



T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK
BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PRİMER HİPERPARATİROİDİ NEDENİYLE CERRAHİ
UYGULANAN HASTALARDA PREOPERATİF TANI
YÖNTEMLERİNİN POSTOPERATİF HİPOKALSEMİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr. Fatih GÜRSOY

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Murat AKICI**

AFYONKARAHİSAR 2021

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

PRİMER HİPERPARATİROİDİ NEDENİYLE CERRAHİ
UYGULANAN HASTALARDA PREOPERATİF TANI
YÖNTEMLERİNİN POSTOPERATİF HİPOKALSEMİ
ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Arş. Gör. Dr.
Fatih GÜRSOY

DANIŞMAN
Doç. Dr. Murat AKICI

AFYONKARAHİSAR 2021

T.C.
AFYONKARAHİSARSAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : PRİMER HİPERPARATİROİDİ NEDENİYLE CERRAHİ UYGULANAN HASTALARDA PREOPERATİF TANI YÖNTEMLERİNİN POSTOPERATİF HİPOKALSEMİ ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tezi Hazırlayan : Arş. Gör. Dr. Fatih GÜRSOY

Tez Savunma Tarihi : 04.02.2021

Tez Kabul Tarihi :

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Murat AKICI

İş bu çalışma jürimiz tarafından GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI' NDA TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Doç. Dr. Murat AKICI

Üye

Prof. Dr. Sezgin YILMAZ

Üye

Dr. Öğr. Üyesi Girayhan ÇELİK

ONAY

DEKAN

Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında bilgi, birikim ve deneyimleri ile bana yol gösteren ve destek olan değerli hocam Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sezgin YILMAZ'a, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tez danışman hocam Doç. Dr. Murat AKICI'ya ve her daim bizi destekleyerek deneyimlerini aktarmaya çalışan kliniğimizin diğer öğretim üyeleri Doç. Dr. Murat ÇİLEKAR'a ve Dr. Öğr. Üyesi Mehlika BİLGİ KIRMACI'ya teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimi süresi boyunca acı, tatlı tüm zamanları birlikte göğüslediğim fedakâr tüm doktor arkadaşlarıma, anabilim dalımız hemşire ve personellerine teşekkür ederim. Ayrıca tez yazımı sırasında bilgi ve tecrübeleri ile yardımını esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Erhan BOZKURT, Dr. Öğr. Üyesi Emre ATAY ve Dr. Öğr. Üyesi Abdülkadir BİLİR'e teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde büyük emeği olan hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, hiçbir zaman benden desteğini esirgemeyen olumlu olumsuz her durumda beni pozitif yönde motive eden biricik eşim Dr. Öğr. Üyesi Betül KURTSES GÜRSOY, sevgili annem, babam, kız kardeşim ve eşine teşekkürlerimi sunuyorum.

Arş. Gör. Dr. Fatih GÜRSOY

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	1
İÇİNDEKİLER	2
TABLolar LİSTESİ.....	4
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	5
KISALTMALAR LİSTESİ.....	6
1. GİRİŞ VE AMAÇ	8
2. GENEL BİLGİLER.....	10
2.1. TARİHÇE.....	10
2.2. EMBRİYOLOJİ, ANATOMİ VE HİSTOLOJİ.....	10
2.3. PARATİROİD BEZİNİN FİZYOLOJİSİ	13
2.4. PARATİROİD BEZİNİN HASTALIKLARI	14
2.4.1. Primer Hiperparatiroidizm (PHPT).....	14
2.5. PHPT ETİYOLOJİSİ	15
2.6. PHPT KLİNİK BULGULARI	16
2.6.1. Üriner Sistem Bulguları	17
2.6.2. Kemik Bulguları.....	17
2.6.3. Gastrointestinal Bulgular	17
2.6.4. Nöropsikiyatrik ve Nöromusküler Bulgular	17
2.7. PHPT LABORATUVAR BULGULARI.....	18
2.7.1. Serum Parathormon (PTH) Testleri	18
2.7.1.1. Standart PTH ölçümü.....	18
2.7.1.2. Hızlı PTH ölçümü	18
2.7.2. Serum Kalsiyum (Ca^{+2}) Testleri.....	18
2.7.3. Fosfor (P) Ölçümü	19
2.7.4. Kemik Mineral Dansitesi Ölçümü	19
2.7.5. Alkalen Fosfataz (ALP)	19
2.7.6. 1-25 hidroksi Vitamin D3 (Kalsitriol)	20
2.8. PHPT'DE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	20
2.8.1. Non-İnvaziv Yöntemler	20
2.8.1.1. Ultrasonografi (USG).....	20
2.8.1.2. Bilgisayarlı tomografi (BT).....	21

2.8.1.3.	Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)	22
2.8.1.4.	Paratiroid Substraksyon Sintigrafisi (Talyum-Teknesyum, PT SS) ...	22
2.8.1.5.	Teknesyum-99m Sestamibi Sintigrafisi	22
2.8.1.6.	Singl Foton Emisyon Kompüterize Tomografi (SPECT)	22
2.8.1.7.	Pozitron Emisyon Tomografi (PET)	23
2.8.2.	İnvaziv Yöntemler	23
2.8.2.1.	Anjiyografi ve Venöz kateterizasyon	23
2.9.	PHPT’NİN TEDAVİSİ	24
2.9.1.	Medikal Tedavi	24
2.9.2.	Cerrahi Tedavi	25
2.9.3.	İki Taraflı Boyun Eksploasyonu (İTBE)	26
2.9.4.	Tek Taraflı Boyun Eksploasyonu (TTBE)	26
2.9.5.	Video-Assisted Paratiroidektomi (VAP)	27
2.9.6.	Endoskopik Paratiroidektomi	27
2.9.7.	Gama Prob Rehberliğinde Minimal İnvaziv Paratiroidektomi (GPRMİP) .	27
2.9.8.	Yeni Tedavi Yaklaşımları	28
2.9.8.1.	Perkütan Ablasyon	28
2.9.8.2.	Lazer Ablasyon	28
2.10.	AÇ KEMİK SENDROMU (AKS)	28
2.11.	SEKONDER HİPERPARATİROİDİZM	29
2.12.	TERSİYER HİPERPARATİROİDİZM	30
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1.	VERİLERİN TOPLANMASI	31
3.2.	VERİLERİN İSTATİKSEL ANALİZİ	32
4.	BULGULAR	33
5.	TARTIŞMA	53
6.	SONUÇ	60
7.	ÖZET	61
8.	ABSTRACT	63
9.	KAYNAKLAR	65
EK 1: Akademik Kurul Kararı		Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo I. PHPT’de laboratuvar değışiklikleri.....	20
Tablo II. Paratiroidektomi yapılan hastaların özellikleri	35
Tablo III. Paratiroidektomi yapılan hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları	36
Tablo IV. AKS hastalarının demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları	38
Tablo V. AKS gelişmeyen hastalarının demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları..	39
Tablo VI. AKS varlığına göre demografik özellikler ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	41
Tablo VII. Verilerin AKS durumuna göre ROC analiz sonuçları	42
Tablo VIII. Paratiroidektomi yapılan hastaların demografik özellikler ve laboratuvar bulgularının birbirleri ile olan sürekli ilişkileri.....	52

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1. Paratiroidlerin embriyolojik gelişimi (Greenfields Surgery 2011,1305-KAYNAK EKLE).....	11
Şekil 2. Paratroid bezlerin konumu ve yerleşimi (F. Netter Atlas KAYNAK EKLE).....	12
Şekil 3. Preop Ca^{+2} değeri için elde edilen ROC eğrisi	43
Şekil 4. Postop Ca^{+2} 1. gün değeri için elde edilen ROC eğrisi	44
Şekil 5. Postop Ca^{+2} 4. gün değeri için elde edilen ROC eğrisi	45
Şekil 6. Postop Ca^{+2} 4. gün değeri için elde edilen ROC eğrisi	45
Şekil 7. Preop PTH değeri için elde edilen ROC eğrisi.....	46
Şekil 8. Perop PTH değeri için elde edilen ROC eğrisi.....	47
Şekil 9. Postop PTH 1. gün değeri için elde edilen ROC eğrisi	48
Şekil 10. Postop PTH 4. gün değeri için elde edilen ROC eğrisi	49
Şekil 11. Postop PTH 7. gün değeri için elde edilen ROC eğrisi	49
Şekil 12. Ca^{+2} düşme yüzde değeri için elde edilen ROC eğrisi	50
Şekil 13. PTH düşme yüzde değeri için elde edilen ROC eğrisi	51

KISALTMALAR LİSTESİ

PHPT	: Primer hiperparatiroidizm
PT	: Paratiroid
PTH	: Parathormon
Ca ⁺²	: Kalsiyum
İTBE	: Bilateral boyun eksplorasyonu
TTBE	: Tek taraflı boyun eksplorasyonu
MİP	: Minimal invaziv paratiroidektomi
AKS	: Aç kemik sendromu
Preop	: Ameliyat öncesi
ALP	: Alkalen fosfotaz
Postop	: Ameliyat sonrası
P	: Fosfor
USG	: Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MR	: Manyetik Rezonans
CASR	: Kalsiyum spesifik reseptör
PTHR	: Parathormon reseptörleri
VDR	: Vitamin D reseptörü
IRM	: Irma 1-84
Kalsitriol	: 1-25 hidroksi vitamin D3
PT SS Teknesyum)	: Paratiroid substraksiyon sintigrafisi (Talyum- Teknesyum)
TL 201	: Talyum 201
Tc99m	: Teknesyum 99

SPECT	: Singl Foton Emisyon Kompüterize Tomografi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
VAP	: Video assisted paratiroidektomi
RLS	: Reküren laringeal sinir
GPRMİP	: Gama prob rehberliğinde minimal invaziv paratiroidektomi
SHPT	: Sekonder hiperparatiroidizm
FİPTH	: Familyal izole hiperparatiroidizm
İV	: İntravenöz

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer hiperparatiroidizm (PHPT), normal veya ektopik yerleşimli bir veya daha fazla paratiroid (PT) bezinin otonomi kazanması sonucu, parathormonun (PTH) aşırı salınması ile karakterize bir hastalıktır. Bu hastalık PTH'nın asemptomatik yüksekliğinden ağır hiperkalsemi ve kalsiyum (Ca^{+2}) yüksekliğinin neden olduğu ikincil bozuklara kadar değişen farklı tablolarla karşımıza çıkabilir (1). PHPT her yaşta görülebilen en sık 50-60 yaşları arasında görülür. 40 yaşın üzerinde kadınlarda 1/500, erkeklerde ise 1/2000 oranında karşımıza çıkmaktadır (2). Hastalık kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha fazla görülmektedir (3). Hastalar karşımıza hiperkalsemiye bağlı semptomlarla gelebildiği gibi yaygınlaşan laboratuvar testi imkanları ve rutin tetkiklerde serum Ca^{+2} düzeyinin istenmesi nedeniyle henüz semptomlar gelişmeden de tanı almaktadır. Bu duruma bağlı hastalığın prevalansı %0.1'den %0.4'e çıkmıştır (4).

PHPT olgularının %80'i soliter adenom, %20'si hiperplazi ve %1'den daha az bir kısmı paratiroid kanseridir. Nadir olarak birden fazla adenom izlenir. PT adenomları %2-4 oranında iki veya üç adenom şeklinde olabilir (5). PHPT'nin küratif tedavi şekli cerrahidir (6). Cerrahiye göre başarı oranı düşük olsa da ultrasonografik lazer ablasyon ve perkütan ablasyon diğer tedavi seçenekleridir (7). Cerrahi tedavi seçenekleri; bilateral boyun eksplorasyonu (İTBE), tek taraflı boyun eksplorasyonu (TTBE), minimal invaziv paratiroidektomi (MIP), endoskopik paratiroidektomi, video yardımcılı paratiroidektomi şeklindedir. MIP, benzer kür oranları ve daha az komplikasyon oranları olması nedeniyle boyun eksplorasyonuna (8), fiyat/maliyet oranı, ekipman gerekliliği, operasyon süresi gibi nedenlerden dolayı diğer minimal invaziv yöntemlere üstünlüğünü korumaktadır (9, 10).

Paratiroidektomi sonrası gelişebilecek komplikasyonlardan biri hipokalsemidir. Hipokalsemi, asemptomatik olabileceği gibi tedaviye dirençli olup, hayatı tehdit edecek kadar ciddi boyutlara ulaşabilir. Hipokalsemi dört günden uzun sürer ve serum Ca^{+2} düzeyi <8.5 mg/dl altında kalır ise klinik tablo "Aç Kemik Sendromu (AKS)" olarak adlandırılır. AKS paratiroidektomi sonrası %4 ile %87 oranı arasında görülmektedir (11). AKS prevalansı ve bazı

durumlarda tedaviye persistan olması nedeni ile ciddi problem oluşturmaktadır. Aç kemik sendromunda operasyon öncesi (preop) dönemde serumdaki CA^{+2} , PTH ve artmış osteoklastik aktivite nedeni ile serum alkalen fosfataz (ALP) düzeyleri yüksektir (12).

Bu çalışmanın amacı; PHPT nedeni ile cerrahi girişim uygulanan hastalarda ameliyat sonrası (postop) dönemde görülebilen AKS'nin preop ve postop dönemde bakılan radyolojik tetkikler ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkiyi incelemektir.



2. GENEL BİLGİLER

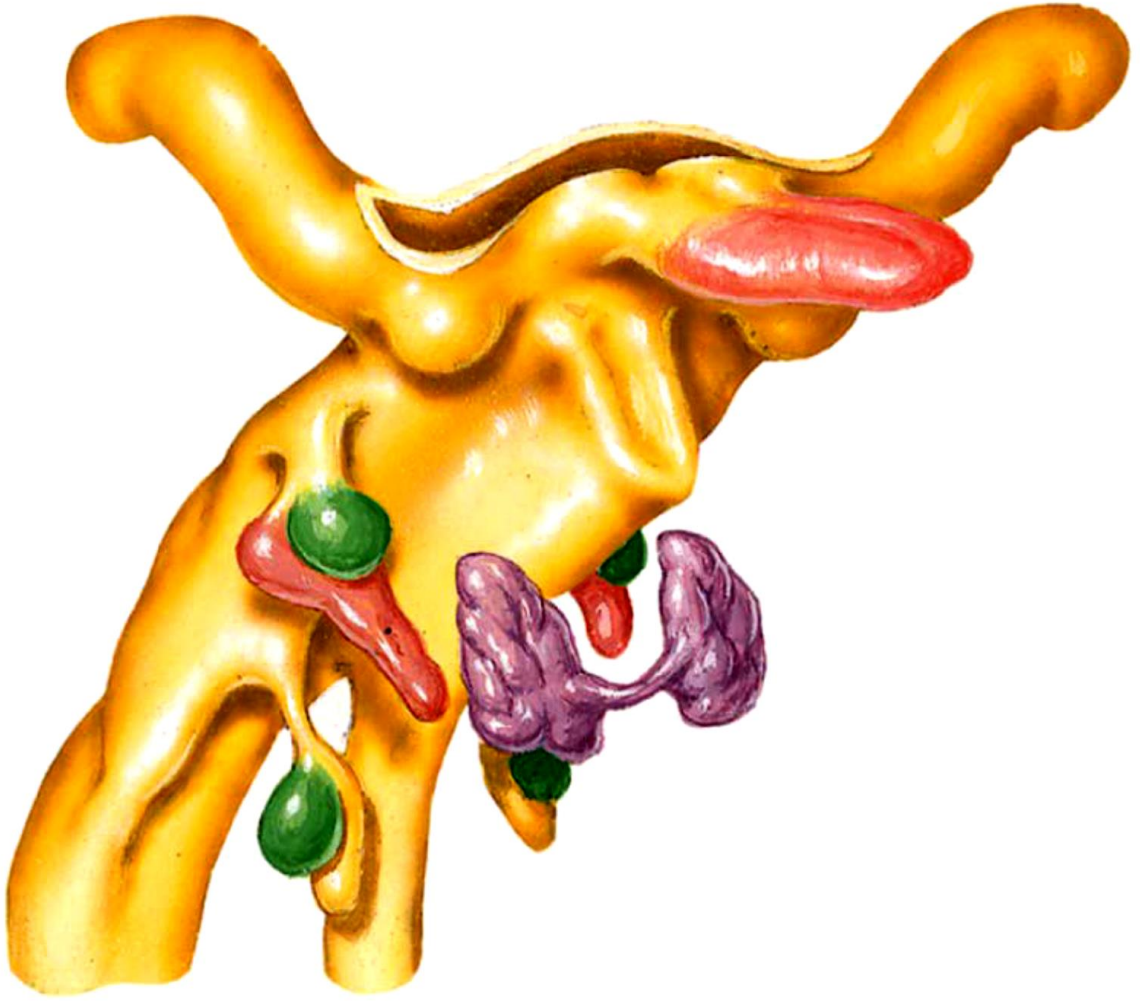
2.1. TARİHÇE

PT bezleri, bir zoolog olan Sir Richard Owen tarafından 1852 tarihinde Hindistan gergedanı üzerinde yaptığı otopsi sırasında ufak, sarı, glandüler cisimler olarak tanımlamıştır. 1879 yılında Ivar Sandström insanlarda paratiroidlerin varlığını göstermiş ve bu bezlere glandulae parathyroideae adını vermiştir. Fakat fonksiyonlarını tanımlayamayıp tiroide ait embriyolojik kalıntı olduğunu zannetmiştir (13).

Hiperparatiroidi ve Ca^{+2} metabolizması bağlantısı ise Jacob Erdheim tarafından 1904 yılında tanımlandı (14). Cerrahi anatomi Halsted ve Evans tarafından 1907 yılında tanımlanmıştır (15). İlk başarılı paratiroidektomi Felix Mandl tarafından 1925 yılında gerçekleştirilmiştir. 1977 yılında ise Berson ve Yallow PTH'nın immunoassey yöntemi ile ölçülmesini göstermeleri ile Nobel ödülünü kazanmışlardır. Bununla birlikte paratiroid cerrahisi yaygınlaşmıştır (16).

2.2. EMBRİYOLOJİ, ANATOMİ VE HİSTOLOJİ

Paratiroid bezleri gebeliğin 5. haftasında oluşmaya başlar. Endoderm kökenli üst bezler 4., alt bezler 3. faringeal poştan köken alır. Gebeliğin 7. haftasında migrate olurlar (17).

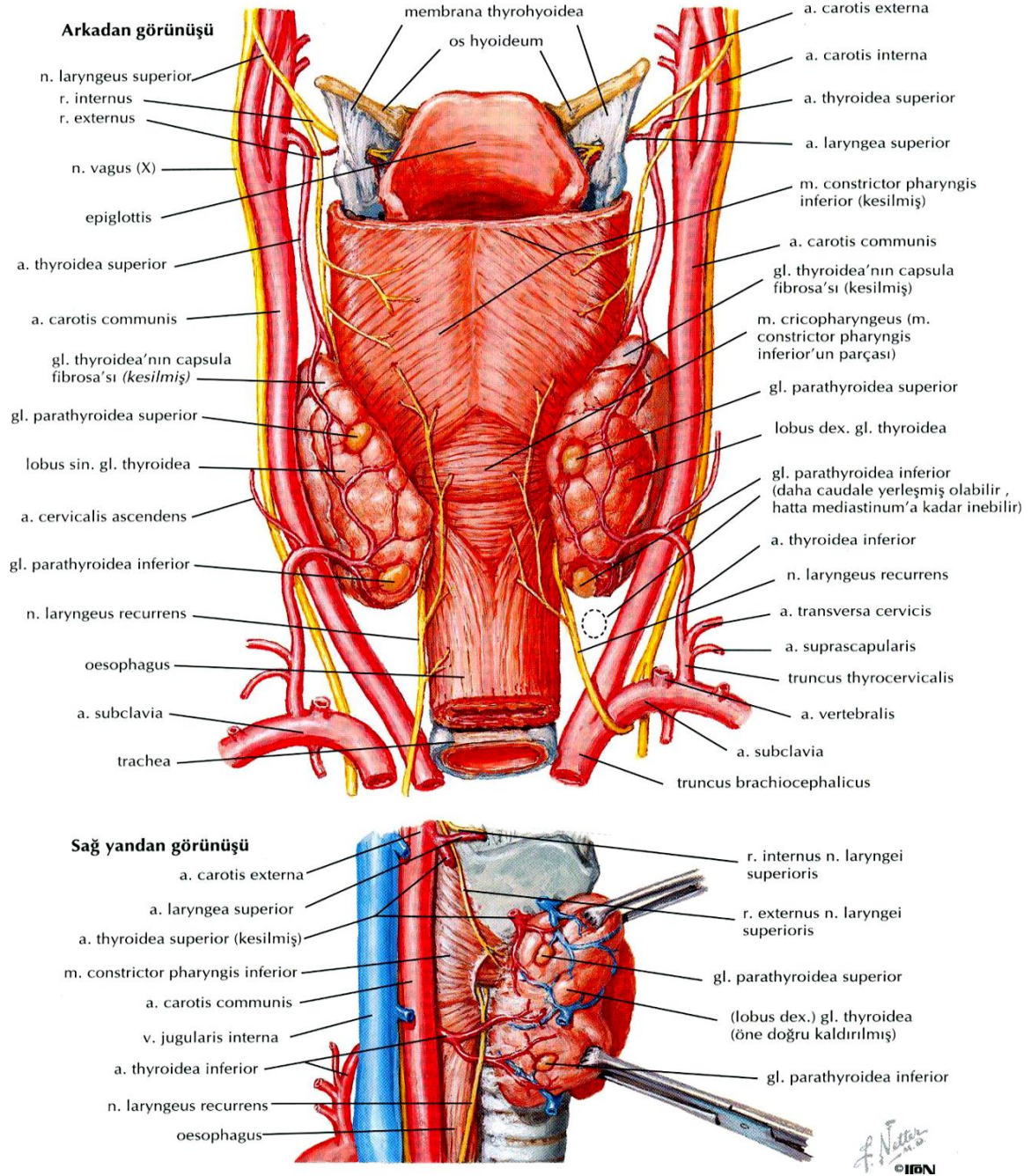


Şekil 1. Paratiroidlerin embriyolojik gelişimi (Greenfields Surgery 2011,1305)(18)

PT'ler tiroidin arka yüzeyinde sarı-kahve renkli, yaklaşık 5mm çaplıdır. Genellikle dört adet bulunmakla beraber, fazla sayıda ve ektopik olarak da görülebilir. Arteriyel beslenmesini inferior ve süperior tiroidal arterlerden almaktadır. Paratiroidler, reküren larengeal sinirin inferior tiroidal arteri çaprazladığı yerin 2cm çaplı dairesi içerisinde yer almaktadır. Ektopik olarak intratiroidal, mediastinal, timüs içinde, karotid kılıf içerisinde yerleşim göstermektedir(19).

Venöz drenajları superior, orta ve inferior tiroid venlerine olur. Bu venler de derin juguler vene dökülürler. Lenfatik drenaj tiroid derin servikal lenf nodlarına ve paratrakeyal lenf bezlerinedir.

Paratiroid parankim hücreleri; esas hücreler, onkositik hücreler ve nadiren water-clear hücrelerdir. Bezin fonksiyonundan esas hücreler sorumludur. Paratiroidin stroması yağ hücreleri, kan damarları ve bağ dokusu içerir. Normal bezde stromal yağ fazla iken hiperparatiroidide azalır veya tamamen kaybolur. Erişkin PT bezinin mitoz özelliği yoktur (19, 20).



Şekil 2. Paratroid bezlerin konumu ve yerleşimi (F. Netter Atlas)(22)

2.3. PARATIROID BEZİNİN FİZYOLOJİSİ

Paratiroid bezleri PTH ile serum Ca^{+2} ve P metabolizmasını regüle ederler. PT bezleri bunu esas hücrelerinden salgıladığı PTH ile gastrointestinal sistemi, böbreği ve kemiği etkileyerek yapar. PTH, 84 amino asitli ve yarı ömrü 2-5 dakika kadar olan peptid yapıda bir hormondur (23). PTH sekresyonu; mevsimsel ve sirkadiyen bir ritme sahip olup yaz aylarında ve sabaha karşı salınımı artmaktadır (24).

Paratiroid bez hücreleri hücre dışı Ca^{+2} düzeyine duyarlıdır. Plazma Ca^{+2} düzeyindeki değişiklik esas hücre üzerinde ki kalsiyum spesifik reseptör (CASR) ile algılanır ve inaktive olan reseptörler PTH salgılanmasını uyarır. Bu mekanizma PTH salınımı düzenleyen en kritik mekanizmadır(25). PTH salgılanmasını uyaran herhangi bir trofik hormon yoktur.

Erişkin bir insanın vücudunda ortalama 1000 gram Ca^{+2} bulunmakta olup bunun yaklaşık %99'u kemik ve dişlerde depolanmış halde bulunur. Kalan %1'lik kısım ise ekstra ve intraselüler alanda olup %50'si iyonize formda, kalan yarısı ise proteinlere bağlı halde bulunur. Aktif olan form iyonize formdur. Plazma Ca^{+2} seviyesi 8.5 mg/dl ile 10.5 mg/dl arasındadır. Serum kalsiyumu PTH ve D vitaminin böbrek, kemik ve gastrointestinal sistem üzerine etkileri ile normal sınırlar içinde tutulur.

PTH böbrekteki parathormon reseptörlerini (PTHr) uyararak; distal tubuluslardan ekstraselüler alana Ca^{+2} geri emilimini artırır. PTH kemikte PTHr yoluyla kemik rezorbsiyonunu artırarak, Ca^{+2} ve P mobilizasyonuna neden olur. Yine PTH böbrekte 1α -hidroksilaz aktivasyonunu uyararak 25-hidroksi vitamin D3'ün (kalsitriol) aktif formu olan 1.25 hidroksi vit D3' e dönüşümünü artırır. Kalsitriol, vitamin D reseptörleri (VDR) aracılığı ile Ca^{+2} ve P'nin barsaklardan emilimini ve kemikten mobilizasyonunu artırır. Ayrıca kalsitriol böbrekte PTH' nın distal tubulus üzerine olan etkisini potansiyalize eder (25).

PTH başlıca radioimmünassay ile ölçülür. N-terminal ölçüm günümüzde kullanılan ve klinik durumla en yakın korelasyon gösteren ölçümdür. Sensitivitesi

en yüksek olduğu için klinik kullanımda en uygun olanı da N-terminal ölçümüdür. Normalde serum PTH'nın N terminali düzeyi oldukça düşüktür (10-65 pg/ml) ve yaş ile birlikte artar (26).

2.4. PARATİROİD BEZİNİN HASTALIKLARI

PT patolojilerini hiperparatiroidizm-hipoparatiroidizm, benign paratiroidal hastalıklar-malign paratiroidal hastalıklar, konjenital-sporadik olarak sınıflamak mümkünse de çalışma primer hiperparatiroidili hastaları kapsadığı için esas olarak “Primer Hiperparatiroidi” den bahsedilecektir.

2.4.1. Primer Hiperparatiroidizm (PHPT)

Primer hiperparatiroidizm paratiroid bezlerinin bir veya birkaçının aşırı PTH salgılaması sonucu gelişen, sık rastlanan endokrin bir hastalıktır. PTH'nın asemptomatik yüksekliğinden, hafiften ağır hiperkalsemiye ve Ca^{+2} yüksekliğine neden olduğu ikincil bozukluklara kadar değişen geniş bir klinik tablo ile karşımıza çıkar. Kan PTH düzeyinin yüksek olması, barsaklardan Ca^{+2} emilimini arttır, vitamin D3 sentezini arttır ve böbrekten Ca^{+2} atılımını azaltarak hiperkalsemiye neden olur (1).

PHPT her yaşta görülebilirken en sık 50-60 yaşları arasında görülür. 40 yaşın üzerinde kadınlarda 1/500, erkeklerde ise 1/2000 oranında karşımıza çıkmaktadır (2). Hastalık kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha fazla görülmektedir (3). Hastalar karşımıza hiperkalsemiye bağlı semptomlarla gelebildiği gibi yaygınlaşan ve gelişen laboratuvar testi imkanları ve rutinde tetkiklerde Ca^{+2} kullanılmasıyla semptom olmadan da hastalara tanı konulmaktadır. Bu duruma bağlı olarak hastaların prevalansı %0.1'den %0.4'e çıkmıştır (4).

PHPT olgularının %80'i soliter adenom, %20'si hiperplazi ve %1'den daha az bir kısmı paratiroid kanseridir. Nadir olarak birden fazla adenom izlenir. Paratiroid adenomları %2-4 oranında iki veya üç adenom şeklinde olabilir (5).

Primer hiperparatiroidizm paratiroid bezlerinin bir veya birkaçının aşırı PTH salgılaması sonucu gelişen, sık rastlanan endokrin bir hastalıktır. PTH'nın asemptomatik yüksekliğinden, hafiften ağır hiperkalsemiye ve Ca^{+2} yüksekliğine neden olduğu ikincil bozukluklara kadar değişen geniş bir klinik tablo ile karşımıza çıkar. Kan PTH düzeyinin yüksek olması, barsaklardan Ca^{+2} emilimini ve vitamin D3 sentezini artırır, böbrekten Ca^{+2} atılımını azaltarak hiperkalsemiye neden olur (1).

PHPT her yaşta görülebilirken en sık 50-60 yaşları arasında görülür. 40 yaşın üzerinde kadınlarda 1/500, erkeklerde ise 1/2000 oranında karşımıza çıkmaktadır (2). Hastalık kadınlarda erkeklere göre 2-3 kat daha fazla görülmektedir (3). Hastalar karşımıza hiperkalsemiye bağlı semptomlarla gelebildiği gibi yaygınlaşan ve gelişen laboratuvar testi imkanları ve rutinde tetkiklerde Ca^{+2} kullanılmasıyla semptom olmadan da hastalara tanı konulmaktadır. Bu duruma bağlı olarak hastaların prevalansı %0.1'den %0.4'e çıkmıştır (4).

PHPT olgularının %80'i soliter adenom, %20'si hiperplazi ve %1'den daha az bir kısmı paratiroid kanseridir. Nadir olarak birden fazla adenom izlenir. Paratiroid adenomları %2-4 oranında iki veya üç adenom şeklinde olabilir (5).

2.5. PHPT ETİYOLOJİSİ

Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. PT adenomları, PT hücresinde oluşan DNA mutasyonları sonucu ortaya çıkmaktadır. Mutasyonlar DNA'daki delesyonlar ile tümör supresör genlerin kaybı sonucu oluşmaktadır. Buna bağlı olarak tek bir hücreden köken alan monoklonal bir tümör meydana gelmektedir. Ailesel olmayan PT adenomlarının %20-%40'ında Cyclin D/PRAD 1 geninin fazla ekspresyonunun saptanması da etiyolojik nedenler arasında gösterilmiştir. Ailesel PHPT'de ise CASR (CaR) gendeki mutasyonun önemli olduğu vurgulanmaktadır (27). Baş boyun bölgesine radyasyon uygulanması, uzun süre lityum kullanılması hastalığa zemin oluşturabilir (28).

Tek PT adenomu (%80-%85) en sık görülüp, ikinci sırada tüm bezlerin

hiperplazisi (%12-%15) görülmektedir. Çift adenom (%2) ve PT karsinomu daha nadir (<%1) rastlanmaktadır (29).

PT adenomları makroskopik olarak bağ hücrelerinden fakir koyu ya da açık kahve renginde görülür. Esas hücrelerin boyutları artmış olup nükleusları genişlemiştir. Normal PT dokusundaki parankim hücrelerinin sekretuar fonksiyonu suprese olduğu halde, adenomlarda ise sekresyon açısından son derece aktiftirler (28, 29).

Hiperplazilerden farklı olarak adenomlar monoklonal orjinli olup esas hücrelerin proliferasyonu izlenir. Hiperplazilerde ise berrak hücrelerin proliferasyonu görülür.

PT karsinomlarının makroskopik olarak büyük boyutlu, çevre dokuya yapışık, kapsülsüz kitlesel yapıda, sert ve lobüle olmaları en önemli karakteristikleridir. Ayrıca damar invazyonu yapmaları temel özelliğidir.

Mikroskopik olarak kuvvetli mitotik aktivite, yoğun fibröz stroma, DNA içeriğinde anaploidinin saptanması, karsinomu gösteren histolojik özelliklerdir. İstisna olarak bazı atipik adenomların damar invazyonu yapmadan nükleer atipi, artmış mitoz, desmoplazi ile nekroz karsinom özelliği taşırlar. Bunları karsinomlardan ayıran en önemli özellikleri metastaz yapmamalarıdır (31).

2.6. PHPT KLİNİK BULGALARI

PHPT klinik bulguları 4 ana grupta incelenir. Bunlar; iskelet sistemi, üriner sistem, gastrointestinal sistem, sinir sistemi ve nöro-psikiyatrik bulgulardır. Ülkemizde önceleri hastalara hastalığın başlangıcından uzun bir süre sonra böbrek taşı ve kemik hasarı bağlı semptomlarla başvurdıklarında tanı konulurdu. Şimdi ise serum Ca^{+2} ölçümlerinin rutin yapılmaya başlanması, daha çok asemptomatik aşamada tanısının konulmasını sağladı (32). Hastalar hafif hiperkalsemiye, hiperkalsemiye ait bulgular göstermese de halsizlik, bitkinlik, somatik şikayetler, anksiyete, depresyon gibi PHPT ile kesin ilişkisi bulunamayan bulgularla hastaneye başvurumaktadırlar (33). Plazma Ca^{+2} 14 mg/dl üzerine çıktığında

yaşamı tehdit edebilmektedir.

2.6.1. Üriner Sistem Bulguları

Hastalar sıklıkla polidipsi, poliüri veya noktüri ile başvururlar. PHPT'ye asemptomatik iken tanı konulma sıklığının artması ile önceleri nefrolitiazis görülme sıklığı %80 iken şimdi %20-25 oranında görülmektedir. Hastalarda %40 oranında görülen hiperkalsiüri böbrek taşının da patogenezi oluşturur. Böbrek taşları genellikle kalsiyum oksalat ve kalsiyum fosfat yapısındadır (34). Bu hastalarda küratif cerrahi ile böbrek taşı gerilediği için böbrek taşı varlığı paratiroidektomi endikasyonu olarak kabul edilmiştir.

PHPT hastalarda idrarda kalsiyum atılımı ile birlikte fosfor ve bikarbonat atılımı da artmıştır. Buna bağlı üriner alkaloz, bikarbonat atılımının artması ile de hiperkloremik metabolik asidoz görülebilmektedir (35).

2.6.2. Kemik Bulguları

PHPT'de kemik kırıklarına bağlı deformiteler, kemik ağrıları ve proksimal miyopati görülebilir. Günümüzde hastaların %10 kadarında kemik lezyonu saptanmaktadır. En sık görülen bulgular osteopeni, kemik mineral yoğunluğunda azalma, osteoporoz ve osteitis fibroza sistikadır (36).

2.6.3. Gastrointestinal Bulgular

PHPT'li hastalar klinikte karın ağrısı, kabızlık, iştahsızlık, bulantı, kusma gibi gastrointestinal yakınmalarla karşımıza çıkabilmektedir. PHPT peptik ülser, kolelitiazis ve pankreatit hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Peptik ülser ve pankreatit %10'a kadar hastada saptanmıştır. Pankreatit sıklıkla serum Ca^{+2} değeri >12.5 mg/dL olan hastalarda gelişir (37). Hiperkalsemi ile safra kalsiyumunda oluşan artış kalsiyum bilirübinat taş oluşumunu arttırarak kolelitiazis insidansını yükseltir (38).

2.6.4. Nöropsikiyatrik ve Nöromusküler Bulgular

Nöro-psikiyatrik semptomlar başlangıçta konsantrasyon güçlüğü ve uyku süresinde artış şeklindedir. Hiperkalsemi derecesi arttıkça depresyon, konfüzyon ve nihayetinde koma gelişebilir. Bunların yanında bazı hastalarda hafif kişilik değişikliklerinden, depresyon ve psikoza kadar giden çeşitli bulgular ortaya çıkabilmektedir (39). Semptomatik PHPT'li hastaların hemen hepsinde kas güçsüzlüğü, musküler atrofi, halsizlik, çabuk yorulma, yorgunluk görülür. Bu semptomlar da hiperkalseminin şiddeti ve süresiyle bağlantılıdır. Başarılı tedavi sonra serum Ca^{+2} düzeyinin normale dönmesi ile bu semptomlar geriler (40)(41).

2.7. PHPT LABORATUVAR BULGULARI

PHPT tanısı genellikle serum Ca^{+2} düzeyinin ve intakt PTH değerinin yüksek olması ile konur. Bazı olgularsa Ca^{+2} düzeyi normalken PTH yüksek tespit edilebilir ve bunlar 'normokalsemik hiperparatiroidi olarak adlandırılır (42). Bu durum PHPT'li hastaların %10-20'si kadardır. PT bezi fonksiyonunun değerlendirilmesinde PTH ile birlikte serum Ca^{+2} ve P düzeyi, kemik mineral yoğunluğu ölçümü, günümüzde en sık kullanılan tanısal testlerdir.

2.7.1. Serum Parathormon (PTH) Testleri

Standart ve hızlı PTH ölçümleri vardır.

2.7.1.1. Standart PTH ölçümü

Günümüzde en sık biyoaktif PTH testi şeklinde kullanılan, %96 duyarlılığa sahip olan IRM (IRMA 1-84) üçüncü kuşak testi kullanılmaktadır.

2.7.1.2. Hızlı PTH ölçümü

Hiperfonksiyon gösteren tüm PT dokusunun rezeksiyonundan 10 dakika sonra PTH düzeyinin %50 düşmesi girişimin başarısını göstermektedir. Bu test daha çok tek adenom eksizyonlarında intraoperatif olarak kullanılmaktadır (43).

2.7.2. Serum Kalsiyum (Ca^{+2}) Testleri

Hiperparatiroidizmin ilk bulgusu serum Ca^{+2} düzeyinin yüksekliği olup serum PTH düzeyi ile birlikte değerlendirilmesi gerekir. Laboratuvarlarda ucuz ve çabuk sonuç alındığından çoğunlukla total serum Ca^{+2} düzeyine bakılır. Normal referans aralık değer 8.5-10.5 mg/dL olan Ca^{+2} 'nin 10.5 mg/dl üzerine çıkması hiperkalsemi olarak kabul edilir. Hiperkalsemi ile PTH'nın birlikte yüksekliği PHPT'nin en önemli göstergesidir. PHPT tanısında hiperkalsemi yapan bazı maligniteler, tüberküloz ve sarkoidoz gibi granülomatöz hastalıklar, tirotoksikoz, bazı ilaçlar ve diğer nedenlerin bilinmesi ayırıcı tanıda önemlidir. PHPT'nin tanısında kullanılan 24 saatlik idrarda Ca^{+2} lm, önemli laboratuvar göstergelerdendir (44).

Serum Ca^{+2} 12mg/dL'nin üzerinde olduğunda renal tubulerin reabsorbe edeceğinde fazla Ca^{+2} filtre edildiğinden, hiperkalsiüri görülür. Kalsiri böbrek hasarını gösteren bir parametredir. Ca^{+2} alımı kısıtlanmamış bir kadında 250 mg/gün, erkekte 300 mg/gün veya 4 mg/kg/gün'den fazla kalsiri olması hiperkalsiüri olarak değerlendirilmektedir (42).

2.7.3. Fosfor (P) lm

PHPT'de P atılımı arttığı için kan fosfat düzeyi düşme eğilimindedir. Kan fosfat düzeyi 2.5 mg/dl altına indiğinde hipofosfatemiden söz edilir.

2.7.4. Kemik Mineral Dansitesi lm

PTH'nın aşır miktarda salgılanması kortikal ve trabeküler kemikleri üzerinde katabolik etki oluşturur. X ışını ile lomber vertebra, kalça veya radius kemiğinin taranarak mineral yoğunluğuunun belirlenmesi, osteoporoz ve PHPT'nin tanısında standart yöntem olmuştur. Bu tetkik hiperparatiroidizmin prognozu ve tedavi yaklaşımı konusunda yarar sağlamaktadır (45).

2.7.5. Alkalen Fosfataz (ALP)

PHPT'li hastaların %10'unda yükselen ALP kemik lezyonlarının ağırlığı ile ilişkilidir (45).

2.7.6. 1-25 hidroksi Vitamin D3 (Kalsitriol)

PHPT'li hastalarda kalsitriol genellikle düşük veya normalin alt sınırlarındadır. Kalsitriolun uzun süreli düşük seyretmesi halinde, hipo-D vitaminozuna sekonder PTH kanda yükselir. D hipovitaminozuna sekonder gelişen hiperparatiroidinin PHPT'den ayırt edilmesi için kanda bakılan kalsitriol miktarı önemlidir (45).

Tablo I. PHPT'de laboratuvar değişiklikleri

Ca⁺²	↑↔
PTH	↑
Klor	↑
Fosfor	↓
ALP	↑ (kemik hastalığı varlığında)
Kalsitriol	↓ veya ↔
24 saatlik idrar Ca⁺²	↑ veya ↔

2.8. PHPT'DE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Son yıllarda Endokrin cerrahlar arasında iki taraflı boyun eksplorasyonu (İTBE) yerine, tek taraflı boyun eksplorasyonu (TTBE) ve minimal invaziv girişim (MİP) ile yapılan odaklanılmış girişimler artan oranda kabul görmektedir (46). Minimal invaziv girişim planlanan hastalarda, rekurren hiperparatiroidi ihtimalini azaltmak ve direkt hastalıklı beze cerrahi uygulayabilmek için preop görüntüleme yöntemleri ile patolojik bezlerin lokalizasyonunun saptanması şarttır (47). Lokalizasyon amacı ile kullanılan teknikler invaziv ve non-invaziv olarak ikiye ayırabiliriz.

2.8.1. Non-İnvaziv Yöntemler

2.8.1.1. Ultrasonografi (USG)

USG paratiroid cerrahisinde lokalizasyon için sıklıkla kullanılan bir

tetkiktir. USG'nin non-invaziv, kolay uygulanabilir ve ucuz olması, radyasyon olmaması ve kısa sürede yapılabilmesi sık tercih edilmesinin sebepleridir. En büyük dezavantajı ise başarısının uygulayanın deneyimi ile değişmesidir. Duyarlılığı %69-87 arasında değişmektedir. 10 mm'den büyük ve tiroid bezine veya timusun üst servikal kısmına yakın olan adenomları belirlemede duyarlıdır. Özofagus posteriorunda, karotit kılıf içinde, mediastende yerleşen 10 mm'den ufak olan lezyonların USG ile belirlenmesi güçtür. Ayrıca multinodüler guatr, geçirilmiş boyun cerrahisi olan hastalarda ve birden fazla adenomu olan hastalarda da USGnin duyarlılığı azalmaktadır (48).

PT adenom ve hiperplazilerinin USG özellikleri benzer olduğunda USG ile ayrımı net yapılamaz. Her ikisinde homojen, solid yapıda olup tiroid dokusu ile kıyaslandığında daha hipoekoiktirler. Adenomlar hiperekoik kapsüllü oval veya yuvarlak şekillidir. Sonografik olarak tiroidle aynı ekojenitede olan patolojik paratiroid bezleri tiroid nodülleri ile karışabilmektedir. Ayrımında vasküler özellikleri farklı olduğundan dopler USG veya USG eşliğinde İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi alınarak sitolojik inceleme kullanılabilir. Bazı olgularda lezyon yerini belirlemek için USG intraoperatif de kullanılabilir (49).

2.8.1.2. Bilgisayarlı tomografi (BT)

PT adenomlarının tespitinde duyarlılığı USG ile benzer olup %40-86'dır. Günümüzde özellikle ektopik yerleşimli adenomların lokalizasyonunun belirlenmesinde ve Mibi ve USG'nin uyumsuz olduğu durumlarda tercih edilmektedir. Tiroid bezine yakın komşuluktaki adenomların belirlenmesinde duyarlılığı azdır. Solunum hareketleri ve eski ameliyatta kullanılan metalik malzemeler artefakt oluşturduğundan dolayı BT'nin duyarlılığını azaltan diğer faktörlerdir.

BT, USG'ye göre daha üstün olmasına rağmen tiroid bezine yakın adenomların lokalizasyonunda duyarlılığı azalmaktadır. Ayrıca eski ameliyatlara bağlı metallerin ve solunum hareketlerinin neden olduğu artefaktlarda BT'nin duyarlılığını azaltmaktadır (50)(51).

2.8.1.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)

PT adenomlarının görüntülenmesinde rutin olarak daha az sıklıkta kullanılır. Özellikle persistan HPT'li hastalar ile ektopik ve patolojik büyümüş PT bezlerinin yerinin gösterilmesinde faydalıdır. Duyarlılığı %60-80 oranındadır. Adenomlar MR sekanslarında T1'de hipointense T2'de hiperintens olarak görülürler. Servikal lenf nodu ve tirpid patolojiler varlığında duyarlılığı düşmekte ve yalancı pozitiflik oranı artmaktadır (52).

2.8.1.4. Paratiroid Substraksyon Sintigrafisi (Talyum-Teknesyum, PT SS)

SS görüntüleri, vücuda verilen radyoaktif maddelerden yayılan gama ışınlarının sintilasyon algılayıcıları tarafından saptanması ile elde edilir. Görüntülemelerde Talyum-201 (TL201) ve Teknesyum-99m (Tc99m) perteknetat kullanılmaktadır. TL201 ve Tc99m perteknetat çıkarma tekniği kullanılarak PT SS'si geliştirilmiştir. Tiroid ve paratiroidde TL201 tutarken, Tc99m perteknetat tiroidde tutulur. Tiroid görüntüleri dijital ortamda substrakte edilerek paratiroid aktivitesi görüntülenmektedir. Görüntü kalitesini düşüklüğü, yüksek doza maruz kalma ve substraksyon işleminin teknik olarak zorluğu bu yöntemin dezavantajlarıdır. Yapılan çalışmalarda %80-85 oranında sensitivitede gösterilse de hiperplazi ve multiple paratiroid adenomu belirlemede duyarlılığı azalmaktadır (53).

2.8.1.5. Teknesyum-99m Sestamibi Sintigrafisi

Tek radyofarmöstikli çift faz yöntem günümüzde preoperatif lokalizasyon için en sık kullanılan yöntemdir. Tek adenomlarda duyarlılığı %90 olup USG ile birlikte kullanıldığında %95'in üstüne çıkmaktadır. Multiple adenom ve hiperplazi varlığında oran azalmaktadır (52). Tc-99m sestamibi ve USG beraber kullanıldığında duyarlılık oranı %95 üzerine çıkmaktadır (54).

2.8.1.6. Singl Foton Emisyon Kompüterize Tomografi (SPECT)

Duyarlılığı Tc-99 sestamibiden yüksek olup özellikle tek soliter adenomları

belirlemede bir çalışmada duyarlılığını %96 belirtilmiş. Tc-99 sestamibi ile birlikte kullanıldığında duyarlılığı artmakta olup özellikle daha önceden PT cerrahisi olan hastalarda kullanılması önerilmektedir (45).

2.8.1.7. Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

Günümüzde 18 Florodeoksiglukoz'lu (FDG) PET kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda duyarlılık dereceleri farklı tespit edilmiştir. Diğer non-invaziv görüntüleme yöntemi ile belirlenemeyen veya başarılı cerrahi uygulanmayan hastalarda tercih edilmektedir. PET'de küçük aktiviteye sahip odakları ayırt etmede BT ile görüntülerin kombine edilmesi başarı şansını artırır (55).

2.8.2. İnvaziv Yöntemler

2.8.2.1. Anjiyografi ve Venöz kateterizasyon

PT adenomlarının anjiyografik görüntülenmeleri bezlerin arteriyal ve venöz bezlenme özelliklerinden yararlanılarak yapılır. Paratiroidler inferior ve süperior tiroid arterler veya internal mamarian arterden beslenir. Genellikle bezlerin örneklenmesinde aynı taraf tiroservikal turunkus kullanılır. Kontrast madde enjeksiyonu sonrası yapılan çekim ile hipervasküler PT bezleri belirlenir. PT adenomları homojen kontrast tutulumu gösterirler ve bu durum bezlerin anjiyografik görüntülenmesinde karakteristiktir. PT adenomları anjiyografide düzgün konturlu oval şekilde ve vasküleritesi artmış olarak görülür. Anjiyografide PT karsinomlarını adenomdan ayıran özellikler; lezyonların daha büyük olması ile konturlarının düzensiz yapıda görülmesidir. Doğru uygulanmış PT anjiyografisinin duyarlılığı girişimsel olmayan yöntemlerin başarısız olduğu olgularda %60'dır (56).

1970'li yıllarında tanımlanan venöz kateterizasyon daha çok, ameliyat öyküsü olan nüks hiperparatiroidilerde ve diğer non-invaziv yöntemlerin başarısız olduğu olgularda kullanılabilir. Bu yöntemin duyarlılığı %63-83 arasında değişmektedir. Kateterizasyon bölgesindeki venöz PTH düzeyinin periferidekinden iki kat daha fazla olması tanı koymak için önemlidir (57).

2.9. PHPT'NİN TEDAVİSİ

Semptomatik hastalarda tek ve etkin tedavi cerrahidir. Asemptomatik hastaların tedavisinde tartışmalar olsada aşağıdaki durumların varlığında tedavi cerrahi olmalıdır;

- Serum Ca^{+2} düzeyi normal üst sınırdan 1mg/dl fazla olanlar
- Dikkat çekici düzeyde (>400 mg/gün) hiperkalsiüri, kreatinin klirensinde glomerüler filtrasyon hızının dakikada 60 ml altında olması
- Kemik dansitometri cihazında ölçülen kemik yoğunluğunda azalma saptanan (T değerinin herhangi bir alanda-2.5'den az olması) post menopozal kadınlar ve 50 yaşın üzerindeki erkek hastalar
- Böbrek taşı ya da yüksek derecede taş riski taşıyanlar
- 50 yaşından daha genç ve medikal izlemin zor veya imkânsız olduğu olgulara cerrahi önerilir (58).

Medikal tedavi ise asemptomatik, komorbiditesi olan, multiple boyun ameliyatı ve reküren sinir hasarı olan hastalarda tercih edilir. Medikal tedavi edilecek asemptomatik hastaların serum Ca^{+2} düzeyi orta artmış, ciddi hiperkalsemi geçirmemiş, böbrek fonksiyon bozukluğu veya nefrolitiazisi olmayan, kemik yoğunluğu normal olan hastalardan seçilmesine dikkat edilmelidir (59).

2.9.1. Medikal Tedavi

Medikal takip edilecek hastalar dehidrate kalmamalı, immobil kalmamalı ve diüretik kullanımı konusunda uyarılmalıdır. Diyetle Ca^{+2} kısıtlamasına gerek yoktur. Bisfosfonatlar hiperkalseminin acil tedavisinde kullanılır. Bisfosfonatlar Ca^{+2} değerini düşürürken PTH değerini yükseltirler. Kalsimimetikler paratiroid bezindeki CAR bağlanarak PTH salınımını baskırlarlar.

Cerrahi dışı prosedürlerle izlenen olgularda serum Ca^{+2} düzeyi, kreatinin klirensi ve idrar Ca^{+2} en geç 6 ayda bir değerlendirilmelidir. Lomber omurga,

kalça kemiği ve radiusun distal 1/3'ünde kemik mineral yoğunluğu yılda bir kez ölçülmelidir Yapılan çalışmalar medikal tedavi ile takip edilen asemptomatik PHPT'li hastalarda yaklaşık olarak 10-12 yıla kadar PTH ve Ca^{+2} değerlerinin, 8 yıla kadar da kemik yoğunluğu stabil seyrettiğini göstermektedir (59).

2.9.2. Cerrahi Tedavi

Kesin endikasyon serum Ca^{+2} değeri ve PTH değeri yüksek olan semptomatik hastalar ile asemptomatik olup cerrahi için kriter taşıyan hastalardır (60). Deneyimli cerrahları tarafından yapılan ameliyatlarda küratif tedavi oranları %95 civarındadır (58).

İlk cerrahi öncesi sestamibi ve USG yapılması önerilir. Bu iki tetkik birbiri ile uyumlu ise MİP yapılabilir. Sadece tetkiklerden biri pozitif ise intraoperatif hızlı PTH bakılmak koşulu ile MİP yapılabilir. Eğer her iki test, farklı bölgeleri gösteriyorsa bilateral yaklaşım veya hızlı PTH ölçümü ile unilateral yaklaşım denenebilmektedir. Eğer hiçbir test pozitif değilse bilateral boyun eksplorasyonu seçilmelidir. Tüm PT'ler hastalıklı ise subtotal paratiroidektomi veya total paratiroidektomi ile birlikte PT ototransplantasyonu uygulanır. Subtotal paratiroidektomide bırakılan bezde beslenme sorunu olmaması avantajlı olan yönüdür. Ototransplantasyon ise nüks olgularda lokal anestezi ile kolay ulaşılabilir olması ile avantajlıdır. Frozen çalışılması ile her zaman normal-hastalıklı bez ayrımı yapılamaz fakat rezeke edilen dokunun paratiroid olup olmadığı belirlenebilmektedir (61).

En önemli komplikasyon vokal kordlarda paralizi ve kalıcı hipoparatiroidi gelişmesidir. %1-4 sıklıkla gelişen bu komplikasyonlar deneyimli bir cerrahi ile daha da azaltılabilir. Post op 24-36 saat sonra PTH etkisinin kalkması ile kemikten kana geçen Ca^{+2} hızla kemiğe dönmesine bağlı hipokalsemi gelişebilir. Hipokalsemi replasman gerektirecek kadar ciddi olabilir ve uzayarak aç kemik sendromu(AKS) da gelişebilir.

Paratiroidektomi sonrası kanama ve yara yeri enfeksiyonu diğer nadir görülen komplikasyonlardır (61).

Postop ilk 6 ay içinde hiperkalseminin gelişmesine persistan hastalık olarak tanımlanır. Rekürren hastalık ise post op ilk 6 ay normakalsemik dönemden sonra serum Ca^{+2} düzeyinin tekrardan artması olarak tanımlanır. Günümüzde gelişmiş görüntüleme yöntemleriyle sıklığı azalmaktadır (62)(61).

2.9.3. İki Taraflı Boyun Eksplorasyonu (İTBE)

Altın standart yöntem olup cerrahın deneyimi ile başarı oranı %95-99 arasındadır. Lokalizasyon çalışmalarının yapılamadığı, negatif olduğu, yetersiz kaldığı ve birden fazla patolojik bezi gösterdiği durumlar ile kalıtsal aile öyküsünün olduğu durumlarda tercih edilir (63).

İTBE hastaya supin pozisyonda boyun ekstansiyonda olacak şekilde pozisyon verilerek genel anestezi altında yapılır. Cilt kıvrımlarına paralel krikoid kıkırdağın 1 cm altından yapılan yatay kesi ile boyun eksplere edilir. Ameliyat genellikle 5-6cm'lik insizyonla yapılır. Cilt altı dokular geçildikten sonra, strep kaslarının lateralizasyonunun ardından, tiroidin mobilyasyonu için orta tiroid ven bağlanarak kesilir. PT'ler çoğu zaman, inferior tiroid arter ile reküren laringeal sinirin (RLS) birbirini çaprazladığı noktada, çapı 2 cm olan alanda yerleşirler (63).

2.9.4. Tek Taraflı Boyun Eksplorasyonu (TTBE)

PT adenomlarının %80-85 oranında tek adenoma bağlı gelişmesi, PHPT'nin cerrahi tedavisinde TTBE ile yapılan minimal invaziv tekniklerin gelişmesine neden olmuştur. Mibi sintigrafi, USG, gama prob ile lokalizasyon yöntemleri ve intraoperatif bakılan hızlı PTH testlerindeki gelişmeler tek taraflı invaziv girişimlerin başarısını arttırmıştır. TTBE Endokrin Cerrahları Birliği üyelerinin %92'si tarafından tercih edilmektedir (64). Düşük maliyet, lokal anestezi ile yapılabilmesi, kısa ameliyat süresi, daha kısa hastanede yatış, ameliyat sonrası ağrının ve komplikasyonların az olması, kozmetik sonuçlarının daha iyi olması tekniğin önemli avantajlarıdır. Fakat multipl endokrin neoplazi (MEN) ile ilgili hiperplazisi, multiglandüler hastalığı, familial hipokalsiürik hiperkalsemisi olan hastalarda ve iki taraflı tiroid cerrahisinin eşlik etmesi durumunda, işlemin başarı

oranın düşmesi nedeni ile İTBE uygulanmaktadır (65).

2.9.5. Video-Assisted Paratiroidektomi (VAP)

İlk kez 1997 yılında Miccoli ve ark. tarafından tanımlandı. Boyun cerrahi öyküsü olmayan, preop tetkikleri lokalizasyonu net ortaya konan, küçük ve tek adenomu olan ve beraberinde tiroid hastalığı hastalarda tercih edilir. İyi kozmetik sonuçlar ve post op dönemi hastaların daha rahat geçirmeleri avantajları iken özel ekipman gerekliliği ve diğer tekniklere göre pahalı olması dezavantajlarıdır (66). Miccoli ve ark. yaptıkları prospektif bir çalışmada VAP ile açık MİP'i karşılaştırdılar. iki yönteminde kür oranları eşit olup RLS'nin daha kolay bulunması, ameliyat sonrası daha az ağrı kesici gereksinimi ve daha iyi kozmetik sonuç vermesi VAP'ın üstün olduğu noktalarıdır (67).

2.9.6. Endoskopik Paratiroidektomi

Yöntem ilk kez 1997 yılında Michel Gagner tarafından, ülkemizde ise ilk kez 1999 yılında Duren ve ark. tarafından uygulanmıştır. VAP ile benzer endikasyonlarda uygulanmakta olup, VAP tan üstünlüğü iki taraflı eksplorasyon yapılabilmesi ve RLN'nin daha iyi görülmesidir (68).

2.9.7. Gama Prob Rehberliğinde Minimal İnvaziv Paratiroidektomi (GPRMİP)

GPRMİP preop 2-3 saat önce 20 mCi Tc99m-SestaMIBI'nın iv verilmesi sonrası radyoaktivitenin in vivo olarak sayılması yöntemine dayanır. PHPT'nin cerrahi tedavisinde intraoperatif gama prob kullanımı ile lezyonun yeri insizyondan önce belirlenerek insizyon bölgesinin seçilmesinde ve buna bağlı işlemin daha az invaziv olmasını ve patolojik beze daha kısa sürede ulaşılmasına imkân sağlamaktadır. PT cerrahisinde ilk kez Norman ve ark.'nın yayınladıkları bir çalışmada intraoperatif gama prob kullanımının başarılı sonuçlar verdiğini ve daha az RLS hasarına yol açtığını rapor edilmiştir. Uygulama endikasyonları MİP ile benzerdir (69).

2.9.8. Yeni Tedavi Yaklaşımları

2.9.8.1. Perkütan Ablasyon

Cerrahinin kontrendike olduğu ve yetersiz cerrahi yapılan hastalarda veya ameliyat sonrası persistan hiperkalsemisi olan hastalarda lokal anestezi altında uygulanabilmektedir. USG eşliğinde belirlenen patolojik beze etanol enjekte edilir. Preop lokalizasyon yöntemlerine karşı üstünlüğünün olmaması, uzamış ameliyat süresi ve multiple adenomlarda başarı oranının düşük olması ile çok tercih edilmemektedir. Deneme aşamasındadır (70).

2.9.8.2. Lazer Ablasyon

Lazer ablasyon ile tedavide USG eşliğinde belirlenen patolojik beze lazer ile ablasyon yapılmaktadır. Özellikle cerrahi kontraendikasyonu olan, ameliyat olmak istemeyen PHPT'li hastalarda veya HPT'nin geçici olarak kontrol altına alınmasının istendiği inoperable hastalarda kullanılabilmekle beraber deneme aşamasında olan bir yöntemdir. Yönteme dair yeterli çalışma bulunmamakla birlikte bazı çalışmalar bu yöntem ile hastaların serum Ca^{+2} ve PTH değerlerinin kısa zamanda normale dönmesine rağmen çoğu hastada hiperkalseminin ve HPT'in tekrarladığı göstermektedir (71).

2.10. AÇ KEMİK SENDROMU (AKS)

Aç kemik sendromu (AKS) klinik bir tablodur. Özellikle primer ve sokender hiperparatiroidi nedeniyle yapılan cerrahilerden sonra görülmektedir. Semptomatik hipokalsemi ile karakterize olup, bu durumun dört günden uzun sürmesidir (72). PHPT ve SHPT ile birlikte kemik lezyonu olan hastalarda uzamış hipokalseminin ana sebebidir. Hiperparatiroidizm durumlarında artmış PTH'nın kemik üzerine etkisi bağlı olarak kemikten kana Ca^{+2} ve P mobilizasyonun artmakta ve kemik mineral yoğunluğu azalmaktadır (73). Cerrahi sonrası kemik üzerindeki PTH etkisi kalkınca kemik rezorpsiyonu hızla azalırken, formasyonu

ise hızla artmaktadır. Bunun sonucu olarak kandan kemiğe Ca^{+2} ve P geçişi artmaktadır. Bu durumda cerrahi sonrası hipokalsimiye neden olmaktadır. Hipokalsenin günlerce devam edip tedaviye dirençli olduğu tabloya AKS denilmektedir (74).

Hipokalseminin paratiroidektomi sonrası görülme oranı yayınlarda farklılık göstermekte olup, batında %13(12), Asya ülkelerinde %24-87(75), Arabistan'da %4 (76) olarak bildirilmiştir. Hipokalseminin tedavisi basit olarak düşünülse de bu durumun 6 aya kadar, özellikle SHPT'de 1 yıla kadar uzayabileceği bildirilmiştir (72).

AKS'de hipokalsimiye bağlı perioral hissizlik, kas spazmı, chouvstek ve trasseu bulguları gibi nöromuskuler iritasyon semptomları izlenebilir. Hipokalsemi tedavi edilmez ve ciddi boyuta ulaşırsa bilinç bulanıklığı, konvülziyon, aritmi ve kalp yetmezliği gibi tablolara yol açabilir.

AKS için risk faktörlerinden biri ileri yaş olup, Bressier ve Nussbaum 1988 yılında yaptığı çalışmada 61 yaş üzerinde AKS gelişme olasılığını daha yüksek olduğunu göstermiştir (12). Preop değerlendirilen serum Ca^{+2} yüksekliği, PTH'nin iki kat yüksekliği, ALP yüksekliği, P düşüklüğü ve D vitamini düşüklüğünü AKS için diğer risk faktörleri olabileceği düşünülmüştür (12),(77). AKS gelişimi özellikle kemik hastalığı olanlarda daha fazla olduğundan preop; subperiostal erozyonların, Brown tümör varlığı, litik lezyonların, kırıkların ve kemik mineral dansitesinin düşüklüğünün değerlendirilmesi AKS için önemli risk faktörleridir. Bununla beraber operasyonda çıkarılan paratiroid bezinin 1 santimetreküpten büyük olması, birden fazla paratiroid bezi çıkartılması ve 0.2 gramdan daha ağır paratiroid bezi çıkarmak da risk faktörleri olarak gösterilmiştir (78).

2.11. SEKONDER HİPERPARATİROİDİZM

Sekonder hiperparatiroidizm (SHPT) kronik hipokalsemi nedeniyle oluşan kompanseuar PTH artışıdır. Kronik böbrek yetmezliği sekonder hiperparatiroidizm'in en sık sebebidir. Diğer nedenler arasında elektrolit imbalansı, raşitizm, hiperkalsiüri, vitamin D eksikliği, kalsiyum ve vitamin D

malabsorbsiyonu, psödohipoparatiroidi ve Fankoni Sendromu sayılabilir. En iyi tedavi yöntemi subtotal paratiroidektominin olduğu düşünülmektedir (79).

2.12. TERSİYER HİPERPARATİROİDİZM

Uzun süre devam eden sekonder hiperparatiroidizmli hastalarda, alta yatan hastalığın düzeltilmiş olmasına rağmen, PT bezlerin otonom kazanması ve PTH sekresyonuna devam etmesi sonucu oluşan PTH yüksekliği durumudur. Çoğunlukla renal transplantlı hastalarda görülmektedir. Kronik diyaliz ve gastrointestinal malabsorbsiyon nedeni ile uzun süre hipokalsemisi olan hastalarda da tersiyer hiperparatiroidi görülebilmektedir. Genellikle dört paratiroid bezinde hiperplazi görülmesine rağmen %20 olgularda bir ya da iki adenomda görülebilir (80).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışmamız Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak tasarlanmış ve Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 06/11/2020, Karar No: 2020/13). Çalışma kapsamında herhangi bir çıkar çatışmamız bulunmamaktadır.

Bu çalışmada Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'na Ocak 2012-Kasım 2020 tarihleri arasında başvuran ve primer hiperparatiroidi tanısı alıp paratiroidektomi uygulanan hastalar retrospektif olarak tarandı. Tarama sonucunda 123 hastanın verilerine ulaşıldı. Araştırmanın dışlama kriterleri olarak; kronik böbrek yetmezliğine sekonder gelişen paratiroid hiperplazi, sekonder Hiperparatiroidi, paratiroid karsinom, Multipl Endokrin neoplazi ve Familial İzole Hiperparatiroidizm (FİPHT) belirlendi. Bu dışlama kriterlerine göre 11 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma kapsamında 112 hastanın verileri kullanıldı.

Bu hastalarda cinsiyet, yaş, preop Ca^{+2} ve PTH düzeyi, USG ile paratiroid lezyonunun lokalizasyonu ve çapı, hastanede kalış süresi, ameliyat sonrası 1., 4. ve 7. gün Ca^{+2} ve PTH düzeyleri, ameliyat öncesi sonrası arası PTH ve Ca^{+2} yüzde değişimi, hastanın ameliyat sonrası patolojik tanısı ve piyeste paratiroid bezi varlığı incelendi. Analiz yapılırken düzeltilmiş serum Ca^{+2} değerleri kullanıldı. Normal albümin değerleri aralığı, 3.5-5.5 g/dL olarak alındı. Albümin değeri 4.0 g/dL'nin altında olanlarda düzeltilmiş kalsiyum değeri hesaplanarak kayıt edildi. Normal serum Ca^{+2} değer aralığı olarak 8.5-10.5 mg/dl kabul edildi. Normal serum PTH aralığı 15-65 pg/ml olarak kabul edildi. Hipokalsemi, düzeltilmiş Ca^{+2} değerinin 8.5'nin altında olması olarak tanımlandı. Aynı zamanda hastaların oral/intravenöz (İV) kalsiyum replasman gerekliliği de kayıt altına alındı. Bu değerlere göre AKS gelişen hastalar Grup 1, AKS gelişmeyen hastalar Grup 2 olarak ayrıldı. Gruplar arasında preop ve postop dönemde kayıt altına alınan değerler arasındaki ilişki karşılaştırıldı.

3.2. VERİLERİN İSTATİKSEL ANALİZİ

Verilerin istatistiksel analizinde IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 25.0 yazılım programı kullanıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov Testi ile analiz edildi. Kategorik veriler sıklık ve yüzde ile ifade edildi. Verilerimiz normal dağılım göstermediği için ikili grup karşılaştırmalarında Mann Whitney–U Testi, 3 ve daha fazla gruptan oluşan çoklu grup karşılaştırmalarında Kolmogorov Smirnov Testi kullanılmıştır. Bağlı değişkenler incelenirken grup karşılaştırmalarında Wilcoxon Testi kullanılmıştır. Değişkenler ROC eğrisi ile incelenerek kesim noktalarından elde edilen veriler ile hassaslık, özgüllük değerleri elde edildi. Analizler %95 güven düzeyinde yorumlandı. Elde edilen veriler ortalama±standart sapma, median, minumum ve maksimum değerleri şeklinde ifade edildi. P değeri <0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızın araştırma amaçları doğrultusunda oluşturulan hipotezler istatistiksel analiz yöntemleri ile incelenerek elde edilen sonuçlar yorumlanıp değerlendirildi. Çalışmanın bu bölümünde araştırmanın demografik değişkenleri ve bağımlı değişkenleri olan ölçek boyutları frekans ve ortalamalar bakımından incelendi ve bulgular yorumlandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 28'i (%25) erkek, 84'ü (%75) kadındı. Katılımcı kadınların 15'inde (%62.5) postoperatif AKS görülürken, erkeklerde bu sayı 9'du (%37.5). Çalışmaya katılıp AKS gelişen hastaların ortanca (medyan) yaşı 59.5 (23-83) iken, hipokalsemi geliştirmeyenlerin ortanca yaşı 51.5'di (25-74).

Çalışmaya katılan 112 hastanın hastaneye başvuru şikayetleri ve eşlik eden hastalıkları incelendiğinde 65'inin (%58) asemptomatik, 23'ünün (%20.50) halsizlik/yorgunluk şikayeti olduğu ve 15'ine (%13.40) osteoporozun, 9'unun (%8) böbrek taşının eşlik ettiği görüldü. AKS gelişen grubun başvuru şikayetleri ve eşlik eden hastalıkları incelendiğinde 6'sının (%25) asemptomatik, 5'inde (%20.80) halsizlik/yorgunluk şikayeti olduğu ve 4'ünde (%176.70) osteoporozun, 5'inde (%20.80) böbrek taşının eşlik ettiği görüldü. Diğer grupta ise başvuru şikayetleri ve eşlik eden hastalıkları incelendiğinde 55'inin (%62.50) asemptomatik, 18'inin (%20.45) halsizlik/yorgunluk şikayeti olduğu ve 11'inde (%12.50) osteoporozun, 4'ünde (%4.50) böbrek taşının eşlik ettiği görüldü.

Çalışmaya katılan 112 hastanın 37'sinde (%33) ameliyat sonrası birinci günde Ca^{+2} değeri 8.5'in altında iken, 24'ünde (%21.4) ameliyat sonrası dördüncü günde Ca^{+2} değeri 8.5 in altında olduğu tespit edildi. Bu sonuçlara göre çalışmaya dahil edilen hastalardan AKS gelişen hastalar grup1 gelişmeyen hastalar grup 2 olarak belirlendi. Daha sonrasında hastaların cinsiyeti, patolojik PT bez sayısı, lokasyonu ve tanıları, ektopik yerleşimli patolojik PT bez varlığı, PT bez patolojisine eşik eden tiroid cerrahisi varlığı ve tanısı, PT cerrahisi sonrası replasman gerekliliği ve uygulanan cerrahinin tipi dağılımlarının sayı ve yüzdeleri çalışma grupları altında Tablo II'de gösterilmiştir.

Grup 1'deki hastaların 24'ünde (%100) tek bez patolojisi görülürken; patolojik bez lokasyonu incelendiğinde, 2'sinde (%8.3) salt üst PT'de, 12'sinde (%50) sağ alt PT'de, 2'sinde (%8.3) sol üst PT'de ve 8'inde (%33.3) sol alt PT'de görülmüştür. Ektopik yerleşimli patolojik PT bezi olmadığı, 4 (%16.7) hastada PT patolojisine tek taraflı, 1 (%4.2) hastada bilateral tiroid bezi patolojisinin eşlik ettiği ve bunlardan 3 (%12.5) hastada nodüler hiperplazi, 1 (%4.2) hastada papiller karsinom olduğu belirlendi. Eksize edilen PT bez materyali, 19 (%79.2) hastada PT adenomu ile, 5 (%20.8) hastada PT hiperplazisi ile uyumlu iken, grup1 hastalarının hepsinin postop dönemde İV. replasman ihtiyacı olduğu belirlenmiştir. Uygulanan cerrahi yöntemler analiz edildiğinde, 15 (%62.5) hastaya MİP, 8 (%33.3) hastaya TTBE ve 1 (%4.2) hastaya İTBE uygulandığı görülmüştür (Tablo II).

Grup 2'deki hastaların 80'inin (%90.9) tek PT bezinde patoloji, 4'ünde (%4.5) iki PT bezinde patoloji, 4'ünde (%4.5) ikiden fazla PT bezinde patoloji görülürken; patolojik bez lokasyonu incelendiğinde, 5'inde (%5.7) salt üst PT' de, 35'inde (%39.8) sağ alt PT'de, 11'inde (%12.5) sol üst PT'de, 29'unda (%33.3) sol alt PT'de, 8'inde (%9.1) ise multiple lokasyonda patolojinin olduğu ve 1 adet ektopik yerleşimli patolojik PT bezi görülmüştür. 7 (%8) hastada PT patolojisine tek taraflı, 16 (%18.2) hastada bilateral tiroid bezi patolojisinin eşlik ettiği ve bunlardan 17 (%19.3) hastada nodüler hiperplazi, 6 (%6.8) hastada papiller karsinom olduğu belirlendi. Eksize edilen PT bez materyali, 71 (%80.7) hastada PT adenomu ile, 17 (%19.3) hastada PT hiperplazisi ile uyumlu iken, grup 2 hastalarının hiçbirinin postop dönemde iv replasman ihtiyacı olmadığı belirlenmiştir. Uygulanan cerrahi yöntemler analiz edildiğinde, 35 (%39.8) hastaya MIP, 34 (%38.6) hastaya TTBE, 19 (%21.6) hastaya ITBE uygulandığı görülmüştür (Tablo II).

Tablo II. Paratiroidektomi yapılan hastaların özellikleri

Gruplar		Grup 1 (n:24)		Grup 2 (n:88)		
	Alt Parametreler	n	(%)	n	(%)	p
Cinsiyet	Kadın	15	62.5	69	78.4	0.119
	Erkek	9	37.5	19	21.6	
Patolojik bez sayısı	Tek	24	100	80	90.9	0.309
	Çift	-	-	4	4.5	
	Multiple	-	-	4	4.5	
Patolojik bez lokasyonu	Sağ üst	2	8.3	5	5.7	0.534
	Sağ alt	12	50	35	39.8	
	Sol üst	2	8.3	11	12.5	
	Sol alt	8	33.3	29	33	
	Multiple	-	-	8	9.1	
Ektopik yerleşim	Var	-	-	1	1.1	0.6
	Yok	24	100	87	98.9	
Eşlik eden cerrahi	Yok	19	79.2	65	73.9	0.137
	TTTT	4	16.7	7	8	
	BTT	1	4.2	16	18.2	
Patolojik tanı	Adenom	19	79.2	71	80.7	0.868
	Hiperplazi	5	20.8	17	19.3	
Tiroidin patolojik tanısı	Yok	20	83.3	65	73.9	0.629
	Noduler hiperplazi	3	12.5	17	19.3	
	Papiller karsinom	1	4.2	6	6.8	
Replasman gerekliliği	Yok	-	-	67	76.1	>0.001
	Oral replasman	-	-	21	23.9	
	IV replasman	24	100	-	-	
Cerrahi tipi	Minimal invaziv	15	62.5	35	39.8	0.063
	TTBE	8	33.3	34	38.6	
	İTBE	1	4.2	19	21.6	

TTTT: Tek taraflı total tiroidektomi, BTT: Bilateral total tiroidektomi, İV: İntra venöz, TTBE: Tek taraflı boyun eksplorasyonu, İTBE: İki taraflı boyun eksplorasyonu

Tablo II'deki parametreler AKS gelişip gelişmeme durumuna göre değerlendirildiğinde, cerrahi sonrası Ca^{+2} replasmanı gerekliliği ihtiyacı doğrultusunda gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmuştur ($p<0.001$). AKS'de iv replasman sıklıkla uygulanırken, AKS olmayan durumlarda ise oral replasman uygulaması yapılmıştır. AKS gelişme durumuna göre diğer değişkenlerin (cinsiyet, patolojik bez sayısı, patolojik bez lokasyonu, ektopik yerleşim, eşlik eden cerrahi, patolojik tanı, tiroidin patolojik tanısı, replasman

gerekliliği ve cerrahi tipi) görülme sıklığı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir ($p > 0.05$).

Hastaların patolojik PT bez sayıları incelendiğinde AKS gelişenlerin tamamında tek bez patolojisi izlenirken, AKS gelişmeyen hastaların 80 (%90.9) tanesinde tek, 4 (%4.5) tanesinde çift, 4 (%4.5) tanesinde multiple bez patoloji olduğu görülmüş ve istatistiksel analizinde anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0.309$).

Patolojik bez lokasyonları değerlendirildiğinde AKS gelişen ve gelişmeyen her iki grupta da en çok sağ alt lokasyon izlenmiş olup, AKS gelişenlerde 12 (%50), AKS gelişmeyenlerde 35 (%39.8) kişidir. Fakat aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.534$).

Çalışmamızda paratiroidektomi yapılan hastaların demografik ve laboratuvar bulguları; preop, perop ve postop (1., 4., 7. Gün) biyokimyasal belirteçlerin, patolojik PT bezinin çapı, preop ve perop ölçülen PTH'ın düşme oranının ve preop ve postop 1. gün ölçülen Ca^{+2} değerinde ki düşme oranının ortalaması, standart sapması, ortanca, minimum ve maksimum değerleri ve p değeri Tablo III'te detaylandırılmıştır.

Tablo III. Paratiroidektomi yapılan hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları

Parametre	Ort $\pm$ SD	Ortanca	Min	Mak	p
Yaş	52.42 $\pm$ 12.28	54.00	23.00	83.00	-
Lezyon çapı	14.03 $\pm$ 7.70	13.00	0.00	42.00	-
Preop Ca^{+2}	11.40 $\pm$ 0.84	11.37	9.17	14.60	-
Postop Ca^{+2} 1	8.82 $\pm$ 0.58	8.81	7.50	10.51	<0.001 ^a
Postop Ca^{+2} 4	8.84 $\pm$ 0.95	8.93	0.91	10.30	<0.001 ^a
Postop Ca^{+2} 7	9.02 $\pm$ 0.58	9.16	6.80	10.40	<0.001 ^a
Preop PTH	321.99 $\pm$ 369.55	209.05	73.61	2044.00	-
Perop PTH	49.88 $\pm$ 58.38	36.20	9.40	376.90	<0.001 ^b
Postop PTH 1	34.89 $\pm$ 29.30	29.48	3.93	242.50	<0.001 ^b
Postop PTH 4	33.71 $\pm$ 18.39	28.55	7.42	116.90	<0.001 ^b
Postop PTH 7	29.93 $\pm$ 14.75	24.35	9.68	83.61	<0.001 ^b
PTH düşme %	82.26 $\pm$ 9.83	83.09	33.94	97.36	-
Ca^{+2} düşme %	22.33 $\pm$ 6.99	21.87	6.02	43.08	-

Preop Ca^{+2} : Preoperatif dönemde ölçülen serum Ca^{+2} düzeyi, Postop Ca^{+2} 1: Postoperatif 1. gün ölçülen serum Ca^{+2} düzeyi, Postop Ca^{+2} 4: Postoperatif 4. gün ölçülen serum Ca^{+2} düzeyi, Postop Ca^{+2} 7:

Postoperatif 7. gün ölçülen serum Ca^{+2} düzeyi, Preop PTH: Preoperatif dönemde ölçülen kan PTH düzeyi, Perop PTH: Preoperatif dönemde ölçülen kan PTH düzeyi, Postop Ca^{+2} 1: Postoperatif 1. Gün ölçülen kan PTH düzeyi, Postop Ca^{+2} 1: Postoperatif 4. gün ölçülen kan PTH düzeyi, Postop Ca^{+2} 1: Postoperatif 7. gün ölçülen kan PTH düzeyi, PTH düşme %: Preoperatif dönemde ölçülen kan PTH düzeyi ile peroperatif ölçülen kan PTH düzeyinin değişim oranı, Ca^{+2} düşme %: Preoperatif dönemde ölçülen serum Ca^{+2} düzeyi ile postoperatif 1. gün ölçülen serum Ca^{+2} düzeyinin değişim oranı, a; Preop Ca^{+2} değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur, b; Preop PTH değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Kaydedilen verilerden yaşın ortalaması 52.42 ± 12.28 , ortancası 54 (23-83), lezyon çapının ortalaması 14.03 ± 7.07 mm , ortancası 13 mm (0-42), preop Ca^{+2} değerinin ortalaması 11.4 ± 0.84 mg/dL, ortancası 11.37 mg/dL (9.17-14.6), postop 1. gün ölçülen Ca^{+2} değerinin ortalaması 8.82 ± 0.58 mg/dL, ortancası 8.81mg/dL (7.5-10.51), postop 4. günde ölçülen Ca^{+2} değerinin ortalaması 8.84 ± 0.95 mg/dL, ortancası 8.93 mg/dL (0.91-10.3), postop 7. gün ölçülen Ca^{+2} değerinin ortalaması 9.02 ± 0.58 mg/dL, ortancası 9.16 mg/dL (6.8-10.4), preop PTH değerinin ortalaması 321.99 ± 369.55 pg/ml, ortancası 209.05 pg/ml (73.61-2044.00), perop PTH değerinin ortalaması 49.88 ± 58.33 pg/ml, ortancası 36.2 pg/ml (9.4-376.9), postop 1. gün ölçülen PTH değerinin ortalaması 34.89 ± 29.3 , ortancası 29.48 pg/ml (3.93-242.5), postop 4. gün ölçülen PTH değerinin ortalaması 33.71 ± 18.39 pg/ml, ortancası 28.55 pg/ml (7.42-116.9), postop 7. gün ölçülen PTH değerinin ortalaması 29.93 ± 14.75 pg/ml, ortancası 24.35 pg/ml (9.68-83.6), preoperatif dönemde ölçülen kan PTH düzeyi ile peroperatif ölçülen kan PTH düzeyinin değişim oranının ortalaması 82.26 ± 9.83 pg/ml, ortancası 83.09 pg/ml (33.94-97.36), preoperatif dönemde ölçülen serum Ca^{+2} düzeyi ile postoperatif 1. gün ölçülen serum Ca^{+2} düzeyinin değişim oranının ortalaması 22.33 ± 6.99 , ortancası 21.87 (6.02-43.08) olarak hesaplanmıştır.

Paratiroidektomi yapılan hastaların preop Ca^{+2} değeri ile tüm postop Ca^{+2} değerleri karşılaştırıldığında preop Ca^{+2} değeri tüm postop Ca^{+2} değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Preop PTH değeri ile tüm postop ve perop PTH değerleri karşılaştırıldığında, preop PTH değeri tüm postop ve perop PTH değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Grup 1'in demografik ve laboratuvar bulgularının ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri Tablo IV'te

detaylandırılmıştır.

Tablo IV. AKS hastalarının demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları

Parametre	Ort±SD	Ortanca	Min	Mak	p
Yaş	59.00±14.15	59.50	23.00	83.00	-
Lezyon çapı	23.29±7.10	21.50	12.00	42.00	-
Preop Ca ⁺²	11.83±0.72	11.80	9.79	13.37	-
Postop Ca ⁺² 1	8.21±0.40	8.17	7.50	9.12	<0.001 ^a
Postop Ca ⁺² 4	8.04±0.21	8.07	7.70	8.36	<0.001 ^a
Postop Ca ⁺² 7	8.17±0.19	8.14	7.70	8.46	<0.001 ^a
Preop PTH	288.88±179.09	247.70	106.40	842.30	-
Perop PTH	25.49±21.36	18.70	9.40	118.25	<0.001 ^b
Postop PTH 1	40.05±18.14	38.45	6.37	85.90	<0.001 ^b
Postop PTH 4	50.21±10.82	47.88	36.10	76.20	<0.001 ^b
Postop PTH 7	50.35±11.00	47.43	33.90	83.61	<0.001 ^b
PTH düşme %	89.49±9.11	91.44	50.63	97.36	-
Ca ⁺² düşme %	30.50±3.29	31.24	22.37	35.10	-

Preop Ca⁺²: Preoperatif dönemde ölçülen serum Ca⁺² düzeyi, Postop Ca⁺² 1: Postoperatif 1. Gün ölçülen serum Ca⁺² düzeyi, Postop Ca⁺² 4: Postoperatif 4. Gün ölçülen serum Ca⁺² düzeyi, Postop Ca⁺² 7: Postoperatif 7. Gün ölçülen serum Ca⁺² düzeyi, Preop PTH: Preoperatif dönemde ölçülen kan PTH düzeyi, Perop PTH: Preoperatif dönemde ölçülen kan PTH düzeyi, Postop Ca⁺² 1: Postoperatif 1. Gün ölçülen kan PTH düzeyi, Postop Ca⁺² 4: Postoperatif 4. Gün ölçülen kan PTH düzeyi, Postop Ca⁺² 7: Postoperatif 7. Gün ölçülen kan PTH düzeyi, PTH düşme %: Preoperatif dönemde ölçülen kan PTH düzeyi ile peroperatif ölçülen kan PTH düzeyinin değişim oranı, Ca⁺² düşme %: Preoperatif dönemde ölçülen serum Ca⁺² düzeyi ile postoperatif 1. gün ölçülen serum Ca⁺² düzeyinin değişim oranı, a; Preop Ca⁺² değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur, b; Preop PTH değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Grup 1'in yaşı ortalaması 59±14.15, ortancası 59.5 (23-83), lezyon çapının ortalaması 23.29±7.1mm, ortancası 21.5 mm (12-42), preop Ca⁺² değerinin ortalaması 11.83±0.72 mg/dL, ortancası 11.8 mg/dL (9.79-13.37), postop 1. gün ölçülen Ca⁺² değerinin ortalaması 8.21±0.4 mg/dL, ortancası 8.17 mg/dL (7.5-9.12), postop 4. günde ölçülen Ca⁺² değerinin ortalaması 8.04±0.21 mg/dL, ortancası 8.07 mg/dL (7.7-8.36), postop 7. gün ölçülen Ca⁺² değerinin ortalaması 8.17±0.19 mg/dL, ortancası 8.14 mg/dL (7.7-8.46), preop PTH değerinin ortalaması 288.88±179.09 pg/ml, ortancası 247.7 pg/ml (106.4-842.3), perop PTH değerinin ortalaması 25.49±21.36 pg/ml, ortancası 18.7 pg/ml (9.4-118.25), postop 1. gün ölçülen PTH değerinin ortalaması 40.05±18.14, ortancası 38.45

pg/ml (6.37-85.9), postop 4. gün ölçülen PTH değerinin ortalaması 50.21±10.82 pg/ml, ortancası 47.88 pg/ml (36.1-76.2), postop 7. gün ölçülen PTH değerinin ortalaması 50.35±11 pg/ml, ortancası 47.43 pg/ml (33.9-83.61), preoperatif dönemde ölçülen kan PTH düzeyi ile peroperatif ölçülen kan PTH düzeyinin değişim oranının ortalaması 89.49±9.11 pg/ml, ortancası 91.44 pg/ml (50.63-97.36), preoperatif dönemde ölçülen serum Ca⁺² düzeyi ile postoperatif 1. gün ölçülen serum Ca⁺² düzeyinin değişim oranının ortalaması 30.5±3.29, ortancası 31.24 (22.37-35.1) olarak hesaplanmıştır.

Grup 1 hastalarının preop Ca⁺² değeri ile tüm postop Ca⁺² değerleri karşılaştırıldığında preop Ca⁺² değeri tüm postop Ca⁺² değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (p<0.001). Preop PTH değeri ile tüm postop ve perop PTH değerleri karşılaştırıldığında, preop PTH değeri tüm postop ve perop PTH değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (p<0.001).

Grup 2'nin demografik ve laboratuvar bulgularının ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri Tablo V'te detaylandırılmıştır.

Tablo V. AKS gelişmeyen hastalarının demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları

Parametre	Ort±SD	Ortanca	Min	Mak	p
Yaş	50.63±11.15	51.50	25.00	74.00	-
Lezyon capı	11.50±5.67	11.00	1.00	40.00	-
Preop Ca ⁺²	11.28±0.83	11.21	9.17	14.60	-
Postop Ca ⁺² 1	8.98±0.51	8.90	8.06	10.51	<0.001 ^a
Postop Ca ⁺² 4	9.06±0.96	9.07	0.91	10.30	<0.001 ^a
Postop Ca ⁺² 7	9.26±0.40	9.22	6.80	10.40	<0.001 ^a
Preop PTH	331.02±406.66	196.29	73.61	2044.00	-
Perop PTH	56.53±63.39	38.75	12.55	376.90	<0.001 ^b
Postop PTH 1	33.48±31.60	26.18	3.93	242.50	<0.001 ^b
Postop PTH 4	29.21±17.47	24.24	7.42	116.90	<0.001 ^b
Postop PTH 7	24.36±9.96	20.16	9.68	59.16	<0.001 ^b
PTH düşme %	80.29±9.11	81.87	33.94	94.70	-
Ca ⁺² düşme %	20.10±6.00	20.64	6.02	43.08	-

Preop Ca⁺²: Preoperatif dönemde ölçülen serum Ca⁺² düzeyi, Postop Ca⁺² 1: Postoperatif 1. Gün ölçülen serum Ca⁺² düzeyi, Postop Ca⁺² 4: Postoperatif 4. Gün ölçülen serum Ca⁺² düzeyi, Postop Ca⁺² 7: Postoperatif 7. Gün ölçülen serum Ca⁺² düzeyi, Preop PTH: Preoperatif dönemde ölçülen kan PTH

düzeyi, Perop PTH: Preoperatif dönemde ölçülen kan PTH düzeyi, Postop Ca⁺² 1: Postoperatif 1. Gün ölçülen kan PTH düzeyi, Postop Ca⁺² 1: Postoperatif 4. Gün ölçülen kan PTH düzeyi, Postop Ca⁺² 1: Postoperatif 7. Gün ölçülen kan PTH düzeyi, PTH düşme %: Preoperatif dönemde ölçülen kan PTH düzeyi ile peroperatif ölçülen kan PTH düzeyinin değişim oranı, Ca⁺² düşme %: Preoperatif dönemde ölçülen serum Ca⁺² düzeyi ile postoperatif 1. gün ölçülen serum Ca⁺² düzeyinin değişim oranı, a; Preop Ca⁺² değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur, b; Preop PTH değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Grup 1'in yaşın ortalaması 50.63±11.15, ortancası 51.5 (25-74), lezyon çapının ortalaması 11.5±5.67 mm , ortancası 11 mm (0-40), preop Ca⁺² değerinin ortalaması 11.28±0.83 mg/dL, ortancası 11.21 mg/dL (9.17-14.6), postop 1. gün ölçülen Ca⁺² değerinin ortalaması 8.98±0.51 mg/dL, ortancası 8.9 mg/dL (8.06-10.51), postop 4. günde ölçülen Ca⁺² değerinin ortalaması 9.06±0.96 mg/dL, ortancası 9.07 mg/dL (0.91-10.3), postop 7. gün ölçülen Ca⁺² değerinin ortalaması 9.26±0.40 mg/dL, ortancası 9.22 mg/dL (6.8-10.4), preop PTH değerinin ortalaması 331.02±406.66 pg/ml, ortancası 196.29 pg/ml (73.61-2044), perop PTH değerinin ortalaması 56.53±63.39 pg/ml, ortancası 38.75 pg/ml (12.55- 376.9), postop 1. gün ölçülen PTH değerinin ortalaması 33.48±31.6 pg/ml, ortancası 26.18 pg/ml (3.93-245.5), postop 4. gün ölçülen PTH değerinin ortalaması 29.21±17.47 pg/ml, ortancası 24.24 pg/ml (7.42-116.9), postop 7. gün ölçülen PTH değerinin ortalaması 24.36±9.96 pg/ml, ortancası 20.16 pg/ml (9.68-59.16), preoperatif dönemde ölçülen kan PTH düzeyi ile peroperatif ölçülen kan PTH düzeyinin değişim oranının ortalaması 80.29±9.11 pg/ml, ortancası 81.87 pg/ml (33.94-4.71), preoperatif dönemde ölçülen serum Ca⁺² düzeyi ile postoperatif 1. gün ölçülen serum Ca⁺² düzeyinin değişim oranının ortalaması 20.1±6, ortancası 20.64 (6.02-43.08) olarak hesaplanmıştır.

Grup 2 hastalarının preop Ca⁺² değeri ile tüm postop Ca⁺² değerleri karşılaştırıldığında preop Ca⁺² değeri tüm postop Ca⁺² değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (p<0.001). Preop PTH değeri ile tüm postop ve perop PTH değerleri karşılaştırıldığında, preop PTH değeri tüm postop ve perop PTH değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (p<0.001).

Tablo VI. AKS varlığına göre demografik özellikler ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Grup 1 (n:24)	Grup 2 (n:88)	
Parametre	Ort±SD	Ort±SD	p
Yaş	59.00±14.15	50.63±11.15	0.004
Lezyon çapı	23.29±7.10	11.50±5.67	0.127
Preop Ca⁺²	11.83±0.72	11.28±0.83	<0.001
Postop Ca⁺² 1	8.21±0.40	8.98±0.51	<0.001
Postop Ca⁺² 4	8.04±0.21	9.06±0.96	<0.001
Postop Ca⁺² 7	8.17±0.19	9.26±0.40	<0.001
Preop PTH	288.88±179.09	331.02±406.66	0.196
Perop PTH	25.49±21.36	56.53±63.39	<0.001
Postop PTH 1	40.05±18.14	33.48±31.60	0.007
Postop PTH 4	50.21±10.82	29.21±17.47	<0.001
Postop PTH 7	50.35±11.00	20.16±9.68	<0.001
PTH düşme %	89.49±9.11	81.87±33.94	<0.001
Ca⁺² düşme %	20.10±6.00	20.64±6.02	<0.001

Preop Ca⁺²: Preoperatif dönemde ölçülen serum Ca⁺² düzeyi, Postop Ca⁺² 1: Postoperatif 1. Gün ölçülen serum Ca⁺² düzeyi, Postop Ca⁺² 4: Postoperatif 4. Gün ölçülen serum Ca⁺² düzeyi, Postop Ca⁺² 7: Postoperatif 7. Gün ölçülen serum Ca⁺² düzeyi, Preop PTH: Preoperatif dönemde ölçülen kan PTH düzeyi, Perop PTH: Preoperatif dönemde ölçülen kan PTH düzeyi, Postop Ca⁺² 1: Postoperatif 1. Gün ölçülen kan PTH düzeyi, Postop Ca⁺² 4: Postoperatif 4. Gün ölçülen kan PTH düzeyi, Postop Ca⁺² 7: Postoperatif 7. Gün ölçülen kan PTH düzeyi, PTH düşme %: Preoperatif dönemde ölçülen kan PTH düzeyi ile peroperatif ölçülen kan PTH düzeyinin değişim oranı, Ca⁺² düşme %: Preoperatif dönemde ölçülen serum Ca⁺² düzeyi ile postoperatif 1. gün ölçülen serum Ca⁺² düzeyinin değişim oranı

AKS varlığına göre demografik özellikler ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması Tablo VI'da gösterildi. AKS varlığına göre istatistiksel olarak Grup 1'de Preop Ca⁺² daha yüksek iken; grup 2 de tüm postop Ca⁺² değerleri daha düşük olarak bulunmuştur (p<0.05). AKS varlığına göre istatistiksel olarak Grup 1'de perop PTH daha yüksek iken; Grup 2'de tüm postop PTH değerleri daha düşük olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında lezyon çapı ve preop PTH değerleri karşılaştırıldığında lezyon çapı grup 1'de daha büyük iken, preop PTH değerleri ise grup 2'de daha büyük bulunmuştur (p<0.05). Fakat bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Preop dönemde ölçülen kan PTH düzeyi ile perop ölçülen kan PTH düzeyinin değişim oranı ve preop dönemde ölçülen

serum Ca^{+2} düzeyi ile postop 1. gün ölçülen serum Ca^{+2} düzeyinin değişim oranı AKS varlığına göre karşılaştırıldığında ise, PTH değişim oranı grup 1’de, Ca^{+2} düşme oranı Grup 2’de istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p<0.05$).

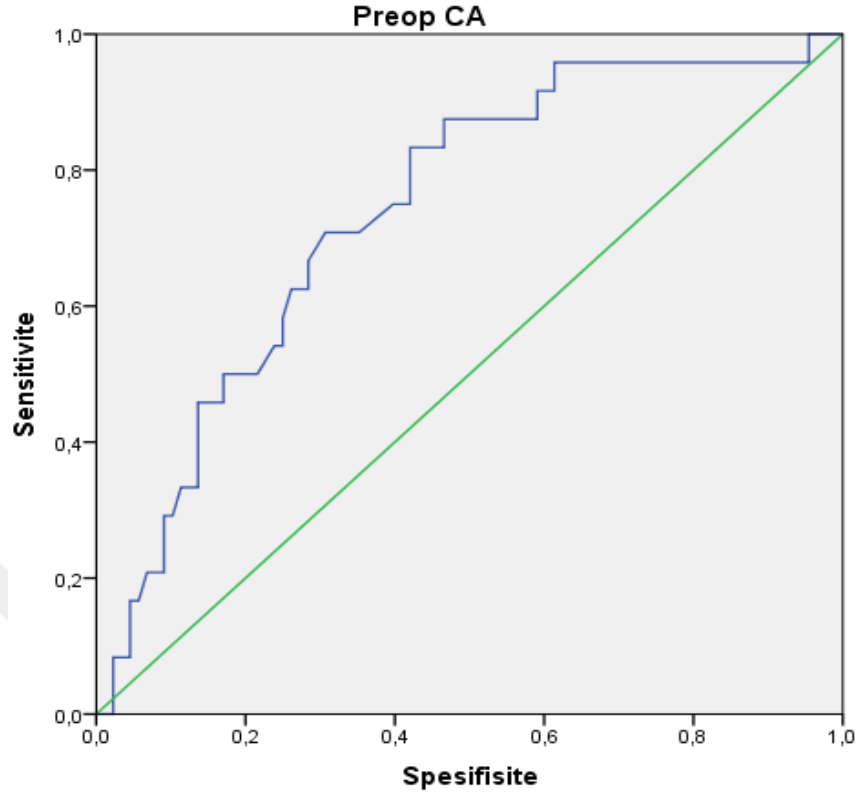
Çalışmamızda kaydedilen laboratuvar bulguları ROC analizi ile incelenmiş eğri altında kalan alanı, kesim noktaları, sensitivite, spesitivite, güvenilirlik oranları ve p değerleri Tablo VII’de gösterilmiştir.

Tablo VII. Verilerin AKS durumuna göre ROC analiz sonuçları

Parametreler	UAC	Kesim noktası	Sensivite	Spesifite	%95 güven aralığı	p
Preop Ca^{+2}	741	11.37	83	58	0.63-0.85	.000
Postop Ca^{+2} 1	896	8.47	83	84	0.82-0.97	.000
Postop Ca^{+2} 4	989	8.45	100	99	0.97-1.00	.000
Postop Ca^{+2} 7	989	8.56	100	99	0.97-1.00	.000
Preop PTH	586	214.35	67	59	0.46-0.71	.196
Perop PTH	823	26.83	79	81	0.73-0.92	.000
Postop PTH 1	681	33.73	75	69	0.56-0.80	.007
Postop PTH 4	883	35.22	100	78	0.82-0.94	.000
Postop PTH 7	955	40.21	96	92	0.92-0.99	.000
Ca^{+2} düşme %	950	25.87	92	86	0.91-0.99	.000
PTH düşme %	883	87.71	88	86	0.79-0.98	.000

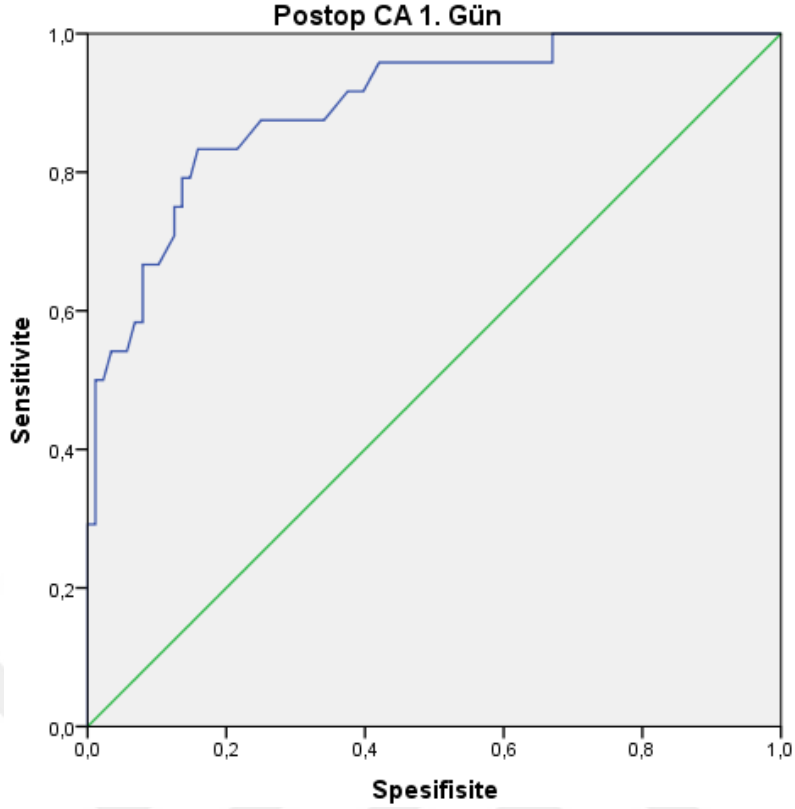
Preop Ca^{+2} : Preoperatif dönemde ölçülen serum Ca^{+2} düzeyi, Postop Ca^{+2} 1: Postoperatif 1. Gün ölçülen serum Ca^{+2} düzeyi, Postop Ca^{+2} 4: Postoperatif 4. Gün ölçülen serum Ca^{+2} düzeyi, Postop Ca^{+2} 7: Postoperatif 7. Gün ölçülen serum Ca^{+2} düzeyi, Preop PTH: Preoperatif dönemde ölçülen kan PTH düzeyi, Perop PTH: Preoperatif dönemde ölçülen kan PTH düzeyi, Postop Ca^{+2} 1: Postoperatif 1. Gün ölçülen kan PTH düzeyi, Postop Ca^{+2} 4: Postoperatif 4. Gün ölçülen kan PTH düzeyi, Postop Ca^{+2} 7: Postoperatif 7. Gün ölçülen kan PTH düzeyi, PTH düşme %: Preoperatif dönemde ölçülen kan PTH düzeyi ile peroperatif ölçülen kan PTH düzeyinin değişim oranı, Ca^{+2} düşme %: Preoperatif dönemde ölçülen serum Ca^{+2} düzeyi ile postoperatif 1. gün ölçülen serum Ca^{+2} düzeyinin değişim oranı

Preop ölçülen Ca^{+2} değerinin AKS ile ilişkisine bakıldığında preop Ca^{+2} değeri için elde edilen ROC eğrisi Şekil 3’teki gibidir. Preop Ca^{+2} değeri için 11.37 mg/dL kesim noktasıdır. Preop Ca^{+2} değeri için ROC eğrisinde eğri altında kalan alan; 0.741 olup, preop Ca^{+2} değeri AKS gelişimini öngörme açısından %83 duyarlılık ve %58 özgüllük ile anlamlıdır (%95 güven aralığı: 0.63-0.85; $p<0.001$).



Şekil 3. Preop Ca⁺² değeri için elde edilen ROC eğrisi

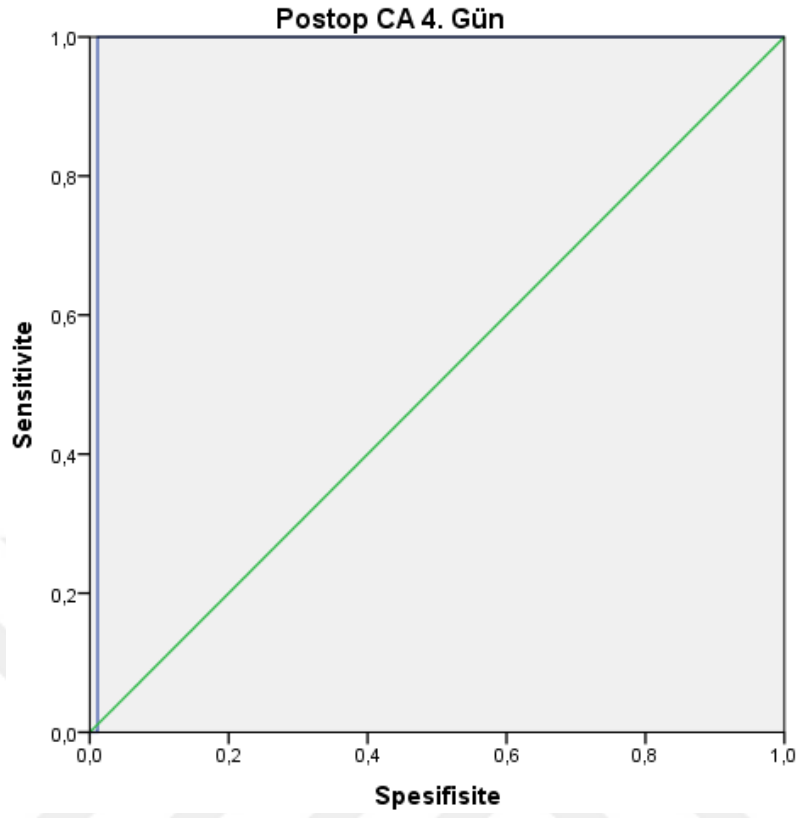
Postop 1. gün ölçülen Ca⁺² değerinin AKS ile ilişkisine bakıldığında postop Ca⁺² 1. gün değeri için elde edilen ROC eğrisi Şekil 4'deki gibidir. Postop Ca⁺² 1. gün değeri için 8.47 mg/dL kesim noktasıdır. Postop Ca⁺² 1. gün değeri için ROC eğrisinde eğri altında kalan alan; 0.896 olup, postop Ca⁺² 1. gün değeri AKS gelişimini öngörme açısından %51.5 duyarlılık ve %90.7 özgüllük ile anlamlıdır (%95 güven aralığı: 0.82-0.97; p<0.001).



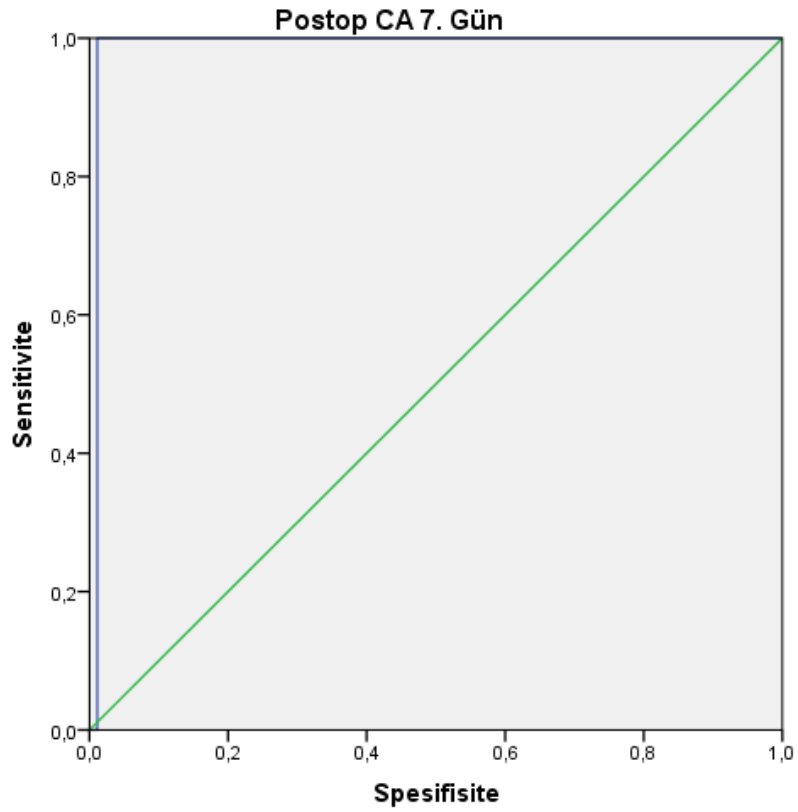
Şekil 4. Postop Ca^{+2} 1. gün değeri için elde edilen ROC eğrisi

Postop 4. gün ölçülen Ca^{+2} değerinin AKS ile ilişkisine bakıldığında postop Ca^{+2} 4. gün değeri için elde edilen ROC eğrisi Şekil 5'teki gibidir. Postop Ca^{+2} 4. gün değeri için 8.45 mg/dL kesim noktasıdır. Postop Ca^{+2} 4. gün değeri için ROC eğrisinde eğri altında kalan alan; 0.989 olup, postop Ca^{+2} 4. gün değeri AKS gelişimini öngörme açısından %100 duyarlılık ve %99 özgüllük ile anlamlıdır (%95 güven aralığı: 0.97-1.00; $p<0.001$).

Postop 7. Gün ölçülen Ca^{+2} değerinin AKS ile ilişkisine bakıldığında Postop Ca^{+2} 7. gün değeri için elde edilen ROC eğrisi Şekil 6'daki gibidir. Postop Ca^{+2} 7. gün değeri için 8.56 mg/dL kesim noktasıdır. Postop Ca^{+2} 7. gün değeri için ROC eğrisinde eğri altında kalan alan; 0.989 olup, postop Ca^{+2} 7. gün değeri AKS gelişimini öngörme açısından %100 duyarlılık ve %99 özgüllük ile anlamlıdır (%95 güven aralığı: 0.97-1.00; $p<0.001$).

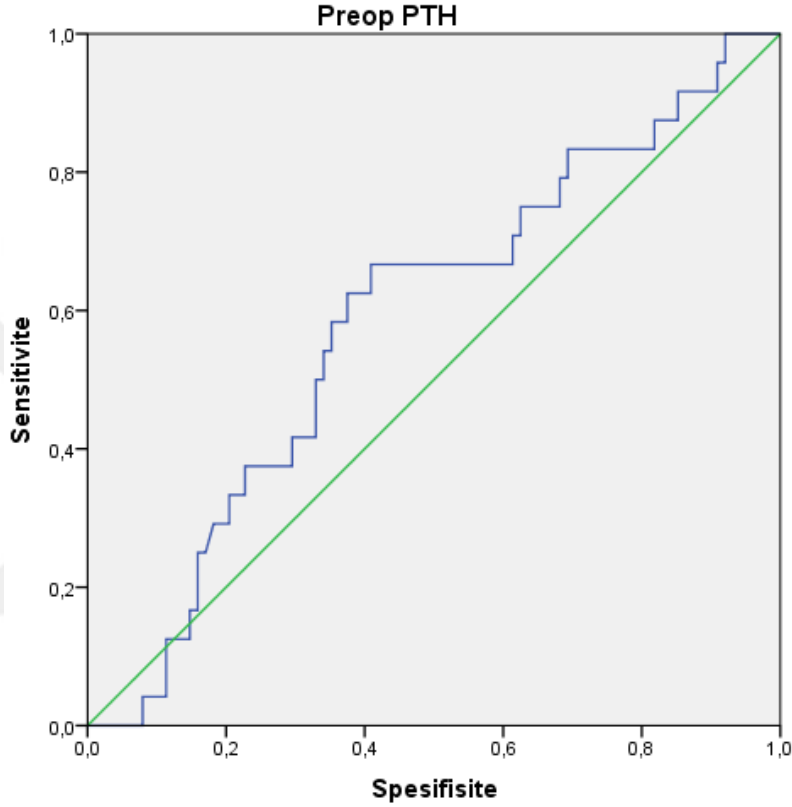


Şekil 5. Postop Ca^{+2} 4. gün değeri için elde edilen ROC eğrisi



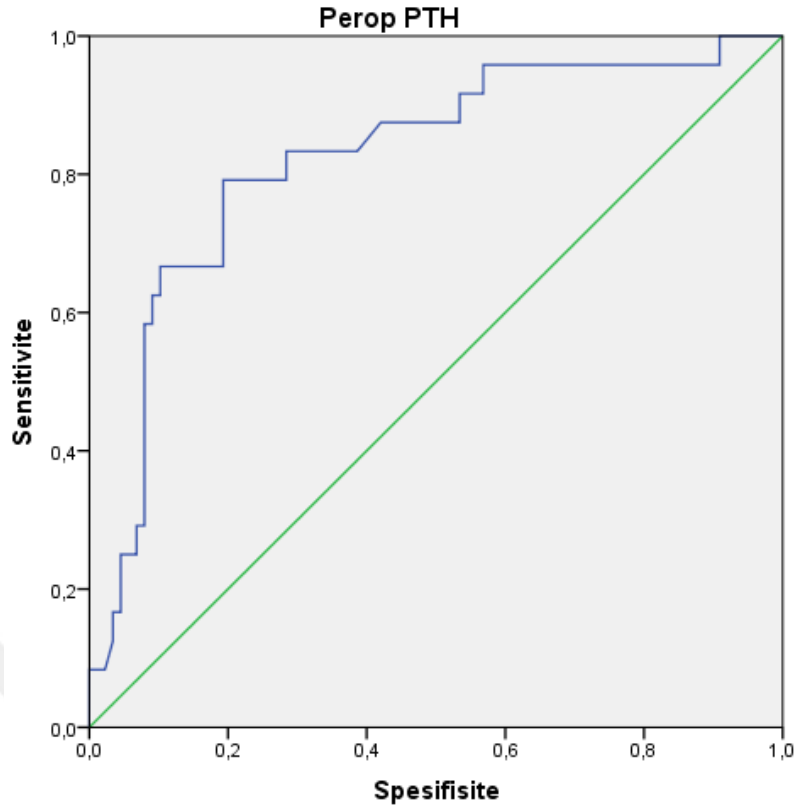
Şekil 6. Postop Ca^{+2} 4. gün değeri için elde edilen ROC eğrisi

Preop ölçülen PTH değerinin AKS ile ilişkisine bakıldığında preop PTH değeri için elde edilen ROC eğrisi Şekil 7’deki gibidir. Preop PTH değeri için 214.35pg/ml kesim noktasıdır. Preop PTH değeri için ROC eğrisinde eğri altında kalan alan; 0.586 olup, Preop PTH değeri AKS gelişimini öngörme açısından %67 duyarlılık ve %59 özgüllük ile anlamlıdır (%95 güven aralığı: 0.46-0.71; p=196).



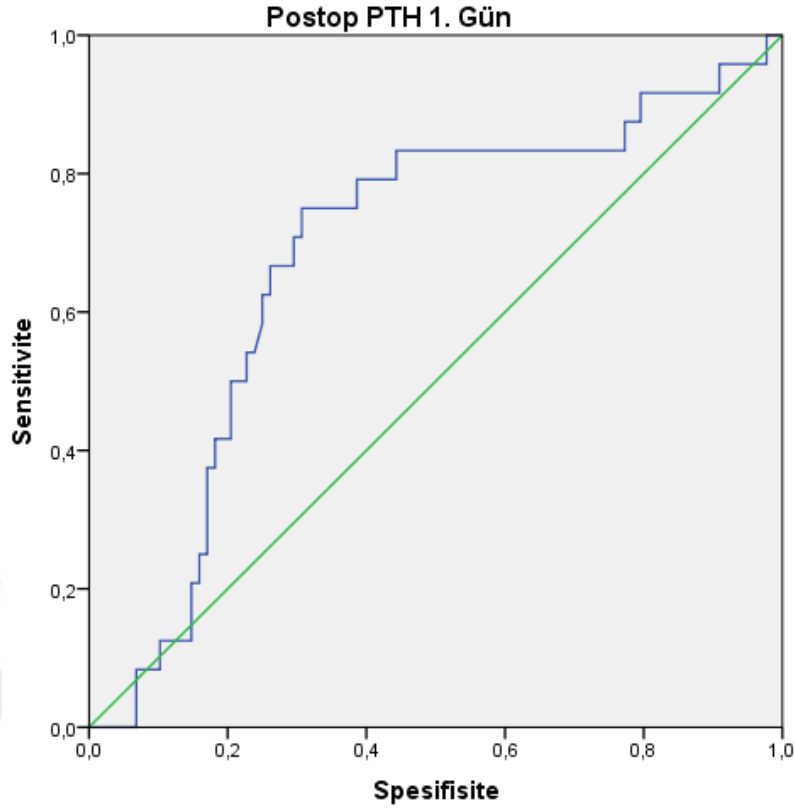
Şekil 7. Preop PTH değeri için elde edilen ROC eğrisi

Perop ölçülen PTH değerinin AKS ile ilişkisine bakıldığında perop PTH değeri için elde edilen ROC eğrisi Şekil 8’deki gibidir. Perop PTH değeri için 26.83 pg/ml kesim noktasıdır. Perop PTH değeri için ROC eğrisinde eğri altında kalan alan; 0.823 olup, perop PTH değeri AKS gelişimini öngörme açısından %79 duyarlılık ve %81 özgüllük ile anlamlıdır (%95 güven aralığı: 0.73-0.92; p<0.001).



Şekil 8. Perop PTH değeri için elde edilen ROC eğrisi

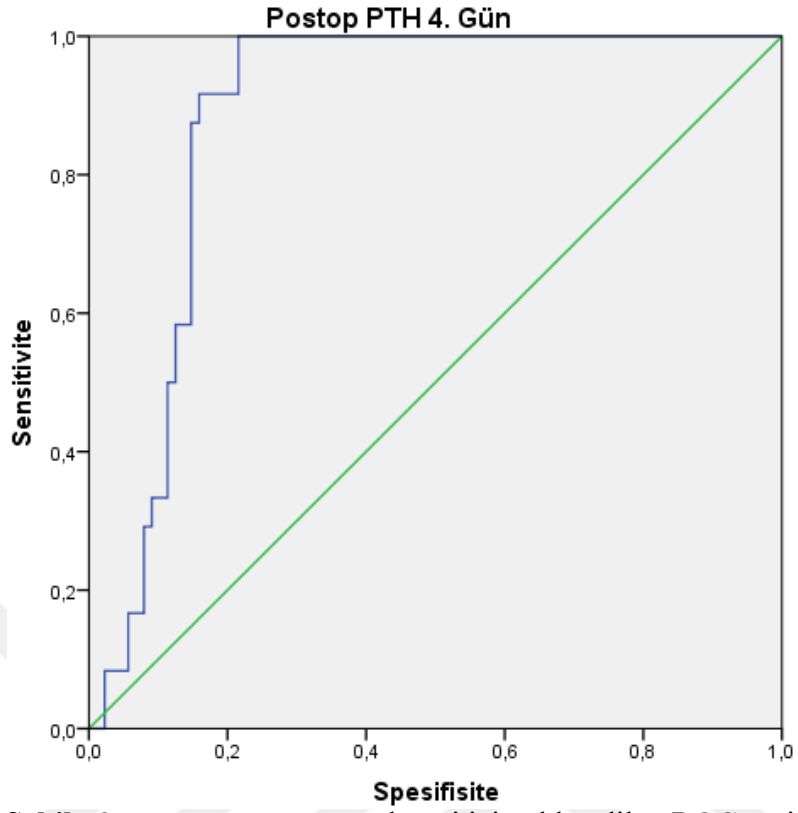
Postop 1. gün ölçülen PTH değerinin AKS ile ilişkisine bakıldığında postop PTH 1. gün değeri için elde edilen ROC eğrisi Şekil 9'daki gibidir. Postop PTH 1. gün değeri için 33.73 pg/ml kesim noktasıdır. Postop PTH 1. gün değeri için ROC eğrisinde eğri altında kalan alan; 0.681 olup, postop PTH 1. gün değeri AKS gelişimini öngörme açısından %75 duyarlılık ve %69 özgüllük ile anlamlıdır (%95 güven aralığı: 0.56-0.80; $p=0.007$).



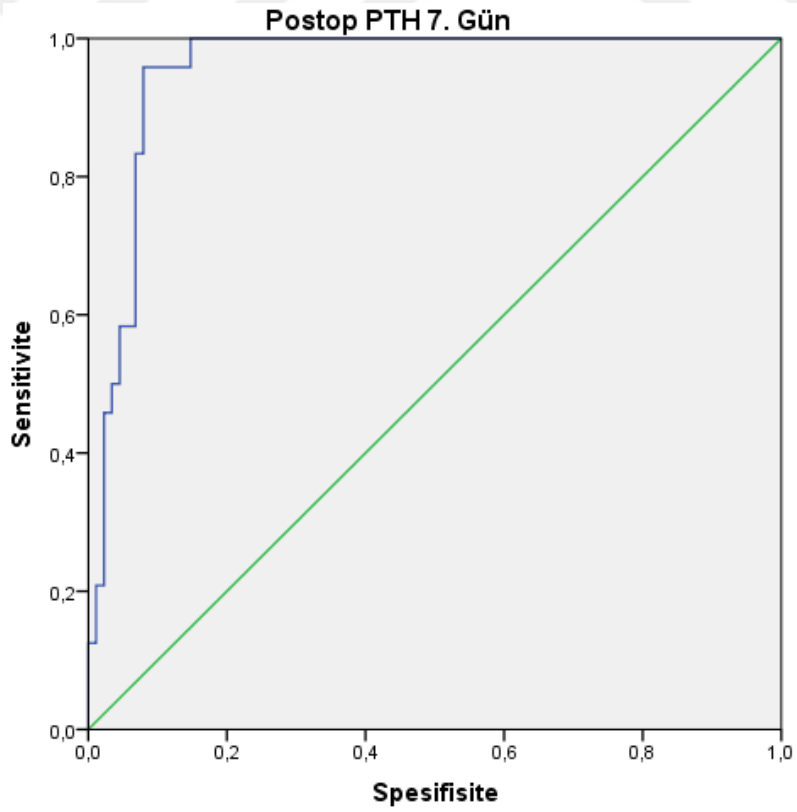
Şekil 9. Postop PTH 1. gün değeri için elde edilen ROC eğrisi

Postop 4. gün ölçülen PTH değerinin AKS ile ilişkisine bakıldığında postop PTH 4. gün değeri için elde edilen ROC eğrisi Şekil 10'daki gibidir. Postop PTH 4. gün değeri için 35.22 pg/ml kesim noktasıdır. Postop PTH 4. gün değeri için ROC eğrisinde eğri altında kalan alan; 0.883 olup, postop PTH 4 değeri AKS gelişimini öngörme açısından %100 duyarlılık ve %78 özgüllük ile anlamlıdır (%95 güven aralığı: 0.82-0.94; $p<0.001$).

Postop 7. gün ölçülen PTH değerinin AKS ile ilişkisine bakıldığında postop PTH 7. gün değeri için elde edilen ROC eğrisi Şekil 11'deki gibidir. Postop PTH 7. gün değeri için 40.21 pg/ml kesim noktasıdır. Postop PTH 7. gün değeri için ROC eğrisinde eğri altında kalan alan; 0.995 olup, postop PTH 7. gün değeri AKS gelişimini öngörme açısından %96 duyarlılık ve %92 özgüllük ile anlamlıdır (%95 güven aralığı: 0.92-0.99; $p<0.001$).

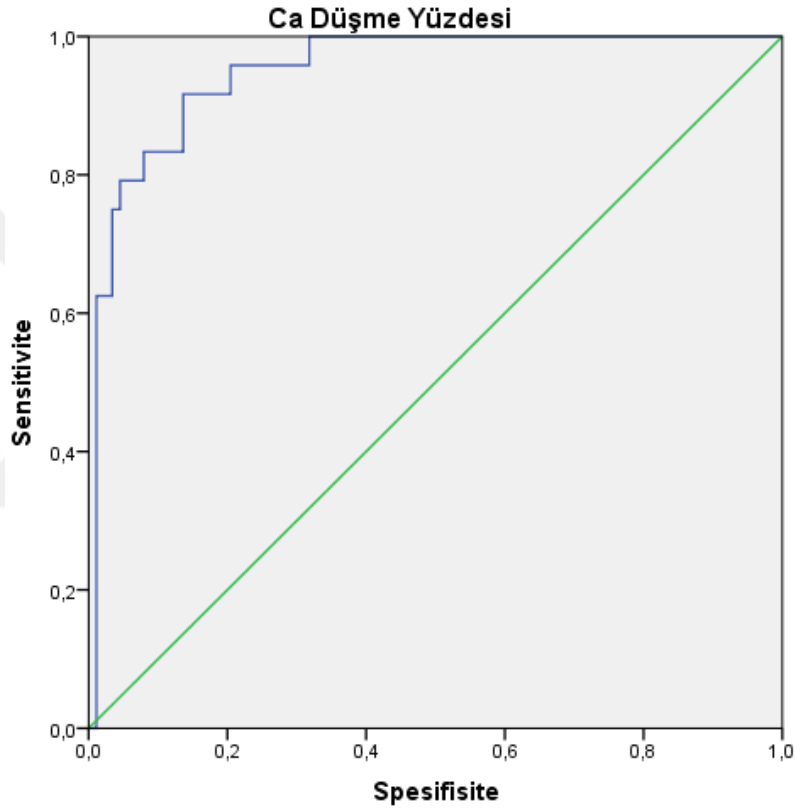


Şekil 10. Postop PTH 4. gün değeri için elde edilen ROC eğrisi



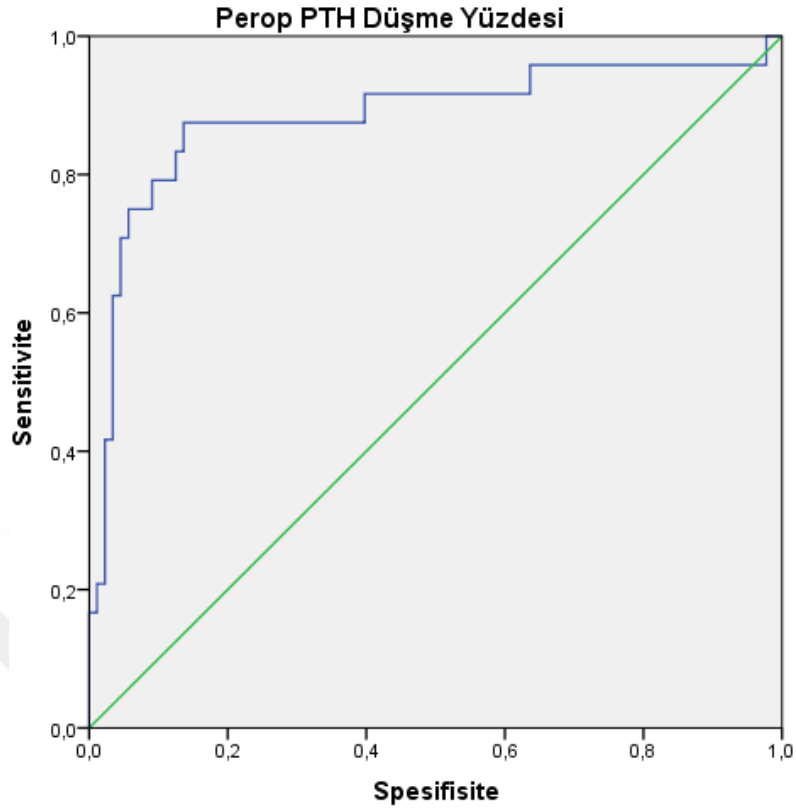
Şekil 11. Postop PTH 7. gün değeri için elde edilen ROC eğrisi

Preoperatif dönemde ölçülen serum Ca^{+2} düzeyi ile postoperatif 1. gün ölçülen serum Ca^{+2} düzeyinin değişim oranı değerinin AKS ile ilişkisine bakıldığında Ca^{+2} düşme % değeri için elde edilen ROC eğrisi Şekil 12'deki gibidir. Ca^{+2} düşme % değeri için %25.87 kesim noktasıdır. Ca^{+2} düşme % değeri için ROC eğrisinde eğri altında kalan alan; 0.950 olup Ca^{+2} düşme % değeri AKS gelişimini öngörme açısından anlamlıdır (%95 güven aralığı: 0.91-0.99; $p<0.001$).



Şekil 12. Ca^{+2} düşme yüzde değeri için elde edilen ROC eğrisi

Preoperatif dönemde ölçülen kan PTH düzeyi ile peroperatif ölçülen kan PTH düzeyinin değişim oranı değerinin AKS ile ilişkisine bakıldığında PTH düşme % değeri için elde edilen ROC eğrisi Şekil 13'teki gibidir. PTH düşme % değeri için %87.71 kesim noktasıdır. PTH düşme % değeri için ROC eğrisinde eğri altında kalan alan; 0.883 olup PTH düşme % değeri AKS gelişimini öngörme açısından anlamlıdır (%95 güven aralığı: 0.79-0.98; $p<0.001$).



Şekil 13. PTH düşme yüzde değeri için elde edilen ROC eğrisi

Paratiroidektomi yapılan hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar bulgularının birbirleri ile olan sürekli ilişkileri pearson korelasyon testi ile incelendi. Veriler Tablo VIII'de sunulmuştur.

Lezyon çapı ile preop Ca^{+2} arasındaki sürekli ilişki incelendiğinde zayıf korelasyon olduğu belirlendi ($p<0.001$, $r=0.37$). Lezyon çapı ile Ca^{+2} düşme %'si arasındaki sürekli ilişki incelendiğinde zayıf korelasyon olduğu tespit edildi ($p<0.001$, $r=0.43$). Preop Ca^{+2} ile lezyon çapı arasındaki sürekli ilişki incelendiğinde zayıf korelasyon olduğu belirlendi ($p<0.001$, $r=0.37$). Preop Ca^{+2} ile Ca^{+2} düşme %'si arasındaki sürekli ilişki incelendiğinde yüksek korelasyon olduğu belirlendi ($p<0.001$, $r=0.70$). Preop PTH ile perop PTH arasındaki sürekli ilişki incelendiğinde yüksek korelasyon olduğu tespit edildi ($p<0.001$, $r=0.86$). Postop PTH 1. gün ile postop PTH 1. gün arasındaki sürekli ilişki incelendiğinde yüksek korelasyon olduğu belirlendi ($p<0.001$, $r=0.70$).

Tablo VIII. Paratiroidektomi yapılan hastaların demografik özellikler ve laboratuvar bulgularının birbirleri ile olan sürekli ilişkileri

		Yaş	Lezyon çapı	Preop Ca ⁺²	Postop Ca ⁺² 1	Postop Ca ⁺² 4	Postop Ca ⁺² 7	Preop PTH	peropPT H	Postop PTH 1	Perop PTH düşme yüzdesi	Ca ⁺² düşme yüzdesi
Yaş	Korelasyon katsayısı	1	.110	.089	-.131	-.110	-.107	-.012	-.015	-.047	.099	.177
	p değeri		.250	.350	.169	.247	.263	.898	.877	.624	.297	.063
Lezyon çapı	Korelasyon katsayısı	.110	1	.368*	-.200*	-.246*	-.573*	-.037	-.084	.051	.177	.435**
	p değeri	.250		.000	.034	.009	.000	.697	.380	.590	.062	.000
Preop Ca ⁺²	Korelasyon katsayısı	.089	.368**	1	.146	-.014	-.119	.027	.016	.020	.138	.699**
	p değeri	.350	.000		.125	.887	.210	.776	.867	.831	.147	.000
Postop Ca ⁺² 1	Korelasyon katsayısı	-.131	-.200*	.146	1	.407*	.537*	-.052	.066	-.116	-.193*	-.597**
	p değeri	.169	.034	.125		.000	.000	.589	.491	.223	.041	.000
Postop Ca ⁺² 4	Korelasyon katsayısı	-.110	-.246**	-.014	.407*	1	.428*	.016	.126	-.010	-.266**	-.304**
	p değeri	.247	.009	.887	.000		.000	.867	.185	.915	.005	.001
Postop Ca ⁺² 7	Korelasyon katsayısı	-.107	-.573**	-.119	.537*	.428*	1	.003	.160	-.079	-.363**	-.483**
	p değeri	.263	.000	.210	.000	.000		.971	.091	.409	.000	.000
Preop PTH	Korelasyon katsayısı	-.012	-.037	.027	-.052	.016	.003	1	.858*	.704**	.201*	.008
	p değeri	.898	.697	.776	.589	.867	.971		.000	.000	.033	.934
Perop PTH	Korelasyon katsayısı	-.015	-.084	.016	.066	.126	.160	.858*	1	.770**	-.179	-.074
	p değeri	.877	.380	.867	.491	.185	.091	.000		.000	.059	.438
Postop PTH 1	Korelasyon katsayısı	-.047	.051	.020	-.116	-.010	-.079	.704*	.770*	1	-.071	.077
	p değeri	.624	.590	.831	.223	.915	.409	.000	.000		.460	.419
Perop PTH düşme yüzdesi	Korelasyon katsayısı	.099	.177	.138	-.193*	-.266*	-.363*	.201*	-.179	-.071	1	.238*
	p değeri	.297	.062	.147	.041	.005	.000	.033	.059	.460		.012
Ca ⁺² düşme yüzdesi	Korelasyon katsayısı	.177	.435**	.699*	-.597*	-.304*	-.483*	.008	-.074	.077	.238*	1
	p değeri	.063	.000	.000	.000	.001	.000	.934	.438	.419	.012	

5. TARTIŞMA

Primer hiperparatiroidi (PHPT), PT bez adenom/adenomları, hiperplazisi veya nadiren karsinomu sonucu yüksek miktarda PTH salgılaması ile ortaya çıkan bir klinik tablodur. PHPT nedeni %80-90 oranında paratiroid adenomudur (81). Çalışmamızda da PHPT nedeniyle tarafımıza başvuran hastalarda paratiroid adenom görülme oranı %80.35 (n:90) olup literatürle uyumluydu. Geriye kalan hastaların hepsinde paratiroid hiperplazisi %19.65 (n:22) oranında görülmüştür. PT karsinomu olan hastamız yoktur.

PHPT 1/500-1/1000 sıklığında görülmekte olup, PHPT' ye kadınlarda erkeklere göre üç kat daha fazla rastlanmaktadır. Hastalık tüm yaşlarda görülebilmeye rağmen post menopozal kadınlarda ve 6. dekatta daha sık görülmektedir(82). Bizim çalışmamızda da hastaların %25'i (n:28) erkek, %75'i (n:84) kadın olup, ortalama yaş 54 olarak saptandı. Erkek kadın oranı ile ortalama yaş literatür ile benzer saptandı.

PHPT etiyojisine bakıldığında %80-90 oranında tek adenoma bağlı olduğu bilinmektedir(83). Çalışmamızda 104 hastada (%92.85) hastada tek bezde patolojisi izlenmiş olup bunların, 90 (%80.35) tanesi PT adenomudur.

AKS gelişimi için Kadın cinsiyet birçok çalışmada tek değişkenli analizde veya multivaryans analizde risk faktörü olarak belirlenmiştir(84)(85)(86)(87). Çalışmamızda AKS'nin kadın cinsiyette yaklaşık iki kat daha fazla geliştiğini gördük.

PT cerrahisinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biri de USG' dir. USG'nin sensitivitesi literatürde değişik oranlarda bildirilmiş olup %65-89 arasında değişmektedir (88)(89). Uygulayan kişinin deneyimi USG'nin başarısını etkileyen en önemli faktördür(90). Vietta ark. yaptıkları bir çalışmada USG'nin başarısının uygulayan kişinin deneyimi ile ilişkisini gösterdiler. 108 hastayı içeren bu çalışmada, USG 61 hastada baş boyun radyologları tarafından (grup B), 47 hastada ise farklı tecrübeye sahip radyologlar tarafından 40 (grup C) yapıldı. USG'nin grup B'de tek bezi belirleme duyarlılığı %84 iken, grup C'de %71 olarak değerlendirildi. İstatiksel olarak grup B'nin duyarlılığı, grup C'nin duyarlılığından anlamlı şekilde yüksekti(90).

Tc -99m sestamibi (MIBI), ilk kez Coakley ve arkadaşları tarafından 1989 yılında

paratiroid patolojilerinin görüntülenmesinde kullanılmıştır. Paratiroid patolojisini lokalize edebilme başarısı oldukça yüksek olduğu ve bu amaç için uygun bir yöntem olarak kabul edilebileceği pek çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir(91). Mariani ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada, USG'nin adenom lokalizasyonundaki duyarlılığını %70-80 arasında, Tc-99 MIBI'nin ise %85-95 olduğunu belirtmiştir(92). Shaheen F. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise USG'nin duyarlılığının %91, Tc-99 MIBI'nin ise %95 olduğunu belirtmişlerdir(93).

Çalışmamızda ki 112 hastanın tanı yöntemlerini incelediğimizde 92'sinde (%82.10) sadece USG, 4'ünde (%3.60) sadece sintigrafi, 15'inde (%13.40) USG ile birlikte sintigrafi ve 1 hastada da sadece BT ile tanısının konulduğunu tespit ettik.

Cakal ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, odaklanılmış ameliyat planlanan hastalarda lezyonun lokalizasyon tayininde USG'nin tek başına yeterli olduğu, USG' nin negatif geldiği hastalarda Tc99m -SestaMIBI SS'nin kullanılması gerektiği gösterilmiştir (94). Vietta ve arkadaşları da yaptıkları bir çalışmada deneyimli bir uzman tarafından yapıldığında, USG'nin sensitivitesinin Tc99m-SestaMIBI SS'ye göre daha yüksek olduğunu, USG+ Tc99mSestaMIBI SS'si kombinasyonunun tek başına USG'ye göre anlamlı yüksek olmadığını, birincisinin negatif geldiği halde ikincisinin yapılması gerektiğini ve ikisinin kombine yapılmasının maliyetçe uygun olmadığını gösterdiler(90). Bizimde çalışmamızda hastaların %85'inden fazlasına USG ile tanı konulduğu ve bu hastalardan %13'ünde sintigrafinin USG'yi destekleyici bir tetkik olarak kullanıldığını tespit ettik. Bizim önerimiz USG'nin öncelikli teknik olarak kullanılması, negatif USG sonuçları geldiği halde Tc99m-SestaMIBI SS'nin yapılması gerekliliğidir. Ayrıca USG'nin kolay ulaşılabilirliği, ucuz olması, radyasyon içermemesi ile de avantajlı olduğu unutulmamalıdır.

Semptomatik PHPT'li hastalarda tek tedavi seçeneği cerrahidir(95). En sık uygulanan cerrahi teknikler minimal invaziv paratiroidektomi (MİP), tek taraflı boyun eksplorasyonu (TTBE) ve iki taraflı boyun eksplorasyonudur (İTBE). Klasik İTBE ile paratiroidektomi halen altın standart olarak konumunu korurken, bu yaklaşımı olası komplikasyonlarından dolayı tek taraflı yaklaşıma tercih eden kesimin sayısı giderek artmaktadır(95). Mihai ve arkadaşları yaptıkları çalışmada İTBE'de, patolojik olmayan PT bezlerinin ve her iki rekürren laringeal sinirin TTBE'ye nazaran daha fazla oranda hasara

maruz kaldığını, buna bağlı olarak kalıcı hipoparatiroidi ve ses kısıklığı riskinin daha yüksek oranda görüldüğünü göstermiştir(96). Yine Rudberg ve ark. 441 hastayı içeren çalışmalarında İTBE ile paratiroidektomi yapılan hastaların uzun süreli takibinde (19 yıl) %8 oranında persistan hiperkalsemi, %16 oranında ise rekürren hiperkalsemi görüldüğünü saptamışlardır(97).

Ayrıca PHPT'nin, hastalarının %85'inde tek bir adenoma bağlı olması, son yıllarda İTBE yerine, tek taraflı alternatif cerrahi girişimleri önerilmektedir. TTBE ilk defa Roth ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Roth ve ark. PHPT olan 371 hastanın 246'sına İTBE, 125'ine TTBE yapmışlardır. İTBE yapılan 246 hastanın 229'unda (%93,1) başarı saptanırken, TTBE yapılan 125 hastanın 124'ünde (%99,2) TTBE'nun başarılı olduğunu saptamışlardır(98). Son zamanlarda hastanede kalış süresinin az olması, ameliyat süresinin kısa ve maliyetinin az olması gibi nedenlerden dolayı tek taraflı, minimal invaziv yöntemler, İTBE'ye üstün görülmekte olup daha çok tercih edilmektedir(91)(98)(99).

Çalışmamızda paratiroidektomi ameliyatlarında her üç yöntem de kullanılmıştır. Retrospektif olarak taranan 112 hastanın 50 tanesine MİP, 42 tanesine TTBE, 20 tanesine İTBE yapılmıştır. Genel olarak bakıldığında kliniğimizde %82,1 oranında minimal cerrahi işlemlerin tercih edildiği görülmüştür. İTBE'nin tercih edildiği hastalara bakıldığında bu hastaların bazılarında paratiroid bezinin 2 ve daha fazlasında patoloji olduğu, diğer hastalara ise paratiroidektominin yanında bilateral total tiroidektomi uygulandığı görüldü. Buradan sonuçta kliniğimizde de literatürle uyumlu olarak tek paratiroid bezinin etkilendiği patolojilerde MİP yöntemin kullanıldığını söylemek yanlış olmayacaktır.

Bunun yanında MİP planlanan hastalarda operasyon risklerini azaltmak, çıkartılan bezlerin patolojik olup olmadığını anlamak, aşırı fonksiyon gösteren bezleri saptayarak çoklu bez hastalığını tanımlamak ve böylece ameliyatın başarı oranını yükseltmek amacıyla intraoperatif tanı doğrulama yöntemlerinin de (boyalı madde enjeksiyonu, intraoperatif hızlı PTH tayini, gama prob uygulanması, donuk hücre kesiti vs.) mutlaka yapılması gerektiği önerilmektedir(100)(101). Yaptığımız PHPT operasyonlarında daha çok MİP'i tercih etmekte olup intraoperatif PTH tayini ve donuk hücre kesiti yöntemlerini kullanmaktayız. Bu sayede 112 hastanın tamamında hastalıklı bez bulunarak çıkarılmıştır.

PHPT hastalarda postop dönemde en sık hipokalsemi kliniği ile karşılaşılmaktadır.

Postop dönemde gelişen uzamış ve tedaviye dirençli hipokalseminin ana nedeni ise aç kemik sendromudur. Normalde PHPT de yüksek PTH etkisi ile kemikte hem osteoblastik hem de osteoklastik aktivite artmaktadır ve osteoklastik kemik rezorbsiyonu daha fazladır. Bu nedenle kemik mineral yoğunluğu azalmaktadır(73)(74) . Cerrahi sonrasında PTH'nın kemik üzerindeki etkisi ortadan kalktığı için kemik rezorbsiyonu hızla azalır ve kemik formasyonunda ise dramatik bir artış gösterir. Bu etkiye bağlı olarak gelişen tedaviye dirençli hipokalsemi tablosuna AKS denir(73)(74). AKS da hipokalsemi ile birlikte yüksek PTH düzeyi saptanır(73).

AKS'nin tüm PHPT hastalar içinde post op dönemde yaklaşık %13 oranında geliştiği belirtilmiştir(12)(102). Ancak Asya'lı hastalarda bu oranı %24-87 gibi geniş bir aralıkta gösteren çalışmalar olduğu gibi Arabistan'da yapılan bir çalışmada da bu oran %4 gibi daha düşük gösterilmiştir(11)(75)(76). Bizde AKS gelişme oranını %21.40 olarak saptadık.

Çalışmamızda postop 4 günden uzun süren ve serum Ca^{+2} düzeyinin 8.5 mg/dl'nin altında olduğu semptomatik veya asemptomatik olabilen hastaları AKS olarak kabul ettik. Hastanemizde yapılan PHPT operasyonlarının 24 (%21.40)'in de AKS geliştiği saptandı. AKS gelişen hastaların yaş ortalaması 59 ± 14.15 iken geriye kalan AKS gelişmeyen grubun yaş ortalaması 50.65 ± 11.15 idi. Literatürde AKS gelişme yaşı sıklıkla 6. dekat olarak belirtilmektedir. Çalışmamızda AKS gelişen hastaların yaş ortalaması literatürle uyumlu olarak saptanmıştır. Yine literatürle uyumlu olarak AKS gelişen hastaların yaş ortalaması AKS gelişmeyen hastaların yaş ortalamasından(12)(103) anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Daha önce yapılan çalışmalarda paratiroid adenom ağırlık ve hacminin, AKS gelişen hastalarda gelişmeyen hasta grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır(12). Zamboni ve Folse yaptıkları çalışmalarında bu bulguyu teyit etmişler ve 2 gr'ın üstündeki adenomlarda 1 gr altındaki adenomlara göre anlamlı olarak yüksek oranda hipokalsemi geliştiğini bildirmişlerdir(102). Bununla birlikte bazı çalışmalarda hipokalsemiyi öngörmede adenom ağırlığının anlamlı faktör olmadığı bildirilmiştir(104)(105). Bizde çalışmamızda AKS gelişen grubun lezyon çapını, gelişmeyen grubun lezyon çapına göre sayısal olarak yaklaşık 2 kat fazla bulduk.

Edafe ve arkadaşları postoperatif hipokalseminin öngörü faktörlerini değerlendirmek için yaptıkları meta analizde 61 prospektif, 55 retrospektif çalışmayı değerlendirmişlerdir. Bu çalışmalarda postop hipokalsemi ile ilişkisi saptanan faktörler; preop ve postop Ca^{+2} değeri, preop, perop ve postop PTH değerleri, Ca^{+2} ve PTH değerlerinin birlikte değerlendirilmesi, preop 25-OH vitamin D düzeyi ve postop serum Mg^{+2} olarak gösterilmiştir(106). Çalışmamızda preop 25-OH vitamin D düzeyi ve postop serum Mg^{+2} değerleri veri eksikliği nedeni ile değerlendirilememiştir.

Preop serum Ca^{+2} değerleri yüksek düzeyde olan PHPT'li hastalarda postop hipokalsemi gelişme olasılığını gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur. Brassier ve Nusbassum çalışmalarında serum Ca^{+2} değerinin 11,6 mg/dl üzerinde olmasının AKS için prediktif olduğunu belirtmişlerdir(12). Ayrıca Kidwai ve arkadaşları da sekonder ve tersiyer hiperparatiroidizmlı hastaların dahil edildiği çalışmalarında operasyon sonrası hipokalsemi gelişme riskinin preop serum Ca^{+2} değeri 11 mg/dl ve üzerinde olanlarda daha fazla olduğunu belirtmişlerdir(107).

Çalışmamızda ise iki grubun preop serum Ca^{+2} değerleri AKS gelişimi açısından karşılaştırıldığında; AKS gelişen grubun preop serum Ca^{+2} değerlerinin AKS gelişmeyen gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu izlendi. AKS gelişen grupta preop serum Ca^{+2} değeri 11.83 ± 0.72 mg/dl iken AKS gelişmeyen grupta preop serum Ca^{+2} değerinin 11.28 ± 0.83 mg/dl olduğu görülmüştür. Preop serum Ca^{+2} değerinin ROC analizi ile kesim noktası incelendiğinde %83 duyarlılık ve %58 özgüllük ile 11.37 mg/dl olarak hesaplanmıştır. Böylece serum Ca^{+2} düzeyi 11,37 mg/dl den yüksek olan hastalarda AKS gelişme ihtimalinin daha yüksek olacağı söylenebilir.

Preop ölçülen kan PTH değerinin AKS ile ilişkisine bakıldığında ise Nasiri ve arkadaşlarının PHPT'si olan 80 hastayla yaptıkları çalışmalarında preop ölçülen kan PTH postop gelişen hipokalsemi arasında negatif korelasyon saptanmıştır (108). Yine Sekhar ve arkadaşlarının Hindistan'da yaptıkları çalışmada PTH'yı paratiroid adenomlu hastalarda postoperatif hipokalsemi için prediktif olduğunu belirtmişlerdir(109). Çalışmamızda preop ve perop PTH değerleri ile postop 1.,4. Ve 7. Günlerde serum Ca^{+2} değerleri arasında korelasyon bulunamamıştır.

Postop dönemde hipokalsemi henüz gelişmeden öngörmemizi sağlayacak basit

duyarlı bir ölçüm metodu, hastalarda görülebilecek hipokalsemi semptomlarını önleyecektir. Ayrıca tedaviye erken başlanmasını ve hastanın hastaneden erken taburculuğu sağlayacaktır. Bu nedenle, PTH'nın yarı ömrünün kısa olmasına dayanarak, postoperatif erken dönemde PTH düşüşünden yararlanılmış ve geçici hipokalsemi belirteci olarak araştırmalarda kullanılmıştır(110)(111). Yapılan birçok çalışmada postop PTH düzeyinin ölçülmesinin hipokalsemiyi öngörüp erken kalsiyum replasman tedavisiyle hipokalsemi insidansını ve hastanın hastanede kalış süresini azalttığı gösterilmiştir(111)(112)(113).

PTH ölçüm zamanı açısından birçok çalışma yapılmış ve bunlardan çıkarımla araştırılması gerekenin, PTH'nın ideal kesim değeri ve ölçüm zamanı olduğunu belirtmişlerdir(110)(111)(114)(115). Çalışmamızda hastaların post op 1,4 ve 7. Günlerde ölçülen PTH değerleri, preop ölçülen PTH ile perop ölçülen PTH değerlerinin değişim oranı ROC analiziyle değerlendirilmiştir. Yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip cut off değerleri bulunmuştur. Bunlar; preop PTH için cut off değeri %67 duyarlılık ve %59 özgüllükle 214.35ng/dl, perop PTH için cut off değeri %79 duyarlılık ve %81 özgüllükle 26.83ng/dl, post op 1. Gün PTH için cut off değeri %75 duyarlılık ve %69 özgüllükle 33.73ng/dl, post op 4. Gün PTH için cut off değeri %100 duyarlılık ve %78 özgüllükle 35.22ng/dl, postop 7. Gün PTH için cut off değeri %96 duyarlılık ve %92 özgüllükle 40.21 bulunmuştur.

Matas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada preoperatif PTH değeri için çizdikleri ROC eğrisinde 45pmol/l veya daha fazla olan hastaların %90'nın da AKS geliştiğini bulmuştur(116). Çalışmamızda ise AKS gelişme durumuna göre preop PTH ve perop PTH için ROC eğrileri çizildiğinde preop PTH için 214.35pg/ml değeri hesaplanmış olup istatistiksel olarak anlamsız bulunmuş olup duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Fakat perop PTH değeri için %79 duyarlılıkta ve %81 özgüllükte istatistiksel olarak anlamlı, 26.83pg/ml değeri bulunmuştur.

AKS tanısını 4. Günde devam eden hipokalsemi olduğu göz önünde bulundurulduğunda postop 4. Ve 7. Gün ölçülen PTH değerleri için yüksek duyarlılık ve özgüllükteki sahip olmaları Post op 1. Gün ölçülen PTH değeri ile AKS durumunu öngörebileceğimizi düşündürmüştür.

Yapılan birçok araştırmada postop PTH düşüşüyle hipokalsemi arasında ilişki bulunmuştur ancak değişim oranının kesim noktası açısından literatürde bir fikir birliği yoktur. Melo ve arkadaşlarının 100 hastayla yaptıkları çalışmada, postoperatif 1. günde PTH değerinde %19.4'luk düşüşünün hipokalsemiyi öngördüğü gösterilmiştir(117). Yapılan bir derlemede PTH düşme oranı postop 6. saatte % 65 olması, % 96.4 duyarlı ve % 91.4 özgül bulunmuştur(110). Postop 1. saat % 73.5 PTH düşüşünün % 91.6 duyarlılığı ve % 87.5 özgüllüğü, postop 6. saatte % 44 düşüşün % 100 duyarlılığı ve %53 özgüllüğü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(118)(113). Çalışmamızda Postop 1. Gün ölçülen PTH düzeyinin hipokalsemi gelişimi için cut off değerinin duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Bunun yanında perop ölçülen kan PTH değerinin preop ölçülen kan PTH değerine göre düşme % si için cut off değeri %88 duyarlılık ve %86 özgüllükle %87.71 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda bulduğumuz ve operasyon günü değerlendirilen PTH düşme yüzdesi ile Post op1. Gün ölçülen PTH değerinin birlikte kullanılması AKS yi öngörmesi açısından kullanışlı olabilir. Fakat bu duruma dair literatürde net veriler bulunmaması nedeni ile bu değerlerin yeni çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Bunun yanında çalışmamızda preop ölçülen serum Ca değeri ile post op 1. Gün ölçülen kalsiyum değerinin değişim oranı AKS sendromu gelişimi açısından ROC analizi ile değerlendirildiğinde postop 1. gündeki %25.87 düşüşün %92 duyarlılık ve %86 özgüllükle anlamlı saptandığı görülmüştür. Buna bağlı olarak AKS gelişimi öngörmeye yeterli çalışma ve veri ile desteklendiğinde kalsiyum düşme yüzdesinin de basit ve etkili bir belirteç olabileceğini öngörmekteyiz.

6. SONUÇ

PHPT' nin etkin tedavisi cerrahi olan endokrin bir hastalıktır. Postop dönemde en sık gelişen komplikasyonlardan biri hipokalsemidir. Aç kemik sendromu ise uzamış ve tedaviye dirençli hipokalsemi tablosudur. AKS gerek hastanede yatış süresi gerek tedavi maliyeti, iş gücü ve zaman kaybı, sebep olduğu semptomlar ve gerekse ölüme kadar gidebilen sonuçları ile ciddiye alınması gereken ve en azından belli bir süre yatarak tedavi edilmesi zorunlu bir durumdur. Bundan dolayı postop dönemde kimlerde AKS gelişeceğinin öngörülebilmesi bize birçok açıdan fayda sağlamaktadır. Sonuç olarak paratiroidektomi yaptığımız hastanın 50 yaşın üzerinde olması, kadın cinsiyette olması, patolojik paratiroid bezinin büyük olması (>21 mm) AKS gelişimi açısından bağımsız risk faktörleridir.

Yine preoperatif ve post operatif dönemde ölçülen biyokimyasal parametrelerden; preop ölçülen Ca^{+2} değeri, perop ölçülen PTH değeri, perop ölçülen PTH değerinin preop ölçülen PTH değerine göre değişim oranı ve postop 1. Gün ölçülen Ca^{+2} değerinin preop ölçülen Ca^{+2} değerine göre değişim oranının, AKS gelişimini öngörmeye kullanılabilecek parametreler olabileceğini düşünmekteyiz. AKS riskinin biyokimyasal olarak belirlenebilmesi için daha geniş sayıda hasta gruplarının dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

7. ÖZET

Primer hiperparatiroidizm (PHPT), normal veya ektopik yerleşimli bir veya daha fazla paratiroid (PT) bezinin otonomi kazanması sonucu, parathormonun (PTH) aşırı salınması ile karakterize bir hastalıktır. En sık 50-60 yaş arasında görülürken, kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha fazla görülmektedir. PHPT olgularının %80'inden soliter adenom sorunludur. Küratif tedavi şekli cerrahidir. Cerrahi sonrası gelişebilecek komplikasyonlardan biri hipokalsemidir. Hipokalseminin uzamış ve tedaviye dirençli olduğu klinik tabloya ise aç kemik sendromu denilmektedir.

Ocak 2012-Kasım 2020 tarihleri arasında başvuran ve primer hiperparatiroidi tanısı alıp paratiroidektomi uygulanan hastalar retrospektif olarak tarandı. Çalışma kapsamında 112 hastanın verileri kullanıldı. AKS gelişen hastalar Grup 1, AKS gelişmeyen hastalar Grup 2 olarak ayrıldı. Gruplar arasında preop ve postop dönemde kayıt altına alınan değerler arasındaki ilişki karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 28'i (%25) erkek, 84'ü (%75) kadındı. Katılımcı kadınların 15'inde (%62.5) postop AKS görülürken, erkeklerde bu sayı 9'du (%37.5). Çalışmaya katılıp AKS gelişen hastaların ortanca (medyan) yaşı 59.5'di (23-83). Preop Ca^{+2} değeri için 11.37 mg/dL kesim noktası olup, preop Ca^{+2} değeri AKS gelişimini öngörme açısından %83 duyarlılık ve %58 özgüllük ile anlamlıdır. Perop PTH değeri için 26.83 pg/ml kesim noktası olup, perop PTH değeri AKS gelişimini öngörme açısından %79 duyarlılık ve %81 özgüllük ile anlamlıdır. Preoperatif dönemde ölçülen serum Ca^{+2} düzeyi ile postoperatif 1. gün ölçülen serum Ca^{+2} düzeyinin değişim oranının AKS ile ilişkisine bakıldığında Ca^{+2} düşme % değeri için %25.87 kesim noktasıdır. Ca^{+2} düşme % değeri AKS gelişimini öngörme açısından anlamlıdır. Preoperatif dönemde ölçülen kan PTH düzeyi ile peroperatif ölçülen kan PTH düzeyinin değişim oranının AKS ile ilişkisine bakıldığında PTH düşme % değeri için %87.71 kesim noktasıdır. PTH düşme % değeri AKS gelişimini öngörme açısından anlamlıdır.

Sonuç olarak paratiroidektomi yaptığımız hastanın 50 yaşın üzerinde olması, kadın cinsiyette olması, patolojik paratiroid bezinin büyük olması (>21 mm) AKS

gelişimi açısından bağımsız risk faktörleridir. Yine preoperatif ve post operatif dönemde ölçülen biyokimyasal parametrelerden; preop ölçülen Ca^{+2} değeri, perop ölçülen PTH değeri, perop ölçülen PTH değerinin preop ölçülen PTH değerine göre değişim oranı ve postop 1. Gün ölçülen Ca^{+2} değerinin preop ölçülen Ca^{+2} değerine göre değişim oranının, AKS gelişimini öngörmeye kullanılabilecek parametreler olabileceğini düşünmekteyiz. AKS riskinin biyokimyasal olarak belirlenebilmesi için daha geniş sayıda hasta gruplarının dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Paratiroidektomi, aç kemik sendromu, hipokalsemi



8. ABSTRACT

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a disease characterized by excessive secretion of parathyroid hormone (PTH) as a result of the autonomy of one or more parathyroid (PT) glands located normally or ectopically. While it is most common between the ages of 50-60, it is seen 2-3 times more in women than men. PHPT is caused by a solitary parathyroid adenoma in 80% of cases. The curative treatment method is surgery. One of the complications that may develop after surgery is hypocalcemia. The prolonged and treatment-resistant form of hypocalcemia is called hungry bone syndrome (HBS).

Patients who applied between January 2012 and November 2020 and were diagnosed with primary hyperparathyroidism and underwent parathyroidectomy were retrospectively screened. 112 patients' data were included in this study. The patients included in the study were divided into two groups as those with or without HBS. The relation of preop and postop values between groups was compared.

28 (25%) of the patients included in the study were male and 84 (75%) were female. While postop HBS was seen in 15 (62.5%) of the participating women, this number was 9 (37.5%) in men. The median age of the patients who included in the study and developed HBS was 59.5 (23-83). It was observed that 11.37 mg / dL, which was determined as the cut-off point for Preop Ca + 2 value, had 83% sensitivity and 58% specificity in terms of predicting the development of HBS. The cut-off point determined for the Perop PTH value was 26.83 pg / ml, and it was observed that it had 79% sensitivity and 81% specificity in terms of predicting HBS development. Significant cut-off point for the % value of Ca+2 decrease is determined by looking at the change rate of Ca+2 values between preop and postop. 1. day. 25.87 % was the significant cut-off point for predicting HBS. The cut-off point for the PTH decrease % value, which is found significant to predict the development of HBS, was 87.71%. The relationship between preop PTH value and perop PTH value with HBS was examined while calculating this

value.

As a result, the patient who underwent parathyroidectomy, being over 50 years old, being female, having a large pathological parathyroid gland (> 21 mm) were identified as independent risk factors for HBS development. Results of the current study suggested that among the biochemical parameters measured in the preoperative and postoperative periods; preop measured $\text{Ca} + 2$ value, perop measured PTH value, the rate of change of the PTH value measured perop compared to the preop measured and the rate of change of the postop 1st day $\text{Ca} + 2$ value compared to the preop measured $\text{Ca} + 2$ value may be parameters that can be used to predict the development of HBS. Studies involving larger patient groups are needed to determine the risk of HBS biochemically.

Keywords: parathyroidectomy, hungry bone syndrome, hypocalcemia

9. KAYNAKLAR

1. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;
2. Lundgren E, Rastad J. Diagnosis, Natural History And Intervention In Sporadic Primary Hyperparathyroidism. In: *Surgical Endocrinology.* 2001.
3. Madkhali T, Alhefdhi A, Chen H, Elfenbein D. Primary hyperparathyroidism. *Turkish J Surg.* 2016;
4. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: An update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res.* 2006;
5. Hindié E, Ugur Ö, Fuster D, O'Doherty M, Grassetto G, Ureña P, et al. 2009 EANM parathyroid guidelines. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.* 2009.
6. *Current Surgikalsiyuml Therapy 12th Edition.* 2017. 787 p.
7. Bennedbæk FN, Karstrup S, Hegedüs L. Ultrasound guided laser ablation of a parathyroid adenoma. *Br J Radiol.* 2001;
8. Udelsman R, Lin Z, Donovan P. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2011;
9. Hurtado-López LM, Gutiérrez-Román SH, Basurto-Kuba E, Luna-Ortiz K. Endoscopic transoral parathyroidectomy: Initial experience. *Head Neck.* 2019;
10. Garimella V, Yeluri S, Alabi A, Samy AK. Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy is a safe procedure to treat primary hyperparathyroidism. *Surgeon.* 2012;
11. 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 / European Federation of Endocrine Societies.* 2013.
12. Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: Clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med.* 1988;
13. Owen R. *The Hunterian Lectures in Comparative Anatomy* The Hunterian Lectures in Comparative Anatomy. Chicago: University of Chicago Press; 1992.

14. Michie W, Duncan T HD. Mechanism Of Hypocalcemia After Thyrotoxicosis. 1971. 508–513 p.
15. HALSTED WS, EVANS HM. THE PARATHYROID GLANDULES. THEIR BLOOD SUPPLY, AND THEIR PRESERVATION IN OPERATION UPON THE THYROID GLAND. Ann Surg. 1907;
16. Hackett DA KG. Historical perspective of parathyroid disease. In: OtolaryngolClinnort Am. 2000. p. 689–700.
17. Best C, HBA KIN, Krishnan R, Malvankar-Mehta M, MacNeil S, Danielle MD Ms. Echocardiogram changes following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis. Med. 2017;
18. Michael W. Mulholland M.D. PhD (Editor), Keith D. Lillemoe (Editor), Gerard M. Doherty (Editor), Ronald V. Maier MD (Editor), Diane M. Simeone (Editor) GRUJM (Editor), editor. Greenfield's Surgery. Fifth. 2011. 1305 p.
19. Sabiston Textbook of Surgery The Biologikalsiyuml Basis Of Modern Surgikalsiyuml Practice 20th Edition. 2017. 926 p.
20. Sheffield EA. Armed forces institute of pathology, atlas of tumor pathology: 3rd Series. Tumors of the thyroid gland. J. Rosai, M. L. Carcangiu and R. A. DeLellis. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1992. No. of pages: 343. Price: \$58. ISBN: 1 881041 . J Pathol. 1993;
21. J . Rosai. Rosaiand Ackerman's Surgical Patholojy. Nineth Edi. China: Mosby Company; 2004. 595–608 p.
22. Frank H. Netter. Netter İnsan Anatomisi Atlası. 7. Baskı. Netter FH, editor. 2020.
23. Ledbetter DJ, Johnson PRV. Endocrine surgery in children. Endocrine Surgery in Children. 2017.
24. Lewin E, Garfia B, Almaden Y, Rodriguez M, Olgaard K. Autoregulation in the parathyroid glands by PTH/PTHrP receptor ligands in normal and uremic rats. Kidney Int. 2003;
25. Uludag M. Hypocalcemia after thyroid and parathyroid surgery and its' treatment. SiSli Etfal Hastan Tip Bul / Med Bull Sisli Hosp. 2014;
26. John Edward Hall ACG. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology - John Edward Hall, Arthur C. Guyton - Google Livres. Elsevier,. 2011.
27. Hendy GN. Molecular mechanism of primary hyperparathyroidism. Rev Endocr Metab Discord. 2000;4:297–305.
28. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism:

- New concepts in clinical, densitometric and biochemical features. In: Journal of Internal Medicine. 2005.
29. Mitchell BK, Kinder BK, Cornelius E, Stewart AF. Primary hyperparathyroidism: Preoperative localization using technetium-sestamibi scanning. J Clin Endocrinol Metab. 1995;
 30. Gregory P. Sadler, Orlo H. Clak, Jon A.van Heerden DRF. Parathyroid glands. In: Principles of Surgery Thyroid and Parathyroid. 8th Editio. 1999. p. 1694–710.
 31. Grimelius L, Åkerström G, Bondeson L, Juhlin C, Johansson H, Ljunghall S, et al. The role of the pathologist in diagnosis and surgical decision making in hyperparathyroidism. World J Surg. 1991;
 32. Bayraktar M. Asemptomatik hiperparatiroidizmde cerrahi gerekli mi? Yeni Tıp Derg. 2000;17:6–7.
 33. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: A medical perspective. Surgical Clinics of North America. 2004.
 34. Coe FL, Parks JH, Asplin JR. The Pathogenesis and Treatment of Kidney Stones. N Engl J Med. 1992;
 35. Wills MR, McGowan GK. Plasma-chloride Levels in Hyperparathyroidism and Other Hypercalcaemic States. Br Med J. 1964;
 36. Jha S, Jayaraman M, Jha A, Jha R, Modi KD KJ. Primary Hyperparathyroidism: A changing scenario in India. ; 20: 80-3. Indian J EndocrinolMetab. 2016;20(80):3.
 37. Tanakol R, Alagöl MF, Yarman S TS. 2. Medikal-cerrahi endok-rinoloji mezuniyet sonrası eğitim kursu kitapçığı. In Abant; 2002. p. 47–68.
 38. Gregory P. Sadler, Orlo H. Clak, Jon A.van Heerden DRF. the Parathyroid glands. In: Thyroid and Parathyroid Principles of Surgery Chapter 36 ,. 8th Editio. 1999. p. 1694–710.
 39. Chan AK, Dun QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy: A case-control study. In: Annals of Surgery. 1995.
 40. Jansson S, Grimby G, Hagge I, Hedman I, Tisell LE. Muscle structure and function before and after surgery for primary hyperparathyroidism. Acta Chir - Eur J Surg. 1991;
 41. Joborn C, Joborn H, Rastad J, Åkerström G, Ljunghall S. Maximal isokinetic muscle strength in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery. Br J Surg. 1988;

42. Cansu GB AA. Primer hiperparatiroidizim. Osmangazi Tıp Derg. 2008;30(1):56–70.
43. Garner SC, Leight GS. Initial experience with intraoperative PTH determinations in the surgical management of 130 consecutive cases of primary hyperparathyroidism. Surgery. 1999;
44. Younes NA, Shafagoj Y, Khatib F, Ababneh M. Laboratory screening for hyperparathyroidism. Clinica Chimica Acta. 2005.
45. Younes NA, Al-Trawneh IS, Albesoul NM, Hamdan BR, Sroujeh AS. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. Saudi Med J. 2003;
46. Sackett WR, Barraclough B, Reeve TS, Delbridge LW. Worldwide trends in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. Arch Surg. 2002;
47. Lal G, Clark OH. Primary hyperparathyroidism: Controversies in surgical management. Trends in Endocrinology and Metabolism. 2003.
48. Nieciecki M, Cacko M, Królicki L. The role of ultrasound and nuclear medicine methods in the preoperative diagnostics of primary hyperparathyroidism. J Ultrason. 2015;
49. Lee VS, Wilkinson RH, Leight GS, Coogan AC, Coleman RE. Hyperparathyroidism in high-risk surgical patients: Evaluation with double-phase technetium-99m sestamibi imaging. Radiology. 1995;
50. Piciocchi S, Barone D, Gavelli G, Dubini A, Oboldi D, Matteuci F. Primary Hyperparathyroidism: Imaging to Pathology. J Clin Imaging Sci. 2012;
51. Mohebbati A, Shaha AR. Imaging techniques in parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism. Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg. 2012;
52. Gotway MB, Reddy GP, Webb WR, Morita ET, Clark OH, Higgins CB. Comparison between MR imaging and 99mTc MIBI scintigraphy in the evaluation of recurrent or persistent hyperparathyroidism. Radiology. 2001;
53. Picard D, D'Amour P, Carrier L, Chartrand R, Poisson R. Localization of abnormal parathyroid gland(s) using thallium-201/iodine-123 subtraction scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism. Clin Nucl Med. 1987;
54. Moghadam RN, Amlshahbaz AP, Namiranian N, Sobhan-Ardekani M, Emami-Meybodi M, Dehghan A, et al. Comparative diagnostic performance of ultrasonography and 99mTc-Sestamibi scintigraphy for parathyroid adenoma in primary hyperparathyroidism; Systematic review and meta-analysis. Asian Pacific

- Journal of Cancer Prevention. 2017.
55. Huber GF, Hüllner M, Schmid C, Brunner A, Sah B, Vetter D, et al. Benefit of ¹⁸F-fluorocholine PET imaging in parathyroid surgery. *European Radiology*. 2018.
 56. Miller DL. Endocrine angiography and venous sampling *Radiol Clin North Am*. 1993;31:1051–67.
 57. Ikuno M, Yamada T, Shinjo Y, Morimoto T, Kumano R, Yagihashi K, et al. Selective venous sampling supports localization of adenoma in primary hyperparathyroidism. *Acta Radiol Open*. 2018;
 58. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JEM, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporosis International*. 2017.
 59. Leere JS, Karmisholt J, Robaczyk M, Vestergaard P. Contemporary medical management of primary hyperparathyroidism: A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;
 60. Usman A, Konan A Sİ. Paratiroid Hastalıkları. In: Sayek İ (Ed), Temel Cerrahi. 3. Baskı. ANKARA: Güneş Kitabevi; 2004. p. 1631–48.
 61. Venkat R, Kouniavsky G, Tufano RP, Schneider EB, Dackiw APB, Zeiger MA. Long-term outcome in patients with primary hyperparathyroidism who underwent minimally invasive parathyroidectomy. *World J Surg*. 2012;
 62. Yeh MW, Wiseman JE, Chu SD, Ituarte PHG, Amy Liu IL, Young KL, et al. Population-level predictors of persistent hyperparathyroidism. In: *Surgery*. 2011.
 63. Ritter HE, Milas M. Bilateral parathyroid exploration for hyperparathyroidism. *Oper Tech Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2009;
 64. Worsey MJ, Carty SE, Watson CG. Success of unilateral neck exploration for sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 1993;
 65. Malmaeus J, Granberg PO, Halvorsen J, Akerstrom G, Johansson H. Parathyroid surgery in Scandinavia. *Acta Chir Scand*. 1988;
 66. Henry JF, Defechereux T, Gramatica L, De Boissezon C. Minimally invasive videoscopic parathyroidectomy by lateral approach. *Langenbeck's Arch Surg*. 1999;
 67. Miccoli P, Minuto MN, Cetani F, Ambrosini CE, Berti P. Familial parathyroid hyperplasia: Is there a place for minimally invasive surgery? Description of the first treated case. *J Endocrinol Invest*. 2005;
 68. Duren M, Yavuz N SZ ve ark. Transservikal Videoendoskopik Paratiroidektomi: İlk

- Deneyimimiz. *Ulus Cerrahi Derg.* 1999;15:57–60.
69. Norman J, Denham D, Thompson GB, Harness JK, Inabnet WB, Rosen IB. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy in the reoperative neck. *Surgery.* 1998;
 70. Veldman MW, Reading CC, Farrell MA, Mullan BP, Wermers RA, Grant CS, et al. Percutaneous parathyroid ethanol ablation in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Am J Roentgenol.* 2008;
 71. Andrioli M, Riganti F, Pacella CM, Valcavi R. Long-term effectiveness of ultrasound-guided laser ablation of hyperfunctioning parathyroid adenomas: Present and future perspectives. *American Journal of Roentgenology.* 2012.
 72. Mittendorf EA, Merlino JJ, McHenry CR. Post-parathyroidectomy hypocalcemia: Incidence, risk factors, and management. In: *American Surgeon.* 2004.
 73. Khan MI, Waguespack SG, Hu MI. Medical management of postsurgical hypoparathyroidism. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists.* 2011.
 74. Miccoli P, Terris DJ, Minuto MN, Seybt MW. Thyroid Surgery: Preventing and Managing Complications. *Thyroid Surgery: Preventing and Managing Complications.* 2012.
 75. Pradeep P V., 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.
 76. Malabu UH, Founda MA. Primary hyperparathyroidism in Saudi Arabia: a review of 46 cases. *Med J Malaysia.* 2007;
 77. Van't Hoff W, Gray JG. Value of 1-alpha-hydroxy vitamin D3 in treatment of primary hyperparathyroidism before parathyroidectomy. *Br Med J.* 1979;
 78. Paepegaey AC, Velayoudom FL, Housni S, Gauthé M, Groussin L. A Hungry Bone Syndrome Predicted by 18F-Fluorocholine PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2019;
 79. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: Pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2011.
 80. Pitt SC, Sippel RS, Chen H. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism, State of the Art Surgical Management. *Surgical Clinics of North America.* 2009.
 81. Clark OH DQ. Primary hiperparathyroidism.A surgicalprespective.: : *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1989;23:339–55.

82. Pellitteri PK. Evaluation of hypercalcemia in relation to hyperparathyroidism. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2010.
83. Lundgren E RJ. *Surgical Endocrinology*. 2001.
84. Karamanakos SN, Markou KB, Panagopoulos K, Karavias D, Vagianos CE, Scopa CD, et al. Complications and risk factors related to the extent of surgery in thyroidectomy. Results from 2,043 procedures. *Hormones*. 2010;
85. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, Mårtensson H, Reihner E, Wallin G, et al. Complications to thyroid surgery: Results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbeck's Arch Surg*. 2008;
86. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M, Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: A multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery*. 2003;
87. Bove A, Bongarzone G, Dragani G, Serafini F, Di Iorio A, Palone G, et al. Should female patients undergoing parathyroid-sparing total thyroidectomy receive routine prophylaxis for transient hypocalcemia? In: *American Surgeon*. 2004.
88. Arici C, Cheah WK, Ituarte PHG, Morita E, Lynch TC, Siperstein AE, et al. Can localization studies be used to direct focused parathyroid operations? *Surgery*. 2001;
89. Berczi C, Mezösi E, Galuska L, Varga J, Bajnok L, Lukács G, et al. Technetium-99m-sestamibi/pertechnetate subtraction scintigraphy vs ultrasonography for preoperative localization in primary hyperparathyroidism. *Eur Radiol*. 2002;
90. Vitetta GM, Neri P, Chiecchio A, Carriero A, Cirillo S, Mussetto AB, et al. Role of ultrasonography in the management of patients with primary hyperparathyroidism: Retrospective comparison with technetium-99m sestamibi scintigraphy. *J Ultrasound*. 2014;
91. Ollila DW, Caudle AS, Cance WG, Jin Kim H, Cusack JC, Swasey JE, et al. Successful minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism without using intraoperative parathyroid hormone assays. *Am J Surg*. 2006;
92. Shaheen F, Chowdry N, Gojwari T, Wani A, Khan S. Role of cervical ultrasonography in primary hyperparathyroidism. *Indian J Radiol Imaging*. 2008;
93. Locchi F, Tommasi M, Brandi ML, Tonelli F, Meldolesi U. A controversial problem: Is there a relationship between parathyroid hormone level and parathyroid size in primary hyperparathyroidism? *Int J Biol Markers*. 1997;
94. Cakal E, Cakir E, Dilli A, Colak N, Unsal I, Aslan MS, et al. Parathyroid adenoma

- screening efficacies of different imaging tools and factors affecting the success rates. *Clin Imaging*. 2012;
95. Palazzo FF SG. Minimally invasive Parathyroidectomy. *BMJ*. 2004;328:849–50.
 96. Mihai R, Barczynski M, Iacobone M, Sitges-Serra A. Surgical strategy for sporadic primary hyperparathyroidism an evidence-based approach to surgical strategy, patient selection, surgical access, and reoperations. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2009.
 97. Rudberg C, Akerström G, Palmér M, Ljunghall S, Adami HO, Johansson H, et al. Late results of operation for hyperparathyroidism in 441 patients. *Surgery*. 1986;
 98. Roth SI, Wang CA PJJ. The team approach to primary hyperparathyroidism. *Hum Pathol*. 1975;6:645–8.
 99. Snyder S, Goldstein, Prinz RA, Angelos P, Duh Q-Y, Nwariaku F. Unilateral cervical surgical exploration aided by intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with primary hyperparathyroidism and equivocal sestamibi scan results. *Arch Surg*. 2006;
 100. Casara D, Rubello D, Cauzzo C, Pelizzo MR. 99mTc-MIBI radio-guided minimally invasive parathyroidectomy: Experience with patients with normal thyroids and nodular goiters. *Thyroid*. 2002;
 101. Perrier ND, Ituarte PHG, Morita E, Hamill T, Gielow R, Duh QY, et al. Parathyroid surgery: Separating promise from reality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;
 102. Zamboni WA, Folse R. Adenoma weight: A predictor of transient hypocalcemia after parathyroidectomy. *Am J Surg*. 1986;
 103. Conn CA, Clark J, Bumpous J, Goldstein R, Fleming M, Flynn MB. Hypocalcemia after neck exploration for untreated primary hyperparathyroidism. *Am Surg*. 2006;
 104. Strickland PL, Recabaren J. Are preoperative serum calcium, parathyroid hormone, and adenoma weight predictive of postoperative hypocalcemia? *American Surgeon*. 2002.
 105. Steen S, Rabeler B, Fisher T, Arnold D. Predictive Factors for Early Postoperative Hypocalcemia After Surgery for Primary Hyperparathyroidism. *Baylor Univ Med Cent Proc*. 2009;
 106. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *British Journal of Surgery*. 2014.
 107. Kidwai SM, Parasher AK, Ho YW, Teng MS, Genden EM. Risk stratification for

- outpatient parathyroidectomy and predictors of postoperative complications. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg*. 2017;
108. Mezri S, Sayhi S, Ben chikha H, Ben M'hamed R, Akkari khemaies. Hungry bone syndrome after parathyroidectomy: Incidence and predictive factors. *Clin Case Reports Rev*. 2019;
 109. Sekhar S, Nayak UK, Suhasini D, Rahul B, Mehrotra R. Parathyroid Hormone as a Marker for Predicting the Severity of Hypocalcaemia Following Parathyroidectomy. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;
 110. Noordzij JP, Lee SL, Bernet VJ, Payne RJ, Cohen SM, McLeod IK, et al. Early Prediction of Hypocalcemia after Thyroidectomy using Parathyroid Hormone: An Analysis of Pooled Individual Patient Data from Nine Observational Studies. *J Am Coll Surg*. 2007;
 111. Schlottmann F, Arbulú ALC, Sadava EE, Mendez P, Pereyra L, Fernández Vila JM, et al. Algorithm for early discharge after total thyroidectomy using PTH to predict hypocalcemia: prospective study. *Langenbeck's Arch Surg*. 2015;
 112. Grodski S, Serpell J. Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcemia. In: *World Journal of Surgery*. 2008.
 113. Chapman DB, French CC, Leng X, Browne JD, Waltonen JD, Sullivan CA. Parathyroid hormone early percent change: An individualized approach to predict postthyroidectomy hypocalcemia. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg*. 2012;
 114. Sahli Z, Najafian A, Kahan S, Schneider EB, Zeiger MA, Mathur A. One-Hour Postoperative Parathyroid Hormone Levels Do Not Reliably Predict Hypocalcemia After Thyroidectomy. *World J Surg*. 2018;
 115. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, Santini S, Boscherini M, De Crea C, et al. Early prediction of postthyroidectomy hypocalcemia by one single iPTH measurement. *Surgery*. 2004;
 116. Jakubauskas M, Beiša V, Strupas K. Risk factors of developing the hungry bone syndrome after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Acta medica Litu*. 2018;
 117. Melo F, Bernardes A, Velez A, Campos de Melo C, de Oliveira FJ. Parathyroid hormone as a predictor of post-thyroidectomy hipocalcemia: A prospective evaluation of 100 patients. *Acta Med Port*. 2015;
 118. Vanderlei FAB, Vieira JGH, Hojaij FC, Cervantes O, Kunii IS, Ohe MN, et al.

Parathyroid hormone: an early predictor of symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2012;

