

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

**PRİMER HİPERPARATİROİDİ CERRAHİSİNDE İNTAKT
PARATHORMON (İPTH) DEĞERLENDİRMESİ
OPERASYONUN BAŞARI ORANINI ETKİLİYOR MU?**

UZMANLIK TEZİ
Dr. FARSHAD NOORİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ÖMER ŞAKRAK

ANKARA,
MAYIS 2021

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

**PRİMER HİPERPARATİROİDİ CERRAHİSİNDE İNTAKT
PARATHORMON (İPTH) DEĞERLENDİRMESİ
OPERASYONUN BAŞARI ORANINI ETKİLİYOR MU?**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Dr.Farshad NOORİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ÖMER ŞAKRAK

ANKARA,
MAYIS 2021

KABUL VE ONAY



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	FARSHAD NOORİ
Baba Adı	ABDOLAZİM
Doğum Yeri/Tarihi	TAHRAN 17/09/1977
Diploma Tarihi / Diploma No	17.03.2003/811360171192
Mezun Olduğu Fakülte	TEHRAN AZAD İSLAMİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
İhtisas Süresi	Yıl:5 Ay:
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

UZMANLIK TEZİNİN ADI:PRİMER HİPERPARATİROİDİ CERRAHİSİNDE İNTAKT PARATHORMON (İPTH) DEĞERLENDİRMESİ OPERASYONUN BAŞARI ORANINI ETKİLİYOR MU? " isimli tezini hazırlamış kanuni rotasyonlarını bitirmiştir. Aşağıdaki belirtilen tarihte uzmanlık sınavına girebilmesi için gereğini bilgilerinize arz ederim.

JÜRİ KARARI: 20.05.2021 tarihinde Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi 7. Kat toplantı salonunda Dr.Farshad NOORİ tez savunması için Prof.Dr. Mustafa ŞARE, Prof.Dr. Ömer ŞAKRAK, Prof.Dr. Bahadır EGE tarafından tez savunmasının değerlendirilmesi yapılarak tezi başarılı bulunmuştur.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
Prof.Dr.Mustafa ŞARE

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. Ömer ŞAKRAK

ÜYE
Prof.Dr. Bahadır EGE
Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda eğitimim sürecinde ilgi ve desteğini esirgemeyen, tez çalışmamın başlangıcından sonuna kadar her adımda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım danışman hocam Prof. Dr. Ömer ŞAKRAK'a,

Cerrahi ailesinin üyesi olduğum ilk günden itibaren ilgi ve desteklerini her an yanımda hissettiğim, iyi bir cerrah olmanın yanında iyi bir birey olarak yetişmeme katkı sağlayan Prof. Dr. Orhan BAYRAM , Prof. Dr. A. Bülent AYTAÇ ve Prof. Dr. Mustafa ŞARE 'ye,

Tezimin yazım sürecinin her aşamasında bana destek olan Prof. Dr. Murat AKIN, Öğr. Gör. Dr. Ramazan KOZAN 'a ve Tıbbi Biyokimya A.D olarak bizi destekleyen Prof. Dr.Özlem GÜLBAHAR'a

Cerrahi eğitimim boyunca ilgilerini benden esirgemeyen, mesleki uygulamalarında tıp ve cerrahi etiği her daim önde tutan, cerrahi sanatının inceliklerini kazanmamda çok büyük emekleri olan saygı değer hocalarıma özellikle Prof. Dr. Nusret AKYÜREK, Prof. Dr.Abdülkadir BEDİRLİ, Prof. Dr. Osman YÜKSEL, Doç. Dr . Mehmet Akif TÜRKOĞLU ve Doç. Dr. Hasan BOSTANCI 'ya

Çoğu zaman ailemden bile fazla vakit geçirdiğim ve cerrahi branşının tüm zorluklarına rağmen motivasyonumu her zaman korumamı sağlayan çalışma arkadaşlarıma ve bu çalışmanın veritabanını oluşturma aşamasında yardım eden Dr. Erdal GÜCEOĞLU'na

Hayatım boyunca aldığım her kararda beni destekleyen, arkamda duran, beni ben yapan değerleri kazanmamı sağlayan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim annem, babam ve kardeşlerime,

En önemlisi de tanıdığım ilk günden bu yana hep yanımda olan, hayatımın her alanında en büyük destekçim, sırdaşım, dostum, mesleki başarısına, bilgisine ve çalışkanlığına hayran olduğum, hayat arkadaşım Dr. Vida BİTARAFAN'a ve onu yetiştiren , her zaman yanımızda olan ailesine,

En içten teşekkür ederim.

Dr.Farshad NOORİ

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLOLAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Tarihçe	5
2.2. Paratiroid Bezlerinin Embriyoloji, Anatomi, Histolojisi	7
2.3. Paratiroid Fizyolojisi.....	10
2.4. Paratiroid Fizyopatolojisi.....	12
2.5. İnsidans	14
2.6. Klinik Bulgular	14
2.6.1. Abdominal ve GIS bulguları	15
2.6.2. Kas-iskelet sistemi.....	15
2.6.3. Böbrek tutulumu.....	16
2.6.4. Kognitif fonksiyonlar ve nöropsikiyatrik semptomlar	16
2.6.5. Asemptomatik primer hiperparatiroidizm	17
2.7. Tanı	18
2.8. Lokalizasyon Çalışma.....	19
2.8.1. Tc-99m sestamibi	21
2.8.2. Tc-99m MIBI ile çift faz veya Tc-99m perteknetat/I-123.....	21

2.8.3. Ultrasonografi.....	22
2.8.4. Ultrason -Tc 99m sestamibi kombinasyonu	23
2.8.5. Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT)	23
2.9. Tedavi	24
2.9.1. Medikal tedavi	24
2.9.2. Cerrahi tedavi	24
2.10. İntraoperatif konfirmasyon teknikleri.....	28
2.10.1. İntraoperatif PTH çalışma	28
2.10.2. Radio – guided sestamibi.....	30
2.11. Postoperatif komplikasyonlar	30
2.12. Paratiroidektomi sonrası başarı.....	31
2.13. Dünyada yeni gelişen yöntemler.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Hasta seçimi	33
3.2. Bakılan paraklinikte tetkikler.....	34
3.3. İntakt PTH ölçme tekniği:.....	35
3.4. Uygulanan Cerrahi Yöntemler:.....	36
3.5. Nüks ve Persistans kriterler	36
3.6. İstatistiksel Analiz.....	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA.....	60
6. KAYNAKLAR.....	66
7. ETİK KURUL	76
8. ÖZGEÇMİŞ.....	78

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: Aseptomatik PHPT hastalarda cerrahi tedavi endikasyonları	17
Tablo 2.2: Lokalizasyon çalışma yöntemleri	20
Tablo 2.3: İntraoperatif parathormon değerin belirlenmesinde performans kriterleri	29
Tablo 4.1: Hastalarda cinsiyet ve yaş dağılımları	38
Tablo 4.2: Preoperatif görüntülemeler ve intraoperatif bulgulara göre lokalizasyonlar	39
Tablo 4.3: Gruplar arasında multifokalite, ameliyat tipi, lateralite, ek ameliyat, nüks veya persistan PHPT oranları.....	42
Tablo 4.4: Hastalara yapılmış olan görüntüleme (USG, SPECT, TC- 99m sestamibi) sayısı.....	43
Tablo 4.5: USG’de tiroid nodülü sıklığı	44
Tablo 4.6: Tiroidektomi yapılan hastaların patoloji sonuçları	44
Tablo 4.7: Patoloji Sonuçları.....	45
Tablo 4.8: Nüks ya da persistan hastalığı olan ve olmayan hastaların paratiroid bezi ağırlık ve hacmi yönünden karşılaştırılması	46
Tablo 4.9: Ameliyat tipine göre patoloji sonuçlarının dağılımı	50
Tablo 4.10: Tüm hastaların preoperatif ve postoperatif laboratuvar sonuçları.....	52
Tablo 4.11: İntraoperatif PTH düşüş oranı ile nüks-persistan hastalık ilişkisi	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Paratiroid bezlerin embriyolojik gelişim, göç ve normal lokasyonları.	7
Şekil 2.2: Paratiroidlerin rekürent sinir ve inferior tiroid artere göre lokalizasyonu ..	8
Şekil 2.3: Ektopik adenomların lokalizasyon dağılımı. Numaralar bulunduğu hasta sayısını temsil etmektedir. Toplam hasta sayısı 54 belirlenmiştir.	9
Şekil 2.4: Kalsiyum dengeleme homostazı.	10
Şekil 3.1: Adenomlarda çap hesaplama	35
Şekil 4.1: Grup ve Cinsiyet Dağılımlarına Göre Kutu (Boxplot) Grafiği.....	38
Şekil 4.2: Nüks veya persistans ve adenom ağırlığı ilişkisi	47
Şekil 4.3: Nüks veya persistans ve adenom hacmi ilişkisi	47
Şekil 4.4: Grupların arasında ek operasyon dağılım	49
Şekil 4.5: Ameliyat tipi ve adenom hacmi ilişkisi	50
Şekil 4.6: iki grup arasında nüks veya persistans karşılaştırma	51
Şekil 4.7: Yaşa göre Nüks veya Persistans oranı	52
Şekil 4.8: İntraoperatif PTH düşüşü oranı dağılımı	53
Şekil 4.9: Nüks veya persistans olmayanlarda PTH düşüş oranı dağılımı.....	54
Şekil 4.10: Nüks veya persistans ve PTH düşüş oranı ilişkisi	54
Şekil 4.11: Preop PTH ve adenom hacmi	55
Şekil 4.12: Preop PTH ve adenom ağırlığı	56
Şekil 4.13: Postop PTH ile nüks veya persistans oranı	57
Şekil 4.14: Ca, kalsiyum; P, fosfor, Preop, preoperatif ; PTH, Parathormon	58
Şekil 4.15: Ca, kalsiyum; P, fosfor, Preop, preoperatif ; D vit, Vitamin D	59

KISALTMALAR DİZİNİ

PT	Paratiroid
PHPT	Primer hiperparatiroidizm
Ca	Kalsiyum
PTH	Parathormon
USG	Ultrasonografi
BT	Bilgisayarlı tomografi
4D-BT	Dört boyutlu bilgisayarlı tomografi
Tc99	Teknesyum-99m
Tc 99m- SestaMIBI veya Sestamibi	Teknesyum-99m Sesta Metoksiizobütil İzonitril
SPECT	Single Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
İPTH	İntakt parathormon
İOPTH	İntraoperatif parathormon
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
MR	Manyetik Rezonans
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğu
eGFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
NLR	Nervus laryngeus recurrens
P	Fosfor
CaSR	Kalsiyuma duyarlı reseptör
FGF23	Fibroblast büyüme faktörü 23
PTHrP	Parathormon ilişkili protein
RIA	“Radioimmunoassay”
MEN	Multiple endokrin neoplazi
PET/BT	Pozitron Emisyonlu Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi
MIP	Minimal invaziv paratiroidektomi

IV	İntravenöz
pg:	pikogram
mg	miligram
ng	nanogram
g	gram
mL	mililitre
dl	desilitre
L	litre
dk	dakika
IU	ünite (international unit)
µIU:	mikroünite
O.F.S	Osteitis Fibroza Sistika
GiS	Gastro intestinal sistem
DXA	Double Energy X-ray
I-123	İyot 123
OMIP	Açık (open) minimal invaziv paratiroidektomi
(MIVAP)	Minimally invasive video assisted paratiroidektomy
IMA	immunometric assay
Preop	Pre operatif
Post Op	Post operatif
MHz	Mega hertz

ÖZET

Primer Hiperparatiroidi cerrahisinde intakt parathormon (iPTH) değerlendirmesi operasyonun başarı oranını etkiliyor mu?

Giriş: Primer hiperparatiroidi (PHPT) paratiroid bezlerinden bir veya birden fazlasında aşırı parathormon salınımı sonucunda ortaya çıkan bir durumdur. Bu hormonun kontrolsüz salınımı hiperkalsemi ve ona bağlı birtakım bulgular ve komplikasyonlara sebep olmaktadır. Genel popülasyondaki insidansı %0,1 ile %0,3 arasında olup kadınlarda erkeklerden 4 kat daha sıktır. Ortalama tanı yaşı 33-63 olarak bildirilmiştir. PHPT nin esas tedavisi cerrahidir. Paratiroid bezlerinde anatomik varyasyonları olması nedeniyle preoperatif lokalizasyonunun belirlenmesi, ameliyat yaklaşımı ve başarı oranını değiştirebilir. Farklı görüntüleme teknikleri ve intakt PTH (i-PTH) çalışması gibi yeni yöntemler sayesinde genişletilmiş ve 4 lokalizasyonu ortaya konan yaklaşımlar, yerini odaklanmış ameliyatlara bırakmaktadır. Böylece ameliyatın komplikasyonları, süresi ve maliyeti azalmıştır. Görüntüleme teknikleri başarı oranını arttırmış olsada çoklu bez hastalığı ve guatr gibi bazı durumlarda bu oranda fayda sağlanamayabilir. İntakt PTH ölçümü tanımlandıktan sonra farklı cerrahlar tarafından uygulanıp, farklı kriterler adına standardize olmuştur. Son yıllarda kliniğimizde, i-PTH ölçümü Maimi kriteri baz alınarak rutin uygulamaya girmiştir.

Bu çalışmada, i-PTH ölçümünün ameliyat başarı oranının üzerine etkili olup olmadığı araştırılmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Ocak 2010 ile Eylül 2020 tarihleri arasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda PHPT tanısı ile opere edilen erişkin yaş grubu toplam 203 hasta dahil edilmiştir. Hasta dosyaları retrospektif olarak incelenerek demografik özellikler, preoperatif görüntülemeler ve laboratuvar sonuçları, aynı şekilde postoperatif laboratuvar ve patoloji raporlar değerlendirildi. İ-PTH bakılmış olan hastalar A grubu ve bakılmayanlar B grubu olarak değerlendirildi. Postoperatif kalsiyum (Ca) yüksekliği devam eden hastalar persistans ve postoperatif 6. aydan sonra ortaya çıkan Ca yüksekliği nüks olarak

kabul edilmiştir. Bu iki grup arasında farklı parametreler ve değişkenlere bakıldığı gibi, nüks veya persistans oranına da bakılmıştır. Nüks veya persistans olmaması ameliyatın başarılı olduğunun göstergesidir.

Bulgular: Araştırmaya katılan bireylerin yaş ortalaması 54,6 (min 20-maks86) ve standart sapma (SS) 12,7 yıl saptanmıştır. Çalışma kapsamındaki 203 hastanın 40'ı (%19,7) erkek ve 163'ü (%80,3) kadındı. Nüks veya persistans durumu ve hasta yaşı arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Toplam 203 hasta arasında başarı oranı %93,6 saptanmıştır. A grubunda 91 hastada (%97,8) ve B grubunda 99 hastada (%90) cerrahi başarı elde edilmiştir. İstatistiksel değerlendirmede cerrahinin başarı oranı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($P < ,05$).

Sonuç: Primer hiperparatiroidi hastalarda cerrahi yöntemlerin başarı oranının artması, ileri görüntüleme tetkikleri ve intraoperatif PTH çalışması sayesinde gerçekleşebilir. İntraoperatif PTH çalışması ameliyatın başarı oranının anlamlı düzeyde arttırmaktadır. Böylece nüks veya persistan vaka sayısı ve ona bağlı ikinci operasyon sayısı azalmakta olup ikinci ameliyatların doğabilecek komplikasyonlarının önüne geçilebilecektir.

Anahtar Kelimeler: Primer Hiperparatiroidizm (PHPT), İntraoperatif Paratiroid Hormon(i-PTH), Paratiroidektomi

ABSTRACT

Does the intact parathormone (iPTH) assessment affect the success rate of the operation in primary hyperparathyroid surgery?

Introduction: Primary hyperparathyroidism (PHPT) occurs as a result of excessive parathyroid hormone release in one or more of the parathyroid glands. Uncontrolled release of this hormone causes hypercalcemia and some related symptoms and complications. Its incidence in the general population is between 0.1% and 0.3%, and is 4 times more common in women than men. The average age at diagnosis was reported to be 33-63 yr. The main treatment for PHPT is surgery. Due to the anatomical variations in the parathyroid glands, determining the preoperative localization may change the surgical approach and the success rate. Thanks to new methods such as different imaging techniques and intact PTH study, the approaches that have been extended, leave their place to focused surgery. Thus, the complications, duration and cost of the operation have been reduced. Although new imaging techniques have increased the success rate, in some cases such as multiple gland disease and goiter, this rate may not be achievable. Once the measurement of I-PTH was established, it was used by many surgeons and its usage criteria were standardized. In recent years, I-PTH measurement has been put into routine practice in our clinic based on the Miami criterion. The aim of this study was investigating whether the I-PTH measurement has an effect on increasing the success rate of the operation.

Materials and methods: A total of 203 adult patients (age 54 ± 12 yr; men, 40; women, 163) who were operated with the diagnosis of PHPT between January 2010 and September 2020 in the Department of General Surgery, Gazi University, Faculty of Medicine, were included in this study. Demographic features, preoperative imaging and laboratory results, as well as postoperative laboratory and pathology reports were evaluated by examining the patient files retrospectively. The patients who had examined I-PTH were evaluated as group A and those hadn't evaluated as group B. Patients with continued postoperative calcium (Ca) elevation were accepted

as persistence and after 6 months post operation elevation accepted as recurrence. The different parameters and variables between these two groups were examined, as well as the recurrence or persistence rate. The absence of recurrence or persistence was considered as an indicator for a successful operation.

Results: There was no correlation between recurrence or persistence and patients age. The surgical success rate was 93.6%. Surgical success was achieved in 91 patients (97.8%) in group A and 99 patients (90%) in group B. There was a significant difference between the two groups in terms of the success rate of the surgery ($P < , 05$).

Conclusion: The increase in the success rate of surgical methods in patients with primary hyperparathyroidism can be achieved via advanced imaging examinations and intra operative PTH studies. Intra operative PTH study significantly increases the success rate of the operation. Thus, the number of recurrence or persistent cases and the number of second operations related to it will decrease and the complications that may arise from the second operations will be prevented.

Key Words: Intra operative parathyroid hormone, parathyroidectomy, primary hyperparathyroidism

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hiperparatiroidizm paratiroid bezlerinden aşırı parathormon (PTH) salınımı ile ortaya çıkan bir klinik tablodur. Primer, sekonder ve tersiyer olarak adlandırılan üç tip hiperparatiroidizm vardır. Paratiroid bezinden kaynaklı adenom veya adenokarsinomlar primer hiperparatiroidi ile sonuçlanırken, D vitamini eksikliği, kronik böbrek yetmezliği (KBY) veya malabsorbsiyon gibi hipokalsemi ile seyreden durumlarda ise sekonder hiperparatiroidizm görülmektedir. Tersiyer hiperparatiroidizm son dönem KBY hastalarında görüldüğü gibi, kalsiyum düzeyinden bağımsız olarak parathormonun kontrolsüz salgılanması durumlarında da ortaya çıkmaktadır (1, 2).

Primer hiperparatiroidizmde (PHPT) paratiroid bezlerinden birinde ya da birden fazlasında gelişen adenom veya adenomlara bağlı olarak aşırı PTH salınımı söz konusudur. Yüksek PTH seviyesi neticesinde ortaya çıkan hiperkalsemi birtakım klinik bulgulara sebep olmaktadır. Semptomsuz hastalar genellikle rutin tetkikler sırasında saptanan yüksek kalsiyum düzeyi ile tanı alırken, semptomatik hastalar patolojik kırık, böbrek taşı, karın ağrısı, dispepsi veya psikiyatrik bozukluklar gibi yakınmalar nedeniyle başvururlar (1, 2).

Primer hiperparatiroidizmin genel popülasyondaki insidansı %0,1 ile %0,3 arasında olup kadınlarda (1: 500) erkeklerden (1: 2000) daha sıktır. Ortalama tanı yaşı 33-63 olarak bildirilmiştir (3).

Hiperparatiroidizm hastalarında nefrolitiazis ve kemik patolojileri görülürken hiperkalseminin direkt etkisi ile anoreksi, bulantı, konstipasyon, polidipsi, poliüri gibi semptomlar da ortaya çıkar. Semptomlar doğrudan serum kalsiyum düzeyi ile

ilişkili değildir. Buna karşın serum kalsiyum düzeyinin hızlı arttığı durumlarda hastalar bahsedilen belirtilerle daha sık hastaneye başvurmaktadır. Hindistan’da yapılan bir çalışmada iskelet sistemi ile ilgili bulgular (75,5%), böbrek taşı (40,5%) ve proksimal kas güçsüzlüğü (45,5%) en sık rastlanan başvuru şikayetleri olarak saptanmıştır (4).

Klinikte atipik prezentasyon şekilleri de mevcut olup bunlar; paratiroid krizi ve normokalsemik PHPT olarak tanımlanmıştır (5, 6).

Primer hiperparatiroidizm tanısı alıp, tedavi edilmemiş hastaların uzun dönem takiplerinde paratiroid krizi görülebilmekle beraber bazı hastaların ilk başvuru anındaki kliniğini de oluşturabilmektedir. Paratiroid krizi ciddi hiperkalsemi (sıklıkla 15 mg/dl ve üzeri) ve buna bağlı semptomların görülmesi ile karakterizedir. Genellikle santral sinir sistemi disfonksiyonu bulguları ile kendisini göstermektedir (5-7).

Paratiroid bezleri genellikle 4 adet olup ikisi tiroid üst lob posteriorunda ikisi ise alt tiroid lobunun posteriorunda yerleşim gösterirler. Embriyolojik gelişiminden dolayı ektopik yerleşimli olabildikleri için bazen lokalizasyonlarını saptamak zor olabilmektedir (8, 9). Bu nedenle paratiroid adenomu şüphesi bulunan hastalarda lokalizasyon saptama yöntemleri önem kazanmaktadır.

Boyun ultrasonografisi (USG) ve Tc-99m sestamibi sintigrafisi (MIBI) paratiroid görüntülemesinde yaygın kullanılan yöntemlerdir. Tc- 99m sestamibi sintigrafisi, USG’ye kıyasla paratiroid bezinin normal lokalizasyonundaki adenomlara ek olarak ektopik yerleşimli adenomları saptamada da yardımcı olmaktadır. Tc- 99m sestamibi tekniğinin duyarlılığı USG’den daha yüksektir (3). Boyun USG ve Tc- 99m sestamibi sintigrafi ile bir adenom saptanmadığı

durumlarda ise bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans (MR) teknikleri kullanılabilmektedir.

Son yıllarda lokalizasyon belirlemede intraoperatif PTH ölçümüne dayanan çalışmalar oldukça popularize olmuştur. Ancak pahalı olması, ameliyat süresini uzatması ve her merkezde bulunmaması dezavantajları olarak sunulmaktadır.

Primer hiperparatiroidizmin esas tedavisi cerrahidir. Ameliyattan sonra böbrek taşı ve kemik kırık riski azalırken kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümleri de iyileşir. Komorbidite veya cerrahi için kontrendikasyon yoksa semptom yokluğunda bile cerrahi tedavi önerilmektedir (3).

Asemptomatik PHPT hastalarında cerrahi tedaviyi tercih etmek için; serum kalsiyum düzeyi, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), KMY ölçümleri, 24 saatlik idrarda kalsiyum seviyesi, nefrolitiazis/nefrokalsinozis varlığı ve tanı anındaki hasta yaşı gibi kriterler belirleyici olarak kullanılmaktadır (3).

Cerrahi endikasyonu bulunmayan veya operasyon açısından kontrendikasyonu bulunan asemptomatik PHPT hastalar izlem programına alınır. Bu hastalarda öncelikle tanı anında bulunan hiperkalseminin tedavisine başlanır. Sonrasında izlem için serum kalsiyum, serum kreatinin ve KMY ölçümleri kullanılır (10, 11).

Cerrahi yöneme karar vermek, patolojik bezin lokalizasyonunun belirlenmesine bağlıdır. Preoperatif görüntüleme teknikler ile hastalıklı bezin yeri belirlenen hastalarda genel olarak minimal invaziv cerrahi ile hedeflenmiş paratiroidektomi uygulanabilir. Lokalizasyonu tam belli olmayan veya görüntüleme tetkikleri arasında uyumsuzluk bulunan hastalarda dört bez eksplorasyonunun yanı sıra bilateral boyun eksplorasyonu da gerekebilmektedir.

İntakt PTH (I-PTH) ölçümü tanımlandıktan sonra bazı cerrahlar bu tetkiki intraoperatif olarak kullanmaya başlamışlardır. Bu yaklaşımda patolojik olduğu düşünülen paratiroid bezi çıkardıktan 10 dakika sonra tekrar I-PTH ölçümü yapılır. Ölçülen değer ameliyatın başında ölçülen değere oranla 50%'den fazla düşüş göstermekte ise ameliyata son verilir (Miami kriteri) (12). Böylece daha geniş bir eksplorasyonun yol açabileceği olası komplikasyon riski, ameliyat süresi, hastanın anestezi ilaçlarına maruziyeti ve maliyet azaltılır.

Bu çalışmanın amaçları aşağıda sıralanmıştır;

1. Primer hiperparatiroidizm nedeniyle paratiroidektomi yapılmış olan hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özelliklerinin, I-PTH ve diğer laboratuvar parametrelerinin, görüntüleme tetkiki sonuçlarının ve histopatoloji sonuçlarının incelenmesi,
2. Primer hiperparatiroidizm nedeniyle cerrahi uygulanmış hasta grubunda intraoperatif PTH bakılmış ve sonucuna göre ameliyatın sonlandırılmasına karar verilmiş hastaların verileri ile intraoperatif PTH bakılmayan hasta grubunun verilerinin karşılaştırılması,
3. Her iki grupta (I-PTH çalışılan ve çalışılmayan) nüks ve persistan hastalık oranlarının saptanması, intraoperatif I-PTH değerlendirmesinin ameliyat başarısı üzerine etkisinin analiz edilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

Primer hiperparatiroidizm (PHPT), parathormonun (PTH) otonom olarak aşırı sekresyonu nedeniyle gelişen hiperkalsemi ve buna bağlı ortaya çıkan klinik tablo olarak tanımlanır (13). Hiperkalseminin en sık nedeni olup diyabet ve tiroid hastalıklarından sonra toplumdaki en sık üçüncü endokrinolojik bozukluk olarak öne çıkar. Yaklaşık insidansı kadınlarda 1/500 ve erkeklerde 1/2000 oranındadır (3).

2.1. Tarihçe

Paratiroid bezleri ilk kez 1852 yılında İngiltere'deki Royal College of Surgeons Müzesi'nin müdürü, biyolog ve paleontolojist Sir Richard Owen tarafından tespit edilmiştir. Owen, bir Hint gergedanının otopsisinde bulduğu yapıları ''tiroid bezine bağlı, küçük, sarı, kompakt glandüler cisimler'' olarak tarif etmiştir. İnsanda paratiroid bezlerinin saptanması ve adlandırılması ise ilk kez 1880 yılında İsveç'te Ivan Sandström tarafından yapılmıştır. Sandström ilk olarak bir köpeğin tiroid bezinin alt sınırının her iki yanında yer alan, nohut büyüklüğündeki küçük yapıları tanımlamıştır. Daha sonra aynı glandüler yapıları tavşan, köpek, at, öküz ve son olarak da insanda göstererek 'paratiroid bezi' adını vermiştir (14) . Daha sonra yapılan çalışmalar tüm memelilerde paratiroid bezlerinin bulunduğunu göstermiştir.

İlerleyen yıllarda bilim ve teknoloji alanındaki gelişmelere paralel olarak paratiroid bezlerinin fizyolojisi hakkında kapsamlı bilgiler ortaya çıkmıştır. Sandstorm köpeklerle uyguladığı tiroidektomi sırasında rastlantısal olarak bu küçük sarı bezleri tespit etmiş olsa da fonksiyonlarını belirleyememiştir. Fransız fizyolojist Grey ise bu bezlerin eksizyonunun tetani ve ölümle sonuçlanabildiğini göstererek

paratiroid bezinin hayati fonksiyonlar açısından olmazsa olmaz bir yapı olduğunu söylemiştir (14).

1909'da MacCallum ve Voeghin, paratiroid hormonunun esas fonksiyonunun plazma kalsiyum seviyesini kontrol etmek olduğunu keşfettiler. Bu bezlerin çıkarılması kalsiyumun dışkı ile atılmasına ve kanda kalsiyum seviyesinin düşmesine neden olarak tetani ile sonuçlandığını ifade ettiler. Paratiroid aktivitesi ile insanlarda görülen hastalıklarının ilişkilendirilmesi ise ilk kez 1915 yılında Viyana'lı bir doktor olan Schlagenhaufer tarafından yapıldı. Schlagenhaufer, Osteitis Fibroza Sistika (O.F.S) hastalarında sadece bir paratiroid bezinin büyüdüğünü gösterdi ve buradan yola çıkarak hastalığın paratiroid bezlerinden birindeki hiperplazinin bir sonucu olduğunu ifade etti.

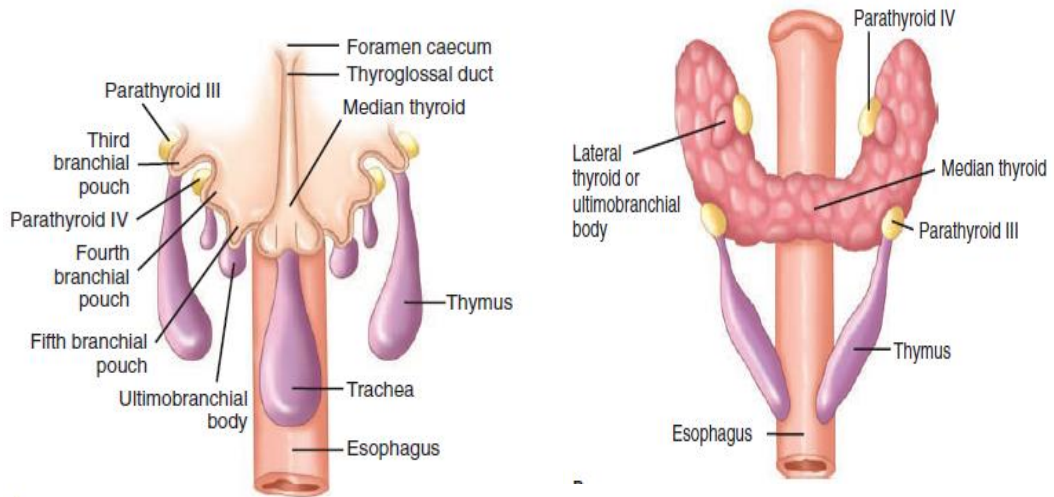
Paratiroid bezi tarafından salgılanan PTH ilk kez 1925'de Kanada Alberta Üniversitesi'nden James Collip tarafından izole edildi. Collip, PTH ekstraksiyonu ile tetanileri önlediğini ve kan kalsiyum seviyesini kontrol altına aldığını deklare etti. Bu teori 1925 yılında Viyana'da Felix Mandl tarafından Osteitis Fibroza Sistika'lı bir hastada yapılan ve kayda değer iyileşme ile sonuçlanan ilk başarılı paratiroidektomi ameliyatı ile desteklendi (14).

Önceleri paratiroid bezi hastalıklarının cerrahisinde dört beze yönelik geniş cerrahi eksplorasyon neredeyse standart yaklaşım idi. Yıllar içinde görüntüleme yöntemlerindeki çeşitlilik ve ilerlemeler adenomların daha kolay ve doğru biçimde lokalize edilebilmesine olanak sağladı. Daha net radyolojik veriler cerrahi yaklaşımın bilateral boyun eksplorasyonundan, hedeflenmiş ve unilateral boyun eksplorasyonuna doğru evrilmesine olanak sağladı. Unilateral eksplorasyonun en önemli avantajı bilateral eksplorasyona göre daha düşük mortalite ve morbidite ile

uygulanabiliyordu. Belirli merkezlerde farklı görüntüleme ve işaretleme teknikleri ya da kombinasyonları kullanılarak direkt patolojik bezi hedef alan minimal invaziv paratiroidektomi yaklaşımı gün geçtikçe yaygın hale gelmeye başladı.

2.2. Paratiroid Bezlerinin Embriyoloji, Anatomi, Histolojisi

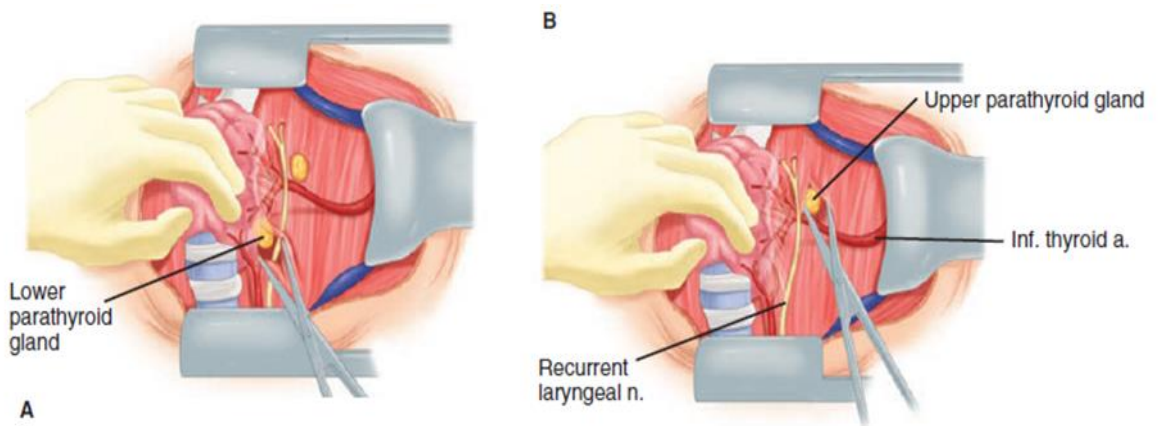
Paratiroid bezleri embriyolojik gelişim traktı üzerindeki herhangi bir yerde bulunabilirler. Varyasyonlar özellikle 3. brankial cepten gelişen ve timusla birlikte göç eden alt bezlerde görülmektedir. Üst bezler 4. brankial cepten gelişir ve tiroid beziyle birlikte kaudale doğru göç ederler (Şekil 2.1). İnsan kadavra çalışmalarında %84 oranında dört bezin tamamı gösterilmişken %13 oranında beş ya da daha fazla bez olduğu raporlanmıştır. Buna karşın dörtten daha az bez saptanma oranı yalnızca %3'tür (15). Normal bezin boyutu yaklaşık 5-7 mm, ağırlığı ise 40-50 mg'dır. Paratiroid bezleri sıklıkla yağ dokusuna gömülü olarak bulunurlar.



Şekil 2.1: Paratiroid bezlerin embriyolojik gelişim, göç ve normal lokasyonları. (3)

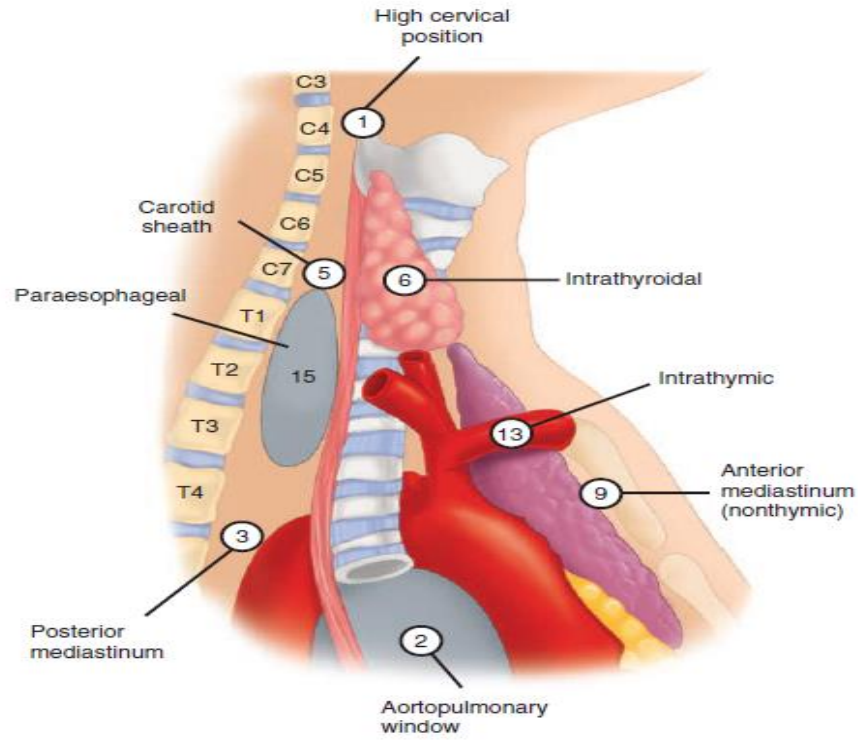
Üst iki bez için beklenen lokalizasyon tiroid kapsülüne bağlı biçimde, tiroid bezinin üst polunun arka tarafında ve orta hatta yer almalarıdır. Genellikle inferior tiroid arter ve rekürren sinirin kesiştiği noktanın hemen yukarısında, sinirden daha yüzeysel bir konumda bulunurlar. Alttaki bezler ise aynı konumda ve alt lobların arkasında yerleşirler (**Şekil 2.2**). Ancak bazen tiroid bezinin kaidesinden daha laterale ve aşağıya doğru, inferior tiroid ven dallarının arasına da yer değiştirebilirler (**Şekil 2.2**). Genellikle her iki çift bez de inferior tiroidal arterden beslenir. İnferior tiroid arterler tiroservikal trunkustan köken alırlar. Tiroservikal trunkus da subklavian arterden orjin alır. İnferior tiroid arter tiroidin alt lobunu beslendikten sonra paratiroid bezine girer ve paratiroidi besler (16).

Üstteki bezlerin beslenmesinin %20'si superior tiroid arter yoluyla. Nadir olarak bazı varyasyonlarda tiroidea ima veya trakea, özefagus ya da larinkse giden arterlerden gelen uç dallardan da beslenirler. Paratiroid bezlerinin venöz drenajı superior, orta ve inferior tiroid venleri aracılığı ile gerçekleşir.



Şekil 2.2: Paratiroidlerin rekürren sinir ve inferior tiroid artere göre lokalizasyonu (3)

Bezler tiroid bezinin sınırlarının daha aşağısında veya yukarısında ya da posteriorundan uzakta yerleştikleri takdirde “ektopik” olarak adlandırılırlar. Ektopik yerleşim lokalizasyonları sıklık sırasına göre; paraözofajial, tirotimik ligament ve timus, ön mediasten, tiroid içi, karotis kılıfı, arka mediasten, aortopulmoner pencere, boyunun üst bölgesi ve diğer alanlar şeklindedir (Şekil 2.3). Adenomlar en sık inferior bezlerden köken alırlar (3).

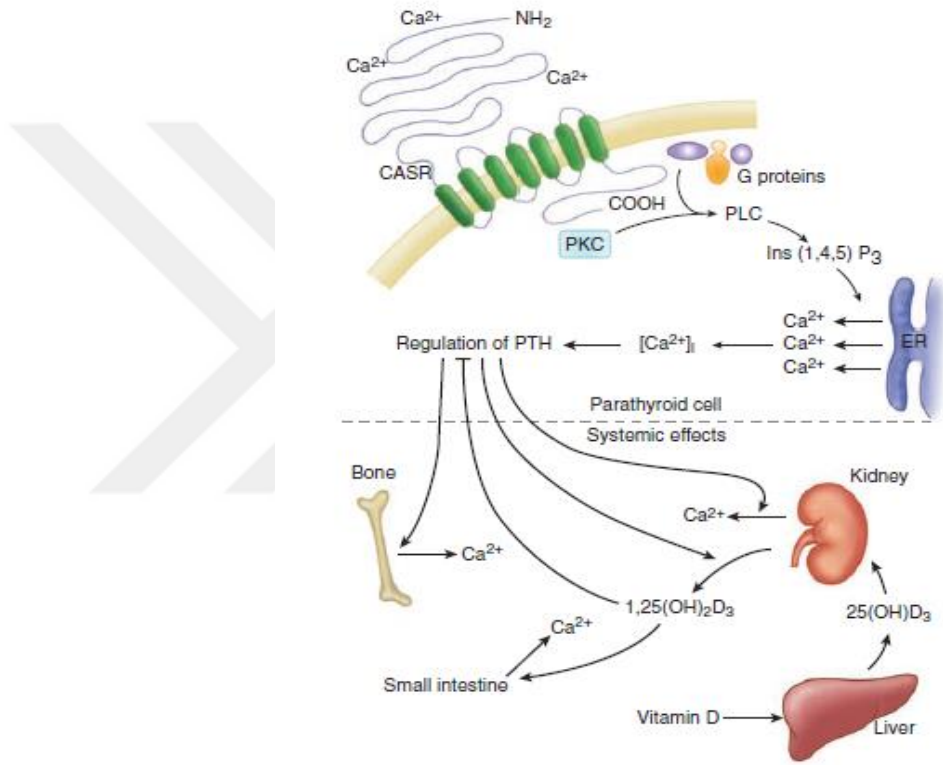


Şekil 2.3: Ektopik adenomların lokalizasyon dağılımı. Numaralar bulunduğu hasta sayısını temsil etmektedir. Toplam hasta sayısı 54 belirlenmiştir (3).

Paratiroid bezlerinde üç hücre tipi bulunur. Esas hücreler PTH salgısının yanı sıra oksifil ve berrak hücrelerin üretiminden de sorumludur. Oksifil ve berrak hücreler de az miktarda PTH salgılama özelliğine sahip olsalar da esas görevleri henüz tam olarak bilinmemektedir (3).

2.3. Paratiroid Fizyolojisi

Paratiroid bezleri kalsiyum ve fosfor metabolizmasında önemli rol oynamaktadırlar. Hücre dışındaki kalsiyum hücre zarında bulunan G protein cinsindeki reseptörleri (CASR) uyararak PTH salınımını regüle eder (17) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4: Kalsiyum dengeleme homostazı.

The calcium-sensing receptor (CASR) is expressed on the surface of the parathyroid cell and senses fluctuations in the concentration of extracellular calcium. Activation of the receptor is thought to increase intracellular calcium levels, which, in turn, inhibit parathyroid hormone (PTH) secretion via posttranslational mechanisms. Increased PTH secretion leads to an increase in serum calcium levels by increasing bone resorption and enhancing renal calcium reabsorption. PTH also stimulates renal 1- α -hydroxylase activity, leading to an increase in 1,25-dihydroxy vitamin D, which also exerts a negative feedback on PTH secretion. PKC = protein kinase C; PLC = phospholipase C (3).

1,25 hidroksi D vitamini seviyesinin düşmesi, katekolamin artışı ve hipomagnezemi PTH salınımını uyarır. Parathormonun öncül maddesi olan prepro PTH paratiroid bezinde üretilir. Bu maddeden aminoasit parçaların ayrılması ile önce proPTH daha sonra da 84 aminoasitten oluşan PTH meydana gelir. Buradan ayrılan parçalar paratiroid bezinde kalır. Üretilen PTH dolaşıma geçer ve karaciğerde metabolize olur. Parathormonun yarılanma ömrü 2-4 dakikadır. Karaciğerde metabolize olan PTH, aktif N-terminal parça ve böbreklerden atılan inaktif C-terminal parça olmak üzere ikiye ayrılır (3).

Kalsiyum insan vücudunda canlılığın devamı için mutlak gerekli bir elementtir ve hem hücre içi hemde hücre dışı fonksiyonlarda çok önemli rol oynar (18). Kalsiyum vücutta taşıyıcı proteinlere bağlı halde, iyonize kalsiyum halinde ve hidroksiapatit kristalleri şeklinde olmak üzere 3 formda bulunur. Kanda iyonize kalsiyum düzeylerinde oluşan en ufak dengesizliklerde bile vücutta önemli sorunlar meydana gelir. Bu önemli dengeyi sağlamakla görevli olan PTH temel olarak 3 mekanizma ile serum kalsiyum ve fosfor metabolizmasını etkilemektedir.

- a. Kemiklerdeki döngüyü hızlandırarak kemikten kana kalsiyum ve fosfor geçişini sağlar,
- b. Böbreklerde kalsiyum geri emiliminden sorumlu olan distal tubulusları uyarak fosfat geri emilimini azaltırken kalsiyum emilimini artırır,
- c. Proksimal renal tubuluslarda aktif D vitamini sentezi aracılığı ile gastrointestinal sistemden kalsiyum ve fosfor emilimini sağlar.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda PTH metabolizması sonucu ortaya çıkan C-terminal parça atılamadığından vücutta birikir. Biriken bu aktif parça kemik, bağırsak ve böbrek üzerinde çeşitli etkilere yol açar. Böbrekte kalsiyum

absorbsiyonunu arttırırken fosfor ve bikarbonatın reabsorbsiyonunu engeller. Parathormon artışı ve buna bağılı ortaya çıkan hipofosfatemi D vitamini üzerindeki etkisi ile indirekt biçimde bağırsaktan kalsiyum emilimini arttırır. Tiroid bezinin C hücrelerinden salgılanan kalsitonin ise parathormona ters etki göstererek, az miktarda da olsa kandaki kalsiyum seviyesini düşürmektedir. Buna karşın kalsitonin sadece hiperkalsemi krizlerinde tedavi amaçlı kullanılmaktadır (3).

Normalde beyin, kalp, meme, akciğer, plasenta, pankreas, endotel, ve düz kas hücreleri gibi dokular tarafından da PTH ilişkili protein (PTHrP) sentezlenir fakat bu sentezlenen miktarın erişkinlerde kalsiyum dengesinde kayda değer bir rolü olmadığı düşünölmektedir. Bu proteinin kanser hücrelerinden aşırı salınımı durumunda ise malign hiperkalsemi görebilmekte ve kalsiyum dengesini etkileyebilmektedir (2).

2.4. Paratiroid Fizyopatolojisi

Paratiroid bezlerinin normalden fazla çalışması ile ortaya çıkan durum hiperparatiroidizm olarak adlandırılır ve temel olarak üç tipi vardır. Negatif feedback uyarılarına duyarlılık azalırsa bu durum primer hiperparatiroidizm olarak tanımlanır. Hipokalsemi yaratan hastalıkların olduğu durumlarda hipokalseminin PTH salınımını uyarması ise sekonder hiperparatiroidizm olarak adlandırılır. Bazı hastalarda etyolojik faktör ortadan kaldırıldıktan sonra bile aşırı PTH salınımı devam eder. Bunun nedeni bezlerin otonomisite özelliğı kazanmaları olup bu durum klinikte tersiyer hiperparatiroidizm olarak nitelendirilir (3).

Hipokalsemi oluşturarak sekonder hiperparatiroidizme sebep olan hastalıkların başında kronik böbrek yetmezliğı gelir. Bunun yanında hipomagnezemi, osteomalazi, osteoporoz, D vitamini eksikliğı, malabsorbsiyon, fenobarbitürat,

laksatif ya da kolestiramin gibi ilaçların kullanılması durumunda da ortaya çıkabilmektedir. Kronik böbrek yetmezliği sekonder hiperparatiroidizmin en sık sebebi olup fosfat retansiyonu, D vitamini sentez bozukluğu, Fibroblast büyüme faktör 23 (FGF23) sentezinde artış ve iyonize kalsiyum düzeyinin düşmesi ile gerçekleşir. (2, 19, 20). Beslenme yetersizliği veya emilim sorunları ile oluşan D vitamini eksikliği de sekonder hiperparatiroidizm oluşumuna neden olabilir. Kronik böbrek yetmezliğine bağlı sekonder hiperparatiroidizm tedavisinde fosfat bağlayıcı ajanlar, sentetik D vitamini analogları ve kalsimimetikler (etelkalset, sinakalset) kullanılır (21). Fakat ilaç tedavileri ile düzelmeyen durumlar görülebilmektedir. Tedaviye rağmen parathormonun normalin çok üstünde seyretmesi cerrahi tedavi seçeneğini gündeme getirir.

Tersiyer hiperparatiroidizm de bir veya birden çok bezin otonomisite kazanmış olması mümkündür. Bu hastalarda PTH düzeyleri sıklıkla önemli ölçüde yüksek (>1000 pg/mL) tespit edilir ve kalsiyum düzeyleri de tedaviye yanıt vermeyen ölçüde yüksektir. Tedaviye yanıt ancak total paratiroidektomi ile mümkündür. Total paratiroidektomiyi takiben görülen hipokalsemiyi önlemek için ameliyata bezlerin ototransplantasyonu prosedürü eklenebilmektedir (2, 22).

Primer hiperparatiroidizm tanısı biyokimyasal olarak konulur. Laboratuvar testlerinde yüksek ya da sınırda yüksek PTH seviyeleri ile birlikte serum kalsiyum düzeyinin artması ile karakterizedir. Bu hastalarda hiperkalsemiye neden olabilecek malignite, bazı endokrin hastalıklar, granümatöz hastalıklar, Paget hastalığı, süt-alkali sendromu, immobilizasyon, familial hipokalsiüri ve tiazid grubu diüretikler gibi bazı ilaçların kullanımı ekarte edilmelidir. Diğer beklenen laboratuvar anormallikleri ise düşük serum fosfor düzeyi, kalsiüri (> 100 mg/24 saat ise

Familiyal Hipokalsiürik Hiperkalsemi dışlanır), düşük 25-hidroksi vitamin D seviyesi (ciddi hastalıkla ilişkili) ve hiperkloremik metabolik asidozdan (PTH tarafından bikarbonat rezorpsiyonunun inhibisyonuna sekonder) ibarettir (13).

Primer hiperparatiroidizm otonom fonksiyon gösteren paratiroid bez ya da bezlerinden fazla PTH üretimi sonucunda meydana gelir. Bu vakaların etiyolojisinde %80-85 oranında tek bir bezde patoloji görülürken (adenom) , %3-5'inde çift bezde adenom (double adenom) bulunmaktadır (23). Daha az sıklıkta (%1) görülen nedenlerden biri de paratiroid karsinomlardır. Paratiroid karsinomlarının ailesel formlarının multiple endokrin neoplazi sendromlarının (MEN) bir parçası olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (24). Düşük doz radyasyon maruziyeti öyküsü ve lityum gibi bazı ilaçların kullanımı da PHPT hastalarında daha sık görülmektedir.

2.5. İnsidans

Primer hiperparatiroidizm yaygın görülen bir hastalık olmakla birlikte Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 100,000 kişiyi etkileyen bir hastalıktır. Genel popülasyonun %0.1 ila %0.3'ünde görülür ve kadınlarda (1: 500) erkeklerden (1: 2,000) daha sıktır (3). PHPT 'nin insidans ve prevalansı dünyada son yıllarda artmaktadır. İngilterede PHPT'nin insidansı 25/100,000 tahmin edilmektedir , prevalansı ise 1997 -2006 yılların arasında 1,8/1000 den 6,7/1000 e artmıştır ve her yıl 12,000 kişiye PHPT tanısı konulmaktadır (25, 26).

2.6. Klinik Bulgular

Bu hastalarda beş klasik bulgu tipiktir; böbrek taşı, kemik ağrıları, karında kramplar, psikolojik bozukluklar ve güçsüzlüğe bağlı yorgunluk. Ancak günümüzde

gelişen tanı yöntemleri sayesinde tipik bulgular ortaya çıkmadan önce de tanı konulabilmektedir. Hastaların çoğu asemptomatiktir ya da güçsüzlük, yorgunluk, polidipsi, poliüri, noktüri, kemik ve eklem ağrıları, kabızlık, iştahsızlık, bulantı, kaşıntı, depresyon ve hafıza kaybı gibi atipik semptomlara sahiptirler. Ancak detaylı ve etkin bir klinik değerlendirme yapıldığında gerçek asemptomatik hasta oranının %5'in altında olduğu görülmüştür (3). Primer hiperparatiroidizm hastaları sıklıkla rutin kan testleri esnasında rastlantısal olarak tanı almaktadır.

2.6.1. Abdominal ve GIS bulguları

Hastaların %29'unda anlamlandırılmayan karın ağrıları vardır. Bu ağrının fizyopatolojik mekanizması hala kesin biçimde anlaşılmış değildir. Üzerinde durulan teorilerden biri yüksek serum kalsiyumunun gastrointestinal sistemdeki (GİS) düz kaslar üzerine direkt etkisi ile meydana gelmesidir. Yüksek serum kalsiyumu üst ve alt GİS düz kaslarında atoniye sebep olmaktadır. Konstipasyon (%33) , iştah kaybı (%30) , reflü (%24) ve bulantı (%15) başlıca şikayetlerdir (27).

Hiperkalsemi ve akut pankreatit arasındaki ilişki kanıtlanmıştır. Pankreatik asiner hücrelerin sürekli yüksek kalsiyuma maruziyeti sonucu erken pankreatik proteaz aktivasyonu pankreatite neden olur (28). Pankreatiti tetikleyen PHPT tanısı bir kez konulduğunda rekkürensi önlemek için paratiroidektomi kaçınılmazdır (29).

2.6.2. Kas-iskelet sistemi

Hastalar sırt ağrısı, eklem ağrısı ve proksimal kaslarda güçsüzlük şikayetleri ile başvurabilirler. Devamlı yüksek PTH salınımına maruz kalmak kemiklerde yıkıma sebep olarak kemik rezorpsiyonuna yol açar. Hastaların %15'inde kemik yıkımına bağlı bulgular ortaya çıkar. Kemik bulguları PTH ve D vitamini seviyesi ile korelasyon gösterir.

Ciddi primer hiperparatiroidizm vakalarında osteoklastik aktivite artışına bağlı kemik turnoverında artış olur ve sonuç olarak kemikten kalsiyum atılımı gerçekleşir. Bu hastalarda Osteitis Fibroza Kistika ve aynı zamanda Brown tümör ya da osteoklastik tümör gelişebilir. Fibrotik, litik kemik değişiklikleri X-ray’de radyolusent izlenmekte olup iskelet deformiteleri, kemik ağrıları ve uzun kemiklerde patolojik fraktür şeklinde de kliniğe yansiyabilir (30).

Başarılı bir paratiroidektomi sonucu düşük olan kemik mineral dansitesi düzelebilir. Columbia Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından desteklenen bir çalışmada paratiroidektomi den 5, 10 ve 15 yıl sonra, DEXA (Dual Energy X-ray) ile yapılan ölçümler ile lomber omurgada sırasıyla %9, %6 ve %12, distal radiusta ise sırasıyla %4, %7 ve %8 oranlarında kemik mineral dansitesinin tekrar kazanıldığı gösterilmiştir (31).

2.6.3. Böbrek tutulumu

Hastalarda poliüri ve polidipsi şikayetleri görülebilir. Bir çok hasta birden fazla defa uygulanan nefrolitiazis tedavileri sonrasında tanı almaktadır. Ağır olgularda renal dokunun mineralizasyonu yani nefrokalsinozis meydana gelebilir (<%5 hastada görülmekte olup böbrek yetmezliğine sebep olabilir). Hastaların %20-25’inde radyolusent özellikte olan kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat taşları oluşmaktadır (31).

2.6.4. Kognitif fonksiyonlar ve nöropsikiyatrik semptomlar

Literatürde PHPT ilişkili kognitif fonksiyon bozuklukları ve demans vakaları bildirilmiştir. Hiperparatiroidizm yorgunluk, depresyon ve hafıza kaybı gibi non-spesifik semptomlarla ilişkili bulunmuştur. Bu bulguların fark edilmesi ise kolay değildir. Bu semptomların gelişimi nöronal kalsiyum disregülasyonu, hipoperfüzyon

ve bozulmuş nöronal sinyal sistemi kaynaklıdır. Laurida ve arkadaşlarının çalışmasında PTH düzeylerinin normalleşmesini takiben bu kognitif fonksiyonların iyileştiği raporlanmıştır (32).

2.6.5. Asemptomatik primer hiperparatiroidizm

Gelişmiş ülkelerde artık hastaların büyük kısmı herhangi bir semptom göstermeden önce rutin kan testleri ile tanı almaktadır. Bu nedenle asemptomatik PHPT farkındalığı ile kılavuzlarda bu durumun yönetimi tanımlanmıştır. Asemptomatik grup için **Tablo 2.1**'de yer alan kriterlere sahip hastalar ya da düzenli takibi mümkün olmayan hastalarda paratiroidektomi endikasyonu bulunmaktadır (23).

Serum kalsiyumunun normalden 1 mg/dl veya daha fazla artması, Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) değerlendirmelerinde T skorunun -2,5 düzeyinden düşük olması veya semptom olmaksızın vertebral kırık olması, tahmini böbrek filtrasyon hızı(eGFR) değerinin 60 ml/dk'dan düşük olması, 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyin 400 mg/gün'den fazla olması, nefrolitiazis ve nefrokalsinozis tanılarının görüntüleme ile belirlenmiş olması ve hasta yaşının tanı sırasında 50'den az olması bu kriterlerdir (**Tablo 2.1**). Kriterlerin bulunmadığı asemptomatik hastalar ise medikal tedavi altında takip edilmektedir (3).

Tablo 2.1: Asemptomatik PHPT hastalarda cerrahi tedavi endikasyonları

Batın USG	Nefrolitiazis ve nefrokalsinozis
Serum kalsiyum düzeyi	Normal serum kalsiyum düzeyinden 1 mg/dl ve daha fazla olması
24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyi	>400 mg/gün
Kreatinin klirensi	<60 ml/dk
Kemik mineral yoğunluğu	T skorunun -2,5 ve altında olması
Yaş	<50

USG, ultrasonografi

Ameliyatı takiben mümkün olan en yakın zamanda serum intakt PTH ve serum kalsiyum düzeyleri belirlenmelidir. Düşük veya normal serum intakt PTH düzeyleri cerrahi tedavinin başarıyla sonuçlandığının göstergesidir (3).

Operasyon sonrası ölçülen yüksek serum kalsiyum ve PTH düzeyleri ise operasyonun başarılı olmadığının göstergesidir. Başarısız cerrahi tedavi veya tekrarlayan PHPT durumlarında ise tekrar cerrahi tedavi gereksinimi olduğunda operasyon sırasında intraoperatif hızlı PTH ölçümü, intraoperatif ultrasonografi veya gama prob kullanımı fayda sağlamaktadır. Bu hastalar ek olarak mutlaka MEN sendromları ve olası diğer kalıtsal sendromlar açısından da değerlendirilmelidir.

Paratiroidektomi sonrası ilk 24 saatte gelişen, serum kalsiyum düzeyinin hızlı bir şekilde azalması, hipokalsiüri ve hipofosfatemi ile karakterize klinik tablo “aç kemik sendromu” olarak isimlendirilmektedir. Bu durum Graves hastalığı cerrahisi sonrası da oluşabilmektedir. Kemik lezyonu olan hastalarda, çıkarılan adenom ağırlığı ve hacminin yüksek olduğu hastalarda veya hastalığı paratiroid krizi ile prezente olarak tanı alan kişilerde bu sendrom sıklıkla gelişebildiği için cerrahi sonrası dönemde yakın takip edilmelidir (1). Aç kemik sendromu uzayan semptomatik hipokalsemi ile karakterize bir tablodur. Tedavisi intravenöz kalsiyum uygulaması ile mümkündür.

2.7. Tanı

Hiperkalsemi tanısının konulabilmesi için birden fazla ölçüm yapılması gerekmektedir. Tanı konulduktan sonra tespit edilmesi gereken intakt PTH değerleri ise hiperkalsemi sebebinin belirlenmesi ve tanıya yaklaşmasında önemlidir. Yüksek PTH değerleri ölçülen hastalar primer hiperparatiroidizm düşünülerek tanıyı kesinleştirmek için görüntüleme yöntemlerine yönlendirilmelidir. Normale yakın

veya çok az yükselmiş PTH düzeylerine sahip hastalarda ise sekonder hiperkalsemi nedenleri açısından ayırıcı tanı yapılması amacıyla 24 saatlik idrarda kalsiyum seviyesinin değerlendirilmesi gerekir (33). Normale yakın veya düşük PTH düzeylerinde ise paratiroid bezinden kaynaklanmayan hiperkalsemi nedenleri ön plana çıkmaktadır (34).

Tanıda **Tablo 1'** de yer alan kriterlerin biyokimyasal olarak da teyit edilmesi gerekmektedir.

2.8. Lokalizasyon Çalışma

Lokalizasyon belirlemede farklı yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler invaziv ve invaziv olmayan olarak ikiye ayrılırlar. Her yöntem farklı performansa sahip olup avantaj ve dezavantajlara sahiptir (**Tablo 2.2**) (3). Patolojik bezin preoperatif ya da intraoperatif olarak saptanmasında yol gösterici olan bu yöntemler sayesinde cerrahi yaklaşım hedeflenmiş paratiroidektomi gibi minimal invaziv yaklaşımları geliştirerek kimi zaman lokal anestezi altında bile yapılabilen ameliyatlara evrilmiştir. Son dönemlerde 4 yönlü bilgisayarlı tomografi adenomun lokalizasyonunda başarı sağlamaktadır. Bu başarı oranı tek bez hastalığı olanlarda %92 deyken, çoklu bez hastalığı olanlarda %75 lere kadar düşmektedir (3).

İnvaziv olmayan yöntemler arasında kullanılan teknikler farklı görüntüleme lerden oluşur. Bu yöntemler; ultrasonografi (USG), tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT), Teknesyum (Tc)- 99m sestamibi sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonanslı görüntüleme olup tek başlarına kullanılabildikleri gibi lokalizasyon başarısını artırmak için kombine edilerek de kullanılmaktadırlar. Görüntüleme çalışmalarının tanıda yeri olmamakla birlikte sadece patolojik bezlerin yerini belirlemede ya da bu bezlerin çıkarılmasında kılavuzluk etmede önemli role

sahiptirler. Ayrıca sorunun tek ya da çoklu bezden kaynaklandığını ortaya koyarak cerraha ameliyat planlamasında yardımcı olurlar.

Tablo 2.2: Lokalizasyon çalışma yöntemleri

Çalışma yöntemi	Avantajları	Dezavantajları
Preoperatif, İnvaziv olmayan		
Tekneziyum 99m sestamibi scan	Düzlemsel ve SPECT görüntü verir	Tiroid nodül, lenf nod ,kist ve özofajial lezyonlarda yanlış pozitif
Ultrasonografi	İntratiroidal adenomları gösterir	Tiroid neoplazi, lenfadenopatilerde yanlış pozitif
	Daha ucuz	Substernal,ektopik ve inmemiş tümörlerde yanlış negatif
BT scan	Ektopik, özellikle mediastinal bezleri lokalize eder	İntra tiroid bezleri göremez Lenf nodlarda yanlış pozitif sonuç Nispeten pahalı Radyasyon maruziyeti İV kontrast ihtiyacı Herhangi bir demir veya klips varsa etkilenir
MRI scan	Ektopik tümörleri lokalize eder	Pahalı Lenf nod ve tiroid nodüllerde yanlış pozitif Klastrofobik hastalarda kullanılamaz
	Radyasyon maruziyeti yok	
	İV kontrast yok	
Dört boyutlu B T scan	Fonksiyonel bilgi verir	BT scan gibi
Preoperatif, İnvaziv		
İİAB	PTH ölçümü yaparak lenfadenopatileri paratiroid tümörlerden ayırır	Tecrübeli sitolojist gerekir
Anjiyografi	Venöz örneklemek için yol haritası çizer	Pahalı Tecrübeli radiolog gerekir Nörolojik komplikasyonlar
	Mediastendeki tümörlerde embolizasyon yapılabilir	
Venöz kan alınma	Lokalizasyon çalışmalarda negatif veya belirsiz sonuç varlığında tümörü lateralize eder	Pahalı Tecrübeli radiolog gerekir
İntraoperatif		
PTH ölçümü	Tümörün çıkmış olduğunu hızlıca teyit eder	Ameliyatın süresini artırır, çoklu bez hastalığı varsa dikkati azalır

PTH,parathormon; İV,intravenöz; BT, bilgisayarlı tomografi; MR, manyetik rezonansla görüntüleme; İİAB, ince iğne aspirasyon biyopsi; SPECT, tek foton emisyonlu BT

Başarılı bir görüntüleme çalışması karşı taraftaki bezlerde ikinci olası adenomu kaçırmamalıdır. Patolojik paratiroid bez ya da bezlerinin lokalizasyonunda bezlerin anatomik ve embriyolojik varyasyonları göz önünde bulundurulmalıdır. Uluslararası değerlendirmede ultrasonografinin %88 duyarlılık ve %94 özgüllüğü vardır. Teknesyum (Tc)99m-sestamibi sintigrafisi ile tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) kombinasyonunun duyarlılığı % 97, özgüllüğü ise %100 olarak bildirilmektedir (28, 35).

2.8.1. Tc-99m sestamibi

Tc-99m sestamibi mitokondride biriken monovalan katyonik lipofilik bir moleküldür. Paratiroid bezleri mitokondriden zengin oksifilik hücreler içerir. Tc-99m sestamibi tiroid bezi tarafından da alınır ancak paratiroid bezlere göre atılımı daha çabuk gerçekleşir. Paratiroid adenomları uygulamadan 1,5-3 saat sonra görülebilir. Tc- 99m sestamibi ayrıca miyokard, tükrük bezi ve kahverengi yağ dokusunda da depolanır (28).

2.8.2. Tc-99m MIBI ile çift faz veya Tc-99m perteknetat/I-123

İki tip sestamibi görüntüleme tekniği uygulanır: ilki İyot 123(I-123) veya Tc- 99 m perteknetat ile çıkarma, ikinci ise erken ve geç görüntülemeye sestamibi'nin kullanıldığı çift yönlü görüntülemedir. Kullanılan teknik ne olursa olsun, çoğu seride Tc- 99m sestamibi 'nin %80-90 oranında duyarlılığa sahip olduğu gözlenmiştir (36). Tc-99m sestamibi hiperaktif bezin yerinin tespiti için ultrasona göre (% 93 lük pozitif prediktif değeri bulunmaktadır) daha prediktif kabul edilmektedir (37). Ancak birden fazla patolojik bez varlığında sensitivitesi azalmaktadır (% 88 tek adenom için , %44 hiperplazi ve % 30 çift adenom varlığında) (32).

Tc- 99m sestamibi taramalarındaki yanlış pozitif sonuç nedenleri soliter tiroid

nodülü, multinodüler guatr, timoma veya meme, akciğer, baş ve boyun malignitelerinin varlığıdır. Yanlış negatif sonuçlar ise 500 mg ağırlığın altındaki küçük adenomlarda veya birden fazla bezde patoloji olması durumunda elde edilmektedir. Perfüzyon ve metabolik aktivitedeki farklılıklar, oksifilik hücrelerin miktarı ve p glikoprotein ekspresyonu sestamibi alımını etkiler. Parathormon yüksekliğinde sestamibi alımının arttığı raporlanmıştır ancak bu başarı yüksek kalsiyum seviyelerde tespit edilmemiştir (24, 38).

2.8.3. Ultrasonografi

Mandibuladan sternal çentiğe kadar etki eden 7,5-19 MHzlik transdüser ile uygulanmaktadır (39). Retromanubrial ve mediastinal görüntüleme mümkün değildir. Normal paratiroidler sonografik olarak görüntülenemez. Paratiroid adenomları genellikle iyi sınırlı ve ovaldir. Paratiroid karsinom ve hiperplazik paratiroid dokusu solid ve kompakt olduğu için, tiroid dokusuna göre nispeten hipoekoiktir. Bez ne kadar büyükse görüntülemeye daha kolay gözükmektedir. Yanlış pozitifliklere genellikle, servikal lenf nodları ve tiroid nodülleri neden olur.

Adenomlar multinodüler tiroid bezinde zayıf sonografik penetrasyona bağlı olarak gözden kaçabilmektedir. Tiroid anormallikleri varlığında ultrasonografi (USG) duyarlılığı %20-25 oranında azalır. Cerrah tarafından yapılan USG'nin radyolog tarafından yapılan kadar hassas olduğu ancak intraoperatif kullanımında aynı kişi tarafından görüntüleme ve rezeksiyon yapılmasının ek faydaları bulunduğu bildirilmiştir (36).

Charlottesville, Virginia da bir grup tarafından muayenehanede boyun USG'si yapılan primer hiperparatiroidizmli 200 hastadan derlenen verilere göre 144 hastada (%72) adenom yüksek düzeyde güvenilirlik ile tespit edilmiştir. 200

hastanın tamamına başarılı cerrahi girişim uygulanmıştır. Bu gruptan elde edilen sonuçlara göre, cerrahın yaptığı USG ile odaklanmış eksplorasyon gerçekleştirilmiş ve %93 oranında başka bir görüntüleme işlemine gerek kalmamıştır (40).

2.8.4. Ultrason -Tc 99m sestamibi kombinasyonu

İtalya'nın Padua kentinde yapılan bir çalışmada 91 PHPT hastası incelenmiştir. Soliter adenomlu hasta grubunun (n=86) , Tc- 99m sestamibi duyarlılığı %88 iken, ultrason duyarlılığının %82 olduğu tespit edilmiştir. Tc- 99m sestamibi negatif olan 10 hastadan 7'sinde USG ile lokalizasyon doğru tespit edilmiştir. Ultrasonografi ve Tc- 99m sestamibi kombinasyonunun duyarlılığı %97 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada multi glandular hastalığı olan vakalarda en az iki adenomu tespit ettiğinde görüntüleme sonucu pozitif kabul edilmiştir (39).

2.8.5. Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT)

Çoğu nükleer tıp departmanı yalnızca iki boyut gösteren düzlemsel görüntüler (Tc- 99m sestamibi) elde eder. Bu görüntüler USG ile birleştirildiğinde preoperatif lokalizasyon tespitinde en uygun görüntüleme çalışması olarak kabul edilmektedir. Reoperasyon ve ektopik adenomlarda yer tespitinde altın standart yöntem SPECT ya da Tc- 99m sestamibi sintigrafisi İle birlikte SPECT/CT dir. Tc- 99m sestamibi + SPECT kombinasyonun'da elde edilen görüntüler sayesinde bezlerin fonksiyonu ve anatomik lokalizasyonu birleştirilerek üç boyutlu bir anatomik yerleşimi göstermek mümkün hale gelir (41). Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi ektopik paratiroid lezyonlarını ve paratiroid odaklarını tiroid dokusundan ayırt etmek için kullanışlıdır (32).

2.9. Tedavi

2.9.1. Medikal tedavi

Paratiroidektomi endikasyonlarını sağlamayan, semptomu olmayan PHPT hastalarında ve paratiroidektominin kontrendike olduğu hastalarda takip yeterli olacaktır (2, 5, 10, 42). Bu hastaların her yıl serum kreatinin ve serum kalsiyum düzeylerinin ölçülmesi, her 2 yılda bir kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesi önerilmektedir (3). Buna ilaveten 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyleri ve kreatinin klirensi ölçümleri de çeşitli kılavuzlarda belirtilmektedir (2, 10). İzlem altındaki hastalarda hiperkalsemi için medikal tedavi olarak kalsimimetik ilaçlar reçete edilebilmektedir. Kalsimimetik ilaçlar PTH salgılanmasını azaltır ve sonuç olarak da serum kalsiyum seviyesini azaltırlar. Fakat bu ilaçların kemik mineral yoğunluğu açısından bir etkisi tespit edilememiştir (2). Bifosfonatlar ise kemik rezorpsiyonunu azaltır ve kemik mineral yoğunluğu artırır (2).

Tsvetov ve arkadaşları tarafından yürütülen bir çalışmada PHPT tanısı alan ve opere edilemeyen hastalarda hiperkalsiüriye sekonder olarak gelişen nefrolitiazis tedavisi için tiazid grubu diüretikler kullanılmış ve sonuçların olumlu olduğu kaydedilmiştir. Fakat yine de hastaların hiperkalsemi açısından yakın izlemi tavsiye edilmiştir (43).

2.9.2. Cerrahi tedavi

Primer hiperparatiroidizm üzerine yapılan 4. uluslararası alıştayın 2014 yönergelerine göre biyokimyasal olarak doğrulanmış PHPT bulunan semptomatik hastaların cerrahi eksplorasyona tabi tutulması gerektiği belirtilmiştir (44). Bu hastalarda artmış olan ölüm oranı başarılı paratiroidektomi operasyonları ile azalmaktadır. Son dönemlerde paratiroidektominin başarı oranı %95'in üzerine

ulaşmış olup morbidite oranı yaşlılarda bile oldukça düşük oranlara inmiştir. Bu nedenle morbiditesi yüksek olan hastaların dışında, hastalığa neden olan paratiroid adenomlarının tek ve kesin tedavisi cerrahi rezeksiyon dur. Paratiroidektominin maliyet açısından da medikal tedavilere göre üstünlüğü tespit edilmiştir (45).

Mevcut cerrahi eğilim, geleneksel bilateral boyun diseksiyonu yerine tek bir patolojik paratiroid bezi eksplore etmek yönündedir. Bu yaklaşım radyolojik çalışmalar ve intraoperatif PTH çalışılması ile yönlendirilmektedir. Anatomi ve embriyolojik varyasyonlar dikkate alındığında, patolojik olan bezin lokalizasyonunun ameliyattan önce cerrahlar, radyologlar, endokrinologlar ve/veya nükleer tıp uzmanları tarafından belirlenmesi önem taşımaktadır. Patolojik olduğu düşünülen paratiroid bezlerini tespit etmek için görüntüleme çalışmalarından yararlanılır ve şüpheli dokunun çıkarılması sonrası adenom olduğu histopatolojik olarak teyit edilir. Ekstirpasyon sonrasında biyokimyasal teyit için intraoperatif PTH sonucuna bakılır. Böylece karşı tarafta bulunan bezde olabilecek patolojik adenomlar, görüntüleme ile belirlenemeyen durumlar da gözden kaçmayacaktır. Bu yöntem sayesinde cerrah odaklanmış tek taraflı boyun eksplorasyonunu gerçekleştirebilir ve dört paratiroid lokalizasyonunun da eksplorasyonu zorunlu olmaz. Buna bağlı olarak mortalite ve morbidite de azalacaktır. Boynun sadece tek tarafının tutulduğu durumlarda patoloji üst, alt veya aynı tarafta her iki lobda da olsa, yaklaşım değişmeyecektir.

Postoperatif dönemde normal PTH seviyeleri ve normokalseminin sağlanması tedavinin başarılı olduğunun göstergesidir. Bazı merkezlerde kabul edilen Irvin'in kriterlerine göre eksizyon dan 20 dakika sonra, eksizyondan önce saptanan en yüksek PTH seviyesine göre %50 düşüş beklenmektedir (24). Cellender ve Udelsman ise

başarılı cerrahi tedaviyi, cerrahiden 6 ay sonrasında normokalseminin sağlanması olarak tanımlamaktadır (23).

Cerrahiler deki başarı oranı yüksek hacimli merkezlerde deneyimli cerrahlar tarafından yapıldığı takdirde %99'u aşan rakamlara ulaşmıştır. 2011 yılında Udelsman tarafından raporlanan bir çalışmada 1650 paratiroidektomi vakası değerlendirilmiştir. %99 kür oranına sahip 1037 hastaya, minimal invaziv paratiroidektomi (MIP) yapılırken bilateral boyun eksplorasyon yapılan 613 hastanın kür oranı ise %97 olarak belirlenmiştir (37).

Udelsman 656 paratiroidektomi vakasının olduğu retrospektif çalışmada bilateral boyun eksplorasyonu sonrası komplikasyon oranının %3 ve MIP sonrası komplikasyon oranının %1 olduğunu bildirmiştir (46).

2.9.2.1. Açık bilateral boyun eksplorasyonu

Bu teknikte dört bezi görmek amacıyla bilateral eksplorasyon uygulanmaktadır ve patolojik bezler görüldüğünde eksize edilmektedir. Bu yöntem deneyimli cerrahlar tarafından uygulandığı takdirde %95'in üzerinde başarı oranı sağlanmaktadır (47). Görüntülemelerde büyümüş paratiroid bezinin tespit edilemediği, odak çalışma yöntemlerinde şüpheli sonuçların elde edildiği, görüntüleme çalışma sonuçlarının birbiri ile uyumlu olmadığı veya görüntülemelerde iki veya daha fazla büyümüş bezin tespit edildiği durumlarda uygulanmakta olup modern cerrahide halen yerini korumaktadır (39).

2.9.2.2. Minimal invaziv paratiroidektomi

Minimal invaziv paratiroidektomi terimi 2002 yılında semptomsuz PHPT hastalarında görüntüleme teknikleri eşliğinde sadece şüpheli beze yönelik cerrahi girişimde bulunulması ile ortaya çıkmıştır (48). Tek taraflı eksplorasyon şüpheli

tarafı hem üst hem alt bezleri gözlemlene imkanı sağlamaktadır. Eksplozasyon endoskopik olarak veya açık teknikle yapılabilmektedir (23). Primer hiperparatiroidi hastalarının %85'inde tek adenom bulunması bu yöntemi mantıklı kılmaktadır. Görüntüleme çalışmalarında adenomun bulunmaması ya da sonuçların uymaması durumlarında birden fazla patolojik bez olma ihtimali %30'dan fazladır ve bilateral eksplozasyon gerekir (24). Bu nedenle bu grup hastalarda ve aynı şekilde ileri görüntüleme teknikleri ve intraoperatif PTH çalışma imkanı olmayan merkezlerde bu yöntem uygulanmamalıdır.

2.9.2.3. Açık (open) minimal invaziv paratiroidektomi (OMIP)

En yaygın kullanılan paratiroidektomi tekniğidir. Küçük (2,5-5 cm) boyutunda santral veya lateral insizyon yapılır. Sternokleidomastoid kasın anterior sınırında adenom üzerinde lateral insizyonlar yapılır. Operasyon süresi, video destekli tekniğe göre daha kısadır ancak postoperatif dönemdeki sonuçlarda fark saptanmamıştır. Daha iyi kozmetik sonuçlar, daha kısa ameliyat süresi ve daha düşük hipokalsemi riski avantajlarıdır. Komplikasyonlar bilateral boyun eksplozasyona göre daha düşüktür (3).

2.9.2.4. (Endoskopi yardımcı odaklanmış minimal invaziv paratiroidektomi (endoscopic focused-minimally invasive video assisted paratiroidektomi) (MIVAP)

Endoskopik yaklaşım video yardımı ve total endoskopik teknikler içeren iki yöntemi barındırmaktadır. Total endoskopik paratiroidektomi ilk kez 1996'de Gagner tarafından tanımlandı. Yöntem farklı port giriş yerleri ile tanımlanmıştır. Bu yaklaşım ameliyat için gereken süreyi, personel ihtiyacını ve maliyeti arttırmaktadır. Ayrıca birden fazla bezin etkilendiği patolojilerde, tiroidi büyük olan hastalarda, daha önce boyun bölgesinden ameliyat geçiren veya tiroidit geçiren hastalarda ve

boyun bölgesinde radyasyon öyküsü olan hastalarda uygun değildir. Özellikle mediastinumda yerleşen ektopik yerleşimli lezyonlarda bu yöntem sayesinde torakotomi yerine torakoskopi uygulanabilir. Robotik cerrahi üç boyutlu görüş sağlamakla beraber cerraha hareket kolaylığı da sunmaktadır fakat henüz maliyet açısından pahalı bir teknik sayılır (3).

Bu yöntemlerde operasyon sırasında rekürren laringeal sinirin tanınmasını kolaylaştırır. Daha küçük insizyon ve post operatif 24 saatte daha az ağrı saptanmıştır(48).

2.10. İntraoperatif konfirmasyon teknikleri

2.10.1. İntraoperatif PTH çalışma

Parathormonun biyokimyasal olarak tespit edilebilmesini sağlayan immünoreaktif 3 fragmanı vardır; 84 aminoasitli PTH molekülü, amino-terminal (N-terminal) ve karboksi-terminal (C-terminal) fragmanları (33, 49). Parathormon tespiti için temel yöntem olarak birinci jenerasyon teknik olarak sınıflandırılan “radio immuno assay (RIA)” kullanılır. İkinci ve üçüncü jenerasyon teknik olarak ise “immunometric assay (IMA)” kullanılır (33). Radioimmunoassay yönteminde poliklonal antikorlar C-terminal fragman ile etkileşime girer. Bu teknik N-terminal kısmı içermediği için duyarlılığı düşüktür ve günümüzde IMA yöntemi daha çok tercih edilmektedir. Immunometric assay yönteminde belirlenen ölçümler intakt PTH olarak belirtilmektedir. Üçüncü jenerasyon IMA yönteminde ise C-terminal ve N-terminal fragmanlara özgü 2 antikor çeşidi kullanılır. Buradan elde edilen sonuçlar çok daha doğru sonuçlar olmaktadır. Radioimmunoassay ile kıyaslandığında IMA yönteminin daha duyarlı ve spesifik olduğu belirlenmiştir (33, 49).

İntraoperatif PTH ölçümü İrvin ve arkadaşları tarafından belirlenmiş olan

Miami kriterleri tarafından yönlendirilir (23). Sonrasında farklı gruplar tarafından farklı kriterler de tanımlanarak sonuçlar elde edildi fakat halen çoğu merkezde Miami kriteri uygulanmaktadır. Farklı kriterler **Tablo 2.3** 'ta sunulmaktadır. Parathormonun yarı ömrü 2-4 dk'dır. Dolayısıyla değişimlerin intraoperatif olarak ölçülebilmesine imkan sağlar. Standart yaklaşımda adenom eksizyonundan 10 dakika sonra ölçülür. Eksizyon öncesi tespit edilen en yüksek değerden $>50\%$ oranında azalma olması kontrol noktası sayılmaktadır ve cerrahinin başarı göstergesidir. Yeterli azalmanın sağlanamadığı durumlarda eksplorasyonu genişletmek gerekir. Eğer iki rutin görüntüleme arasında uyumsuzluk mevcutsa bu yöntem en değerli yöntem kabul edilmektedir. Yetersiz PTH düşüşü kalıcı (peristan) PHPT'yi gösterir.

Tablo 2.3: İntraoperatif parathormon değerinin belirlenmesinde performans kriterleri

Kriter	Kriter Tanımlaması
Miami (12)	Paratiroidektomi den 10 dk sonra ölçülen i.o.PTH değerinin eksizyon dan önce ölçülen en yüksek değerin 50% 'sinden fazla azalması
Halle (50, 51)	Paratiroidektomi den 15 dk sonra ölçülen i.o.PTH değerinin en yüksek standart değerin (<35 pg/ml) 50% 'si kadar azalması
Vienna (51)	Paratiroidektomi den 10 dk sonra ölçülen i.o.PTH değerinin bazal değerin 50% 'sinden fazla azalması
Vienna 5'ci dk (52)	Paratiroidektomi den 5 dk sonra ölçülen i.o.PTH değerinin bazal değerin 50% 'sinden fazla azalması
Ann Arbor (53)	Paratiroidektomi den 5 veya 10 dk sonra ölçülen i.o.PTH değerinin bazal değerin 50% 'sinden fazla azalması ve standart aralığa (12 ± 75 pg/ml) ulaşılması
Rome (54)	i.o.PTH değerinin < 35 pg/ml olması veya i.o.PTH değerinin bazal değerin 90% 'inin dan fazla azalması
Aarhus (11)	Paratiroidektomi den 5 dk sonra ölçülen i.o.PTH değerinin bazal değerin 20% 'sin den az olması veya standart aralığa ulaşılmış olması
Rotterdam (55)	Paratiroidektomi den 10 dk sonra ölçülen i.o.PTH değerinin $100-200$ ng/l aralığında olması ve i.o.PTH düşüşünün 70% 'den fazla olması ya da i.o.PTH değerinin 200 ng/l'nin üzerinde devam edildiği takdirde , 80% 'den fazla düşüş elde edilmesi

i.o.PTH; intraoperatif paratiroid hormon, dk; dakika

2013 yılında yayınlanan bir araştırmaya göre iPTH, uyumlu iki görüntüleme çalışması yapılan ve frozen kesit uygulanan durumlarda herhangi bir fayda sağlamamaktadır. Bununla beraber ameliyatın süresini ortalama 30,9 dk artırmaktadır (37).

Frozen kesitin bir adenomu tahmin etmede duyarlılığı %97, özgüllüğü ise %81'dir. Frozen kesitte adenom veya hipersellüler bez varlığının doğrulandığı durumlarda iPTH ölçümü veya daha ileri testlerle doğrulama yapmak gereksizdir (37). Fakat frozen incelemesinde çıkarılan bezin adenom olup olmadığı patoloğlar tarafından genelde doğrulanamamakta olup ve sıklıkla paratiroid dokusu olduğu ifade edilebilmektedir. Frozen kesitlerin değerlendirmesi birçok klinik için daha hızlı ve ulaşılabilir bir yöntemdir.

2.10.2. Radio – guided sestamibi

Bu yöntemde operasyondan hemen önce şüpheli bezin içine ultrason eşliğinde radyoaktif madde enjekte edilir. İntraoperatif gama prob ile radyoaktif madde içeren bez tespit edilir. Bu yöntem bizim merkezimizde daha önce opere olan ve nüks vakalarda kullanılmaktadır.

2.11. Postoperatif komplikasyonlar

Başarısız cerrahinin sonucunda devam eden (postoperatif ilk 6 aylık dönemde kür olmamış) ya da nüks eden (postoperatif 6. aydan sonra tekrarlayan) hiperparatiroidizm, bazı cerrahlar tarafından komplikasyon olarak kabul edilmektedir (44). Rekürren laringeal sinir(NLR) hasarı ve buna bağlı vokal kord paralizi yaklaşık %0,5-1 oranları arasındadır (56). Vakaların %0,1 inde bilateral boyun eksplorasyonu sonrası persistan hipoparatiroidizm ve buna bağlı hipokalsemi oluşur (56).

Aç kemik sendromu, paratiroidektomi yi takiben hızlı, şiddetli (serum kalsiyum < 2,1 mmol/l ve uzun süreli (postoperatif >4 gün) olan hipokalsemi durumudur. Bu duruma hipofosfatemi ve hipomagnezemi de eşlik edebilir. Ameliyat öncesi kemik döngüsü yüksek olan, şiddetli PHPT hastalarında yaygındır. Bu durum osteoklastlar üzerindeki önceden yüksek olan PTH etkisinin aniden tersine dönmesi sonucunda kemiğe fazla kalsiyum geçişi ile meydana gelir. Radyolojik olarak kemik bulguları görülen hiperparatiroidi hastalarda aç kemik sendromunun insidansı %25-90'dır. İskelet tutulumunun olmadığı durumlarda ise bu oran %0-6'dır (41).

Diğer nadir komplikasyonlar ise boyunda hematoma (%0,2 oranında), enfeksiyon, pnömotoraks ve serebrovasküler olaylardır (56).

2.12. Paratiroidektomi sonrası başarı

Cerrahi sırasındaki başarının göstergesi serum PTH değerinin uygulanan kriterlere göre düşmesi ile ölçülür. Cerrahi sonrasındaki başarının göstergesi ise serum kalsiyum değerlerinin normal seviyelerde devam etmesidir.

Operasyon başarısızlığının nedenleri ektopik bezler, multi glandüler hastalık ve normalden fazla bez varlığıdır. Hastaların %5-20'sinde multi glandüler hastalık bulunmaktadır. Bu durum özellikle görüntüleme çalışmalarının başarısızlığı nedeni ile yetersiz rezeksiyon yapılması ve bunun neticesinde de persistan hastalığın ortaya çıkmasına yol açmaktadır (47).

2.13. Dünyada yeni gelişen yöntemler

Hiperparatiroidizm gelişmekte olan ülkelerde genelde klasik semptomlar (kemik bulguları , nefrolitiazis, abdominal şikayetler ve psikiyatrik problemler) ile ortaya çıkmakta olup gelişmiş olan ülkelerde daha çok asemptomatik olarak

ilerlemektedir (56).

Gelişmekte olan ülkelerde elde edilen veriler sınırlı olmasına rağmen bazı çalışmalarda semptomatik hastalık oranlarının yüksek olduğu ve preoperatif lokalizasyon belirlenmesinde zorlanıldığı gösterilmiştir. Bu durum Hindistan'da Narayana Tıp Fakültesi ve Andhra Pradesh Yüksek İhtisas Hastanesi–tarafından yürütülen bir çalışmada belirgin bir şekilde gösterildi. 1980-2010 yılları arasında kapsayan çalışmada 858 PHPT hastasını kapsayan olgu sunumu ve retrospektif çalışmalar ile birlikte toplam 61 Hint yayını derlendi. Hastaların çoğunun tanı aldıkları anda semptomları bulunmakta ve tanı almak için geç kalınmıştır. oldukları görüldü. Hastaların tanı aldıkları anda semptomlarının başlangıcından itibaren geçen toplam süre ortalama 84 ± 57 aydı. Bu durum mevcut tedavilere erişimin sınırlı olması ve popülasyonda hiperkalsemi taramasının yapılmaması ile ilişkilendirildi (57).

Güney Afrika'daki Groote Schuur Hastanesi'nde 1970 yılında yapılan çalışmada incelenen 5 vakada kemik hastalığı (4 kemik ağrısı , 1 adet patolojik kırık), 23 vakada böbrek taşı ve 7 hastada hiperkalsemi semptomları (gastrointestinal şikayetler , poliüri, polidipsi, halsizlik , uyuşukluk), ve 1 vakada pankreatit bulguları bildirildi. 3 hasta ise da rastlantısal olarak tanı almıştı. Bu çalışmada preoperatif lokalizasyon için ilk olarak Tc 99m sestamibi görüntüleme yapılmış ve sonra selenyum etiketli metiyonin izotop taraması görüntüleme tekniği kullanılmış olup, sadece büyük tümörlerin varlığında başarılı olmuştur. Tiroservikal arteriografi kullanılan diğer bir yöntemde ise tümör yeterince büyükse 'kızarıklık ' oluşmaktaydı. Bazı durumlarda intraoperatif toluidin mavisi de kullanılmıştır. Bu çalışmada preoperatif lokalizasyon konusunda daha fazla çalışmaya gereksinim olduğu belirlenmiştir(58).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi

Çalışmaya Ocak 2010 ile Eylül 2020 tarihleri arasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda PHPT tanısı ile opere edilen erişkin yaş grubu hastalar dahil edildi. Çalışma kapsamında Genel Cerrahi'nin yanı sıra Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Nükleer Tıp, Tıbbi Patoloji, Radyoloji ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalları tarafından yapılmış olan tetkiklerden de faydalanıldı. Çalışma kriterlerini karşılayan toplam 203 hastanın demografik özellikleri, semptomları, ameliyat notları, preoperatif, intraoperatif ve postoperatif biyokimyasal parametreleri, radyolojik, sintigrafik ve histopatolojik sonuçlar kaydedildi. Hastaların prospektif olarak kaydedilmiş verileri retrospektif olarak taranarak analiz edildi.

Hastalar A ve B olmak üzere iki ana grup olarak değerlendirildi. A grubundaki hastalarda preoperatif serum I-PTH düzeyi bakılması için numune alınmıştır. Radyolojik ve nükleer tıp görüntülemelerine dayanarak insizyon yapılmış ve paratiroid adenomu olduğu düşünülen doku frozen incelemesine gönderilmiştir. Dokunun çıkarılmasından 10 dakika sonra serum I-PTH düzeyi çalışılması amacıyla tekrar numune alınmıştır. Serum I-PTH seviyesinde %50'den fazla düşüş olması ve frozen incelemesinin çıkarılan dokunun paratiroid olduğunu teyit etmesi üzerine operasyona son verilmiştir. Serum I-PTH düzeyinde beklenen düşüşün olmaması ve frozen inceleme ile teyit edilemediği durumlarda adenomun bulunması amacıyla eksplorasyon genişletilmiştir.

B grubundaki hastalarda ise I-PTH düzeyi çalışılmamıştır. Bu hastalar

radYOlojik incelemeler ve nÜkleer tıp değerlendirmelerinde işaret edilen lokalizasyon hedef alınarak opere edilmiştir. Çıkarılan doku ya da dokular frozen incelemeye gönderilmiş, paratiroid dokusunun teyit edilmesi halinde operasyona son verilmiştir. Frozen inceleme sonucunda çıkarılan spesmenin paratiroid dokusu olmadığının ifade edilmesi halinde ise eksplorasyona devam edilerek paratiroid adenomu bulunmaya çalışılmıştır.

3.2. Bakılan paraklinikte tetkikler

Preoperatif ve postoperatif 24. Saat ve 6. ay laboratuvar'da PTH, kalsiyum, fosfor, D vitamin düzeyine bakıldı. İntraoperatif olarak intakt PTH ve çıkarılan dokulara frozen olarak değerlendirilmiştir. Preoperatif lokalizasyon belirlenmesinde USG, Tc- 99m sestamibi veya SPECT yapılmıştır.

Erişkinler için normal laboratuvar değerleri: intakt PTH için 12-88 pg/ml, serum kalsiyumu için 8,5-10,5 mg/dl, serum fosforu için 2,5-4,5 mg/dl, vitamini D için 30-100 ng/ml olarak belirlendi. Serum kalsiyum seviyesi için albumin düzeyine göre düzeltilmiş kalsiyum formülü laboratuvar tarafından uygulandı.

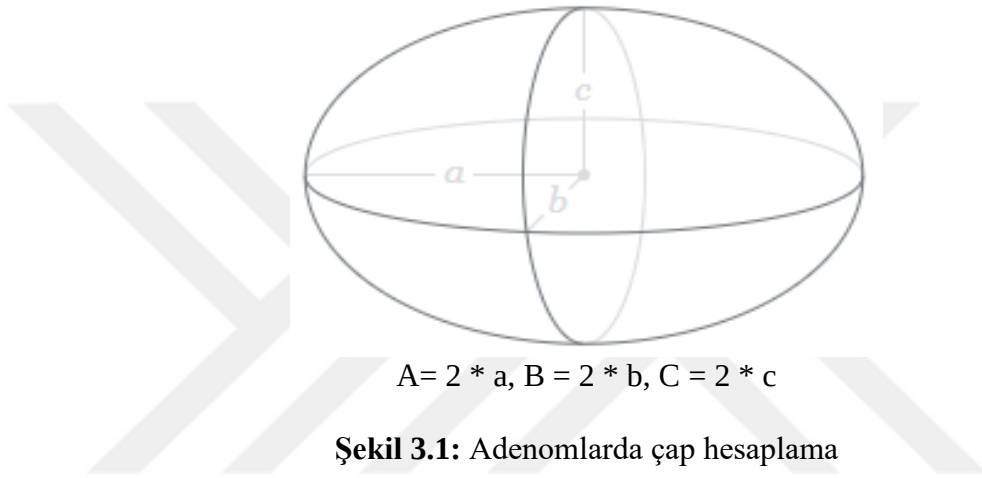
$$\text{Düzeltilmiş kalsiyumu} = \text{total serum kalsiyumu [mg/dl]} + 0,8 \times (4 - \text{serum albumin [g/dl]})$$

Lomber vertebra KMY ölçümlerinde hastalar T skoruna göre değerlendirildi. T skoru -1 ve üzeri olanlar normal, -1 ile -2,5 arası osteopenia, -2,5 ve altı ise osteoporoz olarak sınıflandırıldı.

Histopatoloji raporları ise normal paratiroid dokusu, paratiroid adenomu, paratiroid karsinomu ve paratiroid hiperplazisi başlıkları altında incelendi.

Adenomlar genelde fasulyeye benzer bir şekle sahip olduklarından adenom hacminin hesaplanmasında aşağıda yer alan ‘elipsoit’ formülü kullanıldı (59) (Şekil 1.1). Formül’de A, B, C yerine patologlar tarafından ölçülen çaplar uygulanmıştır.

$$\text{Elipsoid Hacim (Volüm) Formülü} = 1/6 * \pi * A * B * C$$



3.3. İntakt PTH ölçme tekniği:

Serumdan rutin I-PTH ölçümü için laboratuvarımızda CLIA (kemilüminesans immunoassay) yöntemi, intraoperatif hızlı I-PTH tayini için ise ECLIA (elektrokemilüminesans immunoassay) yöntemi kullanılmaktadır. Bu iki ölçüm prensibi ve referans değerleri farklı olduğundan dolayı sonuçlar sadece aynı yöntem ile kıyaslanmalıdır. İntraoperatif hızlı I-PTH ölçümü için uygun tüplere (EDTA’lı) ve yeterli miktarda kan alınması gerekmektedir.

3.4. Uygulanan Cerrahi Yöntemler:

Kliniğimizde sadece konvansiyonel (açık) cerrahi uygulanmaktadır. Burada iki temel yaklaşım mevcuttur; hedeflenmiş paratiroidektomi genellikle preoperatif lokalizasyon çalışmaları yapıldıktan sonra, eş zamanlı tiroid cerrahisi gerekmeyen hastalarda tercih edilmektedir. Ameliyat sırasında görüntülemeler tarafından işaret edilen lokalizasyonda lezyon bulunamazsa veya frozen sonucu paratiroid bezi ile uyumlu gelmez ise ya da laboratuvar sonuçlarına göre hasta olan bezin çıkmış olduğundan emin olunamaz ise (I-PTH ölçümü sonucunda $> \%50$ düşüş olmaz ise) genişletilmiş ameliyat (dört bezin ya da gereğinde boyunun eksplorasyonu) uygulanır.

Genişletilmiş ameliyatlar aynı tarafta devam edildiğinde unilateral, karşı tarafta devam ettiği takdirde bilateral olarak tanımlanmıştır.

Her iki gruptaki hastaların postoperatif 24. saatte PTH ve serum kalsiyuma seviyelerine bakılmıştır. Postoperatif 6. ayda serum PTH, kalsiyum, fosfor ve vitamin D düzeyleri yeniden değerlendirilmiştir. Çalışmada farklı değişkenlerin ilişkilerine de bakılmıştır.

3.5. Nüks ve Persistans kriterler

Postoperatif kalsiyum değeri yüksek seyreden hastalar persistans olarak kabul edilmiştir. Postoperatif 6. aydan sonra kalsiyum değerleri yükselen hastalar nüks olgu olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada ameliyatın başarısı nüks veya persistan hastalık açısından değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada gerçekleştirilen tüm prosedürler kurumsal araştırma komitesinin etik standartlarına, 1964 Helsinki Deklarasyonu ve daha sonra yapılan

değişiklikler çerçevesindeki etik standartlara uygun biçimde dizayn edilmiştir. Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun **09.11.2020** tarih ve **757** numaralı onayı ile gerçekleştirilmiştir.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmada hastalarda cinsiyet ve yaş dağılımları, preoperatif görüntüleme ve intraoperatif bulguların frekansları, görüntüleme sayıları, ameliyat tipine göre patoloji sonuçlarının değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama ve aralık olarak verildi. I-PTH bakılan ve bakılmayan hastalarda (A ve B grupları); nüks veya persistan hastalık oluşumu, ameliyat tipi, lateralite, ek ameliyat, multifokalite ile yaş ve PTH seviye gruplarına göre nüks veya persistan hastalık oluşumunu gibi kategorik verilerin analizlerinde Ki-Kare testinden faydalanıldı. Nüks ve persistan hastalık görülen ve görülmeyen gruplara göre ağırlık, hacim, PTH düşüş oranı ile ameliyat türüne göre ağırlık ve hacim gibi sürekli değişkenlerin değerlendirilmesinde ise öncelikle varsayımların kontrolü sağlandı ve verilerin normal dağılıma uygun olmadığı görüldüğünden parametrik test alternatifi olarak Mann-Whitney U testi kullanıldı. PTH düşüş oranı ve preoperatif PTH ile ağırlık, hacim, kalsiyum/fosfor oranı ve vitamin D düzeyi verileri arasındaki ilişkiler incelenirken aykırı değerlerin varlığı sebebiyle Spearman Korelasyon Testi tercih edildi. Bahsi geçen tüm analizler SPSS 14,01 (Licence No.:9869264, SPSS Inc., Chicago, Ill., USA) ve R Studio programları ile yapıldı, test sonuçlarının değerlendirilmesinde $P < ,05$ kriteri esas alındı.

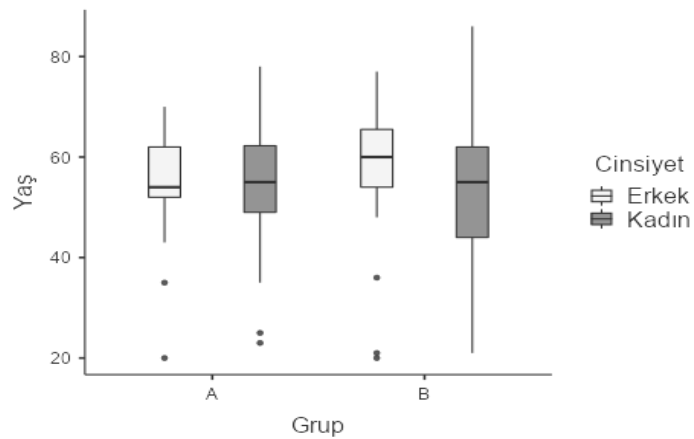
4. BULGULAR

Ocak 2010 - Eylül 2020 tarihleri arasında PHPT tanısı ile Genel Cerrahi kliniğinde paratiroidektomi ameliyatı yapılan hastaların prospektif olarak kaydedilmiş verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilen 203 hastanın 163'ü (%80,3) kadın ve 40'ı da (%19,7) erkek idi. Hastaların yaş ortalaması $54,6 \pm 12,7$ yıl olarak saptandı. Hastalar A ve B olmak üzere iki gruba ayrıldı. İntraoperatif PTH ölçümü yapılan 93 hasta ile A grubu oluşturulurken, ölçüm yapılmayan 110 hasta ile B grubu oluşturuldu. (Tablo 4.1, Şekil 4.1). Tüm hastalara intraoperatif frozen incelemesi yapıldığı görüldü.

Tablo 4.1: Hastalarda cinsiyet ve yaş dağılımları

	Erkek		Kadın	
	A grubu	B grubu	A grubu	B grubu
N	13	27	80	83
Ort $\pm$ SS	53 $\pm$ 13,6	57,6 $\pm$ 13,7	55,1 $\pm$ 11,5	53,5 $\pm$ 13,4
Yaş Min.	20	20	23	21
Yaş Maks.	70	78	77	86
Toplam	40 (%19,7)		163 (%80,3)	

SS*: standart sapma



Şekil 4.1: Grup ve Cinsiyet Dağılımlarına Göre Kutu (Boxplot) Grafiği

İntraoperatif değerlendirme sonucunda patolojik olduğu düşünülerek çıkarılan (tek bez eksizyonu yapılan) paratiroid bezlerinin lokalizasyonları incelendiğinde; 77 hastada (%37,9) sol inferior, 71 hastada (%35) sağ inferior, 14 hastada (%6,9) sol superior, 6 hastada (%3) sağ superior lokalizasyon saptandı. Buna karşın 22 hastada (%10,8) ektopik yerleşim söz konusu idi. Birden fazla bezin çıkarıldığı hasta sayısı 13 olup tamamında en fazla iki bez eksizyonu yapıldığı görüldü. Bu hastalardan 5'inde (%2,5) çıkarılan bezler unilateral iken, 8'inde (%3,9) bilateral idi. Hastaların preoperatif USG, SPECT ve TC-99m sestamibi incelemelerindeki lokalizasyonları ile intraoperatif lokalizasyon bulguları **Tablo 4.2'**de detaylandırıldı.

Tablo 4.2: Preoperatif görüntülemeler ve intraoperatif bulgulara göre lokalizasyonlar

Lokalizasyon	Intraoperatif		USG		SPECT		TC-99m sestamibi	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sağ süperior	6	3,0	4	2,0	0	0	2	1,0
Sağ inferior	71	35,0	61	30,0	24	11,8	41	20,0
Sol superior	14	6,9	11	5,4	4	2,0	6	3,0
Sol inferior	77	37,9	67	33,0	27	13,3	43	21,2
Aynı tarafta iki lokalizasyon	5	2,5	4	2,0	1	0,5	4	2,0
Farklı tarafta iki lokalizasyon	8	3,9	1	0,5	0	0	3	1,5
Ektopik	22	10,8	12	5,9	15	7,4	14	6,9
Tetkik yok	-	-	23	11,3	116	57,1	73	36,0
Normal	0	0	20	9,9	16	7,9	17	8,4
Toplam	203	100	203	100	203	100	203	100

n, hasta sayısı; USG, ultrasonografi; SPECT, tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi; TC 99, teknesiyum 99

Çalışmadaki hastalardan sadece 180 tanesinin (%88,7) preoperatif USG raporlarına ulaşıldı. Boyun USG'si olan 180 hastanın incelemesi, 67 hastada (%37,2) sol inferior, 61 hastada (%33,9) sağ inferior, 11 hastada (%6,1) sol superior ve 4 hastada (%2,2) sağ superior lokalizasyonlarında adenom ile uyumlu olabilecek lezyon tarif etmekteydi. Ultrasonografik lokalizasyon ile intraoperatif lokalizasyon karşılaştırıldığında USG'nin doğru lokalizasyonu saptamadaki başarısı %74,4 olarak bulundu. Aynı karşılaştırma SPECT ve TC-99m sestamibi için yapıldığında ise bu oran sırasıyla %46,4 ve %65,3 olarak saptandı (**Tablo 4.2**). Tabloda verilen oranlar, 203 hasta ile hesaplanmış olup gerçek oranlar, tetkiki olmayan hastalar dışlandıktan sonra elde edilmiştir.

Ultrasonografi raporları değerlendirildiğinde 12 hastada (%6,7) adenom lokalizasyonu ektopik olarak raporlanmıştır. Unilateral iki adenom tespit edilen hasta sayısı 4'tür (%2,2). Sadece 1 hastada (%0,6) bilateral iki adenom tespit edilmiştir. 23 hastanın USG raporlarına ulaşılammış olup, 20 hastanın (%11,1) raporlarında lezyon saptanmamıştır (**Tablo 4.2**).

İntraoperatif lokalizasyonda ektopik yerleşim saptanan 22 hasta irdelendiğinde, 2 hastada (%0,98) timus ve tirotimik ligaman yerleşimli adenom olduğu görüldü. Diğer 20 ektopik yerleşim ise isthmus, pretrakeal ve retrotrakeal bölgelerdeydi.

87 Hastada, lokalizasyonu yapılmış olan SPECT sonuçlarına göre incelendiğinde, 27 hastada (%31) sol inferior, 24 hastada (%27,5) sağ inferior, 4 hastada (%4,5) sol superior olarak saptanmıştır (**Tablo 4.2**). SPECT değerlendirmelerinde 15 hastada (%17,2) ektopik lokalizasyon saptanmıştır. Unilateral iki lokalizasyonda adenom sadece 1 hastada (%1,1) tespit edilirken bilateral iki lokalizasyonda lezyon tespit

edilen hasta olmamıştır. 116 hastada SPECT raporu elde edilemedi veya yapılmamıştı. 16 hastada (%18,3) ise lezyon saptanmamıştır. Tablo'da verilen oranlar 203 hasta ile hesaplanmış olup gerçek oranlar tetkiki olmayan hastalar dışlandıktan sonra elde edilmiştir.

Teknesyum 99-sestamibi sonuçları değerlendirilen 130 hastada lokalizasyon sıklığına bakıldığında, 43 hastada (%33) sol inferior, 41 hastada (%31,5) sağ inferior, 6 hastada (%4,6) sol superior ve 2 hastada (%1,5) sağ superior yerleşim tespit edilmiştir. TC-99m sestamibi'de, ektopik lokalizasyon, 14 hastada (%10,8) bildirilmiştir. Unilateral iki lokalizasyonda adenom tespit edilen hasta sayısı 4 (3,1%) iken, bilateral iki lokalizasyon da lezyon, 3 hastada (%2,3) tespit edilmiştir. 73 hastada TC-99m sestamibi raporu elde edilemedi veya yapılmamıştı ve 17 hastada (%13,1) raporda lezyon tariflenmemiştir. (**Tablo 4.2**). Tabloda verilen oranlar 203 hasta ile hesaplanmış olup gerçek oranlar tetkiki olmayan hastalar dışlandıktan sonra elde edilmiştir.

Ameliyat esnasında birden fazla lezyon çıkarılan olgular multifokal olarak kabul edildi. Multifokalite durumu iki grup için ayrı ayrı incelendi. A grubunda, 7 hastada (%7,5) multifokalite saptanırken bu hastaların hiçbirinde nüks ya da persistan PHPT gelişmedi. B grubunda ise 6 hastada (%5,5) multifokalite saptandı. Bu hastaların 3'ünde nüks ya da persistan PHPT ortaya çıktı. İstatistik analiz yapıldığında multifokalite açısından iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($P= ,548$) (**Tablo 4.3**).

Tablo 4.3: Gruplar arasında multifokalite, ameliyat tipi, lateralite, ek ameliyat, nüks veya persistan PHPT oranları

		A grubu (n=93)		B grubu (n=110)		P-değeri
		n	%	n	%	
Nüks ya da persistan PHPT	Var	2	2,2	11	10	,023
	Yok	91	97,8	99	90	
	Toplam	93	100	110	100	
Ameliyat tipi	Odaklanmış	64	68,8	65	59,1	,151
	Genişletilmiş	29	31,2	45	40,9	
	Toplam	93	100	110	100	
Lateralite	Unilateral	15	16,1	17	15,4	,237
	Bilateral	14	15,1	28	25,5	
	Toplam	29	100	45	100	
Ek ameliyat	Total	1	1,1	4	3,6	.750
	Tiroidektomi	3	3,2	7	6,4	
	Lobektomi	2	2,2	2	1,6	
	Timektomi	5	6,5	13	11,6	
	Toplam	5	6,5	13	11,6	
Multifokalite	Var	7	7,5	6	5,5	,548
	Yok	86	92,5	104	94,5	
	Toplam	93	100	110	100	

n, hasta sayısı; PHPT, Primer Hiperparatiroidizm

P değeri, < ,05 istatistiksel olarak fark anlamlı kabul edilir

Serideki hastaların bazılarında preoperatif sadece tek bir görüntüleme (USG, SPECT veya TC- 99m sestamibi tetkiklerinden biri) yapılmışken bir kısmına birden fazla (iki ya da üç) görüntüleme yapıldığı görüldü. İntraoperatif PTH bakılan grupta nüks eden 2 hastanın preoperatif üç görüntülemesi mevcuttu. Buna karşın PTH bakılmayan gruptaki nükslerden 5 hastada üç görüntüleme vardı. Görüntüleme sayıları ile gruplardaki nüks vaka sayıları arasındaki ilişki **Tablo 4.4**'de irdelendi.

Tablo 4.4: Hastalara yapılmış olan görüntüleme (USG, SPECT, TC- 99m sestamibi) sayısı

Görüntüleme sayısı	A grubu (n=93)		B grubu (n=110)	
	Nüks (-)	Nüks (+)	Nüks (-)	Nüks (+)
Tek	33	0	42	3
İki	34	0	19	3
Üç	24	2	38	5
Toplam	91	2	99	11

n, hasta sayısı; USG, ultrasonografi; SPECT, tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi; TC 99, teknesyum 99

Bilindiği üzere klinik pratikte birden fazla görüntüleme eğilimini oluşturan en önemli faktörlerin başında lokalizasyon güçlüğü gelmektedir. Nitekim çalışma grubundaki 13 nüks hastanın 7'sinde üçlü preoperatif görüntüleme, 3'ünde ise ikili görüntüleme yöntemi kullanılmış olması bunu desteklemektedir. Preoperatif lokalizasyonu belirlemede çoklu yaklaşıma rağmen B grubundaki hastaların 8'inde nüks izlenmesi dikkat çekicidir.

Gruplar arasında değerlendirme yapıldığında, görüntüleme sonuçlarında uyumluluk göstermeyen hasta sayısı A grubunda 17 iken B grubunda 6 olarak saptandı. A grubundaki 17 hastada nüks veya persistans tespit edilmezken, B grubundaki 6 hastadan 1 hastada nüks tespit edilmiştir.

Çalışma grubundaki hastalardan (n=203) 2'sinde hem boyun USG hem de Tc-99m sestamibi sintigrafi incelemesi sonucunda patolojik bez saptanmamıştır. Bu iki hastaya bilateral boyun eksplorasyonu uygulanmış olup postoperatif takiplerinde nüks veya persistan vaka tespit edilmemiştir.

Boyun USG sonuçlarında 149 hastada (%82,7) tiroidin normal olduğu görüldü. Toplam 31 hastada (%17,3) ise tiroid nodülü saptandı. Tiroid nodülü saptanan hastalardan 4 (%2,3) tanesinde tek tarafta, 27 (%15) tanesinde iki tarafta

nodül saptandı. Bu veriler, paratiroidektomi öncesi cerrahi yaklaşım tercihini değiştirebileceği için preoperatif tiroid bezini değerlendirmenin önemini göstermektedir (**Tablo 4.5**).

Tablo 4.5: USG’de tiroid nodülü sıklığı

Tiroid nodülü	n	%	Ek operasyon
Yok	149	82,7	-
Var	4	2,3	Lobektomi
	27	15,0	Total Tiroidektomi

n, hasta sayısı; USG, Ultrasonografi

Eşlik eden tiroid patolojileri arasında en sık izlenen 20 hasta (%9,8) ile multinodüler guatr olup, 7 hastada (%3,4) papiller tiroid karsinomu saptandı. Dört hastada (%1,9) ise farklı patolojiler mevcuttu (**Tablo 4.6**).

Tablo 4.6: Tiroidektomi yapılan hastaların patoloji sonuçları

Patoloji	n	%
Multinodüler Guatr	20	9,8
Papiller tiroid karsinom	7	3,43
Diğer	4	1,97
Toplam	31	15,2

n, hasta sayısı

Çalışma kapsamındaki tüm hastalara intraoperatif frozen inceleme yapıldığı görüldü. Patologlar tarafından yapılan bu frozen incelemenin ameliyat süresini ortalama $21,79 \pm 7,8$ dakika uzattığı saptandı.

İntakt PTH çalışılma süresi ortalama 31,55 dakika olarak hesaplandı. Bu süreye ekizyon sonrası kan göndermeden önceki 15 dakika bekleme süresi ve transfer süresi de eklendiğinde ameliyat süresini tahminen ortalama 50 dakika civarında uzatmaktaydı. Buna karşın her iki grupta da frozen inceleme rutin olarak yapıldığı için ortalama frozen süresi bu 50 dakikadan düşülürse gerçek uzamış süre elde edilecektir. Bu da yaklaşık olarak ortalama 28 dakikayı bulmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinde lokalizasyon açısından çelişki bulunan hastalarda 4 bez eksplorasyonu daha uzun sürmektedir. Bu hastalarda intakt PTH çalışılmasının getirdiği ortalama 28 dakikalık ek süre çok daha kabul edilebilir bir avantaj sağlayabilir.

Hastaların kesin patoloji sonuçları incelendiğinde (n=203) 183 tanesinde (%90,1) paratiroid adenomu, 13 hastada (%6,4) paratiroid hiperplazisi ve 1 hastada (%0,5) ise paratiroid karsinomu saptandı. Buna karşın 6 hastada (%3) paratiroid dokusu tespit edildi (**Tablo 4.7**).

Tablo 4.7: Patoloji Sonuçları

Patoloji sonucu	n	%
Adenom	183	90,1
Hiperplazi	13	6,4
Karsinom	1	0,5
Normal paratiroid dokusu	6	3,0
Total	203	100

n, hasta sayısı

Nihai patoloji raporlarında normal doku sonucu gelen 6 hastadan, 2'si A grubunda, 4'ü B grubunda yer almaktaydı. A grubundaki iki hastanın USG, SPECT ve **Tc 99m-Sestamibi** sonuçlarında adenom tespit edilmiştir. Birinde i.o.PTH

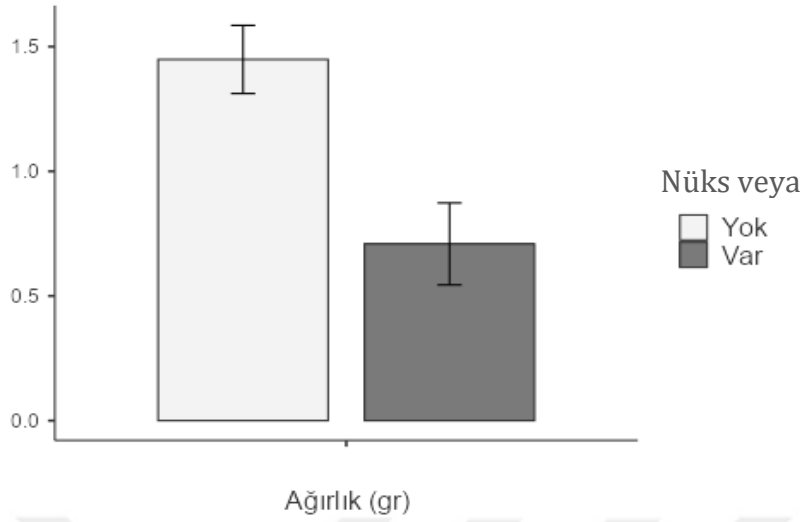
düşüşüne rağmen, nüks ortaya çıkmıştır. B grubunun 4 hastasından birinde ameliyattan sonar PTH ve kalsiyum yüksek devam ettiği için persistans olarak kabul edilmiştir. Diğer 3 hastada i.o.PTH düşüşü mevcuttu ve preop en az bir görüntüleme de adenom tespit edilmiştir. Bu üç hastadan bir hastaya total tiroidektomi, bir hastaya timektomi yapılmış ve üçüncü hastaya ek ameliyat yapılmamıştır. Bu üç hastada nüks veya persistans tespit edilmemiştir.

Patoloji raporlarından yola çıkılarak, çıkarılan bezlerin ağırlıkları ve hacimleri hesaplandı. Bezlerin her üç eksenindeki çapları mevcuttu. Paratiroid bezleri genel olarak fasulye şeklinde oldukları için, ‘rotator elips’ formülünü kullanılarak hacim hesaplandı.

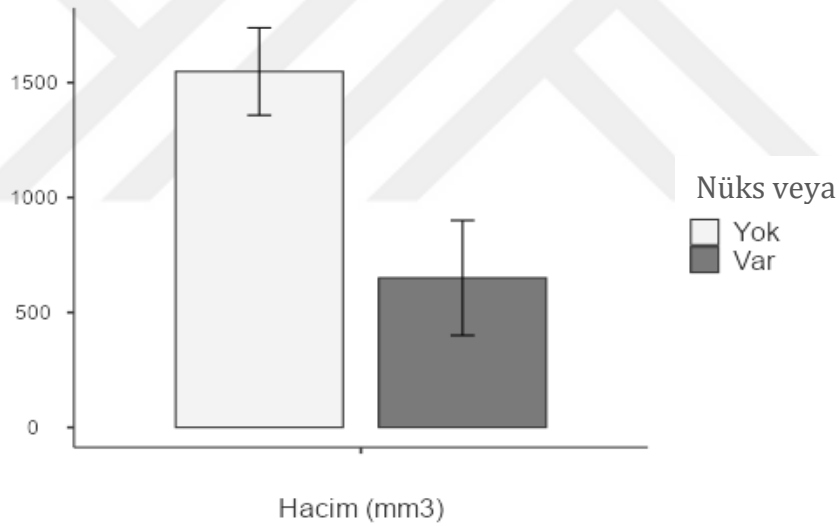
Nüks veya persistan hastalığı olan hastalar ile olmayan hastalar karşılaştırıldı. Nüks-persistans olmayan hastalarda bu ağırlığın, olan hastaların iki katında fazla olduğu görüldü. Ancak bu fark Mann-Whitney U testine göre istatistiksel olarak anlam teşkil etmemektedir ($P= ,066$) (**Tablo 4.8, Şekil 4.2**). Ağırlık açısından değerlendirilen bu fark hacim açısından da bakıldı. Nüks-persistan hastalık grubunda çıkarılan bezin hacmi belirgin olarak daha düşük olup istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($P= ,024$) (**Tablo 4.8, Şekil 4.3**).

Tablo 4.8: Nüks ya da persistan hastalığı olan ve olmayan hastaların paratiroid bezi ağırlık ve hacmi yönünden karşılaştırılması

	Nüks veya persistan (+) (min- maks)	Nüks veya persistan (-) (min- maks)	P-değeri
Ağırlık(gr)	0,50(0,11-2,1)	0,8(0,1-14)	,066
Hacim(mm ³)	314(4,19-3140)	688(14,1-19792)	,024



Şekil 4.2: Nüks veya persistans ve adenom ağırlığı ilişkisi



Şekil 4.3: Nüks veya persistans ve adenom hacmi ilişkisi

Kliniğimizde sadece konvansiyonel (açık) cerrahi uygulanmaktadır. Burada iki temel yaklaşım mevcuttur; hedeflenmiş paratiroidektomi genellikle preoperatif lokalizasyon çalışmaları yapıldıktan sonra, eş zamanlı tiroid cerrahisi gerekmeyen hastalarda tercih edilmektedir. Ameliyat sırasında, görüntülemeler tarafından işaret edilen lokalizasyonda lezyon bulunamaz ise veya frozen sonucu paratiroid bezi ile uyumlu gelmez ise ya da laboratuvar sonuçlarına göre hasta olan bezin çıkmış

olduğundan emin olunamaz ise (i.o. PTH ölçümü sonucunda >%50 düşüş olmaz ise) genişletilmiş ameliyat (dört bezin ya da gereğinde boyun eksplorasyonu) uygulanır.

A grubunda 64 hastaya (%68,8) ve B grubunda 65 hastaya (%59,1) hedeflenmiş paratiroidektomi yapılmıştır. A ve B grubunda sırayla 29 (%31,2) ve 45 hastada (%40,9) genişletilmiş eksplorasyon yapılmıştır (**Tablo 4.3**).

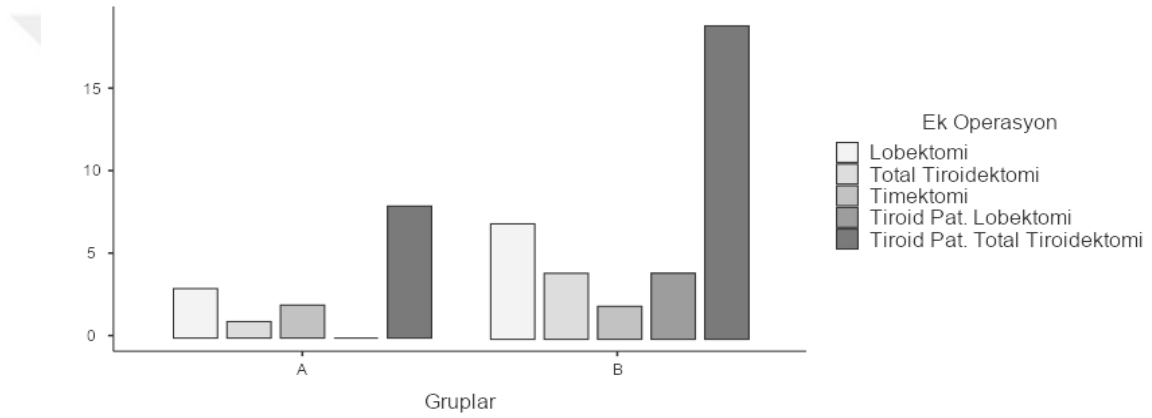
Bu iki grubun sonuçları karşılaştırıldığında intraoperatif PTH bakılmış olan grubunda odaklanmış ameliyat oranı genişletilmiş ameliyata göre daha yüksek olmakla birlikte, istatistiksel değerlendirmelerde anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P=,151$) (**Tablo 4.3**).

74 hastaya (%36,5) genişletilmiş ameliyat, 129 hastaya (%63,5) odaklanmış ameliyat yapılmıştır. Nüks veya persistans sayısı genişletilmiş ameliyatlarda 6 iken, odaklanmış ameliyatlarda 7 olarak saptanmıştır. Genişletilmiş ve odaklanmış ameliyatlarda arasında nüks veya persistans açısından ki kare testi karşılaştırılma yapıldığında anlamlı fark tespit edilmemiştir ($P=,55$).

Gruplardaki genişletilmiş ameliyat uygulanan hastalar unilateral ve bilateral eksplorasyon açısından değerlendirildi. A grubundaki 29 hastadan 15'ine (%51,7) unilateral, 14'üne (%28,3) – bilateral yaklaşım uygulanmıştır. B grubunda ise 45 hastadan 17'sine (%37,8) unilateral ve 28'ine (%62,2) bilateral yaklaşımda bulunulmuştur. Genişletilmiş ameliyat sadece PHPT için değil eş zamanlı olarak tiroid lezyonları bulunan hastalara da uygulanmıştır. Tiroid patolojileri nedeni ile 27 hastaya total tiroidektomi, 4 hastaya ise lobektomi yapılmıştır.

İntraoperatif eksplorasyonda görüntüleme tetkiklerinin işaret ettiği lokalizasyonda patolojik paratiroid bezinin bulunamaması durumunda tüm bezlerin eksplorasyonuna yönelik genişletilmiş ameliyat uygulanmıştır. Tüm boyun

bölgesinin bilateral eksplorasyonuna rağmen bezin bulunamadığı durumlarda lobektomi, total tiroidektomi veya timektomi prosedüre eklenmiştir. Bu yaklaşımdan yola çıkılarak bakıldığında tiroid patolojisi nedeni haricinde A grubunda 6 hastada (%6,5) ve B grubunda 13 hastada (%11,8) ek bir ameliyat yapıldığı görülmüştür. Bu sonuçlara bakıldığında B grubunda A grubuna göre iki kattan daha fazla ek bir operasyon yapılmış olduğu dikkat çekicidir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($P=,659$) (Tablo 4.3, Şekil 4.4).



Şekil 4.4: Grupların arasında ek operasyon dağılımı

A grubunda 8 hastaya (%8,6) tiroid patolojisi nedeniyle total tiroidektomi yapılmıştır. Tiroid patolojisi nedenli olmayan ek ameliyatlara bakıldığında ise 3 hastaya (%3,2) lobektomi, 1 hastaya (%1,1) total tiroidektomi ve 2 hastaya (%2,2) timektomi yapıldığı saptanmıştır. B grubunda tiroid patolojisi nedeniyle total tiroidektomi yapılan toplam hasta sayısı 23 olup bunların 19'una (%17,3) total tiroidektomi ve 4'üne (%3,6) lobektomi yapıldığı görülmüştür. Tiroid patolojisi olmaksızın ek ameliyat yapılan hastaların dağılımı ise 7 hastada (%6,4) lobektomi, 4 hastada (%3,6) total tiroidektomi ve 2 hastada (%1,6) timektomi şeklindedir (Tablo 4.3, Şekil 4.4).

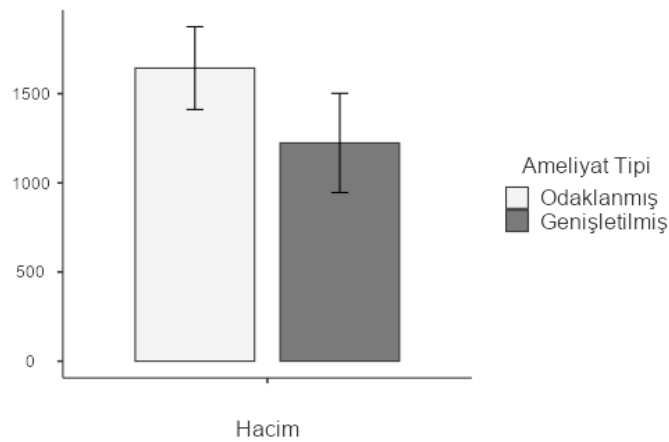
Odaklanmış ve genişletilmiş ameliyat tipine göre patoloji sonuçları **Tablo 4.9**

'de yer almaktadır.

Tablo 4.9: Ameliyat tipine göre patoloji sonuçlarının dağılımı

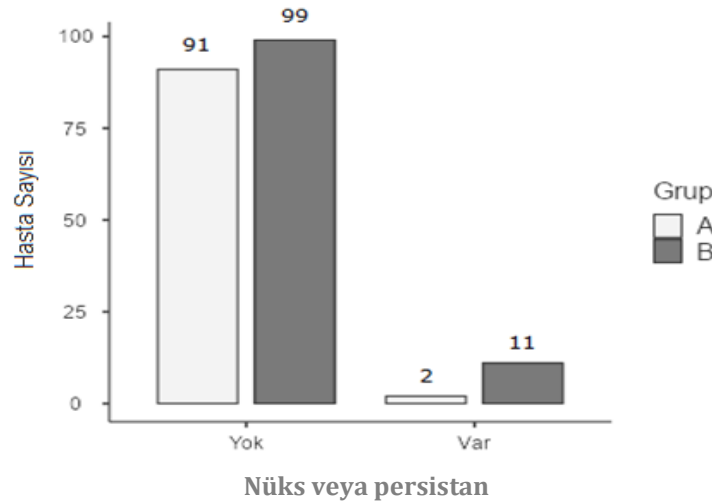
Patoloji	Odaklanmış ameliyat	%	Genişletilmiş ameliyat	%
Normal	4	3,1	2	2,7
Adenom	119	92,2	64	86,5
Hiperplazi	6	4,7	7	9,5
Neoplazi	-	-	1	1,4
Toplam	129	100	74	100

Çıkarılan paratiroid bezlerinin hacmi ile ameliyat tipini incelendiğinde odaklanmış ameliyat yapılan hastalarda çıkarılan dokuların ortalama hacmi 785 (62,8-19792) mm³ iken genişletilmiş ameliyat yapılan hastalarda ise 508 (4,19-1511) mm³ olarak hesaplanmıştır (**Şekil 4.5**). Odaklanmış ameliyat yapılan hastalarda daha yüksek ortalama doku hacminin bulunması istatistiksel olarak da anlamlı bir fark oluşturmaktadır (P= ,009).



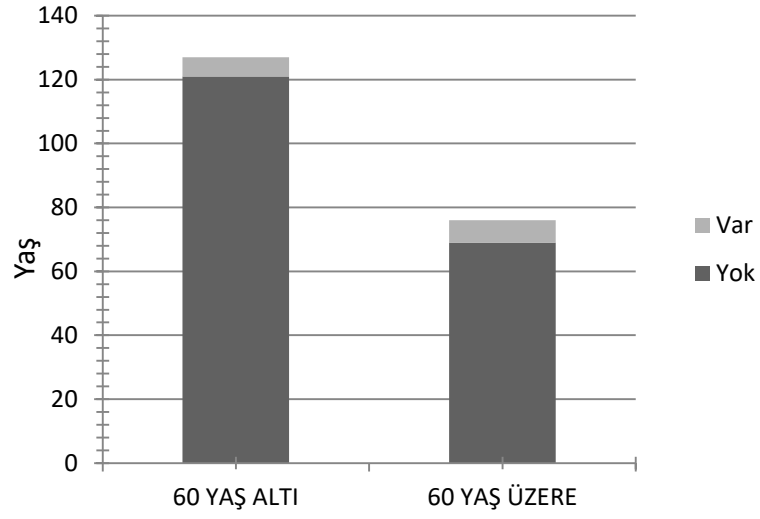
Şekil 4.5: Ameliyat tipi ve adenom hacmi ilişkisi

Hastaların klinik izleminde postoperatif ilk 6 ay boyunca serum kalsiyum seviyesi yüksek seyrederse persistan hastalık, ilk 6 aydan sonra yükselirse nüks hastalık olarak kabul edilmektedir. Çalışma grubumuzda nüks veya persistan hastalık durumunun ortaya çıkmaması başarılı cerrahi olarak kabul nitelendirilmiştir. Cerrahi başarı sağlanan toplam hasta sayısı 190 (%93,6) olup gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde A grubunda 91 hastada (%97,8) ve B grubunda 99 hastada (%90) cerrahi başarı elde edilmiştir. İstatistiksel değerlendirmede cerrahinin başarı oranı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($P= ,023$) (**Tablo 4.3**, **Şekil 4.6**).



Şekil 4.6: iki grup arasında nüks veya persistans karşılaştırma

Nüks veya persistans nedenlerinden biri gözden kaçırılmış çoklu bez hastalığıdır. Çoklu bez hastalığının görülme sıklığı yaş ilerledikçe artmaktadır. (3-0) Çalışmamızda nüks veya persistans oranını yaşa göre değerlendirildiğinde, 60 yaş altı 127 hastadan 6'sında ve 60 yaş üstü 76 hastadan 7'sinde nüks veya persistans tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($P= ,166$) (**Şekil 4.7**).



Şekil 4.7: Yaşa göre Nüks veya Persistans oranı

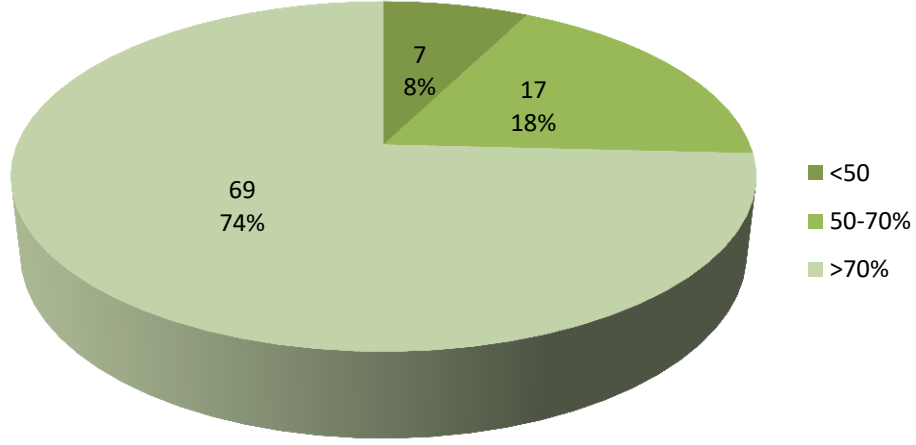
Tüm hastaların başvuru sırasındaki ve postoperatif dönemdeki laboratuvar sonuçları **Tablo 4.10**'da özetlenmiştir.

Tablo 4.10: Tüm hastaların preoperatif ve postoperatif laboratuvar sonuçları

Test	Pre-op	Post-op	Post-op 6. ay
PTH (pg/ml)	233,21± 300,8	55,75 ± 164,9	79,36 ±138
Fosfor (mg/dl)	2,74 ± 0,59	-	3,30 ± 0,67
Kalsiyum (mg/dl)	11,12 ± 0,73	9,50 ± 0,76	9,48 ± 0,74
Vitamin D (ng/ml)	18,97 ± 9,56	-	24,68 ±14,10
Ca/P oranı	4,25± 1,01	-	3,03± 0,974

PTH, parathormon; Pre-op, pre operatif; Post-op, post operatif; Ca, kalsiyum; P, fosfor

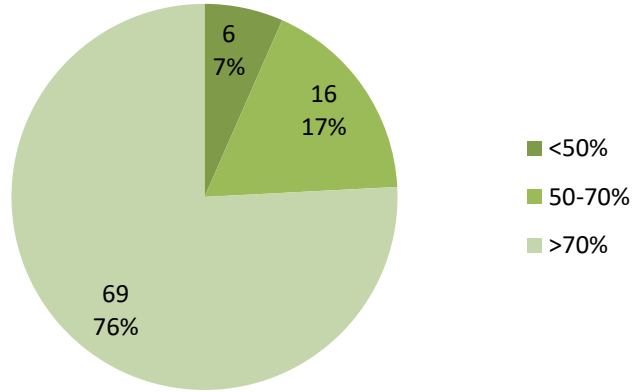
İntraoperatif PTH bakılan hastalarda (n=93) PTH düşüş oranları hesaplandı. (**Tablo 4.11; Şekil 4.8**)



Şekil 4.8: İntraoperatif PTH düşüşü oranı dağılımı

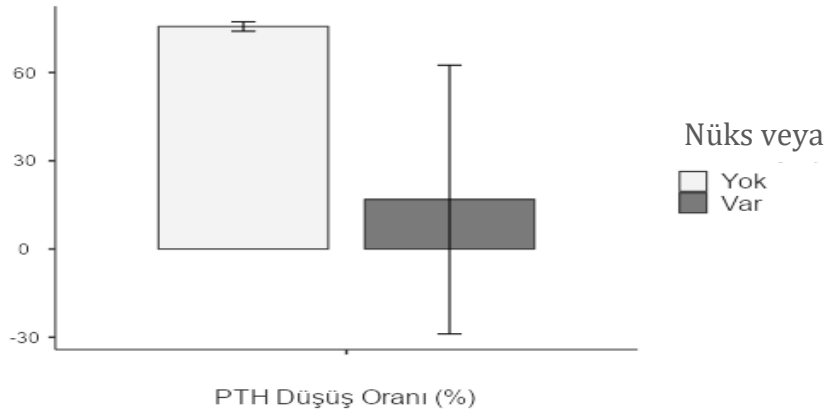
Sonuçlar incelendiğinde çarpıcı biçimde PTH düşüş oranı $>70\%$ 'in üzerinde olan hastaların hiç birinde nüks veya persistan hastalık izlenmediği görüldü. Buna karşın düşüşün $50-70\%$ arasında olduğu hastalardan 1'inde ve düşüşün $<50\%$ 'nin altında olduğu hastalardan 1'inde nüks-persistan hastalık gelişti.

Nüks veya persistan hastalık gelişimi olmayan hastaların $75,8\%$ 'inin intraoperatif PTH düşüş oranı 70% 'in üzerinde iken $17,6\%$ 'sının $50-70\%$ arasında idi. Bu hastaların sadece $6,6\%$ 'sında PTH düşüş oranı 50% 'nin altındaydı (**Şekil 4.9**).



Şekil 4.9: Nüks veya persistans olmayanlarda PTH düşüş oranı dağılımı

Hesaplanan düşüş oranının ortancası nüks veya persistans olanlarda 80,6 (18,09-98,45) , olmayanlarda ise 16,8 idi (-28,7-62,5). Düşüş oranının dağılımı normal olmadığı için ikisinin arasındaki karşılaştırma Mann-Whitney U testi ile yapıldı ve anlamlı fark tespit edildi ($P=,042$) (Şekil 4.10).



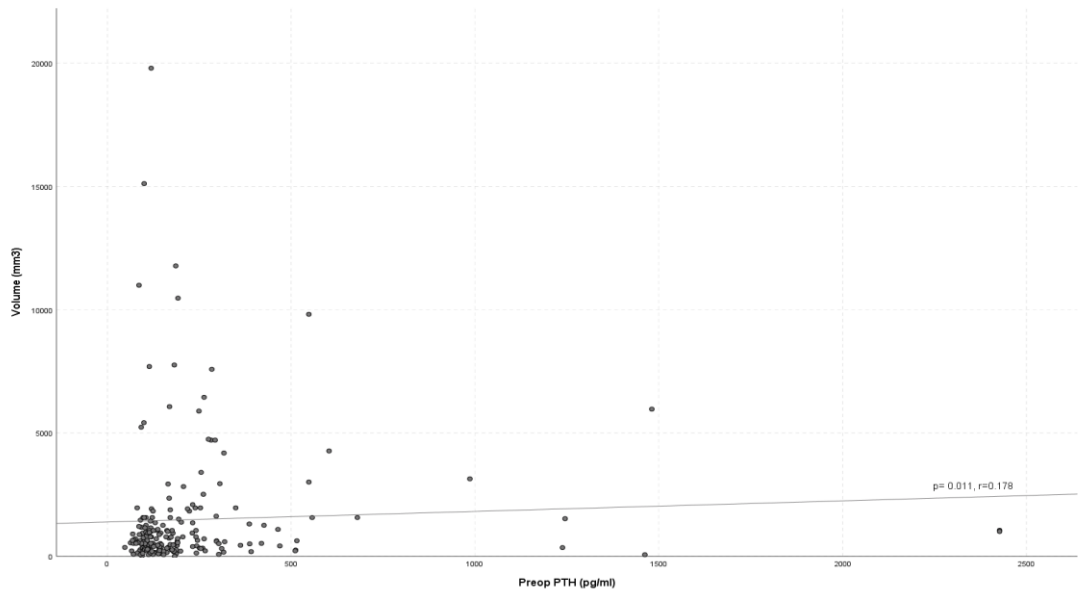
Şekil 4.10: Nüks veya persistans ve PTH düşüş oranı ilişkisi

Tablo 4.11: İntraoperatif PTH düşüş oranı ile nüks-persistan hastalık ilişkisi

PTH düşüş oranı	n	%	Nüks veya persistan (+)	Nüks veya persistan (-)
< %50	7	7,5	1 (%50)	6 (%6,6)
%50-70	17	18,3	1 (%50)	16 (%17,6)
> %70	69	74,2	0 (%0)	69 (%75,8)
Toplam	93	100,0	2 (%100)	91 (%100)

n,hasta sayısı; PTH, parathormon

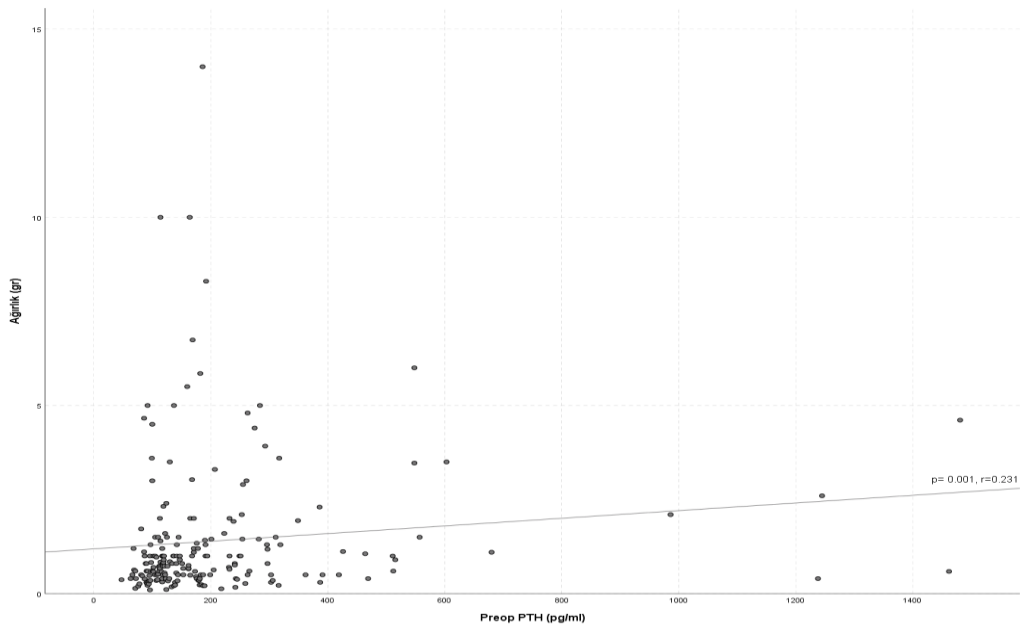
Çıkarılan patolojik bezin ortalama hacmi ile preoperatif PTH değerleri arasındaki ilişki sorgulandığında hafif derecede anlamlı bir korelasyon tespit edildi ($P= ,011$, $r= ,178$) (Şekil 4.11). Buna karşın PTH düşüş oranı ile patolojik bezin ortalama hacmi arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir ilişki saptanmadı. ($P= ,543$)



Şekil 4.11: Preop PTH ve adenom hacmi

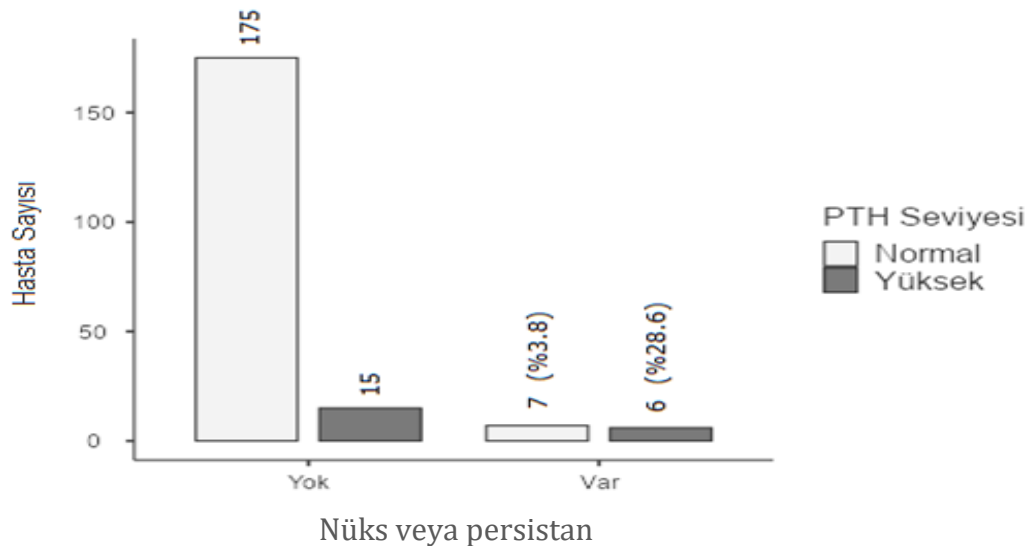
Çıkarılan patolojik bezin ortalama ağırlığı ile preoperatif PTH seviyeleri arasındaki ilişkiyi karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak hafif derecede anlamlı bir korelasyon izlendi ($P = ,001$, $r = ,231$) (Şekil 4.12).

PTH düşüş oranı ile ortalama ağırlık arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı ($P = ,360$).



Şekil 4.12: Preop PTH ve adenom ağırlığı

Postoperatif PTH değeri 182 hastada (%89,6) normal (≤ 88 pg/ml), 21 hastada (%10,4) ise yüksek (>88 pg/ml) seyretmiştir. Bu hastalarda nüks veya persistans sayılarına baktığımızda 182 hastadan 7'sinde (%3,8) ve 21 hastadan 6'sında (%28,6) nüks veya persistans ortaya çıkmıştır (Şekil 4.13). İstatistiksel olarak ki-kare testi ile yapılan değerlendirmede beklenildiği üzere postoperatif PTH seviyesi yüksek olan hastalarda daha sık nüks ya da persistan hastalık geliştiği ortaya çıkmıştır ($P < ,001$).



Şekil 4.13: Postop PTH ile nüks veya persistans oranı

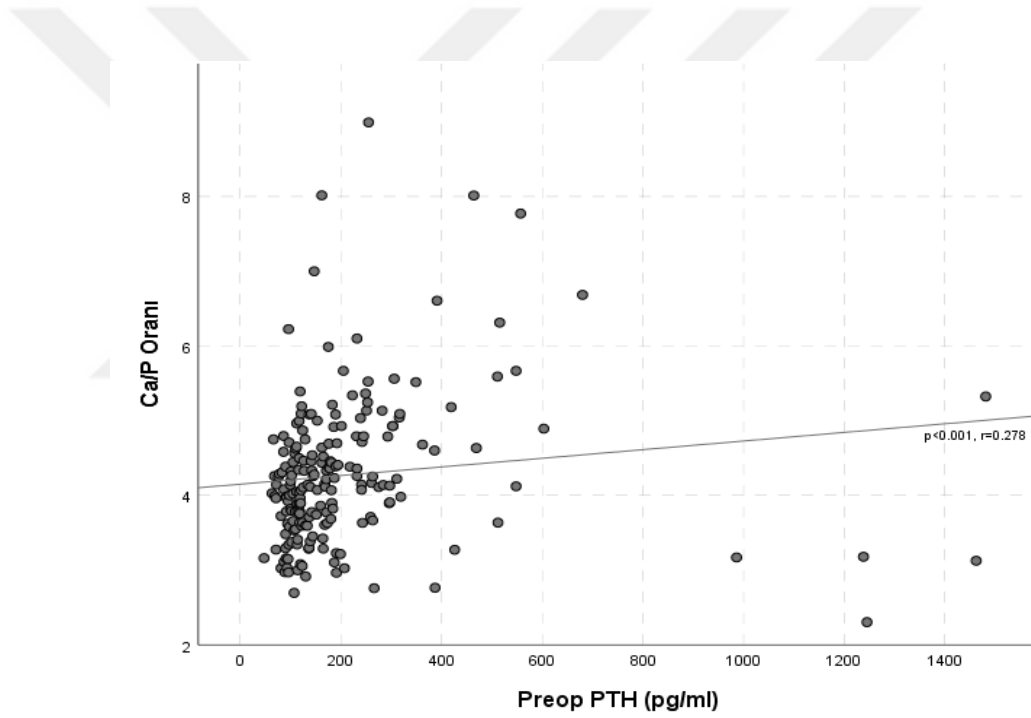
Postoperatif 6.ay PTH değeri 163 hastada (%80,2) normal (≤ 88 pg/ml), 40 hastada (%19,8) ise yüksek (>88 pg/ml) seyretmiştir. Bu hastalarda nüks veya persistans sayılarına baktığımızda 163 hastadan 3 hastada (%1,8) ve 40 hastadan 10'unda (%25) nüks veya persistans ortaya çıkmıştır. Postoperatif 6.ay takiplerinde yüksek PTH seviyelerine rağmen nüks ya da persistan hastalık gelişmeyen 30 hastanın, D vitamini değerlerine bakıldığında 25'inde D vitamini eksikliği varken 5 hastada D vitamini eksikliği bulunmamıştı. D vitamini eksikliğinin, postoperatif PTH yüksekliğinin üzerine etkisi değerlendirildi ve istatistiksel olarak bu karşılaştırmada anlamlı fark saptanmadı ($P=,818$).

Hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri kıyaslandığında; serum intakt PTH ve serum kalsiyum seviyelerinde anlamlı bir azalma olduğu görüldü. Ayrıca preoperatif serum fosfor düzeyi ortalaması $2,74 \pm 0,59$ mg/dl iken postoperatif dönemde anlamlı bir artış gösterip ortalama $3,30 \pm 0,73$ mg/dl olarak saptandı (**Tablo 4.10**).

Lomber vertebra KMY ölçümü yapılmış olan 116 hastadan 42 tanesinde (%36) osteopenia, 16 tanesinde (%13,7) osteoporoz ve 58 (%50) hastada normal saptandı.

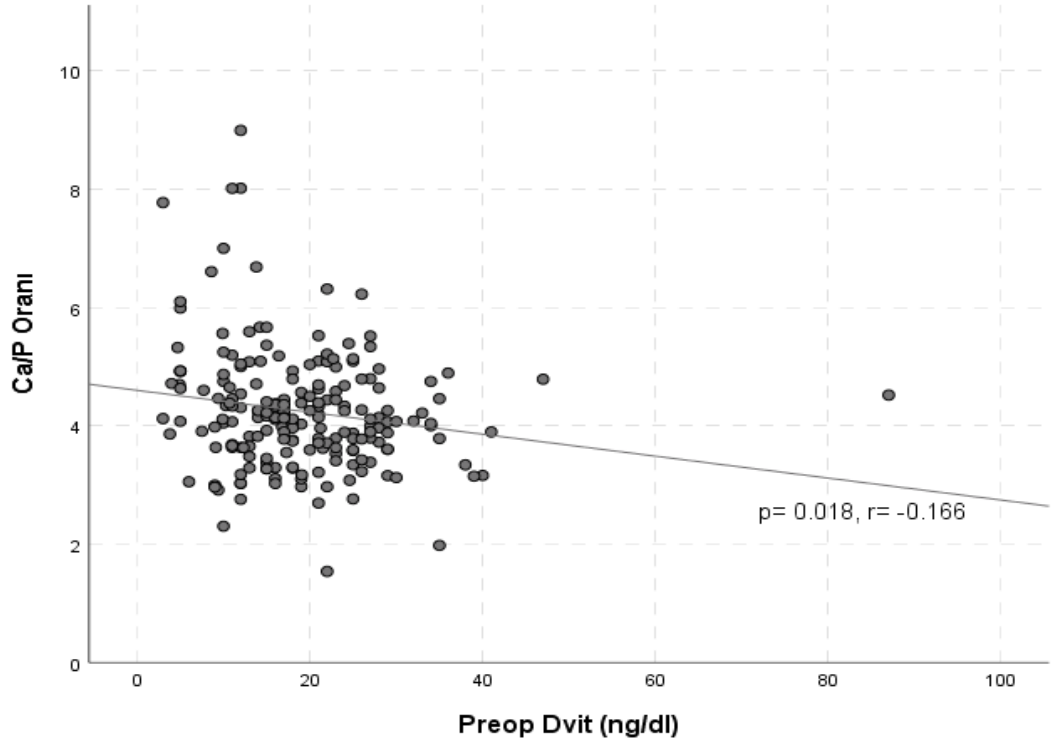
Preoperatif PTH ile kalsiyum/fosfor (Ca/P) arasında ise korelasyona bakıldığında, pozitif yönde bir ilişki saptandı ($P < ,001$, $r = ,278$) (Şekil 4.14).

PTH düşme oranı ile (Ca/P) oranı korelasyonu da değerlendirildi ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($P = ,909$).



Şekil 4.14: Ca, kalsiyum; P, fosfor, Preop, preoperatif ; PTH, Parathormon

Vitami D ve preoperatif Ca/P oranı arasındaki korelasyonuna bakıldığında negatif yönde korelasyon tespit edildi ($p = ,018$, $r = - ,166$) (Şekil 4.15).



Şekil 4.15: Ca, kalsiyum; P, fosfor, Preop, preoperatif ; D vit, Vitamin D

5. TARTIŞMA

Primer hiperparatiroidizm (PHPT), paratiroid glanlarda adenom, hiperplazi ve nadir olarak da karsinom gelişimi sonucu aşırı parathormon (PTH) salınımı ve buna bağlı olarak da hiperkalsemiye yol açan endokrinolojik bir bozukluktur. Aşırı PTH salınımının yol açtığı hiperkalsemik durumu başta renal ve iskelet sistemi olmak üzere pek çok sistemde semptom kompleksi gelişimine sebep olur. Bu klinik durum sıklıkla 50- 60 yaş aralığında görülür iken kadın/ erkek oranı 4/1 olarak bildirilmiştir (1-4). Retrospektif eksende düzenlenip yürütülen bu çalışmada seriyi oluşturan hasta popülasyonunda yaş ortalaması 54, kadın/ erkek oranı 4/1 olarak bulunmuştur. Bu veriler literatür bilgileriyle benzerlik göstermiştir (**Tablo 4.1**).

Çalışma retrospektif eksende yürütülmüş olsa da, temel amaç hiperparatiroidizme götüren etyolojik sebepleri ararken, paratiroid gland patolojisini tanımlamak, glandların boyun anatomisi içindeki lokalizasyonlarını doğru olarak belirleyip odaklanmış (hedeflenmiş) cerrahi eksplorasyonu gerçekleştirmektir. Bu doğrultuda kalarak preoperatif lokalizasyon çalışmaları arasında boyun USG, SPECT ve TC 99m sestamibi görüntüleme yöntemleri yer bulmuştur. Şüphesiz görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler, patolojik glandın lokalizasyonunu, artan doğrulukla verecek olması, paratiroid cerrahisindeki başarı oranını artırırken odaklanmış ameliyat planının gerçekleşmesini kolaylaştıracaktır.

PHPT'in esas tedavisi cerrahi olup cerrahi seçenekler arasında unilateral eksplorasyon, bilateral eksplorasyon ve odaklanmış eksplorasyon başlıcalarıdır. Odaklanmış cerrahi eksplorasyon diğer iki girişimden daha az invaziv olup postoperatif komplikasyonların azlığı ve iyileşme döneminin kısa olması gibi avantajlara sahiptir (1-6). Çalışmamızda öncelikle preoperatif görüntüleme ve

lokalizasyon çalışmaları (boyun USG, SPECT ve TC 99m sestamibi) raporları intraoperatif (eksplorasyon) bulguları ile kıyaslandı ve ilginç sonuçlara ulaşıldı. Hasta kayıtlarından edinilen bilgilere göre doğru lokalizasyonu belirlemede tek başına USG %74,4, TC 99m sestamibi % 65,3 ve SPECT %46,4 başarı bulunmuştur **(Tablo 4.2)**. Ne var ki serimizi oluşturan toplam hasta sayısı 203 iken USG raporlarına 180, TC 99m sestamibi raporlarına 130 ve SPECT raporlarına, 87 hastada ulaşılmıştır. Literatür verilerine bakıldığında ise tek başına USG için bildirilen tanısıl doğruluk oranı %78,2 , TC 99m sestamibi için %80 olarak rapor edilmiştir (7, 8). Sonuçlarımız literatür verileriyle benzerlik gösterse de paratiroid glanların adenom, hiperplazi ve karsinom gibi büyüme gösteren patolojik formasyonları, çoklu bez hastalık halleri ve birlikte görülen ek patolojik durumların varlığında (nodüler guatr gibi) yorum farklılıklarından doğan sapmalara uğrayabilir.

Çalışmamızda her üç görüntüleme sonuçlarına göre paratiroid lezyonlarının (adenom) sıklık sırasına göre sol inferior, sağ İ inferior, sol superior, sağ süperior yerleşim tanımları operasyon bulguları ile uyum içinde kalmıştır. Diğer yandan ektopik lokalizasyon serinin %10 ‘unda gözlenirken, çoklu adenom oranı de %6 olarak bulunmuştur. Histopatolojik incelemede adenom tanımlanması %93 iken, hiperplazi %6,4, karsinom ise %0,5 olarak raporlanmıştır **(Tablo 4.7)**. Bu sonuçlar literatür verileriyle paralellik içindedir (9, 10).

Paratiroid lezyonlarına yönelik değerlendirme ve yorum arayışları yanında tiroid bezine yönelik ek patolojiler de gerek perioperatif, gerekse intraoperatif taramalarla saptanmış ve gereken terapötik işlemler eş zamanlı olarak uygulanmıştır **(Tablo 4.6)**. Serimizde ek tiroid patolojilerin varlığı %15,2 olarak bulunurken bu değer literatür verileriyle uygunluk göstermiştir (3). Diğer yandan odaklanmış ya da

genişletilmiş paratiroid cerrahisinde terapötik başarıyı vurgulamak üzere intraoperatif PTH (i.o.PTH) ölçümleri değişmez standart olmuştur.

Patolojik paratiroid gland ya da glandların, adenom ya da adenomların ekstirpasyonu sonrası dakikalar içinde bakılan iPTH değerlerinde (preoperatif değerlere göre) sert düşüşler (>%50) olması cerrahi işlemin başarısı olarak yorumlanır ki bu parametreden elde edilen sonuçlar çalışmamızın temel ayaklarından birini teşkil etmiştir. Ancak serimizi oluşturan hasta popülasyonunun bir kısmının da iPTH ölçümleri (93 hasta) yapılabilmemiş olup bu grup hastalar A grubu olarak belirlenmiştir. Diğer gruba (B grubu) düşen hasta sayısı 110 olup i.o.PTH ölçümlerinden yoksun olarak bazı parametrelerin karşılaştırmalı çalışmalarında yer almıştır (**Tablo 4.3**). İki grup hastalar paratiroid cerrahisi sonrası persistan veya nüks hastalık oranları yönünden kıyaslandığında anlamlı fark olduğu görüldü ($P= ,02$) (**Tablo 4.3**).

Bu sonuç yani Paratiroid eksplorasyonu sonrası intakt PTH değerlerinde gözlenen düşüşün cerrahi tekniğin terapötik değerini artıran bir standart olabileceğini hatırlatması bakımından önemlidir. Özellikle de preoperatif radyolojik değerlendirmelerin tatmin edici olmadığı hallerde operasyon başarısına yani tamamlanmamış cerrahiye ışık tutması açısından önemli bir basamak olarak görülebilir. Zira intraoperatif PTH değerlerinde patolojik gland yada glandların çıkarılması sonrası beklenen düşüşün sağlanamadığı durumlarda eksplorasyonun devamında ısrarcı ve kararlı olmayı öğütlemesi bakımından önemli sayılmalıdır. Bizim elde ettiğimiz sonuçlar da iPTH bakılan grupta istatistiksel olmasa da odaklanmış cerrahinin orantısal olarak daha yüksek, genişletilmiş cerrahinin ise daha düşük sayıda kalmasının kısmi açıklayıcı sebebi olarak yorumlamak yanlış

sayılmamalıdır. Keza benzer olarak intraoperatif PTH bakılması istatistiksel olmasa da tek taraflı yaklaşım (unilateral) oranında artışın, bilateral yaklaşım oranında ise düşüşün doğrudan olmayan sebeplerinden biri olarak görülebilir (**Tablo 4.3**).

Literatür tecrübeleri çeşitli radyolojik yöntemlerin paratiroid patolojilerini yeterince aydınlatamadığı olgularda i PTH çalışmasının çoklu bez hastalığının bulunma ihtimalini artırdığı bildirmektedir (11). Özellikle çoklu bez hastalığı açısından yüksek riskleri olan ileri yaş gruplarında intraoperatif PTH bakılmanın gerekliliği çok sayıda araştırmada vurgulanmıştır. İntraoperatif PTH bakılmasının terapötik cerrahide başarı oranını %98'e kadar çıkardığı bildirilmektedir (5, 12-15). Bizim çalışmamızda i.o.PTH bakılan hastalarda terapötik cerrahinin başarı oranı %97,8 bulunmuş olup literatüre benzerlik göstermiştir.

Terapötik başarı oranının artması ise nüks oranlarını düşürürken sekonder cerrahi ihtiyacını da doğrudan azaltacaktır. Böylece zorluk derecesi daha yüksek olan sekonder cerrahi sonrası çıkabilecek komplikasyonların peşin olarak önlenmesi gibi bir avantajı da getirecektir. Ayrıca tekrar eden cerrahi girişimlerin getireceği maliyeti de ortadan kaldırmış olacaktır (16-18). Kliniğimizde iPTH çalışması Paratiroid cerrahisinde rutine girmiş, atlanılmaz bir basamak olmuştur.

Eksplorasyonun tamamlanmasıyla beraber kan örneğinin alınması, laboratuvara transferi, sonucun alınması ve tekrar bildirilmesi dahil süre 50 dakikadır. Frozen inceleme her iki grup hastada da yapılmış olup ortalama 30- 40 dakikalık bir süre almıştır. Böylece her iki test sonucu için bekleme süreleri çoğunlukla örtüşmektedir ve zorunlu bekleyiş için fazla bir zaman kaybı söz konusu olmamaktadır. Net bekleme süresi için muhtemel kayıp zaman ancak 30 dakika

kadar dır, ki kabul edilebilir bir sonuçtur Oysa dört bez eksplorasyonu için gereken süre çok daha uzundur.

Öte yandan, bazı hastalarda i PTH değerlerinde %50'den fazla düşüş sağlanmasına rağmen postoperatif PTH değerleri olağan normal seviyelerine dönmemiş olabilir. Bu hastaların önemli bir kısmında vitamin D eksikliği söz konusu olup nüks veya Persistan vaka oranı yüksek bulunmuştur. Bu ve benzeri faktörler göz önüne alındığında Rotterdam ve Ann Arbor kriterlerinde yer alan iPTH seviyelerinin normale dönme şartını taşıyan kriterlerin tekrar tartışılması söz konusu edilebilecektir. Bahsi geçen kriterlerin yaygınlaşması ve netleşmesi için yüksek hacimli çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Yöntem sayesinde genişletilmiş ve tekrarlı cerrahilere olan ihtiyaç (nüks veya persistan vaka oranlarında düşme ile birlikte) azalacaktır.

Hedeflenmiş (odaklanmış) cerrahi girişimlerde preoperatif radyolojik incelemeler operasyonu yürüten konsultanın (paratiroid cerrahinin) eksplorasyonu nereden ve nasıl başlayacağı konusunda rehberlik ederken iPTH değerlerinin patolojik gland veya glandların ekstirpasyonu sonrası %50'den fazla düşmüş olduğunu görmek operasyona devam etmek için bir neden kalmadığını terapötik işlemin tamamlanmış olduğunu bildirir.

Çalışmamızı sınırlayan faktörlerin başında ise çalışılan faktörlerin kaynağı olan hasta dosyalarında yer alan bilgi ve kayıtlara ulaşma zorluğu, hasta popülasyonunun sınırlı olması, verilerin tek merkezden toplanması, operasyonların farklı cerrahlar tarafından yapılmış olması, preoperatif görüntüleme raporlarının (boyun USG gibi) keza farklı radyologlar tarafından düzenlenmiş olması sayılabilir.

Nüks veya persistan vakalara planlanacak sekonder cerrahi girişimlerin zorluk taşıyacağı komplikasyon oranlarının (hipoparatiroidizm, vokal kord paralizi gibi) yüksek olacağı düşünülürse, PHPT hastalarının deneyimli cerrahlar tarafından yüksek volümlü merkezlerde yapılması gerekliliği açıktır.

Hasta volümü yüksek olan merkezlerde gelişmiş endokrinoloji kliniği ve deneyimli klinis yenlerinin varlığına, gelişmiş radyoloji üniteleri ve alanlarında deneyimli radyoloji uzmanlarının varlığına, tüm aşamalarda ayrıntılı biyokimyasal analizlerin yapılabilirdiği gelişmiş laboratuvar düzeyine ihtiyaç olduğu gerçeğini de unutmamak önemlidir.

6. KAYNAKLAR

1. Rutledge S, Harrison M, O'Connell M, O'Dwyer T, Byrne MM. Acute presentation of a giant intrathyroidal parathyroid adenoma: a case report. *Journal of medical case reports* 2016;10(1):286. doi: 10.1186/s13256-016-1078-1.
2. Harrison's Principles of Internal Medicine (19 th edition). McGraw Hill Education, 2015: 467-2487.
3. Schwartz's Principles of Surgery (11th edition). McGraw Hill Education, pt38.
4. Gopal RA, Acharya SV, Bandgar T, Menon PS, Dalvi AN, Shah NS. Clinical profile of primary hyperparathyroidism from western India: a single center experience. *Journal of postgraduate medicine* 2010;56(2):79-84. doi: 10.4103/0022-3859.65279.
5. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: a clinical review. *The American journal of medicine* 2015;128(3):239-45. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.09.030.
6. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009;94(2):351-65. doi: 10.1210/jc.2008-1760.
7. Corlew DS, Bryda SL, Bradley EL, 3rd, DiGirolamo M. Observations on the course of untreated primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1985;98(6):1064-71.

8. Arnault V, Beaulieu A, Lifante JC, Sitges Serra A, Sebag F, Mathonnet M, Hamy A, Meurisse M, Carnaille B, Kraimps JL. Multicenter study of 19 aortopulmonary window parathyroid tumors: the challenge of embryologic origin. *World journal of surgery* 2010;34(9):2211-6. doi: 10.1007/s00268-010-0622-1.
9. Clark OH. Mediastinal parathyroid tumors. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)* 1988;123(9):1096-100. doi: 10.1001/archsurg.1988.01400330072011.
10. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014;99(10):3561-9. doi: 10.1210/jc.2014-1413.
11. Rolighed L, Heickendorff L, Hessel I, Garne JP, Rodt SA, Christiansen P. Primary hyperparathyroidism: intraoperative PTH-measurements. *Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society* 2004;93(1):43-7. doi: 10.1177/145749690409300109.
12. Carneiro DM, Solorzano CC, Nader MC, Ramirez M, Irvin GL, 3rd. Comparison of intraoperative iPTH assay (QPTH) criteria in guiding parathyroidectomy: which criterion is the most accurate? *Surgery* 2003;134(6):973-9; discussion 9-81. doi: 10.1016/j.surg.2003.06.001.
13. Cordellat IM. Hyperparathyroidism: primary or secondary disease? *Reumatología Clínica (English Edition)* 2012;8(5):287-91.

14. Kafetzis ID, Diamantopoulos A, Christakis I, Leoutsakos B. The history of the parathyroid glands. *Hormones (Athens, Greece)* 2011;10(1):80-4. doi: 10.14310/horm.2002.1297.
15. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 1984;95(1):14-21.
16. Ritchie JE, Balasubramanian S. Anatomy of the pituitary, thyroid, parathyroid and adrenal glands. *Surgery (Oxford)* 2011;29(9):403-7.
17. Ward BK, Magno AL, Walsh JP, Ratajczak T. The role of the calcium-sensing receptor in human disease. *Clinical biochemistry* 2012;45(12):943-53. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.03.034.
18. Balcı AE. et al. Mediasten hastalıkları ve cerrahisi (1.Baskı). Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 2015; 409-411.
19. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international* 2006;69(11):1945-53. doi: 10.1038/sj.ki.5000414.
20. Chapter 1: Introduction and definition of CKD-MBD and the development of the guideline statements. *Kidney international* 2009;76(113):S3-8. doi: 10.1038/ki.2009.189.
21. Wetmore JB, Quarles LD. Calcimimetics or vitamin D analogs for suppressing parathyroid hormone in end-stage renal disease: time for a paradigm shift? *Nature clinical practice Nephrology* 2009;5(1):24-33. doi: 10.1038/ncpneph0977.

22. Indridason OS, Heath H, 3rd, Khosla S, Yohay DA, Quarles LD. Non-suppressible parathyroid hormone secretion is related to gland size in uremic secondary hyperparathyroidism. *Kidney international* 1996;50(5):1663-71. doi: 10.1038/ki.1996.483.
23. Callender GG, Udelsman R. Surgery for primary hyperparathyroidism. *Cancer* 2014;120(23):3602-16.
24. Morks AN, Van Ginhoven TM, Pekelharing JM, Duschek EJ, Smit PC, De Graaf PW. Intra-operative parathyroid hormone measurements - experience of a non-academic hospital. *South African journal of surgery Suid-Afrikaanse tydskrif vir chirurgie* 2011;49(3):123-7.
25. Ozbas S, Pain S, Tang T, Wishart GC. Surgical management of primary hyperparathyroidism - results of a national survey. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 2003;85(4):236-41. doi: 10.1308/003588403766274926.
26. Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clinical endocrinology* 2009;71(4):485-93. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03520.x.
27. Chan AK, Duh QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case-control study. *Annals of surgery* 1995;222(3):402-12; discussion 12-4. doi: 10.1097/00000658-199509000-00017.

28. Bai HX, Giefer M, Patel M, Orabi AI, Husain SZ. The association of primary hyperparathyroidism with pancreatitis. *Journal of clinical gastroenterology* 2012;46(8):656-61. doi: 10.1097/MCG.0b013e31825c446c.
29. Abboud B, Daher R, Boujaoude J. Digestive manifestations of parathyroid disorders. *World journal of gastroenterology* 2011;17(36):4063-6. doi: 10.3748/wjg.v17.i36.4063.
30. Makras P, Anastasilakis AD. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Metabolism: clinical and experimental* 2018;80:57-65. doi: 10.1016/j.metabol.2017.10.003.
31. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, Udesky J, Silverberg SJ. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008;93(9):3462-70. doi: 10.1210/jc.2007-1215.
32. Hindié E, Zanotti-Fregonara P, Tabarin A, Rubello D, Morelec I, Wagner T, Henry JF, Taïeb D. The role of radionuclide imaging in the surgical management of primary hyperparathyroidism. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 2015;56(5):737-44. doi: 10.2967/jnumed.115.156018.
33. Nussbaum SR, Zahradnik RJ, Lavigne JR, Brennan GL, Nozawa-Ung K, Kim LY, Keutmann HT, Wang CA, Potts JT, Jr., Segre GV. Highly sensitive two-site immunoradiometric assay of parathyrin, and its clinical utility in evaluating patients with hypercalcemia. *Clinical chemistry* 1987;33(8):1364-7.

34. Hollenberg AN, Arnold A. Hypercalcemia with low-normal serum intact PTH: a novel presentation of primary hyperparathyroidism. *The American journal of medicine* 1991;91(5):547-8. doi: 10.1016/0002-9343(91)90193-2.
35. Paruk IM, Esterhuizen TM, Maharaj S, Pirie FJ, Motala AA. Characteristics, management and outcome of primary hyperparathyroidism in South Africa: a single-centre experience. *Postgraduate medical journal* 2013;89(1057):626-31. doi: 10.1136/postgradmedj-2012-131707.
36. Mohebati A, Shaha AR. Imaging techniques in parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism. *American journal of otolaryngology* 2012;33(4):457-68. doi: 10.1016/j.amjoto.2011.10.010.
37. Udelsman R, Lin Z, Donovan P. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Annals of surgery* 2011;253(3):585-91. doi: 10.1097/SLA.0b013e318208fed9.
38. Zawawi F, Mlynarek AM, Cantor A, Varshney R, Black MJ, Hier MP, Rochon L, Payne RJ. Intraoperative parathyroid hormone level in parathyroidectomy: which patients benefit from it? *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale* 2013;42(1):56. doi: 10.1186/1916-0216-42-56.
39. Lumachi F, Zucchetta P, Marzola MC, Boccagni P, Angelini F, Bui F, D'Amico DF, Favia G. Advantages of combined technetium-99m-sestamibi scintigraphy and high-resolution ultrasonography in parathyroid localization: comparative study in 91 patients with primary hyperparathyroidism.

- European journal of endocrinology 2000;143(6):755-60. doi: 10.1530/eje.0.1430755.
40. Schenk WG, 3rd, Hanks JB, Smith PW. Surgeon-performed ultrasound for primary hyperparathyroidism. *The American surgeon* 2013;79(7):681-5.
 41. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NA. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *European journal of endocrinology* 2013;168(3):R45-53. doi: 10.1530/eje-12-0528.
 42. Metabolik kemik hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu (1.Baskı). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2012; s31-36. .
 43. Tsvetov G, Hirsch D, Shimon I, Benbassat C, Masri-Iraqi H, Gorshtein A, Herzberg D, Shochat T, Shraga-Slutsky I, Diker-Cohen T. Thiazide Treatment in Primary Hyperparathyroidism-A New Indication for an Old Medication? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2017;102(4):1270-6. doi: 10.1210/jc.2016-2481.
 44. Rajeev P, Stechman MJ, Kirk H, Gleeson FV, Mihai R, Sadler GP. Safety and efficacy of minimally-invasive parathyroidectomy (MIP) under local anaesthesia without intra-operative PTH measurement. *International journal of surgery (London, England)* 2013;11(3):275-7. doi: 10.1016/j.ijsu.2013.02.002.
 45. Zanolco K, Angelos P, Sturgeon C. Cost-effectiveness analysis of parathyroidectomy for asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2006;140(6):874-81; discussion 81-2. doi: 10.1016/j.surg.2006.07.032.

46. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Annals of surgery* 2002;235(5):665-70; discussion 70-2. doi: 10.1097/00000658-200205000-00008.
47. Ahmed R, Khan N, Ellemdin S, Gayaparsad K. Ultrasound-first imaging modality in the detection of parathyroid adenomas. *SA Journal of Radiology* 2008;12(3):64-8.
48. Ahmadi H, Kreidieh O, Akl EA, Fuleihan GE-H. Minimally invasive parathyroidectomy guided by intraoperative parathyroid hormone monitoring (IOPTH) and preoperative imaging versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020(10).
49. Murray TM, Rao LG, Divieti P, Bringham FR. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocrine reviews* 2005;26(1):78-113. doi: 10.1210/er.2003-0024.
50. Harrison BJ, Triponez F. Intraoperative adjuncts in surgery for primary hyperparathyroidism. *Langenbeck's archives of surgery* 2009;394(5):799-809. doi: 10.1007/s00423-009-0532-6.
51. Riss P, Kaczirek K, Heinz G, Bieglmayer C, Niederle B. A "defined baseline" in PTH monitoring increases surgical success in patients with multiple gland disease. *Surgery* 2007;142(3):398-404. doi: 10.1016/j.surg.2007.05.004.
52. Riss P, Dunkler D, Selberherr A, Brammen L, Heidtmann J, Scheuba C. Evaluating a shortened interpretation criterion for intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with primary hyperparathyroidism: 5-minutes

- criterion in primary hyperparathyroidism and intraoperative algorithm. *Head & neck* 2018;40(12):2664-9. doi: 10.1002/hed.25453.
53. Cron DC, Kapeles SR, Andraska EA, Kwon ST, Kirk PS, McNeish BL, Lee CS, Hughes DT. Predictors of operative failure in parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *American journal of surgery* 2017;214(3):509-14. doi: 10.1016/j.amjsurg.2017.01.012.
 54. Lombardi CP, Raffaelli M, Traini E, Di Stasio E, Carrozza C, De Crea C, Zuppi C, Bellantone R. Intraoperative PTH monitoring during parathyroidectomy: the need for stricter criteria to detect multiglandular disease. *Langenbeck's archives of surgery* 2008;393(5):639-45. doi: 10.1007/s00423-008-0384-5.
 55. de Vos tot Nederveen Cappel R, Bouvy N, de Herder W, de Rijke Y, van Toor H, Bonjer J. Novel criteria for parathyroid hormone levels in parathyroid hormone-guided parathyroid surgery. *Archives of pathology & laboratory medicine* 2007;131(12):1800-4. doi: 10.1043/1543-2165(2007)131[1800:Ncfphl]2.0.Co;2.
 56. Van Wyngaard T. Pre-operative localization and surgical outcomes for primary hyperparathyroidism (PHPT): An 11-year review at a South African hospital. University of Cape Town, 2018.
 57. Pradeep PV, Jayashree B, Mishra A, Mishra SK. Systematic review of primary hyperparathyroidism in India: the past, present, and the future trends. *International journal of endocrinology* 2011;2011:921814. doi: 10.1155/2011/921814.

58. Epstein S, Pimstone B, Baker G, Modlin M, Jackson WP. The clinical syndrome and investigation of primary hyperparathyroidism at Groote Schuur Hospital. South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde 1970;44(37):1047-53.
59. Ha EJ, Baek JH, Baek SM. Minimally Invasive Treatment for Benign Parathyroid Lesions: Treatment Efficacy and Safety Based on Nodule Characteristics. Korean journal of radiology 2020;21(12):1383-92. doi: 10.3348/kjr.2020.0037.

7. ETİK KURUL

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU							
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu					
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara					
	TELEFON	0312 202 69 58					
	FAKS	0312 202 46 73					
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr					
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Primer Hiperparatiroidi cerrahisinde intakt PTH değerlendirmesi operasyonun başarı oranını etkiliyor mu?					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ömer ŞAKRAK					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Genel Cerrahi Anabilim Dalı / GÜTF					
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)						
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları- Uzmanlık tezi					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	15.09.2020	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐			
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐					
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 757	Toplantı tarihi: 09.11.2020					
	Primer Hiperparatiroidi cerrahisinde intakt PTH değerlendirmesi operasyonun başarı oranını etkiliyor mu? başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri ile incelenerek uygun bulunduğuna GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.						
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI				İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI				Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN			
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla İlgisi	Katılım	İmza	
Prof. Dr. D. Berrin GÜNAYDIN BAŞKAN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Farmakoloji Bilim Dr.	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Gülten TAÇOY BAŞKAN YARD.	Kardiyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Murat UÇAR HILDIRIMDEN SORUMLU ÜYE	Radyoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒ K ☐ F ☐	H ☒	E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Nevzat YÜKSEL ÜYE	Psikiyatri Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒ K ☐ F ☐	H ☒	E ☐ H ☐		

Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	F ☒	H ☐	
Prof. Dr. Mehmet Ali ERGÜN ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ö. Sezai LEVENTOĞLU ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☒	H ☐	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nuriye ÖZDEMİR ÜYE	İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL ÜYE	Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ebru ARHAN ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji Bilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Gökçe S. ÖZTÜRK FİNCAN ÜYE	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐				
Doç. Dr. Elçin ÖZGÜR BÜYÜKATALAY ÜYE	Biyofizik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Emine AVCI ÜYE	Halk Sağlığı	Halk Sağlığı Genel Müd.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Araş. Gör. Dr. Fahri Erdem KAŞAK ÜYE	Hukukçu	Hacı Bayram Veli Üniv.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
İ. Nüket EKŞİ ÜYE	Sivil Temsilci	-	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Farshad

Soyadı: NOORİ

Doğum Yeri ve Tarihi:

Eğitimi: Haziran 2016- Halen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi – Genel Cerrahi A.D

Eylül 1995-Mart 2003 Tehran Azad İslami Üniversitesi Tıp Fakültesi

Eylül 1994-Mayıs1995 Tehran Alborz Lisesi

Yabancı Dili: İngilizce, Farsça, Türkçe

Üye Oldugu Bilimsel Kuruluşlar:

Türk Cerrahi Derneği

Türk Kolorektal Cerrahi Derneği

Türk Hepatopankreatikobilier Cerrahi Derneği

İran Tabibler Odası