



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

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

**PRİMER HİPERPARATİROİDİZMDE⁺
LOKALİZASYON YÖNTEMLERİ VE TEDAVİ**

Dr. Burhan MAYİR

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı : Doç.Dr. Cumhur ARICI

“Tezimden Kaynakça Gösterilerek Faydalanılabilir

Antalya, 2005

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve tecrübelerinden çok şey öğrendiğim Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalının tüm öğretim üyelerine, tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Doç.Dr. Cumhur ARICI'ya, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm arkadaşlarıma ve bana her zaman destek olan aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.TARİHÇE	3
2.2. PARATİROİD BEZLERİNİN EMBRİYOLOJİSİ	5
2.3.PARATİROİD BEZLERİNİN ANATOMİSİ	6
2.4. FİZYOLOJİ	8
2.5.KALSİYUM METABOLİZMASI	9
2.6.PRİMER HİPERPARATİROİDİZM	10
2.6.1.Klinik	11
2.6.2.Primer Hiperparatiroidizmin Tanısı	12
2.6.3.Preoperatif Lokalizasyon Yöntemleri	15
2.6.3.1.Talyum 201 sintigrafisi	15
2.6.3.2.Tc 99m Sestamibi sintigrafisi	15
2.6.3.3.Ultrasonografi	15
2.6.3.4.Venöz örnekleme	16
2.6.4.Tedavi	17
2.6.4.1.Tek Taraflı Eksplorasyon	18
2.6.4.2.İki Taraflı Eksplorasyon	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4.BULGULAR	24
5.TARTIŞMA	30
SONUÇLAR	41
ÖZET	42
KAYNAKLAR	44

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ALP	Alkalen Fosfataz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
cAMP	Siklik adenzin monofosfat
HT	Hipertansiyon
İPTH	İntakt Parathormon
MEN	Multipl Endokrin Neoplazi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
P	Fosfor
pHPT	Primer hiperparatiroidi
PTH	Parathormon
QPTH	Quick parathormon
USG	Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Brown tümörlü bir hastaya ait direkt grafi	13
2.2. Brown tümörlü bir hastaya ait MRG görüntüsü	14
2.3. İki yöntemin avantajlarının karşılaştırılması	21
4.1. Yıllara göre ameliyat sayıları belirtilmektedir	26
4.2. Histopatolojik sonuçlar	27
4.3. Operasyon sonrası kalsiyum durumları	28
5.1. Tc-99m sestamibi ile paratiroid adenomunun görüntülenmesi	33
5.2. İntraoperatif parathormon ölçümü	37

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
2.1. Asemptomatik primer hiperparatiroidide cerrahi tedavi endikasyonları	17
2.2. İki taraflı eksplorasyon indikasyonları	20
4.1. Hastaların demografik özellikleri	24
4.2. Semptom ve bulgular	25
4.3. Görüntüleme yöntemlerinin sensitivite ve spesifitesi	26
4.4. QPTH uygulanan hastalarda sonuçlar	29
5.1. Farklı QPTH ölçüm ve değerlendirme kriterleri	38

1. GİRİŞ

Primer hiperparatiroidizm bir veya birden fazla paratiroid bezinin aşırı çalışmasıyla ortaya çıkan klinik tablodur. Poliklinik hastalarında hiperkalseminin en sık sebebidir. Yatan hastalarda ise malign hastalıklardan sonra ikinci sıradadır (1). Hastalık normal popülasyonda 50-100 / 100000 oranında görülmektedir. Bu oran postmenapozal kadınlarda daha da yüksektir (% 1-2) (2, 3).

Geçmişte pHPT hastalığının ileri evrelerinde, çeşitli kemik, böbrek ve GIS semptomlarıyla başvuran hastalarda saptanırken, son yıllarda kan Ca^{++} düzeylerinin rutin laboratuvar tetkiklerinde daha sık bakılması nedeniyle asemptomatik hastaların yakalanmasıyla hastalığa daha sık ve daha erken dönemde rastlanılmaktadır (4). Asemptomatik hastaların sıklığı kesin olarak bilinmemekle birlikte tüm pHPT olgularının % 50'sinin asemptomatik olduğu kabul edilmektedir (5, 6).

Günümüzde halen pHPT'in cerrahi tedavisinde - ilk ameliyat öncesinde - preoperatif görüntüleme yöntemlerinin yeri ve uygulanacak cerrahi yöntem konusunda ortak bir konsensus yoktur; bazı yazarlar preoperatif lokalizasyon çalışmaları kullanılarak daha az invaziv girişimler önerir iken (7, 8), diğerleri pHPT tanısı kesin ise preoperatif hiçbir lokalizasyon yöntemine gerek olmadığını, ameliyatın deneyimli cerrahlar tarafından yapıldığında - hiçbir görüntüleme yöntemi kullanılmadan - başarının % 95-96 olduğunu bildirmektedirler (9, 10). Bu yazarlar, görüntüleme yöntemlerini ancak persistan veya nüks hiperkalsemi olgularında önermektedirler (9,10).

Biz bu çalışmada Ocak 1995- Mayıs 2005 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Bilim Dalında pHPT

tanısıyla ameliyat edilen 95 hastanın klinik bulgularını, preoperatif lokalizasyon yöntemlerinin duyarlılığını, cerrahi tedavi sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirdik ve pHPT varlığında ameliyat öncesi yapılan lokalizasyon çalışmaları ile daha az invaziv girişimlerin uygulanabilirliğini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.TARİHÇE

Paratiroid bezlerinin tanımlanması ve hiperparatiroidizm'in modern tıp içindeki geçmişi oldukça yeni sayılabilir. Paratiroid bezleri ilk kez 1852 yılında bir İngiliz zoolog ve anatomist, Sir Richard Owen, tarafından Hindistan gergedanlarında tanımlanmıştır (11). Ancak paratiroid bezlerinin fizyolojik önemi bilinmediğinden Owen'ın yazısı çok ilgi çekmemiştir. Daha sonra 1880 yılında İsveç'li histolog İvar Sandström, paratiroid bezlerinin anatomisi ve histolojisi ile ilgili ayrıntılı tanımlamalar yapmıştır (12).

Klinik hiperparatiroidizme bağlı kemik hastalığını (osteitis fibrosa cystica-kemiğin kistik hastalığı) ise ilk kez 1891 yılında von Recklinghausen tanımlamıştır(13).

Askanazy, 1903 yılında osteomalazi ve iyileşmeyen kemik kırıkları hikayesi olan bir hastanın otopsisinde, tiroid bezi komşuluğunda 4-cm çapında paratiroid bezi saptamış ve hastalığın buna bağlı olabileceğini belirtmiştir(14).

İlk başarılı paratiroid cerrahisi Dr. Felix Mandle tarafından gerçekleştirilmiştir. Dr Mandle, 1925 yılında, 3-4 yıldır devam eden kas güçsüzlüğü, kemik ağrıları nedeni ile araştırılır iken düşme sonrası femur fraktürü gelişen Albert Gahne adlı Viyana'lı bir tren kondüktöründe hastalığın sebebinin paratiroid kaynaklı olabileceğini düşünmüş ve hastaya taze paratiroid ekstresi vermiştir. Hastanın durumunda düzelme olmaması üzerine bu kez hastaya trafik kazası nedeni ile ölen başka bir hastadan paratiroid bezi transplantasyonu yapmıştır. Hastanın durumunda yine düzelme olmayınca bu kez boyun eksplorasyonu yapmış ve bir adet

paratiroid adenomu eksize etmiştir (15). Ameliyat sonrası dönemde hastanın kemik ve kas ağrıları hızla düzelmiş, ancak 4-yıl sonra hastalık nüks etmiştir. Dr Mandle, hastaya re-eksplorasyon uygulamış ancak bu girişimden kısa süre sonra hasta ölmüştür (16).

Yine aynı yıl içerisinde Hanson, paratiroid bezlerinin ekstresini elde etmiş ve bunu hayvanlara enjekte ettiğinde kan Ca^{++} düzeyinde yükselme, fosfat düzeyinde düşme ve idrar ile Ca^{++} atılımında artma olduğunu saptamıştır (17).

Artmış kan Ca^{++} düzeyi ve paratiroid disfonksiyonu arasındaki ilişki ilk kez 1927 yılında hiperkalsemi ve yaygın kemik demineralizasyonu nedeni ile Massachusettts General Hospital'da araştırılan Charles Martell adında bir deniz kaptanında tanımlanmıştır. Hastanın ilk iki ameliyatında her iki taraftan birer adet normal paratiroid dokusu çıkarılmış, daha sonra dört başarısız ameliyat daha yapılmıştır. Hastalığı hakkında araştırma yapan ve paratiroid bezlerinin ektopik lokalizasyonu hakkında bilgi sahibi olan hastanın da zorlaması ile yedinci ameliyat da hastaya mediastinal eksplorasyon yapılmış ve mediastenden 3-cm çapında bir adenom çıkarılmıştır. Postoperatif dönemde hastada hipokalsemi gelişmiş ve kalsiyum replasmanı ile düzelmiştir.

Rosalyn Yalow'un 1977 yılında radioimmünassay tekniği ile plazmada PTH düzeyini ölçmesi hiperkalsemi varlığında pHPT tanısının konulabilmesine olanak sağlamıştır. Bu buluş Dr.Yalow'a Nobel Ödülü kazandırmıştır (18)

Paratiroid cerrahisinde 1930'lu yıllardan sonra bir çok gelişme olmuştur. Preoperatif laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler, ameliyat masasında hastanın pozisyonu, endotrakeal

entübasyon ve dren kullanımı ile bir çok öneriler ve değişiklikler olmuştur.

Tek taraflı boyun eksplorasyonunun 1980'li yıllarda gündeme gelmesi bilateral eksplorasyona kabul edilebilir bir alternatif geliştirmiştir(7).

Paratiroid cerrahisi ile ilgili en yeni gelişmeler ise intraoperatif PTH tayini ve gamma-prob kullanımı ile minimal invaziv cerrahinin gündeme gelmesidir. Minimal invaziv cerrahinin avantajları, daha kısa hastanede kalış süresi, düşük maliyet, daha hızlı iyileşme ve daha iyi kozmetik sonuçlardır.

2.2.PARATIROID BEZLERİNİN EMBRİYOLOJİSİ

Paratiroid bezleri endoderm kaynaklıdır. Alt paratiroid bezleri 3. yutak cebinden gelişir. Alt paratiroid bezlerinin embriyolojik gelişimi, yine 3. yutak cebinden kaynaklanan timusla beraberdir. Timusla beraber aşağıya doğru hareket eden alt paratiroid bezleri bu sebeple geniş bir dağılım alanına sahiptir. Farinksten göğüs boşluğuna kadar herhangi bir yerde yerleşebilir ancak bu embriyonel gelişimin özellikleri nedeni ile sıklıkla timus içerisinde yada anterior mediasten de ektopik olarak lokalize olabilirler. Üst paratiroid bezleri ise 4. yutak cebinden kaynaklanırlar. Embriyolojik gelişim sırasında parafoliküler C-hücreleri ile birlikte yukarıya doğru uzun bir yol izlerler. Bu seyir sırasında embriyonal dokudan bir kısmını yol boyunca kaybedebilirler. Bunun sonucunda bir tarafta ikiden fazla paratiroid bezi saptanabilir.

2.3.PARATİROİD BEZLERİNİN ANATOMİSİ

İnsanda genellikle ikisi tiroid bezi üst kutbunda, ikisi alt kutbunda yerleşik olmak üzere dört adet paratiroid bezi vardır. Fakat bez sayısı değişiklik gösterebilmektedir. İnsanların % 90-95'inde dört bez, % 2-5 dördten fazla bez ve % 3-6'sında ise dördten az paratiroid bezi bulunmaktadır. Ancak bazı yazarlar, 4'den daha az paratiroid bezi varlığında, bunun anatomik bir özellik değil, ektopik lokalize olan ve eksplorasyonda saptanamayan paratiroid bezlerine bağlı olduğunu belirtmektedirler.

Her bir paratiroid bezi ortalama 4x3x3 mm boyutlarında ve 30-50 mg ağırlığında, oval yapıdadır. Makroskopik olarak yağ dokusuna benzer, fakat daha koyu kahverengidir. Yaşla birlikte, paratiroid bezi içerisindeki yağ dokusu oranı artar.

Üst paratiroid bezleri alt bezlere göre daha sabit konumdadırlar. Genellikle krikoid kırırdağın alt sınırı hizasında tiroid bezinin arka yüzeyinde alt paratiroid bezleri ile kıyaslandığında daha medialde lokalizedirler. Üst paratiroid bezleri ektopik olarak trakea-ösefageal oluk içerisinde, retrofaringeal, retrotrakeal ve posterior mediastende lokalize olabilirler. Alt paratiroid bezleri embriyolojik gelişimlerinden dolayı üst paratiroid bezlerine göre daha sık ektopik yerleşme eğilimindedirler. Genellikle tiroid bezi alt ucunda yerleşirler. Daha az olarak tiroid alt kutbunun 1 cm kadar altı ve tiroitimik ligament içinde yerleşebilirler. Daha az olarak da timus içinde ve ön mediastende yerleşebilirler. Bezler n. larengeus rekürrensle yakın ilişki içindedirler. Üst bezler sinirin posterosuperiorunda, alt bezler ise sinirin anteriorunda yerleşmişlerdir. Bu sayede bezleri bulmada n. larengeus rekürrens yol gösterici olabilir.

Özellikle inmemiş alt paratiroid bezleri kafa tabanında, karotis bifurkasyonu ön tarafında yerleşmiş durumda bulunabilirler. Nadiren

(% 3-5) paratiroid bezleri tiroid kapsülünün altında intratiroidal yerleşimli olabilirler. Daha nadir olarak da karotis kılıfının içinde bulunabilirler.

Paratiroid bezlerinin adenom veya hiperplazi gelişimine bağlı olarak büyüdüğünde yerleri değişebilir. Büyümüş üst bezler sıklıkla geriye doğru giderek arkada n. larengeus rekürrens ve a. thyroidea inferiorun altına doğru ilerlerler. Bu şekilde ösafagus boyunca posterior-superior mediastinumda bulunabilirler. Büyümüş alt bezler ise timusla beraber ya da ayrı olarak anterior superior mediastinuma doğru genişler. Genellikle n. larengeus rekürrensin önünde kalırlar.

Paratiroid bezlerinin arteriyel kan akımı subklavian arterden kaynaklanan inferior tiroid arterdendir. Nadir olarak da özellikle üst paratiroid bezleri superior ve inferior tiroid arterlerinin anastomozuyla beslenirler. Venöz drenajları tiroid önyüzündeki venöz pleksusa olmaktadır. Lenfatik akım ise derin servikal lenf bezlerine ve paratrakeal lenf bezlerinedir.

Paratiroid bezlerinin parankimi esas hücreler ve oxifil hücreler olmak üzere iki tip hücreden oluşmuştur. Esas hücreler içinde salgı granülleri bulunur. Bu granüller aktif formda paratiroid hormonu içerirler. Esas hücreler paratiroid bezindeki hücrelerin çoğunluğunu oluştururlar. Oxifil hücrelerinin ise fonksiyonları bilinmemektedir. Esas hücreler arasında yerleşmişlerdir ve daha fazla mitokondriyel içeriğe sahiptirler. Paratiroid bezlerindeki oranları yaşla beraber artmaktadır.

2.4. FİZYOLOJİ

Parathormon 3500 mmol ağırlığında 84 aa.'den oluşan düz zincirli bir polipeptit hormondur. İlk olarak 115 aa' lik preproPTH şeklinde sentezlenir. Daha sonra PTH haline dönüştürülür. Plazma yarılanma ömrü 20–30 dk.'dır. Böbrek ve karaciğer kuppfer hücrelerinde aktif olan N-terminali ve inaktif olan C-terminaline metabolize edilir. N-terminali molekülün tüm biyolojik aktivitesinin taşıyır. Klinik kullanımda PTH düzeyini ölçmek için N ve C terminallerine göre ölçüm yapan farklı yöntemler vardır. N-terminal ölçümü sensitivitesi daha yüksek olduğu için daha yaygın kullanılır.

Parathormon sentez ve salınımı Ca^{++} düzeyine bağlı bir hormondur. Sentez ve salınım Ca^{++} düzeyinin artmasıyla (-) feed back yoluyla inhibe olur. Potasyum, Lityum, histamin, kortizol, Growth hormon, kalsitonin salınımı arttırırken, D vit, vinblastin ve kolşisin gibi bazı ilaçlar da salınımı azaltırlar. Etkisini adenilatsiklaz yoluyla esas hücrelerdeki cAMP yapımını arttırarak gösterir. Net etkisi serum Ca^{++} düzeyini arttırmak ve P düzeyini azaltmak yönündedir. Bunu kemik, böbrek ve barsakları etkileyerek gösterir.

Kemik üzerine etki

Osteoklastik aktiviteyi arttırır. Mineralize kemiğin osteoklastik rezorbsiyonu sonucu açığa çıkan Ca^{++} ve P hücre dışı sıvıya geçer. Osteoblastik aktiviteyi ise başlangıçta azaltırken uzun süreli etki sonucu sekonder osteoblast aktivasyonuna yol açar. Bu iki etkinin net sonucu, kemik rezorbsiyonun depolanmadan daha fazla olması yönündedir. Kemikte, extrasellüler sıvının içerdiği total Ca^{++} miktarına göre yaklaşık 1000 kat daha fazla Ca^{++} bulunmaktadır. Böylece parathormon sıvılardaki

Ca^{++} konsantrasyonunu çok yükselttiği zaman bile bunun kemiklerde ani bir değişikliğe yol açması beklenmez. Ancak parathormon uzun süre yüksek oranda salgılanırsa, tüm kemiklerde rezorbsiyon sonucu çok nükleuslu osteoklastlarla dolu geniş kaviteler oluşur.

Böbrek üzerine etki

Normalde Ca^{++} un büyük bölümü proksimal tübüllerden reabsorbe olur. Az bir miktarı ise distal tubuluslardan reabsorbe olur. PTH distal tubuluslardaki Ca^{++} reabsorbsiyonunu artırır. Fosfat'ın proksimal tubuluslardan reabsorbsiyonunu ise inhibe eder. 1α hidroksilazı stimüle ederek 25 (OH) Vit D₃ ün 1.25 (OH)₂ Vit D₃ (aktif D vitamini) haline dönüşmesini sağlar. Proksimal tubuluslardan Na^+ , K^+ ve HCO_3^- ün reabsorbsiyonunu inhibe eder, Mg^{++} ve H^+ reabsorbsiyonunu artırır. Ürik asitin atılımını ise azaltır.

Barsak üzerine etkisi

Barsaklar üzerine direkt etkisi yoktur. Böbrekte, 1α hidroksilaz stimülasyonu ile aktif D vitamini oluşumunu artırarak barsaktan Ca^{++} ve P emilimini artırır.

2.5. KALSİYUM METABOLİZMASI

Kalsiyum kas kasılması, sinir iletimi, enzim regülasyonu ve hormon salgısı gibi çok sayıda intrasellüler ve extrasellüler olayda önemli etkileri olan bir vücut bileşenidir. Kemikteki ana maddedir. Pıhtılaşma olayındaki bir çok basamakta enzim aktivasyonunda ve kompleks oluşumunda önemli bir kofaktördür. Kalp kası dahil olmak üzere tüm kaslarda eksitasyon-kontraksiyon olayı Ca^{++} a bağlıdır.

Diyet ile, günlük ortalama 800-1000 mg Ca^{++} alınır. İntestinal kanaldan absorpsiyonu iyi değildir. Emilimi D vit tarafından arttırılır. Alınan Ca^{++} un 5/6' sı barsaktan atılırken 1/6'sı idrarla atılır. Büyük bölümü proksimal tubulus ve Henlenin çıkan kolundan reabsorbe olurken az bir oranda distal tubuluslardan kan Ca^{++} konsantrasyonuna göre seçici olarak reabsorbe olur. Vücut Ca^{++} unun % 99'u kemiklerdedir. % 1'i ise serbest halde extrasellüler sıvıya geçebilir.

Kalsiyumun normal değeri 8,8-10,4 mg/dl arasında değişir ve bunun %50 si iyonize durumda, % 40'ı başta albümin olmak üzere plazma proteinlerine bağlı, % 10'u da non-iyonize durumdadır. Kan iyonize Ca^{++} oranı pH değişikliklerinden direkt olarak etkilenir. Sadece iyonize kalsiyum fizyolojik olarak etkilidir ve PTH sekresyonunun ana düzenleyicisidir.

2.6.PRİMER HİPERPARATİROİDİZM

Primer hiperparatiroidizm tanısı tekrarlanan ölçümlerde hiperkalsemiyle birlikte PTH düzeyinin normal yada yüksek bulunmasıyla konulur. Hiperparatiroidizm saptanma sıklığı son 20-30 yıl içerisinde oldukça artmıştır. Biyokimyasal testlerin yaygın olarak kullanılmadığı 1970'li yıllarda hastalık 7-8/100000 oranında saptanırken, 1970'li yıllardan sonra rutin kalsiyum tayinlerinin yapılmasıyla hastalığın saptanma oranı dramatik olarak artma göstermiş ve yıllık 50/100000'ye kadar çıkmıştır (3).

Hastalık özellikle kadınlarda ve postmenopozal dönemde daha sık görülür. Kadın erkek oranı yaklaşık olarak 4/1'dir. (19,20)

2.6.1.Klinik

Hiperkalsemi varlığında hastalar hiperkalseminin derecesine bağlı olarak farklı klinik semptomlar ile başvururlar. Hafif hiperkalsemi genellikle asemptomatik iken özellikle kan kalsiyum düzeyinin 14 mg/dl üzerinde olduğu ciddi hiperkalsemiler yaşamı tehdit eder.

Hiperkalseminin tanımı normal serum kalsiyum düzeylerine göre yapılır. Birçok laboratuvar da bu değer 8,5-10,5 mg/dl'dir. Serum total yada iyonize kalsiyum düzeyini birçok faktör etkileyebilir. Sıklıkla serum albümin düzeyindeki değişiklikler iyonize kalsiyum düzeyini etkilemeden serum total kalsiyum düzeylerinde yükselme yada düşmelere neden olur. Serum albümin düzeyinin 4 gr/dl'nin altına düşmesi durumunda albümin düzeyindeki her 1 gr/dl düşme serum total kalsiyum düzeyinde 0,8 mg/dl düşmeye neden olur. Dehidratasyon hemokonsantrasyona yol açarak total serum kalsiyumunda yükselmeye yol açabilir. Asidemi, total serum kalsiyum düzeyini etkilemeden kalsiyumun albümine bağlanmasını azaltarak serum iyonize kalsiyum düzeyini arttırır.

Hiperkalsemi birçok farklı klinik semptoma sebep olabilir. Hastalığın seyri sırasında basit konsantrasyon bozukluğundan depresyon, konfüzyon ve deliriuma kadar değişen nörolojik semptomlar ortaya çıkabilir. Hiperkalsemi şiddetli ise çok belirgin kas zayıflığı olabilir. Hastaların birçoğunda konstipasyon görülür ve yine hastalığın şiddetiyle bağlantılı olarak iştahsızlık, bulantı ve kusma gelişebilir. Özellikle pHPT olgularında pankreatit ve peptik ülser hastalığı gelişebilir.

Kanda artmış kalsiyum yükünü azaltmak için böbrek klirensinin artması nedeniyle sıklıkla susuzluk ve sık idrara çıkma şikayetleri gelişir. Geçmişte hastaların % 50-60'ında böbrek taşı veya nefrokalsinozis saptanırken günümüzde hastalığın daha erken ve asemptomatik dönemde tanı almasıyla bu oran % 20-25'lere düşmüştür.

Hiperkalseminin kardiyak etkileri kısalmış Q-T aralığı, bradikardi, 1. derece A-V blok ve diğer kardiyak aritmiler şeklinde olabilir.

Kronik hiperkalsemi osteopeni, osteoporoz, yaygın kemik kistleri ve spontan kemik fraktürleri ile ortaya çıkabilir. Hastaların birçoğu kan kalsiyum düzeyi 12 mg/dl seviyesinin üzerine çıkana kadar asemptomatik kalırlar.

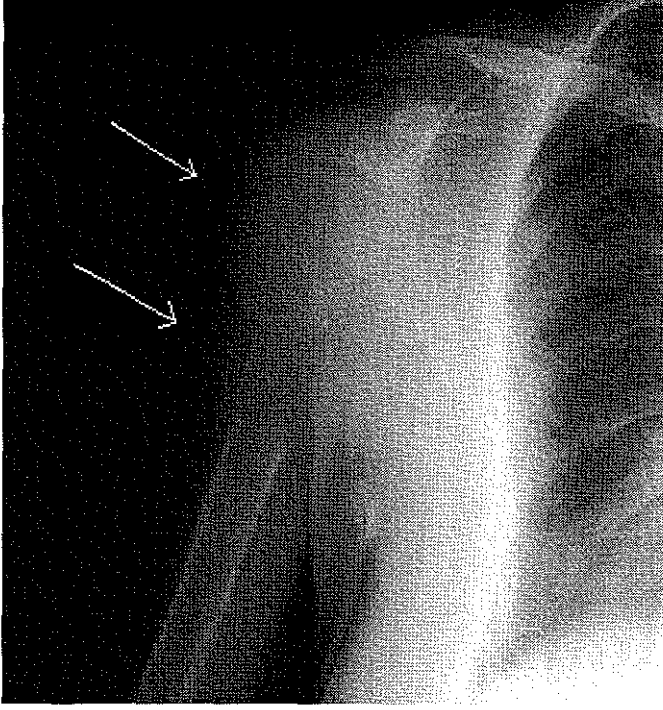
2.6.2.Primer Hiperparatiroidizmin Tanısı

Primer hiperparatiroidizm polikliniğe başvuran hastalarda hiperkalseminin en sık sebebidir. Hastalık erkeklerde 1/1000, kadınlarda 2-3/1000 sıklıkla görülmektedir. Hastalık tüm yaşlarda saptanabilmesine karşın, en sık postmenopozal kadınlarda ve 6. dekatta rastlanılır.

Primer hiperparatiroidiye, uygun olmayan veya aşırı miktarda PTH salgılanması sebep olur. Olguların % 85-90'ında hastalığın sebebi soliter bir paratiroid adenomu iken % 10-15 olguda dört bezde hiperplazi hastalığa sebep olmaktadır. Paratiroid kanseri hastaların % 1'inden daha azında görülür. Paratiroid kanserinin histolojik tanısı oldukça zordur ve genellikle lokal doku veya vasküler invazyon veya metastaz varlığında konulur. Tek bir adenom varlığı genellikle sporadik hastalığı gösterirken dört bezde tutan multiglandüler hiperplazi familyal bir hastalığı akla getirmelidir. Bu da sıklıkla MEN 1 ve MEN 2A'da saptanır. Primer hiperparatiroidizm tanısı alan hastaların birçoğu asemptomatiktirler ve kan kalsiyum düzeyleri 10-11 mg/dl düzeylerindedir. Hastaların birçoğunda tanı sırasında osteopeni vardır ki genellikle bunun sebebi pHPT'den ziyade hastanın yaşı ve menapozdur. Daha uzun ve daha ciddi hiperkalsemi varlığında distal faringeal subperiostal kemik rezorpsiyonu, distal klaviküler rezorbsiyon, kafatasında "tuz biber görünümü", kemik

kistleri ve uzun kemiklerde Brown tümör veya özellikle radiusun orta ve distal 1/3'ünde osteoporoz ile karakterize osteitis fibrosis sistika ortaya çıkabilir. Primer hiperparatiroidizm varlığında kemik kırığı riski artmıştır (Şekil 2.1, Şekil 2.2.) (21).

Şekil 2.1. Brown tümörlü bir hastaya ait direkt grafi



Hiperkalseminin böbrek üzerine etkileri nefrokalsinozis, nefrolitiazis veya kronik hiperkalsiüriye bağlı böbrek yetmezliğidir. Primer hiperparatiroidili hastaların yaklaşık % 20'sinde böbrek tutulumu vardır.

Primer hiperparatiroidizm'in tanımlanmış diğer etkileri olan gut veya pseudogut, kronik hastalığa bağlı anemi, gözlerde bant keratopati, lamina densa rezorbsiyonuna bağlı diş kaybı günümüzde artık çok nadiren görülmektedir. Yine hastalar akut pHPT (paratiroid krizi) ile acil servislere başvurabilirler.

2.2. Brown tümörlü bir hastaya ait MRG görüntüsü



Primer hiperparatiroidizm tanısı tekrarlanan ölçümlerde hiperkalsemiyle birlikte PTH düzeyinin normal yada yüksek bulunmasıyla konulur. Primer hiperparatiroidizm hastalarında serum P düzeyleri genellikle normalin altındadır. Hiperkalsemi varlığında serum fosfat düzeyinin yüksek bulunması durumunda intestinal hiperabsorbsiyon veya D vitamini fazlalığı açısından hasta araştırılmalıdır. Serum ALP düzeyleri normal olabilir veya artmıştır. Artmış ALP düzeyinin sebebi osteoblastların kronik olarak PTH ile uyarılmasıdır. Familial hipokalsiürik hiperkalsemi ile ayırıcı tanısı yapılabilmesi için mutlaka 24 saatlik idrar Ca^{++} düzeyi ölçülmelidir.

2.6.3.Preoperatif Lokalizasyon Yöntemleri

2.6.3.1.Talyum 201 sintigrafisi (Tl 201)

Tl 201 /Tc 99m perteknetat subtraction sintigrafisi ilk kez 1983 yılında tanımlanmıştır(22). Tl 201 tiroid ve paratiroidde tutulurken, Tc 99m perteknetat tiroidde tutulur. İki görüntü substrakte edilerek paratiroid adenomu görüntülenir. Bazı literatürlerde % 85-95'e varan sensitivite değerleri bildirilir iken bazı yazarlar bu yöntem için oldukça düşük sensitivite değerleri bildirmişlerdir. Multiglandüler hiperplazi varlığında yöntemin sensitivitesi düşüktür. Bu yöntem ile ağırlığı 500 mg'dan büyük bezler genellikle saptanırken, 300 mg'dan küçük bezleri saptamak zordur. Tiroid nodülleri, sarkoidoz, tiroid kanserleri ve lenfomada yanlış pozitif tutulum olabilir.

2.6.3.2.Tc 99m Sestamibi (MIBI) sintigrafisi

Tc 99m Sestamibi, tiroid ve paratiroid dokusunda farklı biyokinetikler gösterir. Bu açıdan geç görüntüleme uygulanmalıdır. Tutulumdaki farklılık hücredeki mitokondri sayısı ile açıklanır. Adenomlarda mitokondri sayısı fazladır. Ayrıca MIBI sitoplazma ve mitokondrilerde sekestre edilir. MIBI daha uygun radyasyon dozimetrisi, fiziksel karakteristikleri ve daha uygun sensitivitesi ile Tl 201'e göre daha duyarlı bir yöntemdir. Paralel-hole veya SPECT görüntüleme ile daha iyi anatomik lokalizasyon sağlar ve ektopik adenomlar görüntülenebilir (23).

2.6.3.3. Ultrasonografi

Paratiroid bezlerinin lokalizasyonunda ilk kullanılan yöntemdir ve 1970'lerin ortalarından beri yaygın olarak kullanılmaktadır. Emniyetli, kolay ve ucuz bir yöntemdir. Ultrasonografinin en önemli dezavantajı

operatöre oldukça bağımlı olması ve standardize etmekteki güçlüklerdir.

Ultrasonografinin sensitivitesi ve spesifitesi için geniş variabilite bildirilmiştir (%30-90 sensitivite, %40-100 spesifite)(1,24). Ultrasonografinin majör kısıtlamalarından birisi mediasteninin görüntülenmesidir. Bu sebepten dolayı endoskopik transözafageal USG yaklaşımları geliştirilmiştir. Ancak günümüzde rutin uygulamada kullanılmamaktadır (25).

Ultrasonografi tiroid bezi arkasında veya inferior yerleşimli adenomların saptanmasında oldukça sensitiftir. Ancak retroösafageal, retrotrakeal yerleşen veya boyunda derinde yerleşmiş adenomları aradaki kemik veya havadan dolayı USG ile saptamak zordur. Boyundaki diğer bazı yapılar (kaslar, damarlar, büyümüş lenf nodları, özafagus) paratiroid adenomunu taklit edebilir. Renkli veya power doppler USG ile paratiroid bezinin vaskülaritesinin değerlendirilmesi ayırıcı tanıda yardımcı olur. Temel görüş hiperparatiroidi hastalarında paratiroid sintigrafisi ve USG'nin eş zamanlı ve rutin olarak uygulanmasıdır (26).

2.6.3.4. Venöz örnekleme

Güç bir yöntem olan venöz örnekleme, boyun ve mediasteninin çeşitli kademelerindeki venöz drenajdan kan örneği alarak PTH düzeylerini ölçmek esasına dayanır. En yüksek PTH içeren örnek adenomun yerini gösterecektir. İlk kez 1969'da tanımlanmıştır. Son 2 dekada geliştirilmiş ve %70-80 sensitivite oranlarına çıkmıştır. Özellikle görüntüleme metodları ile tanımlanamayan, ilk operasyon için başarısız sonuçlar alınan veya boyunda daha önceden eksplorasyon geçirmiş olgularda venöz örnekleme uygulanabilir.

2.6.4.Primer Hiperparatiroidizm Tedavisi

Semptomatik pHPT'nin tedavisi cerrahidir. Asemtomatik pHPT varlığında cerrahi endikasyonlar çizelge 2.1'de verilmiştir.

Çizelge 2.1.Asemtomatik pHPT'de cerrahi tedavi endikasyonları(27)

Serum kalsiyum düzeyinin normalin 1 mg/dl'nin üzerinde olması
24 st lik idrar kalsiyum atılımının 400 mg/dl'nin üzerinde olması
Kreatinin klirens düzeyinde aynı yaş grubundaki normal insanlarla kıyaslandığında % 30'dan fazla azalma olması
Lomber vertebra, kalça veya distal radius kemik dansitometri ölçümlerinin (Z skoru) aynı yaş grubuyla kıyaslandığında 2,5 SD'nin altında olması
Hastanın < 50 yaş olması

Primer hiperparatiroidinin cerrahi tedavisinde amaç, sadece kan kalsiyum düzeyini normale düşürmek değil, girişimin morbidite, 0-mortalite, düşük rekürrens oranları ve düşük maliyet ile yapılabilmesidir.

Paratiroid eksplorasyonu ile ilgili 1925 yılında Felix Mendel'in ilk yayınından itibaren paratiroid cerrahisinde oldukça etkileyici ilerlemeler olmasına rağmen hala uygulanacak teknik ile ilgili bir konsensus oluşmamıştır. Birçok yazar konvansiyonel rutin bilateral servikal eksplorasyondan tek taraflı eksplorasyon veya minimal invaziv girişimlere ve aksilladan endoskopik tekniklere kadar farklı yöntemlerin başarılarını dökümente etmişlerdir(28,29,30). Literatürdeki ortak kanı paratiroid cerrahisinde uygulanacak ideal tekniğin konvansiyonel bilateral eksplorasyon kadar başarılı olması ($\geq 95\%$) gerekliliğidir. Son yıllarda paratiroid bezlerinin cerrahi tedavisinde daha az invaziv tekniklere

giderek artan bir ilgi mevcuttur. Cerrahi teknikten bağımsız olarak başarılı bir paratiroid cerrahisinin filozofisini anlamak çok önemlidir. Hangi teknik kullanılırsa kullanılsın amaç minimal morbidite ile uzun dönemde hastanın normokalsemik kalmasını sağlamaktır.

Paratiroid cerrahisi sırasında karşılaşılabilecek sürprizleri minime indirmek için iyi bir ameliyat öncesi hazırlık, uygun hasta seçimi ve beklenmeyen bulgulara hazırlıklı olmak gerekir. Uygulanan yöntemden bağımsız olarak paratiroid cerrahisi çok dikkatli bir disseksiyonu gerektirir. Paratiroid dokusu ile yağ dokusu arasındaki ayırım renk farklılığı ile yapıldığından dolayı ameliyat sırasında kanama minimum olmalıdır. İster tek taraflı ister bilateral eksplorasyon yapılsın laringeal rekürren sinir eksplore edilmelidir. Hiperplastik paratiroid dokusunun dikkatli disseksiyonu tümör dokusunun parçalanmasını ve potansiyel dökülmeyi engelleyecektir.

Ameliyat sırasında normal paratiroid dokusunun devaskülarizasyonundan kaçınılması postoperatif dönemde hipokalsemi gelişmesini engeller. Sağlıklı paratiroid bezlerinin absorbe olmayan sütür materyalleri veya kliplerle işaretlenmesi ikinci bir cerrahi girişim sırasındaki disseksiyonu kolaylaştıracaktır.

2.6.4.1. Tek Taraflı Eksplorasyon

Günümüzde hastalar daha önceki jenerasyonlarla kıyaslandığında hastalıkları ve tedavi opsiyonları ile ilgili olarak daha fazla bilgiye sahiptirler. Tek taraflı eksplorasyon amacıyla uygulanan daha küçük bir insizyonun daha iyi kozmetik vermesi ve daha az ağrıya sebep olması hastaların böyle bir talepte bulunmalarına sebep olmaktadır. Tek taraflı eksplorasyonun ayaktan gününbirlik yapılabilmesi bu tekniği daha cazip hale getirmiştir. Teorik olarak tek taraflı eksplorasyon rekürren laringeal sinir yaralanma riskini % 50 azaltmakta ve postoperatif hipokalsemi

gelişme riskini tamamen ortadan kaldırmaktadır. Tek taraflı yaklaşımın diğer bir avantajıda ameliyat süresinin kısalmasıdır. Primer hiperparatiroidi tanısıyla opere edilen 110 hastada tek taraflı eksplorasyonun ameliyat süresini ortalama 79 dk. kısalttığı gösterilmiştir (bilateral 184 dk.- unilateral 105 dk.) (28).

Tek taraflı yaklaşım ile ilgili en önemli soru tekniğin başarısının iki taraflı eksplorasyondan düşük olup olmadığıdır. Literatürde tek taraflı ve iki taraflı yaklaşımın karşılaştırıldığı randomize ve kontrollü sadece bir çalışma vardır ve yazarlar iki grubun cerrahi sonuçlarının birbirinden farklı olmadığını belirtmişlerdir(29).

Tek taraflı paratiroid cerrahisinin başarısı için uygun hasta seçimi çok önemlidir; sadece tek adenom şüphesi olan hastalar bu tür bir cerrahi girişim adayı olmalıdırlar. Ek olarak ameliyat öncesi görüntüleme yöntemleriyle uniglandüler hastalık saptanan hastalara tek taraflı eksplorasyon önerilmelidir. Ameliyat öncesi görüntüleme yöntemleriyle tam lokalizasyon yapılamayan veya multiglandüler hastalık şüphesi olan (örneğin MEN1 ve MEN 2a) hastalara bu tür bir girişim önerilmemelidir.

Tek taraflı paratiroid eksplorasyonu tamamen ameliyat öncesi görüntüleme yöntemlerine dayanılarak yapılır. Ameliyat sırasında intraoperatif PTH ölçümü ameliyatın başarısı hakkında cerraha bir güven verir.

2.6.4.2.İki Taraflı Eksplorasyon

İki taraflı eksplorasyon teknik olarak en zor yaklaşımdır ve teorik olarak pHPT cerrahisinde uygulanan teknikler içinde morbiditenin en yüksek olduğu ameliyat yöntemidir. Ancak bazı durumlarda rutin iki taraflı eksplorasyon şarttır. Bu durumlar çizelge 2.2’de gösterilmektedir

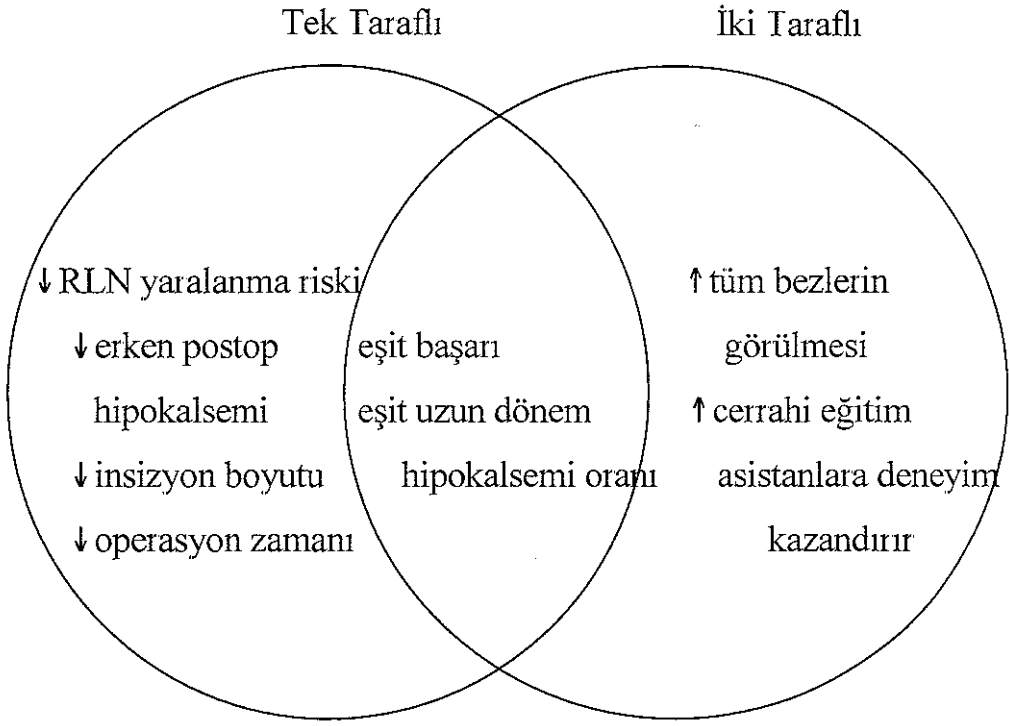
Çizelge 2.2. İki taraflı eksplorasyon endikasyonları

Kesin	Rölatif
MEN sendromları	Nüks cerrahisi
Ailevi hiperparatiroidizm	Ameliyat öncesi tam
Sekonder hiperparatiroidizm	lokalizasyon yapılamaması
Tersiyer hiperparatiroidizm	

Tek taraflı eksplorasyon yapılan ancak ameliyat sırasında tek adenom varlığından emin olunamayan hastalarda mutlaka iki taraflı eksplorasyona geçilmelidir. İki taraflı eksplorasyonun en önemli avantajlarından bir tanesi bu teknikte ameliyat öncesi görüntüleme yöntemlerine mutlak ihtiyaç duyulmadığı için maliyetinin düşük olmasıdır. Multiglandüler hastalık varlığında USG ve sintigrafinin sensitivitelerinin çok düşük olduğu dikkate alınırsa iki taraflı eksplorasyonun bu hastalarda başarı şansını artırması kaçınılmazdır. Birden fazla adenom varlığında adenomlardan büyük olan ve mitokondri içeriği fazla olan bez sintigrafide verilen radyoaktif maddeyi tek başına tutacağı için bu hastalar yanlışlıkla tek adenom gibi değerlendirilebilir.

Rutin iki taraflı servikal eksplorasyon güvenilir ve etkili bir ameliyattır. Yine cerrahın tecrübesinin artmasıyla birlikte bu teknik minimal morbiditeyle uygulanabilir. Teorik olarak tek taraflı eksplorasyon ile karşılaştırıldığında bu hastalarda rekürren laringeal sinir yaralanma riski iki kat fazla olsa da birçok çalışmada sinir yaralanması açısından iki teknik arasında fark bulunamamıştır(30,31).

Şekil 2.3.İki yöntemin avantajlarının karşılaştırılması



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1995 – Mayıs 2005 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde hiperparatiroidizm tanısı ile ameliyat edilen 105 hastanın hastane kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların 95'i (% 90,1) primer, 9'u (%8,7) sekonder, biri ise (%1) tersiyer hiperparatiroidizm tanısı almıştı. Biz çalışmamıza sadece primer hiperparatiroidizimli olguları dahil ettik.

Primer hiperparatiroidi tanısı preop iki kez üst-üste ölçülen kan Ca^{++} ve PTH düzeyleriyle doğrulandı. Ek olarak hastaların tamamına ameliyat öncesinde 24 saatlik idrar Ca^{++} düzeyi, kan Alkalen Fosfataz, BUN, kreatinin ve P düzeyi ölçümleri yapıldı. Hastalara preop lokalizasyon amacıyla USG, sintigrafi (Thallium-Technetium substraksiyon sintigrafisi ve dual faz Technetium-99m-sestamibi) ve daha az sıklıkla BT, MRG ve venöz sampling kullanıldı. On iki hastada perop QPTH tayini yapıldı.

Primer hiperparatiroidizmin cerrahi tedavisinde kliniğimizde ortak bir konsensus olmamasına karşın, en sık tercih edilen iki yöntem; bilateral servikal eksplorasyon ile bulunabilen paratiroid bezlerinin görülmesi ve adenom eksizyonu ile birlikte normal görünümdeki paratiroid bezlerinden sadece bir tanesine biyopsi yapılması veya preoperatif görüntüleme yöntemleri ile adenomun lokalize edilebildiği olgularda tek taraflı servikal eksplorasyon ve adenom eksizyonu ile birlikte yine o taraftaki normal görünümdeki paratiroid bezinin görülmesidir.

Preop lokalizasyon yöntemleriyle büyümüş olarak değerlendirilen paratiroid bezi operasyon sırasında da saptanmışsa bu doğru pozitiflik, lokalizasyon yöntemleriyle saptanarak operasyonda saptanmaması yanlış

pozitiflik, lokalizasyon yöntemleriyle saptanmayarak operasyonda da saptanmaması doğru negatiflik, lokalizasyon yöntemleriyle saptanmadan operasyonda saptanması ise yanlış negatiflik olarak değerlendirildi. Sensitivite doğru pozitiflik sayısının doğru pozitiflik ile yanlış negatiflik toplamına oranı olarak hesaplandı. Spesifite ise doğru negatiflik oranının doğru negatiflik ile yanlış pozitiflik toplamına oranı olarak hesaplandı. Görüntüleme yöntemlerinin ve ameliyatın başarısı, postoperatif dönemde kan Ca^{++} düzeyinin normale düşmesi ile değerlendirildi.

giderek artan bir ilgi mevcuttur. Cerrahi teknikten bağımsız olarak başarılı bir paratiroid cerrahisinin filozofisini anlamak çok önemlidir. Hangi teknik kullanılırsa kullanılsın amaç minimal morbidite ile uzun dönemde hastanın normokalsemik kalmasını sağlamaktır.

Paratiroid cerrahisi sırasında karşılaşılabilecek sürprizleri minime indirmek için iyi bir ameliyat öncesi hazırlık, uygun hasta seçimi ve beklenmeyen bulgulara hazırlıklı olmak gerekir. Uygulanan yöntemden bağımsız olarak paratiroid cerrahisi çok dikkatli bir disseksiyonu gerektirir. Paratiroid dokusu ile yağ dokusu arasındaki ayrım renk farklılığı ile yapıldığından dolayı ameliyat sırasında kanama minimum olmalıdır. İster tek taraflı ister bilateral eksplorasyon yapılsın laringeal rekürren sinir eksplore edilmelidir. Hiperplastik paratiroid dokusunun dikkatli disseksiyonu tümör dokusunun parçalanmasını ve potansiyel dökülmeyi engelleyecektir.

Ameliyat sırasında normal paratiroid dokusunun devaskülarizasyonundan kaçınılması postoperatif dönemde hipokalsemi gelişmesini engeller. Sağlıklı paratiroid bezlerinin absorbe olmayan sütür materyalleri veya kliplerle işaretlenmesi ikinci bir cerrahi girişim sırasındaki disseksiyonu kolaylaştıracaktır.

2.6.4.1. Tek Taraflı Eksplorasyon

Günümüzde hastalar daha önceki jenerasyonlarla kıyaslandığında hastalıkları ve tedavi opsiyonları ile ilgili olarak daha fazla bilgiye sahiptirler. Tek taraflı eksplorasyon amacıyla uygulanan daha küçük bir insizyonun daha iyi kozmetik vermesi ve daha az ağrıya sebep olması hastaların böyle bir talepte bulunmalarına sebep olmaktadır. Tek taraflı eksplorasyonun ayaktan gününbirlik yapılabilmesi bu tekniği daha cazip hale getirmiştir. Teorik olarak tek taraflı eksplorasyon rekürren laringeal sinir yaralanma riskini % 50 azaltmakta ve postoperatif hipokalsemi

gelişme riskini tamamen ortadan kaldırmaktadır. Tek taraflı yaklaşımın diğer bir avantajıda ameliyat süresinin kısılmasıdır. Primer hiperparatiroidi tanısıyla opere edilen 110 hastada tek taraflı eksplorasyonun ameliyat süresini ortalama 79 dk. kısalttığı gösterilmiştir (bilateral 184 dk.- unilateral 105 dk.) (28).

Tek taraflı yaklaşım ile ilgili en önemli soru tekniğin başarısının iki taraflı eksplorasyondan düşük olup olmadığıdır. Literatürde tek taraflı ve iki taraflı yaklaşımın karşılaştırıldığı randomize ve kontrollü sadece bir çalışma vardır ve yazarlar iki grubun cerrahi sonuçlarının birbirinden farklı olmadığını belirtmişlerdir(29).

Tek taraflı paratiroid cerrahisinin başarısı için uygun hasta seçimi çok önemlidir; sadece tek adenom şüphesi olan hastalar bu tür bir cerrahi girişim adayı olmalıdırlar. Ek olarak ameliyat öncesi görüntüleme yöntemleriyle uniglandüler hastalık saptanan hastalara tek taraflı eksplorasyon önerilmelidir. Ameliyat öncesi görüntüleme yöntemleriyle tam lokalizasyon yapılamayan veya multiglandüler hastalık şüphesi olan (örneğin MEN1 ve MEN 2a) hastalara bu tür bir girişim önerilmemelidir.

Tek taraflı paratiroid eksplorasyonu tamamen ameliyat öncesi görüntüleme yöntemlerine dayanılarak yapılır. Ameliyat sırasında intraoperatif PTH ölçümü ameliyatın başarısı hakkında cerraha bir güven verir.

2.6.4.2.İki Taraflı Eksplorasyon

İki taraflı eksplorasyon teknik olarak en zor yaklaşımdır ve teorik olarak pHPT cerrahisinde uygulanan teknikler içinde morbiditenin en yüksek olduğu ameliyat yöntemidir. Ancak bazı durumlarda rutin iki taraflı eksplorasyon şarttır. Bu durumlar çizelge 2.2’de gösterilmektedir

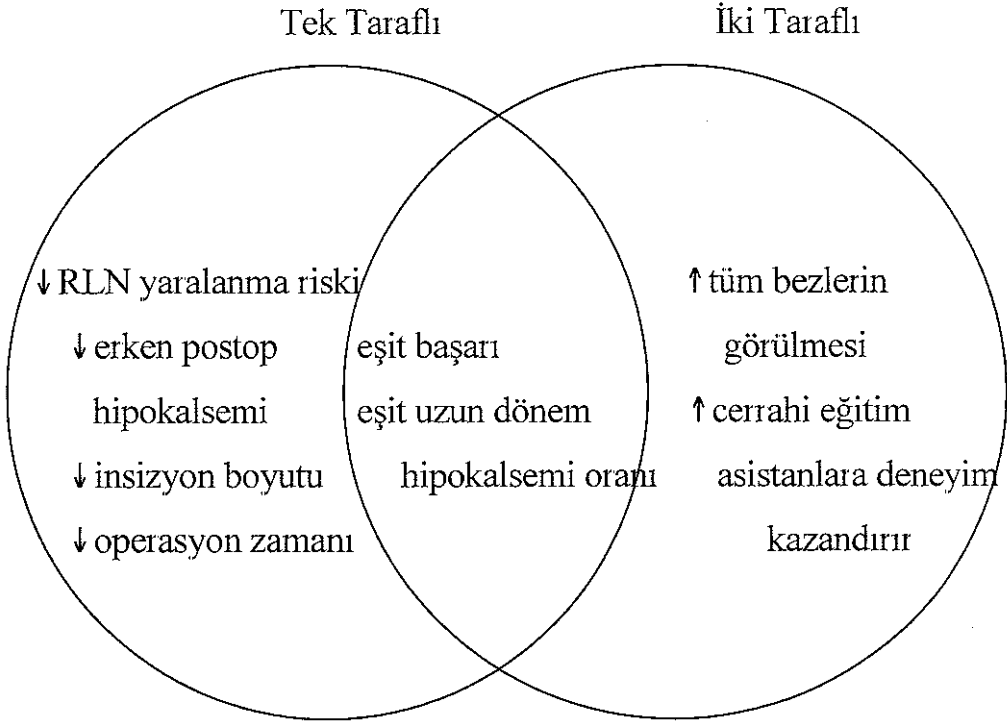
Çizelge 2.2. İki taraflı eksplorasyon endikasyonları

Kesin	Rölatif
MEN sendromları	Nüks cerrahisi
Ailevi hiperparatiroidizm	Ameliyat öncesi tam
Sekonder hiperparatiroidizm	lokalizasyon yapılamaması
Tersiyer hiperparatiroidizm	

Tek taraflı eksplorasyon yapılan ancak ameliyat sırasında tek adenom varlığından emin olunamayan hastalarda mutlaka iki taraflı eksplorasyona geçilmelidir. İki taraflı eksplorasyonun en önemli avantajlarından bir tanesi bu teknikte ameliyat öncesi görüntüleme yöntemlerine mutlak ihtiyaç duyulmadığı için maliyetinin düşük olmasıdır. Multiglandüler hastalık varlığında USG ve sintigrafinin sensitivitelerinin çok düşük olduğu dikkate alınırsa iki taraflı eksplorasyonun bu hastalarda başarı şansını arttırması kaçınılmazdır. Birden fazla adenom varlığında adenomlardan büyük olan ve mitokondri içeriği fazla olan bez sintigrafide verilen radyoaktif maddeyi tek başına tutacağı için bu hastalar yanlışlıkla tek adenom gibi değerlendirilebilir.

Rutin iki taraflı servikal eksplorasyon güvenilir ve etkili bir ameliyattır. Yine cerrahın tecrübesinin artmasıyla birlikte bu teknik minimal morbiditeyle uygulanabilir. Teorik olarak tek taraflı eksplorasyon ile karşılaştırıldığında bu hastalarda rekürren laringeal sinir yaralanma riski iki kat fazla olsa da birçok çalışmada sinir yaralanması açısından iki teknik arasında fark bulunamamıştır(30,31).

Şekil 2.3.İki yöntemin avantajlarının karşılaştırılması



3.GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1995 – Mayıs 2005 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde hiperparatiroidizm tanısı ile ameliyat edilen 105 hastanın hastane kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların 95'i (% 90,1) primer, 9'u (%8,7) sekonder, biri ise (%1) tersiyer hiperparatiroidizm tanısı almıştı. Biz çalışmamıza sadece primer hiperparatiroidizmlili olguları dahil ettik.

Primer hiperparatiroidi tanısı preop iki kez üst-üste ölçülen kan Ca^{++} ve PTH düzeyleriyle doğrulandı. Ek olarak hastaların tamamına ameliyat öncesinde 24 saatlik idrar Ca^{++} düzeyi, kan Alkalen Fosfataz, BUN, kreatinin ve P düzeyi ölçümleri yapıldı. Hastalara preop lokalizasyon amacıyla USG, sintigrafi (Thallium-Technetium substraksiyon sintigrafisi ve dual faz Technetium-99m-sestamibi) ve daha az sıklıkla BT, MRG ve venöz sampling kullanıldı. On iki hastada perop QPTH tayini yapıldı.

Primer hiperparatiroidizmin cerrahi tedavisinde kliniğimizde ortak bir konsensus olmamasına karşın, en sık tercih edilen iki yöntem; bilateral servikal eksplorasyon ile bulunabilen paratiroid bezlerinin görülmesi ve adenom eksizyonu ile birlikte normal görünümdeki paratiroid bezlerinden sadece bir tanesine biyopsi yapılması veya preoperatif görüntüleme yöntemleri ile adenomun lokalize edilebildiği olgularda tek taraflı servikal eksplorasyon ve adenom eksizyonu ile birlikte yine o taraftaki normal görünümdeki paratiroid bezinin görülmesidir.

Preop lokalizasyon yöntemleriyle büyümüş olarak değerlendirilen paratiroid bezi operasyon sırasında da saptanmışsa bu doğru pozitiflik, lokalizasyon yöntemleriyle saptanarak operasyonda saptanmaması yanlış

pozitiflik, lokalizasyon yöntemleriyle saptanmayarak operasyonda da saptanmaması doğru negatiflik, lokalizasyon yöntemleriyle saptanmadan operasyonda saptanması ise yanlış negatiflik olarak değerlendirildi. Sensitivite doğru pozitiflik sayısının doğru pozitiflik ile yanlış negatiflik toplamına oranı olarak hesaplandı. Spesifite ise doğru negatiflik oranının doğru negatiflik ile yanlış pozitiflik toplamına oranı olarak hesaplandı. Görüntüleme yöntemlerinin ve ameliyatın başarısı, postoperatif dönemde kan Ca^{++} düzeyinin normale düşmesi ile değerlendirildi.

4.BULGULAR

Ocak 1995 – Mayıs 2005 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi kliniğinde hiperparatiroidizm tanısı ile ameliyat edilen 105 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların hastane kayıtları geriye dönük olarak incelendi. Ameliyat endikasyonu 95 hastada (% 90,5) primer, 9 hastada (% 8,6) sekonder, 1 hastada ise (% 0,9) tersiyer hiperparatiroidizm idi.

Çalışmaya sadece primer hiperparatiroidizm tanısıyla opere edilen hastalar dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 49,1 (17-78) yıl olarak hesaplandı. Hastaların 77'si (% 81) kadın, 18'si (% 19) erkekti ve kadın erkek oranı 4,8/1 olarak bulundu.

Ameliyat öncesi kan Ca^{++} değerleri 10,1-19,5 mg/dl (Ort: 14,7 mg/dl), PTH değerleri 74-1618 pg/ml (Ort: 307,4 pg/ml), P değerleri 0,7-4,2 mg/dl (Ort:2,2 mg/dl) olarak saptandı. Hastaların demografik özellikleri çizelge 4.1'de verilmektedir.

Çizelge 4.1. Hastaların demografik özellikleri

Yaş		
Dağılım	13-78	
Ortalama	49,1	
Cinsiyet		
Bayan	77 (%81)	
Bay	18 (%19)	
Preop		
Ca^{++} (mg/dl)	10,1-19,5	ort 14,7
PTH (pg/ml)	74-1618	ort 307,4
P (mg/dl)	0,7-4,2	ort 2,2

En sık başvuru nedeni 43 hastada (% 45) lokomotor sisteme ait şikayetlerdi (kemik, eklem ve kas ağrıları, deformite ve fonksiyon bozuklukları). Hastalar sorgulandığında ve dosyaları incelendiğinde % 65,2'inde lokomotor sisteme ait semptomlar, % 30,5'inde nefrolitiazis, % 46,3'ünde kemik dansitometresi ile belirlenmiş osteopeni yada osteoporoz, % 24,2'sinde hipertansiyon, %14,7'sinde gastrointestinal semptomlar (% 2'sinde ise peptik ülser anamnezi mevcut), % 16,8'inde nöromusküler semptomlar olduğu öğrenildi. Hastaların klinik semptom ve bulguları çizelge 4.2.'de görülmektedir.

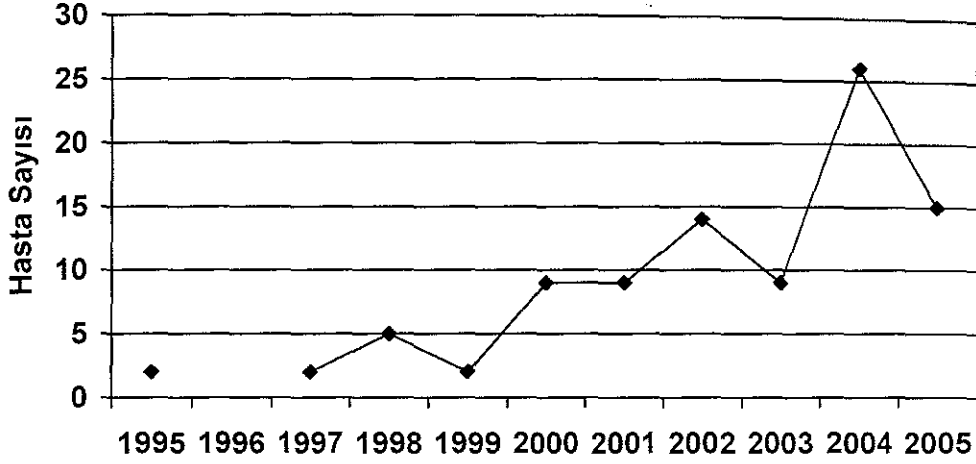
Çizelge 4.2. Semptom ve bulgular

	n	(%)
Kas-iskelet Sistemine ait semptomlar	62	65,2
Osteoporoz-osteopeni	44	46,3
Renal semptomlar	34	35,8
Nefrolitiazis	29	30,5
Hipertansiyon	23	24,2
Nöromusküler semptomlar	16	16,8
GİS semptomlar	14	14,7
Kabızlık	13	13,7
Peptik ulcus	2	2,1
Psikiyatrik semptomlar	6	6,3

62 hastaya (% 65) aynı zamanda mevcut olan tiroid nodülleri nedeni ile aynı seansta çeşitli şekillerde tiroidektomi ameliyatı uygulandı.

Yıllara göre pHPT tanısı alan ve opere edilen hastaların sayıları çizelge 4.3'te gösterilmiştir.

Şekil 4.1.Yıllara göre ameliyat sayıları belirtilmektedir.



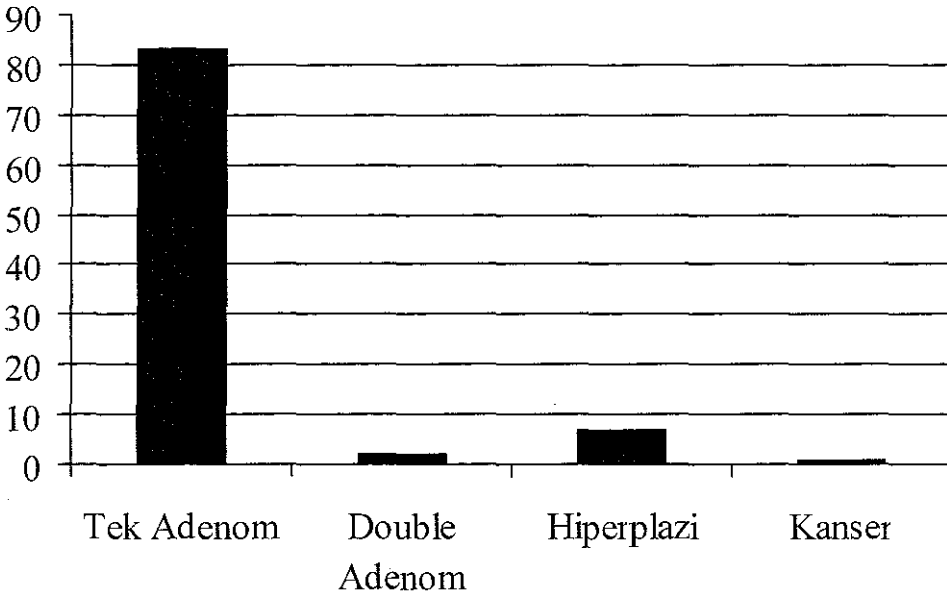
Ameliyat öncesi lokalizasyon amaçlı kullanılan görüntüleme yöntemlerinden sensitivitesi en yüksek olan görüntüleme yöntemi sestamibidir (%81,6). Ultrasonografinin sensitivitesi % 68,5, BT'nin % 61,5, MRG'nin ise %57,1 olarak hesaplandı. Ultrasonografi ve sestamibi beraber kullanıldığında ise sensitivite % 88,9' kadar çıkmaktadır.

Çizelge 4.3.Görüntüleme yöntemlerinin sensitivite ve spesifitesi

	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
USG	68,5	96,9
SestaMİBİ	81,6	98,2
BT	61,5	94,9
MRG	57,1	95,2
USG & SestaMibi	88,9	98,6

Histopatoloji sonuçlarına göre pHPT tanısıyla opere edilen 95 olgunun 85'i (% 89,5) adenom (83 hastada tek adenom, iki hasta da double adenom), 7'si (%7,4) hiperplazi ve biri (%1) kanser olarak rapor edildi. İki hastanın patoloji raporuna ulaşılamadı. Fakat her iki hastanın da ameliyat notundan birer adet paratiroid bezi çıkarıldığı öğrenildi. Postop dönemde iki hastasında kan Ca^{++} ve PTH düzeyleri normal düzeye gerilemesi nedeni ile bu hastalarda tek adenom grubuna dahil edildi.

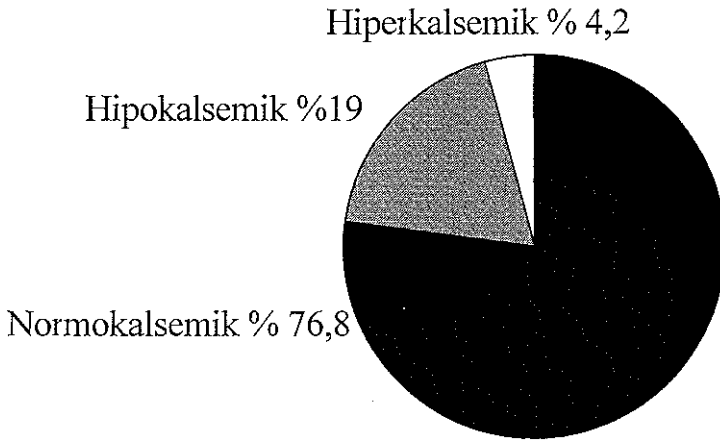
Şekil 4.2.Histopatolojik sonuçlar



95 hastanın 73'ünde (% 76,8) postop dönemde kan Ca^{++} ve PTH düzeyleri normal sınırlara geriledi. 18 hastada (%18,9) postoperatif dönemde muhtemelen kemik açılığına bağlı geçici hipokalsemi gelişti. Hastaların tümüne taburcu edilir iken oral kalsiyum verildi. Hastaların takiplerinde ihtiyaca göre tedaviye devam edildi. Hastalara ortalama 3 (1-24) ay Ca^{++} replasmanı gerekti. Cerrahi tedavi sonrası kan Ca^{++} ve

PTH düzeyleri normale gerilemeyen 4 hastanın 2'sinde (% 2,1) dual adenom saptandı. Bu hastaların birinde ikinci adenom intratorasik yerleşimliydi ve adenomun varlığı ikinci ameliyattan önce toraks BT ve MRG tetkikleri ile lokalize edildi. Dual adenomlu diğer hastada ise adenom karşı taraf inferiorda MRG ile lokalize edildi. Her iki olguda da ikinci ameliyat sonrası kan Ca^{++} ve PTH düzeyleri normale geriledi. Üçüncü hastada ise postop dönemde kan Ca^{++} seviyesi normal sınırlara gerilemesine rağmen PTH düzeyi yüksek seyretti. Bu hastada persistan hiperparatiroidizme neden olabilecek ikinci bir adenom varlığına yönelik tüm lokalizasyon çalışmaları yapılmasına karşın herhangi bir patoloji saptanamadı. Bu hasta halen persistan hiperparatiroidizm tanısı ile kan Ca^{++} ve PTH düzeyleri ile takip edilmektedir. Diğer hastada ise patoloji raporu hiperplazi olarak belirtildi. Hasta reoperasyonu kabul etmedi.

Şekil 4.3. operasyon sonrası kalsiyum durumları



Ameliyat sırasında 12 hastada intraoperatif PTH tayini yapıldı. Hastaların tümünde adenom eksizyonu sonrası QPTH düzeylerinde bazal seviyeye göre % 50'den fazla azalma saptandı.

Çizelge 4.4.QPTH uygulanan hastalarda sonuçlar

n	İnsizyon sırasında (pg/ml)	Eksizyon öncesi (pg/ml)	Eksizyondan 10 dk sonra (pg/ml)
1	409	184	59
2	130	306	45,86
3	1896	5000	608
4	388	1137	55
5	228,6	305,2	34,24
6	123	141	28
7	126,7	116	23
8	212	2024	57
9	185	219,8	32
10	249	505	70,9
11	452	2665	184,7
12	155	224	72

5.TARTIŞMA

Primer hiperparatiroidizm paratiroid bezlerinin bir veya birden fazla adenomu, hiperplazisi veya nadiren karsinomu sonucu aşırı miktarda PTH salgılanması ile ortaya çıkan klinik tablodur (1, 2). Primer hiperparatiroidizm nedeni % 85-90 olguda tek bir adenom, % 10-15 hiperplazi, % 4-6 double-triple adenom ve % 1 olguda ise paratiroid kanseridir (2, 32). Bizim hasta dağılımımız da multiglandüler hiperplazi oranının biraz düşük olması dışında literatür ile uyumluydu.

Primer hiperparatiroidizmin toplumdaki genel insidansı 50-100/100000 olarak kabul edilmektedir (2, 3). Bu konuda ülkemizde yapılmış epidemiyolojik bir çalışmaya rastlamamamıza rağmen Türkçe literatürde pHPT ile ilgili yayınların ve bu yayınlardaki vaka sayılarının azlığı dikkat çekicidir (33,34,35,36). Günümüzde pHPT tanısı alan olguların yaklaşık % 50 sinin asemptomatik hastalar olduğu bildirilmesine karşın bizim hasta grubumuzda bu oran % 17,9 gibi oldukça düşük düzeydedir. Literatür gözden geçirildiğinde, ülkemizde bu hastaların genellikle hastalığın ilerlemiş dönemlerinde - özellikle şiddetli osteoporoz ile birlikte - tanı aldıkları görülmektedir (33,35). Hastalarımızın hemen hemen tamamı bize (veya Endokrinoloji kliniğine) Ortopedi, Fizik Tedavi veya Üroloji kliniklerinden refere edilen hastalardı ve hastane kayıtlarını incelediğimizde bu kliniklerdeki takip ve tedavileri sırasında hastaların büyük bir çoğunluğunda en az bir kez kan Ca^{++} değerinin yüksek olarak ölçülmüş olduğunu saptadık. Bu bulgular hastalığın erken dönemde tanısı için hekimlerin pHPT konusunda bilgilendirilmesi gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Bu konuda özellikle üroloji, fizik tedavi ve rehabilitasyon ve kadın hastalıkları ve doğum

(menopoz) bölümleri ile ortak çalışmalar yapmak, hem bu hastalığın erken dönemde tanısının konulmasına hem de pHPT'in toplumumuzdaki gerçek insidansının saptanmasına yardımcı olacaktır.

Persistan ve rekürren hiperparatiroidizm olgularında daha önceki ameliyata (lara) ait skar dokusu ve normal doku planlarının bozulması, hem bu ameliyatların başarı şansını azaltmakta hem de morbiditeyi arttırmaktadır. Bu nedenle reoperatif hiperparatiroidizm cerrahisinde hiperkalsemiye neden olan bez ya da bezler lokalize edilene dek USG, sintigrafi, BT, MRG gibi non-invaziv görüntüleme yöntemleri ve invaziv bir yöntem olan venöz örnekleme yapılmasının mutlaka gerekliliği konusunda literatürde fikir birliği mevcuttur (37,38). Buna karşın primer olgularda kullanılacak görüntüleme yöntemleri ve uygulanacak cerrahi prosedür konusunda endokrin cerrahlar arasında görüş farklılıkları vardır. Preoperatif lokalizasyon yöntemleri hem ameliyat süresinde kısılma sağlamak ve hem de morbiditeyi azaltmaktadır (26,38). Buna karşın maliyeti arttırmaktadırlar ve bu yöntemlerin hiçbirinin sensitivitesi (doğru lokalizasyon yapma başarısı) % 100 değildir (9, 10). Farklı oranlarda yanlış pozitiflik veya negatiflik, bu yöntemlerin en önemli dezavantajıdır(39). Preoperatif lokalizasyon yöntemlerinin kullanılmadığı 1970'li yıllarda paratiroid cerrahisinde başarı % 90 civarında iken, USG, Sestamibi, BT ve MRI gibi tekniklerin yaygın olarak kullanıldığı günümüzde bu oran ancak % 95-96'lar düzeyine çıkarılabilmektedir (1,26,39).

Ultrasonografi spesifitesi yüksek bir yöntemdir (1,2,6). Çalışmamızda da spesifite % 96,9 olarak hesaplanmıştır. Sensitivite ise %68,5 olarak hesaplandı. Literatürde USG'nin primer hiperparatiroidizmde sensitivitesi ile ilgili olarak % 30 ile % 90 gibi oldukça farklı sonuçlar bildirilmiştir (1,24,26,38). Ultrasonografi

intratiroidal veya karotid kılıf komşuluğunda - tiroid bezi posteriorunda lokalize - bulunan paratiroid tümörlerinin lokalizasyonunda oldukça sensitif bir yöntemdir. Buna karşın retroösafageal, retrotrakeal ve mediastinal tümörlerin gösterilmesinde USG'nin sensitivitesi çok düşüktür. USG'nin en önemli handikapı doğru tanı oranının işlemi uygulayan kişinin tecrübesinden ve tiroide ait nodül ya da lenfadenopati varlığından etkilenmesidir. Tiroid nodülü varlığında, USG'nin sensitivitesinin % 68'den % 34'e düştüğü belirtilmiştir. Yine USG ile ağırlığı 200 mg'ın altında olan adenomların % 50'sinden azıma tanı koymak mümkündür. USG'nin sensitivitesi radyoloğun tecrübesinin artması ve uygun hasta seçimi ile (örneğin tiroid nodülü yokluğu, primer hiperparatiroidi açısından aile hikayesinin olmaması) artmaktadır (40). Biz kendi hasta grubumuzda USG'nin sensitivitesini düşük olarak bulmamızı hem vaka sayımızın azlığı nedeni ile USG tecrübemizin azlığına, hem de hastaların yarısından fazlasında var olan tiroid nodüllerine bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Tc-99m Sestamibi ise günümüzde paratiroide ait lezyonların görüntülenmesinde yüksek sensitivite ve spesifitesi nedeni ile en sık kullanılan yöntem haline gelmiştir. Sestamibi'nin en önemli avantajları minimal invaziv bir girişim olması ve mediastinal adenomların lokalizasyonunda sensitivitesinin yüksek olmasıdır (Resim 5.1.) (40,41). Tek adenom varlığında sensitivitesi % 90 civarındadır. Ultrasonografi ile kıyaslandığında paratiroid bezinin büyüklüğünden daha az etkilenmesi de önemli avantajlarından birisidir. Fakat özellikle multiglandüler hastalık varlığında (double-triple adenom, hiperplazi - ki bu olgular tüm pHPT olgularının % 17-26'sını oluşturur -), tiroid bezinde nodül varlığında ve paratiroid adenomunun ağırlığının 500 mg'ın altında olduğu durumlarda sensitivite düşmektedir (40). Tc-99m Sestamibi

anatomik lokalizasyondan ziyade direkt olarak paratiroid bezinin fizyolojik hiperfonksiyonuna bağımlıdır. Biz kendi hasta grubumuzda sestamibi'nin sensitivitesini % 81,6 olarak bulurken, bu oranı tek adenom için % 93,8, multiglandüler hiperplazi için ise % 52,5 olarak hesapladık.

Şekil 5.1. Tc-99m Sestamibi ile tiroid bezi sol lob inferiorda lokalize bir paratiroid adenomuna ait görünüm.



Ultrasonografinin ve sestamibinin aynı lokalizasyonu göstermesi durumunda sensitivite artmaktadır. Bizim çalışmamızda da USG ve sestamibi beraber kullanıldığında sensitivite % 88,9 olarak hesaplandı. Bizim çalışmamızda USG ve sestamibinin aynı lokalizasyonu gösterdiği 36 hastanın 35'inde ameliyat sırasında aynı lokalizasyonda adenom tespit edildi. İki hastada postoperatif dönemde kalsiyum seviyeleri yüksek seyretti. Bu iki olguda da daha sonra birinde mediastende, diğerinde karşı

tarafıta olmak üzere ikinci adenom tespit edildi. Sonuç olarak biz USG ve sestamibinin aynı lokalizasyonu gösterdiği 36 vakada minimal invaziv girişim yapmış olsaydık başarılı cerrahi girişim oranımız % 91,7 olacaktır. Bu üç olguda da intraoperatif PTH tayini yapılmadığı için, intraoperatif PTH tayininin ameliyatın başarısını kesin olarak arttırabileceğini söylemek zor olsad a, yinede literatür verileri ışığında bu üç vakanın en azından bir kısmında intraoperatif PTH tayini ile başarı oranının daha da artacağı öne sürülebilir. Burada dikkat çeken önemli noktalardan birisi, USG+sintigrafi uygulanan toplam 67 hastanın ancak 36'sında (%53,7) bu iki yöntemin aynı lokalizasyonu işaret etmesidir. Yani iki yönteminde birlikte uygulandığı 67 hastanın 36'sında % 91,7 başarı ile minimal invaziv girişim uygulamak mümkün olacaktır.

Biz BT'yi maliyetinin yüksek olması nedeni ile lokalizasyon çalışmalarında rutin olarak kullanmıyoruz. Fakat özellikle mediastinal adenomların lokalizasyonunda sensitivitesinin yüksek olması nedeni ile rekürren veya persistan pHPT varlığında, BT'yi mutlaka kullanıyoruz. Bilgisayarlı tomografi özellikle mediastinal bölge gibi ektopik yerleşimli paratiroid tümörlerinin lokalize edilmesinde oldukça spesifiktir (1,42,43). Bilgisayarlı tomografinin en önemli dezavantajları ise pahalı olması ve hastanın radyasyona ve kontrast maddeye maruz kalmasıdır.

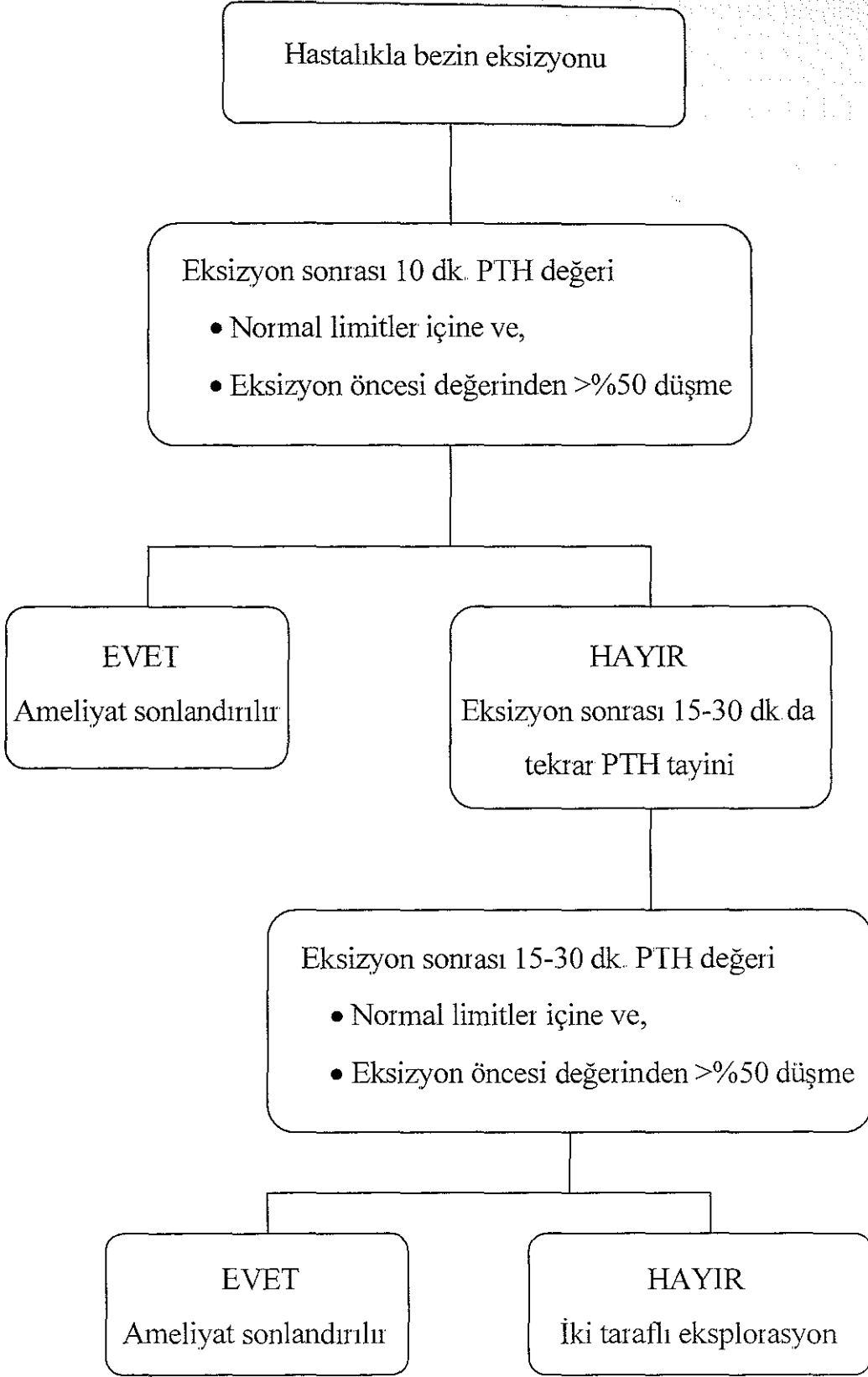
Venöz örnekleme hiperparatiroidili hastalarda, lokalizasyon çalışmalarında son yıllarda kullanılmaya başlanan bir yöntemdir. Literatürde venöz örneklemenin ilk operasyon öncesi kullanılmaması ancak nüks veya persistant hiperparatiroidizm gelişen olgularda kullanılması önerilmektedir (1,44). Çalışmamızda 4 hastanın 2'sinde (% 50) venöz örnekleme ile doğru lokalizasyon yapılabildi. Bizde ilk operasyon öncesi venöz örneklemenin kullanılmaması gerektiğini düşünmekteyiz. Selektif venöz kateterizasyon, maliyetinin yüksek oluşu,

hastanın radyasyona maruz kalması, nörolojik ve vasküler komplikasyon riskleri nedeni ile sadece reoperasyonlar öncesinde ve ancak USG, sestamibi, BI ve MRG ile tümörün gösterilemediği durumlarda önerilmektedir(44). Sugg non-invaziv yöntemler ile hiçbir paratiroid tümörünün lokalize edilemediği 88 hastanın 76'sında (% 88) selektif venöz kateterizasyon ve QPTH ölçümü ile doğru lokalizasyon yapılabildiğini göstermiştir(45).

Primer hiperparatiroidizmin cerrahi tedavisinde günümüzde ortak bir konsensus yoktur. Bazı yazarlar standart tedavinin bilateral servikal eksplorasyon olması gerektiğini savunurken (9,10,39), diğerleri preoperatif lokalizasyon yöntemleri ile adenomun lokalize edilebildiği hastalarda hem ameliyat süresini kısaltmak hem de özellikle postoperatif hipokalsemi ve laringeal sinir hasarı başta olmak üzere cerrahi komplikasyonları azaltmak amacı ile tek taraflı boyun eksplorasyonunu önermektedirler (7,8). Ek olarak persistant veya rekürren hiperkalsemi durumunda diğer tarafa hiç dokunulmadığı için, bu hastalarda ikinci ameliyat hem daha kolay olacak hem de morbiditesi daha düşük olacaktır. Bu yazarlar, ancak explore edilen taraftaki iki bezinde büyümüş olduğu yada normal olduğu durumlarda karşı tarafında explore edilmesi gerektiğini savunmaktadırlar(7,8). İskandinav ülkelerinde yapılan çok merkezli çalışmada, bilateral servikal eksplorasyon sonrasında hastaların % 15'inde hipokalsemi gelişir iken bu oran tek taraflı eksplorasyon sonrasında %2 olarak bulunmuştur(7). Fakat tek taraflı servikal eksplorasyonun en önemli dezavantajı karşı tarafta lokalize bir dual adenom veya asimetrik hiperplazi varlığında hiperkalseminin postop dönemde de devam etme riskidir. Sonuçta persistan veya rekürren hiperparatiroidi sıklığı artacaktır.

Ameliyat öncesi görüntüleme yöntemleri ile hastalıklı paratiroid bez yada bezleri lokalize edilse dahi, cerrah ameliyatı sonlandırmak ve ameliyat sonrasında hastanın normokalsemik kalacağından emin olabilmek için ek bilgilere ihtiyaç duyar.

Son yıllarda özellikle intraoperatif PTH tayininin paratiroid cerrahisinde yaygın olarak kullanılması multiglandüler hastalık varlığında hastalıklı paratiroid bez yada bezlerinin atlanması riskini azaltmış ve daha az invaziv girişimlerin uygulanabilmesine imkan sağlamıştır. İntakt PTH'nın biyolojik yarılanma ömrü yaklaşık 3 dk.dır. Bu nedenle hastalıklı paratiroid bezinin çıkartılmasını takiben QPTH düzeyinde belirli orandaki bir düşme teorik olarak ameliyatın başarılı olduğunun göstergesi olarak kabul edilmektedir (46). İlk kez 1991 yılında Irvin intraoperatif PTH tayininin postoperatif kalsiyum düzeyinin belirleyicisi olduğunu göstermiştir (46,47). Yazarlar eksizyon öncesi QPTH düzeyiyle karşılaştırıldığında eksizyon sonrası QPTH düzeyinde % 50'den fazla düşme olmasının ameliyatın başarısının göstergesi olduğunu ve bu durumda ameliyatın sonlandırılabilceğini belirtmektedirler. Primer hiperparatiroidi cerrahisi sırasında QPTH tayininin zamanlaması ile ilgili farklı öneriler vardır. Çizelge 5.1.de QPTH alınması için farklı zamanlama örnekleri gösterilmiştir. Biz kendi hastalarımızda bazal hormon düzeyini belirlemek amacıyla cilt insizyonundan hemen sonra, adenomun lokalize edilmesini takiben (adenom eksizyonu öncesi) ve adenom eksizyonunu takiben 10. dk.da 3 defa 5 ml kan alarak laboratuara gönderiyoruz. Bazal değerin % 50'sinden fazla azalma olmasını anlamlı olarak kabul ediyoruz.



Şekil. İntraoperatif parathormon ölçümü

Çizelge 5.1.Farklı QPTH ölçüm ve değerlendirme kriterleri (48)

Başarılı paratiroidektomi kriteri	
Bazal Seviye	(Bazal ve eksizyon sonrası karşılaştırma)
Irvin	Anestezi sonrası ve eksizyon öncesi (yüksek iki değer)
	5 dk sonra ≤ 50 azalma
Chen	Eksizyon öncesi
	5 dk sonra ≤ 50 azalma
Patel	İndüksiyon sırasında
	7 dk sonra ≤ 50 azalma
Weber	İndüksiyon öncesi
	10 dk sonra ≤ 50 azalma
Gordon	İnsizyon öncesi
	10 dk sonra ≤ 50 azalma
Miura	Anestezi sonrası ve eksizyon öncesi (yüksek iki değer)
	10 dk sonra ≤ 50 azalma ve normal sınırdan olma
Carty	Loja girildikten sonra
	15 dk sonra ≤ 50 azalma ve normal sınırdan olma

Primer hiperparatiroidizm varlığında, teorik olarak QPTH ölçümünün en önemli avantajı ameliyat öncesi görüntüleme yöntemleri ile tek adenom tanısı alan, ancak multiglandüler hastalığı olan hastalarda ameliyatı sonlandırma zamanına karar verilme aşamasında belirleyici olmasıdır. Ancak multiglandüler hastalığı olan hastaların % 12-60'ında hastalıklı paratiroid bezlerinden sadece biri çıkarılmasına rağmen, QPTH düzeyinde ≥ 50 düşme olduğu (yanlış pozitiflik) saptanmıştır. Yanlış negatiflik oranları ise % 2-27 arasındadır. Yani bu hastalarda minimal invaziv paratiroidektomi sırasında QPTH kullanımı gereksiz olarak iki taraflı eksplorasyona geçilmesine neden olacaktır.

Gauger bilateral eksplorasyonda double adenom saptanan 20 hastanın 11'inde (% 55), ilk adenomun eksizyonunu takiben QPTH değerlerinde ≥ 50 düşme saptanmıştır (49). Yazarlar double adenom

olgularında yanlış pozitifliği genellikle daha küçük boyutlarda olan ikinci adenomun baskılanmış olabileceği ve hipersekresyona neden olmayabileceği şeklinde açıklamışlardır.

Yanlış negatiflik ise genellikle QPTH düzeyinin (eksizyon öncesi) indüksiyon sırasında veya insizyon öncesinde bakılan hastalarda, adenomun manipasyonu sırasında dolaşımdaki PTH düzeyinde ani artışlar nedeni ile eksizyon sonrası bakılan değerin beklenenin üzerinde olması ile açıklanmaktadır(8). Bunu önlemek için bazal hormon düzeyi adenomun eksizyonundan hemen önce veya eksizyon sonrası değeri adenom eksizyonunu takiben 10-15 dk. sonra ölçülebilir.

Sonuç olarak tek taraflı servikal eksplorasyonun tüm bu avantajlarına karşın, biz ultrasonografi ve sestamibi sonuçlarımızın sensitivitesinin düşük olması nedeni ile, bu görüntüleme yöntemleri ile yeterli tecrübe kazanılana kadar pHPT varlığında bilateral servikal eksplorasyon yapmanın en uygun cerrahi yöntem olduğunu düşünüyoruz. Bu tür bir cerrahi girişimde, paratiroid bezlerinin dikkatli eksplorasyonu ve adenom eksizyonu ile birlikte normal görünümdeki paratiroid bezlerinden sadece bir tanesine biyopsi yapılması durumunda postoperatif dönemde hipoparatiroidizm gelişme riskide düşük olacaktır.

SONUÇLAR

1. Yıllara göre pHPT tanısı alan ve opere edilen hasta sayısı artmakla birlikte, literatür verileri ile kıyaslandığında bu sayı çok düşüktür.
2. Bizim hasta grubumuzda semptomatik hasta sayısı literatür verilerinin oldukça üstündedir. Hastalar genellikle geç dönemde başvurmaktadır.
3. Hastaların önemli bir kısmında bulunan tiroid bezine ait nodüller görüntüleme yöntemlerinin duyarlılığını azaltmaktadır.
4. USG & sestamibi'nin birlikte kullanımı ile doğru lokalizasyon yapılabilme şansı, bu yöntemlerin tek başlarına yada diğer ameliyat öncesi görüntüleme yöntemlerine göre daha iyidir.
5. USG ve sestamibi ile aynı bez lokalize edildiği takdirde % 91,7 başarı oranı ile minimal invaziv girişim yapılabilir.
6. QPTH kullanımı cerrahinin başarısını arttırabilir.

ÖZET

Primer hiperparatiroidizm toplumda 50/100000 oranında görülmektedir. Bu oran özellikle postmenapozal dönemdeki kadınlarda daha da yüksektir.

Primer hiperparatiroidizm sonucunda kalsiyum metabolizması bozulur. Bunun sonucunda bir çok organı kapsayan hastalıklar ortaya çıkar. Kemiklerden kalsiyum kaybı sonucu osteopeni, osteoporoz ve kemik kırıklarına kadar gidebilen klinik tablolar ortaya çıkabilir. Böbrekte nefrokalsinozis, nefrolitiazis veya kronik hiperkalsiüriye bağlı böbrek yetmezliği gelişebilir. Gastrointestinal sistemde kabızlık, peptik ülser, pankreatite yol açabilir. Yine hastalarda basit konsantrasyon bozukluğundan depresyon, konfüzyon ve deliriuma kadar değişen nörolojik semptomlar ortaya çıkabilir, kardivasküler sistemi etkileyerek HT ve aritmilere sebep olabilir.

Ameliyat öncesinde çeşitli görüntüleme yöntemleriyle lokalizasyon çalışmaları yapılabilir. Primer hiperparatiroidide ameliyat öncesi standart görüntüleme yöntemleri USG ve sestamibidir. Bu iki yöntemin birlikte kullanıldığı durumlarda başarı daha da artmaktadır. Operasyon sırasında QPTH tayini yapılması ameliyatın sonlandırılması ve hastanın postoperatif kalsiyum düzeyleri hakkında oldukça yönlendiricidir. Bilgisayarlı tomografi, MRG, venöz örnekleme primer vakalardan ziyade rekürren veya persistan hiperparatiroidili hastalarda önerilmektedir.

Semptomatik pHPT'nin tedavisi cerrahidir. Cerrahi teknik konusunda hala bir konsensus sağlanamamıştır. Tek taraflı boyun eksplorasyonu daha az ağrı, daha düşük komplikasyon oranları, daha

küçük insizyon, daha kısa operasyon süresiyle iki taraflı eksplorasyonla aynı başarı oranıyla uygulanabilir. Fakat ameliyat öncesinde mutlaka adenomun görüntüleme yöntemleriyle lokalizasyonunu gerektirmektedir.

Sonuç olarak tek taraflı servikal eksplorasyonun tüm bu avantajlarına karşın, kendi kliniğimizde USG ve sestamibi sonuçlarımızın sensitivitesinin düşük olması nedeni ile, bu görüntüleme yöntemleri ile yeterli tecrübe kazanılana kadar pHPT varlığında seçilmiş olgular dışında bilateral servikal eksplorasyon ile tüm paratiroid bezlerinin görülerek hastalıklı olanların çıkarılmasının en uygun cerrahi yöntem olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Kaplan EL, Yashiro T, Salti G. Primary hyperparathyroidism in the 1990s. *Ann Surg* 1992; 216:300-316
2. Clark OH, Duh QY. Primary Hyperparathyroidism. A surgical perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1989;18(3):701-714
3. Heath H, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity, and potential economic impact in the community. *N Engl J Med* 1980; 302: 189-193
4. Clark OH, Wilkes W, Siperstein AE. Diagnosis and management of asymptomatic hyperparathyroidism: safety, efficacy, and deficiencies in our knowledge. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 135-142
5. Bilezikian JP, Silverberg SJ, Shane E. Characterization and evaluation of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 585-589
6. Ljunghall S, Hellman P, Rastad J, Akerstom G. Primary hyperparathyroidism: epidemiology, diagnosis and clinical picture. *World J Surg* 199; 15: 681-687
7. Tibblin S, Bondeson AG, Ljunberg O. Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to single adenoma. *Ann Surg* 1982; 195: 245-251
8. Irvin GL, Prudhomme DL, Deriso GT. A new approach to parathyroidectomy. *Ann Surg* 1994; 219:574-581

9. Zmora O, Schachter P, Heyman Z. Correct preoperative localization: Does it permit a change in operative strategy for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1995; 118:932-935
10. Thompson NW. Localization studies in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1988; 75: 97-98
11. Taylor S. Hyperparathyroidism: retrospect and prospect. *Ann R Coll Surg*, 1976; 58: 255-265
12. Sandström IV. On a new gland in man and several mammals-glandulae parathyroidea. *Proc Ups soc Phys*. 1879-1880; 15: 441-471
13. Von Recklinghausen F. Die fibrose oder deformierende ostitis, die osteomalacie und die osteoplastische Karzinose in ihren gegenseitigen Beziehungen. Excerpted from Taylor S, history of hyperparathyroidism. In: *Progr Surg*. 1986; 18: 1-11
14. Askanazy M. Über ostitis deformans ohne osteoides Geschwür. *Arch Pathol Inst Tübingen*. 1904; 4: 398-422
15. Mandle F. Attempt to treat generalized fibrous osteitis by extirpation of parathyroid tumor. *Zentralbl F. Chir*. 1926, 53: 260-264
16. Bauer W, Albright F, Aub J. A case of osteitis fibrosa cystica (osteomalacia) with evidence of hyperactivity of the parathyroid bodies: metabolic study. *J Clin Invest*. 1930; 8: 229-248
17. Hanson A. An elementary chemical study of the parathyroid glands of cattle. *Milit Surgeon*. 1923; 52: 280-284

18. Berson SA, Yalow RS, Aurbach GD. Berson and Yalow's radioimmunoassay for parathyroid hormone (PTH): a clinical progress report. *Mt Sinai J med* 1973;40(3):433-37
19. Boonstra CE, Jackson CE. Serum calcium survey for hyperparathyroidism: results in 50,000 clinic patients. *Am J Clin Pathol*. 1971 May;55(5):523-6
20. Haff RC, Black WC, Ballinger WF. Primary hyperparathyroidism: changing clinical, surgical and pathologic aspects. *Ann Surg*. 1970 Jan;171(1):85-92
21. Khosla S, Melton LJ 3rd, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon W, Riggs B. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res*. 1999 Oct;14(10):1700-7
22. James M. Ruda, Brendan C. Stack Jr, Christopher S. Hollenbeak. The cost-effectiveness of Sestamibi Scanning Compared to Bilateral Neck Exploration for the Treatment of Primary Hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004 Aug;37(4):855-70
23. Dackiw AP, Sussman JJ, Fritsche HA Jr, Delpassand ES, Stanford P, Hoff A, Gagel RF, Evans DB, Lee JE. Relative contributions of technetium Tc 99m sestamibi scintigraphy, intraoperative gamma probe detection, and the rapid parathyroid hormone assay to the surgical management of hyperparathyroidism. *Arch Surg*. 2000 May;135(5):550-5; discussion 555-7

24. Barraclough BM, Barraclough BH. Ultrasound of the thyroid and parathyroid glands. *World J Surg.* 2000 Feb;24(2):158-65
25. Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol.* 2001;11(12):2411-24
26. Purcell GP, Dirbas FM, Jeffrey RB, Lane MJ, Dessler T, McDougall IR, Weigel RJ. Parathyroid localization with high-resolution ultrasound and technetium Tc 99m sestamibi. *Arch Surg.* 1999 Aug;134(8):824-8
27. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan Gel-H, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, Rastad J, Silverberg SJ, Udelsman R, Wells SA. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Dec;87(12):5353-61
28. Ryan JA Jr, Eisenberg B, Pado KM, Lee F. Efficacy of selective unilateral exploration in hyperparathyroidism based on localization tests. *Arch Surg.* 1997 Aug;132(8):886-90
29. Bergenfelz A, Lindblom P, Tibblin S, Westerdahl J. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2002 Nov;236(5):543-51
30. Schell SR, Dudley NE. Clinical outcomes and fiscal consequences of bilateral neck exploration for primary idiopathic hyperparathyroidism without preoperative radionuclide imaging or minimally invasive techniques. *Surgery.* 2003 Jan;133(1):32-9
31. Lo GP: Bilateral neck exploration for parathyroidectomy under local

anesthesia: a viable technique for patients with coexisting thyroid disease with or without sestamibi scanning. *Surgery* 1999;126(6):1011-4

32. Petti GH Jr. Hyperparathyroidism. *Otolaryngn Clin N Am* 1990; 23: 339-355
33. Akinoğlu A, Sungur İ, Boğa Z, Boğa H: Hiperparatiroidi olgularında postoperatif hipokalsemi problemi "Aç kemik Sendromu". *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 1995; 9:29-32
34. Gürleyik E, Gürleyik G, Ünalımsır S. Soliter adenoma bağlı primer hiperparatiroidi olgularında tanı ve görüntüleme metodları. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 1995; 11:53-58
35. Hamamcı EO, Erverdi N, Raşa K. Paratiroid cerrahisinde deneyimlerimiz. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2000; 16: 49-55
36. Gürleyik E, Gürleyik G, Ünalımsır S. Paratiroid adenomu eksizyonunu izleyen aç kemik sendromu oluşumunda belirleyici preoperatif faktörler: *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 1995; 9:33-37
37. Rodriquez JS, Tezelman S, Siperstein AE. Localization procedures in patients with persistent or recurrent hyperparathyrodism. *Arch Surg* 1994;129:870-875
38. Miller DL. Pre-operative localization and interventional treatment of parathyroid tumors: when and How? *World J Surg* 15:706-715:1991
39. Duh QY, Uden P, Clark OH. Unilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: Analysis of a controversy using a mathematical model. *World J Surg* 1992; 16: 654-662

40. Arici C, Cheat K, Ituarte PH, Clark OH. Can localization studies be used to direct focused parathyroid operations? *Surgery* 2001; 129:720-729
41. Hewin DF, Brammar TJ, Kabala J, Farndon JR. Role of preoperative localitazion in the management of primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1997; 84:1377-1380
42. Kohri K, Ishikawa Y, Kodama M. Comparison of imaging methods for localization of parathyroid tumors. *Am J Surg* 1992; 164:140-145
43. Erdman WA, Breslau NA, Weinreb JC. Noninvasive localization of parathyroid adenomas: a comparison of x-ray computerized tomography, ultrasound, scintigraphy, and MRI. *Magn Reson Imaging* 1989; 7: 187-194
44. Irvin GL 3rd, Molinari AS, Figueroa C, Cameito DM. Improved success rate in reoperative parathyroidectomy with intraoperative PTH assay. *Ann Surg* 1999; 229: 874-878
45. Sugg SL, Fraker DL, Alexander R. Prospective evaluation of selective venous sampling for parathyroid hormone concentration in patients undergoing reoperations for primary hyperparathyroidizm. *Surgery* 1993; 114: 1004-1009
46. Irvin GL 3rd, Deriso GT 3rd. A new, practical intraoperative parathyroid hormone assay. *Am J Surg*. 1994 Nov;168(5):466-8
47. Irvin GL 3rd, Dembrow VD, Prudhomme DL. Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction. *Am J Surg*. 1991 Oct;162(4):299-302

48. Shindo M. Intraoperative rapid parathyroid hormone monitoring in parathyroid surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004 Aug;37(4):779-87
49. Gauger PG, Agorwal G, Englad BG. Intraoperative parathyroid hormone monitoring fails to detect double parathyroid adenomas: A 2-institution experience. *Surgery* 2001;130:1005-1010