



**T.C SAĐLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA ŞEHİR HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

**PARATİROİD ADENOMLARINDA MIBI VE T SKORUNUN
PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ayşegül YILMAZ SIRIT

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

KONYA - 2025



**T.C SAĐLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA ŞEHİR HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

**PARATİROİD ADENOMLARINDA MIBI VE T SKORUNUN
PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ayşegül YILMAZ SIRIT

Tez Danıőmanı:

Doç. Dr. Sabri ÖZDEN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

KONYA - 2025

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PARATİROİD BEZİNİN TARİHÇESİ	3
2.2. PARATİROİD BEZİNİN EMBRİYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ.....	3
2.3. PARATİROİD BEZİNİN ANATOMİSİ.....	4
2.4. PARATİROİD BEZİNİN FİZYOLOJİSİ.....	4
2.4.1. Parathormon Sentezi, Salgılanması ve Regülasyonu	5
2.4.2. Parathormonun Etkileri	5
2.4.3. Kalsitonin.....	6
2.4.4. Vitamin D	6
2.5. HİPERPARATİROİDİZM.....	7
2.5.1. Primer Hiperparatiroidizm.....	7
2.5.1.1. Etyoloji.....	7
2.5.1.2. Klinik bulgular.....	8
2.5.1.3. Ayırıcı tanı	9
2.5.2. Primer Hiperparatiroidi Tanısında Kullanılan Tetkikler	9
2.5.3. Primer Hiperparatiroidi Lokalizasyonunda Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri.....	10
2.5.3.1. Ultrason.....	10
2.5.3.2. Sintigrafi.....	10
2.5.3.3. Bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans.....	11
2.5.3.4. Pozitron emisyon tomografisi (PET)	11
2.5.4. İnvaziv Lokalizasyon Tanı Yöntemleri	12

2.5.4.1. Selektif venöz kateterizasyon	12
2.5.4.2. İntraoperatif PTH ölçümü	12
2.5.5. Primer Hiperparatiroidide Cerrahi ve Minimal İnvaziv Yaklaşımlar	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1. MATERYAL VE METOD	15
3.1.1. Çalışma Tasarımı ve Etik Onay	15
3.1.2. Çalışma Grubu	15
3.1.3. Veri Toplanması.....	15
3.1.4. Çalışma Değişkenleri	16
3.2. İSTATİKSEL YÖNTEMLER.....	16
4. BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA.....	32
6. SONUÇLAR.....	37
7. KAYNAKLAR	38
8. EKLER.....	Error! Bookmark not defined.
8.1. ÖZGEÇMİŞ	Error! Bookmark not defined.
8.2. ORJİNALLİK RAPORU.....	Error! Bookmark not defined.

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi eğitimime başladığımdan beri bilgi, birikim ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, her aşamada destek ve katkılarını esirgemeyen Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam **Prof. Dr. Mehmet Ali Eryılmaz**'a en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez süreci boyunca akademik yönlendirmeleriyle çalışmama büyük katkı sağlayan tez danışmanım **Doç. Dr. Sabri Özden**'e teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca bilgi ve destekleriyle yanımda olan tüm hocalarıma, birlikte çalışmaktan onur duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve klinik süreçte özverili katkılarıyla desteklerini esirgemeyen hemşire ve tekniker arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, hayatın güzellikleri gibi zorluklarını da paylaştığımız, sabrı ve sevgisiyle bana güç veren canım eşim **Okan Sırt**'a; varlığıyla hayatımı güzelleştiren **kardeşime** ve her kararımdayanımda olan, benimle uykusuz kalan, ilkokuldan başlayıp bugünlere dek süren eğitim sürecimde beni destekleyen kıymetli **annem ve babama**, hayatıma girdiklerinden beri her zaman desteklerini hissettiren sevgili **Sırt aileme** en derin şükranlarımı sunarım.

Bu süreçte emeği geçen herkese içtenlikle teşekkür ederim.

Saygılarımla..

Dr. Ayşegül Yılmaz Sırt

KISALTMALAR

PHPT	: Primer Hiperparatiroidi
PTH	: Parathormon
MIBI	: Methoxyisobutylisonitrile (Tc99m-MIBI ile yapılan sintigrafik ajan)
USG	: Ultrasonografi
SPECT/CT	: Single Photon Emission Computed Tomography / Computed Tomography
MR	: Manyetik Rezonans (Görüntüleme)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
ROLL	: Radio-guided Occult Lesion Localization
ALP	: Alkalen Fosfataz
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
BMD	: Bone Mineral Density (Kemik Mineral Yoğunluğu)
Ca⁺²	: İyonize Kalsiyum
MİP	: Minimal İnvaziv Paratiroidektomi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Primer hiperparatiroidide klinik semptomların sıklığı	9
Tablo 2: Primer hiperparatiroidi ameliyat endikasyonları.	14
Tablo 3: Hastaların Demografik, Biyokimyasal ve Klinik Özellikleri	19
Tablo 4: Klinik verilerin cerrahi yöntemler arasında karşılaştırılması.	20
Tablo 5: Genel örneklem grubunda paratiroid volümü ve MIBI skorunun diğer parametrelerle olan korelasyon ilişkilerinin incelenmesi.	22
Tablo 6: Preoperatif USG durumuna göre MIBI ve PT volümü karşılaştırması.	24
Tablo 7: Klinik özelliklerin persistans durumuna göre karşılaştırılması.	25
Tablo 8: Persistans görülen hasta grubu özelinde paratiroid volümü ve MIBI skorunun diğer parametrelerle olan korelasyon ilişkilerinin incelenmesi.	27
Tablo 9: Nicel parametrelerinin persistans üzerindeki etki profilinin analizi için gerçekleştirilen tek değişkenli (univariate) Logistik regresyon analizi.	29
Tablo 10: Ölçüm değerlerinin sonuçları etkilemesi muhtemelen olan kovaryantların (yaş, cinsiyet) kontrol altına alınarak gruplar arasında yeniden karşılaştırılması.	30
Tablo 11: Persistansa yönelik gerçekleştirilen ROC analizi sonuçları.	30

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Sağ tiroid lobu retrakte edildikten sonra normal anatomik pozisyonda sağ süperior ve inferior paratiroid bezi.....	4
Şekil 2: PTH sekresyonu ve PTH'm kalsiyum homeostazisine etkisi.....	6
Şekil 3: Cerrahi yöntemeye göre yapılan karşılaştırmalarda anlamlı gelen parametrelere ait ikili (pairwise) post hoc karşılaştırma sonuçları.	21
Şekil 4: PTH ve paratiroid volümü arasındaki orta düzeyli pozitif korelasyon ilişkisi ($p < 0,001$).....	23
Şekil 5: MIBI skoru ve paratiroid volümü arasındaki pozitif yönlü zayıf korelasyon ilişkisi ($p = 0,007$).....	23
Şekil 6: Paratiroid volümlerinin persistans durumuna göre karşılaştırılması ($p < 0,001$).....	26
Şekil 7: Persistans görülen hastalarda MIBI skoru ve D vitamini değerleri arasındaki güçlü pozitif korelasyon ilişkisi ($p = 0,042$).....	28
Şekil 8: Paratiroid volümünün persistans durumuna yönelik gerçekleştirilen ROC analizi grafiği (AUC = %81,6).	31

ÖZET

Giriş: Primer hiperparatiroidi (PHPT), paratiroid bezlerinin otonom PTH salınımı ile karakterize bir endokrin bozukluktur. Hastalığın tedavisinde temel yöntem cerrahidir ve günümüzde preoperatif görüntüleme yöntemlerinin rehberliğinde minimal invaziv teknikler öne çıkmaktadır. Ancak preoperatif lokalizasyonun yetersizliği ve multiglandüler hastalıkların atlanması, postoperatif persistansın başlıca nedenlerindedir. Bu bağlamda, paratiroid adenom volümünün ve sintigrafik MIBI skorunun biyokimyasal parametrelerle ilişkisi ve tedavi sonuçlarına etkisi önemli bir araştırma alanıdır.

Amaç: Bu çalışmada, primer hiperparatiroidi (PHPT) tanısı alarak cerrahi tedavi uygulanan hastalarda çıkarılan paratiroid adenomlarının hacmi ile preoperatif sintigrafi bulgularından elde edilen MIBI skorları değerlendirilmiş; bu verilerin biyokimyasal parametreler (serum PTH, kalsiyum düzeyi) ve kemik mineral yoğunluğunu yansıtan T skoru ile ilişkisi araştırılmıştır. Ayrıca paratiroid volümünün postoperatif persistans üzerindeki öngörü değeri incelenmiştir.

Yöntem: Retrospektif tanımlayıcı nitelikteki bu çalışmada, 01.01.2021–01.01.2024 tarihleri arasında Konya Şehir Hastanesi'nde primer hiperparatiroidi nedeniyle paratiroidektomi uygulanan 200 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların demografik, klinik ve biyokimyasal verileri ile preoperatif görüntüleme bulguları, cerrahi yöntemleri ve patolojik örnek ölçümleri analiz edilmiştir. Paratiroid volümleri elipsoid formül ile hesaplanmış; MIBI skorları, Tc99m-MIBI SPECT/CT görüntülerinden nükleer tıp uzmanı tarafından belirlenmiştir. Persistans ile ilişkili cut-off değeri ROC analizi ile tanımlanmıştır.

Bulgular: Çalışma grubunun ortalama yaşı 57,6 yıl olup hastaların %85'i kadındır. Ortalama paratiroid volümü 0,94 cm³ ve ortalama MIBI skoru 17,76 olarak hesaplanmıştır. Paratiroid volümü ile serum PTH ve kalsiyum düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (sırasıyla p<0,001 ve p=0,003). Persistans gelişen hasta grubunda paratiroid volüm değerleri anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p<0,001). ROC analizine göre, paratiroid volümünün persistansla ilişkili cut-off değeri ≤0,575 cm³ olarak saptanmış olup bu değer altında kalan hastalarda persistans gelişme olasılığı 14,78 kat artmıştır (p<0,001).

Sonuç: Paratiroid adenom volümünün düşük olması postoperatif persistans açısından anlamlı bir risk faktörüdür. Preoperatif görüntüleme ile volümün küçük olduğunun tahmin edilmesi halinde, daha ileri lokalizasyon yöntemlerine başvurulması ve multiglandüler hastalık olasılığı açısından dikkatli olunması gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Primer Hiperparatiroidi, Paratiroid Adenomu, Paratiroid Volümü, MIBI Skoru, Persistans



ABSTRACT

Introduction: Primary hyperparathyroidism (PHPT) is an endocrine disorder characterized by the autonomous secretion of parathyroid hormone (PTH) from the parathyroid glands. Surgery is the primary treatment modality, and in recent years, minimally invasive techniques guided by preoperative imaging have become increasingly prominent. However, insufficient preoperative localization and the underdiagnosis of multiglandular disease are among the leading causes of postoperative persistence. In this context, the relationship between parathyroid adenoma volume, scintigraphic MIBI score, biochemical parameters, and treatment outcomes has become an important area of investigation.

Objective: This study aimed to evaluate the volume of excised parathyroid adenomas and the preoperative MIBI scores in patients diagnosed with PHPT who underwent surgical treatment. It further investigated the relationship between these parameters and biochemical markers (serum PTH, calcium levels) as well as T-scores reflecting bone mineral density. The predictive value of parathyroid volume for postoperative persistence was also assessed.

Methods: In this retrospective descriptive study, 200 patients who underwent parathyroidectomy for PHPT between 01.01.2021 and 01.01.2024 at Konya City Hospital were evaluated. Demographic, clinical, and biochemical data, preoperative imaging findings, surgical methods, and pathological specimen measurements were analyzed. Parathyroid volumes were calculated using the ellipsoid formula, and MIBI scores were determined by a nuclear medicine specialist based on Tc99m-MIBI SPECT/CT images. Cut-off values associated with persistence were identified using ROC analysis.

Results: The mean age of the study group was 57.6 years, and 85% of the patients were female. The mean parathyroid volume was 0.94 cm³, and the mean MIBI score was 17.76. Parathyroid volume showed a positive correlation with serum PTH and calcium levels ($p < 0.001$ and $p = 0.003$, respectively). Patients with persistent disease had significantly lower parathyroid volumes ($p < 0.001$). ROC analysis identified a cut-off value of ≤ 0.575 cm³ for parathyroid volume in predicting

persistence, with a 14.78-fold increased risk of persistence in patients below this threshold ($p < 0.001$).

Conclusion: Low parathyroid adenoma volume is a significant risk factor for postoperative persistence. If preoperative imaging suggests a small adenoma volume, additional localization techniques should be considered, and the possibility of multiglandular disease should be carefully evaluated.

Keywords: Primary Hyperparathyroidism, Parathyroid Adenoma, Parathyroid Volume, MIBI Score, Persistence



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hiperparatiroidizm, paratiroid bezlerinden parathormon (PTH) salınımının artışı ile karakterize bir endokrin bozukluktur. Klinik ve patofizyolojik özelliklerine göre üç ana formda sınıflandırılır: primer, sekonder ve tersiyer hiperparatiroidizm (1).

Primer hiperparatiroidizm (PHPT), paratiroid bezlerinden bir veya daha fazlasının otonom şekilde parathormon (PTH) salgılamasıyla karakterize bir endokrin bozukluktur. Hastaların çoğunda (yaklaşık %85) tek bir paratiroid adenomuna bağlı olarak gelişirken, daha nadir olarak paratiroid hiperplazisi (%10-15) ya da paratiroid karsinomu (<%1) gibi diğer nedenlerle ortaya çıkabilir (1). PHPT insidansı son yıllarda artmakta olup, bu artışın büyük oranda biyokimyasal taramaların yaygınlaşmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (2).

PHPT'nin klasik formu genellikle hiperkalsemi ile seyrederken, normokalsemik formu da tanımlanmıştır. Klinik spektrum asemptomatik vakalardan ciddi kemik ve renal komplikasyonlara kadar uzanmaktadır. Hastalık her ne kadar asemptomatik olsa da kemik mineral yoğunluğunda azalma, nefrolitiazis ve osteoporoz gibi hedef organ etkileri görülebilir (3) (4). Bu nedenle Amerikan Endokrin Derneği ve diğer güncel kılavuzlara göre, belirli kriterleri karşılayan asemptomatik hastalarda bile cerrahi tedavi önerilmektedir. Bu kriterler arasında; yaş <50, serum kalsiyumunun normal üst sınırı ≥ 1 mg/dL üzerinde olması, T skoru ≤ -2.5 , vertebra fraktürü varlığı, böbrek taşı ya da nefrokalsinozis ve GFR <60 mL/dk bulunur (1).

PHPT'nin kesin tedavisi, hipersekretuar paratiroid bez(ler)inin cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Geleneksel bilateral servikal eksplorasyon yöntemi yerini, günümüzde adenomun önceden lokalize edilmesi sayesinde minimal invaziv cerrahi tekniklere bırakmaktadır. Minimal invaziv paratiroidektomi, daha az doku travması, daha kısa operasyon süresi ve iyileşme süreci gibi avantajlar sunmaktadır. Preoperatif sintigrafi (Tc99m-MIBI SPECT/CT), servikal ultrasonografi ve nadiren kullanılan 4D-CT gibi görüntüleme yöntemleri ile adenomun doğru lokalizasyonu bu yaklaşımların başarısında kilit rol oynamaktadır (5).

Minimal invaziv cerrahide gama prob ile intraoperatif radyonüklid lokalizasyon (gama prob yönlendirmeli paratiroidektomi) yaygın olarak uygulanmakta, adenomun yerinin belirlenmesine olanak tanımaktadır. Alternatif olarak radyoaktif madde ve boyanın birlikte kullanıldığı ROLL (radio-guided occult lesion localization) tekniği de bazı merkezlerde başarıyla uygulanmaktadır (6). Frozen kesit analizi ise eksize edilen dokunun paratiroid dokusu olup olmadığını intraoperatif olarak teyit etmede kullanılmaktadır. Ayrıca intraoperatif PTH ölçümü, başarılı eksizyonun biyokimyasal olarak doğrulanmasını sağlayarak ek bir güvenlik sağlar (1).

PHPT cerrahisi sonrası yalnızca serum kalsiyum ve PTH düzeylerinde normalleşme değil, aynı zamanda kemik mineral yoğunluğunda artış, böbrek taşı oluşumunda azalma ve nöropsikiyatrik şikayetlerde iyileşme de gözlemlenmektedir (5).

Çalışmamızın amacı, primer hiperparatiroidi tanısı alarak paratiroid adenom eksizyonu yapılan hastalarda, çıkarılan spesmenler üzerinden hacim ölçümü yapılması ve preoperatif sintigrafik değerlendirme ile MIBI skorlamasının belirlenmesidir. Elde edilen bu veriler ile biyokimyasal parametreler olan serum PTH düzeyi, total kalsiyum düzeyi ve kemik mineral yoğunluğunu yansıtan T skoru arasındaki ilişkiler araştırılmıştır.

Bu çalışmada; preoperatif görüntüleme ve postoperatif histopatolojik bulgular ile biyokimyasal parametreler arasında anlamlı korelasyonlar saptanarak tanı ve tedavi süreçlerinde kullanılacak öngörücü verilerin elde edilmesi hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PARATIROID BEZİNİN TARİHÇESİ

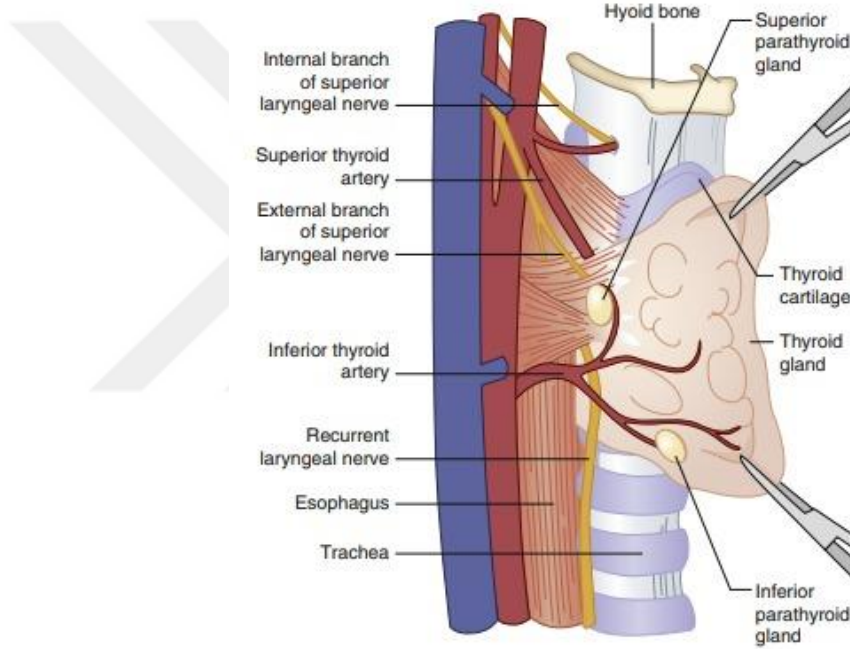
Paratiroid bezleri, ilk defa Richard Owen tarafından bir gergedan otopsi diseksiyonu esnasında saptanmış ve 1862'de glandüler, sarı yapılar olarak tanımlanarak yayımlanmıştır. İnsan Kadavrası üstünde gösterilmesi ve "paratiroid bezi" olarak adlandırılması 1880'de Ivar Sandström tarafından yapılmıştır (7). Tetani durumu 1862'de Trosseau ve 1876'da Chvostek tarafından tanımlansa da Weiss bu durumun tiroid cerrahisi ile ilişkili olduğunu bildirmişti (8). Meussu'nun 1898'de paratiroidlerin hormon salgıladığını belirtmesinin ardından 1900'de Leob kalsiyumun kandaki seviyesinin kas kasılması ile ilişkisini ortaya koymuştur. Von Rechlinghausen ise osteitis fibrosa cystica hastalığı ile paratiroid ilişkisini ortaya koymuştur. Kalsiyum ve paratiroid bağlantısını Erdheim saptamıştır (9). Paratiroidektomi ilk kez 1925'te Mandl tarafından kemik ağrısı olan erkek bir hastaya yapılmıştır (10). 1930'larda Albright paratiroidin böbreğe etkisi üzerine çalışmış ve böbrek taşları ile paratiroid ilişkisini kurmuştur. 1963'te Berson ve arkadaşları tarafından PTH'nin ölçülmesi ile cerrahların ameliyat endikasyonu koymaları kolaylaştı (11). 1990'ların sonunda dört bez eksplorasyonundan minimal invaziv cerrahi tekniklerine geçiş başladı (12).

2.2. PARATIROID BEZİNİN EMBRİYOLOJİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Paratiroid bezleri gestasyonun 5. ve 6. Haftalarında farenksten oluşur. Üst paratiroid bezleri lateral tiroid dokusu ile 4. Brankial keseden, alt tiroid bezleri ise timüs ile 3. Brankial keseden gelişir. Yerleşim yerleri bu embriyolojik göçe göredir (13). Paratiroid bezleri boyun ve mediastende farklı yerlere yerleşebilir. Boyun eksplorasyonunun yetersiz olduğu yerlerde mediasten eksplorasyonu gerekebilir (14). Histolojik olarak paratiroid bezi stroma içinde trabeküler yerleşen oksifil ve esas hücrelerden meydana gelir. Esas hücreler PTH sentezler. Oksifil ve water-clear hücreler de esas hücrelerden köken alır (15).

2.3. PARATIROID BEZİNİN ANATOMİSİ

Paratiroid bezleri genelde 7 mm boyutunda yaklaşık 40 mg ağırlığında oval şekilli, adipoz doku ile sarılı sarı, kahverengi elastik bezlerdir. Etrafında fibröz bir kapsül vardır. Üst paratiroidler alt paratiroidlerden nispeten küçük olup laringeal rekurren sinirin dorsalindedir. Paratiroid bezlerinin beslenmesinin çoğu inferior tiroid arterden sağlanır. Venöz drenajı ise aynı taraflı süperior, orta ve inferior tiroid venlere olur. Lenfatik olarak servikal ve paratrakeal lenf nodlarına drene olur. Paratiroid bezlerinin yerleşiminin çok sayıda varyasyon göstermesi sebebi ile beslenmesi ve drenajı da farklılık gösterebilir (7-9).



Şekil 1: Sağ tiroid lobu retrakte edildikten sonra normal anatomik pozisyonda sağ süperior ve inferior paratiroid bezi (16)

2.4. PARATIROID BEZİNİN FİZYYOLOJİSİ

Kalsiyum insanda en fazla bulunan katyondur. Ekstraselüler kalsiyum oranları daha yüksek olmakla beraber kas, kemik ve hormon salınımı düzenlenmesinde aktif rol oynar. Bu sebeple düzeyi belli bir aralıkta tutulmaktadır. Bu düzeyin kontrolü D vitamini ve PTH ve kalsitonin hormonları ile yapılır (17). Total serum kalsiyum düzeyi 8,5 -10,5 mg/dl, iyonize kalsiyum ise 4,4-5,2 mg/dl

arasında olmalıdır. Bu düzeyler kandaki albümin seviyesi ile de ilişkilidir. Albümin 4 mg/dl altında ise düzeltilmiş kalsiyum düzeyi hesaplanmalıdır (9).

2.4.1. Parathormon Sentezi, Salgılanması ve Regülasyonu

Parathormon (PTH) esas hücrelerde pro PTH olarak üretildikten sonra sekresyondan önce enzimlerle PTH haline getirilir. Yaklaşık 2-4 dakikada yarılanır. Karaciğerde metabolize edildikten sonra böbrek yolu ile atılır. Bu sebeple böbrek yetmezliğinde PTH birikimi olur (5). PTH salgısını düzenleyen ana etken serum ca^{+2} 'dir. Bu etki kalsiyum düzenleyen reseptörler (CASR) aracılığıyla olur (18). PTH salgısı serum magnezyum, fosfor ve 1,25 (OH)₂ vitamin D seviyesinden etkilenir (19).

2.4.2. Parathormonun Etkileri

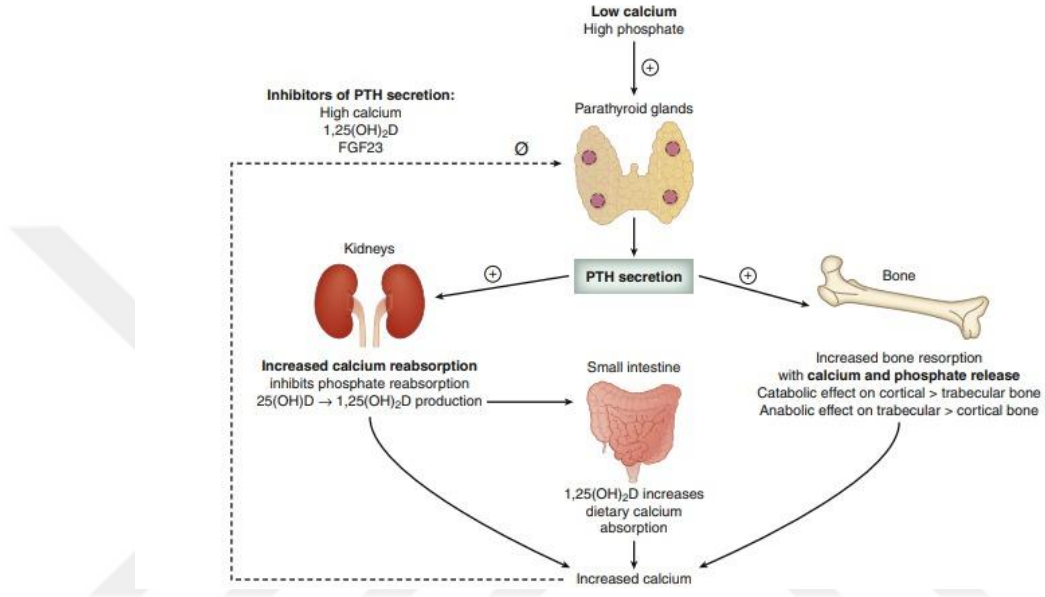
Parathormon ekstraselüler alanda kalsiyum miktarını arttırmaya yönelik kemikler, böbrekler ve bağırsaklar üzerine etki eder. Bu etki böbrekler üzerinde hızlıyken bağırsaklar üzerinde etki göstermesi günler sürer (20).

PTH böbreklerde proksimal tübülden emildikten sonra distal tübüllerden kalsiyumun atılmasını azaltır. Aynı zamanda bikarbonat ve fosfat geri emilimini de azaltır. Bu sebeple hiperparatiroidi durumunda hafif metabolik asidoz gelişebilir. Proksimal tübüllerde 1- α hidroksilaz aktivasyonu ile 1,25 (OH)₂ vitamin D oluşumunu artırır ve kalsiyumun barsaklardan emilimi artar (20). Primer hiperparatiroidizmde PTH'nin böbrek üzerindeki etkileri arasında hiperkalsiüri, hipofosfatem, hiperkloremik asidoz, poliüri, polidipsi ve nefrojenik fraksiyonun artmış ekskresyonu yer alır (22).

Parathormonun kemikteki etkisi hem osteoklast hem osteoblast üzerindedir. Osteoblastlara etki ederek osteoprotegerin üretimini artırır bu da kemik rezorbsiyonunda artış sağlayarak ca^{+2} ve fosfat salınımını artırır. Ayrıca osteositler üzerinden sklerostinin üretimini inhibe ederek yeni kemik üretimini de destekleyebilir. Bu etkiye anabolik pencere denir ve osteoporoz tedavisinde kullanılabilir (23). Bu döngü sebebi ile serum alkalin fosfataz seviyesinde artış olur. Osteoklastik aktivite daha ziyade kortikal kemikte etkili olsa da trabeküler kemik üzerine de etkilidir. Hiperparatiroidi durumunda hastaların kemik kütlesi ölçümü

(BMD) ile takip edilmesi gerekir. Kortikal kemikte etkinin daha fazla olması sebebi ile distal Radius 1/3 ölçümü önerilmektedir (3).

Parathormon sindirim sistemi üzerine etkisi dolaylı yoldan olur. PTH böbreklerde 1,25 (OH)₂ vitamin D oluşumunu artırır. 1,25 (OH)₂ vitamin D de ince barsaklarda kalsiyum ve fosfat emilimini artırır. Bu dolaylı etki nedeni ile PTH'ın sindirim sistemi üzerinden etki göstermesi daha uzun sürede olur (24).



Şekil 2: PTH sekresyonu ve PTH'ın kalsiyum homeostazisine etkisi (16)

2.4.3. Kalsitonin

Kalsitonin PTH'a antagonistik etki göstererek kalsiyum seviyesini azaltmaya yönelik etki eder. Tiroidin parafoliküler C hücrelerinden salınır. İnsanda etkisinin düşük olması sebebi ile total tiroidektomi sonrası replasmanına gerek yoktur. Osteoklast aktivitesini baskılayarak kemik demineralizasyonunu engeller. Böbrekler üzerinden de fosfat ve kalsiyumun geri emilimini azaltır (25).

2.4.4. Vitamin D

D vitaminin temel etkisi ince barsaklardan kalsiyum emilimini artırarak kemik mineral yoğunluğunu sağlamaktır. Bu etkisi aktif formu olan 1,25 (OH)₂ vitamin D ile sağlar. (26) Özellikle duodenumda bulunan TRPV6 reseptörü ile etki eder. Yaşa bağlı bu reseptörün azalması ileri yaşta kalsiyum emiliminin azalmasına sebeplerindendir. (27)

2.5. HİPERPARATİROİDİZM

Kalsiyum yüksekliğinin sebebine göre üç gruba ayrılabilir. Primer Hiperparatiroidizmde paratiroid bezindeki feedback mekanizmasının bozulması ile beraber PTH üretimindeki artış görülür. Sekonder hiperparatiroidizm böbrek yetmezliği ile ortaya çıkar. Bu durum düzeltilirse sekonder hiperparatiroidizm gerileyebilir. Mevcut durum düzeltilmesine rağmen paratiroid bezlerinin otonomi kazanması sonucu hiperparatiroidizm gerilemezse tersiyer hiperparatiroidizm olarak adlandırılır (28).

2.5.1. Primer Hiperparatiroidizm

PHPT bir veya daha fazla paratiroid bezinin aşırı çalışarak PTH üretmesi ile karakterizedir. Kadınlarda erkeklerden fazla görülür. Özellikle menopoz sonrası insidans artar (29).

PHPT olgularının yaklaşık %80–85'i soliter paratiroid adenomu, %15–20'si paratiroid bezlerinin hiperplazisi ve yalnızca %0,5'i paratiroid karsinomu şeklinde ortaya çıkar. Adenomlar %85 oranda normal lokalizasyonda bulunur. Ağırlık ve boyut değişkenlik gösterir (2).

2.5.1.1. Etyoloji

PHPT'nin kesin nedeni bilinmemekle beraber iyonize radyasyona maruziyet, genetik, beslenme alışkanlıkları, güneş ışınına aralıklı maruziyet ile ilişkilendirilmektedir. Böbreklerden kalsiyum kaçacağı olması ya da yaş sebebi ile böbrek işlevinin azalması da etkenler arasındadır (15).

Lityum kullanımının paratiroid hücrelerinin PTH salgılaması için olan düzey noktasını değiştirerek daha fazla PTH salgılanmasını ve daha yüksek kalsiyum oranlarını sağladığı bilinmektedir. Ayrıca lityum bezlerin anormal olarak büyümesine de sebep olabilir. Bu etkilerin paratiroid adenomunda hücre proliferasyonunu sağlayan siklin D1'in onkogeni PRAD1 geninin aşırı ekspresyonu olabileceği düşünülmektedir (2).

PHPT vakalarının çoğu sporadik olmasına rağmen MEN 1, MEN2A, izole familial HPT gibi otozomal dominant kalıtsal bozukluklarla da ilişkili olabilir. MEN

1'de yaklaşık %80-100 PHPT görülürken, MEN 2'de u oran %20'lerdedir. Yine de bu sendromlardan şüphelenildiğinde tüm komponentleri araştırılmalıdır.

Bilinen kalıtsal bozukluklarla ilişkili olmasa da paratiroid adenomlarında CDKN1B, RET, HRPT2 mutasyonları olabilir. Özellikle HRPT2 mutasyonu paratiroid kanserlerinde yüksek oranda görülmektedir (15).

2.5.1.2. Klinik bulgular

PHPT ilk tanımlandığı zamanlarda hastaların klasik semptomları vardı. Bunlar renal kalkül, kemik ağrısı, gastrointestinal yakınmalar, aşırı yorgunluk ve psikişik yakınmalar idi. Ancak günümüzde rutin kan tetkiklerinin yaygınlaşması ile beraber hastalar daha silik semptomlarla ya da asemptomatik saptanmaktadır. Kemik ağrısı, mide yakınmaları, halsizlik, iştahsızlık gibi semptomlar hastalar tarafından net olarak ifade edilmemekte ancak tedavi sonrası düzelmektedir. Bu durum bize asemptomatik hasta oranının bilinenden daha az olduğunu gösterir (30).

Nefrolitiazis PHPT hastalarının başvuru şekillerinden biridir. Genellikle kalsiyum fosfat ya da oksalattan oluşmaktadır. Kronik hiperkalsemi böbreğin işlevini bozarak hipertansiyona sebep olabilir. Bu ilişki yaşlılarda daha sıktır. Diğer semptomların aksine hipertansiyonun ameliyattan sonra düzelmeye şansı daha düşüktür (4).

Osteopeni, osteoporoz, osteitis fibroza sistika gibi kemik hastalıkları PHPT'de görülebilir. Kemik yapım ve yıkım döngüsünün fazla olmasından dolayı serum alkalin fosfataz düzeyleri yükselmiştir. Kemik mineral yoğunluğu azaldığı için bu hastalarda kırık riski yüksektir. Kemik kütlesi ölçümü (BMD) ile kontrol edilmeli ve ek tedavi gereksinimi açısından değerlendirilmelidir (29).

Gastrointestinal sisteme ilişkin olarak dispepsi, kusma, peptik ülser, kabızlık ve pankreatit gibi durumlar görülebilir. Pankreatit ciddi hiperkalsemi ($Ca^{+2} > 12,5$) olduğunda görülür. Kalsiyum bilirubinartışı sebebi ile kolelitiazis insidansı da artar (31).

Hiperkalsemi psikoz, koma, depresyon, letarji, anksiyete ve bitkinlik yapabilir. Hiperkalseminin şiddetlenmesi ile semptomlar da şiddetlenir. Elektroensefalografi anormallikleri oluşabilir. Tüm semptomlar paratiroidektomiden sonra normalleşir (32).

Kas güçsüzlüğü, miyalji, halsizlik görülebilir. Bu durum miyopatiden ziyade nöropatiden kaynaklanmaktadır. Eklemlerde kalsiyum pirofosfat birikimi olabilir (33). Hipertansiyon etkisinden bağımsız olarak damarsal birikim ve sol ventrikül hiperplazisi olabilir.

Tablo 1: Primer hiperparatiroidide klinik semptomların sıklığı

Klinik Bulgular	Sıklık (%)
Asemptomatik	%60–80
Kemik mineral yoğunluğu azalması	%30–50
Nefrolitiazis	%20–40
Gastrointestinal semptomlar	%10–20
Nöropsikiyatrik belirtiler	%10–20

2.5.1.3. Ayırıcı tanı

Hiperkalseminin paratiroid ilişkili hastalıklar hariç pek çok nedeni vardır. Hastanede yatanlarda hiperkalseminin en önemli nedeni malignitelerdir. Maligniteler kemik metastazı ile hiperkalsemi yapabileceği gibi akciğer, meme, over gibi bazı kanserler humoral hiperkalsemi de yapabilir (34). Tiazid grubu diüretikler böbrekte kalsiyum atılımını azaltır. Bu durum ilaç kesilince normal hastalarda düzelse de PHPT yatkınlığı olanlarda düzelmez (35). Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi, paratiroidektomiden fayda görmez. Bu sebeple ayırıcı tanı önemlidir. Hiperkalsiürik hiperkalsemi ise paratiroidektomiden fayda görebilir. Bu hastalarda hiperfosfatemi görülmesi PHPT'den ayırır (36). D vitamini fazla alımında hiperkalsemi nadirdir.

2.5.2. Primer Hiperparatiroidi Tanısında Kullanılan Tetkikler

Yüksek serum kalsiyum ve PTH varlığında hipokalsiüri olmaması genelde PHPT tanısını koydurur. Serum fosfat düzeyleri hastaların yaklaşık yarısında düşük, 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı yüksektir. Kanda hafif metabolik asidoz görülür. Alkalen fosfataz düzeylerinde yükselme görülebilir (37).

Ağır hiperkalsemi hastalarında kafatası ve el direkt grafilerinde osteitis sistika fibroza saptanabilir. Kemik mineral yoğunluğu incelemeleri muhakkak yapılmalıdır. Bu incelemelerde genelde distal 1/3 radius kullanılır (3).

2.5.3. Primer Hiperparatiroidi Lokalizasyonunda Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri

Lokalizasyon çalışmaları, non-invaziv ve invaziv yöntemler olmak üzere iki grupta sınıflandırılmaktadır. Bu uygulamalarda, merkezin tecrübesi önemli bir rol oynamakla birlikte, kullanılan yöntemin etkinliği, cerrahın daha kısa sürede başarılı bir ameliyat gerçekleştirmesini sağlamaktadır. Lokalizasyon çalışmalarının başarılı bir şekilde yürütülmesi, düşük morbidite oranlarıyla sonuçlanmakta ayrıca ameliyat süresi ve hastanede kalış süresinde belirgin azalma sağlamaktadır. Bu gibi avantajları sebebi ile lokalizasyon çalışmaları artık rutin haline gelse de bu görüntülemelerin tanısız olmadığı unutulmamalıdır (15).

2.5.3.1. Ultrason

Primer hiperparatiroidide preoperatif lokalizasyon amacıyla ultrasonografi (USG) yaygın olarak kullanılmaktadır. Ultrason; düşük maliyeti, radyasyon içermemesi, non invaziv olması ve tiroid patolojilerinin eşzamanlı değerlendirilmesine imkân tanınması açısından avantajlıdır (38). Ancak başarı oranı operatör deneyimine bağlıdır; deneyimli bir radyolog, adenomları %82 oranında saptayabilirken, bu oran deneyimsiz kişilerde düşmektedir. Ayrıca küçük boyutlu veya ektopik yerleşimli paratiroid bezleri ultrasonla görüntülenemeyebilir. Bu nedenle, USG, özellikle deneyimli kişilerce uygulandığında primer hiperparatiroidide etkili bir ilk basamak görüntüleme yöntemidir (39).

2.5.3.2. Sintigrafi

Sintigrafinin paratiroid lokalizasyonunda kullanımına 1980lerde başlanmış, TC99m-Mibi (methoxyisobutylisonitrile) kullanımı 1990larda yaygınlaşmıştır. Paratiroidler Tc99m-MIBI'yi tiroidlerden daha uzun süre tutar. Bu durum geç kesitlerde paratiroid görüntülemesi olanağı sunar. Birden fazla adenom bulunması, tiroid karsinomu olması, multinodüler tiroidler sensitiviteyi düşürmektedir. Sintigrafi ve ultrasonun kombine kullanımı, tanısız duyarlılığı anlamlı ölçüde yükseltmektedir. (40) Paratiroid adenomlarında yoğun 99mTc-sestamibi (MIBI) tutulumu, mitokondriden zengin oksifilik hücrelerin varlığıyla ilişkilendirilmekte ve bu hücreler artmış radyofarmasötik alımından sorumlu tutulmaktadır. Erken faz

görüntülemelerde, ^{99m}Tc-sestamibi hem paratiroid hem de tiroid dokusu tarafından tutulduğundan, tiroid bezinde de fizyolojik tutulum izlenebilir. (41)

2.5.3.3. Bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans

Konvansiyonel bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ^{99m}Tc-sestamibi gibi moleküler görüntüleme ajanlarına düşük duyarlılığa sahip olsalar da, özellikle mediastinal yerleşimli veya derin pozisyondaki büyük paratiroid adenomlarının saptanmasında önemli katkılar sunmaktadır. Bu anatomik görüntüleme yöntemleri, lezyonun yerleşimi hakkında detaylı bilgi sağlayarak cerrahın operasyon planını daha doğru şekilde oluşturmasına olanak tanır.

Son yıllarda geliştirilen ve dinamik kontrast fazlarına dayanan dört boyutlu BT (4D-CT) tekniği, paratiroid adenomlarının lokalizasyonunda yüksek duyarlılık göstermiştir. 4D-CT, hem morfolojik hem de vasküler özellikleri değerlendirerek adenomu lenf nodları veya tiroid dokusundan ayırt etme konusunda faydalı olabilir. Bununla birlikte, 4D-CT'nin yüksek radyasyon dozu özellikle genç hastalarda dikkatle değerlendirilmelidir.

MR görüntüleme, iyonizan radyasyon içermemesi ve bazı protokollerde intravenöz kontrast madde kullanımına gerek duyulmaması nedeniyle avantajlıdır. Ancak MR cihazlarının yüksek maliyeti, görüntüleme süresinin uzunluğu ve bazı hastalarda klostrofobiye bağlı tolerans sorunları bu yöntemin rutin kullanımını kısıtlayabilmektedir (40).

^{99m}Tc-sestamibi ile yapılan planar sintigrafiye SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) eklendiğinde, özellikle mediastinal ve derin yerleşimli paratiroid adenomlarının saptanma olasılığı belirgin şekilde artmaktadır. Bu sayede, anatomik lokalizasyon daha doğru belirlenebilmekte ve tanısal başarı oranı yükselmektedir. Özellikle minimal invaziv paratiroidektomi planlanan hastalarda, doğru lokalizasyon sayesinde daha yüksek başarı elde edilmesine olanak tanır. Bu durum, hastanede yatış süresini, komplikasyon oranını ve maliyetleri azaltma açısından da önem taşımaktadır (42).

2.5.3.4. Pozitron emisyon tomografisi (PET)

Pozitron emisyon tomografisi (PET), primer hiperparatiroidi olgularında rutin olarak kullanılmamakla birlikte, diğer görüntüleme modaliteleriyle lokalize

edilemeyen adenomlarda veya başarısız paratiroidektomi sonrası nüks olgularında değerli bir ikinci/üçüncü basamak yöntem olarak öne çıkmaktadır. FDG-PET/BT, 2-[18F]-fluoro-2-deoksi-D-glukoz kullanılarak yapılan görüntüleme tekniği olup paratiroid patolojilerinde bazı çalışmalarda başarılı sonuçlar vermiştir (40).

Karbon-11 metiyonin (11C-Met) ile yapılan PET görüntülemeleri, özellikle adenomu klasik yöntemlerle saptanamayan olgularda lokalizasyon başarısını artırmaktadır. Metiyonin, artmış amino asit metabolizması gösteren paratiroid adenomlarında birikme eğilimindedir ve bu özellikten faydalanılarak lokalizasyon sağlanabilir (43).

Son yıllarda kullanımı giderek artan bir başka ajan olan 18F-fluorokolin, kolin metabolizmasındaki artışı hedef alarak paratiroid dokusunun görüntülenmesini sağlamaktadır. 18F-fluorokolin PET/BT'nin özellikle küçük boyutlu paratiroid adenomlarında SPECT/BT'ye göre daha yüksek duyarlılıkla lokalizasyon sağlayabildiği bildirilmiştir. 18F-fluorokolin PET/BT yöntemi, hem primer hem de persistan hiperparatiroidi olgularında umut vadeden bir tanısal araç olarak değerlendirilmektedir (44).

2.5.4. İnvaziv Lokalizasyon Tanı Yöntemleri

2.5.4.1. Selektif venöz kateterizasyon

Nüks veya konvansiyonel görüntüleme yöntemleriyle adenom lokalizasyonunun saptanamadığı hastalarda başvuru olan invaziv bir tanısal yöntemdir. Bu teknik, farklı venöz segmentlerden PTH düzeylerinin ölçülmesine dayanır ve PTH konsantrasyonunun yüksek olduğu bölgeye göre patolojik bezin bulunduğu taraf hakkında bilgi verebilir. Deneyimli bir radyolog tarafından gerçekleştirilmelidir. Sensitivitesinin %63 ila %83 arasında değiştiği bildirilmektedir. Yüksek maliyeti ve invaziv olası nedeniyle seçilmiş vakalarda önerilmektedir (40).

2.5.4.2. İntraoperatif PTH ölçümü

İntraoperatif PTH ölçümü, paratiroidektomi sırasında adenom eksizyonunun etkinliğini değerlendirmede yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Cerrahi sırasında adenomun tamamen çıkarılmasından yaklaşık 10 dakika sonra ölçülen intact PTH

(iPTH) düzeyinin, operasyon öncesi bazal değere göre %50'den fazla düşüş göstermesi, rezidüel hiperfonksiyonel paratiroid dokusu olmadığını düşündürür ve cerrahın ameliyatı güvenle sonlandırmasına olanak tanır.

Bu yöntem, özellikle tek adenomlu olgularda yüksek sensitiviteye sahiptir ve minimal invaziv cerrahi girişimlerin güvenle uygulanmasını destekler. Ancak multiglandüler hastalık ya da eşlik eden tiroid patolojileri durumlarında bu testin tanısal doğruluğu azalabilir; çünkü birden fazla glandın hiperfonksiyonu varlığında iPTH düzeylerinde yeterli düşüş olmayabilir. Bu nedenle, klinik ve biyokimyasal veriler ışığında yorum yapılması önerilmektedir (45).

2.5.5. Primer Hiperparatiroidide Cerrahi ve Minimal İnvaziv Yaklaşımlar

Primer hiperparatiroidi (PHPT)'de paratiroidektomi temel kür sağlayıcı tedavidir. Cerrahi tedavi, hem semptomatik hem de belirli kriterleri taşıyan asemptomatik hastalarda önerilmektedir. Cerrahi endikasyonlar arasında serum kalsiyumun normal üst sınırından ≥ 1 mg/dL yüksek olması, T skoru ≤ -2.5 olan osteoporoz, vertebral fraktür, eGFR < 60 mL/dk, renal taş ya da nefrokalsinozis ve belirgin hiperkalsiüri (kadınlarda > 250 mg/gün, erkeklerde > 300 mg/gün) yer alır. Ayrıca 50 yaş altı hastalarda yaş tek başına cerrahi için yeterli bir kriter olarak kabul edilmektedir.

Tablo 2: Primer hiperparatiroidi ameliyat endikasyonları.

Kategori	Kriter
Kalsiyum	Serum kalsiyumu, normalin üst sınırının >1 mg/dL (0,25 mmol/L) üzerinde
İskelet tutulumu	VFA veya vertebra grafisi ile kırık
	Herhangi bir bölgede T-skoru $\leq -2,5$ olan kemik mineral yoğunluğu (BMD)
Böbrek tutulumu	eGFR veya kreatinin klirensi <60 mL/dak
	X-ışını, USG veya diğer görüntüleme ile nefrokalsinozis veya nefrolitiazis
	Hiperkalsiüri (kadınlarda >250 mg/gün; erkeklerde >300 mg/gün)
Yaş	Yaş <50 (başka bir endikasyona gerek yoktur)

Cerrahi planlanan hastalarda, özellikle tek adenom varlığında, minimal invaziv paratiroidektomi (MIP) ön plandadır. MIP, klasik bilateral eksplorasyona göre daha kısa operasyon süresi, az doku diseksiyonu, düşük komplikasyon oranı ve daha hızlı iyileşme süresi sunar. Başarı, öncesinde yüksek doğrulukla yapılan lokalizasyon görüntülemelerine bağlıdır.

Cerrahi destekleyen teknikler arasında gama prob destekli cerrahi, intraoperatif radyoaktif sinyal ile lezyonun yerini belirlemeyi sağlar. Alternatif olarak, ROLL (radio-guided occult lesion localization) tekniğinde, radyofarmasötik doğrudan lezyona enjekte edilerek gama prob ile daha hassas lokalizasyon sağlanır. Ayrıca, intraoperatif frozen-section patoloji, eksize edilen dokunun paratiroid bezi olup olmadığını anında doğrulamada faydalıdır. Ameliyat sırasında çıkarılan adenom sonrası 10. dakikada ölçülen intact PTH düzeyinde $\geq 50\%$ düşüş, başarılı eksizyonu gösterir ve cerrahın müdahaleyi güvenle sonlandırmasını sağlar. Bu tekniklerin uygun hastada deneyimli cerrahlarca uygulanması, %95'in üzerinde kür oranlarıyla başarılı sonuçlar vermektedir (1).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. MATERYAL VE METOD

3.1.1. Çalışma Tasarımı ve Etik Onay

Bu çalışma, SBÜ Konya Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde, etik kurul onay tarihi itibari ile başlanan, 01.01.2021–01.01.2024 tarihleri arasında primer hiperparatiroidi (PHPT) tanısıyla paratiroid adenom eksizyonu yapılan toplam 200 hastanın dosya ve görüntü kayıtlarının geriye dönük olarak incelendiği retrospektif bir tanımlayıcı araştırmadır. Çalışma, SBÜ Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20.09.2024 tarihinde 2024/11 sayılı toplantıda 11/4 sayılı karar ile onay alınarak yürütülmüş olup Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak planlanmıştır.

3.1.2. Çalışma Grubu

Çalışmaya, 18 yaş ve üzeri, primer hiperparatiroidi tanısı ile cerrahi tedavi uygulanmış, postoperatif en az 6 ay takibi bulunan mevcut olan hastalar dahil edilmiştir.

Dışlama kriterleri şunlardır:

- 18 yaş altı hastalar,
- Sekonder veya tersiyer hiperparatiroidi tanısı olanlar,
- Paratiroid karsinomu tanısı alan hastalar,
- Cerrahi sonrası takibi 6 aydan kısa süren hastalar

3.1.3. Veri Toplanması

Hastanenin dijital arşiv sisteminden;

- Yaş, cinsiyet gibi demografik verileri,
- Preoperatif biyokimyasal parametreleri (serum kalsiyum, PTH, fosfor, albümin, kreatinin, GFR, ALP, D vitamini, 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyi),
- Kemik mineral yoğunluğu ölçümleri (T ve Z skoru),
- Preoperatif üriner sistem USG, Boyun USG ve diğer görüntüleme yöntemleri

- Tc99m-sestamibi paratiroid sintigrafi bulguları,
- Cerrahi olarak çıkarılan adenomun patoloji rapor verileri,
- Ameliyat raporu
- Postoperatif takiplerde nüks/persistans durumu

elde edilmiştir.

Albümin düzeyi 4.0 g/dL'nin altında olan hastalarda, düzeltilmiş serum kalsiyum değeri “düzeltilmiş kalsiyum = total kalsiyum + [0,8 × (4,0 – albümin)]” formülü kullanılarak albümin düzeyine göre hesaplandı.

Adenomun hacmi patoloji verilerinden uzunluk (cm), genişlik (cm), yükseklik (cm) verileri elde edilip, elipsoid hacim formülü
$$\left(E = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot ax \cdot bx \cdot cx \right)$$
 kullanılarak hesaplanmıştır.

Görüntüleme verilerinden MIBI skorlaması için, nükleer tıp uzmanı tarafından preoperatif Tc99m-MIBI SPECT/CT görüntüleri dijital arşivden alınmış “3D slicer” programının 5.8.0 sürümü kullanılarak ölçüm yapılmıştır.

3.1.4. Çalışma Değişkenleri

Birincil sonuç değişkenleri: PTH, serum kalsiyum, fosfor, ALP, idrar kalsiyum düzeyi, T ve Z skorları, MIBI skoru, spesmen hacmi.

İkincil sonuç değişkeni: Cerrahi sonrası nüks veya persistans gelişimi.

3.2. İSTATİKSEL YÖNTEMLER

Çalışmada istatistiksel analizler SPSS 27.0 (IBM Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluk değerlendirmesi için Kolmogrov-Smirnov testi, histogram analizleri, skewness/kurtosis verileri ve Q-Q plots grafikleri dikkate alındı. Çalışmada elde edilen sayısal ve kategorik verilerin tanımlayıcı istatistikleri analiz edildi ve parametreler IQR (medyan [minimum – maksimum]) veya ortalama±SS olarak ifade edildi. İki grup arasındaki ilişkiler Mann-Whitney U testi veya bağımsız t testi ile incelendi. Çoklu gruplar arasındaki kıyaslamalar tek yönlü varyans analizi (ANOVA) veya Kruskal-Wallis H testleri ile incelendi. Parametrelerin persistans üzerindeki etki profilleir tek değişkenli Logistik regreyson analizi ile değerlendirildi.

Çoklu gruplar arasındaki ikili (pairwise) kıyaslanmalarda dağılım özelliklerine göre post hoc analizi olarak Sidak veya Dunn's testleri kullanıldı. Ana parametreler üzerinde kovaryantların etkisi ANCOVA analizi ile kontrol altına alındı. Kalitatif (nitel) parametreler arasındaki ilişkiler Pearson ki-kare veya Fisher'in kesinlik (exact) testleri ile araştırıldı. Nicel veriler arasındaki ilişkilerde Pearson veya Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. Nicel parametrelerin persistans ile ilişkili olduğu kesim (cut-off) değerleri ve prediktif özellikler ROC analizi ile tanımlandı, ideal kesim değeri Youden J indeksi ile elde edildi. Çalışmanın tümünde tip-I hata oranı %5 ($\alpha = 0,05$) olarak baz alınmış ve $p < 0,05$ düzeyi anlamlı sınır olarak kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik, biyokimyasal ve klinik özellikleri incelendiğinde hastaların ortalama yaşı 57,61 yıl olup, yaş aralığı 20 ila 86 yıl arasındadır. Cinsiyet dağılımına göre 170 hasta kadın (%85,0), 30 hasta erkektir (%15,0). T skoru (vertebra) ortalaması -1,27 olup, değerler -2,1 ile 0,44 arasında değişmektedir. T skoru (önkol) ortalaması -2,01 olup, değerler -3,28 ile -0,74 arasındadır. MIBI skoru ortalaması 17,76 olup, minimum 3,87, maksimum 168,2 olarak kaydedilmiştir. (Tablo 3).

PTH düzeyinin ortalaması 142,5 ng/L olup, dağılım 47,6 ile 1943 arasında değişmektedir. Serum kalsiyum (Ca^{+2}) ortalaması 11,3 mg/dL olup, minimum 9,5 mg/dL, maksimum 15,7 mg/dL'dir. Fosfor düzeyi ortalaması 2,8 mg/dL olup, minimum 1,2 mg/dL, maksimum 5,7 mg/dL'dir. Albumin düzeyi ortalaması 4,5 g/dL olup, minimum 3,3 g/dL, maksimum 4,4 g/dL'dir. Düzeltilmiş kalsiyum ortalaması 11,3 mg/dL olup, minimum 4,6 mg/dL, maksimum 15,78 mg/dL'dir. Kreatinin düzeyi ortalama 0,69 mg/dL olup, minimum 0,28 mg/dL, maksimum 6,31 mg/dL'dir. ALP düzeyi ortalaması 105 U/L olup, değerler 40 ile 376 U/L arasında değişmektedir. D vitamini düzeyi ortalaması 13,4 ng/mL olup, minimum 3,0 ng/mL, maksimum 92,5 ng/mL'dir. GFR ortalaması 93,75 mL/dk/1.73m² olup, standart sapması 21,31'dir. Günlük idrar kalsiyumu ortalaması 343,45 mg/gün olup, minimum 162,08, maksimum 528,82'tir. (Tablo 3).

Paratiroid volüm ortalaması 0,94 cm³ olup, minimum 0,02 cm³, maksimum 16,49 cm³'tür. Üriner USG'de taş görülen hasta sayısı 24 (%15,6).

Preoperatif USG'de paratiroid görüntülenen hasta sayısı 167 (%85,2), görüntülenemeyen 29'dur (%14,8). Preoperatif sintigrafide paratiroid görüntülenen hasta sayısı 182 (%96,8), görüntülenemeyen 6'dır (%3,2). USG ve sintigrafi lokalizasyon uyumu olan hasta sayısı 147 (%77,4), uyumsuzluk saptanan hasta sayısı 43'tür (%22,6). Ek tetkik (MR, BT) uygulanan hasta sayısı 15 (%7,7)'tir. (Tablo 3).

Cerrahi yönteme göre MIP-ROLL uygulanan 9 (%4,5), MIP-GAMA 93 (%47,0), MIP-FROZEN 95 (%48,0), dört bez eksplorasyonu yapılan 1 hastadır (%0,5). Postoperatif 6. Aya kadar persistans saptanan hasta sayısı 13 (%6,8), iken nüks gelişen hasta bulunmamaktadır. (Tablo 3).

Tablo 3: Hastaların Demografik, Biyokimyasal ve Klinik Özellikleri

Parametre	Ortalama / Min-Max	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Yaş (yıl)	57,61 (20–86)	–	–
Cinsiyet	Kadın: 170 Erkek: 30	200	85,0 / 15,0
T skoru (vertebra)	-1,27 ± 0,83	–	–
T skoru (önkol)	-2,01 ± 1,27	–	–
MIBI skoru	17,76 (3,87 – 168,2)	–	–
PTH (ng/L)	142,5 (47,6 – 1943)	–	–
Kalsiyum (mg/dL)	11,3 (9,5 – 15,7)	–	–
Fosfor (mg/dL)	2,8 (1,2 – 5,7)	–	–
Albumin (g/dL)	4,5 (3,3 – 4,4)	–	–
Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dL)	11,3 (4,6 – 15,78)	–	–
Kreatinin (mg/dL)	0,69 (0,28 – 6,31)	–	–
ALP (U/L)	105 (40 – 376)	–	–
D vitamini (ng/mL)	13,4 (3 – 92,5)	–	–
GFR (mL/dk/1.73m ²)	93,75 ± 21,31	–	–
Günlük idrar kalsiyumu (mg/gün)	343,45 ± 183,37	–	–
Paratiroid volüm (cm ³)	0,94 (0,02 – 16,49)	–	–
Üriner USG'de taş	Var: 24 / Yok: 130	154	15,6 / 84,4
Preop. USG'de paratiroid	Gördü: 167 / Görmedi: 29	196	85,2 / 14,8
Preop. sintigrafide paratiroid	Gördü: 182 / Görmedi: 6	188	96,8 / 3,2
USG-sintigrafi lokalizasyon uyumu	Var: 147 / Yok: 43	190	77,4 / 22,6
Ek tetkik (MR/BT)	Var: 15 / Yok: 181	196	7,7 / 92,3
Cerrahi tipi	Röll: 9 / Gama: 93 / Frozen: 95 / 4 bez: 1	198	4,5 / 47,0 / 48,0 / 0,5
Persistans	Var: 13 / Yok: 179*	192	6,8 / 93,2
Nüks	Var: 0 / Yok: 192*	192	0 / 96,0

Not: *8 hastada (%4) 6. aya kadar ya da sonrasında kalsiyum verisi eksik olduğu için nüks ve persistans analize dahil edilmemiştir.

Kısaltmalar: MIP = Minimal İnvaziv Paratiroidektomi, USG = Ultrasonografi

Klinik parametreler cerrahi yöntemler arasında karşılaştırılmıştır. Yapılan değerlendirmede T skoru (önkol) (p = 0,03), PTH (p = 0,002) ve günlük idrar kalsiyum (p = 0,021) değerlerinde üç cerrahi yöntemin uygulandığı hastalar arasında anlamlı farklılık görülmüştür. Üç grup arasında hangi ikili gruplar arasında anlamlılığın görüldüğü ise post hoc ikili kıyaslamalar ile detaylandırılmıştır (Şekil 1).

Detaylı incelemede T skoru (önkol) MIP–gama ve MIP–frozen yöntemleri arasında farklılık arz etmiş olup (p = 0,03) MIP –frozen uygulanan hastalarda T skorları (önkol) daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

PTH değerleri irdelendiğinde; MIP–gama ve MIP–frozen yapılan hastalar arasında farklılık gösterdiği belirlenmiş olup (p <0,001) MIP–frozen yöntemi ile opere edilen hastalarda PTH düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. MIP–gama yöntemi ile opere edilen hastalarda ise günlük idrar kalsiyum değerleri daha yüksektir (p=0,002) (Tablo 4, şekil 3).

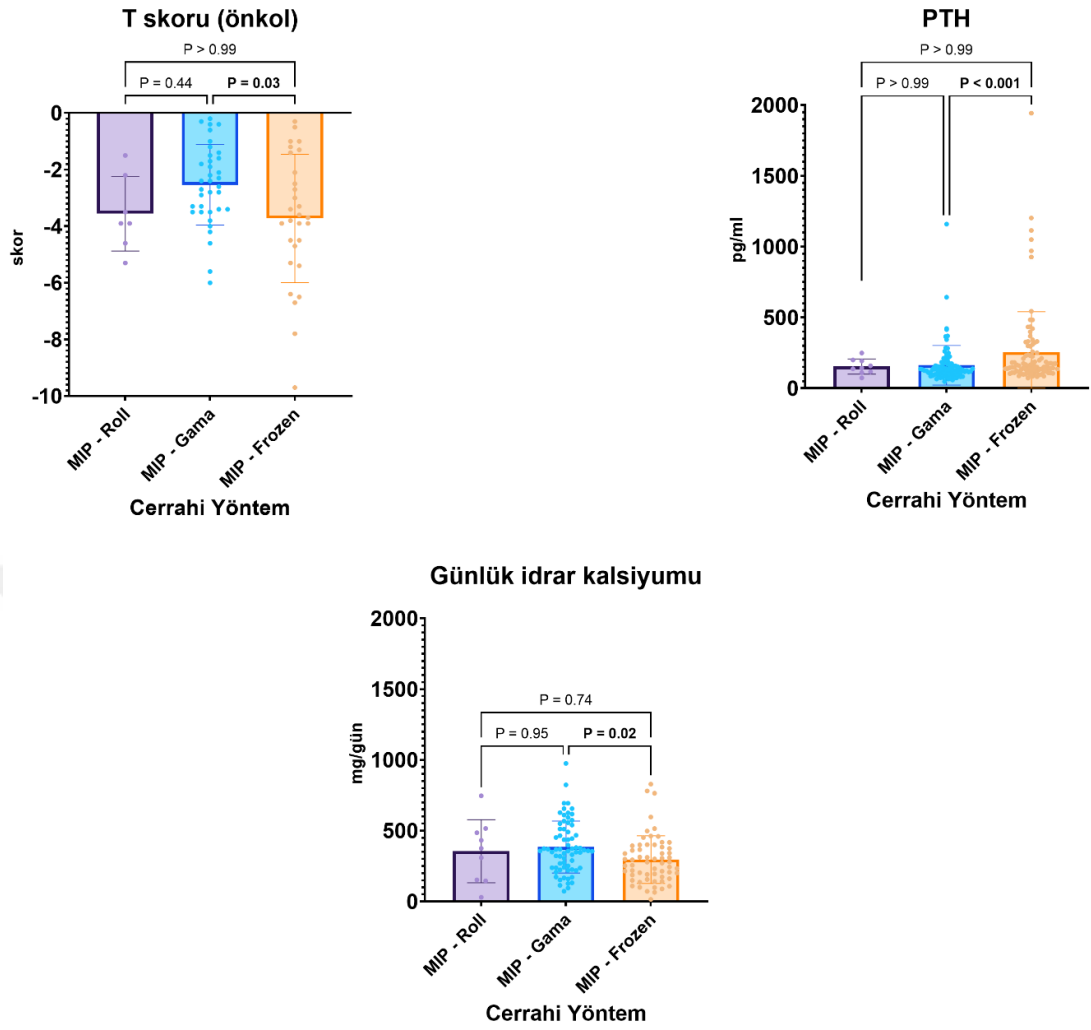
Tablo 4: Klinik verilerin cerrahi yöntemler arasında karşılaştırılması.

	CERRAHİ YÖNTEM †			p
	MIP - roll (n=9, %4,5)	MIP - Gama (n=93, %46,5)	MIP – Frozen (n=95, %47,5)	
Bulgular	Dağılım *			
Yaş	61,0±8,0	56,0±11,0	59,0±12,0	0,163 ^a
Z skoru (vertebra)	-1,2±0,74	-1,32±0,79	-1,19±0,91	0,733 ^a
T skoru (vertebra)	-1,92±0,74	-2,1±1,04	-2,34±1,12	0,457 ^a
Z skoru (önkol)	-2,44±1,12	-1,77±1,21	-2,33±1,33	0,161 ^a
T skoru (önkol)	-3,56±1,32	-2,54±1,42	-3,72±2,27	0,03 ^a
MIBI skoru	18,7 (7,76 – 24,3)	18,2 (8,46 – 78,43)	16,6 (3,87 – 168,2)	0,944 ^b
PTH	143 (73,8 – 249)	131 (47,6 – 1160)	154 (72,4 – 1943)	0,002 ^b
Kalsiyum (Ca ⁺²)	11,3 (10,4 – 11,7)	11,2 (10,1 – 14,5)	11,3 (9,5 – 15,7)	0,309 ^b
Fosfor	2,7 (1,6 – 3,4)	2,8 (1,5 – 5,4)	2,7 (1,2 – 5,7)	0,247 ^b
Albumin	4,6 (4 – 4,8)	4,6 (3,8 – 11,2)	4,5 (3,3 – 44)	0,052 ^b
Düzeltilmiş Kalsiyum (Ca ⁺²)	11,3 (10,4 – 11,7)	11,2 (4,6 – 14,58)	11,3 (9,5 – 15,78)	0,222 ^b
Kreatinin	0,7 (0,44 – 1,33)	0,68 (0,28 – 1,81)	0,72 (0,33 – 6,31)	0,767 ^b
ALP	104 (54 – 230)	102 (40 – 233)	112,5 (49 – 376)	0,126 ^b
D vitamini	8,49 (5,57 – 21,8)	15,4 (3 – 92,5)	12,7 (3 – 68)	0,083 ^b
GFR	89,22±19,25	96,17±18,94	92,17±23,14	0,341 ^a
Günlük idrar kalsiyumu	354,88±222,49	384,82±183,76	295,62±168,99	0,021 ^a
Paratiroid volüm	0,94 (0,35 – 2,24)	0,98 (0,08 – 11,78)	0,995 (0,02 – 16,49)	0,662 ^b

* Parametreler IQR (Interquartile Range)[medyan, min ve maks] veya ortalama±SS şeklinde ifade edilmiştir.

† 1 hasta (%0,5) için boyun eksplorasyonu ile ekzizyonu yapılmış olup, tek örneklem içerdiğinden analizde hariç tutulmuştur. 2 hasta (%1) için ise; cerrahi işlem not edilmediğinden analizde hariç tutulmuştur.

^a Tek yönlü varyans analizi (ANOVA), ^b Kruskal-Wallis H testi.



Şekil 3: Cerrahi yönetime göre yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunan parametrelere ait ikili (pairwise) post hoc karşılaştırma sonuçları.

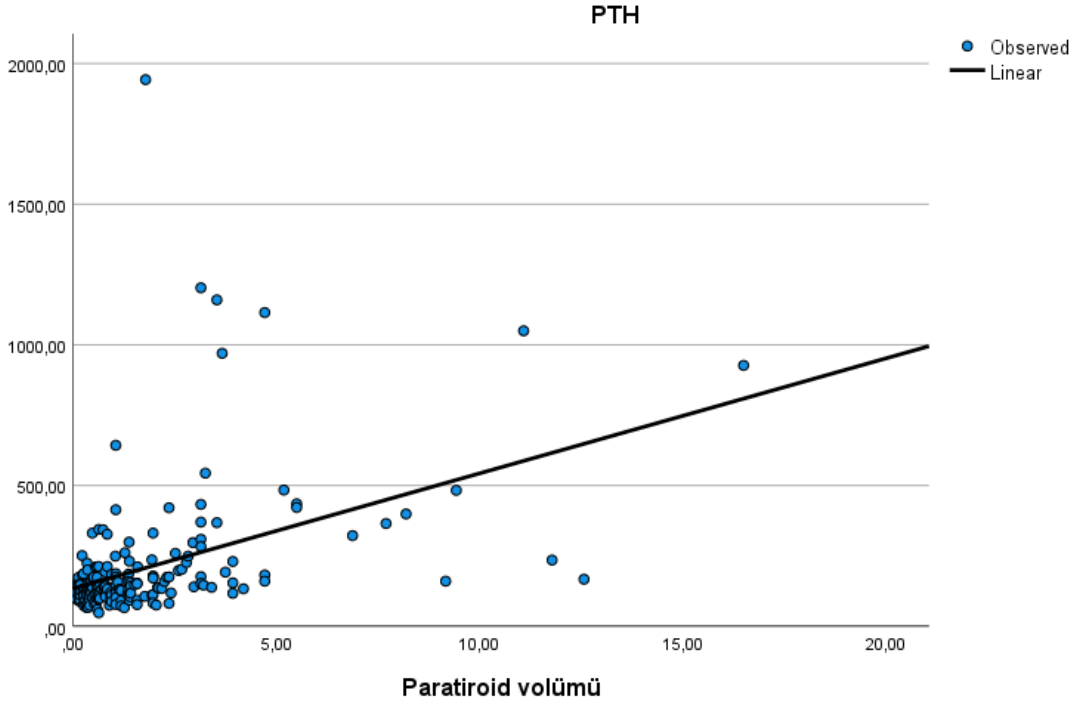
Genel örnekleimde paratiroid volümü ve MIBI skoru ile diğer tetkik sonuçları arasındaki korelasyon ilişkileri, korelasyonların yönü ve gücü araştırılmıştır. PTH – paratiroid volümü ($p < 0,001$) ve PTH – kalsiyum ($p < 0,001$) arasında ise orta düzeyli anlamlı bir pozitif korelasyon ilişkisi görülmüştür. MIBI skorları ile paratiroid volümü, albumin ve ALP arasında korelasyon ilişkileri görülmüş olup, ilgili korelasyonların zayıf düzeyde olduğu görülmüştür. Paratiroid volümleri ile T ve Z skorları arasına herhangi bir anlamlı korelasyon ilişkisi görülmemiştir ($p > 0,05$).

MIBI skoru ile paratiroid volümü arasında ise pozitif (aynı) yönlü zayıf bir korelasyon ilişkisi dikkat çekmiştir ($p = 0,007$). Anlamlılığın görüldüğü diğer korelasyon ilişkilerinin ise zayıf düzeyde olduğu görülmüştür (Tablo 5, şekil 4-5).

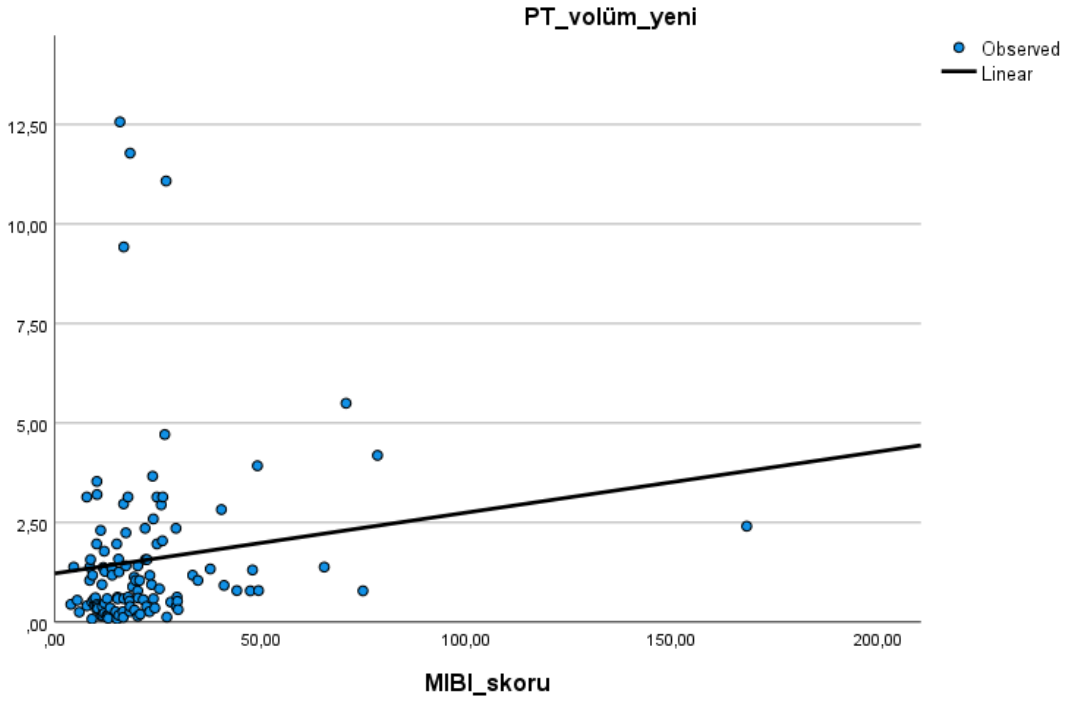
Tablo 5: Genel örneklem grubunda paratiroid volümü ve MIBI skorunun diğer parametrelerle olan korelasyon ilişkilerinin incelenmesi.

		PT Volüm	MIBI skoru
Yaş*	rho / r	-0,029	-0,168
	P	0,681	0,073
PT Volüm	rho / r	–	0,248
	P	–	0,007
[Ca⁺²]	rho / r	0,214	-0,145
	P	0,003	0,121
Z skoru vertebra *	rho / r	0,009	-0,101
	P	0,929	0,414
T skoru vertebra *	rho / r	-0,15	0,025
	P	0,117	0,842
Z skoru önkol*	rho / r	-0,108	-0,051
	P	0,375	0,73
T skoru önkol*	rho / r	-0,221	-0,086
	P	0,06	0,556
PTH	rho / r	0,466	0,077
	P	<0,001	0,42
Fosfor	rho / r	-0,19	-0,046
	P	0,01	0,639
Albumin	rho / r	-0,145	-0,211
	P	0,045	0,026
Düzeltilmiş [Ca⁺²]	rho / r	0,205	-0,159
	P	0,004	0,095
Kreatinin	rho / r	0,026	-0,152
	P	0,716	0,104
ALP	rho / r	0,245	0,184
	P	0,001	0,049
D vitamini	rho / r	-0,136	-0,06
	P	0,114	0,605
GFR*	rho / r	<0,001	0,121
	P	0,999	0,196
Günlük idrar Kalsiyumu*	rho / r	0,08	0,043
	P	0,345	0,697

(*) işaretinin bulunduğu parametreler arasındaki korelasyon ilişkilerinde Pearson korelasyon analizi (korelasyon katsayısı : r), diğer parametreler arasındaki ilişkilerde ise Spearman korelasyon analizi (korelasyon katsayısı: rho) kullanılmıştır.



Şekil 4: PTH ve paratiroid volümü arasındaki orta düzeyli pozitif korelasyon ilişkisi ($p < 0,001$).



Şekil 5: MIBI skoru ve paratiroid volümü arasındaki pozitif yönlü zayıf korelasyon ilişkisi ($p = 0,007$).

Preoperatif USG ile paratiroid adenomu görülmeyen hastalarda MIBI skoru medyanı 21,47'dir (minimum 10,14 – maksimum 74,90). Buna karşılık, USG ile görülen olgularda MIBI skoru medyanı 17,26'dır (minimum 3,87 – maksimum 168,2). İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,163$; Mann-Whitney U testi). USG ile adenomun görüntülenemediği hastalarda paratiroid volüm medyanı 1,18 cm³'tür (minimum 0,16 – maksimum 11,08). USG ile görüntülenen hastalarda ise medyan volüm 0,922 cm³'tür (minimum 0,08 – maksimum 12,57). Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,732$; Mann-Whitney U testi).

Tablo 6: Preoperatif USG durumuna göre MIBI ve PT volümü karşılaştırması.

	Preoperatif USG		P değeri
	Medyan (min – maks)		
	Görmedi	Gördü	
MIBI Skoru	21,47 (10,14 – 74,90)	17,26 (3,87 – 168,2)	0,163 *
PT volümü	1,18 (0,16 – 11,08)	0,922 (0,08 – 12,57)	0,732 *

*Mann-Whitney U testi.

Nicel parametreler persistans durumları arasında karşılaştırılmıştır. Yapılan incelemede paratiroid volümleri persistans görülen grupta daha düşük olarak seyretmiş (medyan değerleri 8,38'e karşın 2,09; $p < 0,001$). Diğer parametreler değerlendirildiğinde ise persistansa göre anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p > 0,05$)(Tablo 7, şekil 6).

Tablo 7: Klinik özelliklerin persistans durumuna göre karşılaştırılması.

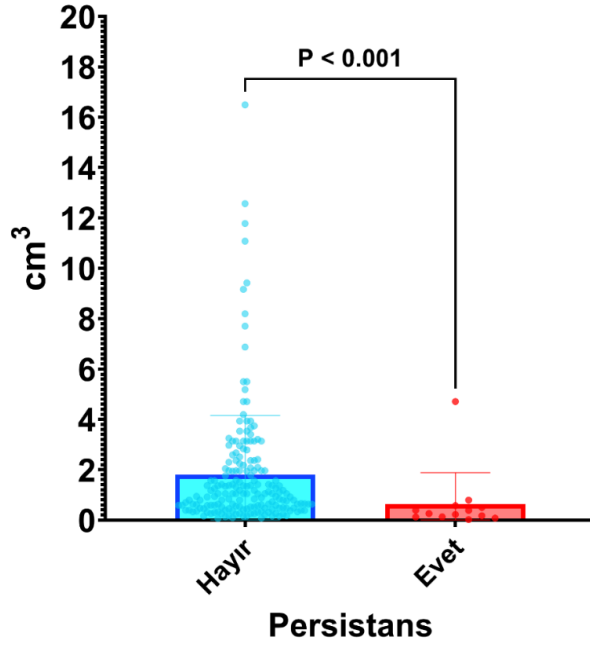
Bulgular	PERSİSTANS †		Overall (genel) *	p
	Hayır (n=179, %89,5)	Evet (n=13, %6,5)		
	Dağılım *			
Yaş	57,5±11,7	59,9±11	57,6±11,6	0,478 ^a
T skoru (vertebra)	-2,17±1,06	-2,28±1,25	-2,19±1,07	0,753 ^a
T skoru (önkol)	-3,09±1,9	-2,62±1,31	-3,07±1,89	0,555 ^a
MIBI skoru	17,51 (3,87 – 168,2)	18,27 (9 – 29,49)	17,76 (3,87 – 168,2)	0,992 ^b
PTH	143 (47,6 – 1943)	142 (82,8 – 1115)	142,5 (47,6 – 1943)	0,853 ^b
Kalsiyum (Ca ⁺²)	11,3 (9,5 – 15,7)	11,4 (10,7 – 15,7)	11,3 (9,5 – 15,7)	0,332 ^b
Fosfor	2,8 (1,2 – 5,7)	2,6 (1,9 – 4,1)	2,8 (1,2 – 5,7)	0,902 ^b
Albumin	4,5 (3,3 – 44)	4,4 (3,9 – 4,9)	4,5 (3,3 – 44)	0,667 ^b
Düzeltilmiş Kalsiyum (Ca ⁺²)	11,3 (4,6 – 15,78)	11,35 (10,7 – 15,7)	11,3 (4,6 – 15,78)	0,336 ^b
Kreatinin	0,7 (0,28 – 6,31)	0,65 (0,42 – 0,94)	0,69 (0,28 – 6,31)	0,353 ^b
ALP	105 (40 – 376)	119 (70 – 194)	105 (40 – 376)	0,749 ^b
D vitamini	13,85 (3 – 92,5)	13,05 (3 – 68)	13,4 (3 – 92,5)	0,953 ^b
GFR	93,43±21,53	96,77±16,59	93,75±21,31	0,585 ^a
Günlük idrar kalsiyumu	346,26±184,42	328,92±202,3	343,45±183,37	0,767 ^a
Paratiroid volüm	1,05 (0,08 – 16,49)	0,26 (0,02 – 4,71)	0,94 (0,02 – 16,49)	<0,001 ^b

* Parametreler IQR (Interquartile Range)[medyan, min ve maks] veya ortalama±SS şeklinde ifade edilmiştir.

† 8 hasta (%4,0) için 6.aya kadar ya da sonrasında kalsiyum verisi eksik olduğu için persistans hesaplanamamış ve analizde hariç tutulmuştur.

^a Bağımsız t-testi, ^b Mann-Whitney U testi.

Paratiroid Volümü



Şekil 6: Paratiroid volümlerinin persistans durumuna göre karşılaştırılması
($p < 0,001$).

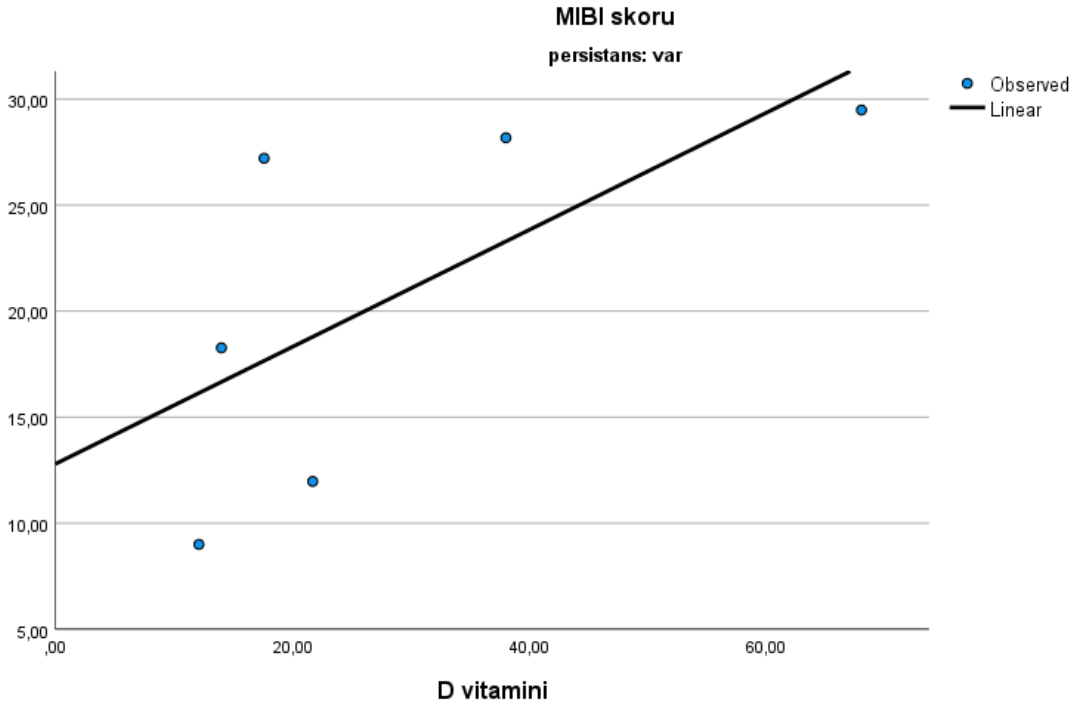
Persistansın görüldüğü hasta grubu özelinde yaş, paratiroid volümü, kalsiyum düzeyi ve MIBI skoru ile diğer tetkik sonuçları arasındaki korelasyon ilişkileri, korelasyonların yönü ve gücü araştırılmıştır. Yapılan incelemede persistans görülen hastalarda yaş ve GFR arasındaki güçlü negatif korelasyon ilişkisi ($p < 0,001$) görülmüştür. Persistans görülen hastalarda paratiroid volümü ve kalsiyum değerleri arasındaki güçlü pozitif korelasyon ilişkisi ($p = 0,005$) görülürken, PTH ve Z skoru (vertebra) arasındaki güçlü pozitif korelasyon ilişkisi ($p = 0,009$) görülmüştür. Diğer taraftan persistans görülen hastalarda paratiroid volümü ile düzeltilmiş kalsiyum değerleri arasındaki güçlü pozitif korelasyon ilişkisi ($p = 0,009$) mevcuttur. Ayrıca persistans görülen hastalarda kalsiyum ve albumin değerleri arasındaki güçlü negatif bir korelasyon ilişkisi ($p = 0,039$) görülmüştür.

MIBI skorlarında sadece D vitamini ile korelasyon ilişkisi tespit edilmiş olup, MIBI skoru ve D vitamini değerleri arasındaki güçlü pozitif korelasyon ilişkisi ($p = 0,042$) görülmüştür. Diğer nicel parametrelerde ise anlamlı bir korelasyon ilişkisi görülmemiştir ($p > 0,05$) (Tablo 8, şekil 7).

Tablo 8: Persistans görülen hasta grubu özelinde paratiroid volümü ve MIBI skorunun diğer parametrelerle olan korelasyon ilişkilerinin incelenmesi.

		PT Volüm	MIBI skoru
Yaş*	rho / r	0,237	0,184
	P	0,436	0,635
PT Volüm	rho / r	–	0,367
	P	–	0,332
[Ca ⁺²]	rho / r	0,725	-0,294
	P	0,005	0,442
MIBI skoru	rho / r	0,367	–
	P	0,332	–
Z skoru vertebra*	rho / r	0,770	0,179
	P	0,009	0,702
T skoru vertebra*	rho / r	0,476	0,667
	P	0,165	0,102
Z skoru önkol*	rho / r	0,377	-0,5
	P	0,461	0,667
T skoru önkol*	rho / r	0,714	-0,5
	P	0,111	0,667
PTH	rho / r	0,104	0,317
	P	0,734	0,406
Fosfor	rho / r	0,285	-0,298
	P	0,346	0,436
Albumin	rho / r	-0,558	0,098
	P	0,059	0,817
Düzeltilmiş [Ca ⁺²]	rho / r	0,715	-0,347
	P	0,009	0,399
Kreatinin	rho / r	0,424	0,083
	P	0,149	0,831
ALP	rho / r	0,146	0,075
	P	0,635	0,847
D vitamini	rho / r	0,103	0,829
	P	0,777	0,042
GFR*	rho / r	-0,483	-0,185
	P	0,095	0,634
Günlük idrar Kalsiyumu*	rho / r	0,173	0,119
	P	0,612	0,779

(*) işaretinin bulunduğu parametreler arasındaki korelasyon ilişkilerinde Pearson korelasyon analizi (korelasyon katsayısı : r), diğer parametreler arasındaki ilişkilerde ise Spearman korelasyon analizi (korelasyon katsayısı: rho) kullanılmıştır.



Şekil 7: Persistans görülen hastalarda MIBI skoru ve D vitamini değerleri arasındaki güçlü pozitif korelasyon ilişkisi ($p = 0,042$).

Nicel parametrelerinin persistans üzerindeki etki profilinin analizi için tek değişkenli (univariate) Logistik regresyon analizi parametreler için ayrı ayrı olarak gerçekleştirilmiştir. Yapılan incelemede paratiroid volümünün persistans üzerinde anlamlı bir etkisinin olduğu; *düşük paratiroid volümlerinin persistans durumu ile ilişkili olduğu görülmüştür* ($p = 0,046$). ROC analizinden elde edilen ve persistans ile ilişkili olan kesim (cut-off) değeri ($\leq 0,575 \text{ cm}^3$) incelendiğinde, paratiroid volüm değerleri $\leq 0,575 \text{ cm}^3$ olan hasta grubunda, $>0,575 \text{ cm}^3$ olan hasta grubuna kıyasla persistansın görülme durumunun 14,78 kat arttığı görülmüştür ($p < 0,001$; OR = 14,78). Diğer nicel parametrelerin ise persistans üzerinde anlamlı bir etkisi görülmemiştir (Tablo 9).

Tablo 9: Nicel parametrelerinin persistans üzerindeki etki profilinin analizi için gerçekleştirilen tek değişkenli (univariate) Logistik regresyon analizi.

Parametre	β	Nagelkerke R^2	P	OR	95% CI	
					Alt sınır	Üst sınır
Yaş	0,018	0,0068	0,476	1,018	0,969	1,069
Cinsiyet	-0,020	<0,001	0,980	0,981	0,206	4,665
Z skoru (vertebra)	-0,146	0,0028	0,710	0,864	0,400	1,868
T skoru (vertebra)	-0,098	0,0020	0,750	0,907	0,496	1,658
Z skoru (önkol)	-0,003	<0,001	0,992	0,997	0,513	1,936
T skoru (önkol)	0,153	0,0123	0,548	1,165	0,707	1,920
MIBI skoru	-0,015	0,0080	0,588	0,985	0,933	1,040
Kalsiyum (Ca^{+2})	0,368	0,0279	0,116	1,445	0,913	2,286
Düzeltilmiş Kalsiyum (Ca^{+2})	0,372	0,0320	0,111	1,450	0,918	2,291
Paratiroid volüm	-0,0,20	0,106	0,046	0,361	0,132	0,984
Paratiroid volüm ($\leq 0,575$) [§]	2,693	0,222	<0,001	14,78	3,16	69,13

[§] Kesim (cut-off) değeri ROC analizinden elde edilmiştir.

Persistan ile ilişkili olan tek bir parametrenin görülmesi (paratriod volümü) ve çok değişkenli logistik regreyson analizi için pozitif örneklemin yetersiz olması gibi nedenlerden dolayı çok değişkenli logistik regresyon analizi gerçekleştirilememiştir. Alternatif bir istatistiksel metod olarak ANCOVA analizi gerçekleştirilmiş paratiroid volümü üzerindeki etkisi olabilecek yaş ve cinsiyet gibi kovaryantların etkisi ortadan kaldırılmış ve persistan durumuna göre yeniden kıyaslama yapılmıştır. Yapılan değerlendirmede yaş ve cinsiyet gibi kovaryantlara karşı eşitleme yapıldığında paratiroid volümünün gruplar arasındaki karşılaştırmasında anlamlılık düzeyinde değişme olmadığı görülmüştür ($p < 0,001$). İlgili veriler, paratiroid volümünün yaş ve cinsiyet gibi kovaryantlardan etkilenmediğini ve sonuçlarımızı bozmadığını düşündürmektedir (Tablo 10).

Tablo 10: Ölçüm değerlerinin sonuçları etkilemesi muhtemelen olan kovaryantların (yaş, cinsiyet) kontrol altına alınarak gruplar arasında yeniden karşılaştırılması.

	PERSİSTANS		p	ANCOVA †		
	Hayır (n=179, %89,5)	Evet (n=13, %6,5)		F	p	η_p^2
	Medyan (min – maks)					
Paratiroid volüm*	1,05 (0,08 – 16,49)	0,26 (0,02 – 4,71)	<0,001 ^a	19,880	<0,001 ^b	0,097

^a Mann-whitney U testi., ^b ANCOVA analizi.

* Logaritmik transform yapılarak verilerin çarpıklığı giderilmiş ve normal dağılım haline getirilmiştir.

† ANCOVA analizinde modelde kullanılan ve kontrol altına alınan kovaryantlar: Yaş, cinsiyet.

Persistansa yönelik ROC analizi gerçekleştirilmiş ve paratiroid volümünün persistans ile ilişkili olduğu kesim (cut-off) değerleri tanımlanmış ve prediktif özellikler ortaya konmuştur. Yapılan incelemede paratiroid volümünün 0,575 cm³ kesim değerinde %72,9 sensitivite ve %84,6 spesifiteye sahip olduğu görülmüştür (AUC = 81,6; p<0,001). Aynı kesim değerinde negatif prediktif (NPV) ve pozitif prediktif (PPV) değerlerin sırasıyla %98,5 ve %18,6 olduğu görülmüştür. İlgili veriler neticesinde paratiroid volümünün persistans için anlamlı ve klinik olarak kullanışlı olduğu, kabul edilebilir düzeyde sensitivite – spesifite ve NPV'ye sahip olduğu; fakat PPV değerlerinin ise düşük olduğu anlaşılmıştır (Tablo 11, Şekil 8).

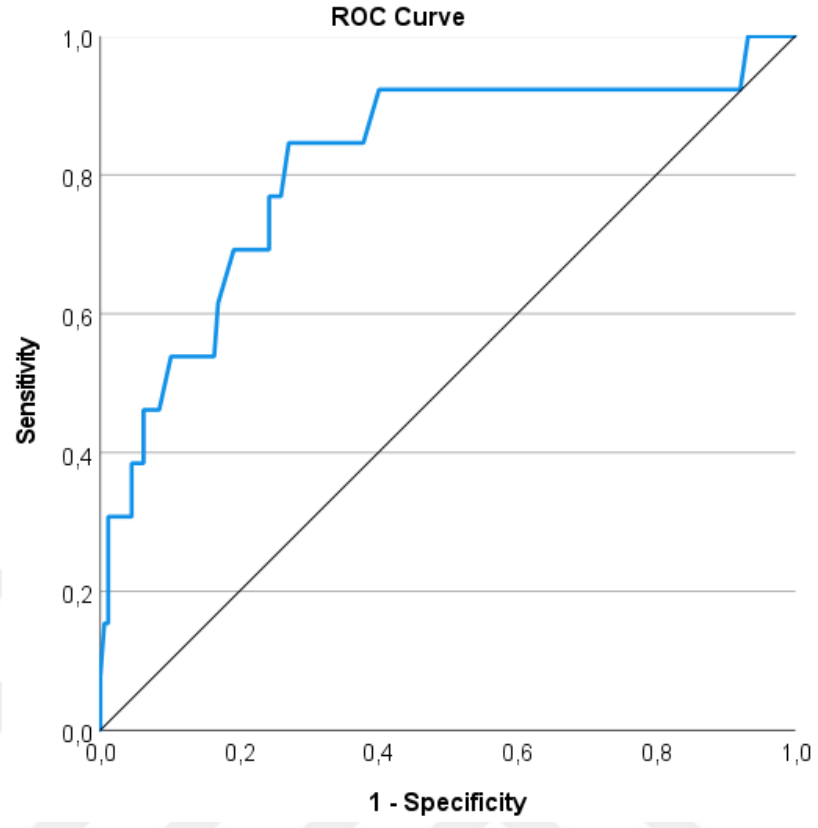
Tablo 11: Persistansa yönelik gerçekleştirilen ROC analizi sonuçları.

	AUC	Spesifite / NPV	Sensitivite / PPV	Cut-off [‡]	p değeri	%95 Güven Aralığı	
						Alt Sınır	Üst Sınır
PT Volümü (cm ³)	0,816	%72,9 / %98,5	%84,6 / %18,6	≤0,575	<0,001	0,680	0,951

Kısaltmalar: PT = Paratiroid NPV = Negatif prediktif değer; PPV = Pozitif prediktif değer; AUC = Eğri Altındaki Alan.

[‡] Optimal kesim (cut-off) değeri Youden J indeksi ile tanımlanmıştır.

[†] Daha düşük değerler pozitif (Yüksek olasılık PTE) lehine olarak olarak görülmüştür.



Şekil 8: Paratiroid volümünün persistans durumuna yönelik gerçekleştirilen ROC analizi grafiği (AUC = %81,6).

5. TARTIŞMA

Hiperkalseminin en sık sebebi primer hiperparatiroididir. Primer Hiperparatiroidinin en sık sebebi ise paratiroid adenomudur. Uygunsuz PTH salınımı ile PTH seviyesinin artması hiperkalsemiye neden olur. Kadınlarda daha sık görülür. Çalışmamızdaki hastaların da %85'i kadındır. Özellikle 4. dekatta artış gösterir. Paratiroid adenomu genellikle 50 yaş üstünde tanı alır (28). Çalışmamızda ortalama yaş 57,61 olup literatürle uyumludur.

Primer Hiperparatiroidi tanısında en önemli parametreler kalsiyum ve PTH yüksekliğidir. Kalsiyum ve/veya PTH düzeylerinin adenom boyutu ile ilişkisi literatürde daha önce de tartışılmıştır. Kıyıcı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada paratiroid hacmi PTH ile ilişkili ancak kalsiyum ile ilişkisizdi (46). Napoli ve arkadaşlarının çalışmasında hem PTH hem kalsiyumun paratiroid hacmi ile zayıf bir korelasyonu vardır. (47) Rezkellah ve arkadaşlarının çalışmasında ise paratiroid volümü ile PTH arasında güçlü bir pozitif ilişki, paratiroid volümü ile kalsiyum arasında ise zayıf bir ilişki saptanmış (48). Çalışmamızda paratiroid volümü ile hem PTH değerleri arasında pozitif korelasyon ($p<0,001$ $r:0,466$), hem de kalsiyum arasında pozitif korelasyon ($p<0,003$ $r:0,214$) saptanmıştır.

Paratiroid hacmi ile fosfor karşılaştırıldığında çalışmamızda paratiroid hacmi arttıkça fosforun azaldığı saptanmıştır ($p<0,01$), ancak korelasyon ilişkisi oldukça zayıftır ($r:0,19$). Kıyıcı ve arkadaşlarının çalışmasında fosfor; PTH düzeyleri ile ilişkili iken paratiroid hacmi ile arasında anlamlı bir ilişki yoktur (46). Nakai ve arkadaşlarının 2025'te yaptıkları çalışmada paratiroid hacmi arttıkça fosforun anlamlı derecede düştüğü saptanmıştır (49). Ramas ve arkadaşlarının 79 hasta üstünde yaptığı çalışmada paratiroid volümü ile fosfor arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (50). Fiore ve arkadaşlarının çalışmasında ise paratiroid hacmi büyük olan hastalarda fosfor anlamlı olarak düşüktür ($p<0,05$) (51). Çalışmamız Paratiroid hacmi ve fosfor ilişkisinde literatür ile uyumludur.

Literatürde minimal invaziv operasyonlarda kullanılan destekleyici yöntemleri (gama prob kullanımı, frozen kullanımı) karşılaştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu sebeple karşılaştırma yapılamamakla beraber çalışmamızda T skoru (önkol); MIP – gama ve MIP – frozen yöntemleri arasında istatistiksel olarak

anlamli fark tespit edilmiş olup ($p = 0,03$) MIP – frozen uygulanan hastalarda T skorları (önkol) daha düşüktür. PTH değerlerinde de MIP – gama ve MIP – frozen yöntemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p < 0,001$). MIP – frozen yöntemi ile opere edilen hastaların PTH düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Minimal invaziv paratiroidektomi yapılacak hastaların yerinin net belirlenmesi operasyon için önem arz etmektedir. Merkezimizde genellikle adenom boyutu büyük, operasyonda kolay bulunabilecek hastalarda frozen, daha küçük boyutlu adenomu olan hastalarda ise intraoperatif gama prob destekli operasyon planlanmaktadır. Bu konuda kesin veri olmamakla beraber daha büyük boyutlu paratiroid adenomları daha semptomatik olmakta bu sebeple t skoru daha düşük ve PTH değeri daha yüksek bulunmaktadır çıkarımında bulunulabilir. Daha kesin sonuçlar için gama prob destekli ve frozen destekli ameliyatlara gruplanarak yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda MIBI skorunu 3D Slicer programı ile paratiroid sintigrafisi DICOM görüntüleri üzerinden ölçtük. Literatürde; çalışmamızdaki gibi mibi skor ölçümü yoktur. Paratiroid volümü arasında pozitif (aynı) yönlü zayıf bir korelasyon ilişkisi dikkat çekmiştir ($p = 0,007$). Kong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MIBI Spect/BT taraması pozitif olan hasta grubunun paratiroid volümlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (52). Kobylecka ve arkadaşlarının çalışmasında pozitif MIBI sintigrafisi ve uzamış MIBI tutulumu, paratiroid bezinin hacmiyle anlamlı şekilde ilişkilidir (53). Literatürde MIBI skor ölçümü paratiroid hacmine yönelik bir yönlendirme yapmasa da MIBI pozitif sintigrafiler daha yüksek hacimle ilişkilidir. Bu nedenle MIBI skoru yüksek olan hastalarda; USG’de görüntülenemese dahi, daha büyük adenomlar olduğu düşünülebilir. Bu bulgu randomize prospektif çalışmalarla desteklenmelidir.

Çalışmamızda preoperatif USG ile adenom lokalizasyonu tespit edilebilen ve edilemeyen hastalar arasında MIBI skoru ve paratiroid volümü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Avrupa Nükleer Tıp Derneği (EANM) tarafından hazırlanmış ve 2021 yılında yayımlan Paratiroid Görüntüleme Uygulama Kılavuzu’na göre servikal USG duyarlılığı boyut (5 mm altı görüntülenemeyebilir) ve lokalizasyona bağlıdır (40). Çalışmamızda paratiroid volümü ortalama değeri $0,94 \text{ cm}^3$ olmasına rağmen; USG ile görüntülenemeyen adenomların ektopik

yerleşimlerine ya da USG'nin operatör bağımlı bir tetkik olmasına bağlı görüntülenemediği düşünülebilir.

Çalışmamızda persistans oranı %6,5 (n:13) bulunmuştur. Ladsous ve arkadaşlarının 2025'te yayımlanan çalışmasında uzman merkezlerde gerçekleştirilen ilk paratiroidektomi sonrası kalıcı veya tekrarlayan primer hiperparatiroidizm (PHPT) riski %2,5 ila %5 arasında tahmin edilmekte olduğu söylenir (54). Bagul ve arkadaşlarının 2014'te 5 yıllık deneyimlerini yayınladıkları çalışmada persistans oranı %5'tir (55). Sonuçlarımız literatür ile benzerlik göstermektedir.

Persistans görülen hastalarımızın MIBI skoru ve D vitamini değerleri arasındaki güçlü pozitif korelasyon ilişkisi ($p = 0,042$) görülmüştür. Kong ve arkadaşlarının 2021'de paratiroid adenomunun Spect/BT görüntüleme durumu ve biyokimyasal parametreler üzerine yaptığı çalışmada 25(OH) D vitamini düzeyi, MIBI pozitif olan grupta anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. D vitamini eksikliğinin daha büyük paratiroid hacmi ve PTH seviyesi ile ilişkili olduğundan, D vitamini seviyesi MIBI skorunu etkilemese de ilişkili olduğunu düşünmüşlerdir (56). Bizim çalışmamızda literatüre ters sonuç çıkmasının sebebinin; Hastalarımızda D vitamin düzeylerinin genel olarak düşük olmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Persistans gösteren hastalarda yaptığımız analizde klinik parametreler persistans durumları arasında karşılaştırılmıştır. Yapılan incelemede paratiroid volümleri persistans görülen grupta daha düşüktür. Medyan değerleri 8,38'e karşın 2,09'dur ($p < 0,001$). Persistansın sebepleri net olarak bilinmemekle beraber Chen ve arkadaşlarının çok merkezli olarak 159 nüks-persistans hastası ile 2010'da yaptığı çalışmada düşük hacimli (yılıda < 50 vaka) merkezlerde yapılan ameliyatlarda, normal anatomik bölgede kalan ve gözden kaçan paratiroid bezlerine bağlı "önlenebilir cerrahi başarısızlıkların" oranının yüksek olduğu (%89 vs. %13) gösterilmiştir (57). 2023 yılında Zielke ve arkadaşlarının çalışmasında benzer sonuçlar ile PHPT ameliyatlarının yalnızca yüksek hacimli merkezlerde yapılması önerilmiştir (58). Merkezimiz yılda ortalama 80 PHPT opere edilen bir merkez olarak yüksek hacimli merkez statüsündedir. Persistans olan hastalarımızda paratiroid volümlerinin anlamlı olarak düşük olması literatüre katkı sağlayacaktır. Özellikle güçlükle tespit edilebilen küçük paratiroid adenomu olan hastalarda preoperatif dönemde hastalara bu yönde

bilgi vermenin önemin vurgulamaktadır. İlave olarak; bu konuda daha yüksek hasta sayıları içeren çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Uludağ ve arkadaşlarının 2023 yılında kalıcı ve tekrarlayan hiperparatiroidizmin etyolojisi ile ilgili yaptığı çalışmada en yaygın nedenin ameliyatların teknik yetersizlikleri olduğu, bunlardan başlıcalarının lokalizasyon belirleme eksiklikleri ve düşük hacimli cerrah operasyonları olduğu belirtilmiştir (59). JF Henry'nin 2010'da yeniden ameliyat edilmesi gereken hastalarla ilgili çalışmasında persistan primer hiperparatiroidizmin temel etyolojisi, genellikle ilk cerrahide yapılan cerrahi teknik hatalara dayanmakta olup; bunlar arasında patolojik bezin bulunamaması (negatif eksplorasyon), yetersiz eksizyon, multiglandüler hastalığın gözden kaçırılması ve ektopik ya da fazladan bezlerin atlanması yer almaktadır (60). Nawrot ve arkadaşları tarafından 2014'te persistans ve nüks saptanan 88 hastada yapılan retrospektif çalışmada ilk cerrahilerdeki başarısızlıkların başlıca nedenleri; olguların %55,7'sinde normal anatomik (eutopik) konumda yer alan ancak gözden kaçan paratiroid bezleri, %44,3'ünde ise servikal veya mediastinal yerleşimli ektopik bezlerin atlanması olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil olan vakaların %77,8'inin ilk ameliyatları düşük volümlü cerrahlar tarafından yapılmıştır (61).

McIntyre ve arkadaşlarının reoperasyon gerektiren hastalar üzerinde yaptığı 2015'te yaptığı çalışmada en önemli etyolojik faktörün görüntüleme yöntemleri ile adenom yeri netleştirilmeden operasyon yapılması olduğu bulunmuştur (62).

Chen ve arkadaşlarının 2000'den fazla PHPT hastası üzerinde yaptığı çalışmada 159 persistans ve nüks hastasının etyolojisi araştırıldığında yüksek hacimli cerrahlarda multiglandüler hastalık sebebiyle başarısızlık anlamlı olarak yüksekken, düşük hacimli grupta normal anatomik konumda gözden kaçan adenom oranı yüksektir (63).

Çalışmamızda persistans ile paratiroid adenom hacmi arasındaki ilişki incelendiğinde, paratiroid volümü $0,575 \text{ cm}^3$ 'ün altında olan hastalarda persistans gelişiminin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu görülmüştür (persistans gelişme olasılığı 14,78 kat artmıştır). Bu kesim değeri %72,9 sensitivite ve %84,6 spesifite ile persistansı öngörebilmektedir.

Literatürdeki çalışmalarını incelediğimizde bulunan ortak sonuç persistans etyolojisinde ana etkenler düşük hacimli cerrah operasyonları, lokalizasyon çalışmalarının yetersizliği ve multiglandüler hastalığın atlanmasıdır. Çalışmamızda bulunan bu cut off değeri sayesinde preoperatif görüntülerde tahmini hacim cm^3 'ün altında ise ek görüntüleme yöntemleri kullanılabilir ya da multiglandüler hastalık açısından dikkatli olunabilir.

Shah ve arkadaşlarının primer hiperparatiroidizmde multiglandüler hastalık saptanmasına yönelik çalışmasına göre multiglandüler hastalıkların %96,1'i ameliyat sırasında tanı almaktadır (64). Multiglandüler hastalığın preop tanı alması nüks ve persistans oranlarını azaltacak, operasyon ve yeniden görüntüleme maliyetlerini düşürecektir. Çalışmamızda bulunan Cut off değerinin altındaki hastalar post op süreçte nüks ve persistans açısından yakın takip edilmelidir. Minimal invaziv paratiroidektominin önem kazandığı günümüzde multiglandüler hastalığı erken saptamak ve gereksiz eksplorasyondan kaçınmak önem arz etmektedir. Paratiroid volümü $0,575 \text{ cm}^3$ 'ün altında olan hastalarda; intraoperatif PTH, gama prob destekli operasyon ya da boyun eksplorasyonu gibi seçenekler planlanarak vakaya başlanmalıdır. Preop hasta bilgilendirmesi yapılırken cut off değerinin altındaki hastalara persistans riski daha ayrıntılı anlatılıp gerçekçi beklentiler oluşturulabilir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada, primer hiperparatiroidi nedeniyle paratiroidektomi uygulanan hastalarda; preoperatif görüntüleme bulguları, çıkarılan adenomların volümleri ve biyokimyasal parametreler, sintigrafi görüntüleri üzerinden elde edilen mibi skoru ile postoperatif persistans arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda MİBİ skoru ile paratiroid adenom hacmi arasında pozitif yönlü zayıf bir korelasyon saptanmıştır. Hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalar ile daha yönlendirici sonuçlar alınabilir.

Çalışmamızda; persistans için klinik olarak anlamlı bir cut-off değeri belirlenmiştir. Persistans görülen hasta grubunda, paratiroid volüm değerlerinin anlamlı düzeyde düşük olduğu gösterilmiş; ROC analizine göre 0,575 cm³'lük bir eşik değerini persistans riskini öngörmede belirleyici olduğu saptanmıştır. Bu cut-off değeri, %72,9 sensitivite ve %84,6 spesifite ile persistans öngörüsünde kabul edilebilir bir doğruluk düzeyi sağlamaktadır. Ayrıca negatif prediktif değer %98,5 gibi oldukça yüksek bulunmuş, bu da ilgili volümün üzerinde kalan hastalarda persistans riskinin son derece düşük olduğunu göstermektedir. Paratiroid hacmi 0,575 cm³'ün altında olan hastalarda persistans gelişme olasılığı 14,78 kat arttığı görülmektedir. Bu hastalarda; multiglandüler hastalık olasılığı dikkate alınmalı, gerekirse intraoperatif PTH takibi, gama prob kullanımı veya geniş eksplorasyon gibi ek yaklaşımlar planlanmalıdır. Ayrıca bu hastalar, postoperatif dönemde persistans ve nüks açısından daha sıkı izlenmelidir. Hacme dayalı bu öngörü, minimal invaziv cerrahi stratejilerde hasta seçimi ve cerrahi başarının artırılması açısından klinik açıdan değerlidir.

7. KAYNAKLAR

1. Bilezikian JP, Khan AA, Silverberg SJ, Fuleihan GE, Marcocci C, Minisola S, Perrier N, Sitges-Serra A, Thakker RV, Guyatt G, Mannstadt M, Potts JT, Clarke BL, Brandi ML; International Workshop on Primary Hyperparathyroidism. Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2022 Nov;37(11):2293-2314. doi: 10.1002/jbmr.4677. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36245251.
2. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 May 19;2:16033. doi: 10.1038/nrdp.2016.33. PMID: 27194212; PMCID: PMC5385896.
3. Kuřma M, Jackuliak P, Killinger Z, Payer J. Parathyroid Hormone-Related Changes of Bone Structure. *Physiol Res.* 2021 Nov 30;70 (Suppl 1): S3-S11. doi: 10.33549/physiolres.934779. PMID: 34918524; PMCID: PMC8884379.
4. Vestergaard P. Primary hyperparathyroidism and nephrolithiasis. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015 May;76(2):116-9. doi: 10.1016/j.ando.2015.03.002. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25911000.
5. Brown, E. M., & Juppner, H. (2006). Parathyroid hormone: synthesis, secretion, and action. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 90-99.
6. Urkan M, Peker YS, Ozturk E. Minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2019 Apr-Jun;15(2):182-186. doi: 10.4183/aeb.2019.182. PMID: 31508174; PMCID: PMC6711633.
7. Modarai B, Sawyer A, Ellis H. The glands of Owen. *J R Soc Med.* 2004; 97:494-5.
8. Seiple C. On a New Gland in Man and Several Mammals (glandulae parathy roideae). Sandström I, transl. Baltimore: Johns Hopkins Press; 1938.
9. Organ, Claude H Jr MD, FACSa,* . The history of parathyroid surgery, 1850–1996: the Excelsior Surgical Society 1998 Edward D Churchill Lecture. *Journal of the American College of Surgeons* 191(3):p 284-299, September 2000. | DOI: 10.1016/S1072-7515(00)00347.
10. Cope O. The story of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med.* 1966 May 26;274(21):1174-82. doi: 10.1056/NEJM196605262742105. PMID: 5327350.
11. Rogers-Stevane J, Kauffman GL Jr. A historical perspective on surgery of the thyroid and parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am.* 2008 Dec;41(6):1059-67, vii. doi: 10.1016/j.otc.2008.08.003. PMID: 19040968.
12. Katz AD, Hopp D. Parathyroidectomy. Review of 338 consecutive cases for histology, location, and reoperation. *Am J Surg.* 1982 Oct;144(4):411-5. doi: 10.1016/0002-9610(82)90413-5. PMID: 7125071.
13. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery.* 1984 Jan;95(1):14-21. PMID: 6691181.
14. Hooghe L, Kinnaert P, Van Geertruyden J. Surgical anatomy of hyperparathyroidism. *Acta Chir Belg.* 1992 Jan-Feb;92(1):1-9. PMID: 1553842.

15. F. Charles Brunicaudi Schwartz's Principles of Surgery 11th edition chapter 38 ,1664.
16. Sabiston Textbook of Surgery; chapter 8 Endocrine
17. Mihai R, Farndon JR. Parathyroid disease and calcium metabolism. *Br J Anaesth.* 2000 Jul;85(1):29-43. doi: 10.1093/bja/85.1.29. PMID: 10927993.
18. Ward BK, Magno AL, Walsh JP, Ratajczak T. The role of the calcium-sensing receptor in human disease. *Clin Biochem.* 2012 Aug;45(12):943-53. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.03.034. Epub 2012 Apr 5. PMID: 22503956.
19. Riccardi D, Brown EM. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010 Mar; 298(3): F485-99. doi: 10.1152/ajprenal.00608.2009. Epub 2009 Nov 18. PMID: 19923405; PMCID: PMC2838589.
20. Ariyan CE, Sosa JA. Assessment and management of patients with abnormal calcium. *Crit Care Med.* 2004 Apr;32(4 Suppl):S146-54. doi: 10.1097/01.ccm.0000117172.51403.af. PMID: 15064673.
21. Horwitz MJ, Tedesco MB, Sereika SM, Hollis BW, Garcia-Ocaña A, Stewart AF. Direct comparison of sustained infusion of human parathyroid hormone-related protein-(1-36) [hPTHrP-(1-36)] versus hPTH-(1-34) on serum calcium, plasma 1,25-dihydroxyvitamin D conc. entrations, and fractional calcium excretion in healthy human volunteers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Apr;88(4):1603-9. doi: 10.1210/jc.2002-020773. PMID: 12679445.
22. Tinawi M. Disorders of Calcium Metabolism: Hypocalcemia and Hypercalcemia. *Cureus.* 2021 Jan 1;13(1):e12420. doi: 10.7759/cureus.12420. PMID: 33542868; PMCID: PMC7849212.
23. Wysolmerski, J. J. (2013). Parathyroid hormone-related protein. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 215-223.
24. Nemere I, Larsson D. Does PTH have a direct effect on intestine? *J Cell Biochem.* 2002;86(1):29-34. doi: 10.1002/jcb.10199. PMID: 12112013.
25. Srinivasan A, Wong FK, Karponis D. Calcitonin: A useful old friend. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2020 Dec 1;20(4):600-609. PMID: 33265089; PMCID: PMC7716677.
26. Khazai N, Judd SE, Tangpricha V. Calcium and vitamin D: skeletal and extraskeletal health. *Curr Rheumatol Rep.* 2008 Apr;10(2):110-7. doi: 10.1007/s11926-008-0020-y. PMID: 18460265; PMCID: PMC2669834.
27. Pattanaungkul S, Riggs BL, Yergey AL, et al. Relationship of intestinal calcium absorption to 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)2D] levels in young versus elderly women: evidence for age-related intestinal resistance to 1,25(OH)2D action. *J Clin Endocrinol. Metab.* 2000;85:4023–4027. doi: 10.1210/jcem.85.11.6938.
28. Duan K, Gomez Hernandez K, Mete O. Clinicopathological correlates of hyperparathyroidism. *J Clin Pathol.* 2015 Oct;68(10):771-87. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203186. Epub 2015 Jul 10. PMID: 26163537.
29. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2000 Nov;1(4):237-45. doi: 10.1023/a:1026508829397. PMID: 11706737.

30. Felger EA, Kandil E. Primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010 Apr;43(2):417-32, x. doi: 10.1016/j.otc.2010.01.009. PMID: 20510724.
31. Broulik PD, Haas T, Adámek S. Analysis of 645 patients with primary hyperparathyroidism with special references to cholelithiasis. *Intern Med.* 2005 Sep;44(9):917-21. doi: 10.2169/internalmedicine.44.917. PMID: 16258203.
32. Walker MD, McMahon DJ, Inabnet WB, Lazar RM, Brown I, Vardy S, Cosman F, Silverberg SJ. Neuropsychological features in primary hyperparathyroidism: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jun;94(6):1951-8. doi: 10.1210/jc.2008-2574. Epub 2009. Mar 31. PMID: 19336505; PMCID: PMC2690425.
33. Jansson S, Grimby G, Hagne I, Hedman I, Tisell LE. Muscle structure and function before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *Eur J Surg.* 1991 Jan;157(1):13-6. PMID: 1675875.
34. Almuradova E, Cicin I. Cancer-related hypercalcemia and potential treatments. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Mar 22;14:1039490. doi: 10.3389/fendo.2023.1039490. PMID: 37033238; PMCID: PMC10073684.
35. Lecoq AL, Livrozet M, Blanchard A, Kamenický P. Drug-Related Hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021 Dec;50(4):743-752. doi: 10.1016/j.ecl.2021.08.001. PMID: 34774245.
36. Lee JY, Shoback DM. Familial hypocalciuric hypercalcemia and related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018 Oct;32(5):609-619. doi: 10.1016/j.beem.2018.05.004. Epub 2018 May 26. PMID: 30449544; PMCID: PMC6767927.
37. Machado NN, Wilhelm SM. Diagnosis and Evaluation of Primary Hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am.* 2019 Aug;99(4):649-666. doi: 10.1016/j.suc.2019.04.006. Epub 2019 May 10. PMID: 31255197.
38. Smith RB, Evasovich M, Girod DA, Jorgensen JB, Lydiatt WM, Pagedar NA, Spanos WC. Ultrasound for localization in primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Sep;149(3):366-71. doi: 10.1177/0194599813491063. Epub 2013 Jun 7. PMID: 2374891.
39. Lloyd MN, Lees WR, Milroy EJ. Pre-operative localisation in primary hyperparathyroidism. *Clin Radiol.* 1990 Apr;41(4):239-43. doi: 10.1016/s0009-9260(05)81656-3. PMID: 2187649.
40. Petranović Ovcariček P, Giovanella L, Carrió Gasset I, Hindié E, Huellner MW, Luster M, Piccardo A, Weber T, Talbot JN, Verburg FA. The EANM practice guidelines for parathyroid imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Aug;48(9):2801-2822. . doi: 10.1007/s00259-021-05334-y. Epub 2021 Apr 10. PMID: 33839893; PMCID: PMC8263421.
41. Melloul M, Paz A, Koren R, Cytron S, Feinmesser R, Gal R. 99mTc-MIBI scintigraphy of parathyroid adenomas and its relation to tumour size and oxyphil cell abundance. *Eur J Nucl Med.* 2001 Feb;28(2):209-13. doi: 10.1007/s002590000406. PMID: 11303892.
42. Nordin AJ, Larcos G, Ung O. Dual phase 99m-technetium Sestamibi imaging with single photon emission computed tomography in primary hyperparathyroidism: influence on surgery. *Australas Radiol.* 2001 Feb;45(1):31-4. doi: 10.1046/j.1440-1673.2001.00868.x.

43. Iversen P, Arveschoug AK, Rejnmark L, Rolighed L. C-11 methionine positron emission tomography scans improve the preoperative localization of pathologic parathyroid glands in primary hyperparathyroidism. *Scand J Surg*. 2022 Jan-Mar;111(1):14574969211036837.
44. Kluijfhout WP, Vriens MR, BorelRinkes IHM, de Keizer B. 18F-fluorocholine-PET-CT-scan is effectief [18F-fluorocholine PET-CT scan effective in localising pathological parathyroid glands]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2021 May 25;165:D5468. Dutch. PMID: 34346587.
45. Carneiro-Pla D. Contemporary and practical uses of intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Endocr Pract*. 2011 Mar-Apr;17 Suppl 1:44-53. doi: 10.4158/EP10304.RA. PMID: 21247846.
46. Kiyici S, Cander S, Oz Gul O, Sigirli D, Kaan Unal O, Duran C, Saraydaroglu O, Ersoy C, Tuncel E, Erturk E, Imamoglu S. Preoperative parathyroid hormone levels are correlated with parathyroid adenoma volume and bone mineral density but not serum calcium . levels. *Minerva Endocrinol*. 2011 Jun;36(2):123-8. PMID: 21519321.
47. Naples R, Thomas JD, Monteiro R, Zolin SJ, Timmerman CK, Crawford K, Jin J, Shin JJ, Krishnamurthy VD, Berber E, Siperstein AE. Preoperative Calcium and Parathyroid Hormone Values Are Poor Predictors of Gland Volume and . Multigland Disease in Primary Hyperparathyroidism: A Review of 2000 Consecutive Patients. *Endocr Pract*. 2022 Jan;28(1):77-82. doi: 10.1016/j.eprac.2021.08.003. Epub 2021 Aug 14. PMID: 34403781.
48. Rezcallah E, Elsaify A, Hanna R, Elsaify W. Correlation between preoperative calcium and parathormone levels with parathyroid gland volume. *Endocr Regul*. 2023 Feb 8;57(1):12-17. doi: 10.2478/enr-2023-0002. PMID: 36753663.
49. Nakai T, Horiuchi K, Okamoto T. Predicting Tumor Volume in Primary Hyperparathyroidism From Preoperative Clinical Data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025 Jan 21;110(2):e391-e396. doi: 10.1210/clinem/dgae185. PMID: 38525667; PMCID: PMC11747749.
50. Ramas A, Jakubovic-Cičkisić A, Umihanic S, Sulejmanovic M, Brkic F. Correlation Between the Parathyroid Glands Size and Parathormones Value in Patients with Hyperparathyroidism. *Med Arch*. 2019 Aug;73(4):249-252. doi: 10.5455/medarh.2019.73.249-252. PMID: 31762559; PMCID: PMC6853728.
51. Fiore A, Eschlböck S, Carlen C, Lazaridis II, Lalos A, Drosner R, Delko T, Posabella A. Correlation between parathyroid adenoma volume and perioperative outcomes in primary hyperparathyroidism: . Does the size matter? *Updates Surg*. 2025 Apr;77(2):381-388. doi: 10.1007/s13304-025-02086-4. Epub 2025 Jan 30. PMID: 39883321; PMCID: PMC11961466.
52. Kong SH, Kim JH, Kim SW, Shin CS. Radioactive Parathyroid Adenomas on Sestamibi Scans: Low Parathyroid Hormone Secretory Potential and Large Volume. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021 Apr;36(2):351-358. doi: 10.3803/EnM.2020.823. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33820395; PMCID: PMC8090467.
53. Kobylecka M, Koperski Ł, Chudziński W, Pihowicz P, Mączewska J, Płazińska MT, Bogdańska M, Królicki L. Relationship between parathyroid gland scintigraphy and its histopathology,

- oxyphil cell content and volume: a retrospective study. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2019;22(1):29-33. doi: 10.5603/NMR.2019.0005. PMID: 31482540.
54. Ladsous M, Deguelte S, Hindié E, Caiazza R, Delemer B. Chapter 15: Recurrent or persistent primary hyperparathyroidism, parathyromatosis. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2025 Feb;86(1):101704. doi: 10.1016/j.ando.2025.101704. Epub 2025 Jan 14. PMID: 39818302.
55. Bagul A, Patel HP, Chadwick D, Harrison BJ, Balasubramanian SP. Primary hyperparathyroidism: an analysis of failure of parathyroidectomy. *World J Surg*. 2014 Mar;38(3):534-41. doi: 10.1007/s00268-013-2434-6. PMID: 24381047.
56. Kong SH, Kim JH, Kim SW, Shin CS. Radioactive Parathyroid Adenomas on Sestamibi Scans: Low Parathyroid Hormone Secretory Potential and Large Volume. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(2):351-358. doi:10.3803/EnM.2020.823.
57. Chen, Herbert, et al. Operative failures after parathyroidectomy for hyperparathyroidism: the influence of surgical volume. *Annals of surgery*, 2010, 252.4: 691-695.
58. Zielke A, Smaxwil CA. Aktuelles Vorgehen bei Persistenz und Rezidiv eines primären Hyperparathyreoidismus [Current approach in cases of persistence and recurrence of primary hyperparathyroidism]. *Chirurgie (Heidelb)*. 2023;94(7):595-601. doi:10.1007/s00104-023-01852-7.
59. Uludag M, Unlu MT, Kostek M, Caliskan O, Aygun N, Isgor A. Persistent and Recurrent Primary Hyperparathyroidism: Etiological Factors and Pre-Operative Evaluation. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2023 Mar 21;57(1):1-17. doi: 10.14744/SEMB.2023.39260. PMID: 37064844; PMCID: PMC10098391.
60. Henry JF. Reoperation for primary hyperparathyroidism: tips and tricks. *Langenbecks Arch Surg*. 2010 Feb;395(2):103-9. doi: 10.1007/s00423-009-0560-2. PMID: 19924438.
61. Nawrot I, Chudziński W, Ciącka T, Barczyński M, Szmidi J. Reoperations for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism: results of a retrospective cohort study at a tertiary referral center. *Med Sci Monit*. 2014 Sep 9;20:1604-12. doi: 10.12659/MSM.890983. PMID: 25201515; PMCID: PMC4166223.
62. McIntyre CJ, Allen JL, Constantinides VA, Jackson JE, Tolley NS, Palazzo FF. Patterns of disease in patients at a tertiary referral centre requiring reoperative parathyroidectomy. *Ann R Coll Surg Engl*. 2015 Nov;97(8):598-602. doi: 10.1308/rcsann.2015.0039. Epub 2015 Oct 7. PMID: 26444799; PMCID: PMC5096614.
63. Chen H, Wang TS, Yen TW, Doffek K, Krzywda E, Schaefer S, Sippel RS, Wilson SD. Operative failures after parathyroidectomy for hyperparathyroidism: the influence of surgical volume. *Ann Surg*. 2010 Oct;252(4):691-5. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181f698df. PMID: 20881776.
64. Shah US, McCoy KL, Kelley ML, Carty SE, Yip L. How and when is multiglandular disease diagnosed in sporadic primary hyperparathyroidism? *Surgery*. 2022 Jan;171(1):35-39. doi: 10.1016/j.surg.2021.09.018. PMID: 34924180.