



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELER KURUMU
İSTANBUL BAKIRKÖY KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ
BAKIRKÖY DR. SADI KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHI KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Doç Dr Halil ALIŞ

LOKALİZE EDİLEMİYEN PRİMER
HİPERPARATİROİDİLİ HASTALARDA
SELEKTİF VENÖZ ÖRNEKLEMENİN YERİ

Uzmanlık Tezi

Dr. İlhan GÖK

Tez Danışmanı: Op. Dr. Cevher AKARSU

İSTANBUL 2015

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELER KURUMU
İSTANBUL BAKIRKÖY KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ
BAKIRKÖY DR. SADI KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHI KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Doç Dr Halil ALIŞ

LOKALİZE EDİLEMİYEN PRİMER
HİPERPARATİROİDİLİ HASTALARDA
SELEKTİF VENÖZ ÖRNEKLEMENİN YERİ

Uzmanlık Tezi

Dr. İlhan GÖK

Tez Danışmanı: Op. Dr. Cevher AKARSU

İSTANBUL 2015

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iii
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER	viii
TABLolar.....	ix
GRAFİKLER	x
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	4
MATERYAL VE METOD	38
BULGULAR.....	42
TARTIŞMA	49
SONUÇ	55
KAYNAKLAR.....	56

ÖNSÖZ

Hekimlik hayatıma Genel Cerrah olarak devam etme kararı aldığım ve bu kararımı pekiştiren, babacan tavırları ile kendini sevdiren eski klinik şefim ve daimi hocam olan **kliniğimizin kurucu şefi Prof. Dr. Erşan AYGÜN'e...**

Cerrahinin sadece ameliyat yapmak olmadığını, bir yaşam biçimi olarak her anımıza yansması gerektiğini yaşantısı ile gösteren, Bakırköy geleneklerine sonuna kadar sahip çıkan, yenilikleri ve gelişmeleri yakından takip edip kliniğimize uygulayan hocam ve ağabeyim **klinik şefim Doç. Dr. Halil ALIŞ' a...**

Genel cerrahi asistanlığı eğitimi sürecinde her türlü bilgi ve tecrübe paylaşımı yanısıra günlük hayatımdaki sevinç ve hüznlerde yanımda olan, eğitimimdeki eksik yanları görüp tamamlamam konusunda bana ışık tutan, her biri nevi şahsına münhasır kişilikler olan eğitim sorumlularım **Doç. Dr. Selin KAPAN'a, Doç. Dr. Mustafa Uygur Kalaycı'ya ve Op. Dr. Deniz Güzey'e**

Asistanlığım ilk günlerinden itibaren kıdemliliğin iyi yönlerini gördüğüm, her zaman destekçim olan **Başasistanım Op. Dr. Mehmet Abdussamet Bozkurt'a**, Teorik ve klinik birikimi herkes tarafından iyi bilinen ,en az bunlar kadar eğlenceli bir kişilik olan **Başasistanım Doç. Dr. Murat Gönenç'e**

Bakırköy Genel Cerrahi ailesine sonradan katılan ve kendisini hemen samimiyeti ve çalışkanlığı ile sevdiren, yetenekleri ile zekasını birleştirmiş ender cerrahlardan olan tez hazırlama sürecinde daha fazla diyalog kurma fırsatı bulup yakından tanıdığım özverili , fedakar, eğlenceli insan, tez danışmanım, abim **Op. Dr. Cevher Akarsu'ya**

Kendisini İstanbul Tıp Fakültesi sürecinden itibaren tanıdığım kliniğimize geldikten sonra kendinden çok şeyler katan tez sürecinde desteğini had safhada gördüğüm **Op. Dr. Ahmet Cem Dural'a**

Bakırköy cerrahi kliniğinde geçirdiğim günlerde birlikte acı tatlı günler geçirip ,herşeyimi paylaştığım , kardeşlerim **Op. Dr. Nurettin Şahin'e ve Op. Dr. Süleyman Büyükaşık'a ...**

Genel cerrahi eğitim sürecinde birlikte çalıştığım ve şeref duyduğum tüm uzman abilerime , tüm kıdemlilerime, kahrımı çeken tüm alt kıdem hekim arkadaşlarıma...

Zorlu nöbetlerde zaman zaman tartışsak da tüm yoğunluğa rağmen bizim işimizi kolaylaştırmaya çalışan başta acil ve anestezi kliniğindeki meslektaşlarım olmak üzere diğer tüm klinikteki hekim arkadaşlarıma....

Tezimin hazırlanış ve yazım aşamasında birlikte çalıştığım desteklerini esirgemeyen girişimsel radyoloji kliniğinden **Dr. Aysun Erbahçeci'ye, Dr. Filiz İslim'e** nükleer tıp kliniğinden Dr. Aysel Koyuncu'ya, patoloji kliniğinden **Dr. HürriyetTurgut'a**, endokrinoloji hekimlerimiz **Dr Meral Mert'e , Dr Özlem Selçukbiricik'e ve Dr Pınar Karakaya'ya**

Çalıştığımız süre boyunca bizimle berlikte çalışıp yorulan, saygısını ve sevgisini asla esirgemeyen, emeklerine duyduğum tüm servis, acil ve ameliyathane personel, sağlık memuru ve hemşire arkadaşlarıma,

Kendimi bildim bileli hep yanımda olan ve her zaman desteklerini arkamda hissettiğim, hayattaki duruşumu belirlemende ilk temel taşları olan annem ve babama, kendileriyle aynı kanı paylaşmaktan gurur duyduğum hep yanımda olan kardeşlerim **Ali İhsan Gök'e, Ayhan Gök'e ve Serhan Gök'e** sonsuz teşekkürlerimi sunarım ...

ÖZET

Giriş: Primer hiperparatiroidizm (PHPT) toplumda sık rastlanan bir hastalıktır ve insidansı kadınlar için 1/500 ve erkekler için 1/2000 olarak bildirilmektedir. PHPT'e genellikle tek bir adenom (% 80) neden olur. USG ve sestamibi sintigrafi gibi non-invaziv görüntüleme yöntemleri hiperfonksiyone adenomu %80'in üzerinde duyarlılıkla lokalize edebilir ve bu yöntemler kombine edildiğinde bu oran % 94'e çıkabilmektedir. Lokalize edilen hastalara minimal invaziv cerrahi (MİC) yapılırken, lokalize edilemeyenlere bilateral boyun eksplorasyonu yapılmaktadır.

Amaç: Gözlemsel klinik çalışmamızda görüntüleme yöntemleri ile lokalize edilemeyen PHPT'li hastalarda anjiyografik selektif venöz örnekleme (ASVÖ) tekniğinin lokalizasyon başarısını tespit etmek ve böylece bu hastalara MİC yapılabilmesine olanak sağlamaktır.

Gereç ve Yöntem: Bakıröy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde Ocak 2012–Ocak 2015 tarihleri arasında lokalize edilemeyen PHPT'li 55 hasta selektif venöz örnekleme yapılanlar ve yapılmayanlar olarak ikiye ayrıldı. Hastaların sonuçları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: ASVÖ yapılan gruptaki 20 hastadan 17'sinde (%85) venöz örnekleme ile doğru paratiroid lokalizasyonu yapılabildi ve bu hastaların %70'ine minimal invaziv cerrahi uygulandı. Lateralizasyon (sağ-sol) için PTH gradyent cut-off değeri %10 olarak kabul edildi ve hastalarda lateralizasyonun doğruluk oranı %94,1 olarak bulundu. Hastaların % 59'unda sağ sol lateralizasyonuna ek olarak süperior–inferior ayırımı da başarılıydı.

Tartışma: ASVÖ görüntüleme yöntemleri ile lokalize edilemeyen primer hiperparatiroidili hastalarda duyarlılığı yüksek bir yöntemdir ve bu sayede hastalara minimal invaziv cerrahi yapılabilir. Daha geniş çalışmalar sayesinde sadece sağ-sol lokalizasyonu dışında superior-infeior lokalizasyonu hakkında da bilgi verebilecek bir yöntemdir.

ABSTRACT

Introduction: Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a common condition with an incidence of 1/500 in females and 1/2000 in males. A single adenoma is responsible in the majority (80%) of cases with PHPT. The sensitivity of noninvasive diagnostic tools such as ultrasound and sestamibi scintigraphy in locating the parathyroid adenoma is more than 80%, which can be increased to 94% when these two are combined. Minimally invasive procedures are preferred in patients in whom the location of the parathyroid adenoma is clearly established in the preoperative period, whereas the others undergo bilateral neck exploration.

Aim: The aim of this observational clinical study was to evaluate the success of angiographic selective venous sampling (ASVS) in locating the parathyroid adenoma in patients with PHPT in whom the other imaging modalities have failed and thereby rendering the performance of minimally invasive surgery possible.

Methods: Fifty five patients who were admitted to General Surgery Clinics at Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital between January 2012 and January 2015 for PHPT in whom ultrasound and sestamibi scintigraphy have failed to localize the diseased gland were included to the study. Patients were divided into two groups: those who underwent ASVS and those who did not. The outcomes of patients were reviewed retrospectively.

Results: Among 55 patients, 20 underwent ASVS. ASVS successfully lateralized the diseased gland in 17 patients (85%) and minimally invasive surgery could be performed in 14 patients (70%). The cut-off value of parathormon gradient is considered 10% for lateralization and the accuracy of ASVS in lateralization was 94.1%. In 11 patients (59%), the superior-inferior discrimination could be achieved in addition to lateralization.

Discussion: ASVS has a high sensitivity in locating the diseased gland in patients with PHPT in whom ultrasound and sestamibi scan have failed, and thereby, rendering the performance of minimally invasive surgery possible. Further studies may reveal the role of ASVS in providing useful information about not only lateralization but also the superior-inferior discrimination.

KISALTMALAR

- PHPT** : Primer Hiperparatiroidizm
- PTH** : Parathormon
- HPT** : Hiperparatiroidi
- MEN** : Multipl Endokrin Neoplazi
- İAHPT** : İzole Ailesel Hiperparatiroidi
- USG** : Ultrasonografi
- BT** : Bilgisayarlı Tomografi
- MR** : Manyetik Rezonans
- ASVÖ** : Anjiyografik Selektif Venöz Örnekleme
- SVÖ** : Selektif Venöz Örnekleme
- BBE** : Bilateral Boyun Eksplorasyonu
- SHPT** : Sekonder Hiperparatiroidi
- THPT** : Tersiyer Hiperparatiroidi
- MİC** : Minimal İnvaziv Cerrahi
- (H&E)** : Hemotoksilen & Eozin
- SPSS** : Statistical Package for the Social Sciences
- Ca⁺²** : Kalsiyum

ŞEKİLLER

Şekil 1: Paratiroid bezlerinin normal anatomik yerleşimi	5
Şekil 2: Paratiroid bezlerinin embriyolojik göçü	7
Şekil 3: Ektopik paratiroid bezlerinin olası yerleşim yerleri	8
Şekil 4: Alt ve üst paratiroid bezlerinin olası ektopik yerleşim alanlarının sıklık şeması	8
Şekil 5: Paratiroid bezinin mikrografik görüntüsü	9
Şekil 6: Paratiroid adenomlarının histopatolojik görünüşleri	10
Şekil 7: Paratiroid adenomu makroskopik görüntü	16
Şekil 8: Şüpheli paratiroid adenomunu gösteren sintigrafi bulgusu	24
Şekil 9: ASVÖ hazırlık aşaması ve kullanılan 5 F vertebral katater	28
Şekil 10: ASVÖ işlemi esnasında alınan anjiyografik görüntü	29
Şekil 11: ASVÖ ile lokalize edilen bir hastada minimal invaziv paratiroid cerrahisi	34
Şekil 12: Minimal İnvaziv Cerrahi tekniği ile paratiroidektomi	40
Şekil 13: H&E ile boyalı paratiroid adenomu	41

TABLÖLAR

Tablo 1: İnsanda kalsiyumun dağılım ve fonksiyonları	12
Tablo 2: Paratiroid adenomu ve hiperplazisinin ayırıcı özellikleri	15
Tablo 3: Hiperkalsemi nedenleri	19
Tablo 4: Paratiroid görüntülemesinde kullanılan farklı yöntemlerin duyarlılık oranları	21
Tablo 5: Teknesyum 99m sestamibi duyarlılığının paratiroid adenom sayısı ile değişimi ..	25
Tablo 6: Paratiroidektomi uygulanmayan PHPT hastalarında izlem rehberlerinin kıyaslanması	31
Tablo 7: Çalışma ve kontrol grupları demografik veriler ve pre op tetkikler	43
Tablo 8: Çalışma ve kontrol gruplarının ameliyat verilerinin karşılaştırılması	45
Tablo 9: Çalışma ve kontrol gruplarına ait ameliyat sonrası 6 aylık dönemin karşılaştırılması	46
Tablo 10: Çalışma grubunda Selektif Venöz Örnekleme'nin tanı başarısı	47
Tablo 11: Selektif Venöz Örnekleme'nin başarısına etki edebilecek faktörlerin tek değişkenli analizi	48

GRAFİKLER

Grafik 1: Hastaların dağılımı	42
Grafik 2: Çalışma ve kontrol gruplarında ameliyat süreleri(dk).....	43
Grafik 3: Çalışma grubu ameliyat tipi dağılımı	44
Grafik 4: Gruplarda cerrahi sonrası PTH değerleri.....	44
Grafik 5: Gruplarda cerrahi sonrası kalsiyum değerleri.....	46
Grafik 6: Selektif venöz örnekleme ile taraf ve olası patolojik bezin saptanma oranları.....	48

GİRİŞ

Primer hiperparatiroidizm (PHPT), bir veya daha fazla sayıda otonomi kazanmış paratiroid bezinin aşırı parathormon (PTH) salgılaması sonucu oluşur. PHPT'ye genellikle tek bir adenom (%80) neden olur, geriye kalan olguların %15-20'inde birden fazla paratiroid bezin hiperfonksiyone olduğu multiglandüler hastalık sorumlu iken, hastaların %1-2'sinde paratiroid karsinomları PHPT'ye neden olur [1]. PHPT her yaşta görülebilir ancak çoğu 45 yaş üzerindedir. 45 yaş üzerinde her 500 kadından birinde ve her 2000 erkekten birinde rastlanır [2]. Laboratuvar testlerinin gelişmesi ve yaygın kullanımı ile hastaların prevalansı %0,1'den %0,4'e çıkmıştır [3].

PHPT için risk faktörleri olarak; multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromları, izole ailesel hiperparatiroidizm (İAHPT), boyuna radyasyona maruziyeti sayılabilir [4]. MEN1, PHPT gelişimde rol alan tumor baskılayıcı bir genidir. Kromozom 11'de yerleşir ve transkripsiyon faktor genini kodlar. Sporadik PHPT'li hastaların %16'sında MEN1 gen mutasyonu saptanmıştır [5].

PHPT'de kalsiyum düzeyi yükselir ve fosfor düzeyi düşer. Hastalığa ait klinik bulgular artmış kalsiyumun hedef organlar üzerindeki etkileriyle meydana gelir. En sık semptom ve bulgular; kemik ağrısı, nefrolitiazis, zayıflık, yorgunluk, duygulanımda değişiklikler, irritabilite, depresyon anksiyete, konsantrasyon azlığı, hafıza kaybı, poliüri, polidipsi, kabızlık, noktüri, kalp ağrısı, osteitis fibroza sistika, nefrokalsinozis, peptik ülser hastalığı, şiddetli proksimal miyopatidir [4]. Bu geniş klinik semptomatolojiye rağmen hastaların %80'i nonspesifik semptomlarla başvururlar ve bu hastalar asemptomatik hasta olarak değerlendirilirler [6].

PHPT, paratiroid hormonun aşırı sekresyonundan kaynaklanır. Paratiroid hormonu 84 aminoasit içeren tek zincirli polipeptittir. Paratiroid hormonunda yükselme serum kalsiyumunda artış ve serum fosforunda düşüş, kemik osteoklast ve osteoblast aktivitesinde artış, kalsiyumun intestinal aktivitesinde artış, renal bikarbonat ekskresyonunda artış ve 25-hidroksivitamin D'nin renal hidroksilasyonunda artışa neden olur. Hiperkalsemi sağlıklı bireylerde paratiroid hormon sekresyonunu ve 1,25 hidroksivitamin D oluşumunu azaltır. Serum kalsiyum konsantrasyonu ve paratiroid hormon seviyelerinin birlikte artışı PHPT'yi akla getirir. Tüm intakt paratiroid hormonlarının ölçümü için immüno kimyasal boyalar

kullanılmaktadır. Bu test yüksek oranda spesifiktir ve hiperparatiroidili hastaların %90'ında PTH seviyeleri beklenenin üzerindedir. Geriye kalan %10 hastada PTH düzeyleri yüksek olmamasına rağmen yüksek kalsiyum seviyeleri PHPT için tanısaldır [7].

Paratiroid bezleri ilk olarak 1852'de Sir Richard Owen tarafından tanımlanmıştır. 1909'da serum kalsiyum düzeyi belirlenebilmiş ve paratiroid bezlerle ilişkisi tanımlanmıştır. İlk başarılı paratiroidektomi ameliyatı 1925 yılında Felix Mandl tarafından Viyana'da primer hiperparatiroidisi ve osteitis fibroza kistikası olan genç bir erkek hastaya yapılmıştır [8]. Paratiroidektomi sonrası metabolik kemik hastalığının düzelmesiyle birlikte Mandl hiperparatiroidi ile kemik metabolizması arasındaki ilişkiyi ilk kez tarifleyen kişi olmuştur.

Hiperkalsemi veya PHPT şüphesi olduğunda ilk olarak biyokimyasal olarak tanı doğrulaması gereklidir. Total serum kalsiyum veya iyonize kalsiyum seviyeleri hiperkalsemi için güvenilir laboratuvar ölçümleridir. İntakt PTH seviyeleri de eş zamanlı ölçülür ve PTH yükselmiş ise PHPT tanısı doğrulanmış olur. PHPT'li hastaların %10 kadarında PTH düzeyleri normal veya yeterince yükselmemiş olabilir [7]. PHPT tanısında diğer bir yardımcı test klor/fosfat oranıdır. PHPT'li hastalar yüksek klor oranına ve düşük fosfat oranına sahiptirler. Klor/fosfat oranının 33'ten büyük olması PHPT'nin göstergesidir. PHPT'li hastalarda idrar Ca/kreatinin klirens oranı 0,02'den büyüktür. PHPT'li hastalarda kemik mineral dansitometresinin T skoru -2,5'tan daha düşüktür [4].

PHPT tanısı biyokimyasal olarak doğrulandıktan sonra hastanın cerrahiye aday olup olmadığı belirlenir. 2002 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yayınlanan "National Institutes of Health"e göre PHPT'li asemptomatik hastalarda ameliyat endikasyonları; serum kalsiyumunun normal değerinin 1 mg/dl üzerinde bulunması, 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı > 400 mg/24 saat olması (bu kriter tek başına artık ameliyat endikasyonu olarak edilmemektedir), kreatinin klirensinin %30'un altına düşmesi, aynı yaş ve cinsteki normallerle karşılaştırıldığında kortikal kemik dansitesinde belirgin azalma (T-skoru < -2,5), 50 yaş altı hastalar ve doktor takibi olmayan hastalardır [9].

PHPT nedeniyle ameliyat planlanan bir hastada anormal paratiroid bez ya da bezleri lokalize edilmelidir. Paratiroid bezleri embriyolojik gelişimlerinden dolayı boyun ve toraksı içine alan çok geniş bir lokalizasyonda olabilirler. Paratiroid bezlerinin ameliyat öncesi lokalizasyonu çok önemlidir. Çünkü preoperatif lokalizasyon yapılacak cerrahi girişimi önemli

ölçüde etkilemektedir. Ultrasonografi (USG) ve Teknesyum Perteknetat (Tc 99m) sestamibi sintigrafi paratiroid lokalizasyonu için en sık kullanılan tanı yöntemleridir. Her iki yöntem de tek başlarına anormal bezleri %80'e varan doğrulukla lokalize edebilir. USG ve sestamibinin başarısız olduğu hastalarda bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) kullanılabilir. Özellikle toraks yerleşimli bezleri tespit etmek için SPECT, ve MR daha ön planda kullanılır.

Ameliyat öncesi lokalizasyon çalışmalarının anormal bezi tanımlamada başarısız olduğu olgularda ve yeniden ameliyat gereken vakalarda yapılan anjiyografik selektif venöz örnekleme (ASVÖ) hiperfonksiyon gösteren paratiroid bezlerinin lateralizasyonunu belirlemede yardımcı olabilir. Bu yöntemin doğruluk oranı literatürde %33-79 arasında bildirilmiştir [4]. Literatürde daha çok reoperasyona giden olgularda preoperative dönemde ya da Miami kriterine göre peroperatuar dönemde yapılan paratiroidektominin yeterliliğini değerlendirmede kullanılmıştır. Çalışmamızın öncelikli hedefi nonlokalize adenomların lokalizasyonunda preoperatif ASVÖ'nün etkinliğini saptamaktır. Çalışmanın ikinci hedefi; ASVÖ'yü literatürdeki kullanımından farklı olarak sadece sağ-sol lateralizasyon tespit etmekten daha ileriye giderek superior-inferior lokalizasyonun da bu yöntemle tespitini sağlamaktır. Bu çalışmanın diğer bir amacı da literatürde "ASVÖ 'de PTH gradyenti için cut-off değeri ne olmalıdır?" sorusuna yanıt bulmaktır.

PHPT'de geleneksel cerrahi yaklaşım genel anestezi altında bilateral boyun eksplorasyonudur (BBE). BBE'nin tecrübeli ellerde %95'e varan başarı oranları bildirilmiştir [10-11]. Ancak ameliyat öncesi paratiroid lokalizasyon yöntemlerindeki gelişmeler ve intraoperatif PTH monitörizasyonu sayesinde minimal invaziv paratiroidektominin de benzer ve daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir [12].

PHPT tanı, tedavi ve takibi multidisipliner bir çalışmaya ihtiyaç duyar. PHPT tedavisinde cerrahi ekibin deneyimi, lokalizasyon çalışmalarının başarısı ve ilk ameliyatta doğru bir strateji uygulanması en önemli faktörlerdir.

GENEL BİLGİLER

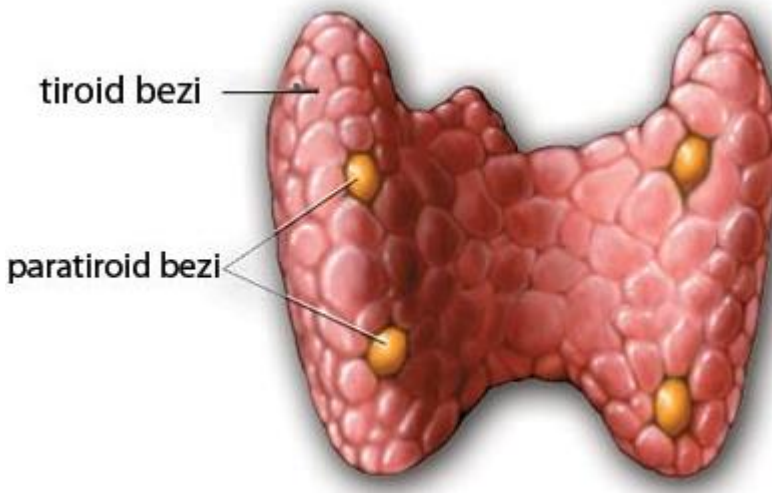
Tarihçe

Paratiroid bezlerinin tanınması ve biyolojik özelliklerinin belirlenmesi, tiroid bezinin tanımlanmasından sonra olmuştur. Bundan dolayı da bezin isimlendirilmesi tiroid bezine dayanılarak yapılmıştır. Bez, ondokuzuncu yüzyılın sonlarına doğru keşfedildi (1855, Remak). 1864 yılında Virchow, paratiroidlerin strüktürlerini yayınlamıştır. 1880’de Sandström 4 paratiroid bezi ve onların tiroid ile ilişkisini betimlemiş, bu bezlere “paratiroid” adını vermiştir. Fakat paratiroidlerin tiroide ait embriyolojik kalıntılar olduğunu zannetmiştir. 1891’de Gley paratiroidlerin fonksiyon açısından tiroidden farklı olduğunu gösterdi ve köpek, kedi gibi hayvanlarda paratiroidlerin alınmasından sonra ölümcül olan tetanilerin ortaya çıktığını, bu durumdan korunmak için de bu bezlerin çıkarılmaması gerektiğini göstermiştir. 1904 yılında Erdheim paratiroidektomi yapılan farelerin kesici dişlerindeki hatalı kalsifikasyonu göstererek paratiroid bezleri ile kalsiyum metabolizması arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır [13]. 1907 yılında Halsted ve Evans paratiroidlerin cerrahi anatomisini detaylı biçimde yayınlamışlardır. Bu makalede paratiroidlerin end arterle beslendikleri ve tiroid operasyonlarında paratiroid infarktının, hipokalsemi için potansiyel risk olduğunu ilk kez bildirmişlerdir [14].

1925 yılında Felix Mandl ilk paratiroidektomi ameliyatını Viyana’da gerçekleştirmiştir [8]. Son yüz yılda bezle ilgili çalışmalar dört farklı grupta toplanmaktadır. Bunlar; paratiroid bezlerinin fonksiyonları, hormon aşırı ya da eksik salgınımına bağlı durumların patofizyolojilerinin belirlenmesi, parathormonun kimyasal özellikleri, sentezi, hücresel ve moleküler biyolojisi ve son olarak da bu hormonun osteoporoz tedavisinde farmakolojik kullanımınıdır. Hiperparatiroidinin cerrahi tedavisinde başarılı olmak için bu bezlerin makroskopik özellikleri ve yerleşimlerinin çok iyi bilinmesi gerekir.

Paratiroid Bezinin Anatomisi

İnsanlarda ikisi altta, ikisi de üstte olmak üzere dört adet paratiroid bezi bulunur. Nadiren beş veya daha fazla (%0,6) ya da dörtten az sayıda olabilmektedir. Ayrıca mediasten gibi ektopik yerleşimde görülebilir [15]. Paratiroid bezlerin ortalama büyüklükleri 5x3x1 mm kadar olup, boyutları 12x2x1 mm ve 2x2x1 mm arasında değişir. Çoğunlukla yağ dokusu ile örtülüdürler. Her bir bezin ağırlığı 10 mg ile 80 mg arasında değişmekte olup ortalama 35-40 mg'dır. Genellikle üst bezler alt bezlere göre daha küçüktür [12-15].



Şekil 1: Paratiroid bezlerinin normal anatomik yerleşimi (arkadan görünüm) [16]

Bez varyasyonları sayısal ve lokalizasyonla ilişkili olabilir. Bu durumları tespit eden ve raporlayan araştırmalar bulunmaktadır. Gilmour 527 otopsinin çalışıldığı bir seride, vakaların %80'inde 4 paratiroid bezi, %23'ünde 3 bez ve %6'sında 5 bez tespit ettiğini bildirmiştir [17]. Wang 160 otopside %1,9 oranında 5 bez ve %0,6 oranında 6 bez tespit etmiştir [18]. Alveryd 354 otopsi tetkiki sonucu %90,6 oranında 4 bez ve %3,7 oranında 5 bez bulmuştur [19]. Ayrıca mediasten gibi ektopik yerleşim de görülebilir [15]. Bu nedenle cerrahi eksplorasyonda üst paratiroid bezi bulunamaz ise tiroid içi yerleşimden şüphelenilmeli ve aynı taraftaki tiroid nodülü aksi ispatlanmadıkça paratiroid bezi olarak kabul edilmelidir. Alt paratiroid bezleri üsttekilere göre daha geniş bir alanda bulunabileceğinden, cerrahi eksplorasyonu da daha zor olabilir. Üst paratiroid bezler, kadavrada yapılan disseksiyonlarda en sık olarak (%77) krikotiroid köşenin arkasında veya tiroid üst polünün arkasında (%22) bulunmuştur. Paratiroid bezleri ile nervus rekürrens arasındaki komşuluk ilişkisi önemlidir. Tiroid lobu mediale devrildikten sonra üst sınırı

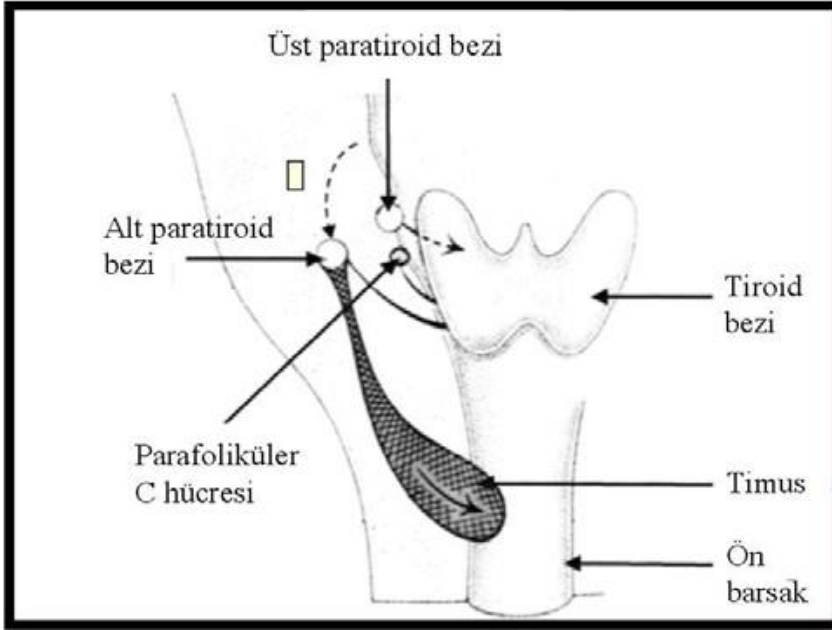
tiroidin en üst kısmı, alt sınırı trakea üzerinde tiroid alt polünden 4 cm uzakta bir nokta, arkada özofagus, önde tiroid lobu olan hayali bir üçgen oluşturulduğunda nervus rekürrens bu üçgeni iki eşit parçaya böler. Üst paratiroid glandlar sinirin posterior-superiorunda, alt paratiroidler de sinirin anteriorunda yer alırlar [20].

Paratiroid bezleri arteriyel kanlanmalarını inferiyor tiroid arterinden sağlarlar. Özellikle olarak % 20 oranında üst paratiroidler superiyor tiroid arterinden kan sağlar. Tiroidea imadan dallar ve trakea, özofagus, larinks ve mediastinumda giden damarlar da bulunabilir. Paratiroid bezleri ipsilateral olarak superior, orta ve inferior tiroid venlerine drene olur. Bu venler de derin juguler vene dökülürler. Lenfatik drenajı ise tiroid ve timus bezlerinden gelenlerle birlikte derin servikal lenf nodlarına ve paratrakeal lenf bezlerindedir [21].

Paratiroid Bezinin Embriyolojisi

Üst paratiroid bezleri embriyolojik hayatta 4. brankiyal keseden, lateral tiroid ile beraber gelişir ve göç sırasında tiroid median lobuna doğru yer değiştirirler. Bundan dolayı üst paratiroid bezi sıklıkla tiroid ile birlikte bulunur, nadiren tiroid parankimi içerisinde yerleşebilir.

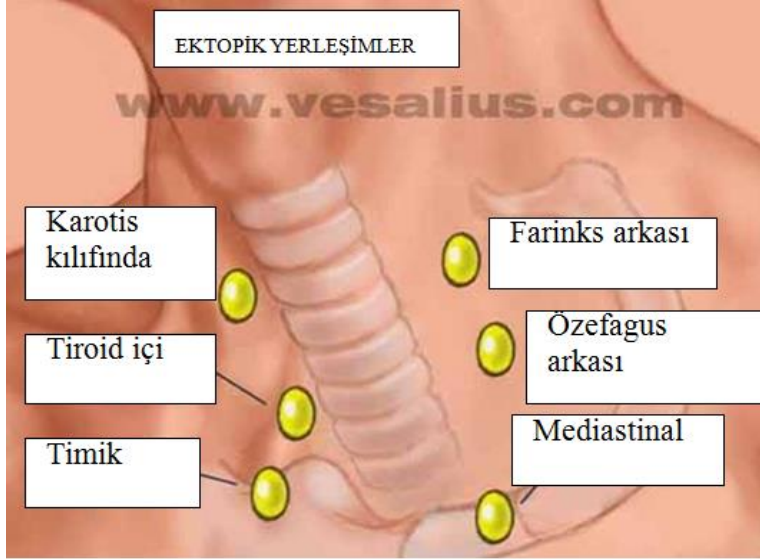
Alt paratiroid bezleri timus ile beraber 3. brankiyal keseden kökenini alır. Göç sırasında timus ile beraber aşağı doğru inerken boyun alt kısımlarında timustan ayrılır ve tiroid alt kutbunun yakınında yer alırlar. Alt paratiroid bezlerin bu embriyolojik inişi gerçekleşmez ise üst paratiroid bezleri gibi boyunun üst kısmında yerleşebilir. Bazen inişe devam ederek mediastinum içinde yer alabilirler.



Şekil 2 :Paratiroid bezlerinin embriyolojik göçü [22]

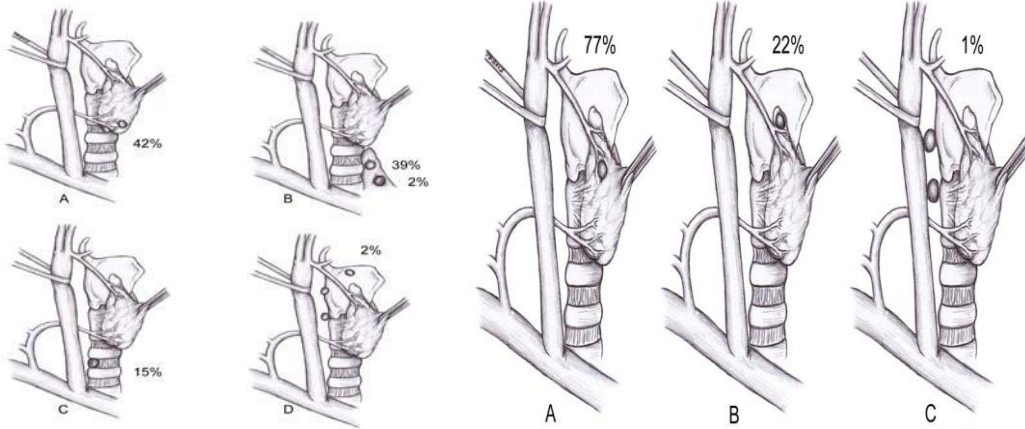
Üst paratiroidlerin subkapsüler bulunma oranları bilinmemekle birlikte tiroid 1/3 üst lobunun üst kesimine ya da biraz daha anterior kesime yerleşmiş bezlerin kapsül altında bulunma olasılıkları daha fazladır. Tiroidin anterolateralinde yerleşim gösteren alt paratiroidler daha sık olarak kapsül altında saptanabilir [23,24]. Bu embriyolojik gelişiminden dolayı paratiroid bezleri çeneden mediastinuma kadar çok geniş bir alanda bulunabilmektedir. Buna rağmen cerrahi girişim sırasında hastaların yaklaşık % 98’inde boyun kesisi ile ulaşılabilecek yerleşimde olup, az sayıda olguda mediasten eksplorasyonu gerekir [15].

Genel olarak paratiroid bezlerinin %15-20’sinin ektopik yerleşimli olduğu bildirilmektedir [25]. Ektopinin embriyogenez sırasındaki normal olmayan göç nedeniyle oluştuğu sanılmaktadır. Alt paratiroid bezleri daha sık ektopiktir ve genellikle üst mediastende, timusun yanında veya içinde yerleşimlidirler. Buna karşılık üst bezler daha durağan yerleşimlidir. Ektopik bezler karotis kılıfı boyunca, retrofaringeal veya retroözefageal boşlukta yerleşimli olabilir (Şekil 3).



Şekil 3: Ektopik paratiroid bezlerinin olası yerleşim yerleri [26]

Ektopik bezin tespitindeki yetersizlik operatif yetersizliğin önemli bir nedenidir ve sıklıkla re-operasyona ve buna bağlı artmış morbiditeye yol açar [27]. Paratiroid bezlerinin olası ektopik yerleşim alanlarının görülme sıklığı şekil 4'te görülmektedir.



Şekil 4: Alt ve üst paratiroid bezlerinin olası ektopik yerleşim alanlarının sıklık şeması [28]

Literatürdeki ektopik bezlerle ilgili verilerin çoğu PHPT'dedir; sekonder hiperparatiroidizm veya tersiyer hiperparatiroidimli hastalarla ilgili yayınlar az sayıdadır. PHPT vakalarında ektopik paratiroid bezi insidansı % 6-18 arasındadır [27]. Sekonder ve tersiyer hastalıkla ilgili eldeki veriler bu ektopik bez insidansının primer hastalığa göre daha

yüksek olabileceğini desteklemektedir. Örneğin Kebebeve ve ark tarafından bildirilen THPT hastalarından oluşan bir seride 4 hastanın 11 tanesinde (%32) ektopik bez vardı [28].

Paratiroid Bezinin Histolojisi

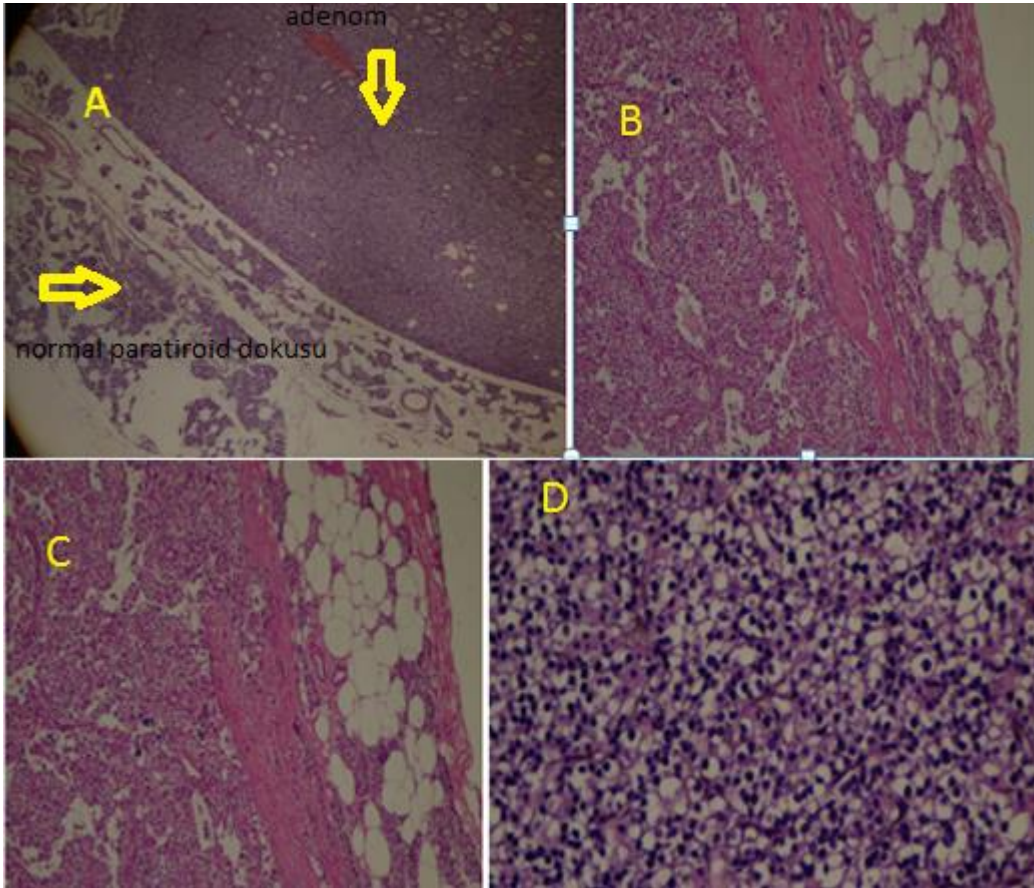
Boyundaki diğer yapılardan ince fibroz kapsülle ayrılmış olan paratiroidler, kan damarından oldukça zengin dokulardır. Kan damarlarının beze giriş ve çıkış bölgeleri kapsül boyunca uzanan fibroz yapıya sahip trabeküllerdir. Paratiroidin parankimal elemanları esas hücreler (şef hücreleri), değişik miktarlarda onkositik hücreler (oksifil hücre) ve transizyonel onkositik hücrelerdir. Esas hücre, bezin hormonal fonksiyonundan sorumlu başlıca yapıdır. Hiperparatiroidide stromal yağ büyük oranda azalır veya tamamen kaybolur, buna karşın normal bezde artar [29].

Normal erişkin paratiroidinde mitoz görülmez. Esas hücrelerin sitoplazmaları genellikle eozinofilikten amfolike doğru görünüm sergiler ve değişik miktarlarda nötral lipid içerdiklerinden her hücrede 2 veya 3 sudanofilik yağ damlacıkları şeklinde bir görünüme sahiptirler. Paratiroidin stromal içeriği olgun yağ hücreleri, kan damarları ve değişik miktarlarda bağ dokusudur [28,30]. Normal paratiroid bezinin histolojik bileşenlerinin hematoxilen&eoizin ile boyanmış görüntüsü şekil 5'te verilmiştir.



Şekil 5: Paratiroid bezinin mikrografik görüntüsü. Hematoxilen&Eozin boyama [31]

Makroskopik olarak kırmızımsı kahverengiden, sarımsı kahverengine kadar değişik renklerde görülebilirler. Bu renk değişikliği içerdikleri yağ dokusu miktarına, oksifilik hücrelerin sayısına ve kanlanmasına bağlıdır. Paratiroidler yumuşak ve kıvrılabilir kıvamdadır. Bundan dolayı komşu dokunun şeklini kolayca alabilir. Bu özelliği sert ve elastik yapıda olan lenf bezleri ve tiroid nodüllerinden ayrılmasına yardımcı olur. Sıklıkla oval olmakla birlikte tiroidin üst polünün arkasında subkapsüler pozisyonda bulunduğu düzleşmiş yaprak gibi, krikotiroid köşede veya timik uzantıda bulunduğu oval, yuvarlak veya damla şeklinde olur. Paratiroid bezlerin düz bir kapsülü vardır. Bir veya iki besleyici veni veya venöz retikulumu bezin hemen altında çıplak gözle görülebilir ve lenf bezinden ayrılmasında yardımcı olur. Ayrıca bez kesildiğinde kesi kenarlarından aktif kanama gözlenir. Buna karşılık lenf bezinde bu kanama gözlenmez.



Şekil 6: Paratiroid adenomlarının histopatolojik görünimleri (BEAH Patoloji arşivi)

Açıklama: Şekilde A,B,C,D olarak gösterilen histopatolojik görüntüler Kliniğimizde opere edilip patolojileri paratiroid adenomu olarak gelen 4 farklı hastaya aittir.

FİZYOLOJİ

Parathormon

İlk kez Collip tarafından paratiroid bezlerinin aktif ekstresi şeklinde hazırlanan Parathormon (PTH) bundan 35 yıl sonra 1939'da purifiye edildi [32]. Parathormon ilk olarak 110 aminoasit zincirinden ibaret bir polipeptid olan preprohormon halinde ribozomlarda sentez edilir. Preprohormon endoplazmik retikulum ve golgi cisimciğinde önce "pre" kısmı ayrılarak 90 aminoasitlik prohormona, sonra da 84 amino asitlik hormona parçalanır ve daha sonra hücrenin sitoplazmasında salgı granülleri halinde paketlenir. PTH son haliyle yaklaşık 9500 molekül ağırlığında 84 aminoasitten oluşan bir yapı gösterir. Paratiroid bezlerinden molekülün N terminal ucuna yakın 34 aminoasitlik daha küçük bileşikler de izole edilmiştir ve bunlar da tüm PTH aktivitesine sahiptirler. Böbrekler 84 aminoasitlik büyük moleküllü hormonu dakikalar içinde kandan uzaklaştırabilirken, bu küçük moleküllü bileşikler uzaklaştırmaları saatler almaktadır. Bu nedenle, hormonal aktivitenin büyük bölümünden bu küçük moleküller sorumludur [33].

Parathormon, böbreklerde glomerüler filtrattan kalsiyum Emilimini artırıp P Emilimini azaltır. Aynı zamanda vitamin D'nin aktif şekli olan vit D₃ sentezini de artırır. 1,25 dihidroksikolakalsiferol kalsiyumun kemiklerden salınmasını uyarır ve ince barsak lümeninden kana kalsiyum aktif transportunu artırır [34]

Parathormonun ana etkisi serum kalsiyum seviyeleri üzerinedir. Kalsiyum vücut sıvılarında bulunur ve koagülasyon, kemik şekillenmesi, kas kasılması, nöronal ileti, hücre membran reseptör işleyişi, hücre içi haberci mekanizmaları gibi pek çok fizyolojik olaya yapıtaşı ve düzenleyici olarak katılır. Kalsiyum miktar olarak vücut ağırlığının yaklaşık %2'sine denk gelmektedir ve tama yakını kemik yapıda bulunur. Normal plazma kalsiyum düzeyi 8,5-10,5 mg/dl olup bunun yarısı iyonize yarısı da proteine bağlı şekildedir. %5'i organik anyonlara, %80'i albümine bağlıdır [34].

Kalsiyum metabolizmasının iki ana bileşeni tanımlanmıştır. İlk kısım; hücrelerdeki kalsiyum reseptörleridir. Bunlar kalsiyum miktarındaki en küçük değişimleri bile algılayarak hücresel fonksiyonu açısından uygun değişimlerin ortaya çıkmasını

sağlarlar. Örneğin; hiperkalsemiye yanıt olarak paratiroid hücrelerinden daha az PTH salgılamak, tiroidin C hücreleri daha fazla kalsitonin salgılar. İyonize kalsiyumdaki ufak değişiklikler bile ciddi sekreter yanıt oluşturabilir. Örneğin serum kalsiyumdaki 0.04 mmol/L düşüş PTH miktarını %100 arttırabilir. İkinci kısım; etkili dokuların (kemik, barsak ve böbrek) kalsitrofik hormonlara, iyon transportundaki geçişi değiştirerek serum kalsiyum miktarını normale döndürecek biçimde yanıt vermesidir [35]. Kalsiyumun vücutta dağılım ve fonksiyonları Tablo 1’de özetlenmiştir.

Biçim	Yerleşim	Kütle (% total)	Fonksiyonlar
<i>Hücre içi (eriyik)</i>	Sitosol, nukleus, endoplasmik retikulum, mitokondri	0.2 mg	Hücre içi ikincil mesajcı, aksiyon potansiyelleri, sinir iletişi, kontraksiyon, motilite, metabolik regülasyon, sitoskeletal fonksiyon, hücre bölünmesi, sekresyon
<i>Hücre içi (sekestre)</i>	Sitosol, nukleus, endoplasmik retikulum, mitokondri	9 g	Yapısal bütünlük, depo
<i>Hücre dışı (eriyik)</i>	Ekstrasellüler sıvılar	1g	Kan pıhtılaşması, ekzositoz, kontraksiyon, intersellüler adezyon
<i>Hücre dışı (erimemiş)</i>	Kemikler ve dişler	≈ 1kg	Koruma, lökomosyon, mineral deposu

mg: miligram, **g:** gram, **kg:** kilogram.

Tablo 1: İnsanda kalsiyumun dağılım ve fonksiyonları [35]

Parathormon salınımının kontrolü: Kan PTH seviyesini belirleyen esas etmen serum kalsiyum miktarıdır, bununla birlikte kalsiyum seviyelerine etki eden serum magnezyumu ve Vit D3 düzeyleri de PTH üretim ve salgılanmasını etkilemektedir [21].

Ekstrasellüler kalsiyum: Serum kalsiyum seviyesi PTH sekresyon hızını etkileyen en önemli belirleyicidir. Kalsiyum düzeyindeki hafif düşmeler hemen bu hızı arttırıcı etki gösterir. Homeostatik sistemin davranış şekli hipokalsemi şiddeti ve hipokalsemiye maruz kalınan süre ile doğrudan ilişkilidir. Düşük kalsiyum düzeyine başlangıç yanıtı olarak birkaç saniye içinde depo granüllerdeki preforme PTH salınır, 15-30 dakika içinde de PTH sentez hızında artış olur. Eğer hipokalsemik uyarı devam edecek olursa, PTH mRNA

miktarında ortalama bir artış gözlenir. Bu olay türler arasındaki farka bağlı olarak saatler ya da günler içinde gerçekleşir. Paratiroid hücrelerinde uzamış hipokalsemiye yanıt olarak günler ve haftalar içinde proliferasyon ve hipertirofi başlar. PTH sekresyonu üzerindeki etkileri dışında kalsiyum, PTH'un intrasellüler degradasyonunda da rol alır [17].

Magnezyum: İn vitro ve in vivo akut çalışmalarda, ekstrasellüler magnezyum konsantrasyonundaki değişikliklerin, kalsiyum değişikliklerine benzer etkiler oluşturduğu gözlenmiştir. Ancak magnezyumun düşük potansiyelli kalsiyum reseptör agonisti olması ve kan düzeyinin kalsiyumdan düşük olması nedeniyle Magnezyum düzeyindeki fizyolojik değişiklikler PTH salınmasına çok az etki gösterir. Renal yetmezlikte yüksek Magnezyum düzeyi PTH salınımını inhibe edebilirken, kronik hipomagnezemi halinde paradoks bir hipoparathormonemi olur. Bu durum intrasellüler Magnezyum eksikliğinin, sekretuar mekanizmalarla ilişkili olarak, PTH salınımını bloke ettiğini düşündürmektedir [17].

D vitamini: D vitamini ya prekürsör formda sindirim yoluyla alınır ya da deri altı yağ dokusunda ultraviyole etkisi ile 7-dehidrokolesterolden sentezlenir. Yağda erir vitaminlerdendir. Molekülün kalsiyum konsantrasyonları üzerinde etkili olabilmesi için iki hidroksilasyon basamağından geçmesi gerekmektedir. Birinci hidroksilasyon karaciğerde 25. karbon üzerinde, ikinci hidroksilasyon ise artmış PTH yanıtı olarak böbreklerde 1. karbon üzerinde olur. Ortaya çıkan vit D3, kalsiyum ve fosforun gastrointestinal kanaldan emilimini ve kemik resorpsiyonunu uyararak kalsiyum konsantrasyonlarını hızlı bir biçimde artırır [17].

Parathormonun Etkileri

PTH'un 3 hedef organı kemik, böbrekler ve bağırsaktır. Her biri üzerine etkisi hücre dışı sıvıda kalsiyum konsantrasyonunu arttırıcı yöndedir. Böylece organizmayı hipokalsemiden korur. Plazma kalsiyum konsantrasyonunun regülasyonu iki mekanizma ile olur.

1. PTH'un yokluğunda, kemiğin değişebilen kalsiyum havuzu ile plazma arasındaki serbest iyon değişimi hormonal etki altında değildir. Bu değişim sonucunda kan kalsiyumu 7mg/dl civarında tutulur ve nadiren 6mg/dl'nin altına iner. İskelet kalsiyumunun yaklaşık % 1'i hücre dışı sıvı ile serbest değişimlidir.

2. PTH'un kemik üzerindeki resorbtif etkisi ile kalsiyum mobilizasyonu sonucu serum kalsiyumu 10mg/dl civarında tutulur.

PTH'un hücre dışı sıvıda kalsiyum arttırıcı etkisi dört yolla olur:

1. İskelet kalsiyumunun plazmaya geçmesi,
2. Kalsiyumun renal tubuler sıvıdan reabsorbsiyonunu arttırması,
3. Renal 1-alfa hidroksilaz aktivitesini arttırması,
4. Renal tubuler sıvıdan inorganik fosfatın reabsorbsiyonunu azaltması sonucu fosfat konsantrasyonunun azalması.

PTH karaciğer ve böbrekte glikoneojenezi arttırabilir. Meme bezlerinde kalsiyum konsantrasyonunu ve izole yağ hücrelerinde lipolizisi arttırır. PTH fazlalığı veya eksikliği durumlarında santral sinir sisteminin, periferal sinirlerin, kasların ve diğer endokrin bezlerin fonksiyonunda, serum kalsiyum konsantrasyonundaki değişikliklere bağlı olarak sapmalar görülür [17].

PARATİROİD HASTALIKLARI

Hipoparatiroidi

Hiperparatiroidi

- Primer hiperparatiroidi
- Sekonder hiperparatiroidi
- Tersiyer hiperparatiroidi

Primer hiperparatiroidi

PHPT sık rastlanan bir hastalıktır. Hayatın beşinci, altıncı ve yedinci dekatlarında yıllık insidansı yaklaşık kadınlar için 1/500 ve erkekler için 1/2000 olarak bildirilmektedir[36,37,38]. PHPT MEN sendromu tip I ve IIA'nın bileşenlerinden biridir. Nadir olarak tipIIB'de de görülebilir. Yenidoğan dönemi hiperparatiroidisi ise benign ailesel hipokalsiürik hiperkalsemili ailelerde rastlanan bir durumdur. Çocukluk çağında boyun bölgesine radyasyon maruziyeti bulunan kişilerde de bu yaş grubunda olgular bildirilmiştir.Hastaların %80-90'ında tek adenom izlenirken, %5-10 hastada çift adenom ve

%10-15 hastada ise dört bez hiperplazisi bulunmaktadır. Çoklu bez hastalığına genelde 60 yaş üstü olgularda ve ailesel HPT ve MEN tipI, MEN tipIIA' da rastlanır [39].

Hiperplastik bez ile adenomu normal paratiroidi görmeden ayırmak zordur. Adenom ile hiperplaziyi birbirinden ayırmak için pek çok makroskopik ve histolojik kriter ortaya konmuştur[40]. Son yıllarda bu karmaşıklığı ortadan kaldırmak için moleküler biyoloji teknikleri geliştirilmiştir. Paratiroid adenomunun DNA düzeni çalışmaları sırasında "cyclin D1" tarafından kodlanan PRAD-1 (paratiroid adenom1) onkogeni bulunmuştur. "cyclin D1" proteinin hücre siklusunda önemli rolü vardır ve adenomların yaklaşık %18-39 unda PRAD-1'in aşırı oranda kendini göstermesine rastlandığı bildirilmektedir. MEN-1 gibi tümör supresör genlerin heterozigot formunu kaybetmesine sporadik adenomların %25-40'ında rastlanılmıştır. Fakat ne PRAD-1'in ortaya çıkışı ne de MEN-1 mutasyonlarının gösterilmesi adenom ile hiperplaziyi birbirinden ayırmada yeterli olmamaktadır. Bu nedenle Lal ve Clark, adenom ile hiperplaziyi ayırt etmenin en iyi yolunun cerrah tarafından dört bezin tümünün ameliyat sırasında incelenmesi sonucu verilebilecek kıyaslamalı bir karar olacağını savunmaktadır [38]. Paratiroid adenomu ve hiperplazisinin ayırt edici özellikleri tablo 2'de gösterilmektedir.

Belirleyici nitelik	Adenoma	Hiperplazi
Makroskobik inceleme		
Lobüle kontur	Nadir	Sık
Fibrozis	Değişken	Nadir
Histolojik inceleme		
Kenar sıkışması	Sıklıkla var	Seyrek görülür
Kapsül	Kalın	Normalden kalına kadar
Adipoz hücreler	Nadir	Sıklıkla var

Tablo 2: Paratiroid adenomu ve hiperplazisinin ayırıcı özellikleri[40]

Paratiroid karsinomuna rastlanma sıklığı <%1 civarındadır [41]. Karsinomdan etkileyici düzeyde artmış PTH ve kalsiyum düzeyi, palpe edilebilen bezin ve lenf bezlerinin varlığı ile ameliyat öncesi şüphelenilir. Rekürren sinir invazyonu ile ses kısıklığı görülmesi nadirdir. Karsinoma aynı zamanda ailesel HPT ile birlikte çene kemiği tümörü sendromu olgularında rastlanır. Karsinomlar ameliyat sırasında daha gri beyaz renkte, sert,

yüzeylelerinin düzensiz olmaları ve etraf dokulara daha yapışık ve invazif olmaları ile ayırt edilebilirler. Bununla birlikte kesin karsinom tanısını koyduran, patolojik incelemede kapsüler veya vasküler invazyonun gösterilmesidir [42]. Paratiroid karsinomlarında retinoblastom gen kaybı veya inaktivasyonuna rastlanması malign-benign ayrımını yaptırmada yardımcı olmaktadır.



Şekil 7: Paratiroid adenomu makroskopik görüntü (BEAH Cerrahi arşivi)

Primer Hiperparatiroidide Bulgular

Primer hiperparatiroidide değişik sistem ve organları ilgilendiren çeşitli bulgular ortaya çıkabilir. Ülkemizde hastaların büyük bölümüne tekrarlayan böbrek taşları veya ağır kemik lezyonları ile hastalığın başlangıcından uzun bir süre sonra tanı konmaktadır [43]. Oysa sosyoekonomik düzeyi daha yüksek ülkelerde ise primer hiperparatiroidi tanısı konulan hastaların büyük bir bölümü asemptomatik olup sadece rutin biyokimya incelemelerinde hiperkalsemi saptanan hastalardır. Hiperkalseminin yol açtığı en belirgin semptom yorgunluktur. Bazen kas güçsüzlüğü, iştahsızlık, bulantı, kabızlık, poliüri ve polidipsi gibi yakınmalar nedeniyle yapılan klinik incelemelerde bu belirtilerin hiperparatiroidiye bağlı olduğu anlaşılır.

Nöromuskuler bozukluklar (kas güçsüzlüğü), psikiyatrik semptomlar ve EMG değişiklikleri primer hiperparatiroidiye özgüdür, sıklıkla ameliyat sonrası kaybolur. Bunların dışındaki semptom ve bulgular (santral sinir sistemi semptomları, kabızlık,

bulantı, poliüri, polidipsi, noktüri gibi) nonspesifik olup primer hiperparatiroidiye yorumlamak zordur [44].

Klinik araştırmalarda 1925-1950 yılları arasında hiperparatiroidide kemik lezyonu saptanma oranı %50 iken son yıllarda bu oran %10'un altına inmiştir. Osteitis fibroza sistika adıyla bilinen şiddetli kemik hastalığı %5'ten az olguda görülmektedir [44]. Hastaların %5-15'inde kemik ağrıları veya patolojik kırıklara neden olan iskelet tutulumu görülür. Bu nedenle primer hiperparatiroidinin rutin tetkiklerinde arasında kemik dansite ölçümünün önemli yeri vardır.

Başlıca kemik lezyonları; patolojik kırıklar, fibrotik infiltrasyonlar kemiğin kortikal yüzeylerinde inceltme diffüz demineralizasyon brown tümörleri (kemik içindeki fibrotik geniş kabarık lezyonlar) 3. ve 4. parmakların orta falankslarının medial yüzlerinde görülen subperiostal rezorbsiyon kafatasında subperiostal rezorbsiyon sonucu tuz-biber görünümüdür [44].

Hiperkalsemi nedeniyle kalsiyumun üriner atılımı artar. Yüksek parathormon düzeyine bağlı olarak fosfat ve fosfat ürünlerinin atılımı da arttığından üriner alkaloz oluşur. Bu iki faktör taş oluşumu için uygun bir ortam hazırlar. Böbrek tutulumu böbrek taşı (%20) ve böbrek parankim kalsifikasyonu (%5-10) şeklinde ortaya çıkar [45].

Hiperparatiroidi ile birlikte olan hipertansiyonun patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olup; olguların çoğunda hipertansiyonun esansiyel mi yoksa hiperparatiroidiye mi bağlı olduğu belirlenememiştir. Buna rağmen başarılı bir paratiroidektomiden sonra hastaların çoğunda hipertansiyonun düzeldiği veya gerilediği gözlenmiştir [15].

Bulantı, kusma, kabızlık ve iştahsızlık gibi bulguların yanında %10 kadar hastada peptik ülser veya pankreatit saptanır. Burada, hiperkalseminin mide asit salgısını uyarıcı etkisinin rolü olduğu sanılmaktadır [44]. Safradaki kalsiyum konsantrasyonunun yüksekliğine bağlı olarak hiperparatiroidili hastalarda safra taşı sıklığı da artar [45]. Hiperparatiroidili hastalarda yapılan çeşitli araştırmalarda helicobakter pilori pozitifliğinin normal popülasyona oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır [46]. Ayrıca akut pankreatitte de normalden sık rastlanmaktadır [47].

Semptomatik hiperparatiroidi olguların hemen hepsine yakınında en önde gelen şikâyet halsizlik, yorgunluk ve kas güçsüzlüğüdür. Kaslardaki bu fonksiyon ve güç kaybının ana sebebi olarak hiperkalsemi gösterilmektedir. Hiperkalseminin şiddeti ve devam etme süresi ile doğrudan ilişkilidir [48,49,50].

Özellikle alt ekstremitte proksimal kas gruplarında daha belirgin olmak üzere vücuttaki tüm kaslar bu hiperkalsemiden etkilenerek çeşitli oranlarda güç ve fonksiyon kaybına uğramaktadır. Bu ise elektromyelografi veya çeşitli kas kasılma gücü ölçüm testleri ile kolaylıkla gösterilebilmektedir. Literatürde bu konuda birçok çalışmaya rastlamak mümkündür [51,52].

Halsizlik, yorgunluk, yaygın kas ve eklem ağrıları, kaslarda güçsüzlük ve yürüme bozuklukları gibi nöromuskuler semptomların paratiroidektomiye takiben sağlanan normokalsemiden bir süre sonra gerilediği, hatta bir kısım hastada tamamen kaybolduğu bildirilmektedir [44,48,49].

Hiperparatiroidide hafif kişilik değişikliklerinden, depresyon ve psikoza kadar giden çeşitli bulgular saptanabilir. Hastaların %5 kadarında konfüzyon ve deliryum gibi daha ciddi tablolar ortaya çıkabilir. Hiperparatiroidinin tedavisinden sonra hiperkalsemiye bağlı psikiyatrik bulgular kısa sürede düzelir [53,54].

Primer Hiperparatiroidizmde Ayırıcı Tanı

PHPT'in ayırt edici tanısı yapılırken, hem hiperparatiroidinin alt grupları hem de hiperperkalsemi yapan nedenler göz önüne alınmalıdır [55]. Ayırıcı tanı yaparken; paratiroid dışı hiperkalsemi nedenlerini, kemik demineralizasyonunu, nefrolitiazisi ve hipofosfatemiyi göz önünde bulundurmalıyız. Bunlar Tablo 3'te gösterilmiştir [56].

Malignite	Kemiğe metastaz yapan maligniteler (örn: prostat, meme ve tiroid)
İmmobilizasyon	Anlamli hareketsizlik halinde osteoporoz
Vitamin D toksisitesi	50 000IU/gün ya da üzeri alım
Vitamin A toksisitesi	50 000IU/gün ya da üzeri alım
Alüminyum toksisitesi	Genellikle kronik diyaliz hastalarında görülür
İdiyopatik/yalancı	Kan alımı sırasında uygun olmayan teknik/ Postmenapozal kadınlarda hafif Ca ²⁺ artışı
Sarkoidoz	Vitamin D ₃ düzeyindeki yükselme ve gastrointestinal Ca ²⁺ absorpsiyonu artışı
Hiperparatiroidi	Ambulatuvar hastalarda en sık neden
Hipertiroidi	Ciddi tirotoksikoz olguları
Hipokalsiüri	Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi
Süt-alkali sendromu	Bikarbonat ve süt alımının fazla olması
Pağet Hastalığı	Hareketsizlikle birleşen hiperkalsemi
Tiyazid diüretikler	Genellikle hafif yükselme olur, diüretiğın kesilmesi ile düzelir

Tablo 3: Hiperkalsemi nedenleri [56]

Sekonder hiperparatiroidi: SHPT, hipokalsemi ile sonuçlanan herhangi bir durumda görülen kompensatuar PTH artışıdır. En sık nedeni kronik böbrek yetmezliğidir. Fosfor retansiyonu, böbrek parankiminin ve kemik dokunun PTH'ya cevapsızlığı patogeneizde suçlanan bazı mekanizmalardır.

Sekonder hiperparatiroidi nedenleri; elektrolit imbalansı (hipomagnezemi), hiperkalsiüri, kronik böbrek yetersizliği, psödohipoparatiroidi, osteomalazi ve/veya D vitamini eksikliği, 1,25 OH D₃ düzeyi düşüklüğü ile birlikte osteoporoz raşitizm, vitamin D ve kalsiyumun intestinal absorpsiyonunu azaltan nedenler, ince bağırsak hastalıkları, kısa bağırsak sendromu, postgastrektomi sendromu, fenobarbital ve kolestramin gibi ilaçlardır [56].

Tersiyer hiperparatiroidi: SHPT başarılı renal transplantasyondan sonra kontrol altına alınabilmektedir. Bazı vakalarda hiperplaziye uğrayan paratiroid bezlerin otonom bir biçimde fazla PTH salgılanması sonucu HPT devam etmektedir ve bu durum THPT olarak adlandırılır. Diğer bir klinik durum olan “refrakter SHPT” ise normokalsemi ile birlikte görülen, baskılanamayan PTH artışı için kullanılan bir terimdir [56].

Hipoparatiroidi: Hipoparatiroidinin en sık görülen sebebi, tiroid ameliyatları sırasında paratiroid bezlerin hasara uğratılmasıdır (iatrojenik). Tiroid veya paratiroid ameliyatları sonrası eğer 4 bezin çıkarılması veya kanlanması bozulması hipoparatiroidi ile sonuçlanır. Hipoparatiroidinin nadiren görülen diğer sebebi ise idiyopatikdir. İdiyopatik hipoparatiroidinin etyolojisinde otoimmün hastalıklar suçlanmaktadır. Ağır ve uzun süreli

hipomagnezemilerde görülebilir. Hipoparatiroidizmin etkileri hipokalsemiye bağlıdır. Bu durum iskelet nöromusküler bileşkesinde irritabiliteye neden olur ve his fonksiyonlarında değişiklikler meydana gelir. Distal ekstremitelerde ve ağız çevresinde parestezi, Chvostek ve Trousseau belirtileri, kas krampları, laringospazm, tetani ve nöbet görülür [57].

PARATIROID BEZLERİ İÇİN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Hiperparatiroidi tanısı biyokimyasal bulguların değerlendirilmesi ile konulur. Görüntüleme yöntemleri HPT tanısı konulmuş hastalarda odak saptanması için kullanılırlar, tanı ya da tarama testi olarak kullanılmamalıdır. Cerrahi tedavi planlanmayan HPT hastalarına paratiroid görüntülemesi yapılması tartışmalıdır. Bununla birlikte Salti ve ark.ustalıkli bir cerrahinin PHPT hastalarında %90-95 oranında kür sağladığını bildirmiştir [58]. Başarılı cerrahi girişimin sağladığı bu yüksek kür oranı ve cerrahi başarı ile cerrahi öncesinde hastalığa neden olan bezin yerleşiminin doğru saptanması arasındaki doğrusal ilişki, görüntüleme tekniklerini de oldukça önemli hale getirmektedir.

Lokalizasyon amacıyla uygulanan teknikler invazif ve invazif olmayan şekilde iki grupta sınıflandırılabilir:

İnvaziv olmayan teknikler

- Ultrasonografi (USG)
- Bilgisayarlı Tomografi (BT)
- Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)
- Radyoizotop Görüntüleme:
 - Paratiroid Çıkarma Sintigrafisi (Talyum - Teknesyum)
 - Teknesyum-99m Sestamibi Sintigrafisi
 - Tek foton yayılımı tomografisi [*Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT)]
 - Pozitron yayılımı tomografisi [(*Pozitron Emission Tomography*-Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT)]

İnvazif Teknikler:

- Selektif venöz kataterizasyon ve PTH tayini
- Anjiyografi

Paratiroid adenomu görüntüleme yöntemleri arasında en yaygın kullanılanlar USG ve MIBI sintigrafisidir. Ultrasonografi ve MIBI'nin paratiroid adenomlarını saptamadaki duyarlılıkları %70 ile %90 arasında değişmektedir [59,60]. Değişik çalışmalarda ektopik paratiroid adenomunu saptamada MIBI'nin USG'den daha yüksek duyarlılığa sahip olduğunu bildirmektedir [61,62]. Hem USG hem de MIBI'nin duyarlılığı soliter paratiroid adenomlarında yüksektir. Buna rağmen kaçınılmaz olarak negatif görüntüleme çalışmaları da olabilmektedir [63]. Negatif görüntüleme sonuçlarının sebeplerinden bazıları paratiroid adenomunun ağırlığı, yerleşimi, P- glikoprotein (PGP) üretimi ve oksifil hücre içeriğidir [62,64,65]. İnvazif olmayan görüntüleme tekniklerinin duyarlılıkları tablo 4'da karşılaştırılmıştır.

	Tc^{99m} sestamibi	USG	BT	MR
İlk operasyon	%70–100	%65–88	%58–76	%70–95
Reoperasyon	%50–88	%36–76	%42–68	%50–94

Tablo 4: Paratiroid görüntülemesinde kullanılan farklı yöntemlerin duyarlılık oranları [66]

Noninvazif Radyolojik Yöntemler

Ultrasonografi

Duyarlılığı düşüktür, % 60-70 arasında değişir ve başarısı büyük ölçüde yapan kişinin deneyimine bağlıdır [67]. Ancak gerek uygulama kolaylığı ve çabukluğu ve gerekse de ulaşılabilirliği ve düşük maliyeti yaygın kullanımına olanak sağlamıştır.

Doppler USG'nin paratiroid patolojisini göstermede rutin gerçek zamanlı USG'ye göre üstünlüğü kanıtlanmamış olduğu için kullanımı tartışmalı bir konudur[68]. Değişik yazarlar USG'nin paratiroid adenomlarını saptamadaki duyarlılığını %55-83 arasında bildirmiştir. USG'nin duyarlılığı özellikle mediastende sınırlı kalır. Bu bölgede duyarlılığı %29'dan azdır [69]. USG'nin paratiroid adenomlarını saptamadaki özgünlüğü ise yine birkaç yazar tarafından %40-98 olarak bildirilmektedir. Yalancı negatiflik sebepleri olarak Hopkins ve Reading tarafından; küçük paratiroid bezi, ektopik yerleşim (özellikle mediastinal bezler), geçirilmiş cerrahiye bağlı olarak boyun yapılarının net değerlendirilememesi, tiroid bezi büyüklüğü veya hastanın boyun postürü bildirilmiştir [70]. Ultrasonografi sırasında ince iğne aspirasyon biyopsisi (AİİAB) ile alınan örnekten sitolojik inceleme yapılabilir.

Avantajları ucuz, uygulama süresi kısa, sık tekrarlanabilir ve radyasyon maruziyeti olmayan bir yöntem olmasıdır. Dezavantajları ise şunlardır: Tanısal doğruluğu kullanıcıya bağımlıdır. Hiperplazi-adenom ayrımı yapmakta yetersizdir. Derin yerleşimli ve küçük (özellikle 1cm'den küçük) paratiroid bezlerini kaçıır. Ektopik yerleşimleri saptamada yetersizdir. Ultrasonografi'de paratiroid adenomunun ayırıcı tanıları; tiroid nodülleri, hiperplastik paratiroid bezi, paratiroid karsinomu, büyümüş lenf nodları, sarkoid granulomlar, nörofibromlar ve diğer boyun kitleleridir.

Bilgisayarlı tomografi: BT özellikle ektopik paratiroid adenomu şüphesi olan reküren hiperparatiroidili olgularda kullanılır. Tetkik hasta supin pozisyonda, boyun hafif ekstansiyonda iken ve kontraendikasyon yoksa iyotlu kontrast kullanılarak yapılır. USG ile karşılaştırıldığında özellikle mediastinal, retroözefageal ve retrotrakeal lezyonlarda daha duyarlıdır. Paratiroid adenomlarının saptanması tümörün büyüklüğüne bağlıdır.

Adenomlar 1 cm'den küçükse vasküler yapılardan ve lenf bezlerinden ayrılması güçtür. Kontrast kullanıldıysa paratiroid adenomu hızlı kontrastlanma gösterir. Bilgisayarlı tomografi'nin temel dezavantajı ise metal klips taşıyan hastalarda istenmeyen artefaktlardır [71].

Manyetik Rezonans: İyonizan radyasyon veya intravenöz kontrast madde kullanımına gerek olmadan yumuşak dokuyu çok iyi gösterdiği için boyunda yerleşik lezyonların değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılır. Boyutu 0,5'cm den daha küçük olan paratiroid lezyonlarını saptayabilmektedir. MR hasta supin pozisyonda ve boyun ekstansiyonda iken yapılır. Kontrast madde olarak “gadolinium” kullanılması önerilir. Normal paratiroid bezleri T1 ağırlıklı sekanslarda tiroid ve kas dokusuna benzer intensitede, T2 ağırlıklı sekanslarda ise tiroidden yüksek intensitede izlenir [72]. Ancak T1 ve T2 ağırlıklı incelemelerde paratiroid lezyonlarının tiroid, lenf nodları ve çeşitli boyun patolojilerinden ayıramaması MR'ın kullanımını sınırlamaktadır [73]. MR'ın özellikle mediastinal yerleşimli ektopik paratiroid adenomlarını kontrastlı ve yağlı baskılı sekanslarda yüksek doğrulukla saptadığı bildirilmiştir [73].

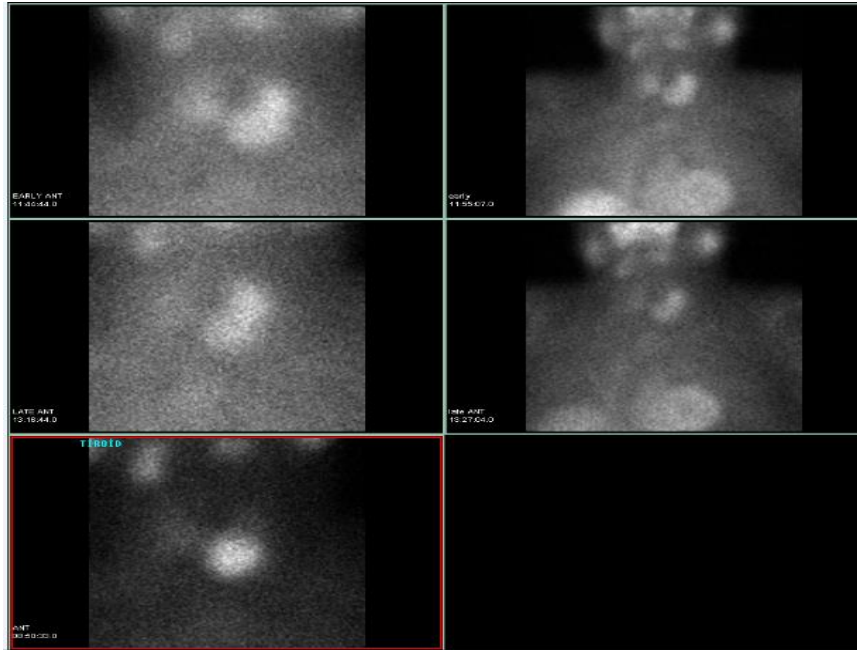
Manyetik rezonans'ın preoperatif olarak lezyon saptamadaki duyarlılığı sintigrafi ile benzerdir (%50-%90), ancak özgünlüğü sintigrafıye göre daha düşüktür [74]. Lee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada MR ve çift fazlı MIBI duyarlılık ve özgünlük bakımından karşılaştırılmış ve sonuçta duyarlılık sintigrafi için %68 MR için %74 ve özgünlük ise sintigrafi için %94 MR içinse %74 olarak bulunmuştur [75].

Paratiroid Sintigrafisi (Th-Tc)

Bu yöntem talyumun hem tiroid hem de paratiroid tarafından tutulması, teknesyumun ise yalnızca tiroid tarafından tutulması esasına dayanır. Teknesyum görüntüleri talyum görüntülerinden bilgisayar yardımı ile çıkartılarak paratiroid görüntüleri elde edilir. Kuramsal olarak paratiroid görüntülemesi için çok uygun bir yöntem izlenimi vermesine karşın, tek başına kullanıldığında duyarlılığı diğer görüntüleme yöntemlerinden daha düşüktür [67,76].

Teknesyum-99m Sestamibi Sintigrafisi

Tc^{99m} MIBI (cardiolite) de tıpkı Tl²⁰¹ gibi bir kardiak görüntüleme ajanıdır. Coakley ve arkadaşları tarafından anormal paratiroid bezlerinde de tutulduğunun gösterilmesinin ardından ilk kez 1989 yılında paratiroid sintigrafisi ajanı olarak tanımlanmıştır [77]. Paratiroid lokalizasyon çalışmaları içinde ^{99m}Tc işaretlenmiş sestamibi > % 80 duyarlık ile en fazla kullanılan en uygun yöntemdir. Elde edilen sonucun doğruluğu uygulayıcının deneyimi ve enstitüye bağımlıdır. Yalancı pozitif sonuçlar sestamibiye affinitesi olan tiroid nodülleri nedeniyle ve yalancı negatif sonuçlar da kistik paratiroid adenomları nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bundan dolayı sestamibi sintigrafileri ultrason ile kombine edilerek kullanılır. Eğer her ikisi de aynı görüntünün adenom olduğu üzerinde anlaşılrsa duyarlık % 96'ya ulaşmaktadır [25,78].



Şekil 8: Şüpheli paratiroid adenomunu gösteren sintigrafi bulgusu
(BEAH Nükleer Tıp Arşivi)

Bu tekniğin esası başlangıçta ve enjeksiyondan iki saat sonra kalan aktivitenin tayinine dayanmaktadır. Sestamibi hem tiroid hem de paratiroid dokular tarafından tutulur. Tiroid iki saatte bu maddeden hızla temizlendiğinden kalan aktivite paratiroide ait olmaktadır. Talyum-Teknesyum subtraction sintigrafisine göre tek radyoaktif madde kullanılması, kısa yarı ömür, yüksek enerji profili, yan oblik ve üç boyutl görüntü elde

edilebilmesi gibi üstünlüklerinin yanı sıra son yıllarda yapılan çalışmalarda % 95'e ulaşan oranlarda doğru lokalizasyon sonuçları saptanmıştır [53].

Tc^{99m}-Sestamibi	Duyarlılık (%)
Soliter adenom	88,44
Multipl gland hiperplazisi	44,46
Double adenom	29,95
Karsinom	33

Tablo 5: Teknesyum 99m sestamibi duyarlılığının paratiroid adenom sayısı ile Değişimi [79]

Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)

SPECT son yıllarda yurt dışı yayınlarda sıkça karşılaşmaya başladığımız, paratiroid patolojilerinin görüntülenmesinde kullanıma yeni giren bir yöntemdir. Düzlemsel ^{99m}Tc-Sestamibi sintigrafiye, SPECT eklenirse paratiroid adenomu görüntülenme olasılığı artmaktadır. Bu tarama yönteminin özellikle boyunda derin planlarda ya da mediastende yerleşmiş ektopik paratiroid adenomunu göstermede daha başarılı olduğu görülmektedir. Özellikle adenomun ön ya da arka mediastende yerleşmiş olduğunu ayırt edebilmektedir. Adenomlar için pozitif prediktif değeri, Nordin ve arkadaşlarının çalışmasında %95 olarak bulunmuştur. 338 vakalık bir seride spesivitesi %87 iken, sadece soliter adenomlarda ise %96 olarak bildirilmektedir. Özellikle reeksplorasyon yapılacak olan hastalarda kullanımı önerilmektedir [53].

İnvaziv Yöntemler

İntraoperatif hızlı parathormon tayini

Son yıllarda intraoperatif PTH ölçümü, yapılan cerrahi girişimin yeterliliğini göstermek için başvurulan bir ölçüm olmuştur. Eğer PTH düzeyi adenom çıkarılmadan önceki yüksek değerinin \leq %50'sine düşerse test pozitif kabul edilip cerrahi işlem sonlandırılır. Test 10-15 dakika içinde sonlandırılabilir ve 1996 yılından beri ameliyathane içinde kullanılagelen bir yöntemdir. Ameliyat sırasında adenom olduğundan şüphelenilen glandın arteri bağlanmadan önce de bir örnek alınıp incelenmelidir (post-disseksiyon, pre-eksizyon PTH düzeyi). Bundaki amaç manipulasyonlar sırasında PTH düzeyinde geçici yükselmeler olacağını düşünülmesidir. Bu durum ameliyat öncesi temel değerden farklılık ortaya çıkarabilir. Ancak çift adenom olması durumunda bu test yaklaşık % 50 uygunluğa gerilemektedir. Bu nedenle bazı merkezlerde 5-10 dakika ara ile iki ayrı örnek daha toplanmaktadır. Bakılan aralıklarda düşüşün sürmesi gerekmektedir. Eğer beklenen düşüş sağlanmazsa, ikincil bir adenomun varlığını aramak için ameliyata devam edilmektedir. 2002'deki ortak karar toplantısında minimal invaziv girişimler için intraoperatif parathormon bakılmasının anlamlı olduğu, iki taraflı boyun eksplorasyonunda ise gerekli olmadığı sonucuna varılmıştır. Ameliyat sonrası birinci gün yapılan PTH ölçümünün ameliyatı konfirme eden daha güvenilir bir parametre olduğunu iddia eden yazarlar da vardır [80].

İntraoperatif ultrasonografi: Ameliyat esnasında paratiroid adenomunun yerini daha kolay saptamamızı sağlar.

İntraoperatif gama prob kullanımı

Gama prob aracılığı ile ölçüm yapılarak anormal paratiroid bezi lokalize edilebilir. intraoperatif lokalizasyon tekniklerinin lezyonu saptamadaki başarısı birbirine yakın olup çeşitli serilerde %75-80 olarak bildirilmektedir [76,81]. Bu yöntemler ameliyat öncesi incelemeler ile birlikte değerlendirildiğinde başarı oranı artar. Ancak birden fazla bezin

hasta olduğu hallerde en yüksek tedavi başarısı tüm bu yöntemlere rağmen iki taraflı boyun eksplorasyonu ile elde edilir [81].

Anjiografi ve Selektif venöz örnekleme

Paratiroid lezyonları hipervasküler lezyonlar olduğundan anjiyografik ile görüntülenebilir. Anjiyografi sırasında özel bir katater yardımıyla inferior ve süperior tiroid arter yada internal mamarial arter içine girilerek kontrast madde verilir. Bu sırada seri grafilere alınır. Hipervasküler paratiroid lezyonları kontrast madde ile boyanır.

Son dönemde geleneksel anjiyografiye göre daha hızlı ve daha güvenilir bir yöntem olan dijital subtraksiyon anjiyografisi kullanılmaya başlanmıştır. Dijital subtraksiyon anjiyografisinde kontrast ajan kullanılmadan önce çekilen görüntüden kontrast ajan uygulandıktan sonra alınan görüntü çıkarılır. Bu çıkarma işleminin sonucunda paratiroid lezyonları kontrast ajanla dolu damarların üstündeki yapılardan bağımsız olarak görüntülenebilir.

Selektif venöz örnekleme ilk olarak 1969 yılında yapılan ve yayınlanan invaziv bir tekniktir[82]. Görüntüleme çalışmaları negatif ya da uyumsuz olarak kabul edildiği zaman yararlı olabilir [83]. Her ne kadar subklavian yaklaşımın basit, çabuk ve az zararlı olduğu bildirilse de tercih edilen yöntem olamamıştır [84]. SVÖ genellikle inguinal yaklaşım ile yapılır. SVÖ'de femoral venden girilen kateter ile alt ve üst vena kava, sağ ve sol brakiosefalik venler sağ ve sol juguler venler kateterize edilerek yüksek paratiroid hormon salgılayan alan tespit edilmeye çalışılır [85]. Daha önce boyun eksplorasyonu geçiren hastalarda işlemin başarısını zorlaştıran önemli bir nedendir [86].

Bu yöntem önceleri reoperasyon için geliştirilmiştir. Genellikle daha önce opere olmayan hastalarda spesivitesi yüksektir (%94,7-%88). Reopere hastalarda bu oran düşmektedir fakat diğer modalitere göre daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Sestamibi ve USG de lokalize edilemeyen, süpheli olan veya rekürrensi olan hastalarda kullanılabilir. Ancak SVÖ ile ilgili çalışmaların kanıt düzeyinin yüksek olmayışı yöntemin tavsiye edilmesini zorlaştırır.

Anjiyografi ve SVÖ yapılabilmesi için iyi bir vasküler anatomi bilgisi ve titiz bir çalışma gereklidir. Uygulamaları zahmetli ve uzun zaman alır. Her iki inceleme kombine edildiğinde duyarlılık %91-95 arasındadır. Dezavantajı pahalı ve invaziv olması, kullanılan maddeye bağlı toksisite, emboli ve nörolojik hasar oluşabilmesidir [87,88].



Şekil 9: ASVÖ hazırlık aşaması ve kullanılan 5 F vertebral katater (BEAH Girişimsel Radyoloji Arşivi)



Şekil 10: ASVÖ işlemi esnasında alınan anjiyografik görüntü(BEAH Radyoloji Arşivi)

Tedavi

Sekonder ve tersiyer hiperparatiroidi bir yana, primer hiperparatiroidide tedavi yaklaşımı çeşitli temeller üzerinedir. Burada hastanın genel durumu ve kliniği, lezyonun lokalizasyonu ve cerrahi ekibin tecrübesine göre farklılıklar gösterebilmektedir. Tedavi seçenekleri ise; medikal tedavi, cerrahi tedavi ve yeni tedavi yaklaşımlarıdır. Çeşitli hasta subgruplarına göre tedavi yaklaşımları aşağıdaki gibidir.

Medikal Tedavi

PHPT'nin esas tedavisi cerrahidir. Burada asıl önemli nokta cerrahi dışı yaklaşımın belirlenmesidir. Hastaların çoğu opere edilerek tedavi olur. Fakat komorbid hastalıktan dolayı cerrahi kontrendikasyonu olan hastalarda ve bazı durumlarda hastalar medikal tedavi

ile takip edilebilirler. Paratiroid krizi denilen akut hiperkalsemi durumunda medikal tedavi ile hiperkalsemi baskılansa bile muskuloskeletal sisteme ait harabiyet gizli bir şekilde devam etmektedir. Bu nedenle asemptomatik bile olsa cerrahi için kontrendikasyon yoksa ileride gelişecek olan kas ve iskelet sistemi harabiyetini engellemek amacıyla paratiroidektomi önerilmektedir[89]. Cerrahi endikasyonu olmayan hastalara genellikle cerrahi tedavi tavsiye edilmez. Bu hastalarda çeşitli medikal tedavi seçenekleri ile normokalsemi sağlanabilir. Ancak bu hastalığı tedavi etmekten çok semptomatik iyileşme sağlayabilmektedir. Asemptomatik PHPT'li cerrahi kriterleri karşılamayan hastalar konservatif olarak tedavi edilirler [9].

Asemptomatik PHPT'li hastaların medikal izlem kriterleri

- Serum Ca² düzeyleri orta düzeyde artmış olanlar
- Önceden hayatı tehdit eden hiperkalsemi epizodu geçirmemiş olanlar
- Böbrek patolojisi olmayanlar(kreatinin/Cl > %70 ve nefrokalsinozis veya nefrolitiazis olmayanlar
- Kemik yoğunluğu normal olanlar (lomber vertebra, önkol ve kalçada T-skoru > -2,5)

Cerrahi kriterlere uymayan olgular Amerika Birleşik Devletleri'nde olguların % 40-50'sini oluşturmaktadır. Ortak karar rehberlerinde bu olgular için izlem protokolleri oluşturulmuştur. Düzenli idrar kalsiyumu ölçmelerine gerek olmaksızın bu olguların 6 ayda bir serum kalsiyum düzeylerine bakılmalıdır. Lomber omurga, kalça kemiği ve radiusun distal 1/3'ünde kemik mineral yoğunluğu yılda bir kez ölçülmelidir. Hastalardan tiazid grubu diüretikler kesilmeli ve hidrasyonlarına dikkat etmeleri için yeterli su almaları gerektiği söylenmelidir [90].

Ölçüm	Eski rehberler (1990 kılavuzu)	Yenirehberler (2002 kılavuzu)
Serum kalsiyumu	Altı ayda bir	Altı ayda bir
24 saat idrar kalsiyumu	Yılda bir	Önerilmez
Kreatinin klerensi	Yılda bir	Önerilmez
Serum kreatinin	Yılda bir	Yılda bir
Kemik mineral yoğunluğu	Yılda bir	Yılda bir
Abdominal radyoloji	Yılda bir	Önerilmez

Tablo 6: Paratiroidektomi uygulanmayan PHPT hastalarında izlem rehberlerinin kıyaslanması [90]

Medikal tedavide diğer seçenekler ise; bifosfonatlar ki hiperkalseminin düzelmesi uzun zaman almakta ve ayrıca parathormon düzeyini yükseltebilmektedir. Oral fosfatlar; serum kalsiyum miktarını 1 mg/dl düşürebilir. Ancak gastrointestinal yan etkileri, serum parathormon düzeyinin daha da yükselmesi ve yumuşak doku kalsifikasyonları uzun süreli kullanımını engeller. Östrojen; PHPT'li postmenapozal kadınlarda östrojen tedavisi ile serum kalsiyum miktarında 0,5 mg/dl'lik bir azalma meydana gelir. Östrojen tedavisinde serum PTH düzeyinde değişiklik olmamakla birlikte kemik rezorpsiyonu azalmaktadır. Kalsimimetikler; en yeni ve muhtemelen en etkili ilaç gurubu olan kalsimimetikler diğer ilaçların kemik rezorpsiyonunu önleyici etkisinin aksine paratiroid bezinin kalsiyumu algılama mekanizmasına etkilidir. Hücre dışı kalsiyumun etkisine benzer etki göstererek, paratiroid bezde kalsiyum reseptörlerine bağlanarak PTH salgısını baskılar. Bu nedenle kalsimimetik ilaçların gelecekte hiperparatiroidide cerrahi tedaviye alternatif olma şansı araştırılmaktadır [90].

Cerrahi Tedavi

İlk paratiroidektomi ameliyatı 1925 yılında Dr.Felix Mandl tarafından Viyana'da gerçekleştirilmiş olup yaklaşık 77 yıldan beri sifıra yakın mortalite ve % 1-3 morbidite ile başarılı bir şekilde uygulanmaktadır [8].

Asemptomatik hastalarda cerrahi endikasyonları

Oranı giderek artan asemptomatik hasta grubunda tedavi yöntemi halen tartışmalıdır. Bu hastalarda ileride geri dönüşümsüz komplikasyonlar gelişebileceğine ilişkin somut kanıtlar olmamakla birlikte hastalığın prognozu bilinmemektedir. Asemptomatik hastalardaki birçok bulgunun primer hiperparatiroidi nedeniyle oluştuğu ancak bu bulgular cerrahi girişim sonrası gerilediğinde anlaşılmaktadır. Özellikle menopoz sonrası kadın grubunda saptanan jeneralize osteopeninin asemptomatik hastalıktan nasıl ayırt edileceği çözüme ulaşmamıştır. 2002 yılında yayınlanan “National Institutes of Health” konsensus kriterlerinden bazılarının bulunması hasta asemptomatik bile olsa cerrahi tedavi gerektirir [9].

Bu kriterler:

1. Serum kalsiyumunun normal değerlerden > 1 mg/dl bulunması,
2. 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı > 400 mg/24 saat,
3. Kreatinin klirensinin %30'un altına düşmesi,
4. Aynı yaş ve cinsteki normallerle karşılaştırıldığında kortikal kemik dansitesinde belirgin azalma (T-skoru $< -2,5$),
5. 50 yaş altı hastalar,
6. Doktor takibi olmayan hastalar,

Cerrahi Girişim

Cerrahi girişimin amacı paratiroid bezdeki patolojiyi tanımlamak ve normokalsemiyi sağlamaktır. Bezlerin ektopik yerleşim gösterebilmesi, sayılarının dörtten fazla olabilmesi ve eksplorasyon sırasında rekürren sinir yaralanma riski nedeniyle girişimin bu konuda deneyimli bir cerrah tarafından yapılması gerekir. Paratiroid cerrahisinde ilk girişimde sonuç alınması çok önemlidir. İkinci ve sonraki girişimlerde başarı oranı düşer, komplikasyon oranı artar. Paratiroid bezlerinin bilateral eksplorasyonu asimetric paratiroid hiperplazisi veya çift paratiroid adenomlu olgularda cerrahi tedavinin başarısını artırır. Ameliyat öncesi ve ameliyat esnasında uygulanan görüntüleme yöntemleri ve yardımcı tekniklerle tek paratiroid adenomu tanısı kesinleşmiş hastalarda tek taraflı eksplorasyon

uygulanabilir, ancak şüpheli olanlarda ise iki taraflı eksplorasyon yapılması daha güvenlidir [81].

Tüm yerleşim yerlerinin araştırılması sonucu 3 veya 4 paratiroid bezi bulunmuş ancak büyüme saptanmamışsa şu olasılıklar araştırılmalıdır. Timus içinde, tiroid içinde, karotis kılıfı içinde ve karotis kılıfının dış yanında bulunabilir. Bütün bu bölgeler araştırıldıktan sonra ameliyat sonlandırılır, kural olarak ilk girişimde sternotomi yapılmaz. Bu hastalarda detaylı ve gerekirse invazif lokalizasyon çalışmaları ile ektopik yerleşim yeri saptanarak tekrar cerrahi girişim uygulanır. Tek bez hastalığında adenom eksize edilir. Girişim sırasında normal görünümdeki bezlere biyopsi yapılmaz. Frozen section uygulaması ile normal ve hastalıklı bez arasında her zaman ayırım yapılamayabilir ancak çıkarılan dokunun paratiroid olup olmadığı kesinlikle belirlenebilir. Bu noktada normal ve patolojik bez arasındaki makroskopik özellikleri ayırt etme konusunda deneyimli bir cerrahın kararı önem kazanır [91].

Nükleer tıp ve radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler minimal invazif paratiroidektomiye gündeme getirmiştir. Ameliyat esnasında gama prob kullanımı ile lezyonun yeri saptanarak bu bölgeden yapılan küçük bir kesi ile paratiroidektomi uygulanabilir. Kozmetik üstünlüğü ve ameliyat süresinin kısalığı gibi avantajlarının yanı sıra multiple bez tutulumunda cerrahi tedavi sonrası nüks riski vardır [92,93].

Dört bezin hastalıklı olduğu durumlarda subtotal paratiroidektomi (3,5 bez çıkarılır) veya total paratiroidektomi ve ön kola ototransplantasyon uygulanır. Subtotal paratiroidektominin üstünlüğü bırakılan yarım bezde beslenme sorunun olmamasıdır. Ototransplantasyon ise nüks hiperparatiroidi durumunda lokal anestezi ile ulaşım kolaylığı sağlar. Ailevi sendromlarla birlikte olan hiperparatiroidide nüks olasılığı yüksek olduğundan ototransplantasyon önerilmektedir [91].



Şekil 11: ASVÖ ile lokalize edilen hastada minimal invaziv paratiroid cerrahisi (BEAH Cerrahi Arşivi)

Konvansiyonel Eksplozasyon

Boyun transvers servikal kesi ile genel anestezi altında açılır. Ameliyat 5-6 cm'lik insizyonla yapılmasına rağmen daha küçük insizyonla da (2,5-4 cm) yapılabilir [94]. Subplatismal flepler kaldırıldıktan sonra orta hattan strep kaslar ayrılır, strep kaslar tiroidden ayrılır, tiroid yukarı doğru çekilir ve mediale çevrilir. Orta tiroid ven ayrılır, tiroid karşı kulak tarafına çevrilir. Özefagusa basınç uygulanarak eksplozasyon sağlanır. Bu işlem trakeoözefagial çukuru cerraha gösterir ve dikkatlice eksplozasyon sağlar. Tiroid lobunun inferiorundaki rekürren laringeal sinir ve inferior tiroid arter eksplore edilir. Çoğu hastada rekürren laringeal sinir trakeoözefagial çukurda ilerler. Sağ kürren laringeal sinir sağ subklavyan arteri dönmeden (non rekürren) vagustan ayrılabilir. Mobilizasyon sırasında bu sinire zarar vermemeye dikkat edilmelidir. Üst paratiroidler kolaylıkla bulunur ve tiroid üst 2/3'ünde lokalizedir. Alt bezler üst bezlerden büyük olabilir ve lokalizasyonu değişkendir, tiroid üst yarısından mediastene dek bulunabilir. Alt paratiroidler üst paratiroidlere göre daha önde yerleşimlidir [95].

Dört ya da daha fazla anormal paratiroid olabilir. Anomalilerde en güvenilir kriter cerrahın bezi değerlendirmesidir (boyut, ağırlık yönünden) [96]. Hiperparatiroidi için yapılan

eksplorasyonda paratiroid bulunamaz ise cerrah paratiroid anatomisini tekrar değerlendirip bunun eşliğinde eksplorasyona devam etmeli, çoğu paratiroidler genelde normal anatomik pozisyonundadır. Dikkatli reeksplorasyon ile doku vizüalize edilir. Üst bezler inferior tiroid arterin süperiorundadır ve rekürren laringeal sinirin posteriorundadır. Alt paratiroidler inferior tiroid arterin altında ve rekürren laryngeal sinirin önündedir. Eğer bezler normal lokalizasyonunda bulunamazsa, ektopik yerleşim yerleri eksplore edilmelidir. Paratiroidler büyükse bez normal lokalizasyonundan daha ötede bulunabilir. Bu da eksplorasyonu daha fazla zorlaştırabilir. Bunun en iyi örneği çok büyümüş üst bezlerdir, inferior tiroid arterin üzerine veya özefagus laterale dek uzanabilir [96].

Ektopik bezler embriyolojik lokalizasyonlarında da bulunabilir. Bezler karotis kılıfı içinde, tiroid üzerinde olmasına ya da farinks posteriyorunda olmasına rağmen üst bezler tiroid C hücreleri yakınından gelişir. Bundan dolayı bezler tiroidin yakınında lokalizedir. Alt paratiroidler timus gelişiminde migrasyona uğrar ve traktın herhangi bir yerinde durur. Ektopik alt paratiroidler anterior mediastende bulunabilir. İlaveten alt bezler normal süperior bez lokalizasyonunun üzerinde olabilir. İpsilateral tiroid bezi ultrasonografi ile muayene edilebilir. Üst mediasten, retroözefagial bölge, karotis kılıfı ve tiroid iyice eksplore edilmesine rağmen bulunamazsa mediastinostomi planlanmalıdır. Çoğu cerrah bu işlemi geciktirir (maniplasyon esnasında hiperfonksiyonel bezin damarsal yaralanma riskinden dolayı). Diğerleri ise negatif boyun eksplorasyonunda mediasteninin de eksplore edilmesi gerektiğini savunmaktadır [97,98].

Paratiroid Rezeksiyonu

Hiperparatiroidinin cerrahi tedavisi büyümüş bezlerin sayısına bağlıdır. Eğer tek bez büyük ve diğerleri normal ise anormal bezin rezeksiyonu hemen daima kür sağlar. İki ya da üç paratiroid büyümüş ise, paratiroid hiperplazisi varsa cerrahi daha zor olur ve postoperatif sonuçlar daha az tatmin edici olur [95]. Bu durumlarda generalize paratiroid büyümesinde radikal subtotal (3,5 bez) paratiroidektomi yapılır. Alternatif bir seçenekte total paratiroidektomi ve ototransplantasyondur. Bu ameliyat rekürren hiperparatiroidide reeksplorasyon için daha avantajlıdır. Bu yaklaşım MEN Sendromuna bağlı hiperparatiroidide ya da sekonder hiperparatiroidide daha sık uygulanır [95].

Video-Assisted Paratiroidektomi ve Laparoskopik Girişim

Özellikle preoperatif lokalizasyonu net olarak belirlenmiş ve tekli adenomu olan hastalarda birçok cerrahi alanında olduğu gibi paratiroid cerrahisinde de minimal invazif ameliyat yöntemleri gündemdedir. Videoskopik paratiroidektominin komplikasyonları açık cerrahi yöntemden farklı olmamakla birlikte kozmetik sonucu daha üstündür. Ancak ameliyat öncesi lokalizasyonu tam olarak yapılamamış veya multiple bez tutulumu şüphesi olan hastalarda bilateral eksplorasyon vazgeçilmez yöntemdir [75,76].

Yeni Tedavi Yaklaşımları

Burada yeni ve önemli olan iki yöntemden bahsedeceğiz. İlki ultrasonografik lazer ablasyonu ve ikincisi ise perkütan ablasyondur. Ultrasonografi kılavuzluğunda perkütan interstisial lazer fotokoagülasyon (ILP) yöntemiyle hastalıklı paratiroid bezi bulunarak ablasyon yapılması özellikle cerrahi girişimin kontrendike olduğu ve ciddi hiperkalsemiye sebep olan paratiroid adenomlarında başvurulabilecek alternatif bir tedavi metodudur [76]. Paratiroid adenomunun içerisine perkütan ya da anjiyografik olarak etanol enjekte edilerek yapılan ablasyon yöntemi ise özellikle yetersiz cerrahi sonrası ya da persistan hiperkalsemiye seyreden paratiroid adenomu olgularında henüz deneme aşamasında olan yeni bir yöntemdir [53].

Cerrahi Komplikasyonları ve Postoperatif İzlem

Hiperparatiroidinin cerrahi tedavisinden sonra ortaya çıkabilecek en önemli iki komplikasyon vokal kord paralizi ve kalıcı hipoparatiroididir. Ancak deneyimli merkezlerde bu komplikasyonların oranı % 1'in altında olup, geniş serilerin sunulduğu pek çok çalışmada bu ciddi komplikasyonların hiç gelişmediği görülmektedir [8,80,81]. Ameliyat sonrası serum kalsiyumu sık aralarla takip edilmelidir. Ayrıca ağız çevresinde, el ve ayak parmak uçlarında uyuşma ve karıncalanma, hiperaktif tendon refleksleri, pozitif chvostek bulgusu, karpopedal spazmlı tetani gibi klinik bulgular da hipokalsemi hakkında bilgi verici olabilir. Ameliyat esnasında çıkarılan anormal bez veya bezler dışındaki bezlerin fonksiyonu baskılanmış olduğundan, ameliyattan sonra ortaya çıkan hipoparatiroidinin düzelmesi bu bezlerin tekrar normal işlevlerini kazanmasına bağlıdır.

Bu süre içinde hastalara serum kalsiyum düzeyini 7 mg/dl'nin üzerinde tutacak şekilde kalsiyum glukonat infüzyonu yapılmalıdır. Bu tedaviye ek olarak oral yoldan kalsitriol ve kalsiyum karbonat uygulanır. Daha sonra serum kalsiyum düzeylerine göre infüzyon azaltılarak kesilir, ancak oral tedaviye serum kalsiyumu 8,5-9,0 mg/dl arasında olacak şekilde gerektiği süre kadar devam edilir. Ağır kemik lezyonlarında (aç kemik sendromu) oluşan ve yaşamı tehdit eden hipokalsemi ameliyat sonrası geçici hipoparatiroididen farklıdır. Burada hem kalsiyum hem fosfor mineralizasyon işleminin parçası olarak birlikte kemiğe geçeceklerinden, serum fosforu düşüktür. Bu durum genellikle birkaç gün veya hafta devam eder. Sıklıkla kalsiyum infüzyonu ve yüksek miktarda D vitamini gerektirir. Bir defa normokalsemi sağlandığında daha sonra serum kalsiyumuna 1, 3, 6 ve 12. aylarda bakılır, ardından yıllık takibe alınır.

MATERYAL VE METOD

Ocak 2012 ile Ocak 2015 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde hiperparatiroidizm nedeniyle ameliyat edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hiperparatiroidisi olan fakat görüntüleme yöntemleri ile yeri lokalize edilemeyen, Multidisipliner Endokrin konseyinde cerrahi tedavi kararı alınan 55 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar selektif venöz örnekleme (SVÖ) yapılan ve yapılmayanlar olarak iki gruba alındı. Çalışma öncesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurul onayı alındı. (Karar No: 2014.13.11 Tarih :10.10.2014).

Hastalar

Klinik olarak PHPT’i olan endokrin cerrah, endokrinolog, patolog, radyolog ve nükleer tıp uzmanından oluşan Multidisipliner Endokrin Konseyinde değerlendirilip ameliyat endikasyonu konan 55 hasta preoperatif dönemde lokalizasyonu tespit etmek amacıyla yapılan USG ve sestamibi sintigrafi ile lokalizasyonu tespit edilmeyenler ASVÖ yapılanlar ve yapılmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Birinci grupta USG ve sestamibi sintigrafi ile lokalizasyonu tespit edilmeyen 20 hastaya lokalizasyonu tespit etmek için ASVÖ yapıldı. İkinci grupta USG ve sestamibi sintigrafi ile lokalizasyonu tespit edilmeyen 35 hasta mevcuttu. Hastaların yaşı, cinsiyeti şikayetleri, pre-operatif kalsiyum, PTH, albümin, fosfor, D vitamini, preoperatif USG, sestamibi, ASVÖ sonuçları, ameliyat tipi, ameliyat süresi, per operatif 1. ve 2. PTH sonuçları, ameliyatta görülebilen paratiroid adenomlarının lokalizasyonu, frozen sonuçları, nihai patoloji sonuçları, kitle boyutları postoperatif 1. gün, postoperatif 3. hafta, postoperatif 3. ay ve post op 6. ay kalsiyum ve PTH sonuçları belirlenerek Microsoft® Excel 2007 Excel programı ile hazırlanan veri tabanı dosyasına kaydedildi. Ameliyat öncesi tüm hastalardan ayrıntılı ameliyat onamı ve girişimsel radyoloji bölümünde yapılacak invaziv işlem ve maruz kalacakları radyasyon ile ilgili ayrıntılı onam alındı.

Dışlanma kriterleri

USG ve sestamibi ile primer odak lokalizasyonu yapılanlar, sekonder hiperparatiroidisi olanlar, kronik böbrek hastalığı zemininde gelişen tersiyer hiperparatiroidili hastalar, ASVÖ kontrendike olan hastalar (Son 6 ay içinde geçirilmiş iskemik kalp hastalığı, kontrast madde alerjisi, sürekli antitrombolitik tedavisi alanlar v.b).

Çalışmaya dahil edilen nonlokalize PHPT'li hastalar ASVÖ yapılması amacıyla Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Radyoloji birimine yönlendirildi. Burada hastalar girişimsel radyologlar tarafından değerlendirilip ASVÖ için belirlenen kriterlere uygun hastalar ASVÖ işlemi yapıldı.

Anjiyografik Selektif Venöz Örneklememe tekniği

Tüm venöz örneklememe işlemleri tam donanımlı anjiyografi ünitesinde floroskopi (Allura FD 20/20, Philips Medical System, Best, the Netherlands) eşliğinde, lokal anestezi altında yapıldı. Venöz akses sağ femoral venden sağlandı. Sağ femoral vene seldinger tekniği ile 6 F introducer (Cordis Corporation, Bridgewater, NJ, USA) yerleştirildi. 5 F vertebral kateter (Cordis Corporation, Bridgewater, NJ, USA) kullanılarak sağ ve sol internal juguler venlerden, sağ ve sol brakiosefalik venlerden ve superior vena kavadan venöz örnekler alındı. Sağ femoral venden periferik venöz örnek alındı. Alınan kan numuneleri numaralandırılarak, PTH düzeylerine bakılmak üzere biyokimya laboratuvarına gönderildi.

Cerrahi teknik

Lokalize edilemeyen PHPT'li tüm hastalar Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrin konseyinde ameliyat endikasyonu konduktan sonra genel cerrahi kliniğinde çalışan aynı endokrin cerrahları tarafından muayene ve opere edildi. Bütün operasyonlar genel anestezi altında yapıldı. ASVÖ ile lokalizasyonun başarılı olduğu hastalara Minimal invaziv cerrahi (MİC) yapılırken, lokalizasyonun başarısız olduğu hastalara bilateral boyun eksplorasyonu (BBE) yapıldı..

BBE'de klasik koher insizyonu yapıp platizma açıldıktan sonra. orta hat avasküler plan açılarak tiroid bezi vizualize edildi. Strep kaslar lateralize, tiroid glandı medialize

edilerek her iki tarafta orta tiroid venin ligasyonu yapıldıktan sonra 4 bez eksplorasyonu yapıldı. Şüpheli paratiroid bezi veya bezleri eksize edildi, frozena yollandı.

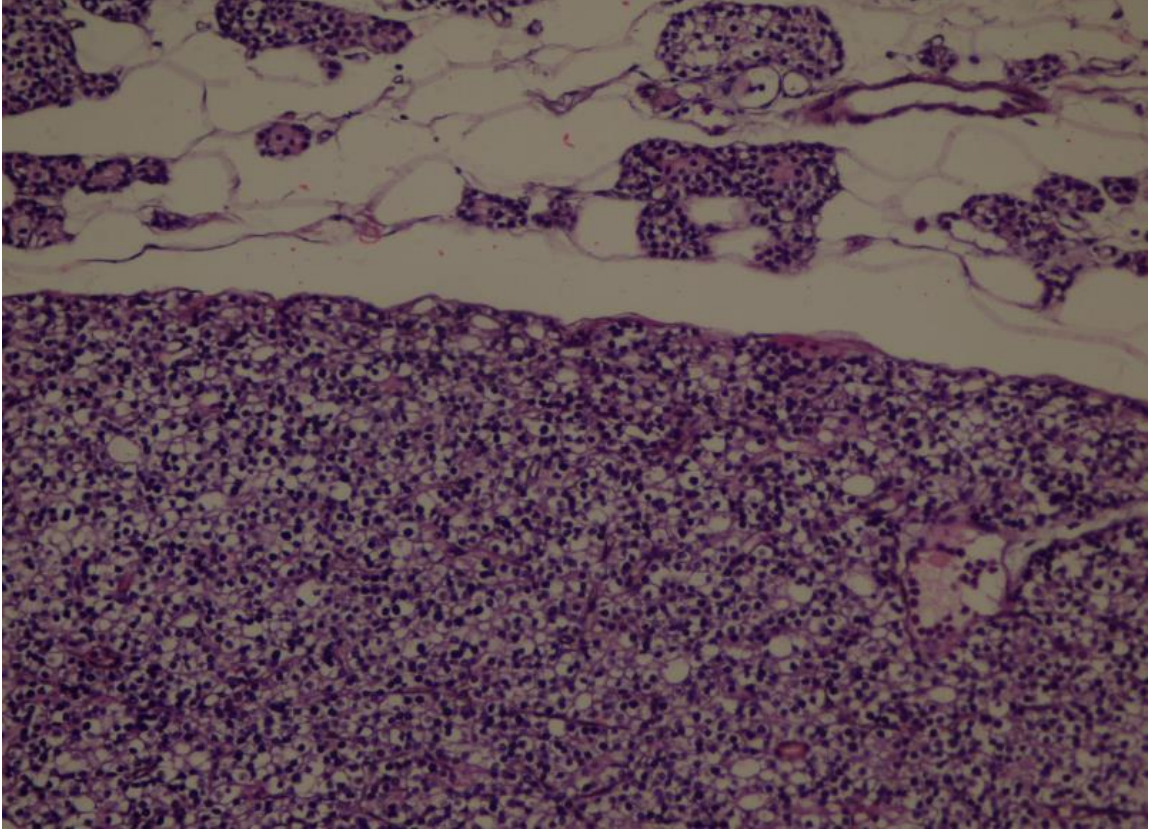
MİC'de çıkarılmak istenen tarafta sternokleidomastoid kas medialinde kalacak şekilde yaklaşık 2-2,5 cm uzunluğunda cilt insizyonu yapıldı. Strep kaslar ve sternokleidomastoid kas arasından tiroid lojuna girildi. Rekürren sinir ve vasküler yapılar korunarak paratiroidektomi gerçekleştirildi, alınan materyal frozena yollandı.



Şekil 12: Minimal İnvaziv Cerrahi tekniği ile paratiroidektomi (BEAH Genel Cerrahi Arşivi)

Histopatolojik inceleme

Tüm hastalara per-operatif yapılan frozen incelemede materyalin sonuçları paratiroid dokusu olduğu doğrulandıktan sonra ameliyat materyalleri rutin takibe alınarak parafin bloklara gömüldü. Hazırlanan kesitler hemotoksilen eozin (H&E) ile boyanarak histopatolojik olarak değerlendirildi.



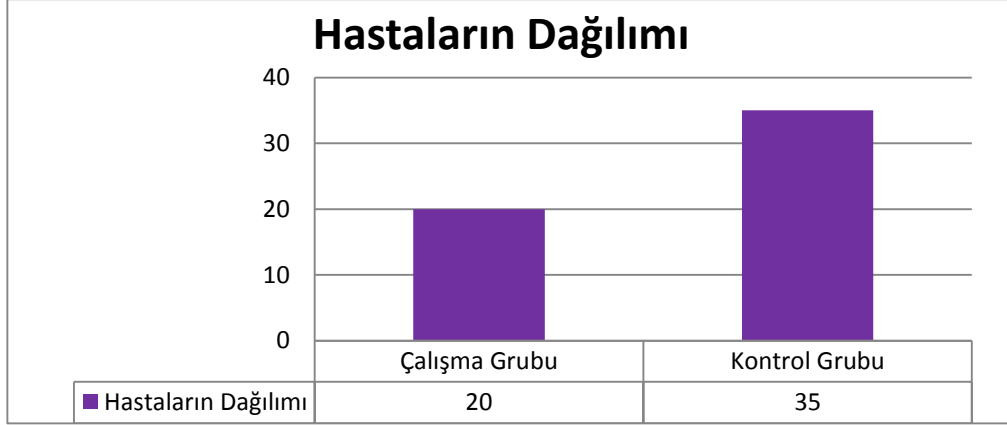
Şekil 13: H&E ile boyali paratiroid adenomu (BEAH patoloji arşivi)

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmaya ait veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17 for Windows (SPSS® Inc. Chicago, IL.) istatistik programı ile değerlendirildi. Parametrik tanımlamalarda ortalama±standart sapma veya ortanca (aralık) kullanıldı. Kategorik karşılaştırmalarda χ^2 , sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik olanlar için Student *t*-testi, non parametrik olanlar için Mann Whittney *U* testi kullanıldı. Çalışma grubunda ameliyat öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin tedavi etkinliği için değerlendirilmesi Wilcoxon testi ile yapıldı. Selektif venöz örnekleme yönteminin başarısına etki edebilecek faktörler ise nominal lojistik modelleme ile yapılan tekli değişken regresyon analizi ile değerlendirilerek sonuçlar Odd oranı ve %95 güvenlik aralığı ile birlikte verildi. Tüm istatistiksel değerlendirmelerde *p* değerinin 0,05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

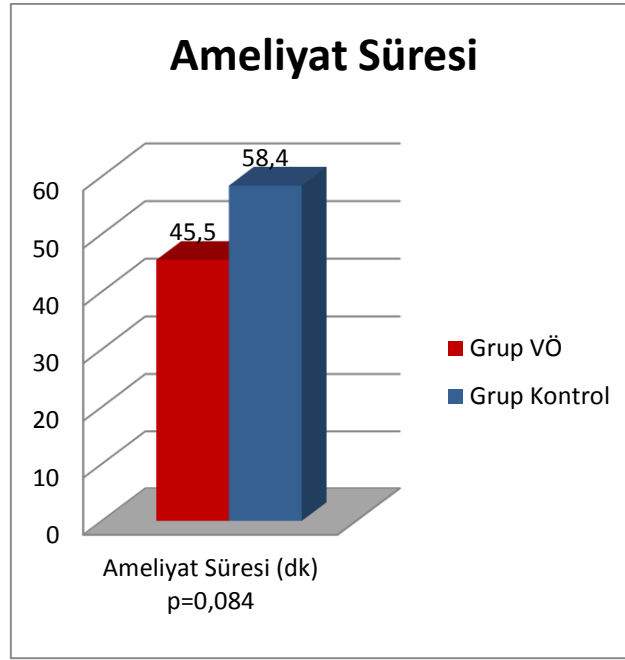
Çalışmaya klinik olarak hiperparatiroidisi olan 55 hasta dahil edildi. ASVÖ yapılanlar çalışma grubu, yapılmayanlar kontrol grubu olarak belirlendi. Çalışma grubunda 20 hasta, kontrol grubunda 35 hasta vardı. (Grafik1).



Grafik 1: Hastaların Dağılımı

Çalışma grubunda yaş ortalaması 54 (25-79), kontrol grubunda 57 (35-84) olarak tespit edildi. Çalışma grubundaki hastaların %90'ı, kontrol grubundaki hastaların %85,7'si kadındı. Çalışma grubu ve kontrol grubunda yaş (p:0,260) ve cinsiyet (p:0,641) istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemiştir.

Çalışma grubunda ameliyat süresi 45,5 dakika iken kontrol grubunda 58,4 dakika olarak bulundu (p : 0,084). Her iki grupta da MİC ve BBE yapılan hastalar mevcuttu. Grup ayrımı yapmaksızın MİC ortalama ameliyat süresi 37,5 dakika iken BBE ortalama ameliyat süresi 73,4 dakika idi.



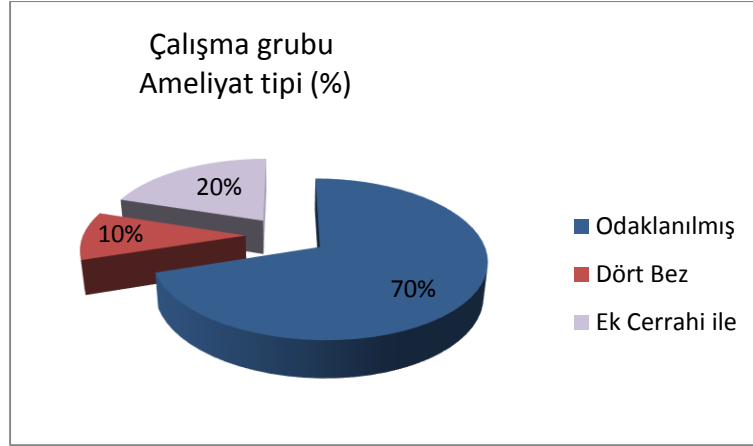
Grafik 2: Çalışma ve kontrol gruplarında ameliyat süreleri(dk)

Çalışma grubu ve kontrol grubundaki hastaların başvuru şikayetleri çoğunlukla halsizlik, yorgunluk ve yaygın ağrı olup iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışma grubunda ve kontrol grubunda pre-operatif düzeltilmiş kalsiyum değerleri, preoperatif PTH değerleri, preoperatif fosfor değerleri, preoperatif D vitamini düzeyleri arasında da istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermemiştir (tablo 7).

Parametre	Çalışma Grubu (n=20)	Kontrol Grubu (n=35)	p değeri
Yaş (Ortanca)	54 (25-79)	57 (35-84)	0,260
Cinsiyet (E/K)	2/18	5/30	0,641
Laboratuvar (Ortalama±Standat Sapma)*			
Kalsiyum (Düzeltilmiş) †	11,4±0,8	11,6±0,7	0,341
PTH	169,7±30,7	289,6±57,2	0,132
Fosfor	2,6±0,5	2,5±0,7	0,730
Albumin†	3,9±0,5	4,3±0,4	0,001
25 Hidroksi Vitamin D	36,2±9,1	15,6±3,8	0,152
Tercih edilen görüntüleme (n)**			
USG+MIBI	20	33	0,348
İlave BT	-	1	
İlave MR	3	2	
* Laboratuvar değerleri Student t testi ile karşılaştırılmıştır. † İki grup arasında albumin değerleri anlamlı farklılık gösterdiğinden, kalsiyum değerleri düzeltilmiş olarak verilmiştir. **Görüntüleme yöntemleri gruplara dağılımı Ki-Kare testi ile hesaplanmıştır.			

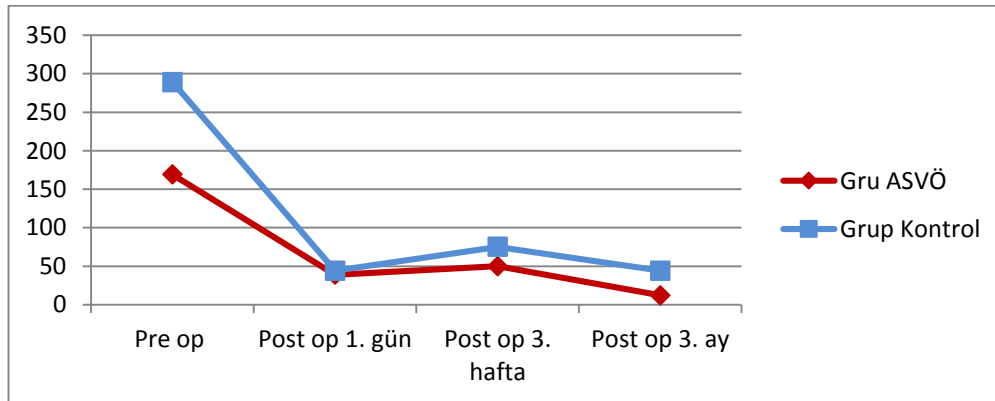
Tablo 7: Çalışma ve kontrol grupları demografik veriler ve preoperatif tetkikler

Çalışma grubundaki 20 hastadan 14'üne (%70) MİC yapıldı. MİC yapılmayan 6 hastadan 4'ü (%20) eşlik eden tiroid patolojisi nedeniyle total tiroidektomi endikasyonu olan hastalardı, diğer iki hastaya paratiroid adenomu bulunamadığı için koher insizyonu ile eksplorasyon yapıldı



Grafik 3: Çalışma grubu ameliyat tipi dağılımı (%)

İntraoperatif gama prob kullanımı çalışma grubunda %25, kontrol grubunda %34,3 olarak bulundu. Çıkarılan paratiroid bez boyutları açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı. Çalışma grubunda preoperatif, peroperatif ve postoperatif parathormon düzeyleri bakılmasına rağmen, kontrol grubunda sadece preoperatif ve postoperatif parathormon değerleri bakıldığından parathormon düzeylerindeki düşüş iki grup arasında sadece preoperative ve postoperatif parathormon değerleri kıyaslanarak yapılmıştır. Bu kıyaslamaya göre çalışma grubundaki hastaların %85'inde (n: 17), kontrol grubunun %91,5 (n: 32) postoperatif birinci günde parathormon düzeylerinde %50'den fazla düşüş saptanmıştır (tablo 8).



Grafik 4: Gruplarda cerrahi sonrası PTH değerleri (pg/ml)

Çalışma grubunda hastaların %25'inde kontrol grubunda hastaların %25,7'sinde gama prob kullanılmıştır. Çalışma grubunda hastaların % 75'inde, kontrol grubunda ise hastaların %60'ında perop frozen gönderilmiştir. Minimal invaziv cerrahi yapılmayan hastalarda frozen section tercih edilmedi. Çalışma grubundaki hastaların 19'unda (%96) patoloji adenom olarak gelirken, 1'nde (%4) patoloji paratiroid hiperplazisi olarak geldi. Bu hastanın 12 aylık takiplerinde PTH ve Ca düzeyleriyle birlikte hastanın klinik tablosunun düzeldiği görüldü. Bu hasta için patolojik sonuç ile hasta kliniği arasında uyumsuzluk olduğu görüldü. Kontrol grubundaki hastaların 33'ünde (%94,2) patoloji paratiroid adenomu, ikisinde(%5,8) paratiroid hiperplazisi olarak geldi (tablo 8). Literatürde primer hiperparatiroidili hastaların yaklaşık %15'inde paratiroid hiperplazisi etyolojide rol oynarken, çalışmamızda 1 grupta %4, ikinci grupta %5,8 oranında hiperplazi tespit edilmiştir.

Parametre	Çalışma Grubu (n=20)	Kontrol Grubu (n=35)	p değeri
Ameliyat tipi (Dört bez/Minimal invaziv)*	6/14	15/20	0,836
Aynı seansta ek cerrahi (%)	20	34,3	0,253
Intra-operatif Gama Prob kullanımı (%)	25	25,7	0,953
Kitle boyutu (cm, ortalama±standart sapma)	1,7±0,3	1,9±0,1	0,521
Per-operatuar PTH (ilk)	128,7±37,6	85,9±32,7	0,589
Per-operatuar PTH (ikinci)	42,2±10,1	24,5±10,41	0,595
PTH düşüş %si †	44,2	-	
Frozen section kullanımı (%)	75	60	0,254
Histopatoloji (Adenom/Hiperplazi)	19/1**	33/2**	0,986

* Çalışma grubunda 4, kontrol grubunda 12 hastaya ek cerrahi girişim uygulanmıştır.
† Ameliyat sırasında paratiroid bezi çıkarılmadan önce ve çıkarıldıktan sonra gönderilen PTH tetkikleri arasındaki % farkı
** Çalışma grubunda 1, kontrol grubunda 2 hastada hiperplazi mevcut olup bu hastalara 3,5 paratiroidektomi uygulanmıştır.
Tabloda yer alan parametrelerin karşılaştırılmasında Student t testi kullanılmıştır.

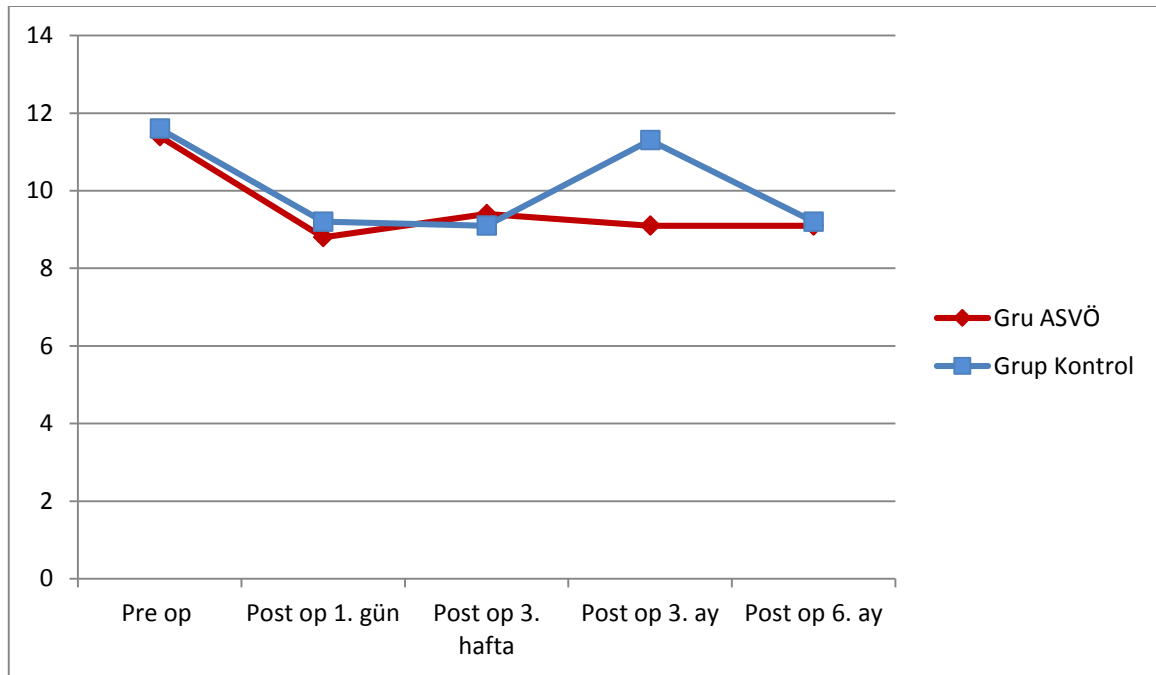
Tablo 8: Çalışma ve kontrol gruplarının ameliyat verilerinin karşılaştırılması

Hastaların postoperatif takibinde postoperatif 1. gün, 3. hafta, 3. ay ve 6. ay kalsiyum ve parathormon düzeylerine bakılmıştır. Çalışma verileri incelendiğinde çalışma grubu ve kontrol grubunda postoperatif parathormon ve kalsiyum düzeyindeki değişim tablo 9'da gösterilmiştir. Her iki grupta da 3. ay parathormon değerleri 1'er hastada normale inmemiş olmakla birlikte kalsiyum değerleri bu hastalarda normal aralıkta bulundu. Her iki grup karşılaştırıldığında postoperatif kalsiyum ve parathormon takibinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (tablo 9).

Parametre	Çalışma Grubu (n=20)	Kontrol Grubu (n=35)	p değeri
Post-operatuar 1. Gün Kalsiyum*	8,8±0,2	9,2±0,1	0,04
PTH	38,8±8,6	44,2±21,6	0,855
Post-operatuar 3. Hafta Kalsiyum	9,4±1,2	9,1±1,1	0,342
PTH	50,6±8,8	75,7±21,1	0,296
Post-operatuar 3. Ay Kalsiyum	9,1±1,1	11,3±1,8	0,356
PTH	56,8±13,7	59,5±8,8	0,874
Post-operatuar 6. Ay Kalsiyum	9,1±0,5	9,2±0,3	0,817
PTH	12,4±0,1	44,6±15,6	0,533

* Tablodaki tüm kalsiyum değerleri düzeltilmiş kalsiyum değerleridir.
Tabloda yeralan aboratuvar değerlerinin karşılaştırılmasında Student t testi kullanılmıştır.

Tablo 9: Çalışma ve kontrol gruplarına ait ameliyat sonrası 6 aylık dönemin karşılaştırılması



Grafik 5: Gruplarda cerrahi sonrası kalsiyum değerleri (mg/dl)

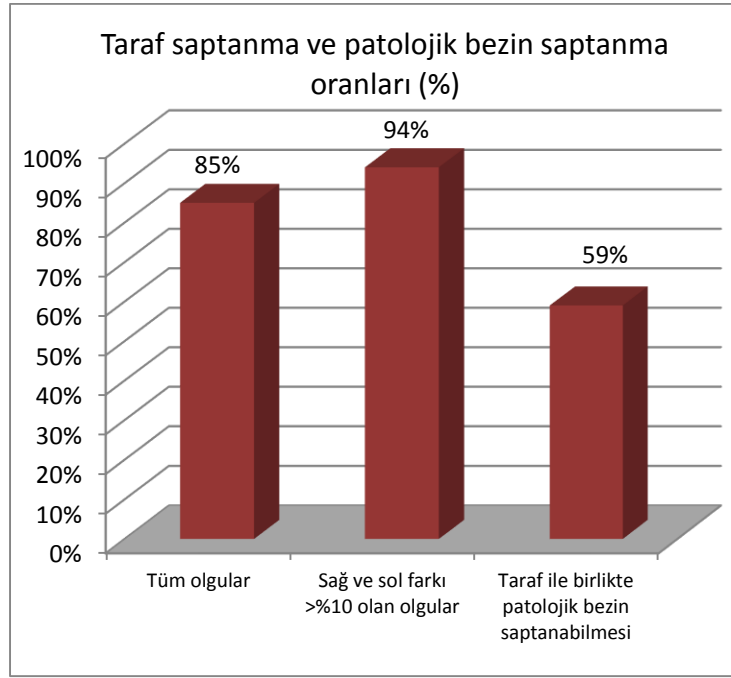
Çalışma grubunda venöz örnekleme yapılan hastaların 17sinde (%85) venöz örnekleme ile doğru paratiroid lokalizasyonu yapılabildiği görülmüştür (tablo 10). 3 hastada venöz örnekleme ile lokalizasyon tespit edilememiştir. Bu hastaların ilki daha önce sağ alt paratiroid cerrahisi geçirmiş ancak persistan hiperparatiroidisi olan bir hastaydı. Bu hastadaki başarısızlık geçirilmiş cerrahiye bağlı vasküler paternin bozulmasına yorumlanmıştır. İkinci hastanın MIBI'si negatif, USG'de solda tiroid gland inferior posteriorunda tiroid bezinden ayrı olduğu izlenimi veren, santral vaskülarizasyon gösteren lenf nodu izlenimi veren lezyon mevcuttu.

Minimal invaziv cerrahi ile USG’de lenf nodu olduğu düşünölen sol tarafa dönük eksplorasyon yapıldı. Eksplorasyonda tarif edilen dokunun paratiroid adenomu olduğu düşünöldü. Frozen inceleme yapılarak paratiroid dokusu olduğu tespit edilmesi üzerine operasyon sonlandırıldı. 3. Hastada hiperparatiroidi ile birlikte multinoduler guatr mevcuttu. Eksplorasyonda yaygın tiroid nodülleri vardı, 4 bez eksplorasyonu yapıldı. Sağ altta intratiroidal paratiroid olduğu düşünölen nodöl frozena gönderildi, intratiroidal paratiroid olduğu rapor edildi. Bu hastada venöz örneklemenin başarısızlığı eşlik eden tiroid nodülleri ve/veya paratiroid bezinin intratiroidal olmasına bağlanabilir. Sonuçta işlemin başarısız olduğu hastalardan sadece birinde (%5) tek başına paratiroid adenomu olmasına rağmen lokalizasyon yapılamamıştır.

Çalışma grubunda ASVÖ yapılan çalışma grubundaki hastaların PTH gradyentine göre cut-off değerin ne olması gerektiği ile ilgili yapılan incelemede bu değerin %10 olarak Kabul edilebileceği tespit edilmiştir. Çünkü cut-off değeri olarak %10 u kabul edildiğinde lateralizasyonun doğruluk oranı %94,1 olarak bulunulmuştur (tablo 4). Çalışmamızın sonuçlarına göre sağ-sol lateralizasyonuna ek olarak hastaların %59’unda süperior –inferior ayırımı da başarılıdır (tablo 10).

Selektif Venöz Örnekleme	Tanı %	n/N
Sağ veya sola yönlendirebilme (tüm olgular)	%85	17/20*
Sağ veya sola yönlendirebilme (sağ sol farkı >%10 olan olgular)	%94,1	16/17
Aynı tarafta alt veya üst paratiroid bezine yönlendirebilme**	%59	10/17
* İki olguda sağ ve sol arası fark %10’un altında olup, olguların birinde sağ ve sol üst paratiroid çift adenom olarak saptanmıştır. Sol alt paratiroid adenomu saptanan olguda ise fark sağ lehine %22,7 saptanmıştır. ** Üst paratiroid bezleri için her iki juguler venden, alt paratiroid bezleri için her iki brakiosefalik venden örnekleme yapılmıştır.		

Tablo 10: Çalışma grubunda Selektif Venöz Örnekleme’nin tanı başarısı



Grafik 6: Selektif venöz örnekleme ile taraf ve olası patolojik bezin saptanma oranları (%)

ASVÖ'nün başarısına etki edebilecek demografik veriler incelendiğinde; hiperfonksiyone paratiroid bezinin lokalizasyonun işlemin başarısına katkı sağlayan ve istatistiksel olarak anlamlı bulunan ($p: 0,005$) tek faktör olduğu tespit edildi (tablo 11).

Parametre	p değeri	Odd oranı	%95 güvenlik aralığı	
Yaş	0,918	1,01	0,91	1,11
Cinsiyet	0,406	4,84	0,09	10,5
Sağ-sol arası % farkı	0,005	1,14	1,01	1,46
Kitle boyutu	0,927	1,04	0,43	4,92
Pre-operatuar Kalsiyum	0,630	1,66	0,33	13,2
Pre-operatuar PTH	0,891	1,0	0,99	1,01

Tabloda verilen istatistiksel değerler nominal lojistik modelleme ile yapılan tekli değişken regresyon analizi ile elde edilmiştir.

Tablo 11: Selektif Venöz Örnekleme'nin başarısına etki edebilecek faktörlerin tek değişkenli analizi

TARTIŞMA

Son yıllarda cerrahideki gelişmeler ve hasta beklentilerinin değişmesi ile birlikte minimal invaziv cerrahi yaklaşımlar ön plana çıktı. Birçok hastalığın tedavisinde olduğu gibi, primer hiperparatiroidinin tedavisi için yapılan paratiroidektomi için de minimal invaziv cerrahi teknikler tanımlandı. İlk olarak 1979 yılında ilk kez unilateral eksplorasyon Stevens ve arkadaşları tarafından tek taraflı paratiroid hastalığı olanlarda uygulanmıştır [100]. Minimal İnvazif radio-guided paratiroidektomi 1996 yılında Norman ve Chheda tarafından geliştirilmiştir [101]. Daha sonra yaygınlaşmaya ve bilateral boyun eksplorasyonun yerini almaya başladı. MİC yapılan hastalarda küçük insizyon, kısa operasyon süresi ve hızlı iyileşme süresi literatürde bildirilen en önemli üstünlüklerdir. Bu nedenlerden dolayı tek bez tutulumu olan PHPT’de MİC en çok kullanılan cerrahi prosedür haline gelmiştir [102,103].

MİC yapılabilmesi için hiperfonksiyone paratiroid bezinin lokalize edilmesi gerekir. Lokalizasyonun başaramaması minimal invaziv cerrahiye engel olur. Primer hiperparatiroidizmin %75-80’ini paratiroid adenomları, %15-20’sini paratiroid hiperplazileri ve %1’ini paratiroid karsinomları oluşturur [1]. Paratiroid bezleri embriyolojik gelişimleri ve küçük boyutlu olmalarından dolayı bazen lokalize edilemeyebilirler. Çoklu bez tutulumu olan hastalarda da lokalizasyon başaramayabilir. Yüksek rezolusyonlu USG ve sestamibi paratiroid adenomlarını lokalize etmek için en çok kullanılan tanı yöntemleridir [104].

Yüksek çözünürlüklü USG, çözünürlük olarak MR ve BT’den üstündür. Normal boyuttaki paratiroid bezleri genellikle USG’de görülmez. Değişik yazarlar USG’nin paratiroid adenomlarını saptamadaki duyarlılığını %55-83 arasında bildirmiştir. USG’nin duyarlılığı özellikle mediastende sınırlıdır. Bu bölgede, duyarlılığı %29’dan azdır [105]. USG’nin paratiroid adenomlarını saptamadaki özgünlüğü ise yine birkaç yazar tarafından %40-98 olarak bildirilmektedir [105].

Avantajları ucuz, uygulama süresi kısa, sık tekrarlanabilir ve radyasyon maruziyeti olmayan bir yöntem olmasıdır. Dezavantajları ise şunlardır: Tanısal doğruluğu kullanıcıya bağımlıdır. Hiperplazi-adenom ayrımı yapmakta yetersizdir. Derin yerleşimli ve küçük (özellikle 1cm’den küçük) paratiroid bezlerini kaçıır. Ektopik yerleşimleri saptamada yetersizdir.

Paratiroid lokalizasyon çalışmaları içinde ^{99m}Tc işaretlenmiş sestamibi > % 80 duyarlılık ile en fazla kullanılan en uygun yöntemdir. Elde edilen sonucun doğruluğu uygulayıcının deneyimi ve enstitüye bağımlıdır. Talyum-Teknesyum subtraction sintigrafisine göre tek radyoaktif madde kullanılması, kısa yarı ömür, yüksek enerji profili, yan oblik ve üç boyutlu görüntü elde edilebilmesi gibi üstünlüklerinin yanı sıra son yıllarda yapılan çalışmalarda %95'e ulaşan oranlarda doğru lokalizasyon sonuçları saptanmıştır [53]. Yalancı pozitif sonuçlar sestamibiye affinitesi olan tiroid nodülleri nedeniyle ve yalancı negatif sonuçlar da kistik paratiroid adenomları nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bundan dolayı sestamibi sintigrafileri ultrason ile kombine edilerek kullanılır. Eğer her ikisi de aynı görüntünün adenom olduğu üzerinde anlaşırsa duyarlılık %96'ya ulaşmaktadır [25,78].

Usg ve sestamibi başarısız olduğunda yaygın olarak MR kullanılır. Özellikle ektopik mediastinal gland şüphesinde glandı göstermede MR efektif olabilir.

MR iyonizan radyasyon veya intravenöz kontrast madde kullanımına gerek olmadan yumuşak dokuyu çok iyi gösterdiği için boyunda yerleşik lezyonların değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılır. Boyutu 0,5'cm den daha küçük olan paratiroid lezyonlarını saptayabilmektedir. MR'ın özellikle mediastinal yerleşimli ektopik paratiroid adenomlarını kontrastlı ve yağlı baskılı sekanslarda yüksek doğrulukla saptadığı bildirilmiştir. Ancak T1 ve T2 ağırlıklı incelemelerde paratiroid lezyonlarının tiroid, lenf nodları ve çeşitli boyun patolojilerinden ayrılamaması MR'ın kullanımını sınırlamaktadır [73].

Sintigrafi ve USG ile lokalize edilemeyen primer hiperparatiroidili hastalar için cerrahlar genellikle bilateral boyun eksplorasyonunu tercih ederler. Bilateral boyun eksplorasyonu ile deneyimli ellerde %98 patolojik bez ya da bezler bulunabilir [106]. Ancak ameliyat süreleri MİC'e göre oldukça fazladır. Çalışmamızda boyun eksplorasyonu yapılan hastalarda ortalama ameliyat süresi 73,4 dk iken, MİC yapılan grupta 37,5 dk idi. Boyun eksplorasyonu yapılan hastalarda morbidite oranları MİC'e göre daha fazladır. Literatürde rekürren sinir yaralanma oranı %2 [107], gereksiz tiroidektomi oranı %1,2 [108] olarak bildirilmiştir. Kanama ve hematom oranı ise %0,5'ten küçük olmalıdır [109]. MİC'de ise bu oranlar daha düşük bulunmuştur. Bilateral boyun eksplorasyonun bir diğer dezavantajı da %70'i kadın olan bu hasta grubunda kozmetik sonuçların daha kötü olmasıdır. Hastaların

büyük bir kısmı salt kozmetik nedenlerle MİC'i tercih etmektedirler. Sonuçta MİC, bilateral boyun eksplorasyonuna göre açık olarak daha avantajlıdır.

Bir paratiroid adenomunu lokalize etme ve doğru cerrahi yaklaşım yeteneği boyun eksplorasyonu ihtiyacını ve zaman kaybını ortadan kaldırır. Sestamibi, USG ve MR'ın adenomu lokalize etmekte başarısız olduğu vakalarda optimal yaklaşıma ilişkin literatürde görüş birliği yoktur. Geleneksel görüntüleme yöntemleri, hiperaktif paratiroid glandlarının küçük olması durumunda, multipl hiperfonksiyone gland varlığında veya ek trioid patolojilerinde paratiroid bezlerini lokalize etmekte sınırlı olabilir [110]. Sintigrafi ve USG ile paratiroid adenomlarının %90'ın üzerinde lokalize edilebildiği bildirilmiş olmasına rağmen [102,103] klinikte lokalize edilemeyen paratiroid adenomları ile sıklıkla karşılaşılır.

Preoperatif lokalizasyonun başarılammaması cerrahda bir endişeye sebep olabilir. Çünkü paratiroid cerrahisinde hedef ilk operasyonda hiperfonksiyone bezi çıkartmaktır. Her cerrah tarafından açıkça bilinmektedir ki ilk operasyonda bezler bulunamaz ise daha sonraki operasyonlarda başarı oranı daha düşüktür ve komplikasyon oranı daha da fazladır. Çalışmamızda 2 hastaya (%10) tekrar ameliyat ihtiyacı doğdu. İlk hastada boyun eksplorasyonuna rağmen bulunamayan, süperior mediastende retrosternal yerleşimli bir adenom mevcuttu. Bu hasta ilk ameliyatta yapılan total tiroidektomi ile birlikte 3,5 paratiroidektomiye rağmen hiperkalsemi düzelmedi. Ameliyattan önce yapılan sintigrafi, USG ve MR'da adenom bulunmazken postoperatif dönemde yapılan toraks MR'da retrosternal hiperfonksiyone bez bulundu ve ikinci ameliyatta çıkartıldı. İkinci hasta ise ASVÖ ile sağ altta paratiroid adenomu lehine bulgu saptanması üzerine MİC ile adenom eksizyonu yapılan hastada patoloji sonuçları paratiroid adenomu ile uyumlu olmasına rağmen hastada persistan hiperkalsemi devam etti. İkinci ameliyatta yine sağ alt lokalizasyonunda ikinci bir paratiroid adenomu tespit edilerek eksize edilerek frozena gönderildi. Bu hasta double adenom kabul edildi. Nonlokalize bir paratiroid adenomu için yapılan ameliyatın son ameliyat olmayabileceği mutlaka hastaya anlatılmalıdır.

Paratiroid adenomlarını lokalize etmek için yeni yöntemlere ihtiyaç olduğu aşikardır. Konvansiyonel yöntemler başarısız olduğunda paratiroid adenomlarının lokalizasyonunda anjiyografik selektif venöz örnekleme paratiroid adenomunun boyundaki lateralizasyonuna yardımcı olabilir. Primer hiperparatiroidide anjiyografik selektif venöz örnekleme invaziv bir tanısal metod olup ilk kez 1969'da Reitz ve arkadaşları tarafından 6 primer hiperparatiroidili

hastada tanımlanmıştır [103,111]. Ancak bu ilk çalışmada invaziv olan bu tekniğin sonuçları başarılı olamadığından primer hiperparatiroidide ASVÖ kullanımı sınırlı kalmıştır. Daha sonraki çalışmalarda hiperparatiroidide reoperasyondan önce selektif venöz örnekleme için bildirilen doğruluk oranı %39 ile %93 arasında değişmektedir ve ASVÖ modern noninvaziv tekniklerle karşılaştırılmamıştır.

ASVÖ genellikle boyun eksplorasyonuna rağmen bulunamayan paratiroid bezlerini postoperatif dönemde bulmada yardımcı bir yöntem olarak kullanılmıştır. Ancak vasküler drenajı bozan venöz ligasyonlu boyun ameliyatları sonrası selektif venöz örnekleme sonuçlarının yorumlanması daha zordur. Çalışmamızda daha önce tiroid kanseri nedeniyle opere olmuş ve nonlokalize primer hiperparatiroidi gelişen bir hastaya anjiyografik selektif venöz örnekleme yapıldı. ASVÖ bu hastada doğru bir lokalizasyon verdi ve hastaya MİC ile paratiroid adenom eksizyonu yapıldı. Geçirilmiş boyun cerrahisine sahip hastalarda ASVÖ'nün başarı oranları düşük olmasına rağmen bu hastada ASVÖ yapılacak cerrahi stratejiyi etkilemiş ve cerrahinin daha sınırlı olmasını ve komplikasyon gelişme ihtimalini azaltmıştır.

Anjiyografik selektif venöz örnekleme yönteminin invaziv karakterde olması, yoğun emek ve teknik düzeyde uzmanlık gerektirmesi, nispeten yüksek maliyetle sonuçlanması, komplikasyonun potansiyel riski olması, her ne kadar insidansı düşük olsa da uygulanan kontrast maddeye aşırı duyarlılık reaksiyonunun (böbrek yetmezliği, anafilaktik reaksiyon v.b) olması, kanama, enfeksiyon, psödoanevrizma ve arteriyovenöz fistül dezavantajları arasındadır. Ayrıca vasküler drenajı bozan venöz ligasyonlu boyun ameliyatları sonrası selektif venöz örnekleme sonuçlarının yorumlanması daha zordur. Ancak bütün bunlara rağmen ASVÖ ile ilgili riskler oldukça nadirdir ve bilateral boyun eksplorasyonundaki risklere göre oldukça önemsizdir. Çalışmamızda ASVÖ'ye bağlı herhangi bir komplikasyon yaşanmamıştır.

ASVÖ ilk yapılması gereken yöntem olmayıp, noninvaziv tetkiklerin lokalizasyonda başarılı olmaması durumunda tercih edilmesi gereken minimal invaziv bir tekniktir. İnvaziv bir teknik olmasına rağmen tekrarlayan cerrahi operasyonları önleme ve yapılacak cerrahiye minimal invaziv hale getirme potansiyelinden dolayı nonlokalize adenomların tespitinde mutlaka göz önünde bulundurulması gereken tanısal bir yöntemdir. Çalışmaya dahil edilen 55 hasta incelendiğinde hastaların tamamında sintigrafi ve USG ile paratiroid adenomu net

olarak lokalize edilememiştir. Çalışma grubunda bulunan 20 hastaya lokalizasyon amacıyla ASVÖ uygulanmıştır. 17 hastada (%85) ASVÖ ile adenom lokalize edilebilmiştir. 3 hastada venöz örnekleme ile lokalizasyon tespit edilememiştir. Bu hastaların ilki daha önce sağ alt paratiroid cerrahisi geçirmiş ancak persistan hiperparatiroidisi olan bir hastaydı. Bu hastadaki başarısızlık geçirilmiş cerrahiye bağlı vasküler paternin bozulmasına yorumlanmıştır. 2. hastada MİBİ'si negatif USG'de lenf nodu izlenimi veren lezyon mevcuttu. Daha sonra eksplorasyonda lenf nodu olarak tarif edilen lezyonun paratiroid adenomu olduğu tespit edildi. 3. hastada hiperparatiroidi ile birlikte multinoduler guatr mevcuttu ve bu hastada hiperfonksiyone paratiroid bezi intratiroidaldi. Bu hastada ise venöz örneklemenin başarısızlığı eşlik eden tirodi nodülleri ve/veya paratiroid bezinin intratiroidal olmasına bağlanabilir. Sonuçta işlemin başarısız olduğu hastalardan sadece 1'inde (% 5) tek başına paratiroid adenomu olmasına rağmen lokalizasyon SVÖ ile yapılamamıştır.

Çalışmamız gözlemsel klinik çalışma olup preoperatif dönemde paratiroid adenomu lokalize edilemeyen hastalarda ASVÖ tekniğinin kullanılarak ilk cerrahi prosedürden önce lokalizasyonun sağlanması amaçlanmıştır. ASVÖ kullanımı literatürde birçok yazar tarafından peroperatif dönemde adenomun çıkartılmasından önce ve sonra juguler venden alınan örneklerdeki quick PTH düzeylerindeki düşüş olup olmadığı tespit edilmeye çalışılmıştır.

Bu şekilde yapılmış ASVÖ'ler paratiroid lokalizasyonundan çok, peroperatuar paratiroidektominin yeterliliği değerlendirilmiştir. Oysa çalışmamızda ASVÖ tek başına ve preoperatif dönemde bir lokalizasyon tekniği olarak kullanılmıştır. Barczynski ve ark yaptığı çalışmaya göre venöz örnekleme yapılmasının sestamibisi negatif olanlarda USG de paratiroid adenomu saptanma oranını %33,3'ten % 65,4'e çıkardığını bildirmiştir [112]. ASVÖ ile lokalize edilen bir paratiroid adenomunun peroperatif USG ile tekrar incelenmesi ve bu yeni incelemede adenomun tespit edilmesi durumunda bu lokalizsyon işaretlenerek daha doğru ve uygun bir insizyon yapılması kolaylaştırılabilir. Çalışmamızda SVÖ ile lokalizasyonun başarılı olduğu 17 hastadan 14'üne MİC yapıldı. 3 hastada (%17,6) eşlik eden tiroid patolojisi nedeniyle eş zamanlı total tiroidektomi gerekliliğinden dolayı MİC yerine koher insizyonu tercih edilmiştir.

Çalışma grubunda hastaların % 75'inde, kontrol grubunda ise hastaların % 60'ında peroperatif frozen gönderilmiştir. Minimal invaziv cerrahi yapılmayan hastalarda frozen

section tercih edilmedi. Çalışma grubundaki hastaların patoloji sonuçları incelendiğinde 19'unda (%96) adenom, 1'inde (%5) paratiroid hiperplazisi saptandı. Kontrol grubundaki hastaların patoloji sonuçları incelendiğinde 33'ünde (%94,3) paratiroid adenomu, 2'sinde (%5,7) ise paratiroid hiperplazisi saptandı. Literatürde primer hiperparatiroidili hastaların yaklaşık %15-20'sinde paratiroid hiperplazisi etyolojide rol oynarken çalışmamızda paratiroid hiperplazisi literatüre göre daha düşük olarak bulunmuştur. Çıkarılan paratiroid bez boyutları açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı (p:0,521). ASVÖ'de lokalizasyonun başarılı olduğu paratiroid bezlerinin boyutları açısından diğerlerine göre anlamlı bir fark bulunmadığı için, SVÖ ile paratiroid boyutları arasında bir ilişki tespit edilememiştir.

ASVÖ'yü konu alan çalışmalar incelendiğinde tek bir teknik yöntem üzerinde uzlaşmamıştır ve daha da önemlisi cut-off değerlerinin ne olması gerektiği bildirilmemiştir. Bu konuyla ilgili sınırlı sayıdaki çalışmalardan Maceri ve ark çalışmalarında jugüler venöz örneklemede pth gradyenti >200 ise % 100 başarı oranı, 20-200 arasında ise % 88 başarı oranı bildirmişlerdir. [113]

Çalışmamızın önemli hedeflerinden birisi de SVÖ de lokalizasyonun anlamlı olarak kabul edilebileceği cut-off değerlerini belirtmekti. Bu çalışmada lokalizasyonun başarılı olduğu 17 hastanın PTH sonuçları incelendiğinde 16 hastada (%94,1) PTH gradyenti >%10 idi. Bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda cut-off değeri %10 olması gerektiği kabul edildi.

ASVÖ literatürde yaygın olarak sadece sağ ya da sol lateralizasyon amacıyla kullanılmıştır. Ancak minimal invaziv fokus cerrahisi kavramı irdelendiğinde bu prensiplere uygun bir cerrahi yaklaşım için sadece sağ-sol lateralizasyon yeterli değildir. Çalışmamızdaki ana hedeflerden birisi de sağ-sol lateralizasyonun yanında süperior-inferior lokalizasyonu tespit etmekte ASVÖ'nün etkinliğini tespit etmektir. Bu çalışmada doğru lateralizasyon yapılan 17 hastanın 10'unda (%59) aynı zamanda süperior-inferior lokalizasyonda doğru bir şekilde tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ASVÖ örnek sayısı artırılarak sağ ve sol lokalizasyonun yanında alt ve üst ayırımı yapılmaya çalışıldı. ASVÖ'ye göre başarılı lokalizasyon yapılan 16 hastanın 10'unda (%62,5) alt ve üst paratiroid adenom ayırımı başarılıdır. Angiografi tekniğindeki ilerlemeler ile daha selektif vasküler kanülizasyonlar sayesinde bu başarı oranlarının daha da artacağını umut ediyoruz. Tam lokalizasyonun gerçek anlamda bir minimal invaziv cerrahiye olanak sağlayacağı kuşkusuzdur.

SONUÇ

Lokelize edilemeyen paratiroid adenomlarının lokalizasyonunda ASVÖ güvenilir bir yöntem olup, hastaların boyun eksplorasyonu yerine daha düşük komplikasyon oranına sahip ve aynı başarı oranlarına sahip olan MİC yapılmasına olanak sağlar. ASVÖ sağ-sol lateralizasyonunu başardığı gibi superior-inferior yerleşimlerinde gösterebilir. Bu konuda randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen, Henry M. Kronenberg - Williams Textbook of Endocrinology (12th edition) 2012 1261 -2
2. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, Udesky J, Silverberg SJ. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 sep;93(9):3462-70.
3. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993–2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res* 2006;21:171.
4. Mc Grav Hill Manual Endocrine Surgery, 2010 ,Section II, Parathyroid, Chapter 8 126- 139
5. His ED, Zukerberg LR, Yang WI, Arnold A. Cyclin D1/PRAD1 expression in parathyroid adenomas: an immunohistochemical study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1736
6. Belezikian JP, Potts JP. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: new issues and questions. *J Bone Miner Res* 2002;17(suppl 2):N57-N67.
7. Fuleihan GE, Gundberg CM, Gleason R, et al. Racial differences in parathyroid hormone dynamics. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(6): 1642-1647.
8. Cope O. The Study Of Hyperparathyroidism At The Maesachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1966;274:1174.
9. Bilezikian JP, Potts JT, El Hajj Fuleihan G, Kleerkoper M, Neer R, Peacock M, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective fort the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5353-61
10. Proye C, Carnaille B, Quievereux JL, et al. Late outcome of 304 consecutive patients with multiple gland enlargement in primary hyperparathyroidism treated by conservative surgery. *World J Surg* 1998;22:526-529

11. Siperstein A, Berber E, Barbosa GF, et al. Predicting the success of limited exploration for primary hyperparathyroidism using ultrasound, sestamibi and intraoperative parathyroid hormone : analysis of 1158 cases.*Ann Surg* 2008;248(3):420-428
12. Gregory P. Sadler, Orlo H. Clark. Jon A.van Heerden, David R.Farley. Thyroid and Parathyroid. 8th Edition. Principles of Surgery Chapter 36 the Parathyroid glands, 1999, 1694-1710,
13. Michie W, Duncan T, Hodges DW, Bewsher RD, Pegg AS. Mechanism Of Hypocalcemia After Thyrotoxicosis, *The Lancet* 1971, 13: 508-513
14. Halsted WS, Evans HM. The Parathyroid Glandules, Their Blood Supply And Their Preservation In Operation Upon The Thyroid Gland, *Ann. Of Surg.* 1907, 46(4): 489-506.
15. Özarmağan S, Tezelman S. “Paratiroid hastalıkları”, G. Kalaycı, (editör): Genel Cerrahi cilt 1. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2002. sayfa:467-480
16. [http://aracgerrec.com/paratiroid.html#pretthPhoto\[galeri\]/1/](http://aracgerrec.com/paratiroid.html#pretthPhoto[galeri]/1/)
17. Gilmour JR. Gross anatomy of the parathyroid glands. *J Pathol Bacteriol.* 1938; 46: 133-49.
18. Wang CA. The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg.* 1976; 183: 271-5.
19. Alveryd A. Parathyroid glands in thyroid surgery I. Anatomy of parathyroid glands. II.Postoperative hypoparathyroidism-identification and autotransplantation of parathyroid glands. *Acta Chir Scand Suppl.*1968;389:1-120.
20. Korun N, Paratiroid glandın cerrahi hastalıkları:
www.uludagenelcerrahi.com/dersnot/paratiroid_cerrahisi.doc
21. Schwartz's Principles of Surgery, Eight Edition Thyroid, Parathyroid and Adrenal ,2008 s:1484
22. Sadler TW. Endokrin sistem. Basaklar A (Editör). Langman's Medikal Embriyoloji'de. 7.İstanbul: Palme yayıncılık;1995.s.305-9.

23. Herrera MF, Gambao-Dominguez. "A Parathyroid Embryology, Anatomy, And Pathology". In Textbook of Endocrine Surgery. Ed: Clarck OH, Duh Q-Y. 1st ed. W.B Saunders Company, Philadelphia1997, , pp: 277-283,
24. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R. "Surgical Anotomy Of Human Parathyroid Glands". Surgery 1984 95: 14-21,
25. Palestro CJ, Tomas MB, Tronco GG. Radionuclide imaging of the parathyroid glands, Sem Nucl Med 2005; 35: 266-76
26. Vesalius Clinical Folios: Parathyroid Ebryology And Anatomy:7. http://www.vesalius.com/cfoli_frms.asp?VID=221&StartFrame=7&tnVID=381
27. Loftus KA, Anderson S, Mulloy AL, Terris DJ. Value of sestamibi scans in tertiary hyperparathyroidism. Laryngoscope December 2007:117
28. Kebebew E, Quan-Yang D, Clark O. Tertiary hyperparathyroidism: histologic patterns of disease and results of parathyroidectomy. Arch Surg 2004;139:974–7.
29. De Lellis RA. Atlas of Tumor Pathology:Tumors of The Parathyroid Gland. Washington DC: American Registry of Pathology Pres;1993. 3(6). p 95-8.
30. Rosai J. Parathyroid Glands. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Ninth Edition. Mosby Company. China. 2004, 595-608
31. Guyton C, Hall JE. Endokrin sistem. (Çeviri: Çavuşoğlu H.). Tıbbi Fizyoloji'de. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi. 9.baskı; 1996. s.979-92.
32. Sayek İ. Temel Cerrahi. Güneş Kitabevi. 2004, 1631-48.
33. Champe PC, Harvey RA. Parathormon. (Çevri: Tokullugil A.). Biyokimya'da. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1997. s.310.
34. Mihai R, Farndon JR. Parathyroid disease and calcium metabolism. Br J Anaesth. 2000;85:29-43.
35. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. Rev Endocr Metab Disord 2000;1:237-45
36. Overholt SM, Primary Hyperparathyroidism. January 20,1994
37. Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid Imaging: Technique and Role in the Preoperative Evaluation of Primary Hyperparathyroidism, American Roentgen Ray Society AJR 2007;188:1706–15.

38. Lal G, Clark OH. Primary hyperparathyroidism: controversies in surgical management. *Trends in End. Metab* 2003;14(3):417-22.
39. Ruda JM, Hollenbeak C, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132:359–72.
40. Givi B, Shah J.P. Parathyroid carcinoma. *Clinical Oncology* 2010;22:498-507.
41. Johnson SJ. Changing clinicopathological practice in parathyroid disease, *Histopathology.* 010;56(7):835-51.
42. Kearns AE, Thompson GB. Medical and surgical management of hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc.* 2002;77:87-91
43. Bayraktar M,: Aseptomatik hiperparatiroidizmde cerrahi gerekli mi ?: *Yeni Tıp Dergisi* 17, 2000 (1):sayfa 6-7,
44. Tanakol R, Alagöl MF, Yarman S, Tezelman S: 2. Medikal-cerrahi endokrinoloji mezuniyet sonrası eğitim kursu kitapçığı, Abant , 5-7Nisan 2002 sayfa: 47-68,
45. Gregory P. Sadler, Orlo H. Clak, Jon A.van Heerden, David R.Farley. *Tyroid and Parathyroid. 8th Edition. Principles of Surgery Chapter 36 the Parathyroid glands ,1999 ,1694-1710,*
46. Sato H, Abe K, Oshima N, Kawashima A, Moritani M, Mak R, İstihara S, Adachi K,: Primary hyperparathyroidism with duodenal ulcer and H.pylori infection. *İnternal Medicine,* 2002 41 (5): 377-380
47. Huis M, Baliya M, Lonja-Funtak I, Stulhofer M,: Acute pankreatitis in the Zabok General Hospital. *Acta med Croatica* 55,2001 (2):81-5 ,
48. Jansson S., Grimby G., Hange I., Hedman I, Tissel LE,: Muscle structure and function before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *European Journal of Surgery* 157: (13-16) , 1991
49. Joborn C., Joborn H., Rastad J, Akerstrom G, Ljunghall S,: Maximal isokinetic muscle strength in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery. *British Journal of Surgery* 75: 77-80 , 1988
50. Joborn C, Rastad J, Stalberg E, Akerstrom G, Ljunghall S,: Muscle function in patients with primary hyperparathyroidism. *Muscle & Nevre ,* 1989,12:87-94,

51. Colliander B.E., Strigard K., Westbland P, Rolf C, Nordenstrom J,: Muscle strength and endurance after surgery for primary hyperparathyroidism. *European Journal of Surgery* 1998, 164: 489-494, 1998
52. Soren R. Deutch, Martin B. Jensen, Peer M, Hesselov I,: Muscular performance and fatigue in primary hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery* 24: 102-107 , 2000
53. Chan AK, Duh QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH,: Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case – control study. *Ann. Surg.*; 1995, 222 (3): 402-12 , 1995
54. Goyal A, Chumber S, Tandon N, Lal R, Srivastava A, Gupta S,: Neuropsychiatric manifestation in patients of primary hyperparathyroidism and outcome following surgery. *Indian Journal of Medical Sci.* 55 (12): 677-86 2001
55. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT.Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 335-339
56. Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition, D Kasper, E Braunwald, S Hauser, D Longo
57. Usman A, Konan A, Sayek İ, Temel Cerrahi El Kitabı 2009, s 710-716
58. Smith J.R, Oates M.E. Radionuclide imaging of the parathyroid glands: patterns, pearls, and pitfalls. *Radiographics* 2004;24:110-5.
59. Huppert BJ, Reading CC. Parathyroid sonography: imaging and intervention. *J Clin Ultrasound* 2007;35:144–55.
60. Lo CY, Lang BH, Chan WF. A prospective evaluation of preoperative localization by technetium-99m sestamibi scintigraphy and ultrasonography in primary hyperparathyroidism *Am J Surg* 2007 Feb;193(2):155-9.
61. Haber RS, Chun K, Kim CK. Ultrasonography for preoperative localization of enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with 99m technetium sestamibi scintigraphy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57:241–9.
62. Mihai R, Gleeson F, Buley ID, Roskell DE, Sadler GP, Surg G. Negative imaging studies for primary hyperparathyroidism are unavoidable: correlation of sestamibi

and high- resolution ultrasound scanning with histological analysis in 150 patients. *World J Surg* 2006;30:697–704.

63. Mehta NY, Ruda JM, Kapadia S, Boyer PJ, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. Relationship of technetium Tc 99m sestamibi scans to histopathological features of hyperfunctioning parathyroid tissue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:493–8.
64. Pattou F, Torres G, Mondragon-Sanchez A, Huglo D, N’Guyen H, Carnaille B et al. Correlation of parathyroid scanning and anatomy in 261 unselected patients with sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1999;126:1123–31.
65. Freitas JE, Seitz JP, Vickery KR, Salomon CG. Parathyroid scintigraphy and correlative endocrine imaging. In: Henkin RE (Ed.). *Nuclear Medicine*. 2nd editions. Missouri: Mosby- Year Book Inc; 2006. volume-I chp;52-53. p.845-89
66. Meilstrup JW. Ultrasound examination of the parathyroid glands. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004;37(4):763-78.
67. Palmer M, Ademi HO, Bergstorm R. Survival and renal function in untreated hypercalcaemia. Population-based cohort study with 14 years of follow-up. *Lancet* 1 (8524): 59-62,1987
68. Rodriguez JM, Tezelman S, Siperstein AE, Duh QY, Higgins C, Morita E et al. Localization procedures in patients with persistent or recurrent hyperparathyroidism. *Arch Surg*. Aug; 1994;129(8):870-5.
69. Hopkins CR, Reading C.C. Thyroid and parathyroid imaging. *Semin Ultrasound CT MR*.1995 Aug;16(4):279-95.
70. Engin G. Paratiroid görüntüleme yöntemleri *Bilgisayarlı Tomografi Bülteni*, 1999;5(3);154-9.
71. Mariani G, Gulec SA, Rubello D, Boni G, Puccini M, Pelizzo MR et al. Preopr. locazation and radioguided parathyroid surgery, *J Nucl Med* 2003;44:1443–58.
72. Gotway M, Reddy GP, Webb WR, Morita ET, Clark OH, Higgins CB. Head and neck imaging “comparision between mr imaging and tc99m-sestamibi scintigraphy in the evaluation of recurrent or persistent hyperparathyroidism”, *Radiology* 2001;783-90.

73. Ugur O, Bozkurt MF, Rubello D. Nuclear medicine techniques for radio-guided surgery of hyperparathyroidism. *Minerva Endocrinol.* 2008;33(2):95-104.
74. Lee VS, Spritzer CE, Colman RE, Wilkisson RH Jr, Coogan AC, Leight GS Jr. Complementary roles of fast spin-echo MR imaging and double-phase Tc99m-sestamibi scintigraphy for localization of hyperfunctioning parathyroid glands, *AJR*, 1996;167:1555-62.
75. Ishibashi M, Nishida H, Hiromatsu Y, Kojima K, Tabuchi E, Hayabuchi N. Comparison of technetium-99m-MIBI, technetium-99m-tetrofosmin, ultrasound and MRI for localization of abnormal parathyroid glands. *J Nucl Med.* 1998;39:320-4.
76. Purnell DC, Smith LH, Scholz DA, Elveback LR. Primary hyperparathyroidism: a prospective clinical study. *Am J Med.* 50 (5): 670-8, 1971
77. Mettler FA Jr, Guiberteau MJ. *Essentials of Nuclear Medicine Imaging.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2006:96-5.
78. Moore PRB, Lebowitz E, Grene MW, Atkins HL, Ansari AN. Thallium-201 for medical use II: Biologic Behavior. *The Journal of Nuclear Medicine* 1975: 16(2):156-60.
79. Erbil Y, Kapran Y, İşsever H, Barbaros U, Adalet I, Dizdaroğlu F et al. The positive effect of adenoma weight and oxyphil cell content on preoperative localization with 99m Tc-sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism *Am J Surg.* 2008;195(1):34-9.
80. Kebebew E. Parathyroid carcinoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2(4):347-54, 2001
81. Kacker A, Komisar A. Unilateral versus bilateral neck exploration in parathyroid surgery: an assessment of 55 cases. *Ear nose Throat Journal* 80 (8):530-2, 534, 2001
82. Reitz RE, Pollard JJ, Wang CA, Fleischli DJ, Cope O, Murray TM, et al. Localization of parathyroid adenomas by selective venous catheterization and radioimmunoassay. *N Engl J Med* 1969;281:348-51.
83. Uruno T, Kebebew E. How to localize parathyroid tumors in primary hyperparathyroidism? *J Endocrinol Invest* 2006;29:840-7.

84. Nadalini VF, Positano N, Bruttini GP. Multiple sampling for parathyroid hormone by subclavian approach. *Urology* 1979;13:163-5.
85. Witteveen JE, Kievit J, van Erkel AR, Morreau H, Romijn JA, Hamdy NA. The role of selective venous sampling in the management of persistent hyperparathyroidism revisited. *Eur J Endocrinol* 2010;163:945-52.
86. Doppman JL, Hammond WG. The anatomic basis of parathyroid venous sampling. *Radiology* 1970;95:603-10
87. Harman M., Algün H, Ayakta H., Sakarya M.E. Etlik Ö., 2004 paratiroid adenomlarının tanısında çok dedektörlü BT contrast tutulum paterninin tanıya katkısı ,Tanısal ve Girişimsel radyoloji Eylül 10, 204, 9
88. Dijkstra B. , Healy C., Kelly L.M. , Mcdermott E.W., Hill A.D.K. , O'higgins N. (2002) Clinical Review Parathyroid Localisation – Current Practice *J.R. Coll Edinb.*, August 47 , 599-607
89. Talpos GB, Bone GH 3rd, Kleerekoper M, Phillips ER. Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: patient description and effects on the SF-36 Health survey. *Surgery*; 128 (6):1013-20, 2000
90. Blezikian JP, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: diagnosis, evaluation and management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2004; 11: 345-352
91. Sabiston The Biological Basis of Modern Surgical Practice 17th edition , P M Gauger, G M Doherty 2010 ;985-998
92. Lorenz K, Phuong N, Dralle H. Diversification of minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy and minimally invasive open videoscopically magnified parathyroidectomy with local anesthesia. *World Journal of Surgery*, 26 (8): 1066-70, 2002
93. Rubello D, Casara D, Shapiro B. Recent advances in preoperative and intraoperative nuclear medicine procedures in patients with primary hyperparathyroidism. *Panminerva Medica*. 44(2): 99-105,2002
94. Lowney JK, Weber B, Johnson S. Minimal incision parathyroidectomy: cure, cosmesis and cost. *World J Surg* 2000

95. John H. Yim, Gerard M. Doherty. Surgical Endocrinology, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001, Section 12 Operative Strategies in Primary Hyperparathyroidism, 163-172
96. Saxe A, Baier R, Tesluk H. The role of the pathologist in the surgical treatment of hyperparathyroidism. Surg Gynecol Obstet 1985;161:101-105.
97. De Pasquale L, Bianchi P, Borabino M, Bestetti A, Bastagli A. Radio-guided video assisted parathyroidectomy. a preliminary report. Surgery Endoscopy 15 (12): 1456-8, 2001
98. Doherty GM, Doppman JL, Miller DL. Results of a multidisciplinary strategy for management of mediastinal parathyroid adenoma as a cause of persistent primary hyperparathyroidism. Ann Surg 1992;215:101-106
99. Wells S A Jr, Cooper J D. Closed mediastinal exploration in patients with persistent hyperparathyroidism. Ann Surg 1991;214:555-561.
100. Stevens JC. Lateral Approach For Exploration Of The Parathyroid Gland. Surg Gynecol Obstet 1979;148:431.
101. Norman J, Chheda H: Minimally Invasive Parathyroidectomy Facilitated By Intraoperative Nuclear Mapping. Surgery 1997;122:998-1004,
102. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. New England Journal of Medicine 2000 343 1863–1875.
103. Margot A. Reidel, MD,a* Tobias Schilling, MD,b* Stefanie Graf, MD,a Ulf Hinz, MSc,a Peter Nawroth,b Markus W. Buehler,a and Theresia Weber, MD Localization of hyperfunctioning parathyroid glands by selective venous sampling in reoperation for primary or secondary hyperparathyroidism *Heidelberg, Germany* 2006, Dec 140(6):907-13
104. Hajioff D, Iyngkaran T, Panagamuwa C, Hill D, Stearns M 2004 Preoperative localization of parathyroid adenomas: ultrasonography, sestamibi scintigraphy, or both. Clin Otolaryngol 29:549–552.
105. Hopkins CR, Reading C.C. Thyroid and parathyroid imaging. Semin Ultrasound CT MR. 1995 Aug;16(4):279-95.
106. Tiroid ve Paratiroid Cerrahisi Atlası 1. Baskı 2010 s 168

107. Iacobone M, Viel G, Zanella S, Bottussi M, Frego M, Favia G. The usefulness of preoperative ultrasonographic identification of nonrecurrent inferior laryngeal nerve in neck surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2008 ;393(5):633-8. Epub 2008 Jul 5
108. Goodman A, Politz D, Lopez J, Norman J, Intrathyroid Parathyroid Adenoma: Incidence and Location—The Case against Thyroid Lobectomy, *American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery Foundation* 2011 . 144(6) 867–87
109. Stavrakis AI, Ituarte PH, Ko CY, Yeh MW. Surgeon volume as a predictor of outcomes in inpatient and outpatient endocrine surgery. *Surgery*. 2007 Dec;142(6):887-99; discussion 887-99. Epub 2007 Oct 26. PubMed PMID: 18063073.
110. Wakamatsu H, Noguchi S, Yamashite H, Yamashite H, Tamura S, Jinnouchi S, Naganachi S & Futami S. Technetium-99 tetrofosmin for parathyroid scintigraphy: a direct comparison with 99mTc-MIBI, 201TI, MRI and US. *European Journal of Nuclear Medicine* 2001 28 1817–1827
111. Jäntti C, S , Ryhänen E, Heiskanen I, Seppänen M, Arola J, Schildt J, Väisänen M, Nelimarkka L, Lisinen I, Aalto V, Nuutila P, Välimäki M J , Planar Scintigraphy with 123I/99mTc-Sestamibi, 99mTc-Sestamibi SPECT/CT, 11C-Methionine PET/CT, or Selective Venous Sampling Before Reoperation of Primary Hyperparathyroidism? *The J Nucl Med* May 1, 2013 vol. 54 no. 5 739-747
112. Barczynski M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, et al. Utility of intraoperative bilateral internal jugular venous sampling with rapid parathyroid hormone testing in guiding patients with a negative sestamibi scan for minimally invasive parathyroidectomy—a randomized controlled trial. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394: 827–35.
113. Maceri DR, Kokot N, Green K, et al. Split central venous sampling of parathyroid hormone: an adjunct to surgical exploration. *Head Neck* 2011;33:1715–8.