



**T.C
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**ODAKLANMIŞ PARATİROİDEKTOMİDE PARATİROİD
DOKUSUNUN TANIMLANMASINDA YENİ BİR YÖNTEM:
DOKU ASPİRATINDA AST/LDH ORANININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Orçun Alpay

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL, 2022



**T.C
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA
MERKEZİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**ODAKLANMIŞ PARATİROİDEKTOMİDE PARATİROİD
DOKUSUNUN TANIMLANMASINDA YENİ BİR YÖNTEM:
DOKU ASPİRATINDA AST/LDH ORANININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Orçun Alpay

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gamze Çıtlak

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL, 2022

TEŞEKKÜR

Asistanlıktan uzmanlığa uzanan bu kıymetli ve zorlu eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yardım ve desteğini esirgemeyen başta Genel Cerrahi Klinik Şefimiz Sayın Doç. Dr. Muzaffer Akıncı'ya,

Tez çalışmamın yürütülmesinde yol gösterici olan, bana her daim değerli vaktini ayıran, bilgi ve deneyiminden yararlandığım tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Gamze Çıtlak başta olmak üzere bütün eğitim görevlisi, başasistan, uzman abla ve ağabeylerime;

Birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum kliniğimizdeki bütün asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve yardımcı sağlık çalışanlarımıza,

Hayatım boyunca beni her zaman destekleyen, zor günlerimde hep yanımda olan, sevgisini her daim hissettiğim, hayatımın vazgeçilmez parçaları olan çok değerli aileme, Tekin Alpay, Oya Alpay, Rutkay Alpay, Dr. İlhan Odacılar, Dr. Müjgan Odacılar'a

Sevgisini her zaman hissettiren, varlığıyla hayatıma neşe ve huzur katan, hayattaki en büyük destekçim eşim Dr. Cemile Ayşe Alpay'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum...

Dr. Orçun Alpay

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. TARİHÇE	2
2.2. PARATİROİD BEZİ EMBRİYOLOJİSİ	4
2.3. PARATİROİD BEZİ ANATOMİSİ	4
2.4. PARATİROİD BEZİ HİSTOLOJİSİ	5
2.5. PARATİROİD BEZİ FİZYOLOJİSİ	6
2.6. PARATİROİD BEZİ HASTALIKLARI	7
2.6.1. Primer Hiperparatiroidizm	7
2.6.2. Sekonder Hiperparatiroidizm	14
2.6.3. Tersiyer Hiperparatiroidizm	16
2.6.4. Paratiroid Kanser	17
2.6.5. Ailesel Primer Hiperparatiroidizm.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR.....	46
KAYNAKÇA	48

KISALTMALAR LİSTESİ

HPT: Hiperparatiroidi

PHPT: Primer hiperparatiroidi

PTH: Parathormon

AST: Aspartat Aminotransferaz

LDH: Laktat Dehidrojenaz

IOPTH: Intraoperatif parathormon

CaSR: Kalsiyuma duyarlı reseptörler

FGF23: Fibroblast büyüme faktörü 23

25(OH)D: 25-hidroksivitamin D

1,25(OH)2D: 1,25-dihidroksivitamin D

FHH: Ailesel hipokalsürik hiperkalsemi

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

CCCR: Kalsiyum kreatinin klirens oranı

US: Ultrasonografi

BT/ CT: Bilgisayarlı tomografi

SPECT: Tek foton emisyonlu CT

3D: Üç boyutlu

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

PET/BT: Pozitron emisyon tomografisi

HPT-JT: HPT-Çene Tümörü Sendromu

ROC: (Alıcı işlem karakteristikleri, Receiver Operating Characteristic)

TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Hiperkalsemi nedenleri

Tablo-2: PHPT'li hastalarda paratiroidektomi endikasyonları

Tablo-3: Sekonder HPT nedenleri

Tablo-4: Sporadik ve Ailesel geçişli HPT

Tablo-5: Sperman korelasyon katsayısı yorumu

Tablo 6: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımları

Tablo 7: Ameliyat Gruplarına Göre Tüm Olgularda Cinsiyet ve Yaş Karşılaştırması

Tablo 8: Primer Hiperparatiroidi Endikasyonu ile Opere olan Olgulara İlişkin Dağılım

Tablo 9: İntraoperatif Lokalizasyon Bulguları ile USG ve Sintigrafi Bulguları Uyumu

Tablo 10: USG ile Sintigrafi Sonuçlarının Uyumu

Tablo 11: Primer Hiperparatiroidi Endikasyonu ile Opere olan Olguların Preoperatif ve Peroperatif PTH Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 12: Multinodüler Guatr/Nodüler Guatr Endikasyonu ile Opere olan Olgulara İlişkin Dağılım

Tablo 13: Tiroid Karsinomu veya Tiroid Karsinomu Şüphesi Endikasyonu ile Opere olan Olgulara İlişkin Dağılım

Tablo 14: Terminal Patoloji Sonuçları Dağılımları

Tablo 15: Serum AST/LDH ile Washout AST/LDH Değerleri Arasındaki İlişki

Tablo 16: Benign Hiperfonksiyonel Paratiroid Dokular ve Diğer Terminal Patoloji Gruplarına Göre Washout AST/LDH Değerleri Arasındaki İlişki

Tablo 17: Terminal Patoloji Gruplarına Göre Wash-out AST/LDH Değerleri Değerlendirmesi

Tablo 18: Washout AST/LDH İçin Paratiroid Adenom Varlığına Göre Tanı tarama Testleri ve ROC Curve Sonuçları

Tablo 19: Papiller Karsinom ve Papiller Mikrokarsinom Terminal Patoloji Grupları Wash-out AST/LDH Değerleri Değerlendirmesi



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: USG, Sintigrafi ve Peroperatif Lokalizasyon Bulguların Dağılımı

Şekil 2: Preoperatif ve Peroperatif Görüntülemelerde Uyumluluk Oranları

Şekil 3: Preoperatif PTH ile Peroperatif PTH arasındaki ilişkinin korelasyon grafiği

Şekil 4: Benign hiperfonksiyonel paratiroid doku varlığına göre washout AST/LDH ölçümüne ilişkin ROC eğrisi



ÖZET

Amaç

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte primer hiperparatiroidizmde (PHPT) preoperatif adenom lokalizasyonunun saptanması kolaylaşmış ve son yıllarda giderek artan oranlarda odaklanmış cerrahiler uygulanmaya başlanmıştır. Literatürde biyopsi materyalinden çalışılan Aspartat Aminotransferaz (AST)/Laktat Dehidrojenaz (LDH) oranının normal paratiroid dokusu ve hiperfonksiyonel paratiroid dokusunu diğer dokulardan ayırt etmek için kullanılabileceğini gösteren prospektif çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada amacımız intraoperatif hiperfonksiyonel paratiroid dokusu tanımlanması için doku aspiratından AST/LDH oranı değerlendirilerek, odaklanmış paratiroidektomide intraoperatif paratiroid hormon (IOPTH) testi ve donmuş kesit doku örnekleme yerini alabilecek maliyet etkin ve daha hızlı bir tanı yöntemi tanımlamaktır.

Gereç ve Yöntem

Mayıs 2021 ile Şubat 2022 tarihleri arasında S.B.Ü Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi kliniğinde primer hiperparatiroidizm nedeniyle odaklanmış paratiroidektomi yapılan, tiroid karsinomu, tiroid karsinomu şüphesi ve tiroid nodülü için lobektomi veya bilateral total tiroidektomi yapılan ardışık 78 hastanın verileri prospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan tüm hastaların demografik verileri, ameliyat öncesi biyokimya parametreleri, preoperatif görüntülemeleri, intraoperatif PTH, donmuş kesit patoloji sonucu, uygulanan cerrahi teknik, ameliyat sonrası kalsiyum, PTH değerleri ve terminal patolojileri kaydedildi.

Odaklanmış paratiroidektomi yapılan hastalarda donmuş kesit çalışılmak üzere çıkartılan patoloji materyalinden; tiroidektomi yapılan hastalarda tiroid dokusu, tiroid nodülü ve lenf nodlarından ayrı ayrı washout yapılarak AST/LDH oranı çalışıldı. Hastalardan alınan washout örnekleri terminal patoloji sonuçlarına göre gruplara ayrıldı.

Bulgular

Araştırmada terminal patoloji sonuçları incelendiğinde; %19,8'i (n=28) benign hiperfonksiyonel paratiroid dokusu, %0,7'si (n=1) normal histopatolojik paratiroid bezi, %44,1'i (n=62) nodüler ve multinodüler hiperplazi, %7,8'i (n=11) papiller karsinom; %7,8'i

(n=11) papiller mikrokarsinom, %0,7'si (n=1) hurtle hücreli neoplazm; %17'si (n=24) tiroid dokusu, %2,1'i (n=3) lenf nodu olarak saptanmıştır.

Hiperfonksiyonel paratiroid dokularda washout AST/LDH ölçüm değerleri, diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Hiperfonksiyonel paratiroid doku varlığına göre washout AST/LDH için cut-off noktası 0,25 olarak saptanmıştır. Bu değer için; duyarlılık %93,1; özgüllük %100; pozitif kestirim değeri 100 ve negatif kestirim değeri 98,2'dir.

Sonuç

Çalışmamızın diğer çalışmalardan farkı; AST/LDH oranının doku aspiratından çalışılması ve intraoperatif hiperfonksiyonel paratiroid dokusunu %93,1 duyarlılık ve %100 özgüllük oranlarıyla diğer çevre dokulardan ayırarak tanımlayabilmesidir. ROC eğrisi analizinde cut-off değeri 0,25 olarak saptanmış olup literatürdeki değerler ile benzer saptanmıştır. Örneğin doku biyopsisinden veya doku aspiratından çalışılması belirgin farklılık yaratmamış olmakla birlikte, kullanılan analizör markası ve tekniğinin de sonuçlarda farklılık oluşturmayacağı düşünmüştür.

Doku aspiratından AST/LDH çalışılması kolay uygulanabilmekte ve her hastanede bulunun biyokimya laboratuvarında ek cihaz ve kit ihtiyacı oluşturmadan çalışılabilmektedir. Biyokimya laboratuvarında AST ve LDH çalışılması PTH çalışılmasına göre yaklaşık 13 kat daha az maliyetlidir. Ek patoloji uzmanı ve teknik personel ihtiyacı oluşturmamaktadır. Bu nedenle tanımladığımız teknik; gelişmekte olan ülkelerde ve merkezden uzak yerleşimli, yeterli sayıda patolog ve teknik personelin olmadığı hastanelerde de uygulanabilecek maliyet etkin bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Primer Hiperparatiroidizm, Odaklanmış Paratiroidektomi, Hiperfonksiyonel Paratiroid Dokusu, İntraoperatif AST/LDH oranı

ABSTRACT

Objective

It has become easier to detect preoperative adenoma localization in primary hyperparathyroidism (PHPT) thanks to the recent developments in imaging methods, and focused parathyroidectomy have been applied with at an increasing rate in recent years. There are prospective studies in the literature showing that the Aspartate Aminotransferase (AST)/Lactate Dehydrogenase (LDH) ratio studied from biopsy material can be used to differentiate normal parathyroid tissue and hyperfunctional parathyroid tissue from other tissues. In this study, our aim is to define a cost-effective and faster diagnostic method that can replace intraoperative parathyroid (IOPTH) testing and frozen section tissue sampling in focused parathyroidectomy by evaluating the AST/LDH ratio from tissue aspirate for intraoperative hyperfunctional parathyroid tissue identification.

Material and Method

The data of 78 consecutive patients who underwent focused parathyroidectomy due to primary hyperparathyroidism; and who underwent lobectomy or bilateral total thyroidectomy due to thyroid nodule, thyroid carcinoma and suspected thyroid carcinoma, in between May 2021 and February 2022 at the General Surgery Department of S.B.U Haseki Training and Research Hospital were prospectively analyzed. Demographic data, preoperative biochemistry parameters, preoperative imaging, intraoperative PTH, frozen section pathology result, surgical technique, postoperative calcium, PTH values and terminal pathologies of all patients who met the inclusion criteria of the study were recorded.

AST/LDH ratio was studied by washout separately from the pathology material extracted for frozen section study in patients who underwent focused parathyroidectomy; from thyroid tissue, thyroid nodule and lymph nodes in patients who underwent thyroidectomy. Washout samples taken from the patients were divided into groups according to the terminal pathology results.

Results

When the terminal pathology results were examined in the study; 19.8% (n=28) benign hyperfunctional parathyroid tissue, 0.7% (n=1) normal histopathological parathyroid gland, 44.1% (n=62) nodular and multinodular hyperplasia, 7,8% (n=11) were papillary carcinoma;

7.8% (n=11) papillary microcarcinoma, 0.7% (n=1) hurtle cell neoplasm; 17% (n=24) were found to be thyroid tissue, and 2.1% (n=3) were lymph nodes.

Washout AST/LDH measurement values in hyperfunctional parathyroid tissues were found to be statistically significantly higher than the other groups ($p=0.001$; $p<0.01$). According to the presence of hyperfunctional parathyroid tissue, the cut-off point for washout AST/LDH was found to be 0.25. For this value; sensitivity 93.1%; specificity 100%; positive predictive value is 100 and negative predictive value is 98.2.

Conclusion

The AST/LDH ratio can be studied from tissue aspirate rather than tissue itself to identify intraoperative hyperfunctional parathyroid tissue by distinguishing it from other surrounding tissues with 93,1% sensitivity and 100% specificity. The cut-off value was found to be 0.25 in the ROC curve analysis, and it was found to be similar to the values in the literature. Studying the sample from tissue biopsy or tissue aspirate did not make a significant difference on results, also it suggested that the AST/LDH ratio is not affected by the brand/technique of the analyzers.

Analysis of AST/LDH ratio from tissue aspirate can be easily performed in many hospital's biochemistry laboratory without creating the need for additional devices and kits. AST and LDH measurement in a biochemistry laboratory is approximately 13 times low-priced than PTH measurement. It is a cost-effective method can be used in low-resource countries with a shortage of pathologists and in developed countries by providing an alternative to frozen sections at minimal cost.

Keywords: Primary Hyperparathyroidism, Focused Parathyroidectomy, Hyperfunctional Parathyroid Tissue, Intraoperative AST/LDH ratio, Frozen Section

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Primer hiperparatiroidi (PHPT) paratiroid bezin en sık rastlanan hastalığıdır. PHPT, paratiroid bezlerinden artmış paratiroid hormon (PTH) salınımına bağlı gelişen; yüksek serum kalsiyum düzeylerine eşlik eden düşük fosfor düzeyi ile karakterize endokrin bir bozukluktur. Bir veya nadiren daha fazla bezde büyüme görülmesi ve artmış PTH salınımı ile ilişkilidir [1]. Primer hiperparatiroidi nedenleri adenom, hiperplazi veya karsinomdur. Olguların %80-90'ında adenom mevcuttur. Paratiroid karsinomu olguların %1'inden azını oluşturur [2]. Primer hiperparatiroidizmde etkin tedavi, hastalıklı bez ya da bezlerin cerrahi olarak çıkartılmasıdır. Altın standart cerrahi yaklaşım bilateral boyun eksplorasyonu kabul edilmekle birlikte son yıllarda giderek artan oranlarda odaklanmış cerrahiler uygulanmaktadır [1]. Ameliyat öncesi tanının doğru konulması, hastalıklı bezin yerinin tespiti primer hiperparatiroidi cerrahi başarısını etkileyen en önemli faktörlerdir. Per-operatif hastalıklı bezin tanımlanması ve doğru dokunun çıkartılması için hızlı parathormon testi yapılmakta ve dokudan donmuş kesit çalışılmaktadır. Operasyon sırasında paratiroid dokusunu diğer dokulardan ayırt etmek için donmuş kesitler altın standarttır. Histolojik değerlendirmenin normal ile anormal paratiroid dokusunu kesin olarak ayırt edemediğini bilmek önemlidir. Cerrahin intraoperatif patolojik değerlendirmeden elde edebileceği veri, gönderilen dokunun paratiroid dokusu olup olmadığıdır. Donmuş kesitler çok hassas olmasına rağmen maliyetlidir. Patolog ve teknik personel gerektirir. Doku çıkartıldıktan 10 dakika sonra hastadan kan alınarak intraoperatif parathormon (IOPTH) testi uygulanmaktadır. Doku donmuş kesit sonucu paratiroid dokusu olarak gelmesine rağmen operasyonu sonlandırabilmek için IOPTH test sonucu beklenmekte, PTH düzeyi preoperatif bakılan düzeye göre >%50 düşüş göstermiş ise operasyon sonlandırılmaktadır.

Literatürde paratiroid patoloji materyalinden alınan 1mm³ doku örneğinden çalışılan Aspartat Aminotransferaz (AST)/Laktat Dehidrojenaz (LDH) oranının; tiroid ve lenf nodunda bakılan AST/LDH oranından anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır [3] [4].

Bu çalışmada amacımız intraoperatif hiperfonksiyonel paratiroid dokusu tanımlanması için doku aspiratından AST/LDH oranı değerlendirerek, odaklanmış paratiroidektomide IOPTH ve donmuş kesit doku örnekleme yerini alabilecek maliyet etkin ve daha hızlı bir tanı yöntemi tanımlamaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

En son keşfedilen endokrin bez paratiroid bezleridir. Paratiroid bezleri ile ilgili elimizdeki en eski referans ve tanımlama, 1849'da Londra Hayvanat Bahçesi müdürü Sir Richard Owen'ın bir Hint gergedanının otopsi incelemesinde gösterdiği “küçük, kompakt sarı bir bez” tanımıdır [5]. 25 yaşında İsveçli bir tıp öğrencisi olan Ivar Victor Sandstrom Uppsala, 1880 yılında paratiroid bezlerini ilk kez insan kavrularında tanımladı. Bezleri “glandulae parathyreoideae” olarak adlandırarak ve ayrıntılı anatomik ve mikroskopik tanım sağladı [6]. 1879'da Theodore Billroth'un total tiroidektomiden sağ kalan ilk hastasında postoperatif tetani Anton Wolfer tarafından tanımlandı. Paris'teki College de France'da fizyoloji profesörü olan Eugene Gley, tetaninin paratiroid bezleriyle ilişkisini ilk fark eden kişi oldu. 1891'de, Sandstrom tarafından tarif edilen tiroidektomi ve bezlerin çıkarılmasını takiben tavşanlarda ve sıçanlarda tetani ve ölüm bildirildi [7] [8]. Yine 1891'de Strasbourg'da Patoloji Profesörü Friedrich von Recklinghausen, çok sayıda kırık, uzun kemiklerde bükülme, fibrozis, kistik değişiklikler ve brown tümörleri olan bir hasta bildirdi. Bu bulgular bütünü, von Recklinghausen'in osteitis fibrosa sistica'sı olarak adlandırıldı [7] [9]. 1904 yılında Alman-İsviçreli bir patoloğ olan Max Askanazy tarafından, osteitis fibrosa sistica ve paratiroid hastalığı ilişkisi olan iki hasta tanımlandı [10]. O zamanlar paratiroid bezlerindeki değişikliklerin, kemik hastalığının sonucu olduğu varsayıldı ve şiddetli kemik hastalığı olan hastalar paratiroid özü ile tedavi edildi. 1915 yılına kadar şiddetli kemik hastalığının paratiroid bezlerindeki değişikliklerin sonucu olduğu düşünülmemişti. Viyana'da bir patoloji profesörü olan Dr. Friedrich Schlagenhauser, soliter paratiroid tümörü bulunan osteomalazili iki hastada otopsi sonuçlarını bildirdi [8]. O zaman paratiroid bezinin genişlemesi kemik hastalığının gelişiminde primer olay olarak kabul edildi ve Schlagenhauser bazı hastaların paratiroid tümörü eksizyonundan fayda görebileceğini öne sürdü [7].

1905'te Johns Hopkins Hastanesi'nde patoloğ olan William MacCallum, kalsiyum veya paratiroid özü uygulamasının postoperatif tetaniyi tersine çevirebileceğini veya önleyebileceğini gösterdi [11]. Muhtemelen MacCallum'un çalışmasından etkilenen William Halstead, tiroidektomi sonrası hastalarda tetaniyi tedavi etmek için intravenöz kalsiyum glukonat kullandı ve tetaniyi önlemek için tiroidektomi sırasında paratiroid bezlerinin yaralanmasını önlemenin önemini vurguladı [7]. Ancak 1925 yılına kadar genel görüş, paratiroid bezlerinin primer işlevinin kanı detoksifiye etmek olduğu idi. Alberta

Üniversitesi'nden Kanadalı bir biyokimyacı olan James B. Collip, 1925 yılında sıcak asit ekstraksiyonlarını kullanarak paratiroidektomi uygulanmış hayvanlarda tetaniyi tersine çevirmek için kullanılan PTH ekstrelerini üretti [7] [9]. Collip ve meslektaşları ayrıca köpeklerde tekrarlanan paratiroid özü enjeksiyonlarının hiperkalsemi, kusma, dehidratasyon, atoni ve nihayetinde ölüme neden olduğunu bildirdi. Collip, paratiroid bezlerinin işlevinin kalsiyum metabolizmasını düzenlemek olduğunu öne sürdü.

Paratiroid tarihindeki en önemli olaylardan biri, 1925'te Viyanalı bir cerrah olan Felix Mandl'ın, primer hiperparatiroidizm nedeniyle ciddi kemik hastalığı olan 38 yaşındaki tramvay kondüktörü Albert Jahne'yi tedavi etmesiyle meydana geldi. Mandl, Friedrich Schlägenhauser'in osteitis fibrosa sistica'lı iki hastada tek bir paratiroid tümörü bulmasından etkilenmişti. 30 Temmuz 1925'te Albert Jahne'e lokal anestezi altında boyun eksplorasyonu yaptı ve 2,5 cm'lik bir paratiroid bezini eksize ederek kemik hastalığının dramatik bir şekilde iyileşmesini sağladı [7]. Bu olay osteitis fibrosa sistica ile paratiroid bezi büyümesi ilişkisinin kurulmasını sağladı. 1929'da, St. Louis'deki Barnes Hastanesi'nden Barr, Bulger ve Dixon, kemiklerde seyrekleşme, böbrek taşları, kas zayıflığı, hipotoni, yüksek kan ve idrar kalsiyumu ile karakterize bir sendromu tanımlamak için hiperparatiroidizm terimini kullandılar [12]. 1930'larda doktor Fuller Albright, osteitis fibrosa sistica'lı hastaların %80'inde PHPT'nin ayırt edici özellikleri olan nefrokalsinozis ve nefrolitiazis bulunduğunu gösterdi [9]. Albright primer, sekonder ve tersiyer hiperparatiroidizmi tanımladı. PHPT'yi "PTH'nin gerekenden daha yüksek olduğu bir durum" olarak tanımladı. Tek adenom, çoklu adenom, yaygın hiperplazi ve paratiroid kanserini PHPT'nin nedenleri olarak belirledi.

Paratiroid tarihinin modern çağı, 1951'de Amerikalı biyokimyacı Leonard Skeggs tarafından otoanalizörün bulunması ile başladı [9]. Çok kanallı otoanalizörler 1970'lerde klinik kullanıma girdi. Rutin kan tetkiklerinde giderek daha fazla oranda hiperparatiroidizimli hastaya insidental hiperkalsemi teşhisi konulmasını sağladı. İkinci büyük gelişme ise, PTH'nin önce Auerbach ve daha sonra da Ramussen ve Craig tarafından başarılı bir şekilde saflaştırılması ve izolasyonu idi [13]. 1963'te Berson ve meslektaşları, insan PTH ölçümü için immünolojik bir testin kullanıldığını bildirdi [11]. Potts ve meslektaşları 1970 yılında başarılı PTH dizilimi ve sentezini gerçekleştirdi [7]. Rosalyn Yalow peptid hormonlarının ölçümü için radyoimmünoanalizleri geliştirilmesinin bir sonucu olarak 1977'de Nobel ödülünü kazandı [7] [8] [11]. 1987'de aktif bozulmamış parathormon ölçümü için Nussbaum ve meslektaşları iki bölgeyi bir immünoradyometrik test geliştirdiler [11]. Başlarda, bu test kullanılarak parathormon ölçümü yapmak için minimum 24 saat gerekliydi. Parathormon yarı ömrünün ortalama 3 ila 5 dakika olduğunu kabul ederek, 10 dakika içinde sonuç verebilecek hızlı

intraoperatif parathormon (IOPTH) testinin geliştirilmesi uzun sürmedi. Bu gelişme 1990'ların başında küratif paratiroidektomiye savunan Irvin ve meslektaşları tarafından IOPTH izlemesinin geliştirilmesine ve yaygın kullanımına yol açtı [14]. Preoperatif paratiroid lokalizasyonunun belirlenmesi için kullanılan görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte minimal invaziv veya odaklanmış paratiroidektominin yolu açıldı.

2.2. Paratiroid Bezi Embriyolojisi

Yüz boyun ve çevre yapılar insan embriyosundaki faringeal keselerden gelişir. Üçüncü ve dördüncü brankial keselerin endoderminden ve nöral krest mezenşiminden 2 çift paratiroid bezi gelişir. Eşleştirilmiş alt paratiroid bezleri ve timus, üçüncü brankial keseden gelişir. Üst paratiroid bezleri, tiroid bezinin lateral lobları ve ultimobrankial cisimler ise dördüncü brankial keseden gelişir. Embriyolojik gelişimin beşinci haftasında, üçüncü faringeal kesenin dorsal ve ventral yönleri sırasıyla alt paratiroid bezleri ve timusa farklılaşır. Embriyolojik gelişimin altıncı haftasında, alt paratiroid bezleri ve timusun primordiaları farinksle olan bağlarını kaybeder ve kaudal olarak göç eder. Alt paratiroid bezleri tiroid bezinin alt kutuplarının dorsal yüzeyinde yerleşir. Dördüncü faringeal kesenin dorsal yüzü, üst paratiroid bezlerini oluşturur. Üst paratiroid bezleri farinks ile olan bağlarını kaybettiğinde, kaudal yönde aşağı inen tiroide tutundukları düşünülür.

İnferior paratiroid bezlerinin embriyolojik olarak daha fazla göç etmeleri, ektopik yerleşimlerinin daha sık görülmesine neden olur. Üst paratiroid bezlerinin embriyolojik göçü daha sınırlıdır ve sonuç olarak tahmin edilebilir anatomik lokasyonda bulunmaları daha olasıdır.

Drosophila'da glial hücreler eksik GCM geninin memelilerdeki homoloğunun, paratiroid farklılaşması ve gelişiminde anahtar rol oynadığı tanımlanmıştır. GCM2 geninin PTH dahil olmak üzere anahtar fonksiyonel genlerin ekspresyonunu düzenlediği gösterilmiştir [15]. Ayrıca GCM2 genindeki mutasyonlar, ailesel hiperparatiroidi ve daha yüksek paratiroid kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir.

2.3. Paratiroid Bezi Anatomisi

Otopsi serilerinde çoklu sayıda ve dörtten az sayıda paratiroid bezi sayıları bildirilmiş olmasına rağmen çoğu bireyde üst ve alt paratiroid çiftleri bulunmaktadır. Bireylerin yaklaşık %84'ünde dört bez, %13'ünde dörtten fazla bez ve %3'ünde üç bez bulunur. Normal paratiroid

bezleri oval, küresel şekildedir; renkleri sarıdan kırmızımsı kahverengiye kadar değişir ve ortalama olarak $5 \times 3 \times 2$ mm boyutlarındadır. Ortalama 35-40 mg ağırlığındadır [16] [17].

Paratiroid bezleri tipik olarak anterior, lateral ve posteriorda yağ dokusu ile medialde ise vasküler pedikül ile çevrelenmiştir. Paratiroid bezleri %80 inferior tiroid arterden beslenirler. İnfirior tiroid arter, subklavyen arterin tiroservikal trunkusunun dalıdır. Olguların %70-80'inde ipsilateral ve kontralateral paratiroid bezleri boyunda simetrik olarak bulunur. PHPT'li hastaların yaklaşık %16'sında ektopik yerleşimli paratiroid bezi gözlenir [18].

Paratiroid bezleri tiroid bezinin lateral lobu arka kapsülü boyunca Zuckerkandl Tüberkülü üst ve alt kenarı komşuluğunda bulunur. Üst paratiroid bezleri en sık tiroid bezi üst kutbunun arka yüzünde, rekürren laringeal sinir arka üst kısmında yer alır. Üst paratiroid bezleri embriyolojik olarak daha kısa migrasyon gösterdikleri için anatomik yerleşimleri öngörülebilir ve ektopik olma olasılıkları daha düşüktür. Üst paratiroid bezleri genellikle tiroid bezi kapsülü içindedir. Üst paratiroid bezleri %80 rekürren laringeal sinirin larinkse girdiği krikoid kıkırdak seviyesinde, inferior tiroid arter ile rekürren sinirin çapraz yaptığı yerin yaklaşık 1 cm yukarısında bulunur. Superior paratiroid bezlerinin ektopik yerleşimleri; özofagus veya farinks arkası, arka mediasten ve intratiroidal trakeoözofagial oluktur [16].

Alt paratiroid bezleri en sık inferior tiroid arter ile rekürren laringeal sinir bileşkesinin yaklaşık 1 cm altında, rekürren laringeal sinir ön medialinde bulunur. Alt paratiroid bezleri daha az sıklıkla subkapsüler bir konumda bulunur. Daha uzun embriyolojik göçleri nedeniyle alt paratiroid bezleri daha yaygın olarak ektopiktir. Mandibula perikardiyum arası herhangi bir yerde bulunabilir. Alt paratiroid bezi ektopik olarak en sık timus içinde görülür. Ektopik intratiroidal paratiroid bezleri, PHPT'li hastaların %0,7 ila %3,6'sında görülür [17].

2.4. Paratiroid Bezi Histolojisi

Her paratiroid bezinin, parankimal hücre kümelerini destekleyen ve ayıran, fibröz septanın geliştiği bir bağ dokusu kapsülü vardır. Normal bir paratiroid bezi yaklaşık olarak %25 ila %40 yağ hücrelerinden oluşur. Yaşla birlikte paratiroid bezindeki yağ hücrelerinin yüzdesi artar. Paratiroid bezlerinin rengi yağ miktarından etkilenir.

Paratiroid bezinin parankimal hücreleri iki ana hücre tipinden oluşur: şef hücreler ve oksifil hücreler. Berrak hücreler daha sıklıkla paratiroid hiperplazisinde görülen üçüncü bir hücre tipidir. Paratiroid bezinde en sık şef hücreler bulunur. PTH sentez ve salgılanmasından sorumludur.

Oksifil hücreler, şef hücrelerden daha büyüktürler. Sitoplazmik alanları çok sayıda büyük ve tuhaf şekilli mitokondriler ile doludur. Elektron mikroskobunda, asidofilik granüller, büyük bir mitokondri konsantrasyonuna karşılık gelir. Oksifil hücrelerinin histokimyasal olarak şef hücelere göre daha yüksek oksidatif ve hidrolitik enzim aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir [19]. Oksifil hücreleri paratiroid hormonun biyosentezinde aktif bir işlevi yoktur. Teknesyum-99m-sestamibi görüntülemenin bir paratiroid adenomunun tanımlanmasındaki başarısının kısmen anormal paratiroid dokusunun oksifil hücre içeriği ile ilişkili olabileceği varsayılmaktadır.

Histolojik değerlendirmenin normal ile anormal paratiroid dokusunu kesin olarak ayırt edemediğini bilmek önemlidir. Cerrahın intraoperatif patolojik değerlendirmeden elde edebileceği veri, gönderilen dokunun paratiroid dokusu olup olmadığıdır. Paratiroid olduğu varsayılan eksize edilmiş dokunun tiroid, lenf nodu veya timik doku olmadığından emin olmak paratiroidektomi operasyonu sırasında önemlidir.

2.5. Paratiroid Bezi Fizyolojisi

Paratiroid bezlerden salınan PTH'nin sentez ve salınımı hücre dışı kalsiyum konsantrasyonuna bağlı olarak düzenlenir. Kalsiyum, şef hücrelerdeki reseptörlere bağlanarak PTH salgılanmasını ve PTH gen ekspresyonunu inhibe eder. Aksine, kalsiyum konsantrasyonu azaldığında, PTH gen ekspresyonu ve salgılanması artar. D vitamininin aktif formu olan 1,25-Dihidroksivitamin D, şef hücrelerdeki reseptörlerine bağlanarak PTH gen ekspresyonu ve paratiroid hücre proliferasyonunu inhibe eder. Lityum, prostaglandinler, inorganik fosfat ve fibroblast büyüme faktörü-23 PTH salgılanmasını düzenleyen diğer ajanlardır. [20].

PTH, kalsiyum ve fosfat metabolizmasının düzenlenmesi için esastır. PTH sekresyonunu düzenleyen başlıca uyarı hücre dışı kalsiyum konsantrasyonudur. Maksimum PTH salınımı düşük hücre dışı kalsiyum konsantrasyonlarında meydana gelirken; yüksek hücre dışı kalsiyum konsantrasyonlarında PTH salınımı maksimum düzeyde baskılanır. Hücre dışı kalsiyum seviyesi, PTH sekresyonunun maksimum düzeyin yarısı kadar baskılandığı hücre dışı kalsiyum konsantrasyonunda sıkıca korunur. Bu düzeye kalsiyum ayar noktası denilir ve PTH eğrisinin dik kısmında meydana gelir. Hücre dışı kalsiyum konsantrasyonundaki küçük düşümlere yanıt olarak PTH salgılanmasında büyük artışlar gözlenir.

PTH, Henle kulpunun çıkan koluna ve böbreklerin distal kıvrımlı tübülüne etki ederek kalsiyum geri emilimini artırır ve fosfat geri emilimini inhibe eder. Ayrıca 25-hidroksivitamin D-1alfa hidroksilaz enzimini kodlayan geni aktive ederek 25-hidroksivitamin D'nin aktif

metabolitine (1-25(OH)₂D'ye) dönüşümünü uyarır. 1-25(OH)₂D kalsiyumun ince bağırsaktan emilimini artırır. PTH kemiğin yeniden modellenmesini ve kemikten kalsiyum fosfat salınımını artırır. Kalsiyum homeostazını düzenleyen PTH aracılı renal etkiler dakikalar içinde gerçekleşir ve PTH aracılı iskelet etkilerine kıyasla çok daha hızlıdır.

PTH kemiğin tekrar şekillenmesi için anabolik ve katabolik yollar üzerinden etkinlik gösterir. PTH osteoprotegerin aracılığıyla osteoklast aktivitesini dolaylı olarak artırır. Kemiğin ana mineral bileşeni olan hidroksiapatitten kalsiyum ve fosfat iyonu salınımı ve artan kemik rezorpsiyonuna yol açar. Kemik üzerindeki net etkinliği PTH fazlalığının ciddiyetine ve kronikliğine göre değişiklik gösterir [20]. Kronik olarak yüksek PTH seviyelerine sahip hastalarda (primer ve sekonder HPT gibi) net etki, osteopeni ve osteoporoza yol açan kemik rezorpsiyonudur. Rekombinant insan PTH'sinin aralıklı uygulanmasının kemik oluşumunu rezorpsiyona göre daha fazla uyardığı gösterilmiştir. Bu nedenle osteoporoz tedavisi için klinik kullanımdadır [21]. PTH yarı ömrü 3-5 dakikadır. PTH fragmanları karaciğerde ve paratiroid hücrelerinde üretilir ve böbreklerden atılır. PTH fragmanlarının renal klirensi, PTH'nin parçalara ayrılmasından daha yavaştır. Bu yüzden dolaşımdaki PTH'nin %80'i inaktif fragmanlardan oluşurken, sadece %20 kadarı bozulmamış biyolojik olarak aktif PTH peptididir.

2.6. Paratiroid Bezi Hastalıkları

2.6.1. Primer Hiperparatiroidizm

HPT, anormal paratiroid bezleri tarafından PTH'nin aşırı sentezini ve salgılanmasını ifade eder. Aşırı PTH'nin altında yatan nedenlere bağlı olarak, primer, sekonder veya tersiyer olarak isimlendirilir. PHPT, bir veya daha fazla anormal paratiroid bezi tarafından PTH'nin aşırı üretilmesinden kaynaklanır. PHPT'li hastaların çoğu hiperkalsemi ve yükselmiş PTH düzeyi ile başvurur. En sık 50-60 yaş arası postmenopozal kadınlarda görülür. İnsidansı yaşla birlikte artar. Prevelansı postmenopozal kadınlarda %1 ve genel popülasyonda %0,86'dır [2]. Yetişkinlerde hiperkalseminin en sık nedenleri malignite ve PHPT'dir (Tablo-1).

Primer ve tersiyer HPT'nin aksine lityum tedavisi ve ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH) dışında, hiperkalsemi nedenleri düşük PTH düzeyi ile ilişkilidir. PHPT'ye en sık neden olan durumlar paratiroid adenomu, hiperplazisi ve karsinomudur. PTH yüksekliğine bağlı olarak; kemik rezorpsiyonu, renal kalsiyum geri emilimi ve indirekt olarak gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimi artar. Bu da yüksek serum kalsiyum seviyelerine yol açar. Normal koşullarda yüksek serum kalsiyum seviyesi aşırı PTH üretimini engeller (Şekil-5). Ancak paratiroid adenomundaki hücreler kalsiyumun baskılayıcı etkisine daha düşük

bir duyarlılığa sahiptir. Bu nedenle daha yüksek bir kalsiyum ayar noktasında kalsiyum seviyesi korunur. Paratiroid hiperplazisinde ise fazla PTH üreten ancak kalsiyum duyarlılıkları korunmuş paratiroid hücrelerinin sayısında genel bir artış vardır. Her iki durum da PHPT'ye ve hiperkalsemiye neden olur.

Tablo 1: Hiperkalsemi nedenleri

Endokrin	Primer Hiperparatiroidizm
	Tersiyer Hiperparatiroidizm
	Ailesel Hipokalsiürik Hiperkalsemi
	Hipertiroidizm
Malignite	PTHrP üreten tümörler (Mesane kanseri, Renal hücreli kanser)
	Osteolitik kemik metastazları
	Hematolojik maligniteler (Lenfoma, Lösemi, Multipl Myelom)
Granümatöz Hastalıklar	Sarkoidoz
	Tüberküloz
	Mantar enfeksiyonları
İlaçlar	Kalsiyum
	Tiyazid diüretikler
	Lityum
	Vitamin A ve D intoksikasyonu
	Süt alkali sendromu
Diğer	Uzamış immobilizasyonla birlikte Paget hastalığı ve diğer kemik hastalıkları

Çoklu bez hastalığı, aşırı salgılama yapan tek bir paratiroid bezinin çıkarılmasına rağmen IOPTH düzeylerinin düşmemesi veya tek bir paratiroid bezinin çıkartılmasından sonra kalıcı post-operatif HPT olarak tanımlanmıştır. Literatürde çoklu bez hastalığı, PHPT'li hastaların yaklaşık %10-15'inde görülür. Hastaların yaklaşık %85-90'ında tek bir paratiroid adenomu görülür. Paratiroid kanseri ise vakaların %1'inden azında gözlenir.

Servikal bölgeye iyonize radyasyon maruziyeti PHPT için risk faktörüdür. Lityum tedavisi, hiperkalsemi ve HPT'nin bilinen bir nedenidir. 10 yıldan uzun süredir lityum kullanan hastaların %15'inde HPT gelişir. Lityum, paratiroid hücrelerinin kalsiyuma duyarlılığını azaltır ve PTH salgılanması için belirli olan kalsiyum ayar noktasını değiştirir. Lityuma bağlı HPT, daha yüksek paratiroid hiperplazisi oranları ile ilişkilidir. Tiazid diüretikleri, PHPT için bir risk faktörü olmasa da renal kalsiyum reabsorbsiyonunun ve serum kalsiyum düzeylerinin artmasına

neden olarak altta var olan HPT'yi aşikâr hale getirebilir. Tiazidleri kesilen PHPT'li hastalar hiperkalsemik kalırlar [22].

PHPT sporadik bir hastalıktır. %3-5 oranında ailesel bir sendromun (MEN1, MEN2A, MEN4 ve ailesel izole HPT benzeri) parçası olarak ortaya çıkar. Kalıtsal nedenli HPT tipik olarak daha genç yaşlarda ortaya çıkar. PHPT'li hastaların %80'i rutin kan tetkikleri esnasında rastlantısal hiperkalsemi saptanması sonucu tanı alırlar. Hastalarda iskelet, gastrointestinal, renal, kardiyak ve sinir sistemleri başta olmak üzere çoklu organ sistemlerindeki etkilere bağlı çeşitli semptomlar gözlenebilir. PHPT'li hastaların %20 sinde semptomatik nefrolitiazis ve %12'sinde görüntüleme yöntemleri ile saptanan sessiz nefrolitiazis gözlenir [2]. HPT'li hastaların %15'inde lomber omurgada osteopeni vardır [23]. PHPT'li tüm hastalar radius distal üçte biri, lomber vertebra, femur boynu ve kalça kemikleri mineral yoğunluğu ölçümü yaptırarak osteopeni ve osteoporoz açısından taranmalıdır. Kolay yorulma, halsizlik, depresyon, hafıza kaybı, konsantrasyon eksikliği gibi kas ve sinir sistemi semptomları ile psikiyatrik semptomlar operasyon sonrası geriler.

2.6.1.1. Preoperatif Tanı Yöntemleri

2.6.1.1.1. Laboratuvar Tetkikleri

PHPT'nin tanısal değerlendirmesi, serum kalsiyum, fosfor, PTH, kreatinin ve 25(OH)D düzeylerinin ölçümlerini içermelidir. Serum alkalın fosfataz ve 24 saatlik idrar kalsiyum ölçümleri de değerlidir. Klasik PHPT, yükselmiş intakt PTH seviyesi veya uygun olmayan normal intakt PTH seviyesi ile ilişkili hiperkalsemi ile tanımlanır. Diğer nedenlere bağlı oluşan hiperkalsemilerde düşük (bastırılmış) PTH seviyeleri gözlenir. Hiperkalsemisi olan bir hastada PTH 25 pg/ml'den yüksek ise PHPT düşünülmelidir. Biotin PTH test sonuçlarını düşürebildiği için hastalardan PTH testinden birkaç hafta önce biyotin takviyesini kesmeleri istenmelidir [22]. Anormal serum albümini için toplam serum kalsiyum seviyeleri aşağıdaki denklem kullanılarak düzeltilmelidir: Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL) = (0.8[4.0 – hastanın albümini (g/dL)] + toplam kalsiyum (mg/dL) [2].

PHPT'li hastalarda D vitamini eksikliği daha belirgin hiperkalsemi, daha şiddetli kemik hastalığı ve artmış paratiroid adenom ağırlığı ile ilişkilidir [2]. Böbrek yetmezliği PHPT'nin bilinen bir komplikasyonudur. Bu yüzden kan üre nitrojeni, serum kreatinin ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ölçümü önemlidir. Sekonder PHT'ye neden olan kronik böbrek hastalığını ekarte etmemizi sağlar. Artmış nefrolitiazis riskine neden olan 400mg'den yüksek idrar kalsiyumu, paratiroidektomi için belirlenmiş bir endikasyondur. 24 saatlik idrar

kalsiyumu ve kreatinin ölçümleri yapılarak PHPT'yi taklit edebilen diğer hastalıklar ekarte edilir.

Normokalsemik PHPT, HPT için ikincil nedenlerin yokluğunda yüksek PTH seviyeleri ve normal toplam ve iyonize serum kalsiyum seviyeleri ile ortaya çıkan, PHPT'nin tanınmış bir varyantıdır. Normokalsemik PHPT'li hastalara çoğunlukla, böbrek taşı veya osteoporoz için değerlendirme yapılırken tanı koyulur. Hastaların yaklaşık %16'sı zamanla hiperkalsemik PHPT'ye ilerleyebilir [2]. Normal serum kalsiyum düzeyi ve yüksek PTH düzeyi olan hastalarda, D vitamini eksikliği, böbrek yetmezliği, primer hiperkalsiüri, malabsorpsiyon sendromları ve ilaçlar (bifosfonatlar ve denosumab benzeri) da dahil olmak üzere PTH düzeyi artışının diğer nedenleri araştırılmalıdır. Normokalsemik PHPT, hiperkalsemik HPT'ye benzer komplikasyonlarla ilişkilidir ve bu nedenle normokalsemik PHPT'nin yönetimi, klasik PHPT'den farklı değildir [24].

Normohormonal PHPT, hiperkalsemi ve normal ancak uygun olmayan şekilde yüksek intakt PTH seviyeleri (>30 pg/mL) ile karakterize edilen bir başka PHPT varyantıdır. Nadiren, normohormonal PHPT'li hastalarda PTH seviyeleri 30 pg/mL'nin altında olabilir; bunun, mevcut PTH tahlilleri tarafından saptanmayan PTH fragmanlarına veya PHPT'nin erken bir formuna bağlı olduğu düşünülür [2]. Normohormonal PHPT insidansı literatürde %0.3 ile %18 arasında değişmektedir [25]. Ancak çoğu cerrahın deneyiminde yaygın değildir. Normohormonal PHPT'nin tanısı zordur ve genellikle bir dışlama tanısıdır. Normohormonal PHPT'li hastalar tipik PHPT'li hastalar gibi aynı belirti ve semptomlara sahiptir ve cerrahi sonrası benzer kür oranlarına sahiptir [25]. PHPT'li tüm hastalara kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü, osteopeniyi T skorunun -1.0 ila -2.5 arasında olması ve osteoporozu T skorunun -2.5'in altında olması olarak tanımlar. Kortikal kemik olan radiusun distal üçte biri, PHPT'den en fazla etkilenen kemiktir. Esas olarak trabeküler kemik olan lomber omurga ise en az etkilenen bölgedir [2].

Paratiroidektomi, PHPT'nin tek küratif tedavisidir. Osteoporoz, nefrolitiazis, nefrokalsinozis, bozulmuş böbrek fonksiyonu (GFR <60 mL/dk), 400 mg/24 saat üzerinde idrar kalsiyumu ve omurga görüntülemeye vertebral kompresyon olguları paratiroidektomi için belirlenmiş endikasyonlardır. Hastanın 50 yaşından küçük olması, serum total kalsiyum düzeyinin normalin üst sınırının 1 mg/dL'den yüksek olması, uzun süreli aktif sürveyansa katılma isteksizliği, PHPT'li hastalarda paratiroidektomi için bilinen diğer endikasyonlardır (Tablo 2).

Tablo 2: Primer Hiperparatiroidizmlı hastalarda paratiroidektomi endikasyonları

• Tüm semptomatik hastalar (renal, kemik, norokognitif ve nöropsikiyatrik semptomlar)
• Normal limitin >1 mg/dL üzerindeki serum kalsiyum seviyesi
• <50 yaş
• KMY T skoru <-2,5 (osteoporoz) veya KMY'de belirgin düşüş saptanması
• Görüntülemelerde vertebral kompresyon fraktürü görülmesi
• Bozulmuş renal fonksiyonla birlikte GFR<60 mL/dk saptanması
• Nefrolitiazis veya nefrokalsinozis
• Artmış renal taş riski ile birlikte hiperkalsiüri (üre kalsiyum>400 mg/24 saat)
• Aktif gözetim ve uzun dönem takip şansı yok ise

KMY, Kemik mineral yoğunluğu; GFR, Glomerüler filtrasyon hızı

Asemptomatik PHPT'li hastalarda tedavi olarak paratiroidektomi ve uzun süreli gözlem karşılaştırıldığında paratiroidektomi daha uygun maliyetlidir. Nörokognitif semptomları olan ve hatta asemptomatik PHPT olduğu düşünülen hastaların bile paratiroidektomi sonrası yaşam kalitesi indekslerinde düzelme olduğu bildirilmiştir [26].

2.6.1.1.2. Radyolojik Görüntüleme Tetkikleri

Paratiroid görüntülemenin HPT tanısını doğrulamada veya dışlamada rolü yoktur. Görüntüleme, HPT tanısı olan hastalarda anormal paratiroid bezinin lokalizasyonunu belirlemek ve operatif planlama yapmak için kullanılır. Paratiroid görüntülemenin amacı, ektopik paratiroid bezlerini tanımlamaktır. Negatif görüntüleme çalışmaları cerrahi eksplorasyon önerisini değiştirmez. Anormal paratiroid bezlerinin lokalizasyonu için kullanılan en yaygın görüntüleme yöntemleri ultrasonografi (US) ve sestamibi sintigrafisidir.

US'de anormal bir paratiroid bezi, tipik olarak tiroid lobunun üst veya alt kutbunun arkasında yer alan, iyi sınırlı hipervasküler ekojenik kapsülü olan yuvarlak veya oval hipoekoik bir kitle olarak görünür. US'nin doğruluğu, uzmanının beceri ve deneyimine bağlıdır. Mediasten, retrofaringeal veya retroözofageal yerleşimlerdeki ektopik paratiroid bezlerinin saptanamaması ve çoklu bez hastalığında duyarlılığının düşük olması US'nin dezavantajları arasında sayılabilir.

Sestamibi, paratiroid görüntüleme için kullanılan baskın radyoizotoptur. Sestamibi görüntüleme, metabolik olarak aktif dokuların mitokondriden zengin hücrelerindeki farklı alım ve tutulumuna dayanır. Hiperfonksiyonel paratiroid bezleri radyoaktif izotopu alır ve tutar.

Sestamibi sintigrafi tek foton emisyonlu CT (SPECT) ve SPECT/CT görüntüleme ile birleştirilebilir. Çeşitli nükleer tıp protokollerinin avantajları ve dezavantajları vardır. SPECT üç boyutlu (3D) görüntüleme sağlar ve paratiroid lezyon lokalizasyonunu iyileştirir, BT görüntülerinin eklenmesi ek anatomik detay sağlar [27]. Sestamibi görüntülemenin başlıca faydaları, mediasten veya derin servikal bölgedeki ektopik bezleri belirleme ve anormal bezlerin anatomik ayrıntılarını göstermesidir. Sestamibi-SPECT'in duyarlılığı, paratiroid adenomunun lokalizasyonu için %79 ve çoklu bez hastalığı için %44'tür [27] [28]. US ve sestamibi görüntülemenin kombine kullanımı, tek başına her iki görüntüleme tekniğinden önemli ölçüde daha yüksek duyarlılıkla paratiroid lokalizasyonunun doğru olarak saptanmasını sağlar.

Dinamik dört boyutlu BT, anormal paratiroid bezlerini tanımlamak için kullanılan daha yeni bir yöntemdir. Kurumların yaklaşık %10'u bunu paratiroid lokalizasyonu için ilk görüntüleme yöntemi olarak benimsemiştir [27]. Dört boyut; kontrastsız, erken arteriyel ve geç faz ile birlikte zaman içinde perfüzyondaki değişikliğin değerlendirilmesini ifade eder. Dinamik dört boyutlu BT görüntüleme için genel olarak %81-89 duyarlılık ve çoklu bez hastalığı için %55 duyarlılık bildirilmiştir. Özellikle tekrar opere olacak vakalarda küçük adenomların ve anormal bezlerin lokalize edilmesinde faydalı olduğu öne sürülmüştür [27].

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) paratiroid görüntülemede nadiren kullanılır ve genellikle zorlu veya tekrarlayan vakalarda ikinci veya üçüncü basamak görüntüleme yöntemidir. Diğer görüntüleme yöntemlerine göre duyarlılığı düşüktür.

Hücrel proliferasyonun bir belirteci olan 18F-florokolin izleyicisini kullanan pozitron emisyon tomografisi/BT (PET/ BT), paratiroid lokalizasyonunda umut verici sonuçlar göstermiştir [29]. Uzaysal çözünürlüğü artırmak için metabolik verileri anatomik lokalizasyonla birleştiren hibrit bir görüntüleme tekniğidir. 18F-florokolin PET/BT ile 99mTc-MIBI/tetrofosmin SPECT/CT'yi karşılaştıran yakın tarihli bir çalışmada, %93 duyarlılığa sahip 18F-florokolin PET/BT, %61 duyarlılık saptanan SPECT/BT'den daha üstün bulunmuştur. Ayrıca 18F-florokolin PET/BT, sestamibi SPECT/CT'nin negatif olduğu hastalarda küçük paratiroid adenomlarını tespit etmekte etkili bulunmuştur [30].

2.6.1.2. İnraoperatif Tanı Yöntemleri

PHPT'nin kesin tedavisi, tüm hiperfonksiyonel paratiroid bezlerinin çıkarılmasından oluşur. Odaklanmış paratiroidektomi veya bilateral boyun eksplorasyonu yapılarak gerçekleştirilebilir. IOPTH ölçümü, cerraha paratiroid eksplorasyonunu ne zaman durduracağı

konusunda rehberlik eder. Artık hiperfonksiyonel paratiroid dokusu olmadığını doğrulamaya yardımcı olur. IOPTH ölçümü, PHPT nedeniyle odaklanmış paratiroidektomi uygulanan hastalarda kür oranlarını %97-99'a yükseltir [2]. PTH'nin yarı ömrü 3-5 dakikadır. Yerel uygulamalar değişiklik gösterse de ameliyat öncesi alınan serum PTH düzeyinin patolojik bez çıkartıldıktan sonra düşmesi ile değerlendirilen bir yöntemdir. IOPTH ölçümü için kan alınan zamanlar: (1) pre-operatif (ameliyattan önceki bir tarihte veya ameliyat gününde ameliyata başlamadan önce); (2) pre-eksizyon (anormal bir bezin açığa çıkarılmasından sonra, ancak bezin kan akışının bağlanmasıyla önce); (3) Bezin çıkarılmasından 5 dakika sonra, ve (4) bezin çıkarılmasından 10 dakika sonra. Miami Kriterlerine göre, paratiroid bezinin çıkarılmasını takiben 10 dakikada PTH'de, en yüksek başlangıç düzeyine kıyasla %50'den fazla düşüş görülmesi anlamlıdır. PTH'nin %50'den fazla düşüş göstermesi ve normal bir aralığa gelmesi ile eksplorasyona son verilir ve operasyon sonlandırılabilir. 10 dakikalık PTH seviyesi %50'den fazla düşmezse veya PTH seviyesi beklendiği gibi (bez eksizyonundan 15 veya 20 dakika sonra) normal aralığa düşmezse diğer bezler eksplere edilir ve eksize edilebilir. Minimal invaziv odaklanmış paratiroidektomi avantajları arasında daha küçük bir insizyon, daha kısa ameliyat süresi ve iki taraflı eksplorasyona kıyasla daha düşük geçici hipokalsemi oranları ile boynun bir tarafıyla sınırlı kalan diseksiyon yer alır.

Bilateral eksplorasyon endikasyonları arasında cerrah tercihi, odaklanmış eksplorasyonda başarısızlık, bilinen veya intraoperatif olarak tanımlanmış paratiroid hiperplazisi, yüksek çoklu bez hastalığı şüphesi ve uyumsuz veya negatif preoperatif lokalizasyon çalışmaları yer almaktadır. Dört bez eksplorasyonu sırasında tüm bezler tanımlanır ve hastada tek adenom, çift adenom veya dört bez hiperplazisi olup olmadığına karar vermek için bezler karşılaştırılır. Hastaların yaklaşık %16'sında ektopik paratiroid bezi ve hastaların %13'ünde dörtten fazla paratiroid bezleri bulunduğundan, ektopik paratiroid bezleri bir zorluk teşkil eder [18]. En yaygın ektopik paratiroid bezi yerleşimi timustur. Eksik bir alt bezin diğer ektopik bölgeleri, tirotimik bağ, anterior superior mediasten, submandibular konumda inmemiş aortopulmoner pencere, karotis kılıfı ve intratiroidaldır. Üst paratiroid bezinin eksikliğinin en yaygın ektopik yeri trakeoözofageal olmaktadır. Eksik bir üst paratiroid bezi için diğer ektopik bölgeler arasında retroözofageal, retrofaringeal, posterior mediasten ve intratiroidal bulunur.

Dört bezin tümü anormal görünüyorsa, üç bezin tamamen ve dördüncünün bir kısmının çıkarılmasını ve normal bir bezin yaklaşık 1 ila 2 katı kadar bir doku bırakılmasını gerektiren subtotal paratiroidektomi yapılır. Komplikasyon oranları odaklanmış paratiroidektomiye benzer iken, bilateral boyun eksplorasyonu daha yüksek oranda geçici hipokalsemi ile ilişkilidir. Paratiroid dokusu yağ, lenf düğümlerine, tiroid dokusuna veya

timusa benzeyebileceği için, intraoperatif donmuş kesit analizi ile veya nadiren doku aspiratından PTH ölçümü ile doğrulanabilir. Tiroidektomi sırasında paratiroid dokusunu lenf nodlarından, tiroid nodüllerinden veya yağdan ayırt etmek için donmuş kesitler altın standarttır. IOPTH ölçüm sonuçları aşırı salgılayan tüm paratiroid dokusunun çıkarıldığını doğruladığında, donmuş kesit muayenesi veya doku PTH ölçümü gerekli değildir. Rekürren laringeal sinir monitorizasyonu paratiroidektomilerde tiroid cerrahisine göre daha az kullanılır ancak reoperatif olgularda düşünülebilir. Paratiroid cerrahisi sırasında anormal bir paratiroid bezinin kapsülünün bozulmasını önlemek ve paratiromatozisi engellemek için titiz diseksiyon yapılmalıdır. Paratiromatozis, boyundaki yumuşak dokuda kronik inatçı hiperkalsemiye neden olan çoklu paratiroid implantlarını ifade eder.

2.6.1.3. Post-operatif Takip

Paratiroidektomi sonrası hastalar boyun hematomu ve hipokalsemi belirti veya semptomları açısından izlenir. Boyun hematomu, paratiroidektomi sonrası %0,3 oranında nadir görülen ancak hayatı tehdit eden bir komplikasyondur [31]. Akral ve perioral uyuşma, pareteziler, kas krampları ve kas zayıflığı post-operatif hipokalseminin semptomlarıdır. Derin hipokalsemi olan hastalarda karpopedal spazm, trismus veya tetani gözlenebilir. İntravenöz kalsiyum glukonat ve/veya oral kalsiyum karbonat ile tedavi edilir. Hastalar post-operatif kalsiyum ve D vitamini takviyesi ile takip edilir. D vitamini eksikliği olan PHPT'li hastalar, 3 ayda 25(OH)D düzeyleri yeniden değerlendirilerek postoperatif D vitamini desteği almalıdır.

2.6.2. Sekonder Hiperparatiroidizm

Sekonder HPT paratiroid bezlerinin hipokalsemiye fizyolojik yanıtı olarak ortaya çıkar. Düşük veya normal serum kalsiyum seviyeleri ve yüksek PTH seviyeleri ile karakterizedir. Kronik böbrek hastalığı, vitamin D eksikliği ve bağırsak kalsiyum emilim bozukluğu en sık sekonder HPT nedenleridir (Tablo-3).

D vitamini eksikliği ve hipokalsemi, PTH sekresyonunda artmaya neden olarak sekonder HPT'yi derinleştirir. D vitamini ve kalsiyum takviyesi verilerek tedavi edilmelidir. Hastalar, serum 25(OH)D'yi 30 ng/mL'den fazla tutmak için günde 1000 ila 1200 mg kalsiyum (diyet veya takviyeden) ve D vitamini takviyesi almalıdır [23]. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda fosfat atılımı azalmış ve serum fosfat seviyeleri artmıştır. Fosfat serumdaki kalsiyuma bağlanarak serum serbest kalsiyum seviyelerinin düşmesine neden olur. Ayrıca

böbrekte 1-hidroksilaz aktivitesi azalır. Bu olay 25 (OH) D vitamininin 1, 25, (OH)₂ D vitaminine (D vitamininin biyolojik olarak aktif formu) dönüşümünün azalmasına ve buna bağlı bağırsaktan kalsiyum emiliminin azalmasına neden olur. Hiperfosfatemi ve biyolojik olarak aktif D vitamini formunun düşük seviyelerde olması hipokalsemiye neden olur. Hipokalsemiye bağlı PTH sekresyonunda artma, paratiroid hücrelerde proliferasyon ve paratiroid bezi hiperplazisi gelişir [32]. Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların yaklaşık %90'ında sekonder HPT gelişir. Diyetle fosfat alımının azaltılması, fosfat bağlayıcı ajanlar, oral kalsiyum ve kalsitriol, intravenöz D vitamini analogları kullanımı ve diyaliz ile tedavi edilebilir. Ayrıca Sinakalset (kalsimimetik bir ajan), paratiroid hücrelerinin kalsiyuma duyarlı reseptörlerinin (CaSR) duyarlılığını değiştirmek ve PTH salgısını azaltarak kalsiyum-fosfat homeostazını tekrar düzenlemek için kullanılır [32].

Tablo 3: Sekonder HPT nedenleri

Kronik böbrek yetmezliği
25-Hidroksivitamin D eksikliği
Malabsorbsiyon sendromları <ul style="list-style-type: none"> • Çölyak hastalığı • Kistik fibrozis • Kısa bağırsak sendromu • Bariatrik prosedürler
İlaçlar <ul style="list-style-type: none"> • Lityum • Diüretikler (Hidroklorotiyazid, furosemid)
Metabolik anormallikler <ul style="list-style-type: none"> • Hipermağnezemi • Hiperfosfatemi
Konjenital bozukluklar <ul style="list-style-type: none"> • Yenidoğan geçici hiperparatiroidizmi • DiGeorge sendromu

Renal HPT'li hastaların her yıl %1-2'sine medikal tedaviye dirençli olmaları veya komplike HPT nedeniyle paratiroidektomi endikasyonu konulur [33]. Avrupa Endokrin

Cerrahlar Derneği'nin bir konsensüs raporu, renal HPT'li hastalarda paratiroidektomi için aşağıdaki endikasyonları önermektedir: (1) 800 pg/mL'den yüksek bir PTH, (2) sürekli hiperkalsemi, (3) refrakter hiperfosfatemi, (4) kalsiyum-fosfor ürününün 55 mg²/dL²'den fazla yükselmesi, (5) şiddetli semptomatik kemik hastalığı, 6) kalsifilaksi [33]. Refrakter renal HPT ile ilişkili metabolik bozuklukların tedavisinde en iyi seçenek böbrek naklidir. Renal HPT tedavisi için standart cerrahi seçenekler subtotal paratiroidektomi veya ototransplantasyonlu total paratiroidektomidir. Potansiyel ekstra bezlerin en sık bulunduğu lokalizasyon olan timus bezi her iki cerrahi seçenekte de çıkartılır.

Total paratiroidektomi ve ototransplantasyon uygulanan hastalarda, ototransplant tercihen baskın olmayan ön kolun brakioradial kasına yapılır. Subtotal paratiroidektomi ile total paratiroidektomi ve ototransplantasyon karşılaştırıldığında subtotal paratiroidektomide daha yüksek rekürrens riski mevcut iken, total paratiroidektomi ve ototransplantasyon yapılan hastalarda daha yüksek oranlarda hipoparatiroidizm saptanmıştır. Her iki cerrahi teknik sonrasında da median nüks oranı %7, kalıcı hipoparatiroidizm oranı %2'dir [33].

2.6.3. Tersiyer Hiperparatiroidizm

Tersiyer HPT, önceden kronik böbrek yetmezliği ve sekonder HPT'si olan hastalarda otonom aşırı PTH üretimi ile hiperkalsemi gelişmesi anlamına gelir. Tersiyer HPT, başarılı böbrek naklinden sonra devam eden veya ortaya çıkan HPT'yi tanımlamak için de kullanılır. Tersiyer HPT'li hastalarda serum kalsiyum ve PTH seviyeleri yükselmiştir. Sekonder HPT, böbrek nakli sonrası birçok hastada düzelirken, sekonder HPT'li hastaların %25'e kadarında, nakilden 1 yıl sonra yaygın ve nodüler hiperplazi şeklinde kalıcı HPT (tersiyer HPT) olacaktır [34]. Böbrek nakilli hastalarda uzun süreli PTH artışı, kemik kaybı riskinin artması, allogreft sağ kalımının azalması ve hasta sağ kalımının azalması ile ilişkilidir.

Sinakalset ile medikal tedavi ve paratiroidektomi tersiyer HPT'nin tedavi seçenekleridir. Ameliyattan 1 yıl sonra kalsiyum ve PTH düzeylerini normalleştirmede cerrahinin sinakalsetten üstün olduğu gösterilmiştir. Ayrıca allogreft başarısızlığı oranları cerrahi tedavi sonrası daha düşüktür [34]. Cerrahi sonrası daha iyi sonuçlar görülmesine rağmen, tersiyer HPT'li hastaların yalnız %7'si paratiroidektomi geçirmektedir [34]. Kalıcı hiperkalsemi veya hiperkalsiüri, renal fosfor kaybı, düşük kemik mineral yoğunluğu, nefrokalsinozis, semptomatik hastalık ve görüntüleme büyümüş paratiroid bezleri tersiyer

HPT'de paratiroidektomi endikasyonlarını oluşturur. Allogreft adayı yüksek PTH ve kalsiyum seviyeleri olan tersiyer HPT'li hastalarda, greft fonksiyonunda iyileşme ile ilişkilendirildiği için nakil öncesi paratiroidektomi düşünülmelidir [33].

Renal HPT nedenli paratiroidektomi sonrası postoperatif derin hipokalsemi yaygındır. Ameliyat sonrası hipokalsemi, renal osteodistrofi ve “aç kemik sendromu” ile ilişkilendirilir. Ameliyattan sonra dolaşımdaki PTH düzeylerindeki ani düşüğe bağlı olarak ortaya çıkar [35]. Hastalar genellikle paratiroidektomiden sonra 3-5 gün, hipokalsemi nedeniyle yatırılarak takip edilir. Oral ve/ veya intravenöz kalsiyum replasmanı ve kalsitriol uygulaması ile tedavi edilir. İlişkili olabilecek hipomagnezeminin de tedavi edilmesi gerekmektedir. Kalsitriolün etki etmesi 48 saate kadar sürebildiğinden, son çalışmalar preoperatif kalsitriol yüklemesinin faydasını değerlendirmiştir. Preoperatif 5 gün kalsitriol tedavisi, postoperatif intravenöz kalsiyum gereksiniminde azalma ve hastanede kalış süresinde %50 azalma ile sonuçlanmıştır [35].

2.6.4. Paratiroid Kanseri

Fritz DeQuervain 1909'da ilk paratiroid kanseri vakasını bildirdi. Paratiroid kanseri, prevalansı %0,005'tir. Yılda 10 milyonda 11 vaka insidansı ile en nadir gözlenen kanserlerinden birisidir [36]. PHPT'li tüm hastaların %1'inden azını oluşturur. Kadın erkek oranı 4:1 olan PHPT'li tüm hastaların aksine paratiroid kanseri kadın ve erkekleri eşit oranda etkiler. Paratiroid kanseri sıklıkla sporadiktir ancak ailesel HPT'li olgularda da gözlenebilir.

Paratiroid kanseri tek tip fonksiyonel bir tümördür. Paratiroid kanserli hastalar tipik olarak şiddetli PHPT ile başvurur ve tanı anındaki ortalama yaş 57'dir. Hastaların çoğu semptomatiktir. İskelet bulguları, böbrek taşı hastalığı ve böbrek yetmezliği prevalansı yüksektir. Hiperkalsemik kriz ile başvurma riskleri PHPT'li hastalara göre daha yüksektir. Hastaların %50'sinde boyunda ele gelen kitle mevcuttur. HPT, ses kısıklığı ve tek taraflı vokal kord paralizi olan hastalarda paratiroid kanserinden şüphelenilmelidir. Paratiroid kanserli hastalarda serum kalsiyum seviyeleri 14 mg/dL'den yüksek, PTH seviyeleri normalin 3 ila 10 katı kadar artmış ve alkalik fosfatase seviyeleri yükselmiş olarak bulunur.

Paratiroid kanserinin kesin tanısı, bölgesel veya sistemik metastazların invazyonu gösterilerek konulur. Sonuç olarak, paratiroid kanseri genellikle ameliyat sırasında teşhis edilir ve ameliyat öncesi şüphelenilmeyebilir. Kalın fibröz trabeküller, nükleer atipi ve pleomorfizm, mitozlar, trabeküler büyüme paterni ve kapsüler invazyon gibi mikroskopik özellikler spesifik

değildir ve iyi huylu paratiroid adenomu olan hastalarda da görülebilir. Paratiroid kanserleri sıklıkla 3 cm'den büyük tümörlerdir. Operasyonda, paratiroid kanseri grimsi beyaz bir görünüme ve sıkı bir kıvama sahip katı, sert bir kitle olarak tanımlanır. Paratiroid kitlesi ile tiroid lobu arasındaki normal doku planları kaybolmuştur. En sık tiroid bezi ve strap kasları olmak üzere çevre yapılara invazyon vardır.

Paratiroid kanserli hastaların tedavisi, operasyon öncesi kardiyak aritmi ve diğer organlarda disfonksiyona neden olabilecek hiperkalseminin tıbbi tedavisinden oluşur. Operatif tedavi kanserin invaze olduğu komşu yapı ile birlikte bütün olarak çıkartılmasıdır. Rezeksiyon sırasında tümör kapsülünün bozulmamasına özen gösterilmelidir. Rekürren laringeal sinir rezeke edilirse, primer onarım veya ansa servikalis grefti ile hemen rekonstrüksiyon yapılabilir. Trakea invazyonu varsa lokal en blok rezeksiyon yapılır. Trakeadaki defekt için trakeostomi açılabilir, primer onarım veya kas flebi ile onarım yapılabilir.

Paratiroid kanserli hastaların yaklaşık %3'ünde lenf nodu metastazı görülür [36]. Santral veya lateral boyun diseksiyonu yalnız ilgili kompartmanlarda metastaz varsa uygulanır. Profilaktik santral veya lateral kompartman boyun diseksiyonu yüksek morbidite ile ilişkilidir ve sağ kalımı arttırmaz. Hastaların yaklaşık %40 ila %70'inde, ilk cerrahiden sonraki 2-5 yıl içinde nüks meydana gelir. Pozitif sınırlar, daha yüksek nüks oranları ile ilişkilidir. Daha sıklıkla lokorejyonel nüksler gözlenir. Sistemik metastazlar sık değildir, ancak en yaygın olarak akciğer ve kemiği etkiler. Hiperkalsemiyi kontrol altına alabilmek için lokal, bölgesel nüksler ve sistemik metastazlar rezeke edilmelidir.

Paratiroid kanserleri genellikle radyorezistandır ve kemoterapiye yanısızdır. Paratiroid kanserli tüm hastalarda ortalama sağ kalım 75 aydır. 4,5 yıllık takipte ortalama sağ kalım %89, 5 yıllık sağ kalım %82 ve 10 yıllık sağ kalım %66'dır [36]. Persistan metastazı olan hastaların sağ kalımı yalnız 2,5 aydır. Paratiroid kanserli hastalar ya metastatik hastalıktan ya da kronik inatçı hiperkalsemi komplikasyonlarından dolayı ölmektedir.

2.6.5. Ailesel Primer Hiperparatiroidizm

PHPT, hastaların %3-5'inde aileseldir [2] [22]. PHPT'nin sendromik formları arasında MEN1, MEN2A, MEN4 ve HPT-Çene Tümörü Sendromu (HPT-JT) bulunur. Primer HPT'nin sendromik olmayan ailesel formu ise ailesel izole HPT'dir. Ailesel HPT taraması için, tüm hastalara PHPT'nin sendromik formlarını oluşturan diğer endokrinopatilerin yanı sıra diğer aile

üyelerinde HPT öyküsü, geçirilmiş boyun cerrahisi ve böbrek taşları hakkında sorular sorulmalıdır [2]. Amerikan Endokrin Cerrahlar Birliği paratiroidektomi kılavuzlarında, 40 yaşından küçük PHPT'si ve çoklu bez hastalığı olan hastalarda, ailesel bir sendromu düşündüren klinik belirtileri veya aile öyküsü varsa genetik danışmanlık ve test yapılmasını önermektedir [2]. Avrupa Endokrin Cerrahları Derneği, çok bez hastalığı, kalıcı veya tekrarlayan PHPT'si olan 40 yaşından küçük HPT hastalarında MEN 1 genetik testini önermektedir.

MEN1, PHPT'li hastaların %2-4'ünü etkileyen, PHPT'nin en yaygın ailesel formudur. MEN1, MEN1 tümör baskılayıcı genindeki bir germline mutasyonu sonucu oluşan otozomal dominant bir hastalıktır. Neredeyse tüm MEN1 hastalarında 50 yaşına kadar çoklu bez hastalığı ve PHPT gelişir. MEN1'de PHPT, ön hipofiz ve pankreas nöroendokrin tümörlerinin mikroadenomu, daha az sıklıkla adrenokortikal ve tiroid tümörleri ile birlikte ortaya çıkar. Timus, bronş ve midenin nöroendokrin tümörleri; meningiom; yüz anjiyofibromu; ve çoklu lipomlar gözlenebilir [37] (Tablo-4). MEN4, MEN1'e benzer klinik belirtileri olan, nadir görülen kalıtsal bir sendromdur, ancak hastalarda MEN1 gen mutasyonu yoktur ve bunun yerine CDKN1B geninde mutasyonlar bulunur [2]. Yüksek çoklu bez hastalığı insidansı nedeniyle MEN1 veya MEN4 hastalarında PHPT tedavisi için subtotal paratiroidektomi (veya total paratiroidektomi ve heterotopik ototransplantasyon) ve transservikal timektomi önerilir.

MEN2A, RET proto-onkogenindeki mutasyon nedeniyle oluşur. MEN2A'da medüller tiroid kanseri riski >%90, feokromositoma riski %40-50 iken PHPT gelişme riski %15-35'tir [2] [37]. MEN2A'da PHPT, tek bir adenom (%30 -50) veya yaygın hiperplazi olarak ortaya çıkar. Spesifik RET mutasyonları, farklı PHPT oranlarına karşılık gelir. RET mutasyonu olduğu bilinen hastalarda yıllık PHPT ve feokromositoma taraması yapılmalıdır. Yüksek riskli RET mutasyonları bulunan (634 ve 883 kodonlarında) hastalarda 11, orta riskli RET mutasyonları olan hastalarda ise 16 yaşında PHPT açısından tarama başlatılır [2]. Paratiroid bezlerinin heterojen olması ve medüller tiroid kanseri nedeni öncelikli tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonu ihtiyacı olmasından dolayı MEN2A'nın cerrahi yönetimi daha zordur. Amerikan Endokrin Cerrahlar Birliği paratiroidektomi kılavuzları, MEN2 ile ilişkili HPT'de tercihen sadece gözle görülür şekilde büyümüş bezlerin rezeksiyonunu önermektedir [2]. MEN2A ilişkili PHPT için ameliyattan önce hasta feokromositoma açısından değerlendirilmeli ve feokromositoma ekarte edilmelidir.

HPT-JT otozomal dominant bir hastalıktır. CDC73 genindeki bir mutasyondan kaynaklanır. PHPT, mandibula ve maksillada fibromlar, renal kist, hamartom, Wilms tümörü

ve uterus tümörleri görülebilir. PHPT, hastaların %90'ında tek bez hastalığına bağlı olarak ikinci veya üçüncü dekatta ortaya çıkar. HPT-JT'li hastaların %15-20'sinde paratiroid karsinomu gelişir [2] [37]. HPT-JT'li hastalarda tek bez hastalığı daha sık olduğu için, ameliyat öncesi tümör lokalize edilerek IOPTH rehberliğinde odaklanmış paratiroidektomi yapılabilir. CDC73 gen mutasyonu için genetik test, paratiroid karsinoması olan tüm hastalara, PHPT ve mandibula ve maksilla ossifiye fibromları olan hastalara, MEN1 gen mutasyonu olmayan PHPT'li ve çoklu bez hastalığı olan genç hastalara önerilir.

Ailesel izole HPT, ailede PHPT öyküsü ve sendromik belirtilerin olmaması ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. Çoklu bez hastalığı ile ilişkili olma olasılığı daha yüksek olan MEN1 geni ve çoğunlukla tek bez hastalığı ile ilişkili olan CDC73 geni dahil olmak üzere, birden fazla potansiyel genetik mutasyon vardır. Ailesel izole HPT'li hastaların yaklaşık %18'inde, çoklu bez hastalığı ve daha yüksek paratiroid kanseri riski ile ilişkili olan GCM2 proto-onkogeninde mutasyon vardır [37]. Ailesel izole HPT'de paratiroidektomi operasyon seçimi çoklu bez hastalığı insidansının yüksek olması nedeniyle tartışmalıdır.

Sporadik PHPT'nin aksine, ailesel PHPT'de paratiroidektomiye takiben daha yüksek nüks oranı ve daha düşük kür oranları gözlenmektedir. Paratiroidektomi sonrası 5-15 yıllık takipte nüks oranları MEN1'de %17-46, MEN2A'da %6-11, HPT-JT'de %15-20 ve ailesel izole HPT'de %11 olarak saptanmıştır [2]. Daha yüksek nüks insidansı nedeniyle, ailesel HPT'li hastalara yaşam boyu yakın takip gerekmektedir.

Tablo 4: Sporadik ve Ailesel geçişli Hiperparatiroidiler

Hastalık	Gen	Kalıtım	Fenotip	Yaş*	Cerrahi yaklaşım
Sporadik					
Paratiroid adenom ve hiperplazi	PRAD1, CCND1(%20-40), MEN1 (%12-35), CDC73, CDKN1B, AIP	Sporadik	Tek adenomlu izole primer hiperparatiroidi, çift adenom veya 4 bez hiperplazisi	>45	IOPTH testi ile minimal invaziv paratiroidektomi veya bilateral eksplorasyon
Paratiroid karsinom	RB1, CDC73, MEN1, microRNA-296	Sporadik	Paratiroid karsinomuna sekonder primer hiperparatiroidi	>45	Enblok rezeksiyon
Ailesel					
MEN1	MEN1	Otozomal Dominant	3. dekatta primer hiperparatiroidi (%95), pNET (%40), hipofiz adenomu (%30), adrenokortikal ve tiroid tümörü, meninjiom, yüzde anjiofibrom, lipom	25-45	Subtotal paratiroidektomi ve transservikal timektomi
MEN2A	RET	Otozomal Dominant	Primer hiperparatiroidi (%15-35), MTC (%99), Feokromasitoma (%50), Liken planus, amiloidoz, Hirschsprung hastalığı	38	Feokromasitoma dışlandıktan sonra görülebilir düzeyde büyümüş paratiroid bezlerinin rezeksiyonu
MEN4	CDKN1B	Otozomal Dominant	Primer hiperparatiroidi (%80), hipofiz adenomu (%40), pNET, adrenal, tiroid, gonadal ve renal tümörler	50	MEN1 ile aynı
Ailesel izole Hiperparatiroidi	MEN1, CDC73, CASR, GCM2, CDKN1B	Otozomal Dominant	İzole primer hiperparatiroidi, paratiroid karsinomu (GCM2 mutasyonu)	39	Subtotal paratiroidektomi veya yalnız büyümüş paratiroid bezlerinin eksize edildiği bilateral boyun eksplorasyonu
HPT-JT	CDC73	Otozomal Dominant	2. veya 3. Dekatta primer hiperparatiroidi, paratiroid karsinom (%35), mandibula ve maksilla fibromları, renal kist, hamartomlar ve Wilms tümörü, uterin tümörler	32	IOPTH testi ile minimal invaziv paratiroidektomi veya bilateral eksplorasyon paratiroid kanserin enblok rezeksiyonu

Birkaç kaynaktan uyarlanmıştır [2] [22] [37] [38]. HPT, hiperparatiroidi; HPT-JT, hiperparatiroidi- çene tümörü sendromu; IOPTH, intraoperatif parathormon; MEN, multipl endokrin neoplazi; MTC, medüller tiroid kanser; pNET, pankreatik neoendokrin tümör. Yaş* : Primer hiperparatiroidinin görüldüğü ortalama yaş

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma prospektif metodolojik çalışma olarak tasarlandı. Çalışmamız S.B.Ü Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar No:21-2021). Mayıs 2021- Şubat 2022 tarihleri arasında çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan tüm hastaların demografik verileri, ameliyat öncesi TSH, ST4, Kalsiyum, PTH, D vitamini, AST, ALT, LDH, preoperatif US, Sintigrafi, Kolin PET/BT, peroperatif AST, LDH, PTH, donmuş kesit patoloji sonucu, uygulanan cerrahi teknik, ameliyat sonrası kalsiyum, PTH değerleri ve terminal patolojileri kaydedildi.

Hasta dahil etmek kriterleri:1) 18 yaşın üzeri; 2) Primer hiperparatiroidi nedeni ile paratiroidektomi endikasyonu konulan hastalar; 3) Multinodüler guatr veya nodüler guatr nedeni ile tiroidektomi endikasyonu konulan hastalar; 4) Tiroid karsinomu veya tiroid karsinomu şüphesiyle tiroidektomi endikasyonu konulan hastalar olarak belirlendi.

Hasta dışlama kriterleri ise; 1) Sekonder hiperparatiroidizm nedeni ile paratiroidektomi endikasyonu konulan hastalar; 2) Tersiyer hiperparatiroidizm nedeni ile paratiroidektomi endikasyonu konulan hastalar; 3) Toksik adenom nedeniyle tiroidektomi endikasyonu konulan hastalar; 4) çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar olarak belirlendi.

Çalışmaya katılan tüm hastalar operasyondan 1 gün önce hastaneye yatırılarak preoperatif kaydedilmesi planlanan kan tetkikleri istendi. Odaklanmış paratiroidektomi planlanan tüm hastalara preoperatif US ve Tc-99m sestamibi sintigrafi ile lokalizasyon çalışması yapıldı. US ve sintigrafide görüntülenemeyen ya da atipik lokalizasyon saptanan hastalara florokolin PET/BT çekildi. Paratiroidektomi, tiroid lobektomi ve bilateral total tiroidektomi yapılan tüm hastalarda operasyonlar standardize edildi. Tüm operasyonlarda rekürren laringeal siniri koruyabilmek için intraoperatif sinir monitörizasyonu kullanıldı. Odaklanmış paratiroidektomi yapılan hastaların tümünde intraoperatif donmuş kesit örneği patolojide çalışıldı ve doku çıkartıldıktan 10 dakika sonra hasta serumundan PTH çalışıldı. Histopatolojik değerlendirme paratiroid dokusu saptandıktan ve PTH sonucu preoperatif değere göre >%50 düşüş gösterdikten sonra operasyonlar sonlandırıldı.

Odaklanmış paratiroidektomi yapılan hastalarda donmuş kesit çalışılmak üzere çıkartılan patoloji materyalinden; tiroidektomi yapılan hastalarda tiroid dokusu, tiroid nodülü ve lenf nodlarından ayrı ayrı olmak üzere 5 cc'lik enjektörle yapılan aspirasyon sonrası ejektör

içine 1cc serum fizyolojik eklenerek biyokimya tüpüne konuldu. Her biyokimya tüpü üzerine hasta ismi ve doku türü not edildi. Biyokimya tüpü içindeki mayiden AST ve LDH çalışıldı.

AST ve LDH düzeyleri, serum ya da diğer vücut sıvı örneklerinde enzimatik spektrofotometrik yöntemle orijinal roche kitiyle Roche Cobas 8000 cihazında ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). AST ve LDH kitlerine ait intra-assay ve inter-assay CV değerleri <5 idi. 3000 G de 10 dakika santrifüj edildikten sonra ölçüme alındı. Analizördeki Ölçüm süresi 5-10 dakika olarak ölçüldü. PTH düzeyi ise Roche-Cobas E 601 cihazında immunoradiometrik yöntemle ölçüldü.

AST ve LDH düzeyleri belirlendikten sonra washout AST/LDH oranları hesaplandı. Hastalardan alınan washout örnekleri terminal patoloji sonuçlarına göre gruplara ayrıldı.

Çalışmanın planlaması yapıldıktan sonra hasta kaydı ve veri toplama öncesinde çalışmanın güç analizi yapıldı. Daha önce literatürde olmayan özgün çalışma için kaynak oluşturan iki ayrı çalışmada sırasıyla 55 hastada 94 spesmen ve 22 hastada 27 spesmen çalışılmıştır. Geçen yıl primer hiperparatiroidi nedeniyle ameliyat endikasyonu konulmuş hasta sayısı beklenen hasta sayısı olarak öngörülerek %5 hata payı ile güven seviyelerinde örneklem büyüklükleri hesaplanmıştır.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınıanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Nicel değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Fisher-Freeman-Halton exact test, değişkenler için kestirim değeri belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük, PKD, NKD) ve ROC analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Duyarlılık (Sensitivity): Gerçek hastalar içinden testin hastaları belirleyebilme özelliğidir.

Özgüllük (Specificity): Gerçek sağlamlar içinden testin sağlamları belirleyebilme özelliğidir.

Pozitif Kestirim Değeri: Test pozitif (hasta) sonucu verdiği zaman, olgunun geręekten hasta olması durumunun koşullu olasılığının ölçüsüdür.

Negatif Kestirim Değeri: Test negatif (sağlam) sonucu verdiği zaman, olgunun geręekten sağlıklı olma olasılığıdır [39].

Tablo 5: Sperman korelasyon katsayısı yorumu

r	Yorum
0.00 — 0.19	Çok Zayıf
0.20 — 0.39	Zayıf
0.40 — 0.59	Orta
0.60 — 0.79	Güçlü
0.80 — 1.00	Çok Güçlü

r: Sperman Korelasyon Katsayısı

4. BULGULAR

Araştırma 01/05/2021- 01/02/2022 tarihleri arasında S.B.U Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesinde %23,1'i (n=18) erkek, %76,9'u (n=60) kadın olmak üzere toplam 78 olguyla yapılmıştır. Olguların yaşları 21 ile 84 yaş arasında değişmekte olup, ortalaması $48,76\pm 12,51$ 'dir. (Tablo 6)

Tablo 6: Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımları

		n (%)
Cinsiyet	Erkek	18 (23,1)
	Kadın	60 (76,9)
Yaş	<i>Ort±Ss</i>	48,76±12,51
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	49 (21-84)
Operasyon Endikasyonları	Primer Hiperparatiroidi	28 (35,9)
	Multinodüler Guatr/ Nodüler Guatr	41 (52,6)
	Tiroid karsinomu/ Tiroid karsinomu şüphesi	9 (11,5)

Araştırmaya katılan olguların operasyon endikasyonlarına göre gruplar incelendiğinde; %35,9'unun (n=28) primer hiperparatiroidi nedeniyle, %52,6'sının (n=41) multinodüler guatr ya da nodüler guatr nedeniyle, %11,5'inin (n=9) ise tiroid karsinomu veya tiroid karsinomu şüphesi nedeniyle ameliyat oldukları görülmektedir. (Tablo 6)

Tablo 7: Ameliyat Gruplarına Göre Tüm Olgularda Cinsiyet ve Yaş Karşılaştırması

		Ameliyat Grupları			
		Primer Hiperparatiroidi	Multinodüler Guatr/Nodüler Guatr	Tiroid Karsinomu/ Tiroid Karsinomu Şüphesi	<i>p</i>
Cinsiyet	Erkek	7 (25,0)	10 (24,4)	1 (11,1)	^a 0,857
	Kadın	21 (75,0)	31 (75,6)	8 (88,9)	
Yaş	<i>Ort±Ss</i>	50,5±13,65	47,76±12,96	47,89±4,78	^b 0,660
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	51,5 (25-84)	48 (21-73)	47 (40-55)	

^aFisher Freeman Halton Test^bOne-Way Anova

Ameliyat gruplarına göre tüm olguların cinsiyet ve yaşları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). (Tablo 7)

Tablo 8: Primer Hiperparatiroidi Endikasyonu ile Opere olan Olgulara İlişkin Dağılım

		n (%)
Operasyon	Paratiroidektomi+BTT	1 (3,6)
	Paratiroidektomi+Lobektomi	4 (14,3)
	Paratiroidektomi	23 (82,1)
USG	Görüntülenemeyen	3 (10,7)
	Tanı alan	25 (89,3)
	Sağ alt	8 (32,0)
	Sol alt	12 (48,0)
	Sol üst	3 (12,0)
	Atipik lokalizasyon	2 (8,0)
	Sintigrafi	Görüntülenemeyen
Tanı alan		22 (78,6)
Sağ alt		8 (36,4)
Sol alt		12 (54,5)
Sol üst		1 (4,5)
Atipik lokalizasyon		1 (4,5)
Kolin PET/BT	Tanı almayan	24 (85,7)
	Tanı alan	4 (14,3)
	Sağ alt	2 (50,0)
	Sol alt	1 (25,0)
	Atipik lokalizasyon	1 (25,0)
Preop Görüntüleme ile Uyum	Uyumsuz	4 (14,3)
	Uyumlu	24 (85,7)
Perop Bulgu (patoloji)	Sağ alt	9 (32,1)
	Sağ üst	1 (3,6)
	Sol alt	11 (39,3)
	Sol üst	6 (21,4)
	Atipik lokalizasyon	1 (3,6)

Preoperatif PTH- Peroperatif PTH düşüş	<%50	1 (3,6)
	≥ %50	27 (96,4)

Primer Hiperparatiroidi endikasyonu ile yapılan operasyonlar incelendiğinde; %3,6'sının (n=1) Paratiroidektomi+BTT, %14,3'ü (n=4) Paratiroidektomi+Lobektomi, %82,1'i (n=23) Paratiroidektomi olduğu görülmektedir.

Primer Hiperparatiroidi tanısı alan hastaların tamamına odaklanmış paratiroidektomi planlanabilmesi için preoperatif lokalizasyon çalışmaları yapıldı. Hastaların tamamına preoperatif USG ve sintigrafi çekildi.

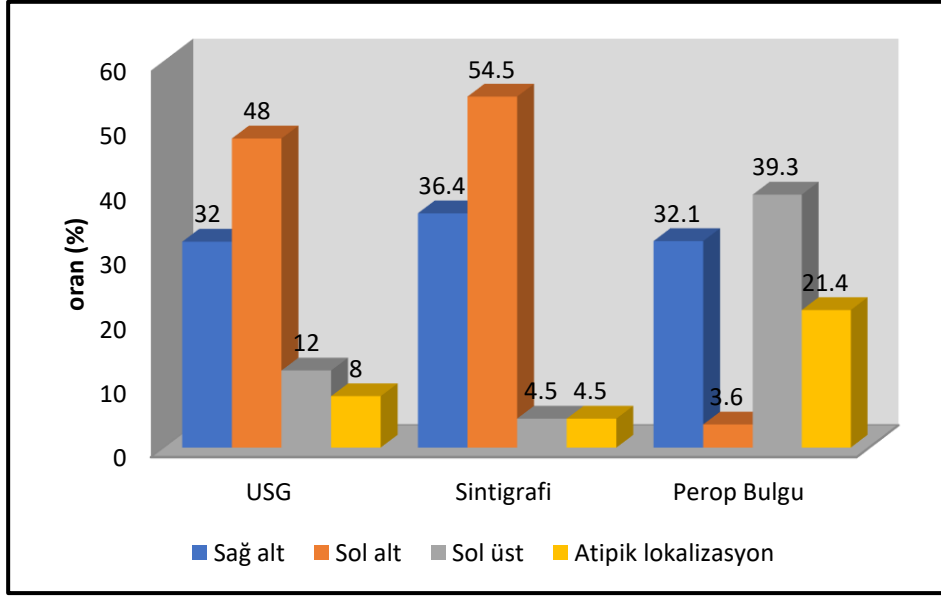
Araştırmaya katılan olguların %89,3'ünde (n=25) USG'de adenom lokalize edilmiştir. Tanı alanların %32'sinde (n=8) sağ alt, %48'inde (n=12) sol alt, %12'sinde (n=3) sol üst, %8'inde (n=2) ise atipik lokalizasyonda (n=1 hastada sağ tarafta karotis kılıfı içinde; n=1 hastada ise sağ karotis kılıfı komşuluğunda) olduğu görülmektedir.

Olguların, %78,6'sının (n=22) sintigrafî sonucunda adenom lokalize edilmiştir. Tanı alanların %36,4'ünde (n=8) sağ alt, %54,5'inde (n=12) sol alt, %4,5'inde (n=1) sol üst, %4,5'inde (n=1) ise atipik lokalizasyonda (sağ mandibula inferiorda) olduğu görülmektedir.

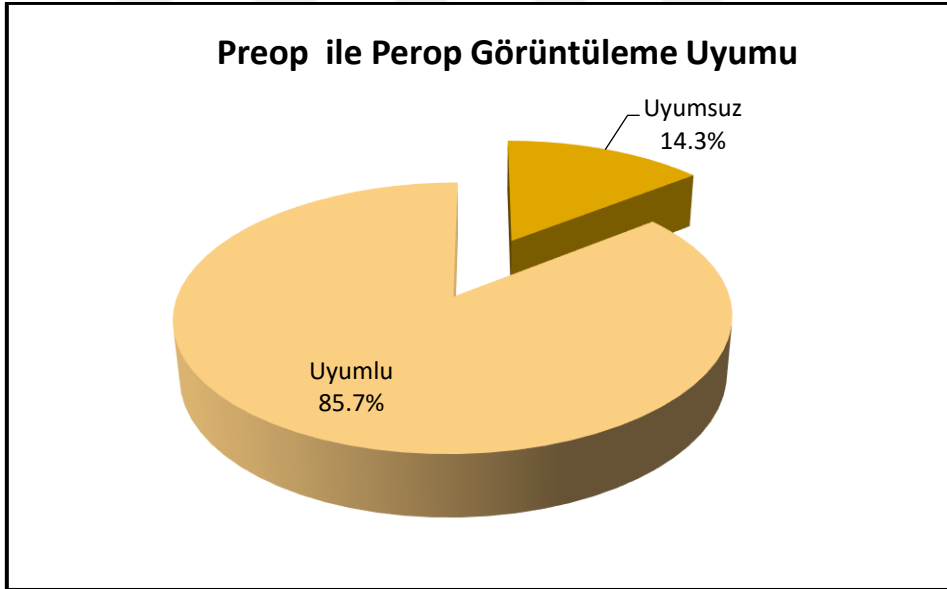
%7,1 (n=2) olguda hem USG hem de sintigrafide adenom görülemediği için; %7,1 (n=2) olguda USG ve/ veya sintigrafide atipik lokalizasyonlar saptandığı için Kolin PET/BT çekildi.

Olguların %14,3'üne (n=4) Kolin PET/BT görüntüleme sonucunda adenom lokalize edilmiştir. Tanı alanların %50'si (n=2) sağ alt, %25'i (n=1) sol alt, %25'si (n=1) atipik lokalizasyonda (sağ karotis kılıfı içinde) olduğu görülmektedir.

Araştırmaya katılan olguların preoperatif adenom lokalizasyonları incelendiğinde; %32,1'inin (n=9) sağ alt, %3,6'sının (n=1) sağ üst, %39,3'ünün (n=11) sol alt, %21,4'ünün (n=6) sol üst, %3,6'sının ise (n=1) sağ karotis kılıfı içinde olduğu görülmektedir.



Şekil 1: USG, Sintigrafi ve Peroperatif Lokalizasyon Bulguların Dağılımı



Şekil 2: Preoperatif ve Peroperatif Görüntülemelerde Uyumluluk Oranları

Tablo 9: İnteroperatif Lokalizasyon Bulguları ile US ve Sintigrafi Bulguları Uyumu

		Peroperatif Bulgu				Atipik	
		Sağ Alt	Sağ Üst	Sol Alt	Sol Üst	Lokalizasyon	<i>p</i>
USG	Sağ Alt	7 (87,5)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,705
	Sol Alt	0 (0)	0 (0)	10 (100)	2 (40)	0 (0)	Kappa
	Sol Üst	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (60)	0 (0)	0,764
	Atipik	1 (12,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	
Sintigrafi	Sağ Alt	7 (100)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,065
	Sol Alt	0 (0)	0 (0)	9 (100)	3 (75)	0 (0)	Kappa
	Sol Üst	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	0 (0)	0,721
	Atipik	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	

Wilcoxon Signed Rank test

Kappa uyum

Peroperatif bulgular ile US bulguları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$); aralarındaki uyum Kappa ile hesaplanmış, uyum düzeyi %76,4 oranında olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Kappa uyum:0,764; $p<0,01$)

Peroperatif bulgular ile sintigrafi bulguları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$); aralarındaki uyum Kappa ile hesaplanmış olup, uyum düzeyi %72,1 oranında olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Kappa uyum:0,721; $p<0,01$)

Tablo 10: US ile Sintigrafi Sonuçlarının Uyumu

		US						
		Görüntüle- nemeyen	Sağ alt	Sol alt	Sol üst	Atipik lokaliza- syon	Toplam	<i>P</i>
Sintigrafi	Görüntüle- nemeyen	2 (66,7)	0 (0)	1 (8,3)	2 (66,7)	1 (50,0)	6 (21,4)	K:0,747
	Sağ alt	0 (0)	8 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (28,6)	<i>c</i>0,392
	Sol alt	1 (33,3)	0 (0)	11 (91,7)	0 (0)	0 (0)	12 (42,9)	
	Sol üst	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	1 (3,6)	
	Atipik lokalizasyon	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50,0)	1 (3,6)	
	Toplam	3 (100)	8 (100)	12 (100)	3 (100)	2 (100)	28 (100)	

^cMc Nemar Test

Olguların US sonuçları ile Sintigrafi sonuçları arasında uyum görülmektedir. ($p=0.392$; $p>0.05$). İki sonuç arasındaki uyum düzeyi pozitif yönde %74,7 olarak saptanmıştır (Kappa uyum katsayısı: 0,747).

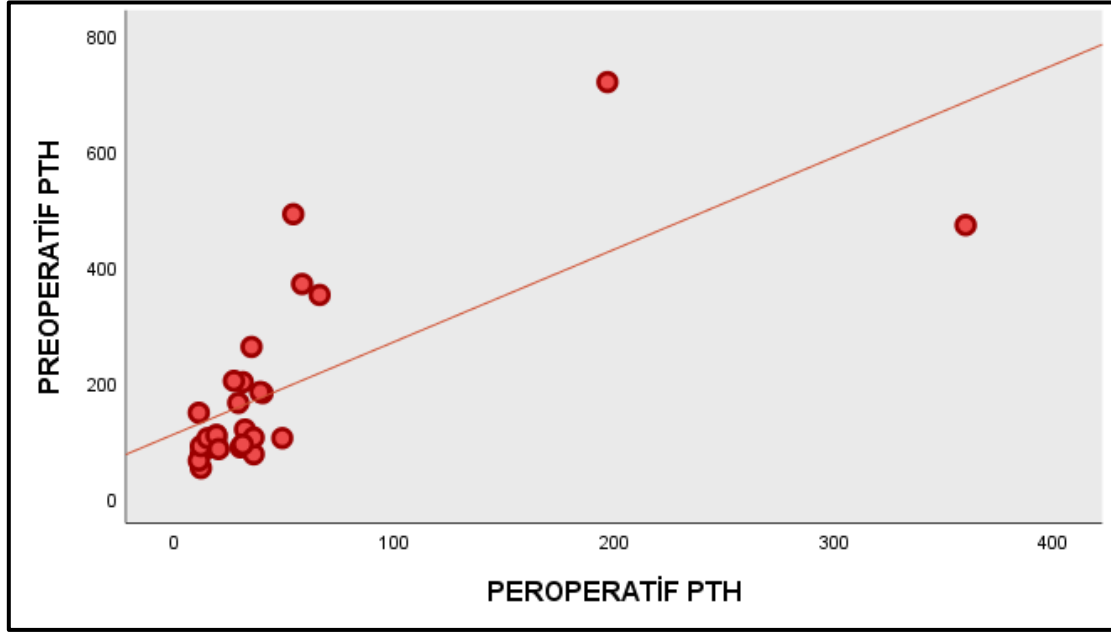
Tablo 11: Primer Hiperparatiroidi Endikasyonu ile Opere olan Olguların Preoperatif ve Peroperatif PTH Değerlerinin Karşılaştırılması

	Peroperatif PTH	
Preoperatif PTH	r	0,683
	p	0,001*

r: Spearman Korelasyon Katsayısı** $p<0,01$

Preoperatif PTH düzeyleri ile peroperatif adenom eksizyonu sonrası 10. dakikada çalışılan PTH düzeyleri arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı güçlü ilişki saptanmıştır ($r=0,683$; $p=0,001$; $p<0,01$). Olguların %96,4'ünde ($n=27$) Preoperatif PTH düzeyi

ile intraoperatif PTH düzeyi arasında %50'den fazla düşüş olduğu görülmektedir. Yalnız bir hastada preoperatif PTH değerine göre %50 den daha az düşüş saptanmıştır (%24 oranında). Bu hastadan postoperatif 1. gün alınan kontrol PTH değeri normal aralıkta saptanmıştır.



Şekil 3: Preoperatif PTH ile Peroperatif PTH arasındaki ilişkinin korelasyon grafiği

Tablo 12: Multinodüler Guatr/Nodüler Guatr Endikasyonu ile Opere olan Olgulara İlişkin Dağılım

		n (%)
Operasyon	Lobektomi	11 (26,8)
	BTT	30 (73,2)
Patoloji	Benign	30 (73,2)
	Papiller Mikrokarsinom	9 (22,0)
	Papiller Tiroid Karsinomu	2 (4,9)

Multinodüler Guatr/Nodüler Guatr grubundaki olguların %23,8'ine yapılan operasyon Lobektomi iken; %73,2'sine (n=30) BTT yapıldığı görülmektedir.

Olguların Patoloji sonuçları incelendiğinde; %73,2'sinin (n=30) Benign, %22'si (n=9) Papiller Mikrokarsinom, %4,9'u (n=2) Papiller Tiroid Karsinomu olduğu görülmektedir.

Tablo 13: Tiroid Karsinomu veya Tiroid Karsinomu Şüphesi Endikasyonu ile Opere olan Olgulara İlişkin Dağılım

		n (%)
Operasyon	Lobektomi+ Santral Boyun Diseksiyonu	1 (11,2)
	Lobektomi	3 (33,3)
	BTT+ Santral Boyun Diseksiyonu	1 (11,1)
	BTT	4 (44,4)
Patoloji	Benign	3 (33,3)
	Papiller Mikrokarsinom	2 (22,2)
	Papiller Tiroid Karsinomu	4 (44,4)

Bilateral Total Tiroidektomi (BTT)

Tiroid karsinomu veya tiroid karsinomu şüphesi grubundaki olguların operasyonları incelendiğinde; %11,2'sinin (n=1) Lobektomi+Santral Boyun Diseksiyonu, %33,3'ünün (n=3) Lobektomi, %11,1'inin (n=1) BTT+Santral Boyun Diseksiyonu, %44,4'ünün (n=4) BTT olduğu görülmektedir.

Olguların patoloji sonuçları incelendiğinde; %33,3'ünün (n=3) Benign, %22,2'si (n=2) Papiller Mikrokarsinom, %44,4'ü (n=4) Papiller Tiroid Karsinomu olduğu görülmektedir.

TERMİNAL PATOLJİLERE GÖRE DEĞERLENDİRMELER

Çalışmada 78 hastanın 141 terminal patoloji sonuçları bulunmaktadır.

Tablo 14: Terminal Patoloji Sonuçları Dağılımları

	n (%)
Terminal Patoloji	
Hiperfonksiyonel Paratiroid Dokusu	28 (19,8)
Normal Histopatolojik Paratiroid Bezi	1 (0,7)
Nodüler ve Multinodüler Hiperplazi	62 (44,1)
Papiller Karsinom	11 (7,8)
Papiller Mikrokarsinom	11 (7,8)
Hurtle Hücreli Neoplazm	1 (0,7)
Tiroid Dokusu	24 (17,0)
Lenf Nodu	3 (2,1)

Araştırmada terminal patoloji sonuçları incelendiğinde; %19,8'i (n=28) Benign hiperfonksiyonel paratiroid dokusu (n=26 paratiroid adenom, n=2 paratiroid hiperplazisi), %0,7 (n=1) oranında normal histopatolojik paratiroid bezi, %44,1'i (n=62) Nodüler ve Multinodüler Hiperplazi, %7,8'i (n=11) Papiller karsinom; %7,8 (n=11) Papiller Mikrokarsinom, %0,7 (n=1) Hurtle hücreli neoplazm; %17'si (n=24) Tiroid Dokusu, %2,1'i (n=3) Lenf Nodu gruplarında oldukları görülmektedir.

Bir hastadan hem paratiroid adenomu hem de normal histopatolojik paratiroid bezi eksize edilmiştir. İntraoperatif şüpheli doku çıkartıldıktan sonra donmuş kesit çalışılmış ve sonucu paratiroid dokusu ile uyumlu gelmiştir. Ancak 10 dakika sonra bakılan IOPTH testinde PTH düzeyinde değişiklik saptanmamıştır. Eksplorasyona devam edilmiş ve daha sonra paratiroid adenomu bulunarak eksize edilmiştir. Eksize edilen ilk şüpheli dokunun terminal patolojisi normal histopatolojik paratiroid bezi olarak saptanmıştır.

Tablo 15: Serum AST/LDH ile Washout AST/LDH Değerleri Arasındaki İlişki

		Serum AST/LDH	Washout AST/LDH	<i>p</i>
Hiperfonksiyonel Paratiroid Doku	<i>Ort±SD</i>	0,1±0,04	0,8±0,47	0,001**
	<i>Median (min-mak)</i>	0,1 (0,07-0,23)	0,69 (0,2-2,28)	
Nodüler ve Multinodüler Hiperplazi	<i>Ort±SD</i>	0,09±0,03	0,09±0,06	0,906
	<i>Median (min-mak)</i>	0,09 (0,06-0,16)	0,09 (0,01-0,22)	
Papiller Karsinom	<i>Ort±SD</i>	0,1±0,02	0,1±0,06	0,754
	<i>Median (min-mak)</i>	0,1 (0,07-0,12)	0,09 (0,03-0,25)	
Papiller Mikrokarsinom	<i>Ort±SD</i>	0,09±0,02	0,1±0,05	0,790
	<i>Median (min-mak)</i>	0,08 (0,06-0,14)	0,09 (0,04-0,2)	
Tiroid Dokusu	<i>Ort±SD</i>	0,1±0,03	0,1±0,05	0,954
	<i>Median (min-mak)</i>	0,1 (0,06-0,16)	0,1 (0,03-0,22)	

*Wilcoxon Signed Rank test*****p<0,01**

Patoloji sonucu, Paratiroid adenom olanlarda serum AST/LDH oranı ile washout AST/LDH ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,001; p<0,01).

Patoloji sonucu nodüler veya multinodüler hiperplazi, papiller karsinoma, papiller mikrokarsinom ve tiroid doku gruplarında ise serum AST/LDH oranı ile washout AST/LDH ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 16: Hiperfonksiyonel Paratiroid Doku ve Diğer Terminal Patoloji Gruplarına Göre Washout AST/LDH Değerleri Arasındaki İlişki

		Gruplar		<i>p</i>
		Hiperfonksiyonel Paratiroid Doku	Diğer	
Washout AST/LDH	<i>Ort±Ss</i>	0,75±0,48	0,09±0,05	^a0,001**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	0,6 (0,1-2,2)	0,08 (0,01-0,2)	

^a*Mann Whitney-U Test*****p<0,01**

Hiperfonksiyonel paratiroid doku grubundaki olguların Washout AST/LDH ölçüm değerleri, diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır (p=0,001; p<0,01).

Tablo 17: Terminal Patoloji Gruplarına Göre Washout AST/LDH Değerleri Değerlendirmesi

		Hiperfonksiyonel Paratiroid Doku	Benign Grup	Malign Grup	p
Washout AST/LDH	<i>Ort±Ss</i>	0,79±0,47	0,1±0,06	0,1±0,05	<i>0,001**</i>
	<i>Medyan</i>	0,69	0,09	0,09	
	<i>(Min-Maks)</i>	(0,20-2,28)	(0,01-0,29)	(0,03-0,25)	

Kruskal Wallis Test ^{**} *p<0,01*

Terminal patoloji sonuçlarına göre washout AST/LDH ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,01); anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığı incelendiğinde, hiperfonksiyonel paratiroid doku grubundaki washout ölçümleri benign grup (nodüler ve multinodüler hiperplazi, tiroid dokusu, lenf nodu) ve malign gruplardan (papiller karsinom, papiller mikrokarsinom, hurtle hücreli neoplazi) anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,001; p=0,001; p<0,01).

Hiperfonksiyonel Paratiroid Doku Belirlemedeki Cut-Off

Olgularda benign hiperfonksiyonel paratiroid doku varlığına göre washout ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış (p=0.001; p<0.01) ve benign hiperfonksiyonel paratiroid doku görülen olgularda washout AST/LDH ölçüm değerleri yüksek bulunmuştur (Tablo 9).

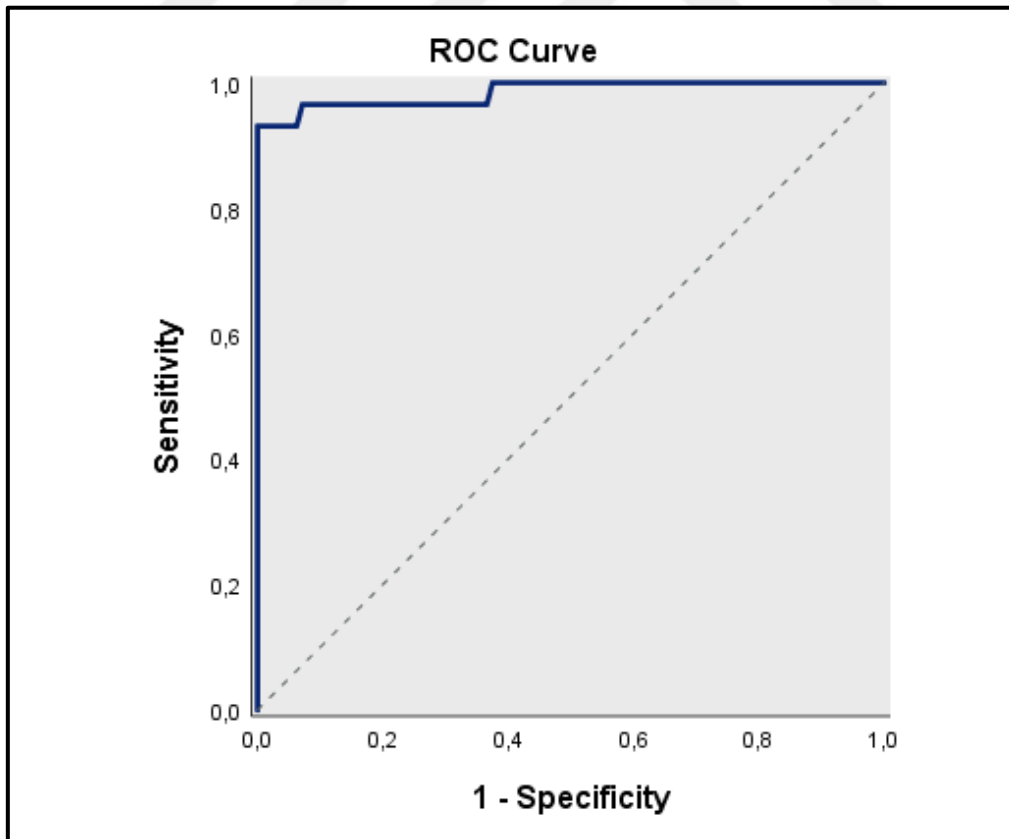
Bu anlamlılıktan yola çıkarak washout AST/LDH ölçüm değerleri için cut-off noktası hesaplanması düşünüldü. Benign hiperfonksiyonel paratiroid doku varlığına göre cut-off noktası saptamada ROC analizi ve tanı tarama testleri kullanılmıştır.

Tablo 18: Washout AST/LDH İçin Hiperfonksiyonel Paratiroid Doku Varlığına Göre Tanı tarama Testleri ve ROC Eğrisi Sonuçları

Washout	Diagnostic Scan				ROC Curve		<i>p</i>	
	Cut off	Sensitivite	Spesifisite	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Area		95% Confidence Interval
AST/LDH	$\geq 0,25$	93,10	100,00	100,00	98,20	0,985	0,960-1,000	0,001**

Hiperfonksiyonel paratiroid doku varlığına göre washout AST/LDH için cut-off noktası 0,25 ve üzeri olarak saptanmıştır. Washout AST/LDH 0,25 cut-off değeri için; duyarlılık %93,1; özgüllük %100; pozitif kestirim değeri 100 ve negatif kestirim değeri 98,2'dir.

Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %98,5 standart hatası %1,3 olarak saptanmıştır.



Şekil 4: Benign hiperfonksiyonel paratiroid doku varlığına göre washout AST/LDH ölçümüne ilişkin ROC eğrisi

Tablo 19: Papiller Karsinom ve Papiller Mikrokarsinom Terminal Patoloji Grupları Washout AST/LDH Değerleri Değerlendirmesi

		Papiller Karsinom	Papiller Mikrokarsinom	<i>p</i>
Washout	<i>Ort±Ss</i>	0,10±0,05	0,10±0,05	<i>^a0,606</i>
AST/LDH	<i>Medyan (Min- Maks)</i>	0,09 (0,03-0,2)	0,09 (0,04-0,2)	

^a*Mann Whitney-U Test*

Papiller karsinom ve papiller mikrokarsinom terminal patoloji grupları arasında washout AST/LDH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte primer hiperparatiroidide preoperatif adenom lokalizasyonunun saptanması kolaylaşmış ve son yıllarda giderek artan oranlarda odaklanmış cerrahiler uygulanmaya başlanmıştır. Paratiroid görüntülemenin HPT tanısını doğrulamada veya dışlamada rolü yoktur. Görüntüleme, HPT tanısı olan hastalarda anormal paratiroid bezinin lokalizasyonunu belirlemek ve operatif planlama yapmak için kullanılır. Anormal paratiroid bezlerinin lokalizasyonu için kullanılan en yaygın görüntüleme yöntemleri US ve sestamibi sintigrafisidir. Ameliyat öncesi tanının doğru konulması, hastalıklı bezin yerinin tespiti ve intraoperatif hastalıklı bezin tanımlanması primer hiperparatiroidi cerrahi başarısını etkileyen en önemli faktörlerdir.

İntraoperatif paratiroid dokusunu tanımlamaya yönelik yöntemler, hiperparatiroidizm nedeniyle ameliyat olan hastalarda sonuçları optimize edebilir ve tiroidektomi yapılan hastalarda paratiroid ototransplantasyonuna rehberlik ederek postoperatif hipoparatiroidizmi önlemeye yardımcı olabilir. İntraoperatif hastalıklı bezin tanımlanması ve doğru dokunun çıkartılması için intraoperatif parathormon testi yapılmakta ve dokudan donmuş kesitler patoloji tarafından incelenmektedir. Operasyon sırasında paratiroid dokusunu diğer dokulardan ayırt etmek için donmuş kesitler altın standarttır. Histolojik değerlendirme normal ve anormal paratiroid dokusunu kesin olarak ayırt edememektedir. Cerrahin intraoperatif patolojik değerlendirmeden elde edebileceği veri, gönderilen dokunun paratiroid dokusu olup olmadığıdır. Donmuş kesitsel çalışmalar patolog ve teknik personel gerektirir. Bu nedenle merkezden uzak, tek patoloğun çalıştığı hastanelerde işlemin uygulanması zordur.

IOPTH ölçümü, cerraha paratiroid eksplorasyonunu ne zaman durduracağı konusunda rehberlik eder. Artık hiperfonksiyonel paratiroid dokusu olmadığını doğrulamaya yardımcı olur. Miami Kriterlerine göre, paratiroid bezinin çıkarılmasını takiben 10. dakikadaki PTH'de, en yüksek başlangıç düzeyine kıyasla %50'den fazla düşüş görülmesi anlamlıdır [40]. 10. dakikadaki PTH seviyesi %50'den fazla düşmezse veya PTH seviyesi beklendiği gibi (bez eksizyonundan 15 veya 20 dakika sonra) normal aralığa düşmezse diğer bezler eksplore edilir ve eksize edilebilir. IOPTH ölçümlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü %80 ile %90 arasında değişmektedir [41] [42]. Bu değerler, IOPTH ölçümünün zaman zaman yanlış sonuçlara neden olarak gereksiz eksplorasyona yol açabileceğini, ameliyat süresini uzatabileceğini ve ameliyat sonrası komplikasyonlara neden olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca IOPTH ölçümü maliyetli bir yöntem olup tüm hastanelerde uygulanmamaktadır [43].

Literatürde biyopsi materyalinden çalışılan AST/LDH oranının normal paratiroid dokusu ve hiperfonksiyonel paratiroid dokusunu diğer dokulardan ayırt etmek için kullanılabileceğini gösteren prospektif çalışmalar mevcuttur [3] [4] [44] [45]. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak AST/LDH oranı doku aspiratından çalışılmış olup hiperfonksiyonel paratiroid dokusunun tanımlanması amaçlanmıştır.

Scattergood ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları çalışmada primer hiperparatiroidili hastalarda US ve sestamibi sintigrafi ile yapılan preoperatif lokalizasyon çalışmalarının sonuçlarına göre US'nin sestamibi sintigrafisinden daha hassas bir yöntem olduğu belirlenmiştir (US duyarlılığı %70, sintigrafi duyarlılığı %64). Kombine US ve sestamibi sintigrafisi tek başına US ve tek başına sestamibi sintigrafisinden daha üstün bulunmuştur. Bir paratiroid lezyonunun başarılı eksizyonu, preoperatif doğru lokalizasyon ile daha olasıdır [46]. Başka bir çalışmada sintigrafi duyarlılığı, paratiroid adenomunun lokalizasyonu için %79 ve çoklu bez hastalığı için %44 olarak saptanmıştır [27] [28]. US ve sestamibi görüntülemenin kombine kullanımı, tek başına her iki görüntüleme tekniğinden daha yüksek duyarlılıkla paratiroid lokalizasyonunun doğru olarak saptanmasını sağlamıştır. Beheshti ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 18F-florokolin PET/BT'nin duyarlılığı %93 saptanmıştır [30]. Bizim çalışmamızda peroperatif bulgular ile US bulguları arasında uyum düzeyi %76,4 oranında olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Kappa uyum:0,764; $p<0,01$). Peroperatif bulgular ile sintigrafi bulguları arasında uyum düzeyi %72,1 oranında olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Kappa uyum:0,721; $p<0,01$). Çalışmamızda tüm olgularda US ve sintigrafi sonuçlarında benzer bulgular saptanmıştır ($p=0.392$; $p>0.05$). Her iki görüntüleme yönteminin sonuçları arasındaki uyum düzeyi pozitif yönde %74,7 olarak saptanmıştır (Kappa uyum katsayısı: 0,747). Çalışmamızda sintigrafi ve US'de lokalizasyonu belirlenemeyen veya atipik lokalizasyon saptanan hastalara 18F-florokolin PET/BT çekilmiştir. Preoperatif PET/BT ve intraoperatif adenom lokalizasyonu karşılaştırıldığında tüm hastalarda ($n=4$) duyarlılık %100 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda preoperatif lokalizasyon amaçlı yapılan US ve sintigrafi sonuçlarına göre duyarlılık oranları literatür ile uyumlu saptanmıştır.

Bergenfelz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 4217 hastada ameliyat sırasında PTH seviyeleri ölçülmüştür. 4 hastanın verilerine ulaşılamamıştır. 4060 hastada (%96,3) soliter adenom için doğru pozitif (doğru IOPTH ölçümü); 45 hastada (%1,1) soliter adenom için yanlış pozitif (IOPTH düzeyinde yeterli düşüşe rağmen PHPT'nin devam ettiği durum) ve 112 hastada (%2,7) yanlış negatif (yeterli bir operasyona rağmen IOPTH seviyesinde yetersiz bir düşüş nedeni ile yanıltıcı) olarak saptanmıştır [47]. Gurnell ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada odaklanmış paratiroidektomi yapılan 49 hastada IOPTH testi uygulanmıştır. Hastalardan

adenom eksize edildikten 5,10 ve 20 dakika sonra serum PTH çalışılmıştır. Başlangıç değerine göre %50 ve üzerinde PTH değerinde düşüş; 40 hastada 5. dakika, 8 hastada 10. dakika ve 1 hastada 20. dakikadaki PTH düzeylerinde saptanmıştır. Sonuç olarak 49 hastanın 48'inde (%98) 10. dakikada anlamlı sonuç elde edilmiştir [48]. Bizim çalışmamızda olguların %96,4'ünde (n=27) preoperatif PTH ile intraoperatif adenom eksizeyonu sonrası 10. dakikada çalışılan PTH düzeyleri arasında %50'den fazla düşüş olduğu görülmektedir. Yalnız 1 hastada preoperatif PTH değerine göre %50 den daha az düşüş saptanmıştır (%24 oranında). Bu hastada da ertesi gün alınan kontrol PTH değeri normal aralıkta saptanmıştır. Peroperatif PTH düzeyi ile intraoperatif PTH düzeyi arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı güçlü ilişki saptanmıştır ($r=0,683$; $p=0,001$; $p<0,01$). IOPTH testi sonuçlarımız literatür ile uyumlu saptanmıştır. Hastanemizde hızlı PTH kiti çalışılmadığı için intraoperatif alınan PTH biyokimya laboratuvarımızda rutin kan tetkiki olarak çalışılmış ve bu durum operasyon süresinin uzamasına neden olmuştur.

Kikumori ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları çalışmada 55 hastadan 94 örnek (43 paratiroid, 19 tiroid kanseri, 13 normal lenf nodu, 10 yağ dokusu, 6 normal tiroid dokusu ve 3 farklı çeşitli doku) çalışılmıştır. Dokudan alınan yaklaşık 1mm^3 örnekler %9NaCl içinde süspanse edilmiş ve süspansiyondan AST ve LDH ölçümü yapılmıştır. Paratiroid dokudan çalışılan örneklerde AST/LDH oranı diğer doku tiplerinden çalışılan AST/LDH oranına göre anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır. Diğer doku tiplerinden çalışılan AST/LDH oranları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır [3]. Kikumori ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları başka bir çalışmada PHPT nedenli paratiroidektomi uygulanan 22 hastadan toplam 27 örnek çalışılmıştır. Bu çalışmada 2019 yılında yaptıkları çalışmadaki hastaların örnekleri kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Benign patolojiye sahip (paratiroid adenom, paratiroid hiperplazi) dokulardan çalışılan AST/LDH oranının diğer doku tiplerinden çalışılan AST/LDH oranına göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır [3] [4]. Patolojisi paratiroid adenomu saptanan hastalar ile patolojisi paratiroid hiperplazisi saptanan hastaların örneklerinden çalışılan AST/LDH oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır [4]. Fujishima ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptıkları çalışmada papiller tiroid kanseri nedeniyle bilateral total tiroidektomi yapılan 102 hastadan 465 numune çalışılmıştır. Doku örnekleri immersiyon solüsyonunda süspanse edildikten sonra 422 örnekte ölçülebilir AST ve LDH düzeyleri saptanmıştır. Paratiroid dokusundan çalışılan AST/LDH oranı diğer dokulardan çalışılan AST/LDH oranına göre anlamlı yüksek saptanmıştır [45]. Bizim çalışmamızda 78 hastadan toplam 141 örnek çalışılmıştır. Literatürdeki diğer çalışmalarda örnekler doku biyopsisinden elde edilmiş iken

bizim çalışmamızda örnekler doku aspiratından (washout) çalışılmıştır. Hiperfonksiyonel paratiroid doku grubundaki olguların washout AST/LDH ölçüm değerleri, diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). Hiperfonksiyonel paratiroid doku grubundaki washout ölçümleri; benign grup (nodüler ve multinodüler hiperplazi, tiroid dokusu, lenf nodu) ve malign gruplardan (papiller karsinom, papiller mikrokarsinom, hurtle hücreli neoplazi) anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,01$). Malign grup olarak belirtilen papiller karsinom ve papiller mikrokarsinom terminal patoloji grupları arasında washout AST/LDH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Patoloji sonucu, benign hiperfonksiyonel paratiroid dokusu (paratiroid adenom, paratiroid hiperplazi) olanlarda serum AST/LDH oranı ile washout AST/LDH ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$; $p<0,01$). Patoloji sonucu nodüler veya multinodüler hiperplazi, papiller karsinom, papiller mikrokarsinom ve tiroid doku gruplarında ise serum AST/LDH oranı ile washout AST/LDH ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Tüm hastalarda serum AST/LDH oranları arasında belirgin bir fark saptanmamıştır. Terminal patoloji sonucu hiperfonksiyonel paratiroid doku olarak saptanan grupta washout AST/LDH oranı belirgin yüksek saptandığı için serum AST/LDH oranı ile washout AST/LDH oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptandığı düşünülmüştür.

Kikumori ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları çalışmada paratiroid dokudan çalışılan AST/LDH düzeyi diğer dokulardan çalışılanlara göre anlamlı olarak yüksek saptandı. ROC (Alıcı işlem karakteristikleri, Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizine göre 0.27'nin optimal kesme oranı olduğu ve %100 duyarlılık ve özgüllük ile paratiroid dokuyu öngördüğü saptanmıştır [3]. Kikumori ve arkadaşlarının 2020'de yaptıkları çalışmada ROC eğrisi analizi, iyi huylu hiperfonksiyonel paratiroid dokuyu diğer dokulardan ayırt etmek için 0.36'nın en uygun kesme oranı olduğunu saptanmıştır. Bu eşik değer, %100 duyarlılık ve özgüllük ile iyi huylu hiperfonksiyonel paratiroid dokuyu öngörmüştür. Bu oranın ortancası benign hiperfonksiyonel paratiroid dokuda (0,80) normal paratiroid dokudan anlamlı derecede yüksek saptanmıştır [4]. Kikumori ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptıkları çalışmada paratiroid doku ROC eğrisi analizinde tanımlandığı gibi, 0.48'lik bir optimal kesme kullanılarak %100 duyarlılık ve özgüllük ile ayırt edilmiştir. Bu çalışmada standart yöntemi kullanarak paratiroid dokuyu ayırt etmek için belirlenen eşik değer (0,24), 2019'daki çalışmadaki değer

(0,27) ile hemen hemen aynı saptanmıştır [44]. Fujishima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada paratiroid dokudan elde edilen AST/LDH değerleri çalışıldıkları güne göre 2 ayrı grupta incelenmiştir: operasyon günü çalışılanlar ve operasyon ertesi günü çalışılanlar. Aynı gün ve ertesi gün gruplarında paratiroid AST/LDH oranı diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Aynı gün grubunda ROC eğrisi analizinde eşik değeri 0,18 olarak belirlenirse özgüllük ve duyarlılık %88,7; eşik değeri 0,2 olarak belirlenirse duyarlılık %85,7 özgüllük %100 olarak saptanmıştır. Ertesi gün grubunda diyagnostik doğruluk düşmektedir. Duyarlılık ve özgüllük %67,3 olarak hesaplanmıştır [45]. Bizim çalışmamızda tüm örnekler operasyon günü çalışılmıştır. Hiperfonksiyonel paratiroid doku varlığına göre washout AST/LDH için eşik değeri 0,25 ve üzeri olarak saptanmıştır. Washout AST/LDH 0,25 eşik değeri için; duyarlılık %93,1; özgüllük %100; pozitif kestirim değeri 100 ve negatif kestirim değeri 98,2'dir. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alan %98,5 standart hatası %1,3 olarak saptanmıştır. Çalışmamız hiperfonksiyonel paratiroid dokusunun intraoperatif tanımlanmasında dokudan washout yapılarak AST/LDH oranının hesaplanmasının hızlı ve güvenilir bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur. Paratiroid dokusunun intraoperatif tanımlanması için doku örneğinden AST/LDH çalışılarak elde edilen cut-off değeri ile çalışmamızda washout ile elde edilen cut-off değerleri birbirine yakın bulunmuştur.

Kikumori ve arkadaşlarının 2020 yılında benign hiperfonksiyonel paratiroid dokusunu (paratiroid adenom, paratiroid hiperplazi) diğer dokulardan ayırt etmek amacıyla yaptıkları çalışmada AST/LDH oranı kesme değerinin (0.36) normal paratiroid dokusuna göre (0,27) daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada malign hiperfonksiyonel paratiroid dokusundan elde edilen AST/LDH oranının benign hiperfonksiyonel paratiroid dokusuna göre belirgin olarak düşük olması dikkat çekici bulunmuştur. Ancak çalışmada malign hiperfonksiyonel paratiroid dokusu (paratiroid karsinomu) saptanan 1 hasta olduğu için net bir sonuca varılamamıştır [4]. Bizim çalışmamızda paratiroid dokusundan elde edilen terminal patolojiler içinde malign hiperfonksiyonel paratiroid dokusu bulunmamaktadır. 1 tane normal histopatolojik paratiroid bezi bulunmuştur. Normal histopatolojik paratiroid bezinden alınan washout AST/LDH oranının hiperfonksiyonel paratiroid dokusundan alınan AST/LDH oranına göre belirgin düşük olduğu görülmüştür. Çalışmamızda sadece 1 adet normal histopatolojik paratiroid bezinden alınan washout örneği olduğu için kesin bir sonuca varılması mümkün olmamıştır.

Literatürde hiperfonksiyonel paratiroid dokusunu tanımlamak için yapılan çalışmalarda doku biyopsisinden AST ve LDH değerleri saptanırken kullanılan cihaz, örneklerin çalışıldıkları gün (operasyon günü veya ertesi gün) ve örnek sonuçlarının saptanma süreleri değerlendirilmiştir. Kikumori ve arkadaşlarının 2019 ve 2020 yıllarında yaptıkları çalışmalarda yaklaşık 1mm³ doku örnekleri %0,9 NaCl içinde süspansiyon edilmiş ve rutin kan örneklerine benzer şekilde çalışılmıştır. Rutin kan örneklerine benzer şekilde AST ve LDH çalışılması ortalama 30 ila 40 dakika kadar sürmüştür. Aynı çalışmada farklı analizörler kullanılarak bu işlem süresinin kısaltılabileceği önerilmiştir [3] [4]. Kikumori ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptıkları çalışmada doku örneklerinden AST ve LDH çalışılırken POCT (point-of-care testing/ bakım noktası testi) cihazı kullanılmıştır. Hastaya yakın test olarak da bilinen bakım noktası testi bir laboratuvara numune göndermeye gerek kalmadan bir cihaz veya test kiti kullanılarak test yapılması anlamına gelmektedir. POCT cihazıyla yapılan ölçümlerde geri dönüş süresinin yaklaşık 10 dakika olduğu tahmin edilmiştir [44]. Fujishima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaklaşık 1mm³ doku örneği immersiyon solüsyonunda süspansiyon edildikten sonra örneklerinden AST ve LDH çalışılırken rutin kan örneklerine benzer şekilde standart otomatik analizör kullanılmıştır. Bu çalışmada spesmenlerin bir kısmı operasyon günü, kalan kısım ise +4 derecede saklandıktan sonra ertesi gün çalışılmıştır [45]. Bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak doku örneği yerine washout kullanılmıştır. Doku aspiratına 1cc %9NaCl eklenerek süspansiyon rutin kan örneklerine benzer şekilde standart otomatik analizör (Roche Cobas 8000 cihazı) ile çalışılmıştır. Örnekler 3000 G de 10 dakika santrifüj edildikten sonra ölçüme alınmıştır. Analizördeki Ölçüm süresi 5-10 dakika olarak ölçülmüştür. Örnek alındıktan sonra sonuçlanması ortalama 20 dakika olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızdaki tüm örnekler operasyon günü washout alındıktan sonra çalışılmıştır. Çalışmamızda doku aspiratından AST ve LDH çalışılma süresi POCT cihazı ile ölçülen süreden daha uzun ancak literatürdeki yayınlarla benzer oranda saptanmıştır. Literatürde farklı marka analizör ve tekniklerle yapılan çalışmalarda saptanan AST/LDH oranı bizim çalışmamızda saptanan veriler ile benzerlik göstermektedir. Çalışmamız AST/LDH oranının, analizör markası veya tekniğinden bağımsız olarak farklı çalışmalarda da benzer saptanabileceğini göstermiştir.

Erişkin paratiroid dokusunda şef hücreler, oksifilik hücreler ve yağ hücreleri bulunur. Oksifilik hücrelerde yüksek oranda mitokondri bulunur [19]. Fujishima ve arkadaşları yaptıkları çalışmada oksifilik hücrelerin paratiroid bezinde dağılmış olmasının bezde yüksek miktarda mitokondrial AST bulunmasına ve spesmenlerde AST'nin yüksek saptanmasına neden olabileceğini ön görmüştür. Paratiroid bezinde bol miktarda oksifilik hücre ve buna bağlı

yüksek oranda mitokondri olduğu düşünülürse, metabolik yolak olarak glikoliz yerine trikarboksilik asit siklusunun kullanılacağını ve buna bağlı olarak LDH seviyelerinin diğer dokulara göre daha düşük saptanabileceğini belirtmişler [45]. Paratiroid dokusunun mitokondriden zengin olduğu için Krebs döngüsünde yer alan AST gibi enzimleri yüksek düzeyde barındırdığı ve buna bağlı AST/LDH oranının daha yüksek saptandığı öne sürülmektedir. Paratiroid dokusunda yüksek AST/LDH oranlarının saptanmasının nedeni tam olarak belirlenmemiş olmakla birlikte enerji metabolizması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Bu durumun aydınlatılması için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda literatürdeki çalışmalardan farklı olarak intraoperatif hiperfonksiyonel paratiroid dokusu tanımlamak için washout AST/LDH oranı hesaplanması kullanılmıştır. Çalışma sonuçlarımıza göre bu yöntem %93,1 duyarlılık ve %100 özgüllük ile hiperfonksiyonel paratiroid dokusunu çevre dokulardan ayırabilmektedir. Donmuş doku kesitleri çalışmaları için patoloğa ihtiyaç duyulması; IOPTH testinin tüm merkezlerde uygulanamaması ve kurumsal hıza bağlı olması nedeniyle intraoperatif paratiroid dokusu tanımlamak için washout AST/LDH oranı hesaplanması maliyet etkin (biyokimya laboratuvarında PTH çalışılmasının maliyeti 13,5 Türk lirası; AST ve LDH çalışılmasının maliyeti 1 Türk lirası olarak hesaplanmıştır), ek personel gerektirmeyen ve tüm merkezlerde çalışılabilecek bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Çalışmanın farklı merkezlerde daha yüksek örnek sayıları ile tekrarlanması daha net sonuçlar ortaya çıkartacaktır. İntraoperatif paratiroid doku tanımlanması için donmuş doku kesiti ve IOPTH testinin yerini alabilecek gelecek vaat eden bir yöntem olduğu düşünülmektedir.

Çalışmanın tek merkezde yapılmış olması, hiperfonksiyonel paratiroid dokusu grubunda malign örnek bulunmaması ve benign histolojik (atipik, hiperselüler, normoselüler vb.) alt gruplara ayrılmamış olması çalışmanın kısıtlılıkları olarak göze çarpmaktadır.

6. SONUÇLAR

Literatürde biyopsi materyalinden çalışılan AST/LDH oranının normal paratiroid dokusu ve hiperfonksiyonel paratiroid dokusunu diğer dokulardan ayırt etmek için kullanılabileceğini gösteren prospektif çalışmalar mevcuttur [3] [4] [44] [45]. Çalışmamızın diğer çalışmalardan farkı; AST/LDH oranının doku aspiratından çalışılması ve intraoperatif hiperfonksiyonel paratiroid dokusunu %93,1 duyarlılık ve %100 özgüllük oranlarıyla diğer çevre dokulardan ayırarak tanımlayabilmesidir.

Çalışmamızda benign hiperfonksiyonel paratiroid dokusu (paratiroid adenom ve paratiroid hiperplazi) için ROC eğrisi analizinde cut-off değeri 0,25 olarak saptanmış olup literatürdeki değerler ile benzer saptanmıştır. Çalışılan örneğin doku biyopsisinden veya doku aspiratından çalışılması belirgin farklılık yaratmamış olmakla birlikte, kullanılan analizör markası ve tekniğinin de sonuçlarda farklılık oluşturmayacağını düşündürmüştür. Daha doğru sonuçlara ulaşabilmek için daha yüksek hasta ve spesmen sayıları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Paratiroid dokusunun mitokondriden zengin olduğu için Krebs döngüsünde yer alan AST gibi enzimleri yüksek düzeyde barındırdığı ve buna bağlı AST/LDH oranının daha yüksek saptandığı öne sürülmektedir. Paratiroid dokusunda yüksek AST/LDH oranlarının saptanmasının nedeni tam olarak belirlenmemiş olmakla birlikte enerji metabolizması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda ve literatürdeki çalışmalarda AST ve LDH değerleri yerine, AST/LDH oranının kullanılması, numunelerdeki seyreltmenin etkisini ortadan kaldırdığı için daha doğru sonuçlar elde edildiği düşünülmüştür. Bu durumun aydınlatılması için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

İntraoperatif benign hiperfonksiyonel paratiroid dokusunun tanımlanması için doku aspiratından AST/LDH oranı çalışılmasının diğer intraoperatif tekniklere göre birçok avantajı olduğu gözlenmiştir. Bu tetkikler kolay uygulanabilmekte ve her hastanede bulunan biyokimya laboratuvarında ek cihaz ve kit ihtiyacı oluşturmadan çalışılabilmektedir. Biyokimya laboratuvarında AST ve LDH çalışılması PTH çalışılmasına göre yaklaşık 13 kat daha az maliyetlidir. Ek patoloji uzmanı ve teknik personel ihtiyacı bulunmamaktadır. Bu nedenle tanımladığımız teknik; gelişmekte olan ülkelerde ve merkezden uzak yerleşimli, yeterli sayıda patolog ve teknik personelin olmadığı hastanelerde de uygulanabilecek maliyet etkin bir yöntemdir. Doku aspiratından AST/LDH oranı çalışılması; gelecekte IOPTH testi ve donmuş

doku kesit incelemesinin yerini alabilecek bir teknik olarak göze çarpmaktadır. Gelecekte intraoperatif süreçte doku devaskülerizasyonu öncesi dokuyu tanımlamak için doku aspiratından AST/LDH oranı çalışılmasının postoperatif hipoparatiroidizmi engelleyebileceği öngörülmektedir. Bu konu ile ilgili daha geniş hasta grupları ve spesmen sayıları ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKÇA

1. Bilezikian, J.P., et al., *Hyperparathyroidism*. Lancet, 2018. **391**(10116): p. 168-178.
2. Wilhelm, S.M., et al., *The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism*. JAMA Surg, 2016. **151**(10): p. 959-968.
3. Kikumori, T., et al., *Robust, quick, and convenient intraoperative method to differentiate parathyroid tissue*. Surgery, 2020. **167**(2): p. 385-389.
4. Kikumori, T., et al., *Measurement of the AST to LD Ratio in Parathyroid Tissue Suspension Can Precisely Differentiate a Hyperfunctioning Parathyroid*. J Clin Endocrinol Metab, 2020. **105**(8).
5. OWEN, R., *On the anatomy of the Indian rhinoceros (Rh.-um'om~ m'e)*. Trans. zool. Soc. L, 1862.
6. Seipel, C., *On a new gland in man and several mammals*. Bull Inst Hist Med, 1938. **6**: p. 192-221.
7. Thompson, N., *The history of hyperparathyroidism*. Acta chirurgica scandinavica, 1990. **156**(1): p. 5-21.
8. Giddings, C., J. Rimmer, and N. Weir, *History of parathyroid gland surgery: an historical case series*. The Journal of Laryngology & Otology, 2009. **123**(10): p. 1075-1081.
9. Sethi, N. and R.J.A. England, *Parathyroid surgery: from inception to the modern day*. British Journal of Hospital Medicine, 2017. **78**(6): p. 333-337.
10. Johansson, H., *The Uppsala anatomist Ivar Sandström and the parathyroid gland*. Upsala journal of medical sciences, 2015. **120**(2): p. 72-77.
11. Toneto, M.G., et al., *The history of the parathyroid surgery*. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, 2016. **43**: p. 214-222.
12. BARR, D.P., H.A. BULGER, and H.H. DIXON, *Hyperparathyroidism*. Journal of the American Medical Association, 1929. **92**(12): p. 951-952.
13. Potts Jr, J.T., *A short history of parathyroid hormone, its biological role, and pathophysiology of hormone excess*. Journal of Clinical Densitometry, 2013. **16**(1): p. 4-7.
14. Irvin, G.L., V.D. Dembrow, and D.L. Prudhomme, *Clinical usefulness of an intraoperative "quick parathyroid hormone" assay*. Surgery, 1993. **114**(6): p. 1019-1023.
15. Peissig, K., B.G. Condie, and N.R. Manley, *Embryology of the parathyroid glands*. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2018. **47**(4): p. 733.

16. Fancy, T., D. Gallagher, and J.D. Hornig, *Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands*. Otolaryngologic Clinics of North America, 2010. **43**(2): p. 221-227.
17. Mohebati, A. and A. Shaha, *Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations*. Clinical Anatomy, 2012. **25**(1): p. 19-31.
18. Phitayakorn, R. and C.R. McHenry, *Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands*. The American journal of surgery, 2006. **191**(3): p. 418-423.
19. Haschek, W.M., *Fundamentals of Toxicologic Pathology Endocrine System*. 2010.
20. Goltzman, D., *Physiology of parathyroid hormone*. Endocrinology and Metabolism Clinics, 2018. **47**(4): p. 743-758.
21. Leder, B.Z., *Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein analogs in osteoporosis therapy*. Current osteoporosis reports, 2017. **15**(2): p. 110-119.
22. Silva, B.C., N.E. Cusano, and J.P. Bilezikian, *Primary hyperparathyroidism*. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism, 2018. **32**(5): p. 593-607.
23. Insogna, K.L., *Primary hyperparathyroidism*. New England Journal of Medicine, 2018. **379**(11): p. 1050-1059.
24. Pierreux, J., et al., *Normocalcemic primary hyperparathyroidism: a comparison with the hypercalcemic form in a tertiary referral population*. Hormone and Metabolic Research, 2018. **50**(11): p. 797-802.
25. Wallace, L.B., et al., *The phenotype of primary hyperparathyroidism with normal parathyroid hormone levels: how low can parathyroid hormone go?* Surgery, 2011. **150**(6): p. 1102-1112.
26. Pasieka, J.L., L. Parsons, and J. Jones, *The long-term benefit of parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: a 10-year prospective surgical outcome study*. Surgery, 2009. **146**(6): p. 1006-1013.
27. Kuzminski, S.J., J.A. Sosa, and J.K. Hoang, *Update in Parathyroid Imaging*. Magn Reson Imaging Clin N Am, 2018. **26**(1): p. 151-166.
28. Cheung, K., et al., *A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism*. Annals of surgical oncology, 2012. **19**(2): p. 577-583.
29. Hocevar, M., et al., *Focused parathyroidectomy without intraoperative parathormone testing is safe after pre-operative localization with 18F-fluorocholine PET/CT*. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2017. **43**(1): p. 133-137.
30. Beheshti, M., et al., *18 F-Fluorocholine PET/CT in the assessment of primary hyperparathyroidism compared with 99m Tc-MIBI or 99m Tc-tetrofosmin SPECT/CT: a prospective dual-centre study in 100 patients*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2018. **45**(10): p. 1762-1771.

31. Talutis, S.D., et al., *Evacuation of postoperative hematomas after thyroid and parathyroid surgery: an analysis of the CESQIP database*. *Surgery*, 2019. **165**(1): p. 250-256.
32. Mizobuchi, M., H. Ogata, and F. Koiwa, *Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis and latest treatment*. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 2019. **23**(4): p. 309-318.
33. Lorenz, K., et al., *Surgical management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons*. *Langenbeck's archives of surgery*, 2015. **400**(8): p. 907-927.
34. Finnerty, B.M., et al., *Parathyroidectomy versus Cinacalcet in the Management of Tertiary Hyperparathyroidism: surgery improves renal transplant allograft survival*. *Surgery*, 2019. **165**(1): p. 129-134.
35. Alsafran, S., et al., *Preoperative calcitriol reduces postoperative intravenous calcium requirements and length of stay in parathyroidectomy for renal-origin hyperparathyroidism*. *Surgery*, 2019. **165**(1): p. 151-157.
36. Lo, W.M., et al., *Tumor size and presence of metastatic disease at diagnosis are associated with disease-specific survival in parathyroid carcinoma*. *Annals of surgical oncology*, 2018. **25**(9): p. 2535-2540.
37. El Lakis, M., et al., *Probability of positive genetic testing results in patients with family history of primary hyperparathyroidism*. *Journal of the American College of Surgeons*, 2018. **226**(5): p. 933-938.
38. Bilezikian, J.P., et al., *Primary hyperparathyroidism*. *Nature reviews Disease primers*, 2016. **2**(1): p. 1-16.
39. Evans, J.D., *Straightforward statistics for the behavioral sciences*. 1996: Thomson Brooks/Cole Publishing Co.
40. Carneiro, D.M., et al., *Comparison of intraoperative iPTH assay (QPTH) criteria in guiding parathyroidectomy: which criterion is the most accurate?* *Surgery*, 2003. **134**(6): p. 973-979.
41. Barczynski, M., et al., *Evaluation of Halle, Miami, Rome, and Vienna intraoperative iPTH assay criteria in guiding minimally invasive parathyroidectomy*. *Langenbeck's archives of surgery*, 2009. **394**(5): p. 843-849.
42. Patel, K.N. and R. Caso, *Intraoperative parathyroid hormone monitoring: optimal utilization*. *Surgical Oncology Clinics*, 2016. **25**(1): p. 91-101.
43. Chen, R., et al., *Practice patterns in parathyroid surgery: a survey of Asia-Pacific parathyroid surgeons*. *World journal of surgery*, 2019. **43**(8): p. 1964-1971.
44. Kikumori, T., M. Shibata, and D. Takeuchi, *Development of a rapid intraoperative point-of-care method using tissue suspension to differentiate parathyroid tissue: a possible substitute for frozen sections*. *World Journal of Surgery*, 2021. **45**(7): p. 2142-2145.

45. Fujishima, M., et al., *Evaluation of the diagnostic utility of the aminotransferase/lactate dehydrogenase ratio for the suspension of tissue specimens during thyroid surgery for the identification of parathyroid tissue*. *Endocrine Journal*, 2021. **68**(11): p. 1303-1308.
46. Scattergood, S., et al., *Combined ultrasound and Sestamibi scintigraphy provides accurate preoperative localisation for patients with primary hyperparathyroidism*. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 2019. **101**(2): p. 97-102.
47. Bergenfelz, A., et al., *European multicentre study on outcome of surgery for sporadic primary hyperparathyroidism*. *British Journal of Surgery*, 2021. **108**(6): p. 675-683.
48. Gurnell, E., et al., *Focused parathyroid surgery with intraoperative parathyroid hormone measurement as a day-case procedure*. *Journal of British Surgery*, 2004. **91**(1): p. 78-82.

