratiroidektomi, total adenom eksizyonu, tiroid total lobektomi, bilateral total tiroidektomi, boyun explorasyonu, paratiroid dokusu ekimi uygulandı. Çıkarılmış olan bazı paratiroid lezyonlarından cerrahi işlem sırasında frozen kesit tanısı istendi. Bu şekilde çıkartılan lezyonların paratiroid dokusu olup olmadıkları ile ilgili histopatolojik olarak doğrulama yapıldı ve tanıya gidilmesi sağlandı.

3.4.İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Kategorik veriler (cinsiyet, ek hastalık, ameliyat türü gibi) frekans ve yüzde olarak; Ca^{++} , P, PTH gibi sürekli ölçümler ise ortalama (ve gerekli yerlerde minimum - maksimum) olarak verildi.

Gruplararasıdaki sürekli ölçümler t-testi ile karşılaştırıldı. Cerrahi işlem öncesi ve sonrası gibi bağımlı ölçümlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Ameliyat Öncesi Bulgular

Bu çalışmaya katılan 200 hastanın 33'ünün (%16,5) erkek, 167'sinin (%83,5) kadın olduğu gözlenmiştir. Ortalama yaşın 51,76 yıl, en genç hastanın 18, en yaşlı hastanın 93 yaşında olduğu görülmüştür. Hastaların 108 (%54)'ünün şehirde yaşamakta olduğu belirlenmiştir. Ameliyat edilen hastaların 177 (88,5)'sinden 145'inin (%81,9) Endokrinoloji, 19 (10,7)'unun Nefroloji polikliniğine olmak üzere, şikâyetleri nedeniyle daha öncesinde hekime başvurdıkları görülmüştür. Hastaların ancak 19 (%9,5)'unun ameliyat öncesi medikal tedavi aldığı tespit edilmiştir. En sık kullanılan tedavinin 9 (%47,7) ile bifosfonat olduğu görülmüştür. Şikâyet ile başvuru arası sürenin ortalama $2,7 \pm 7,2$ ay olduğu ve hastaların 121 (%60,5)'inde şikâyet ile başvuru arası sürenin 1 ile 6 ay arası olduğu bulunmuştur. Benzer şekilde şikâyetler ile cerrahi girişim arasındaki sürenin $8,9 \pm 11,9$ ay olduğu ve hastaların çoğunda (112; %56,0) bu sürenin 1 ile 6 ay arasında olduğu görülmüştür. Çalışmaya katılan hastaların 17 (%8,5)'sinde beden kitle indeksinin (BKİ) $30,6 \pm 6,2$ olduğu tespit edilmiştir. Hastaların demografik verileri Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11. Hastaların demografik özellikleri ve tedavi öyküsü

Özellik	n (%)
Cinsiyet	
Kadın	167 (83,5)
Erkek	33 (16,5)
Ek hastalık	
Yok	101 (50,5)
Var	99 (49,5)
Yaşadığı yer	
Kırsal	92 (46,0)
Şehir	108 (54,0)
Aile öyküsü	
Yok	200 (100)
Var	0 (0)
Ameliyat öncesi diğer poliklinik başvurusu	
Yok	23 (11,5)
Var	177 (88,5)
Başvurduğu klinik	
Endokrinoloji	145 (81,9)
FTR	7 (4,0)
Endokrin+FTR	1 (0,6)
Gastroenteroloji	2 (1,1)
Nefroloji	19 (10,7)
Ortopedi	3 (1,7)
Medikal tedavi alımı	
Yok	181 (90,5)
Var	19 (9,5)
Kullandığı ilaçlar	
Bifosfanat	9 (47,7)
Zoledronik asit	7 (36,8)
Mimpara	2 (10,5)
Sinekalset	1 (5,3)
Şikayet ile başvuru arası süre (ay)	
1 aydan kısa	71 (35,5)
1-6 ay arası	121 (60,5)
6 aydan fazla	8 (4,0)
Şikayet ile ameliyat arası süre (ay)	
1 aydan kısa	18 (9,0)
1-6 ay arası	112 (56,0)
6-12 ay arası	31 (15,5)
12 aydan fazla	39 (19,5)

Paratiroid hastalığı ile başvuran hastaların 99 (%49,5)'unda ek hastalık saptanmıştır. Hipertansiyon 60 hastada (%30), Diabetes Mellitus 22 (%11) hastada, kronik böbrek yetmezliği 19 (%9,5) ve nefrolitiazis 9 (%4,5) hastada tespit edilmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Ek hastalıkların dağılımı

Ek hastalık	Sayı
Akciğer ca	1
Bronşektazi	1
Dm	6
Dm + astım	1
Dm +ht	1
Dm +tiroid (papiller) caopere	1
Dm+ ht +kah +ra	1
Epilepsi	1
Hbsag +	2
Hbsag + nefrolitiazis	1
Ht	33
Ht + 5 ay önce hemorajik svo + hbsag +	1
Ht + dm	5
Ht + dm + bypass +	1
Ht + dm + ektopikcushing	1
Ht + dm + hbsag +	1
Ht + dm+ astım + kah +	1
Ht + kby	1
Ht + nefrolitiazis + astım	1
Ht +geçirilmiş svo	1
Ht +kby	1
Ht +opere meme ca	1
Ht +parkinson hastalığı	1
Ht+ hbsag +	1
Ht+ dm	1
Ht+dm	2
Ht+kolon kanseri	1
Kah	1
Kah +ht	1
Kbh	2
Kbh + ht	1
Kbh+ nefrolitiazis	1
Kby	10
Kby+ht	3
Koah	1
Men 2a	1
Nefrolithiazis	5
Nefrolitiazis+opere aort anevrizması	1
Operemerkel hücreli karsinom	1
Parkinson	1
Total	99

4.1.1. Ameliyat Öncesi Laboratuar Değerleri

Preoperatif dönemde hastaların PTH ve serum kalsiyum değerlerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Ortalama serum PTH değeri 452,4pg/ml (Normal değer: 15-65 pg/ml), serum kalsiyum değeri ise 11,3±1,2mg/dL (Normal değer: 8,4- 9,7mg/dL) olarak tespit edilmiştir. Diğer taraftan serum fosfor değerleri düşük (2,6±0,8 mg/dL)

(Normal değer: 2,7-4,5 mg/dL) bulunmuştur. Yapılan tam kan tetkikinin 53 (%26,5) hastada anormal olduğu ve hastaların 21 (%39,6)'inde hem hemoglobin hem hemokrit anormal değerlerde olduğu görülmüştür (Tablo 13).

Tablo 13. Tam kan sonuçlarına göre dağılım sıklığı

Tam kan tetkiki	
Normal	147 (73,5)
Anormal	53 (26,5)
Tam kanda anormal parametreler	
Hgb	5 (9,4)
Hct	15 (28,3)
Hgb+Hct	21 (39,6)
Plt	1 (1,9)
Wbc	11 (20,8)

4.1.2. Radyoloji ve Nükleer Tıp çalışmaları

Hastaların 170 (%85)'ine USG yapılmıştır. USG ile 83 (%51,2) hastada sağ lobda patoloji saptanmıştır. USG ile 135 (%80,4) hastada adenom tespit edilmiştir. Hastaların 15 (%7,5)'ine BT çekimi yapıp ve 3 (%20)'inde adenom, 2 (%13,3)'sinde adenom/karsinom ile uyumlu görüntü tespit edilmiştir. Hastaların 150 (75,0)'sine sintigrafi yapılmış ve 129 (%86)'nda patoloji belirlenmiştir. Sintigrafi ile hastaların 69 (%53,5)'unda patolojinin lokalizasyonu olarak sağ lob tespit edilmiştir. Sintigrafi ile 66 (%51,2) hastaya adenom, 49 (%38) hastaya adenom ve hiperplazi tanısı konulmuştur. Hastaların 123 (%61,5)'nde kemik dansitometri (DEXA) ile kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılmış ve hastaların 44 (%35,8)'ünde osteopeni, 49 (%39,8)'nda osteoporoz tespit edilmiştir. Radyoloji ve nükleer tıp çalışmaları Tablo 14'te özetlenmiştir. USG ve sintigrafi sonuçlarına göre lezyonların lokalizasyonları Tablo 15 ve Tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 14. Radyoloji ve nükleer tıp tetkikleri

	Sayı (%)
Ultrasonografi sonucu	
Yok	30 (15,0)
Var	170 (85,0)
USG-Hangi lob?	
Sağ	83 (51,2)
Sol	65 (40,1)
Bilateral	14 (8,6)
Preop Kalemle işaretleme	
Yok	143 (85,1)
Var	25 (14,9)
USG görünümü	
Normal	5 (3,0)
LAP	3 (1,8)
Nodül	14 (8,3)
Paratiroid adenomu	135 (80,4)
Paratiroidadenomu+nodül	4 (2,4)
Paratiroidhiperplazisi	2 (1,2)
Paratiroid patolojisi	4 (2,4)
Tiroid dokusu izlenmedi	1 (0,6)
Tomografi	
Yok	185 (92,5)
Var	15 (7,5)
Tomografi görünümü	
Normal	4 (26,7)
LAP	1 (6,7)
Tiroidnodülü	5 (33,3)
Paratiroid adenomu	3 (20,0)
Adenom/CA	2 (13,3)
Sintigrafi	
Yok	50 (25,0)
Var	150 (75,0)
Sintigrafide patoloji	
Yok	21 (14,0)
Var	129 (86,0)
Sintigrafide patolojinin lobu	
Sağ	69 (53,5)
Sol	55 (42,6)
Orta	5 (3,9)
Sintigrafide konulan tanı	
P. adenomu	66 (51,2)
P. adenomu+hiperplazi	49 (38,0)
P. hiperplazisi	9 (7,0)
P. patolojisi	5 (3,9)
Dexa yapıldı mı?	
Hayır	77 (38,5)
Evet	123 (61,5)
Dexa sonucu	
Normal	30 (24,4)
Osteopeni	44 (35,8)
Osteoporoz	49 (39,8)

Tablo 15. Lezyonun yerleşim yeri (USG sonucuna göre)

USG sonucu	Lob n(%)		
Bölge	Sağ	Sol	Bilateral
Anterior	2 (2,4)	0 (0)	0 (0)
İnferior	57 (68,7)	41 (63,1)	5 (35,7)
Orta	4 (4,8)	3 (4,6)	0 (0)
Posterior	14 (16,9)	7 (10,8)	2 (14,3)
Superior	6 (7,2)	7 (10,8)	0 (0)
Lateral	0 (0)	1 (1,5)	0 (0)
Birden fazla bölge	0 (0)	6 (9,2)	7 (50,0)
Toplam	83	65	14

Tablo 16. Lezyonun yerleşim yeri (Sintigrafi sonucuna göre)

Sintigrafi sonucu	Lob n(%)		
Bölge	Sağ	Sol	Orta
Anterior	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)
İnferior	59 (85,5)	45 (81,8)	4 (80,0)
Orta	4 (5,8)	1 (1,8)	1 (20,0)
Superior	5 (7,2)	9 (16,4)	0 (0)
Toplam	69	55	5

4.2. Ameliyat Bulguları ve Cerrahi Prosedür

Hastaların ameliyat öncesi fiziki sağlık durumlarına göre değerlendirilmesinde yararlanılan ASA (American Society of Anesthesiologists) sınıflandırmasına göre 123 (%61,5)'nün ASA 2 sınıfında oldukları görülmüştür. Uygulanan ameliyat türü Tablo17'de verilmiştir.

Ek tiroid hastalığı bulunmayan 128 (%64) hastaya unilateral cerrahi yaklaşım ve lokal eksplorasyon ile sadece paratiroid adenom eksizyonu uygulanmıştır. Ek tiroid hastalığı olan 45 (%22,5) hastanın 41'ine bilateral total tiroidektomi, 4'üne sol total tamamlayıcı tiroidektomi uygulanmıştır.

Tablo 17.Hastaların operatif verilere göre dağılımı

	Sayı (%)
ASA	
1	14 (7,0)
2	123 (61,5)
3	59 (29,5)
4	4 (2,0)
Ameliyat türü	
BTT+Sağ P adenom eksizyonu	1 (0,5)
BTT+Sol Lob İnf. Adenomeksizyonu	1 (0,5)
P. adenom eksizyonu +Boyun Exp.	2 (1,0)
P. adenom eksizyonu +Sağ lobektomi+BoyunExp.	1 (0,5)
P.adenom eksizyonu	128 (64,0)
Bilateral P. adenom eksizyonu	1 (0,5)
P. adenom eksizyonu +BTT	37 (18,5)
P. adenom eksizyonu +Sağ lobektomi	7 (3,5)
P. adenom eksizyonu +Sol lobektomi	9 (4,5)
P. adenom eksizyonu +TTT	4 (2,0)
P. adenom eksizyonu +Sağ totale yakın lobektomi	1 (0,5)
Sağ üst ve alt P. adenom eksizyonu	1 (0,5)
Subtotalparatiroidektomi	5 (2,5)
Subtotalparatiroidektomi+BTT	2 (1,0)
Anestezi türü	
EGA	123 (61,5)
LMA	14 (7,0)
Lokal+Sedoanajezi	63 (31,5)

4.3. Preoperatif Görüntüleme Yöntemleri ve Operasyon Bulgularının Karşılaştırılması

Patolojik tanının ameliyat öncesi USG bulguları ile 129 (%75,6) hastada, sintigrafi ile 110 (% 73,3) hastada uyumlu olduğu saptanmıştır. Uyum oranları Tablo 18’de özetlenmiştir.

Tablo 18. Görüntüleme yöntemleri ile ameliyat bulguları arasındaki uyum oranları

	Uyumlu, (%)	Uyumsuz, (%)
Ameliyat bulgusu – USG	129/170 (%75,9)	41/170 (%24,1)
Ameliyat bulgusu – Sintigrafi	110/150 (%73,3)	40/150 (%36,7)

4.4. Ameliyat Sonrası Bulgular

4.4.1 Laboratuvar Bulguları

PTH'nın ortalama preoperatif değeri 452,4pg/ml iken, intraoperatif değeri 69,2pg/ml, ameliyattan sonra 1. günde 62,45pg/ml, 1. ay sonunda 144,48pg/ml olarak hesaplanmıştır. Serum Ca^{++} değeri preoperatif dönemde 11,36 mg/dL iken 1. ay sonunda 9,17mg/dL olarak hesaplanmıştır. Serum P değeri preoperatif dönemde 2,68 mg/dL iken 1. ay sonunda 3,40mg/dL olduğu bulunmuştur. Preoperatif PTH değeri ile intraoperatif, 1. gün ve 1. ay sonundaki değerler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Preoperatif serum kalsiyum değerindeki 1. gün ve 1. ay sonundaki düşmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). Ameliyat sonrası dönemde bakılan serum P değerlerindeki artış değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Sonuçlar Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19. Ameliyat sonrası bakılan ortalama değerler

	Preop ortalama (min-max)	Postoperatif 1. gün ortalama (min-max)	Postoperatif 1. ay ortalama (min-max)	p
PTH (N:15-65 pg/ml)	452,40 (68-2519)	62,45 (1,86-1308)	144,48 (5,40-1959)	P ₁₋₂ <0.001 P ₁₋₃ <0.001
Ca ⁺⁺ (N: 8,4-9,7 mg/dL)	11,36 (8-18)	9,07 (5,60-11,50)	9,17 (5,70-12,50)	P ₁₋₂ <0.001 P ₁₋₃ <0.001
P (N:2,7-4,5 mg/dL)	2,68 (1,20-8,20)	3,01 (1,10-9,20)	3,40 (1,50-6,60)	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0.001

4.4.2. Patoloji Bulguları

Hastaların 182 (%91)'sinde patolojik tanı paratiroid adenomu olarak bildirilmiştir (Tablo 20).

Tablo 20. Patoloji sonuçları

Patolojik Tanı	Sayı (%)
Paratiroid adenomu	182 (91,0)
Paratiroiddokusu	9 (4,5)
Paratiroid hiperplazisi	8 (4,0)
Reaktif lenf nodu	1 (0,5)
Toplam	200 (100)

4.4.3. Komplikasyonlar

Ameliyat sonrası dönemde 9 (% 4,5) hastada komplikasyon görülmüştür. Hiçbir hastada yara yeri enfeksiyonu ve rekürren sinir yaralanması görülmemiştir (Tablo 21).

Tablo 21. Ameliyat sonrası komplikasyonlar

Postoperatif komplikasyon varlığı	
Yok	191 (95,5)
Var	9 (4,5)
Postoperatif komplikasyon	
Aç kemik sendromu	4 (44,4)
Hematom	2 (22,2)
Hipokalsemiye bağlı uyuşma	2 (22,2)
Nefes darlığı	1 (11,1)

Hastaların ameliyat sonrası hastanede kalış süresi ortalama 3,2 gün olup bu sürepostoperatif 1.günde hipokalsemi gelişmeyen hastalarda 3,17 gün, hipokalsemi gelişen hastalarda ise 3,72 gün olarak hesaplanmıştır. Hipokalsemi gelişen hastalarda ameliyat sonrası hastanede kalış süresinin en kısa 1 gün, en uzun 13 gün olduğu görülmüştür. Hipokalsemi gelişen ve gelişmeyen grup arasında hastanede yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 22).

Tablo 22.Postoperatif hipokalsemi ile yatış süresi arasındaki ilişki

	Hipokalsemi gelişen	Hipokalsemi gelişmeyen	P
	Ortalama (min-max)	Ortalama (min-max)	
Yatış süresi	3,72 gün (1-13)	3,17gün (1-8)	$p>0.05$

5. TARTIŞMA

Paratiroid bezi hastalıkları çoğunlukla serum kalsiyum anormallikleri ile karakterizedir. Ayaktan başvuran hastalarda hiperkalseminin sık nedeni primer hiperparatiroidi olup hastalar sıklıkla asemptomatiktir daha az sıklıkla kemik hastalığı, nefrolitiazis veya nöromusküler semptomları olabilir. Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda mineral ve kemik bozukluğu ile birlikte sekonder hiperparatiroidi gelişir ⁽¹¹¹⁾. Paratiroid adenomu primer paratiroidinin en sık ve en önemli nedeni olup diğer nedenler paratiroid hiperplazisi ve ender olarak karsinomdur ^(112,113).

Paratiroid hastalığı ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda bu hastalıkların kadınlarda erkeklere göre 3 kattan fazla görüldüğü belirtilmektedir ^(114,115). Pappachan ve arkadaşlarının ⁽¹¹⁶⁾ 6 yıllık süre ile takip ettikleri PHP olguları ile ilgili yapmış oldukları çalışmalarında hastalarının %79'unun kadın olduklarını tespit etmişlerdir. Karateke'nin ⁽¹¹⁷⁾ çalışmasında bu oran %75 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda kadın:erkek oranı yaklaşık olarak 4:1 olarak tespit edilmiş olup bu veri bildirilen global veriler ⁽¹¹⁸⁾ ile uyumludur. Ülkemizin farklı bölgelerdeki üniversite hastanelerinde PHPT nedeniyle opere edilen 1162 olguyu içeren bir çalışmada ⁽¹¹⁹⁾ olguların %82,4'ünün kadın, %17,6'sının erkek olduğu saptanmıştır. Bu oranlar çalışmamızda tespit edilen orana çok yakındır.

Batılı ülkelerde PHPT hastalarının yaş ortalaması (Amerika Birleşti Devletleri (ABD), 60–62 yıl; Almanya, 59 yıl; Danimarka, 65 yıl) Doğu ülkelere (Çin Halk Cumhuriyeti, 37 yıl; Hindistan, 38 yıl) göre daha yüksektir ⁽¹²⁰⁻¹²⁵⁾. Bu çalışmada tespit edilen yaş ortalaması 51,76 yıl olup Doğu ve Batı ülkelerindeki saptanan değerlere göre ara bir değerdir. Kırdak'ın ⁽¹¹⁹⁾ çalışmasında katılımcıların yaş ortalaması 52,4 yıl olarak tespit edilmiş olup bizim tespit ettiğimiz yaş ortalamasına çok yakındır. Bununla birlikte söz konusu çalışmada katılımcıların yaş ortalamaları bölgelere göre değerlendirildiğinde hastanemizin de bulunduğu Güney-Doğu Anadolu Bölgesindeki katılımcıların yaş ortalaması, Türkiye geneline ve Marmara, Ege ve Orta-Anadolu Bölgesindekilerin yaş ortalamalarına göre, daha düşük (46,8 yıl) olduğu görülmüştür. Bu farklılığın nedeni katılımcıların sosyo-epidemiolojik özelliklerinden kaynaklanabiliyor olabilir.

Bu çalışmaya katılan 17 (%8,5) hastanın obez olduğu görülmüştür. Obez bireyler D vitamini eksikliği ⁽¹²⁶⁾ açısından artmış risk altındadırlar, aynı zamanda PHPT'ye ⁽¹²⁷⁾ yatkındırlar. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz çalışmasında, kontrol grubu ile kıyaslanınca, PHPT hastalarının artmış vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkili oldukları saptanmıştır ⁽¹²⁸⁾. Her ne kadar obezite PHPT ile ilişkili olsa da, bu ilişkinin altında yatan mekanizma tam bilinmemektedir. Obezitenin PHPT gelişimine D vitamini eksikliği ve bunun sonucunda ortaya çıkan otonom stimülasyon ve paratiroid bezi veya bezlerinin büyümesi ile katkıda bulunması olasıdır. Alternatif olarak, PHPT'nin obezite gelişimine katkıda bulunduğu öne sürülmektedir ⁽¹²⁹⁾. Adam ve arkadaşlarının ⁽¹³⁰⁾ PHPT ve obezite ilişkisini değerlendirdikleri çalışmalarında obezitenin D vitamini durumundan bağımsız olarak tümör büyümesini etkilediğini saptamışlardır ve ileri derecede obez olan hastalarda paratiroid tümör ağırlığının daha fazla olduğu, pre- ve post-operatifPTH'nin daha yüksek olduğu ve semptom sıklığının daha fazla olduğunu saptamışlardır. Obezite aynı zamanda multiglandüler PHP ile ilişkilendirilmiştir ⁽¹³¹⁾. Bu çalışmaya katılan paratiroid hastalığı olan olgularda obez hastaların oranının neredeyse %10 olduğu gerçeği göz önünde bulundurulursa, hiperparatiroidinin daha şiddetli seyretmesinin önüne geçilmesi amacıyla bu hastaların zayıflama programına alınması önerilmektedir.

PHPT tanısı rutin tetkikler sırasında hiperkalseminin tespit edilmesi veya hastalığın ilerlemesi ile değişik semptomların ortaya çıkması sonucu konur ⁽¹³²⁾. PHPT erken mortalite ile ilişkilidir ve iskelet demineralizasyonu ve kırılmaları, hiperkalsüri ve böbrek taşı oluşumu, kardiyovasküler tutulum ve bilişsel işlev bozukluğu ile önemli ölçüde morbiditeye neden olur ^(118,133). Bu çalışmaya katılan paratiroid hastalığı olanlarda %30 oranında hipertansiyon ve %4,5 oranında nefrolitiazis görülmüştür. Çalışmamız ile uyumlu olacak şekilde, Kırdak ve arkadaşlarının ⁽¹¹⁹⁾ çalışmasında PHPT nedeniyle opere edilen hastalarda hipertansiyon oranının %35 olduğu tespit edilmiştir. Karateke ve arkadaşlarının ⁽¹¹⁷⁾ çalışmasında bu oran %26 ile bizim saptadığımız değere yakın bulunmuştur.

Pappachan ve arkadaşlarının ⁽¹¹⁶⁾ çalışmasında %19 oranında nefrolitiazis saptanmıştır. Son zamanlarda PHPT'li hastalar arasında nefrolitiazis prevalansı azalmıştır ⁽¹³⁴⁾. Suh ve arkadaşlarının ⁽¹³⁴⁾ PHPT'li hastalar ile ilgili yapmış oldukları

çalışmalarında tüm hastalar arasında asemptomatik nefrolitiazis oranı %7 olarak saptanmıştır. Günümüzde böbrek taşı prevalansının azalmasına ek olarak saptanan taşların boyutu da küçülmüştür ⁽¹³⁵⁾.

Kırdak ve arkadaşlarının ⁽¹¹⁹⁾ yapmış oldukları çalışmada PHPT nedeni ile opere edilen hastalarda nefrolitiazis oranının bölgelere göre değişiklik gösterdiği ve Akdeniz Bölgesinde, Ege, İç Anadolu ve Doğu ve Güneydoğu Anadolu'ya göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızda saptanan nefrolitiazis oranının konu ile ilgili yapılan çalışmalarda ^(116,119,134) bildirilen oranlara göre daha düşük olması çalışmamıza katılan tüm hastaların böbrek taşı açısından yeterli bir şekilde radyolojik incelemelerinin yapılmamış olması ile açıklanabilir.

Karateke ve arkadaşlarının ⁽¹¹⁷⁾ yaptığı çalışmada hiperparatiroidisi olan hastalarda şikâyetlerin başlaması ile tanı konulması arasında geçen sürenin 25,9 ay olduğu tespit edilmiştir. Flint ve ark. ⁽¹³⁶⁾ PHPT'li hastalarda semptomlarının ortaya çıkması ile tanı ve tedavi arasında geçen sürenin ortalama 2 yıl olduğunu belirlemişlerdir. Bu çalışmada şikâyetlerin ortaya çıkması ile cerrahi girişim arasındaki sürenin hastaların %65'inde 0-6 ay arasında olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte önemli bir orandaki hastada (%19,5) bu sürenin 12 aydan fazla olduğu görülmüştür. Hiperparatiroidi hastalığının ilerlemesi ile semptomların ortaya çıkma olasılığının da artması ^(118,133) durumu doğru zamanda yapılan girişimin önemini ortaya çıkarmaktadır. Bu durum hastalarda rutin tarama sırasında kalsiyum düzeyine bakılmasının önemini vurgulamaktadır.

Hiperparatiroidisi olan hastaların klinik özellikleri etnik, genetik ve sosyo-ekonomik durum, beslenme alışkanlıkları (örneğin süt tüketimi), iklim koşulları ve söz konusu bölgede yaşama süresi gibi birçok faktörün etkisi altındadır ⁽¹¹⁹⁾. Çalışmalar arasında saptanan klinik özellikler arasındaki farklılıklar bu faktörlere bağlı olabilir.

Paratiroid hastalıklarının tanısında anamnez ve fizik muayenenin yeri kısıtlıdır. Tanıda daha çok biyokimyasal parametreler (serum Ca^{++} , P, PTH) ve radyolojik görüntüleme yöntemlerinden (USG, ^{99m}Tc -sestaMiBi sintigrafisi, BT inceleme) yararlanılır ⁽¹³⁶⁾.

PHPT durumunda serum Ca^{++} düzeyleri genellikle artmıştır ⁽¹³⁷⁾. Bu çalışmada preoperatif PTH ortalama değeri 452pg/ml ve Ca^{++} ortalama değeri 11,36 mg/dL ile

yüksek olarak tespit edilmiştir. Kırdak ve arkadaşlarının ⁽¹¹⁹⁾ çalışmasında Türkiye geneli için hiperparatiroidi olgularında bu değerlerin karşılıklı olarak 220 pg/mL ve 11.2 mg/dL ile artmış olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte söz konusu çalışmada preoperatif PTH değerinin bölgelere göre farklılık gösterdiği ve en yüksek değer bu çalışmanın da yapılmış olduğu bölge olan Doğu ve Güney-Doğu Anadolu Bölgesinde görüldüğü (375 pg/ mL) bildirilmiştir. Kırdak ve arkadaşlarının ⁽¹¹⁹⁾ çalışmasında Güney-Doğu Anadolu Bölgesinde saptanan preoperatifCa⁺⁺ değeri (11.2mg/dL) saptadığımız değere yakın tespit edilmiştir. Çalışmamızda saptamış olduğumuz fosfor değeri (2,68 mg/dL) Kırdak ve arkadaşlarının ⁽¹¹⁹⁾ çalışmasına göre (Türkiye 2.4 mg/dL geneli, Güney-Doğu Anadolu Bölgesi, 2 mg/dL) yüksek saptanmıştır. Kırdak ve arkadaşlarının ⁽¹¹⁹⁾ çalışması ve bu çalışma arasındaki farklılığın nedeni olarak iki çalışmanın farklı zaman aralığında (2004-2008 vs 2013-2018) yapılmış olması, hastaların sosyo-epidemiolojik özelliklerinin farklı olmasından kaynaklandığı ileri sürülebilir.

Bu çalışmada postoperatif PTH ve kalsiyum değerinin anlamlı olarak preoperatif değerlere göre azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca postoperatif P değeri artışı tespit edilmiştir. Korukoğlu ve arkadaşları ⁽¹³⁸⁾, çalışmamızı destekler şekilde, preoperatif ve postoperatif PTH ve kalsiyum değeri arasında anlamlı fark tespit etmişlerdir. Bu hastaların biyokimyasal değerlerindeki değişiklikler tedavinin etkinliğini yansıtmaktadır.

Bu çalışmada 24 hastada intraoperatif PTH bakılmıştır ve %95,8'inde preoperatif PTH'a göre düşme olduğu tespit edilmiştir. Kesin sonuç veren preoperatif lokalizasyon çalışmalarının gelişmesi ve hızlı PTH testlerinin yaygın olarak kullanılmasıyla, bilateral boyun ekplorasyonuna benzer veya hatta daha büyük başarı oranları nedeniyle birçok merkezde intraoperatif PTH rehberliğinde yapılan paratiroidektomi PHPT ile ilgili tercih edilen cerrahi yaklaşım şeklini almıştır ^(91,139,140). Cerrahlar, hiperfonksiyonel paratiroid bezlerin tümünün tam eksizyonunu doğrulamak için intraoperatif PTH kullanmaktadırlar. İntraoperatif PTH aynı zamanda cerrahi ameliyat sırasında anormal paratiroid dokusunun eksik bir şekilde çıkartıldığı konusunda uyarır, böylece daha ileri boyun eksplorasyonu gerekliliğine işaret etmektedir ⁽¹³⁹⁻¹⁴¹⁾.

Paratiroid adenomuna bağılı hiperparatiroididen, müphem karın ağrısı, nöromüsküler güçsüzlük, kemik hastalığı veya tekrarlayan nefrolitiazis gibi klinik özelliklere dayanarak şüphelenmekte ve hiperkalsemi ve artmış PTH seviyelerinden oluşan biyokimyasal parametrelerinde bozukluk ile teşhis edilmektedir ^(142,143). Bu iyi huylu tümörler boyun USG ve paratiroid sintigrafisi kullanılarak non-invaziv yöntemlerle lokalize edilir ⁽¹⁴³⁾.

Ultrasonografik değerlendirmenin ucuz ve hızlı olması, gerçek zamanlı anatomik bilgi sağlaması ve radyasyon riski taşımaması nedeniyle, genellikle ilk inceleme olarak önerilmektedir. Paratiroid adenomu tespit etmesinde duyarlılığı % 65-85 arasında iken, tiroid nodülü varlığında bu oran daha düşüktür ^(144,145). USG 1000 mg'dan daha ağır olan adenomların% 95'inin lokalizasyonunu kesin olarak tespit edebilmektedir. Bununla birlikte USG ile yeri tespit edilemeyen servikal adenomlar 200 mg'dan daha az ağırlıklıdır ve trakeanın arkasında veya daha altta klaviküler kemiğin arkasında bulunmaktadır. Soliter düşük ekojeniteli foliküler tiroid adenomlar veya nadir görülen tiroid kistler hiperparatiroidide tanısal problem oluşturabilirler ⁽¹⁴⁶⁾.

Çoğu zaman tiroid patolojisi iyi bir şekilde görüntülenebilir ve büyümüş paratiroid bezlerden ayırt edilebilir. Bununla birlikte, USG, 200 mg'den küçük olan adenomları %50'den daha düşük bir oranda tespit edebilmektedir. Ayrıca USG ile yapılan lokalizasyon çalışmaları için en sınırlayıcı faktör sonucun uygulayıcının becerisine aşırı bağımlı olmasıdır ⁽¹⁴⁷⁾.

Radyonüklid sintigrafi, normal ve ektopik bölgelerdeki paratiroid adenomların ⁽⁸⁾ ve daha önce opere edilen hastalarda ⁽¹⁴⁸⁾ paratiroid adenomların lokalizasyonunun tespitinde yüksek hassasiyet ve özgüllük sergiler. Paratiroid patolojilerin tespitinde duyarlılığının %75-80 arasında değiştiği bildirilmekle birlikte ⁽¹⁴⁹⁾ multiglandüler bez tutulumunda bu oran %60-66'ya düşmektedir ⁽¹⁵⁰⁾.

Hücresinin metabolik aktivitesindeki farklılığa dayanan nükleer tıp görüntüleme yöntemi, sadece anatomik lokalizasyonu gösteren diğer görüntüleme tekniklerinden daha yararlı bilgiler sunmaktadır ⁽¹⁵¹⁾.

Sükan ve arkadaşlarının ⁽¹⁵¹⁾ hiperparatiroidinin preoperatif değerlendirilmesinde sintigrafi ve USG'nin etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında PHP için sintigrafinin duyarlılığını %70, USG'nin duyarlılığını %60 olarak

saptamışlardır. Sekonder HPT için bu oranlar her iki görüntüleme tekniği için %60 saptanmıştır⁽¹⁵¹⁾.

Bu çalışmada paratiroid ameliyatı öncesinde hastalar USG ve sintigrafi ile görüntülenmiştir. USG'nin %75,9, sintigrafinin %73,3 oranında ameliyat sonuçları ile uyumlu olduğu görülmüştür. Çalışmamızı destekler şekilde, PHPT'li olgularda USG ile tespit edilen bulguyu ameliyat bulgusu ile karşılaştırdıkları çalışmalarında Solarzano ve ark.⁽¹⁵²⁾ % 77 oranında doğruluk saptamışlardır.

Çaycı ve arkadaşlarının⁽¹⁵³⁾ paratiroid ameliyatı yapılan hastalarda gerçekleştirdikleri çalışmalarında adenomlarının saptanmasında USG %95, sintigrafi %100 başarılı bulunmuştur.

Daha önce opere edilmeyen hiperparatiroidili hastalarda BT ile elde edilen genel başarı oranı %75'tir. İnce kesit kullanımı, dinamik kontrastlı gelişmiş taramalar paratiroid adenomun lokalizasyonunu tespit etme şansını artırmaktadır. BT altservikal adenomların tespitinde genellikle başarılıdır, ancak mediastinal adenomların sadece %50'si tespit edilebilir⁽¹⁴⁶⁾.

Paratiroid bezlerin uzun embriyolojik göçü nedeniyle farenksten mediastene kadar değişebilen lokalizasyonlarda bulunabilirler. Ancak adenomlar sıklıkla alt paratiroid bezinden köken alır⁽⁴⁶⁾. Bu çalışmada en sık rastlanan paratiroid patolojisi adenom olup USG sonucuna göre lezyonun en sık yerleşim yeri inferior bölgesi (%63,6), sintigrafi sonucuna göre de inferior bölgesi (%83,7) olduğu görülmüştür.

Korukluoğlu ve arkadaşlarının⁽¹³⁸⁾ PHPT hastaları ile yapmış oldukları çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde, hastaların %92,6'sında PTH adenomu tespit etmişler ve paratiroid karsinomuna rastlamamışlardır.

PHPT'nin klinik profili son birkaç on yılda belirgin bir şekilde değişmiştir. Önceden hastalığın spesifik belirtileri ve semptomları iskelet bozuklukları (osteitisfibrosasistika, kemik kistleri ve uzun kemiklerin kahverengi tümörleri), nefrolitiazis ve nefrokalsinozun yanı sıra hiperkalseminin nöromüsküler semptomlarını içermekteydi. Günümüzde bu semptomlar çoğu hastada artık belirgin değildir. Bu nedenle PHPT tanısı için çoğu ülkede tarama testi olarak serum kalsiyum düzeyi bakılmaktadır⁽¹⁵⁴⁾. Bununla birlikte, iskelet tutulumu ve kemik hasarı DEXA kullanılarak gösterilebilir⁽¹⁵⁵⁾.

Aşırı PTH salgılanması endokortikal rezorpsiyon nedeniyle kemik turn-overını artırır ⁽¹⁵⁶⁾. Sonuç olarak meydana gelen yüksek kemik turn-overı kemik mineral yoğunluğunda azalmaya yol açar ⁽¹⁵⁵⁾. Asemptomatik PHPT'de osteoporoz tanısı, hastalığın daha kesin klinik değerlendirilmesine katkıda bulunmasının yanı sıra, ameliyat endikasyon kriterlere dahil olması nedeniyle tedavi kararı üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir ⁽⁶⁰⁾.

Çalışmamızda DEXA hastaların yaklaşık %60'ına uygulanmış olup bu hastaların %35,8'inde osteopeni ve %39,8'inde osteoporoz saptanmıştır. Pappachan ve arkadaşlarının ⁽¹¹⁶⁾ yapmış oldukları çalışmalarında DEXA hastaların yaklaşık %80'ine uygulanmış ve osteoporoz çalışmamıza benzer oranda(%37), osteopeni ise daha düşük oranda (%13) görülmüştür. Cipriani ve arkadaşlarının ⁽¹⁵⁷⁾ yapmış oldukları çalışmalarında DEXA tüm hastalara uygulanmış ve %62,9'unda osteoporoz saptanmıştır. Çalışmalar arasındaki fark hastaların demografik verilerine ve araştırma popülasyonu arasında DEXA çekimi yapılan orandan kaynaklanabiliyor olabilir.

Hiperparatiroidi tedavisinin amacı hastayı normokalsemik durumuna geri getirmek, semptomları hafifletmek ve hastalığın komplikasyonlarını önlemek veya var olan komplikasyonları tedavi etmektir ⁽⁶⁾.

Semptomatik PHPT'nin ve medikal tedaviye yanıtız sekonder hiperparatiroidinin tedavisi cerrahidir ⁽¹⁵⁸⁾.Günümüzde yaşına bakılmaksızın asemptomatik hastalardahil PHPT tanısı konulan tüm hastalara cerrahi önerilmektedir ^(159,160). Gerçekten de, birçok çalışmada artmış erken ölüm riski, hipertansiyon, miyokardiyal hipertrofi, özellikle yaşlı kadınlarda kemik kaybı gibi hiperparatiroidinin olumsuz etkileri gösterilmiştir ⁽¹⁶¹⁾.

Semptomatik hastalarda paratiroidektomi sonrası biyokimyasal değerler normal sınırlara çekilir ve kemik yoğunluğu artar ⁽¹⁶²⁾. Cerrahi işlemler hala tartışmalıdır. Sternotomi veya torakotomi, bazı mediastinal yerleşimli ektopik paratiroid adenomları için ilk klasik yaklaşımlardır ⁽¹⁶³⁾.

Daha önceki dönemlerde dört paratiroid bezinin tümünü ortaya çıkarmadan ve görsel olarak kontrol etmeden birden fazla bezin anormal olup olmadığını belirlemek için başka bir yöntemin olmaması nedeniyle PHPT'nin cerrahi tedavisi esnasında bilateral boyun eksplorasyonu gerekliydi. Bununla birlikte, bu yaklaşım, biyokimyasal analiz yerine paratiroid bezlerinin klinik değerlendirmesine

dayanmaktaydı ve kozmetik olarak daha kötü sonuçlarla ilişkili olup hipokalsemi, kalıcı hipoparatiroidi ve rekürren laringeal sinir yaralanması gibi yüksek komplikasyon riski ile ilişkiliydi ^(164,165).

Paratiroid adenomu varlığında, tedavide altın standart hiperfonksiyonel dokunun cerrahi rezeksiyonudur ⁽¹⁶⁶⁾. Adenomun geleneksel kesin tedavisi bilateral boyun eksplorasyonu olsa da, radyoaktif madde rehberliğinde veya endoskopik yaklaşım ile birlikte veya bu yaklaşımlar olmadan mini kesi ve lokalize eksizyon gibi tek taraflı boyun eksplorasyonu dahil olmak üzere daha az invaziv girişimler, cerrahlar tarafından giderek daha fazla kullanılmaktadır ⁽¹⁶⁷⁾. Minimal invaziv cerrahi tekniği ile lokal anestezi yapılarak ayaktan paratiroid cerrahisi uygulanmasının önü açılmıştır ⁽¹⁶⁸⁾.

Ülkemizde paratiroid adenomların tedavisi ile ilgili çok değişik yaklaşımlar vardır. Dört paratiroidi görüp adenomun rezeksiyonu amacıyla bilateral boyun eksplorasyonu yöntemini tercih eden cerrahlar olduğu gibi, tiroid ve paratiroid operasyonlarında tercih edilmesi gereken yöntemin mutlaka bilateral boyun eksplorasyonu olmalıdır şeklindeki görüşü savunanlar da vardır ^(169,170). Bunun yanı sıra eşlik eden tiroid patolojilerinin sıklığı, minimal invaziv girişim uygulanmasını olanaksızlaştırdığı da bildirilmiştir ⁽¹⁷¹⁾. Ülkemizden bildirilen çalışmaların çoğunda genel anestezi ile bilateral boyun eksplorasyonu yapılmıştır. Çok daha az sayıda çalışmada servikal blokajla minimal invaziv paratiroidektomi ve genel anestezi ile minimal invaziv paratiroidektomi uygulamaları bildirilmiştir ⁽¹⁷²⁻¹⁷⁴⁾. Bu çalışmada hastaların çoğunda minimal invaziv cerrahi ile paratiroid adenomu eksizyonu uygulanmıştır ve tercih edilen anestezi şeklinin genel anestezi olduğu görülmüştür.

Preoperatif görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler hedeflenen minimal invaziv paratiroidektomi yöntemini mümkün kılarken, hızlı intraoperatif PTH testinin geliştirilmesi cerrahların girişimi sonlandırmadan önce intraoperatif olarak bir tedaviyi biyokimyasal olarak doğrulamalarına olanak sağlamıştır ⁽¹⁷⁵⁾. Çalışmamızda 24 hastaya intraoperatif PTH uygulanmış olup preoperatif PTH'ya göre düşme olduğu görülmüştür.

Walsh ve arkadaşları ⁽¹⁷⁵⁾ preoperatif görüntüleme ile yönlendirilen minimal invaziv cerrahi ile birlikte hiperfonksiyonel dokuların alındığını doğrulayan

intraoperatif PTH'in kullanılması, dört paratiroid bez diseksiyonu ile bilateral boyun eksplorasyonuna eşdeğer bir sağaltım oranı ile sonuçlandığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmanın sonucunda sporadik PHPT'li ve en az bir preoperatif lokalizasyon çalışması yapılmış olan hastalara, deneyimli bir cerrah tarafından hızlı intraoperatif PTH testinin kullanımı ile birlikte minimal invaziv paratiroidektomi yapılmasını önermekteyiz. Minimal invaziv paratiroidektominin konvansiyonel bilateral boyun eksplorasyonuna göre sağladığı faydalara rağmen, çoklu endokrin neoplazi, renal hiperparatiroidi veya lityum kaynaklı hiperparatiroidi gibi birden multiglandüler PTH bezi hastalığı ile ilişkili olan hastalarda ve görüntüleme çalışmaları sonucunda tam lokalizasyonun tespit edilemediği hastalarda konvansiyonel tedavi hala uygulanması gereken seçenektir ⁽¹⁷⁵⁾.

Literatürde PHPT hastalarına eşlik eden tiroid patolojilerinin sıklığı farklı yazarlar tarafından %18-84 oranlarında bildirilmiştir ⁽¹⁷⁶⁾. Bu çalışmada paratiroid hastalığı nedeniyle opere edilen hastaların %22,5'ine eş zamanlı tiroidektomi uygulanmıştır. Kırdak ve arkadaşları ⁽¹¹⁹⁾ PHPT nedeniyle opere edilen hastaların %36'sına değişik nedenlerle eş zamanlı tiroidektomi uygulandığını ve bu oranın ülkemizdeki bölgelere göre değişiklik göstermediğini bildirmişlerdir. Kırdak ve arkadaşları ⁽¹¹⁹⁾'nın saptadığı oran bizim çalışmada bulduğumuz değerden daha yüksektir.

Bu çalışmada %4,5 olarak saptanan komplikasyon oranı oldukça düşüktür. Pappachan ve ark. ⁽¹¹⁶⁾ bu oranı %9 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada paratiroid hastalığı nedeniyle ameliyat edilen hastaların %2'sinde aç kemik sendromu görülmüştür. Bu oran literatürdeki bildirilere göre oldukça düşüktür. Birkaç geniş çaplı olgu serilerinde PHPT nedeniyle paratiroidektomi uygulanan hastaların yaklaşık %13'ünde postoperatif dönemde aç kemik sendromu geliştiği bildirilmiştir. Aç kemik sendromu hiperparatiroidi nedeniyle paratiroidektomi uygulanmış hastalarda uzamış hipokalsemi, ardından normalveya yüksek PTH seviyelerinin gözlenmesi olarak tanımlanır ⁽¹⁷⁷⁾. Witteveen ve ark. ⁽¹⁷⁸⁾, çalışmamızı destekleyecek şekilde, son 20 yılda aç kemik sendromu prevalansının azaldığını ileri sürmüşlerdir.

Hiperparatiroidiye yönelik uygulanan cerrahi tedavi durumunda, hipokalsemi sık görülen bir postoperatif komplikasyondur. Hipokalsemiye bağlı en sık rastlanan bulgular parestezi, kramplar ve/veya tetanik ile klinik nöromusküler eksitabiledir.

Daha ileri bir aşamada, bilinç bulanıklığı, nöbet geçirme ve laringospazm veya bronkospazm gözlenir ⁽¹⁷⁹⁾.

Bu çalışmada 2 (%1) hastada hipokalsemiye bağlı parestezi görülmüştür. Dirican ve arkadaşlarının ⁽¹⁸⁰⁾ paratiroid adenomu nedeniyle opere edilen hastalar ile yapmış oldukları çalışmada postoperatif komplikasyon olarak bir (%1,6) hastada geçici hipokalsemi, dört (%11) hastada ise postoperatif Ca^{++} ve PTH düzeylerinde düşüş olmadığı saptanmıştır. Söz konusu çalışmada ⁽¹⁸⁰⁾ paratiroid cerrahisi sonrasında hastanede kalış süresi $3,4 \pm 1,6$ gün olarak tespit edilmiştir. Bu süre bizim çalışmada postoperatif hastanede kalış süresine ($3,2 \pm 1,7$) çok yakın bir değerdir. Bununla birlikte postoperatif hipokalseminin hastanede kalış süresine etkisi değerlendirildiğinde, istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamamakla birlikte, postoperatif hipokalsemi gelişen grupta hastanede kalış süresinin daha uzun olduğu görülmüştür. Bu durum cerrahın postoperatif hipokalsemi gelişme riskine karşı dikkatli olması gerektiğini vurgulamaktadır.

Paratiroid cerrahisinin başarı olma oranı hastanenin alt yapısının yeterliliğinden, endokrinolog, radyolog, nükleer tıp uzmanı, nefrolog, patolog ve endokrin cerrahi konusunda deneyimli cerrahtan oluşan ekibin var olup olmamasından etkilenmektedir. Paratiroid hastalıklarının tanı ve tedavisinde multidisipliner yaklaşımın önemi büyüktür ve endokrin cerrahinin, endokrinolog ve nükleer tıp doktorları ile işbirliği tanı ve tedavi oranını artırır ⁽¹⁵³⁾.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Çalışmaya 33 (%16,5) erkek, 167 (%83,5) kadın olmak üzere toplam 200 hasta katılmıştır
2. Ortalama yaşın 51,76 yıl, en genç hastanın 18, en yaşlı hastanın 93 yaşında olduğu görülmüştür.
3. Hastaların 108 (%54)'inin şehirde yaşamakta olduğu belirlenmiştir.
4. Ameliyat edilen hastaların 177 (88,5)'sinden 145'inin (%81,9) Endokrinoloji, 19 (10,7)'unun Nefroloji polikliniğine olmak üzere, şikâyetleri nedeniyle daha öncesinde hekime başvurmuştur.
5. 19 (%9,5) hasta ameliyat öncesi medikal tedavi almıştır. En sık kullanılan tedavinin 9 (%47,7) ile bifosfonat olduğu görülmüştür.
6. Şikâyet ile başvuru arası sürenin ortalama $2,7 \pm 7,2$ ay olduğu ve hastaların 121 (%60,5)'nde şikâyet ile başvuru arası sürenin 1 ile 6 ay arası olduğu bulunmuştur. Şikâyetler ile cerrahi girişim arasındaki sürenin $8,9 \pm 11,9$ ay olduğu ve hastaların çoğunda (112; %56,0) bu sürenin 1 ile 6 ay arasında olduğu görülmüştür.
7. Çalışmaya katılan hastaların 17 (%8,5)'sinde beden kitle indeksinin (BKİ) $30,6 \pm 6,2$ olduğu tespit edilmiştir.
8. Paratiroid hastalığı ile başvuran hastaların 99 (%49,5)'unda ek hastalık saptanmıştır. Hipertansiyon 60 hastada (%30), Diabetes Mellitus 22 (%11) hastada, kronik böbrek yetmezliği 19 (%9,5) ve nefrolitiyazis 9 (%4,5) hastada tespit edilmiştir.
9. Preoperatif dönemde hastaların PTH ve serum kalsiyum değerlerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Ortalama serum PTH değeri 452,4 pg/ml (Normal değer: 15-65 pg/ml), serum kalsiyum değeri $11,3 \pm 1,2$ mg/dL (Normal değer: 8,4- 9,7 mg/dL) olarak tespit edilmiştir. Serum fosfor değerleri düşük ($2,6 \pm 0,8$ mg/dL) (Normal değer: 2,7-4,5 mg/dL) bulunmuştur. Yapılan tam kan tetkikinin 53 (%26,5) hastada anormal olduğu ve hastaların 21 (%39,6)'inde hem hemoglobin hem hemokrit anormal değerlerde olduğu görülmüştür.

10. Hastaların 170 (%85)'ine USG yapılmıştır. USG ile 83 (%51,2) hastada sağ lobda patoloji saptanmıştır. USG ile 135 (%80,4) hastada adenom tespit edilmiştir.
11. Hastaların 15 (%7,5)'ine BT çekimi yapılmış ve 3 (%20)'inde adenom, 2 (%13,3)'sinde adenom/karsinom ile uyumlu görüntü tespit edilmiştir.
12. Hastaların 150 (75,0)'sine sintigrafi yapılmış ve 129 (%86)'nda patoloji belirlenmiştir. Sintigrafi ile hastaların 69 (%53,5)'unda patolojinin lokalizasyonu olarak sağ lob tespit edilmiştir. Sintigrafi ile 66 (%51,2) hastaya adenom, 49 (%38) hastaya adenom ve hiperplazi tanısı konulmuştur.
13. Hastaların 123 (%61,5)'nde kemik dansitometri (DEXA) ile kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılmış ve hastaların 44 (%35,8)'ünde osteopeni, 49 (%39,8)'nda osteoporoz tespit edilmiştir.
14. Hastaların ameliyat öncesi fiziki sağlık durumlarına göre değerlendirilmesinde yararlanılan ASA (American Society of Anesthesiologists) sınıflandırmasına göre 123 (%61,5)'nün ASA 2 sınıfında oldukları görülmüştür. Uygulanan ameliyat türü Tablo 17'de verilmiştir.
15. Ek tiroid hastalığı bulunmayan 128 (%64) hastaya unilateral cerrahi yaklaşım ve lokal eksplorasyon ile sadece paratiroid adenom eksizyonu uygulanmıştır. Ek tiroid hastalığı olan 45 (%22,5) hastanın 41'ine bilateral total tiroidektomi, 4'üne sol totale tamamlayıcı tiroidektomi uygulanmıştır.
16. Ameliyat öncesi USG bulguları ile 129 (%75,6) hastada, sintigrafi ile 110 (%73,3) hastada uyum saptanmıştır.
17. Preoperatif PTH değeri ile intraoperatif, 1. gün ve 1. ay sonundaki değerler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,001$).
18. Preoperatif serum kalsiyum değerindeki 1. gün ve 1. ay sonundaki düşmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$).
19. Ameliyat sonrası dönemde bakılan serum P değerlerindeki artış değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$).
20. Hastaların 182 (%91)'sinde patolojik tanı paratiroid adenomu olarak bildirilmiştir.
21. Ameliyat sonrası dönemde 9 (% 4,5) hastada komplikasyon görülmüştür.

22. Hastaların ameliyat sonrası hastanede kalış süresi ortalama 3,2 gün olup bu süre postoperatif 1. günde hipokalsemi gelişmeyen hastalarda 3,17 gün, hipokalsemi gelişen hastalarda ise 3,72 gün olarak hesaplanmıştır. Hipokalsemi gelişen ve gelişmeyen grup arasında hastanede yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$).

Çalışmanın sonuçlarından da görüldüğü gibi, paratiroid bozukluklarında ameliyatın deneyimli ellerde çok düşük komplikasyon oranı ile gerçekleşmesi nedeniyle, kılavuzlara uygun olarak bu hastalıklarda öncelikle tercih edilmesi gereken tedavi yöntem cerrahi yaklaşımdır.

KAYNAKLAR

1. Brown EM: The pathophysiology of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 17 (Suppl 2): N24-N29, 2002.
2. Ahmad R, Hammond JM. Primary, secondary, and tertiary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin N Am*. 2004;37(4):701–13. vii-viii.
3. Khan A, Samtani S, Varma VM, Frost A, Cohen J. Preoperative parathyroid localization: prospective evaluation of technetium 99m sestamibi. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;111(4):467–72.
4. Owens BB. A review of primary hyperparathyroidism. *J Infus Nurs*. 2009;32(2):87–92.
5. Hoshi M, Takami M, Kajikawa M, Teramura K, Okamoto T, Yanagida I, et al. A case of multiple skeletal lesions of Brown tumors, mimicking carcinoma metastases. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2008;128(2):149–54.
6. Singh N, Krishna BA. Role of radionuclide scintigraphy in the detection of parathyroid adenoma. *Indian Journal of Cancer*, 2007; 44(1): 12-16.
7. Kaplan EL(1), Yashiro T, Salti G. *Primary hyperparathyroidism in the 1990s*. Choice of surgical procedures for this disease. *Ann Surg*. 1992;215(4):300-17.
8. Dijkstra B, Healy C, Kelly LM, McDermott EW, Hill AD, O'Higgins N. Parathyroid localisation—current practice. *J R Coll Surg Edinb* 2002; 47: 599-607.
9. Kettle AG, O'Doherty M. Parathyroid imaging: how good is it and how should it be done? *Semin Nucl Med*. 2006;36:206–211.
10. Uldelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 2002;235(5):665–672.
11. Modarai B, Sawyer A, Ellis H. The glands of Owen. *J R Soc Med*. 2004; 97(10):494-5.
12. Ilias-Dimitrios Kafetzis, Antonis Diamantopoulos, Ioannis Christakis, Basileios Leoutsakos. The history of the parathyroid glands. *Hormones* 2011, 10(1):80-84.
13. Grevellec, A., Tucker, A.S. (2010) The Pharyngeal Pouches and Clefts: Development, Evolution, Structure and Derivatives. *Seminars in Cell and Developmental Biology*, 21, 325-332.
14. Fancy, T., Gallagher, D. 3rd, Hornig, J.D. (2010) Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 43, 221-227.
15. Uno, N., Tominaga, Y., Matsuoka, S., et al. (2008) Incidence of Parathyroid Glands Located in Thymus in Patients with Renal Hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery*, 32, 2516-2519.
16. Goodman, A., Politz, D., Lopez, J., et al. (2011) Intrathyroid Parathyroid Adenoma: Incidence and Location—The Case against Thyroid Lobectomy. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 144, 867-871.

17. Akerstrom, G.,Malmaeus, J., Bergstrom, R. (1984) SurgicalAnatomy of HumanParathyroidGlands. Surgery , 95, 14-21.
18. Özarmağan S, Tezelman S. “Paratiroid hastalıkları”, G. Kalaycı, (editör): Genel Cerrahi cilt 1. 2002; Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul,sayfa:467-480
19. Arrangoiz R, Cordera F, Caba D, Juárez MM, Moreno E, Luque E. ParathyroidEmbryology, Anatomy, andPathophysiology of PrimaryHyperparathyroidism. International Journal of OtolaryngologyandHead&NeckSurgery, 2017, 6, 39-58.
20. Gomes, E.M.,Nunes, R.C., Lacativa, P.G., et al. (2007) EctopicandExtranumeraryParathyroidGlandsLocation in PatientswithHyperparathyroidismSecondarytoEndStageRenalDisease. ActaCirurgicaBrasileira , 22, 105-109.
21. Bilezikian, J. (2015) TheParathyroids: Basic andClinicalConcepts. AcademicPress, San Diego.
22. Rosai J. ParathyroidGlands. RosaiandAckerman’sSurgicalPathology. Ninth Edition. MosbyCompany. China. 2004, 595-608.
23. Ritter, C.S.,Haughey, B.H., Miller, B., et al. (2012) Differential Gene ExpressionbyOxyphilandChiefCells of Human ParathyroidGlands. TheJournal of ClinicalEndocrinologyandMetabolism , 97, E1499-E1505.
24. Chen, H.,Senda, T., Emura, S. andKubo, K. (2013) An Update on theStructure of theParathyroidGland. The Open AnatomyJournal, 5, 1-9.
25. Timothy M. Murray, Leticia G. Rao, PaolaDivieti, F. Richard Bringhurst et al. (2005) ParathyroidHormoneSecretionand Action: EvidenceforDiscreteReceptorsfortheCarboxyl-Terminal RegionandRelatedBiologicalActions of Carboxyl-Terminal Ligands. EndocrineReviews , 26, 78-113.
26. D’Amour, P.,Rakel, A., Brossard, J.H., et al. (2006) AcuteRegulation of CirculatingParathyroidHormone (PTH) Molecular Forms byCalcium: Utility of PTH Fragments/PTH(1-84) RatiosDerivedfrom Three Generations of PTH Assays. TheJournal of ClinicalEndocrinologyandMetabolism, 91, 283-289
27. Ghada El-HajjFuleihan, MD, MPH, Edward M Brown, MD. Parathyroidhormonesecretionandaction. Clifford J Rosen, MD, Eds. In: ParathyroidHormone, uptodate, 2019.
28. Brown EM, Pollak M, Seidman CE, Seidman JG, Chou YH, Riccardi D, Hebert SC. Calcium-ion-sensingcell-surfacerceptors. N Engl J Med. 1995;333(4):234.
29. Karakoç D.,Hamaloglu E., Sıvı ve Elektrolit Metabolizması ve Bozuklukları. Ed: Sayek İ. Temel Cerrahi. 3. Baskı, Günes Kitabevi Ankara, 2004: p. 8283.
30. Christakos, S.,Ajibade, D.V., Dhawan, P., Adam J. Fechner MD andLeila J. Mady BA (2010) Vitamin D: Metabolism. EndocrinologyandMetabolismClinics of North America, 39, 243-253.
31. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, Garnero P, Bouxsein ML, Bilezikian JP, Rosen CJ, PaTHStudyInvestigators. Theeffects of parathyroidhormoneandalendronatealoneor in combination in postmenopausalosteoporosis.NEngl J Med. 2003;349(13):1207.

32. Silva BC, Bilezikia JP. Parathyroidhormone: anabolicandcatabolicactions on theskeleton. *Curr Opin Pharmacol* . 2015 June ; 22: 41–50.
33. Mihai, R.F.,Farndon, J. R , Parathyroiddiseaseandcalciummetabolism. *Br J Anaesth*, 2000. 85(1): p. 29-43.
34. Friedman PA, Gesek FA. Calcium transport in renalepithelialcells. *Am J Physiol*. 1993;264(2 Pt 2):F181.
35. Khan M, Sharma S. Physiology, ParathyroidHormone (PTH) [Updated 2019 Apr 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-. Availablefrom: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499940/>
36. Usman A, Konan A, Sayek İ. Paratiroid Hastalıkları, Temel Cerrahi. 3. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 2004, p.1631-48.
37. I. Nemere, D. Larsson. Does PTH Have a Direct Effect on Intestine? *Journal of Cellular Biochemistry* 86:29–34 (2002)
38. Neves KR, Graciolli FG, dos Reis LM, Graciolli RG, Neves CL, Magalhães AO, Custódio MR, Batista DG, Jorgetti V, Moysés RM. Vascularcalcification: contribution of parathyroidhormone in renalfailure. *KidneyInt*. 2007;71(12):1262.
39. Lal G, Clark OH. Primaryhyperparathyroidism: controversies in surgicalmanagement. *Trends in End. Metab* 2003;14(3):417-22.
40. Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. ParathyroidImaging: Techniqueand Role in thePreoperative Evaluation of PrimaryHyperparathyroidism, *AmericanRoentgen Ray Society AJR* 2007;188:1706–15.
41. Lundgren E, Rastad J. Diagnosis, Natural HistoryAndIntervention in SporadicPrimaryHyperparathyroidism. In: *SurgicalEndocrinology* 2001.
42. Correa P, Lundgren E, Rastad J, Akerstrom G, Westin G, Carling T. MEN I polymorphismD418D is associatedwithsporadicprimaryhyperparathroidism. *Surgery* 2002;132 (3): 450-5.
43. Pepe, J.,Cipriani, C., Pilotto, R., et al. (2011) SporadicandHereditaryPrimaryHyperparathyroidism. *Journal of EndocrinologicalInvestigation*, 34, 40-44.
44. Chandrasekharappa, S.C., Guru, S.C., Manickam, P., et al. (1997) PositionalCloning of the Gene forMultipleEndocrineNeoplasia-Type 1. *Science*, 276, 404-407.
45. Silverberg, S.J. , Bilezikian, J.P. (1997) PrimaryHyperparathyroidism: StillEvolving? *Journal of Bone and Mineral Research* , 12, 856-862.
46. Ghada El-HajjFuleihan, MD, MPH, Andrew Arnold, MD. Pathogenesisandetiology of primaryhyperparathyroidism. Clifford J Rosen, MD, Eds. In: *ParathyroidHormone*, uptodate, 2019.
47. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematicreview of thediagnosisandtreatment of primaryhyperparathyroidismfrom 1995 to 2003. *OtolaryngolHeadNeckSurg*. 2005;132(3):359.
48. Wynne AG, vanHeerden J, Carney JA, Fitzpatrick LA. Parathyroidcarcinoma: clinicalandpathologicfeatures in 43 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1992;71(4):197.
49. Arrangoiz, R.,Cordera, F., Lamberton, F., Luque-de-Leon, E., Muñoz-Juárez, M. andMoreno, E (2016) CurrentThinking on

- Primary Hyperparathyroidism. JSM Head&Neck Cancer – Cases and Reviews , 1, 1002.
50. Blaine, J., Chonchol, M. and Levi, M. (2015) Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis. Clinical Journal of the American Society of Nephrology , 10, 1257-1272.
 51. Thakker, R.V. (2004) Diseases Associated with the Extracellular Calcium-Sensing Receptor. Cell Calcium, 35, 275-282.
 52. Ghada El-Hajj Fuleihan, MD, MPH Shonni J Silverberg, MD Primary hyperparathyroidism: Clinical manifestations. Clifford J Rosen, MD, Eds. In: Parathyroid Hormone, up to date, 2019.
 53. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. J Intern Med. 2005;257(1):6.
 54. Tanakol R, Alagöl MF, Yarman S, Tezelman S. 2. Medikal-cerrahi endokrinoloji mezuniyet sonrası eğitim kursu kitapçığı sayfa: 47-68, Abant, 5-7 Nisan 2002.
 55. Peacock M. Primary hyperparathyroidism and the kidney: biochemical and clinical spectrum. J Bone Miner Res. 2002;17 Suppl 2:N87.
 56. Gregory P. Sadler, Orlo H. Clark. Jon A. van Heerden, David R. Farley. Thyroid and Parathyroid. 8th Edition. Principles of Surgery Chapter 36 the Parathyroid glands 1694-1710, 1999.
 57. Jansson S, Grimby G, Hange I, Hedman I, Tissel LE., Muscle structure and function before and after surgery for primary hyperparathyroidism. European Journal of Surgery 157: (13-16), 1991.
 58. Coker LH, Rorie K, Cantley L, Kirkland K, Stump D, Burbank N, Tembreull T, Williamson J, Perrier N. Primary hyperparathyroidism, cognition, and health-related quality of life. Ann Surg. 2005;242(5):642.
 59. Goyal A, Chumber S, Tandon N, Lal R, Srivastava A, Gupta S. Neuropsychiatric manifestation in patients of primary hyperparathyroidism and outcome following surgery. Indian Journal of Medical Sci. 55 (12): 677-86, 2001.
 60. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, Potts JT Jr . Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(10):3561-3569.
 61. Iwata S, Walker MD, Di Tullio MR, Hyodo E, Jin Z, Liu R, Sacco RL, Homma S, Silverberg SJ Aortic valve calcification in mild primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(1):132.
 62. Younes NA, Shafagoj Y, Khatib F, Ababneh M. Laboratory screening for hyperparathyroidism. Clin Chim Acta. 2005; 353: 1-12.
 63. Udelsman R. Primary hyperparathyroidism. Curr Treat Options Oncol. 2001;2(4):365-72.
 64. Tanakol R, Alagöl MF, Yarman S, Tezelman S. 2. Medikal-Cerrahi Endokrinoloji Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu kitapçığı sayfa: 47-68, Abant, 5-7 Nisan 2002.
 65. Kaela E Parnell1 & Sarah C Oltmann. The surgical management of primary hyperparathyroidism: an updated review. Int.J.Endo.Oncol.(2018)5(1), IJE07.

66. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT et al. The American Association of Endocrine Surgeons' guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 151(10), 959–968 (2016).
67. Finkelstein JS. The parathyroid glands, hypercalcemia and hypocalcemia In: Cecil Essentials of Medicine. Eds: Andreoli TE, et al. W.B Saunders Company 2001, 5th edition. P: 639.
68. Ghada El-Hajj Fuleihan, MD, MPH, Shonni J Silverberg, MD. Primary hyperparathyroidism: Diagnosis, differential diagnosis, and evaluation. Clifford J Rosen, MD, Eds. In: Parathyroid Hormone, up to date, 2019.
69. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary Hyperparathyroidism: Pathogenesis, Disease Progression, and Therapeutic Options. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 913–921, 2011.
70. Chertow GM, Plone M, Dillon MA, Burke SK, Slatopolsky E. Hyperparathyroidism and dialysis vintage. *Clin Nephrol.* 2000;54(4):295-300.
71. Malberti F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Spotti D, Locatelli F. Parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy: an epidemiologic study. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(6):1242-8.
72. Pitt SC, Sippel RS, Chen H. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism, State of the Art Surgical Management. *Surg Clin North Am.* 2009 October ; 89(5): 1227–1239.
73. Mizobuchi M, Hatamura I, Ogata H, Saji F, Uda S, Shiizaki K, Sakaguchi T, Negi S, Kinugasa E, Koshikawa S, Akizawa T. Calcimimetic compound upregulates decreased calcium-sensing receptor expression level in parathyroid glands of rats with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 15: 2579–2587, 2004.
74. Rodriguez M, Nemeth E, Martin D: The calcium-sensing receptor: A key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 288: F253–F264, 2005
75. Drueke TB: Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 11: 1141–1152, 2000
76. Coltzman D. Hypoparathyroidism. Clifford J Rosen, MD, Eds. In: Parathyroid Hormone, up to date, 2019.
77. Tariq Madkhali, Amal Alhefdhi, Herbert Chen, Dawn Elfenbein. Primary hyperparathyroidism. *Ulus Cerrahi Derg* 2016; 32: 58-6.
78. Hinnie J. The management of primary hyperparathyroidism. *Scott Med J* 2013; 58: 251-253.
79. Gawrychowski J, Bula G. Imaging diagnostics for primary hyperparathyroidism. *Endokrynol Pol* 2013; 64: 404-408.
80. Kelly KJ, Chen H, Sippel RS. Primary hyperparathyroidism. *Cancer Treat Res* 2010; 153: 87-103.
81. Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 1706-1715.
82. Bandeira F, Griz L, Chaves N, Carvalho NC, Borges LM, Lazaretti-Castro M, et al. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism--a scientific statement from the Department of Bone Metabolism, the Brazilian

- Society for Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013; 57: 406-424.
83. Crowley RK, Gittoes NJ. When would I use medical therapies for the treatment of primary hyperparathyroidism? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79: 770-773.
 84. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT, Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 335-339.
 85. Pallan S, Khan A. Primary hyperparathyroidism: Update on presentation, diagnosis, and management in primary care. *Can Fam Physician* 2011; 57: 184-189.
 86. 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: 351-365.
 87. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT et al. The American Association of Endocrine Surgeons' guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 151(10), 959–968 (2016).
 88. Udelsman R, Donovan P, Shaw C. Cure predictability during parathyroidectomy. *World J. Surg.* 38(3), 525–533 (2014).
 89. Udelsman R, Akerstrom G, Biagini C et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth international workshop. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99(10), 3595–3606 (2014).
 90. Abdulla AG, Ituarte PH, Harari A, Wu JX, Yeh MW. Trends in the frequency and quality of parathyroid surgery: analysis of 17,082 cases over 10 years. *Ann. Surg.* 261(4), 746–750 (2015).
 91. Allendorf J, Digorgi M, Spanknebel K, Inabnet W, Chabot J, Logerfo P. 1112 consecutive bilateral neck explorations for primary hyperparathyroidism. *World J. Surg.* 31(11), 2075–2080 (2007).
 92. Siperstein A, Berber E, Barbosa GF et al. Predicting the success of limited exploration for primary hyperparathyroidism using ultrasound, sestamibi, and intraoperative parathyroid hormone: analysis of 1158 cases. *Ann. Surg.* 248(3), 420–428 (2008).
 93. Gopinath P, Sadler GP, Mihai R. Persistent symptomatic improvement in the majority of patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395: 941-946.
 94. Maser C, Donovan P, Santos F, Donabedian R, Rinder C, Scoutt L, et al. Sonographically guided fine needle aspiration with rapid parathyroid hormone assay. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1690-1695.
 95. Abdelghani R, Noureldine S, Abbas A, Moroz K, Kandil E. The diagnostic value of parathyroid hormone washout after fine needle aspiration of suspicious cervical lesions in patients with hyperparathyroidism. *Laryngoscope* 2013; 123: 1310-1313.
 96. Barczynski M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Cichon S, Nowak W. Evaluation of Halle, Miami, Rome, and Vienna intraoperative iPTH assay criteria in guiding minimally invasive parathyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394: 843-849.

97. Chen H, Mack E, Starling JR. Radioguided parathyroidectomy is equally effective for both adenomatous and hyperplastic glands. *Ann Surg* 2003; 238: 332-338.
98. Ito F, Sippel R, Lederman J, Chen H. The utility of intraoperative bilateral internal jugular venous sampling with rapid parathyroid hormone testing. *Ann Surg* 2007; 245: 959-963.
99. Schneider DF, Mazeh H, Sippel RS, Chen H. Is minimally invasive parathyroidectomy associated with greater recurrence compared to bilateral exploration? Analysis of more than 1,000 cases. *Surgery* 2012; 152: 1008-1015.
100. Hughes DT, Miller BS, Park PB, Cohen MS, Doherty GM, Gauger PG. Factors in conversion from minimally invasive parathyroidectomy to bilateral parathyroid exploration for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2013; 154: 1428-1435.
101. Henry JF, Defechhereux T, Gramatica L et al. Minimally invasive videoscopic parathyroidectomy by lateral approach, *Langenbecks Arch Surg* 1999; 384: 298-301.
102. Lorenz K, Micoli P, Mochik JM et al. Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy: multiinstitutional study. *World J Surg* 2001; 25: 704-7.
103. Palazzo FF, Delbridge LW. Minimal-access/minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am*. 2004; 84: 717-34.
104. Mittendorf EA, Merlino JJ, McHenry CR. Post-parathyroidectomy hypocalcemia: incidence, risk factors, and management. *Am. Surg.* 70(2), 114–119 (2004).
105. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99(10), 3607–3618 (2014).
106. Bergenfelz A, Lindblom P, Tibblin S, Westerdahl J. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: a prospective randomized controlled trial. *Ann. Surg.* 236(5), 543–551 (2002).
107. Irvin GL III, Carneiro DM, Solorzano CC. Progress in the operative management of sporadic primary hyperparathyroidism over 34 years. *Ann. Surg.* 239(5), 704–708 (2004).
108. Udelsman R, Lin Z, Donovan P. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Ann. Surg.* 253(3), 585–591 (2011).
109. Rajaei MH, Bentz AM, Schneider DF, Sippel RS, Chen H, Oltmann SC. Justified follow-up: a final intraoperative parathyroid hormone (ioPTH) Over 40 pg/ml is associated with an increased risk of persistence and recurrence in primary hyperparathyroidism. *Ann. Surg. Oncol.* 22(2), 454–459 (2015).
110. Karakas E, Muller HH, Schlosshauer T, Rothmund M, Bartsch DK. Reoperations for primary hyperparathyroidism – improvement of outcome over two decades. *Langenbecks Arch. Surg.* 398(1), 99–106 (2013).

111. Michels TC, Kelly KM, Parathyroid Disorders. *Am Fam Physician*. 2013;88(4):249-257.
112. Hamidi S, Soltani A, Hedayat A, Kamalian N. Primary hyperparathyroidism: a review of 177 cases. *Med Sci Monit* 12: CR86-9, 2006.
113. Colognesi A, de Tullio D, Messina F, Ferrocci G, Stano R, Azzena G. Primary hyperparathyroidism related to a parathyroid adenoma: the dramatic clinical evolution of a misdiagnosed patient and its surgical solution. *Minerva Chir* 61: 51-6, 2006.
114. L.M. Evans, D. Owens, D.M. Scott-Coombes, M.J. Stechman, A decade of change in the uptake of parathyroidectomy in England and Wales. *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* 96, 339–342 (2014).
115. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord* 2000; 1:237–245.
116. Pappachan JM, Elnaggar MN, Sodi R, Jbeili K, Smith PR, Lahart IM. Primary hyperparathyroidism: findings from the retrospective evaluation of cases over a 6-year period from a regional UK centre. *Endocrine*. 2018;62(1):174-181.
117. J.P. Bilezikian, L. Bandeira, A. Khan, N.E. Cusano, Hyperparathyroidism. *Lancet* 391(10116), 168–178 (2018).
118. Kırdak T, Canturk NZ, Korun N, Ocakoğlu G; Parathyroid Study Group. Characteristics of patients operated for primary hyperparathyroidism at university hospitals in Türkiye: differences among Türkiye's geographical regions. *Ann Surg Treat Res*. 2016 Jul;91(1):8-16.
119. Karakas E, Schneider R, Rothmund M, Bartsch DK, Schlosser K. Initial surgery for benign primary hyperparathyroidism: an analysis of 1,300 patients in a teaching hospital. *World J Surg* 2014;38:2011-8.
120. Mishra SK, Agarwal G, Kar DK, Gupta SK, Mithal A, Rastad J. Unique clinical characteristics of primary hyperparathyroidism in India. *Br J Surg* 2001;88:708-14.
121. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Hathcock MA, Melton LJ 3rd, Wermers RA. Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades (1965-2010). *Bone* 2015;73:1-7.
122. Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, Melsen F, Christiansen P, Mosekilde L. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:506-13.
123. Tassone F, Gianotti L, Baffoni C, Visconti G, Pellegrino M, Cassibba S, et al. Vitamin D status in primary hyperparathyroidism: a Southern European perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79:784-90.
124. Bilezikian JP, Meng X, Shi Y, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism in women: a tale of two cities--New York and Beijing. *Int J Fertil Womens Med* 2000;45:158-65.
125. Need AG, Morris HA, Horowitz M, Nordin C 1993 Effects of skin thickness, age, body fat, and sunlight on serum 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr* 58:882–885.
126. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR 2005 Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1525–1530.

127. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR 2005 Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1525–1530.
128. Grey AB, Evans MC, Stapleton JP, Reid IR. 1994 Body weight and bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med* 121:745–749.
129. Adam MA, Untch BR, Danko ME, Stinnett S, Dixit D, Koh J, Marks JR, Olson JA Jr. Severe obesity is associated with symptomatic presentation, higher parathyroid hormone levels, and increased gland weight in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Nov;95(11):4917-24.
130. Glenn JA, Yen TW, Javorsky BR, Rose BG, Carr AA et al (2016). Association between body mass index and multigland primary hyperparathyroidism. *J Surg Res* 202(1):132–138.
131. Sidhu S, Neill AK, Russell CF. Long-term outcome of unilateral parathyroid exploration for primary hyperparathyroidism due to presumed solitary adenoma. *World J Surg* 2003;27:339-42.
132. A.A. Khan, D.A. Hanley, R. Rizzoli, J. Bollerslev, J.E. Young, L. Rejnmark et al., Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos. Int.* 28, 1–19 (2017)
133. Suh JM, Cronan JJ, Monchik JM. Primary hyperparathyroidism: is there an increased prevalence of renal stone disease? *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(3):908-11.
134. Lee JY, Kim SH, Cho JY, Han D. Color and power Doppler twinkling artifacts from urinary stones: clinical observations and phantom studies. *AJR* 2001; 176:1441–1445.
135. Flint RS, Harman C R, Carter J, Snyman G. Primary hyperparathyroidism: referral patterns and outcomes of surgery. *ANZ J Surg* 2002; 72: 200-203.
136. Ariyan CE, Sosa J A. Assessment and management of patients with abnormal calcium. *Crit Care Med* 2004; 32: 146–54 [Suppl].
137. KORUKLUOĞLU B, KIYAK B, ÇELİK A, UÇAR AE, ERGÜL E, Ahmet KUŞDEMİR A. Paratiroid Adenomlarına Cerrahi Yaklaşımımız ve Lokalizasyon Çalışmalarının Rolü. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008, 28:24-29.
138. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 2002;235:665–70; (discussion 670–662).
139. Grant CS, Thompson G, Farley D, van Heerden J. Primary hyperparathyroidism surgical management since the introduction of minimally invasive parathyroidectomy: Mayo Clinic experience. *Arch Surg*. 2005;140:472–8; (discussion 478–9).
140. Chen H, Pruhs Z, Starling JR, Mack E. Intraoperative parathyroid hormone testing improves cure rates in patients undergoing minimally invasive parathyroidectomy. *Surgery*. 2005;138:583–7; (discussion 587–90).
141. Salehian MT, Namdari O, Mohammadi SS, Fazaeli Yousofabad H. Primary Hyperparathyroidism due to a Giant Parathyroid Adenoma : A case report. *Int J Endocrinol Metab* 2009;2:101-105.

142. Sai Prasad TR, Bhatnagar V. Giant Solitary Parathyroid Adenoma Presenting with bone disease. *Indian Pediatrics* 2002 ;39:1044-1047.
143. Arici C, Cheah WK, Ituarte PH, Morita E, Lynch TC, Siperstein AE. Can localization studies be used to direct focused parathyroid operations? *Surgery* 2001;129:720-9.
144. Ahuja AT, Wong KT, Ching AS. Imaging for primary hyperparathyroidism-what beginners should know. *Clin Radiol.* 2004; 59: 967-76
145. Weber AL, Randolph G, Aksoy FG. The thyroid and parathyroid glands. CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings. *Radiol Clin North Am.* 2000;38(5):1105-29.
146. Grant CS, Thompson G, Farley D, van Heerden J. Primary hyperparathyroidism: surgical management since the introduction of minimally invasive parathyroidectomy: Mayo Clinic experience. *Arch Surg.* 2005 May;140(5):472-8; discussion 478-9.
147. Vijayakumar V, Anderson ME. Detection of ectopic parathyroid adenoma by early Tc-99m sestamibi imaging. *Ann Nucl Med.* 2005 Apr;19(2):157-9.
148. Chapuis Y, Fulla Y, Bonnichon P, et al. Value of ultrasonography, sestamibi scintigraphy, and intraoperative measurement of 1-84 PTH for unilateral neck exploration of primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 1996;20:835-840.
149. Pattou F, Oudar C, Huglo D, Racadot A, Carnaille B, Proye C. Localization of abnormal parathyroid glands with jugular sampling for parathyroid hormone, and subtraction scanning with sestamibi or tetrofosmine. *Aust N Z J Surg.* 1998; 68:108-111.
150. Sükan A, Reyhan M, Aydın M, Yapar AF, Sert Y, Canpolat T, Aktaş A. Preoperative evaluation of hyperparathyroidism: the role of dual-phase parathyroid scintigraphy and ultrasound imaging. *Ann Nucl Med.* 2008 Feb;22(2):123-31.
151. Solorzano CC, Carneiro-Pla D M, Irvin GL. 3rd. Surgeon performed ultrasonography as the initial and only localizing study in sporadic primary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg.* 2006;1:18-24
152. Çaycı M, Karahan Ö, Eryılmaz MA, Sevinç B, Arslan K, Okuş A, Duran C. Paratiroid cerrahisinin gelişimini etkileyen faktörler. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2011; 27(2): 98-102
153. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3580–3594.
154. Silverberg SJ, Walker MD, Bilezikian JP. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013;16:14–21.
155. Mosekilde L. Primary hyperparathyroidism and the skeleton. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(1):1–19.
156. Cipriani C, Biamonte F, Costa AG, Zhang C, Biondi P, Diacinti D, Pepe J, Piemonte S, Scillitani A, Minisola S, Bilezikian JP. Prevalence of kidney stones and vertebral fractures in primary hyperparathyroidism using imaging technology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1309-15.

157. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan Gel-H, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Bone Miner Res.* 2002;17 (Suppl 2): N2-11.
158. O.H. Clark, The NIH criteria for parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism: are they too limited? *Ann. Surg.* 239 (2004) 528–535.
159. M.A. Kouvaraki, M. Greer, S. Sharma, Indications for operative intervention in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism: practice patterns of endocrine surgery, *Surgery* 139 (2006) 527–534.
160. G. Hedback, A. Oden, Cardiovascular disease, hypertension and renal function in primary hyperparathyroidism, *J. Intern. Med.* 251 (2002) 476–483.
161. S.J. Silverberg, E. Shane, T.P. Jacobs, P.J. Homas, S. Ethel, P.B. John, A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery, *N. Engl. J. Med.* 341 (1999) 1249–1255.
162. M. Kitada, S. Yasuda, K. Nana T Ishibashi, S. Hayashi, S. Okazaki, Surgical treatment for mediastinal parathyroid adenoma causing primary hyperparathyroidism, *J. Cardiothorac. Surg.* 11 (2016) 44.
163. Brunaud L, Li Z, Van Den Heede K, et al. Endoscopic and robotic parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Gland Surg* 2016;(3):352–360.
164. Riss P, Kammer M, Selberherr A, Scheuba C, Niederle B. Morbidity associated with concomitant thyroid surgery in patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* 2015;22(8):2707–2713.
165. Khan MA, Rafiq S, Lanitis S, Mirza FA, Gwozdziewicz L, Al-Mufti R, Hadjiminis DJ. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism: description of techniques and advances in the field. *Indian J Surg.* 2014;76(4):308-15.
166. Norman J, Cheda H. Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping. *Surgery* 1997;122:998–1003.
167. Reyhan K ro lu, Mustafa K ro lu. Paratiroid adenomlarının preoperatif lokalizasyonunun saptanmasında paratiroid sintigrafisi ve minimal invaziv cerrahide gama prob kullanımı. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi /* 2011; 2 (2): 238-243.
168. Erbil Y, Barbaros U, Tukenmez M. et al. Impact of adenoma weight and ectopic location of parathyroid adenoma on localization study results. *World J Surg* 2008; 32:566–571.
169. Gürleyik E, Gürleyik G,  nalrışer S. Soliter adenoma ba lı primer hiperparatiroidi olgularında tanı ve görüntüleme metodları. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1995;11:53-58.
170. Koçak S, Aydını  S, Baskan S. Primer hiperparatiroidizmde cerrahi tedavi. *Medical Network Klinik Bilimler ve Doktor*, 2002,8:461-465.
171. Kotan  , Sümer A,  zt rk M, Alg n E ve ark. Primer hiperparatiroidi: Van deneyimi, 149 Olgunun Değerlendirilmesi. *Endokrinolojide Diyalog* 2008;2:27-32.
172. Atila K, Ko dor MA, Sevinç A  ve ark. Ameliyat  ncesi sestamibi ile paratiroid lokalizasyonu ve minimal invaziv paratiroididektomi: ilk sonuçlarımız. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2003;19:208-214.

173. Karakayalı FY, Ekici Y, Aliosmanoğlu İ ve ark. Primer hiperparatiroidide ameliyat sırasında İPTH testi kullanılmadan yapılan minimal invaziv paratiroidektomi sonuçlarımız. *Ulusal Cerrahi Dergisi*, 2008;24:27-32.
174. Walsh NJ, Sullivan BT, Duke WS, Terris DJ. Routine bilateral neck exploration and four-gland dissection remains unnecessary in modern parathyroid surgery. *Laryngoscope Invest Otolaryngol*. 2018; 28;4(1):188-192.
175. Zheng YX, Xu SM, Wang P, Chen L. Preoperative localization and minimally invasive management of primary hyperparathyroidism concomitant with thyroid disease. *J Zhejiang Univ Sci B* 2007;9:626-31.
176. Jakubauskas M, Beiša V, Strupas K. Risk factors of developing the hungry bone syndrome after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Acta Med Litu*. 2018;25(1):45-51.
177. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NAT. Therapy of endocrine disease: Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol*. 2013 Feb 20; 168(3): R45–53.
178. J.F. Tohme, J.P. Bilezikian, Hypocalcemic emergencies, *Endocrinol Metab. Clin. N. Am.* 22 (1993) 363–375.
179. Dirican A, Yönder H, Karakaş S, Ateş M, Soyer V, Özgür D, Ünal B, Şahin İ. Paratiroid adenomlarında klinik ve cerrahi deneyimimiz. *Endokrinolojide Diyalog* 2014, 11(1): 61-65.