

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRİMER HİPERPARATİROİDİLİ HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK;
ANTROPOMETRİK, LABORATUVAR, RADYOLOJİ VE PATOLOJİ
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. EMİNE ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

KONYA,2022

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PRİMER HİPERPARATİROİDİLİ HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK;
ANTROPOMETRİK, LABORATUVAR, RADYOLOJİ VE PATOLOJİ
SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. EMİNE ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. MUSTAFA KULAKSIZOĞLU

KONYA,2022

TEŞEKKÜR

Tez sürecim boyunca gerek mesleki tecrübesi gerek hayat tecrübesi ve bilgileri ile yol gösteren değerli danışman hocam Prof. Dr. Mustafa Kulaksızoğlu'na,

Asistanlık eğitim sürecimde eğitimime katkıları olan başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nedim Yılmaz Selçuk olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve uzmanlarına,

Asistanlığın zorluğunu destekleri ile güzelleştiren, her zaman yanımda olan asistan arkadaşlarıma,

En kötü zamanlarımda bile beni motive etmeyi başaran, manevi desteklerini sürekli hissettiğim sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. EMİNE ÖZTÜRK

KONYA,2022

ÖZET

Primer Hiperparatiroidili Hastaların, Retrospektif Olarak; Antropometrik, Laboratuvar, Radyoloji ve Patoloji Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Dr. Emine Öztürk, Uzmanlık Tezi, Konya, 2022

Amaç: Primer Hiperparatiroidi (PHPT); paratiroid bezlerinden kontrolsüz parathormon (PTH) salgılanması ve PTH ile uyumsuz kalsiyumun yüksek ya da normal olması ile ortaya çıkan klinik tablodur. Genellikle tedavisiz erken mortalite ile ilişkilidir. İskelet demineralizasyonu ve kırıkları, hiperkalsiüri ve böbrek taşı oluşumu, kardiyovasküler tutulum ve bilişsel işlev bozukluğu nedeniyle önemli mortalite ve morbiditeye neden olur. Uygun hastalarda anormal paratiroid bezlerinin cerrahi olarak çıkarılması genellikle primer hiperparatiroidizmi iyileştiren kesin tedavi yöntemidir. Sintigrafi ameliyat öncesi lokalizasyon için sık kullanılsa da, her zaman paratiroid lezyonunu lokalize edemez. Bu tür hastalarda ultrasonografi (USG) şüpheli lezyonu görselleştirebilir ve paratiroid ince iğne aspirasyon (İİAB) PTH yıkama analizi, paratiroid dokusunu doğrulamak için kullanılabilir. Çalışmamızda; PHPT tanılı, paratiroid İİAB-PTH yıkama analizi yapılan hastaların; retrospektif olarak ve laboratuvar, radyoloji, patoloji sonuçlarını ve paratiroid adenomunun lokalizasyon tespitinde en sık kullanılan USG ve sintigrafi ile paratiroid İİAB-PTH yıkama analizinin karşılaştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji Anabilim Dalı'nda son 8 yıl (01 Nisan 2012– 31 Aralık 2020) içerisinde klinik ve laboratuvar değerlendirme sonrası primer hiperparatiroidisi olduğu düşünülen ve ultrasonografi eşliğinde paratiroid İİAB-PTH yıkama analizi yapılan, 18-80 yaş arası, kronik böbrek yetmezliği olmayan 348 hasta dahil edildi. Hastalara ait arşivdeki kayıtlar ve hastane veri tabanından ulaşılan; biyokimya, radyoloji, sintigrafi, paratiroid İİAB-PTH yıkama değerleri ve patoloji verileri retrospektif olarak incelendi. Elde edilen veriler istatistiksel analizler ile değerlendirildi.

Bulgular: Hastalarımızın yaş ortalaması $58,10 \pm 11,70$ yıl olup, %83'ü kadındı. PHPT tanılı hastalarda %16,40'ında nefrolitiazis görülmüş olup erkek cinsiyette belirgin olarak sık saptandı. Osteoporoz açısından değerlendirilen hastalarda osteoporoz oranı en sık %56,10 ile kortikal kemik olan distal radiusta görüldü. PHPT tanılı hasta grubunda %37,10 ile D vitamin eksikliğinin de sık olduğu görüldü. Hastaların ortalama BKİ $29,36 \pm 5,13$ olup PHPT

hastalarında %42,9’unda obezite görüldü. Ultrasonografi ile en sık adenom yerleşimi %30,50 ile sağ inferiordu ve opere olan hastaların %86,53’ünde paratiroid adenomu saptandı. Hastalarda %64,40 ile ciddi oranda eşlik eden boyun patolojisi (tiroid nodülü, lenfadenopati) mevcuttu. Lezyonun lokalizasyonu için USG %72,50 ve sintigrafi %65 sensivitede iken paratiroid İİAB-PTH yıkama analizi %91,30 duyarlılıkla diğer iki yöntemle üstün bulundu. Eşlik eden nodül varlığı ve 1 cm’den küçük nodüller için lokalizasyon tekniklerinin duyarlılığı karşılaştırıldı, paratiroid İİAB-PTH yıkama analizinin duyarlılığı üstün bulundu.

Sonuç: Primer hiperparatiroidi 3. sıklıkta görülen endokrin patolojidir ve tedavi edilmezse önemli morbidite nedenidir. Tek kesin küratif tedavisi cerrahidir. Cerrahinin başarısı ise doğru lokalizasyon tespitine bağlıdır. Adenom lokalizasyonunda en sık kullanılan görüntüleme yöntemleri USG ve sintigrafi de olsa iki yöntemde de eşlik eden nodül varlığında ve küçük nodül olması durumunda duyarlılığı azalmaktadır. Paratiroid İİAB-PTH yıkama analizi ile şüpheli nodüllerde lezyonun paratiroid kaynaklı olup olmadığı ve lokalizasyonu kolaylıkla tespit edilebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Primer Hiperparatiroidi, hiperkalsemi, PTH-İİAB

ABSTRACT

Retrospective Evaluation of Anthropometric, Laboratory, Radiology and Pathology Results of Patients with Primary Hyperparathyroidism

Dr. Emine Öztürk, Specialty Thesis, Konya, 2022

Objective: Primary hyperparathyroidism; is a clinical condition that occurs with uncontrolled secretion of parathormone from the parathyroid glands and high or normal calcium incompatible with parathormone. It is often associated with early mortality without treatment. Skeletal demineralization and fractures cause significant mortality and morbidity due to hypercalciuria and the formation of kidney stones, cardiovascular involvement and cognitive dysfunction. Surgical removal of abnormal parathyroid glands in eligible patients is usually the definitive treatment method that improves primary hyperparathyroidism. Although scintigraphy is often used for preoperative localization, it can not always localize the parathyroid lesion. In such patients, ultrasonography can visualize the suspected lesion, and parathyroid fine needle aspiration and PTH analysis can be used to confirm the parathyroid tissue. In our study, it was aimed retrospectively to compare the parathyroid FNA-PTH washout analysis with USG and scintigraphy. Laboratory, radiology, pathology results and localization detection of parathyroid adenoma, and parathyroid FNA-PTH washout analysis of patients diagnosed with PHPT.

Materials and Methods: In the study, 348 patients were included that were treated in Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty, Department of Endocrinology. Patients were retrospectively recruited in the last 8 years (between 01 April 2012 to 31 December 2020). Patients aged 18-80 years, without chronic renal failure were selected. The records of the patients in the archive and the pathology data obtained from the hospital database; biochemistry, radiology, scintigraphy, parathyroid FNA-PTH washing values and pathologic data were retrospectively analyzed. The obtained data were evaluated by statistical analyses.

Results: The mean age of our patients was 58.10 ± 11.70 years and 83% of them were female. Nephrolithiasis was observed in 16.40% of patients diagnosed with PHPT, and it was detected more often in the male sex. In patients evaluated for osteoporosis, the most common site of osteoporosis was 56.10% in the distal radius, which is the cortical bone. Vitamin D deficiency was also found to be common in the group of patients diagnosed with

PHPT with 37.10%. The mean BMI of the patients was 29.36 ± 5.13 and obesity was observed in 42.9% of the patients with PHPT. Ultrasonography revealed the most common adenoma location with 30.50% on the right inferior and parathyroid adenoma was detected in 86.53% of the operated patients. There was serious concomitant neck pathology (thyroid nodule, lymphadenopathy) in 64.40% of the patients. While USG was 72.50% sensitive and scintigraphy was 65% sensitive for the localization of the lesion, parathyroid FNA-PTH washing analysis was superior to the other two methods with 91.30% sensitivity. The sensitivity of localization techniques for the presence of accompanying nodules and nodules smaller than 1 cm was compared, and the sensitivity of the parathyroid FNA-PTH washout analysis was found to be superior.

Conclusions: Primary hyperparathyroidism is the third most common endocrine pathology and is an important cause of morbidity if left untreated. The only definitive curative treatment is surgery. The success of the surgery depends on the correct localization of the adenoma. Although the most commonly used imaging methods for adenoma localization are USG and scintigraphy, both methods have a reduced sensitivity in the presence of concomitant nodules and in the case of small nodules. Parathyroid FNA-PTH washout analysis can easily detect whether the lesion is of parathyroid origin and its localization in suspicious nodules.

Key Words: Primary Hyperparathyroidism, hypercalcemia, PTH-FNA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLOLAR.....	ix
ŞEKİLLER.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 TARİHÇESİ.....	3
2.2 ANATOMİ VE EMBRİYOLOJİ	3
2.3.FİZYOLOJİ.....	5
2.4.PARATİROİD BEZİ HASTALIKLARI	7
2.4.1.HİPOPARATİROİDİ	7
2.4.2.SEKONDER HİPERPARATİROİDİ (SHPT).....	7
2.4.3.TERSİYER HİPERPARATİROİDİ.....	8
2.4.4.PRİMER HİPERPARATİROİDİZM	8
2.5.KLİNİK.....	10
2.5.1.Kemik Bulguları.....	10
2.5.2.Renal Bulgular	11
2.5.3.Gastrointestinal Bulgular:.....	11
2.5.4.Kardiovasküler Bulgular:	12
2.5.5.Nörolojik Bulgular:	12
2.6.LABORATUVAR VE RADYOLOJİ BULGULARI	12
2.7.AYIRICI TANI	13
2.8.TEDAVİ.....	14
2.9.TAKİP	16
2.10.LOKALİZASYON TESBİTİ.....	16
2.10.1.Ultrasonografi	17

2.10.2.Sintigrafi	17
2.10.3.Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	18
2.10.4.Manyetik Rezonans (MR)	18
2.10.5.Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT).....	19
2.10.6.Paratiroid İnce İğne Aspirasyon Yıkama PTH Analizi	19
3.GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1.Materyal ve Metod.....	20
3.2 İstatiksel Analiz	22
4.BULGULAR.....	23
5.TARTIŞMA.....	36
6.SONUÇ	44
7.KAYNAKLAR	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

BKİ:	Beden Kitle İndeksi
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
Ca:	Kalsiyum
DEXA:	Dual Enerji X-ray Absorpsiometri
EKG:	Elektrokardiografi
FGF23:	Fibroblast Büyüme Faktörü 2
FHH:	Famlyal Hipokalsiürik Hiperkalsemi
İİAB:	İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
KMY:	Kemik Mineral Yoğunluğu
KBY:	Kronik Böbrek Yetmezliği
MEN:	Multipl Endokrin Neoplazi
MR:	Manyetik Rezonans
P:	Fosfor
PHPT:	Primer Hiperparatiroidi
PTH:	Parathormon
PTHrP:	Parathormon İlişkili Peptid
SHPT:	Sekonder Hiperparatiroidi
SPECT:	Single Photon Emission Computerized Tomography
Tc 99m-MIBI:	Teknesyum-99m Sestamibi Sintigrafisi
USG:	Ultrasonografi

TABLÖLAR

Tablo 1: Sekonder Hiperparatiroidi Nedenleri	7
Tablo 2: Sekonder Hiperparatiroidili Hastalarda Paratiroidektomi Endikasyonları	8
Tablo.3 PHPT Radyoloji Bulguları	12
Tablo 5: Hiperkalsemi Nedenleri	14
Tablo 6: Asemptomatik Primer Hiperparatiroidi’de Cerrahi Endikasyonları	15
Tablo 8: Hastalarda Demografik Özelliklerin, Tedavi ve Eşlik Eden Durumların Dağılımı	24
Tablo 9: Hastalarda Adenom ile İlgili Özelliklerin Dağılımı	25
Tablo 10: Hastalarda Patoloji Sonuçların Dağılımı	25
Tablo 11: Hastalarda Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı	26
Tablo 12: Paratiroid İİAB-PTH Yıkama Sonuçlarının Adenom Boyutu ve Laboratuvar Parametreleri ile İlişkisi	27
Tablo 13: Düzeltilmiş Kalsiyum Sonuçlarının Demografik Özelliklere, Tedavi ve Eşlik Eden Durumlara Göre Dağılımı.....	28
Tablo 14: Düzeltilmiş Kalsiyum Sonuçlarının Adenom Boyutu ve Laboratuvar Parametreleri ile İlişkisi	28
Tablo 15: Adenom Boyutunun Laboratuvar Parametreleri ile İlişkisi.....	29
Tablo 16: Renal Taş Varlığına Göre Cinsiyet, Kalsiyum ve 24 Saatlik İdrar Kalsiyum Değerlerinin Dağılımı	29
Tablo 17: Patoloji Sonucuna Göre Adenom ve Paratiroid İİAB-PTH Yıkama ile İlgili Sonuçların Karşılaştırılması	30
Tablo 18: Patoloji Sonucu Pozitif Olan Hastalarda Paratiroid İİAB-PTH Yıkama ile İlgili Sonuçların Dağılımı	31
Tablo 19: Patoloji Sonucu Pozitif Olan Hastalarda PTH Yıkama/Serum Yıkama Oranına Göre Adenom Boyutu, Adenom Hacmi, Eşlik Eden Kitle Varlığı ve Düzeltilmiş Kalsiyum Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	32
Tablo 20: Patoloji Sonucu Pozitif Olan Hastalarda USG’de Adenom Varlığına Göre Adenom Boyutu ve Eşlik Eden Kitle Varlığının Karşılaştırılması.....	32
Tablo 21: Patoloji Sonucu Pozitif Olan Hastalarda Sintigrafide Adenom Varlığına Göre Adenom Boyutu ve Eşlik Eden Kitle Varlığının Karşılaştırılması.....	33

Tablo 22: PTH Yıkama Sonucu Pozitif Olan Hastalarda Patoloji Sonucuna Göre Post-op PTH ve Post-op Kalsiyum Düzeylerinin Karşılaştırılması	34
Tablo 23: Patoloji Sonucu Pozitif Olan Hastalarda USG, Sintigrafi, PTH Yıkama ve Sintigrafi/PTH Yıkama Pozitifliği Oranları	34
Tablo 24: Patoloji Sonucu Pozitif Olan Hastalarda USG ve Sintigrafi Negatifliğinde PTH Yıkama ile Saptanan Hasta Sayısı	34
Tablo 25: Patoloji Sonucu Pozitif Olan Hastalarda Nodül Çapı<1 cm iken USG, Sintigrafi, PTH Yıkama ve Sintigrafi/PTH Yıkama Pozitifliği Oranları	35
Tablo 26: Opere Edilen Hastalarda Patoloji Sonucuna Göre USG, Sintigrafi ve PTH Yıkama Sonuçlarının Dağılımı	35



ŞEKİLLER

Şekil 1:Paratiroid bezlerinin lokalizasyonu.....	4
Şekil 2:Paratiroid adenom lokalizasyonu	5
Şekil 3: Paratiroid hormon tarafından mineral metabolizma kontrolü	6
Şekil 4: Subperiostal kemik rezorbsiyonu.....	11
Şekil 5: Osteitis fibrosa sistica.....	11



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Primer Hiperparatiroidi (PHPT), paratiroid bezlerin aşırı parathormon (PTH) salgılaması sonucu kalsiyum-fosfat metabolizma bozukluğu ve buna bağlı bulgular ile karakterizedir. %0,1-0,3 oranı ile diyabet ve hipotiroididen sonra 3. sıklıkta görülen endokrin patolojidir. Her yıl yaklaşık 100.000 yeni hasta eklenmektedir[1]. Yaş ile sıklığı artmakla birlikte en sık kadınlarda görülmektedir[2].

Hastalarda uzun süreli serum PTH ve kalsiyum yüksekliğine bağlı olarak böbrek ve kemik tutulumu ve nonspesifik gastrointestinal, nöromusküler belirtiler ile birlikte hipertansiyon, bozulmuş glukoz intoleransı, obezite, dislipidemi ve dolayısıyla artmış kardivasküler mortalite ve morbidite nedenidir[3, 4]. Tipik tutulumu olan osteitis fibrosa sistika, kemik kistleri, brown tümör gibi ağır tutulumları günümüzde tarama tetkiklerinin artması ile azalmıştır. Artık en sık karşımıza asemptomatik klinik ile gelmektedir.

Hastaların %85'inde neden tek bez adenomudur[5]. Paratiroidektomi ise kalsiyum ve parathormonu normal aralığa getiren ve hastalığın kemik ve böbrek komplikasyonlarını düzeltebilen tek kesin çözümdür. Doğru lokalizasyon tespiti ile deneyimli cerrahlarda başarı şansı %95-98 oranındadır [6]. Günümüzde ameliyatlarda bilateral servikal eksplorasyon yerine minimal invaziv cerrahi tercih edilmektedir. Böylece ameliyat süresi ve yara yeri iyileşme süresi kısalmış ve cerrahi komplikasyonlar azalmıştır. Ancak cerrahinin başarısı için preoperatif bezlerin doğru lokalizasyon tespiti önemlidir.

Görüntüleme yöntemleri tanı amaçlı kullanılmaz. Ancak potansiyel cerrahi öncesi paratiroid adenom tespitinde kullanılır. Ultrasonografi (USG) ve Teknesyum-99m sestamibi sintigrafisi(Tc99m-MIBI) paratiroid adenom lokalizasyonunda en sık kullanılan görüntüleme yöntemleridir. USG genelde ucuz, radyasyon teması olmadan ses dalgaları prensibi ile çalışan ve ilk tercih edilen yöntemdir. Aynı zamanda tiroid ve boyunda eşlik eden patolojileri de değerlendirme imkanı vardır. Ancak USG başarısı değerlendiren kişinin tecrübesine bağlıdır. Hastada multinodüler guatr olması ve paratiroid adenom boyutunun küçük olması durumunda başarı oranı düşmektedir. Lenf bezi veya tiroid nodülü varlığında paratiroid bezinden ayrımı güçleşmektedir[7].

Sintigrafide verilen madde erken aşamada hem tiroid hem de paratiroid bezinde tutulmaktadır. Ancak büyümüş ya da hiperfonksiyone paratiroid bezinde daha yoğun ve daha uzun süre kalmaktadır. Tc99m-MIBI'de hastaya ilacı verdikten sonra 15. dakika ve 2. saatte

görüntüler alınır. 15. dakikada iki bezde de tutulum olurken, 2. saatte tiroiddeki tutulum azalır, paratiroidde yoğun tutulum devam eder. Ancak çift bez adenom ve çoklu bez hastalığında sintigrafinin de duyarlılığı düşmektedir[8]. Foliküler ve Hurtle hücreli tiroid neoplazmlarında sestamibi tiroidde uzun süre kalabilir[9]. Yine inflamatuvar tirodit ve lenfadenopati varlığında yanlış pozitiflik olabilir. Adenom boyutu küçüldüğünde ise yanlış negatiflik sıktır[10]. USG'nin aksine sintigrafide eş zamanlı tiroid değerlendirilemez ve düşük de olsa radyasyon teması vardır.

USG ve sintigrafinin birbiri ile uyumsuz olduğu ya da negatif olduğu şüpheli hastalarda; USG eşliğinde görüntülenen şüpheli lezyondan yapılan aspirasyon yıkama da PTH analizi ile şüpheli lezyonun paratiroid kaynaklı olup olmadığı ve lokalizasyon kolaylıkla tespit edilebilir.

Bu çalışmada PHPT tanılı hastaların klinik, laboratuvar radyoloji, patoloji verilerini değerlendirmek ve bu hastalarda primer hiperparatiroidinin birçok etkisini ortadan kaldıran ve tek küratif tedavi olan cerrahi tedavi öncesi; lokalizasyon tekniklerinden bugüne kadar ihmal edilmiş olan paratiroid İİAB-PTH yıkama analizinin sık kullanılan yöntemler ile karşılaştırılması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

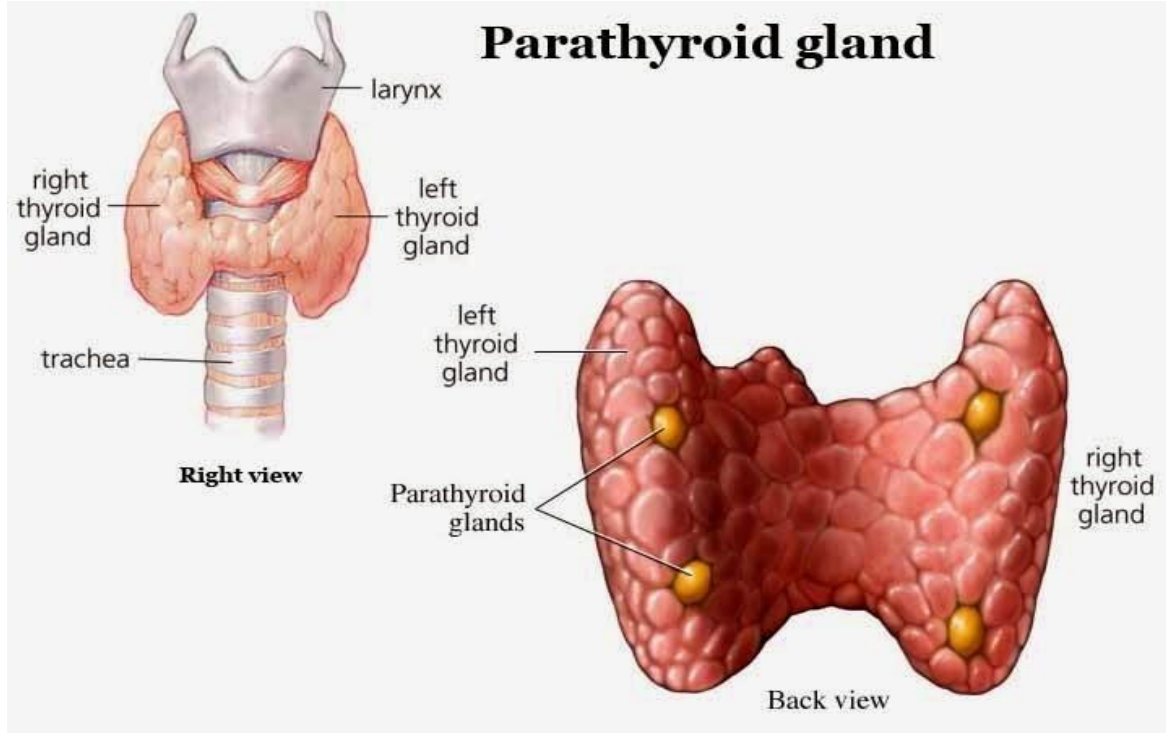
2.1 TARİHÇESİ

İnsanda son keşfedilen organ paratiroid bezleridir. Tarihte ilk kez 1850 yılında, İngiliz anatomi profesörü Sir Richard Owen gergedanda yaptığı otopside tespit etmiştir. Owen gördüğü bu yapıları “tiroide bağlı küçük, sarı glandüler cisimler” olarak tanımlamıştır [11]. 1880 yılında 25 yaşındaki İsveçli tıp öğrencisi Sandström tiroid bezinin embriyolojik kalıntısı olarak değerlendirip “glandulae parathyroidea” olarak isimlendirilmesinde öncü olmuştur. Daha paratiroid bezinin fonksiyonunun bilinmediği bu yıllarda Weiss tetaninin tiroit cerrahisine sekonder geliştiğini öne sürmüştür. 1891 yılında ise Gley paratiroid bezlerinin tiroid bezinden farklı fonksiyonu olduğunu ve tiroidektomi operasyonlarında paratiroid bezi korunduğunda tetaninin önlenebileceğini göstermiştir [11, 12].

2.2 ANATOMİ VE EMBRİYOLOJİ

Paratiroid bezi, yağ içeriğine bağlı olarak rengi açık sarıdan kahverengiye kadar değişen küçük oval, yassı fibröz kapsülle çevrili yapılardır. Ortalama boyutları 5×3×1 mm olup her bir bez yaklaşık 35-40 gr ağırlığındadır. Milimetrik boyutlarda olan bezler büyümediği takdirde sintigrafi ve USG ile görüntülenmesi zordur [13].

Genel popülasyonda tiroid posterioruna yerleşmiş, 2 altta ve 2 üstte olmak üzere 4 adet paratiroid bezi bulunur (şekil 1). Sıklıkla üst bezler alt bezlerden küçüktür. Az da olsa lokalizasyon ve sayı ile ilişkili varyasyonlar bulunabilir. Bu durum embriyolojik gelişim sırasında farklı derecelerde göçe bağlı değişkenlik gösterebilir [14].

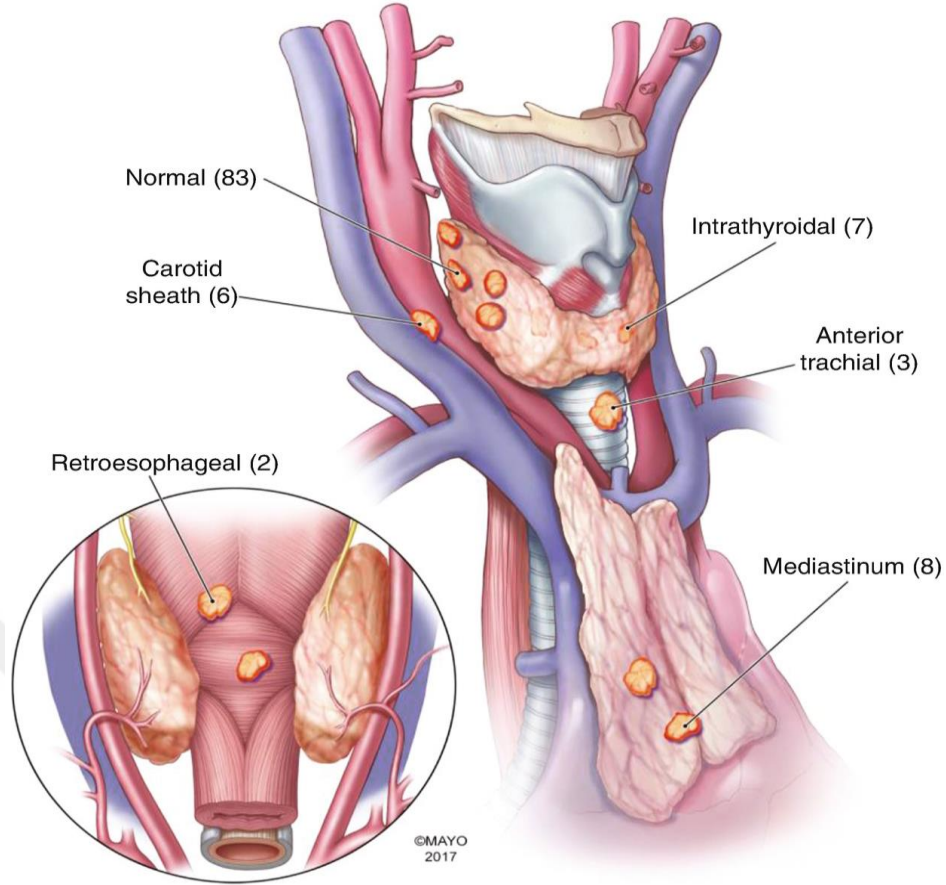


Şekil 1:Paratiroid bezlerinin lokalizasyonu[15].

Superior paratiroid bezler dördüncü brankiyal keseden lateral tiroid ile birlikte gelişmekte, tiroid median lobuna doğru göç etmektedir. Bu nedenle superior paratiroid bezleri genellikle tiroid bezi ile birlikte bulunmaktadır. Ektopik yerleşim nadir rastlanır [16].

İnferior paratiroid bezler üçüncü brankiyal keseden, timüs ile birlikte gelişmekte ve farinks duvarına kadar birlikte göç etmektedir. Farenks duvarında timusdan ayrılıp kaudal ve mediale doğru göç eder. İnferior paratiroidin; timüs ile bağlantısı ve göç yolunun daha uzun olmasından dolayı, ektopik yerleşimi daha sıktır [17, 18].

Beklenmedik yerlerde lokalize paratiroid bezleri PHPT'nin cerrahi tedavisinde bezlerin tespitini zorlaştırmaktadır. En sık anatomik varyasyonlar; tiroide gömülü, boyun ve üst mediastende ve ek fazladan bez olmasıdır. Ektopik paratiroid bezleri, hyoid kemikten alt mediastene kadar geniş bir alanda bulunabilir [19, 20].



Şekil 2:Paratiroid adenom lokalizasyonu[21].

2.3.FİZYOLOJİ

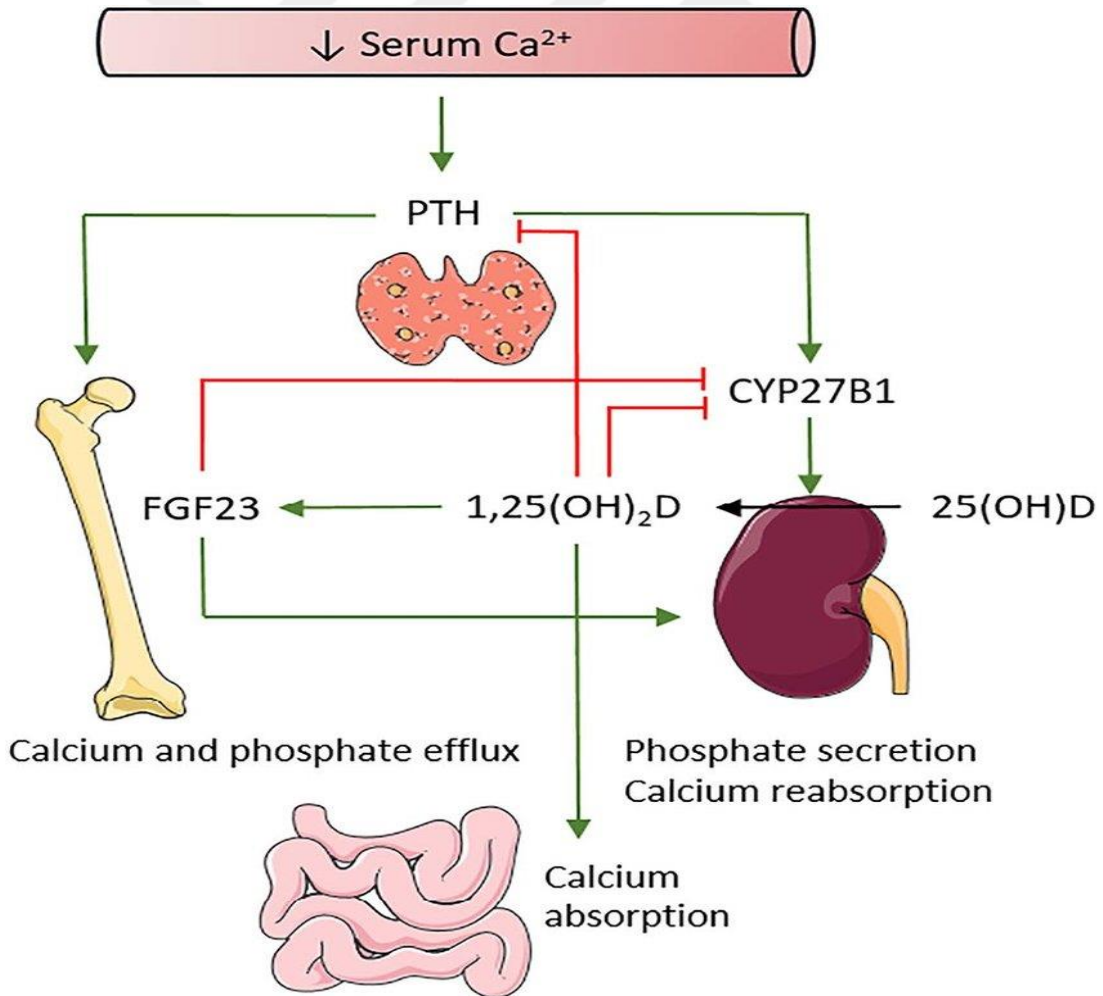
Paratiroid bezinin temel görevi PTH salgılamak ve iyonize kalsiyum seviyesini düzenlemektir. Kalsiyumun ekstraselüler konsantrasyonu hayati öneme sahiptir. Kalsiyum kalp kası, iskelet kası, düz kas, sinir iletimi ve koagülasyon sistemi gibi kritik fonksiyonları vardır. 8.5-11,5 mg/dl olan total kalsiyum değeri hassas bir şekilde korunmaktadır. Kanda biyokimyasal yöntemlerle tespit bile edilemeyen iyonize kalsiyum konsantrasyon azalması anında PTH salgılanması uyarır yada tam tersi iyonize kalsiyum konsantrasyonunun artması PTH salgılanmasını baskılar. PTH kalsiyum arasındaki bu ters sigmoidal ilişki kalsiyum algılayan reseptör tarafından düzenlenir [22]. PTH salınımının diğer ana düzenleyicisi ve PTH konsantrasyonu ile ters ilişkili olan 1-25 dihidroksi vitamin D konsantrasyonudur [23]. Fosfat konsantrasyonu ise kalsiyum üzerinden dolaylı etki ile PTH salgılanmasını etkiler. Ayrıca FGF23 (Fibroblast Büyüme Faktörü 23) PTH üzerine baskılayıcı etkisi gösterilmiştir.

FGF23; fosfat atılımını artırmak ve vitamin D sentezini baskılamak için; kemikten üretilen, böbrek üzerinden etki eden, fosfatürik bir hormondur. Yapılan çalışmalarda paratiroid üzerinden PTH salınımını doğrudan azalttığı gösterilmiştir [24].

PTH kemikte osteoblast, osteosit ve osteoklast üzerinden etki eder. Kemğin osteoklastik rezorpsiyonu ile açığa çıkan kalsiyum ve fosfat plazmaya geçer [25].

Böbrekte; kalsiyum konsantrasyonunu artırmak için; kalsiyum emilimini artırıp fosfat atılımını artırmayı hedefler. Ancak bu fizyolojiye göre bu hastalarda hiperkalsiüri olmamalıdır. Ancak bu durum böbreğin koruma kapasitesini aşan filtrelenmiş kalsiyum yükünden kaynaklanır [26].

PTH böbrekte 1- α hidroksilaz aktivasyonu ile aktif D vitamin formu olan 1-25 dihidroksikolekalsiferole dönüşümünü sağlar. Aktif formu ise bağırsaklardan kalsiyum emilimini sağlar böylece PTH bağırsak üzerine indirekt etki etmiş olur [27].



Şekil 3: Paratiroid hormon tarafından mineral metabolizma kontrolü[28].

2.4.PARATİROİD BEZİ HASTALIKLARI

2.4.1.HİPOPARATİROİDİ

Hiperparatiroidizme göre nadir görülür. Başlıca nedenleri; cerrahi, otoimmün hipoparatiroidi, konjenital yokluk (di George Sendromu), radyasyona bağlı yıkım, uzun süre hipomagnezemide ve primer hiperparatiroidili annelerin bebeklerinde neonatal saptanabilir [29].

2.4.2.SEKONDER HİPERPARATİROİDİ (SHPT)

Kalsiyum düşüklüğüne neden olan patolojilere sekonder olarak, paratiroid bezlerinin kronik uyarılması sonucu kompansatuar hiperplaziye uğraması ve fazla hormon salgılaması ile karakterize klinik tablodur. En sık nedeni kronik böbrek yetmezliğidir (KBY) (tablo1). Sekonder nedenlerin tedavisi ile kontrol altına alınabilir. Medikal tedaviye rağmen ilerleyici SHPT söz konusu ise paratiroidektomi düşünülmelidir (tablo2)[30].

Tablo 1: Sekonder Hiperparatiroidi

Nedenleri

Kronik Böbrek yetmezliği(en sık)	Hipokalsemi, Bozulmuş kalsitriol üretimi, Hiperfosfatemide,
Vitamin D Eksikliği	
Malabsorbsiyon	Çölyak hastalığı, Pankreas hastalığı,
İdiopatik Hiperkalsiüri	
Metabolik Kemik hastalıkları	Osteomalazi, Osteoporoz, Rikets
Lityum ve tiazid diüretikleri	
Bifosfanat ve Denosumab tedavisi	

Tablo 2: Sekonder Hiperparatiroidili Hastalarda Paratiroidektomi Endikasyonları

- 6 aydan uzun süren tedaviye rağmen PTH>500-800 pg/ml olması ile birlikte;
 - Tedaviye dirençli kalsiyum (Ca) yüksekliği (>10-10,2 mg/dl)
 - Tedaviye dirençli fosfor (P) yüksekliği (>6-6,5 mg/dl) ($Ca \times P > 70$)
- Paratiroid bez volümü>500 cm³ veya çapı>1 cm
- Semptomatik SHPT'li hastalar
 - Patolojik kemik kırığı
 - Ciddi osteitis fibrosa sistika
 - Kemik mineral dansitesinde progresif düşme
 - Ektopik yumuşak doku kalsifikasyonu
 - Ciddi vasküler kalsifikasyon
 - Mental durum değişikliği
 - Kaşıntı
 - Kalşifleksi
 - Eritropoetine dirençli anemi
 - Diyastolik kardiyomiyopati

2.4.3.TERSİYER HİPERPARATİROİDİ

Sekonder hiperparatiroidinin komplikasyonudur. Uzun süredir hiperplazik olan bezlerin otonomi kazanarak, uyarı olmaksızın PTH salgılamaya devam etmesidir. Bu hastalarda PTH belirgin yüksektir (>1000 pg/ml) [31].

2.4.4.PRİMER HİPERPARATİROİDİZM

Paratiroid bezlerinden bir veya daha fazlasının aşırı çalışması sonucu kalsiyum yüksekliği ve PTH'nin uyumsuz olarak normal veya yüksek olması ile karakterize durumdur. Yaş ile sıklığı artmaktadır. En sık 50-60 yaş aralığında görülüp, kadınlarda 3-4 kat daha fazladır [32].

PHPT en yaygın nedeni (%80) paratiroid adenomudur ve genellikle tek bez adenomu olarak karşımıza çıkar. %15-20 Paratiroid hiperplazisi ve %1 oranında paratiroid kanseri görülür. Nadir de olsa malign hastalıklarda (akciğer, meme, renal hücreli karsinom) PHT benzeri polipeptid (PTHrP) salgılamasına bağlı benzer klinik ile karşımıza çıkabilir [33].

PHPT hastaların çoğunda sporadiktir. PHPT gelişimi için öngörülen risk faktörleri; radyasyon, tiyazid diüretikler ve lityum yer alır [34, 35]. Nadiren ailesel geçiş görülmektedir. MEN TİP1 (Multipl Endokrin Neoplazi) (Paratiroid hiperplazisi, Pankreas tümörü, Hipofiz adenom), MEN TİP-2A (Paratiroid hiperplazisi, feokromositoma, medüller tiroid kanseri) en sık kalıtsal formlarıdır [36].

PHPT tanılı hastalarda yaklaşık %1-18 oranında MEN-1 görülmektedir. Ancak daha erken yaşlarda görülmesi, erkeklerde daha sık olması, multiglandüler tutulum olması ve cerrahi sonrası nüksün sık olması MEN-1 i düşündüren bulgulardır [37]

PHPT'nin klinik yansıması biyokimyasal tarama testlerinde kalsiyum bakılmasının artması ile oldukça değişmiştir ve bu durum yeni tanımları doğurmuştur.

-2.4.4.1.Asemtomatik Primer Hiperparatiroidizm

Yaygın taramalar PHPT'nin insidansında 4-5 kat artışa neden oldu ancak bu durum en sık klinik prezentasyonun semptomatik hastalıktan asemtomatik hastalığa dönmesine de neden oldu[5]. Asemtomatik PHPT; laboratuvar testleri ile tanınan ancak hastalığın hedef organ tutulumuna bağlı semptomları olmayan hasta grubunu kapsamaktadır. PHPT'de asemtomatik hasta oranı 1960'larda %18 iken günümüzde %80 üzerine çıkmıştır [5, 38].

-2.4.4.2.Semptomatik Primer Hiperparatiroidizm

PTH ve kalsiyum yüksekliği olan ve PHPT'ye ait hedef organ tutulumu ve semptomları olan hasta grubunu karşılar. PHPT'nin potansiyel komplikasyonlarının en sık tutulumu; böbrek ve iskelet sistemidir. Biyokimyasal taramanın sık olmadığı Çin, Hindistan gibi ülkelerde hala hedef organ tutulumu kliniğe hakimdir [39].

-2.4.4.3.Normokalsemik Primer Hiperparatiroidizm

Laboratuvar tahlillerinin artması sonucu, hastalığın prezentasyonunun değişmesi ile birlikte PTH yüksek olan ancak kalsiyum düzeyleri normal aralıkta olan hastalar raporlandı. PTH yüksekliğinin sekonder nedenleri; kronik böbrek yetmezliği, D vitamin eksikliği, emilim bozukluğu, metabolik kemik hastalıkları, idiyopatik hiperkalsiüri, lityum ve tiyazid diüretikleri de PTH salınımını indükleyebileceğinden dışlanması gerekir. Ayrıca osteoporoz için bifosfanat veya denosumab tedavisi alan kişilerde de PTH yüksekliği olabilir. Sekonder nedenler ekarte edildikten sonra normokalsemik PHPT tanısı konulabilir [40, 41].

2.5.KLİNİK

PHPT'nin yaygın kemik ağrısı, iskelet deformitesi, böbrek taşı ve psikiyatrik yakınmalar ile gelen klinik yansıması günümüzde çok nadir görülmektedir. Hastalar rutin tetkiklerde kalsiyum yüksekliği saptanması ile tanı almaktadır ve hastaların çoğu asemptomatiktir. Ancak asemptomatik hastalar ayrıntılı sorgulandığında; halsizlik, kas iskelet ağrısı, depresyon, kabızlık gibi nonspesifik semptomlar ile karşılaşılabilir. Semptomatik hastalarda ise hiperparatiroidizmin hedef organı olan böbrek (nefrolitiazis) ve kemik (osteitis fibrosa cystica, patolojik kırık) tutulumuna ve hiperkalsemiye (poliüri, polidipsi, konstipasyon, bulantı) bağlı bulgular görülür [42, 43].

2.5.1.Kemik Bulguları

Osteitis fibrosa sistica; ileri PHPT'nin patognomik iskelet tutulumudur. Tipik radyolojik tutulumu; kafatasında tuz biber görünümü, distal falankslarda subperiostal rezorbsiyon, kemik kistleri ve brown tümördür. Bu radyolojik özelliklerin klinik yansıması yaygın kemik ağrısı, iskelet deformiteleri ve patolojik kırıkları içerir. Kemiğin uzun süre yüksek PTH'ya maruz kalması ile oluşur. Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde hala bildirilmektedir. Asemptomatik PHPT'de ise iskelet tutulumu yalnızca kemik mineral yoğunluğu (KMY) ile görülür [44].

PHPT'de görülen yaygın kemik demineralizasyonu ile postmenopozal osteoporoz karışabilir. Levine ve arkadaşları yaptığı çalışmada; PHPT'de kortikal kemik, postmenopozal osteoporozda ise trabeküler kemik tutulumunun öncelikli olduğunu göstermiştir [45]. PHPT'de daha çok kortikal kemik tutulumu olsada son yapılan çalışmalar hem kortikal hem trabeküler kemiğin etkilendiğini göstermiştir. KMY'de kortikal kemik olan distal Radius ve trabeküler kemik olan vertebral alan değerlendirilmelidir [46]. Vertebra kırığı şüphesi olan hastalarda radyolojik olarak değerlendirilebilir. Paratroidektomi ile KMY'de belirgin düzelme görülmüştür [43, 47].



Şekil 4: Subperiosteal kemik rezorbsiyonu[48].



Şekil 5: Osteitis fibrosa sistica[49].

2.5.2.Renal Bulgular

Günümüzde sıklığı azalmış olsa da PHPT'nin en sık organ tutulumu böbreklerdir. Böbreğe gelen kalsiyum ve fosfat miktarındaki artış böbrekte taş oluşumunu artırır. Nefrolitiazis (böbrek taşı) %20-30 nefrokalsinozis (renal parenkimde kalsiyum çökmesi) %5-10 oranında görülür. Nefrokalsinozis sık görülmesine de irreversible böbrek yetmezliğine neden olabilir. Ayrıca hiperkalsemiye bağlı idrarın konsantre edilememesi sonucu poliüri, polidipsi, noktüri görülebilir [50, 51].

Semptomatik böbrek taşı sıklığı 50 yıl önce %60 iken günümüzde güncel tahminlere göre %20'ye kadar düşmüştür. Buna karşın asemptomatik hastalarda görüntülemelerde hatırı sayılır oranda nefrolitizis ve nefrokalsinozis saptanmış bu da hasta asemptomatik bile olsa hedef organ tutulumu açısından taranmasının önemini ortaya koymuştur [52].

2.5.3.Gastrointestinal Bulgular: Başlıca semptomlar; karın ağrısı, konstipasyon, iştahsızlık, bulantı, kusma. Peptik ülser, akut pankreatit kliniği ile de karşımıza çıkabilir.

PHPT’de peptik ülser sıklığı normal popülasyonla benzer bulunmuş, daha çok MEN 1, MEN 4 sendromu olanlarda tespit edilmiştir. Benzer şekilde akut pankreatit hiperkalsemiden bağımsız tutulduğunda PHPT ile bağlantısı kurulamamıştır [43, 53, 54].

2.5.4.Kardiovasküler Bulgular: Hastalarda hipertansiyon, erken ateroskleroz, sol ventrikül hipertrofisi, kapak kalsifikasyonu ve aritmiler (EKG’de QT kısalması) bildirilmiştir[55].

2.5.5.Nörolojik Bulgular: Psikoz, depresyon, deliryum, halsizlik, yorgunluk, proksimal kas güçsüzlüğü [43].

2.6.LABORATUVAR VE RADYOLOJİ BULGULARI

Tablo.3 PHPT Radyoloji Bulguları [56].

- Direkt grafide kraniyel görüntülemelerde demineralizasyona bağlı tuz-biber görünümü
- Distal falanksalarda subperiostal rezorbsiyon
- Uzun kemiklerde kemik kisti (Brown tümör)
- Renal görüntülemelerde nefrolitiazis veya nefrokalsinozis
- Dişlerde lamina dura kaybı
- Dual Enerji X-ray Absorpsiometri (DEXA) da kemik dansitesinde azalma

Tablo 4: PHPT’de Tipik Laboratuvar Bulguları ve Ayırıcı Tanı

	PTH	Serum Kalsiyum	İdrar Kalsiyumu (mg/24saat)	25-OH D vitamin
PHPT	Yüksek/norm al	Yüksek	Yüksek/Normal	Normal/Düşük
Normokalsemik PHPT	Yüksek	Normal	Normal	Normal
D vitamin Eksikliği olan PHPT	Yüksek	Normal/Yüksek	Normal/Düşük (<200)	Düşük (20 ng/ml)
SHPT	Yüksek	Normal/Düşük	Düşük	D vit eksikliğine bağlı ise düşük (20 ng/ml)
Malignite	Düşük (20pg/ml)	Yüksek	Genellikle Yüksek	Normal/Düşük/Yüksek
Familiyal Hipokalsiürik Hiperkalsemi	Normal/Hafif Yüksek	Yüksek	Genellikle Düşük (<100)	Normal

2.7.AYIRICI TANI

PHPT semptomatik şiddetli hiperkalsemiden; normokalsemik, asemptomatik PHPT'ye kadar atipik klinikler ile karşımıza çıkabilir. PHPT'nin atipik formlarını malignite, ailesel hipokalsiürik hiperkalemi (FHH), ilaçlar, sekonder hiperparatiroidi gibi nedenlerden ayırmak önemlidir. PHPT en sık asemptomatik hiperkalsemi ile karşımıza çıktığından ayırıcı tanıda hiperkalsemi yapan nedenlerin bilinmesi önemlidir (Tablo 5) [57].

PHPT ve FHH'de kalsiyum ve PTH yüksek olurken diğer hiperkalsemi nedenlerinde genellikle PTH baskılı olur. Malignite ve PHPT hiperkalseminin en sık nedenleridir. Maligniteye bağlı hiperkalsemide kalsiyum seviyesi, PHPT'ye göre belirgin yüksektir ve malignitede PTH seviyesi genellikle baskılı olur [58].

Tiazid diüretikleri idrar ile kalsiyum atılımını azaltır ve hafif hiperkalsemiye neden olur. Tiazid kullanan hastada hiperkalsemi saptanması halinde ilaç kesilmeli ve 3 ay sonra kalsiyum ve PTH seviyesi ölçülmelidir [59].

Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi(FHH) kalsiyum-kreatinin klirensinin düşük (<0.01) olduğu, kalsiyum algılayıcı reseptör gende otozomal dominant mutasyon ile karakterize bir hastalıktır. Genetik mutasyona sahip bireyler 30 yaşından önce hiperkalsemik hale gelir. Ancak hastarda genellikle hiperkalsemi semptom ve bulguları yoktur. Hastalarda PTH seviyesi normal olsa da %15-20 hasta hafif yüksek PTH ile karşımıza çıkabilir. Asemptomatik PHPT'li hastalardan ayrımı önemlidir. Çünkü FHH paratiroidektomi gerektirmeyen benign kalıtsal bir hastalıktır. Hiperkalsemik, düşük kalsiyum-kreatinin klirensi olan, ailede hiperkalsemi veya başarısız paratiroid cerrahi geçmişi olan genç bireylerde akla gelmelidir [60, 61].

Tablo 5: Hiperkalsemi Nedenleri

Paratiroid aracılı	• PHPT • SHPT • Tersiyer hiperparatrofizizm • MEN sendromları
Paratiroid aracılı olmayan (PTHrP ilişkili)	• Hematolojik maligniteler (multipl myelom, lenfoma, lösemi) • Kemik metastazı olan solid tümörler(meme karsinomu)
Vitamin D aracılı	• D vitamin intoksikasyonu • Granüloamatöz hastalıklar • Sarkoidoz
İlaçlar	• Tiyazidler • Lityum • Teriparatid • Aşırı A vitamini
Diğer Endokrin Nedenler	• Hipertiroidi • Akromegali • Adrenal yetmezlik • Feokromasitoma
Konjenital nedenler	• Ailevi hipokalsiürik hiperkalsemi • Konjenital laktaz eksikliği
Diğer	• İmmobilizasyon • Süt alkali sendromu • Parenteral beslenme

2.8.TEDAVİ

Semptomatik PHPT olan hastalarda kontrendike bir durum olmadıkça önerilen tedavi yaklaşımı cerrahidir. Yapılan çalışmalarda ameliyat sonrası hastalarda biyokimya, böbrek taşı, kemik mineral yoğunluğu ve kırık riskinde iyileşme gözlemlenmiştir. Tartışmalı olan asemptomatik PHPT'si olan hastaların tedavisinde cerrahinin rolüdür. Asemptomatik olan hastalarda semptom olmasa da bazı hedef organ(iskelet-böbrek) tutulumu olabilir. Bu yüzden hastalar hedef organ tutulumu açısından kapsamlı değerlendirilmelidir ve tablo 6 da belirtilen kriterlerden biri bile olması halinde paratiroidektomi önerilir [62, 63].

Tablo 6: Aseptomatik Primer Hiperparatiroidi’de Cerrahi Endikasyonları

• Kalsiyum konsantrasyonu üst limitin 1 mg/dl üstünde olması
• Kemik dansitometrisinde herhangi bir alanda T skoru <-2.5 olması
• Görüntüleme yöntemleri ile kanıtlanmış vertebra kırığı varlığı
• Kreatinin klerensinin <60 ml/dk olması
• 24 Saatlik idrar kalsiyum düzeyi >400mg/gün olması (artmış renal taş riski)
• Görüntüleme yöntemleri ile kanıtlanmış nefrolitiazis veya nefrokalsinoz varlığı
• 50 yaşından küçük olması

2.8.1.MEDİKAL TEDAVİ

Cerrahi planı olmayan hastaların takibinde beslenme önemlidir. Sanılanın aksine bu hastalarda kalsiyum alımının kısıtlanmasına gerek yoktur. Tersine kalsiyum alımı kısıtlandığı takdirde ilave PTH salınımını uyaracaktır. Diğer önemli konu D vitamini alımıdır. D vitamini düşük olan hastalar aktif hastalık için risk altındadır. Düşük D vitamini diyetde kalsiyum emiliminin azalmasına ve PTH salgılanmasında artışa neden olur. Bu hastalarda önerilen plazma 25 hidroksivitamin D konsantrasyonu 50 nmol/l (20 ng/ml) den yüksek olmalıdır [64, 65].

Hastaların takipte uzun süreli immobilize olmamaları ve oral hidrasyonu önemlidir. Lityum ve tiyazid diüretiklerden uzak durulmalıdır. Farmakolojik tedavide spesifik ajan olmamakla; oral bifosfanat, kalsimimetikler ve östrojen tedavileri uygun hastalarda kullanılabilir[66].

Östrojen PHPT de ilk kullanılan ajanlardan biridir. Yüksek dozlarda kalsiyum düzeyinde düşmeye nedeni olur.

Sinakalset; kalsiyum algılayıcı reseptör bölgelerine bağlanır ve PHT sentez ve salgılanmasını azaltır. Sinakalset PHPT ve paratiroid kanserinde kullanımı onaylanmıştır. Yapılan çalışmalar sinakalsetin kalsiyum konsantrasyonunu normalleştirdiği PTH’da düşmeye neden olduğunu gösterilmiştir [67]. Ancak sinakalsetin kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi gösterilememiştir. Sinakalsetin aksine bifosfanat (aledronat), hem kadınlarda

hem erkeklerde kalsiyum konsantrasyonuna etkisi olmazken kemik mineral yoğunluğu özellikle lomber vertebrada iyileşme sağlamaktadır. Sinakalset ve aledronat kombinasyonu ile yapılan çalışmalarda kemik yoğunluğunda artış ve serum kalsiyum konsantrasyonunda azalma gösterilmiştir [68, 69].

2.9.TAKİP

Cerrahi olmayan hastalarda takip sırasında, cerrahi için gerekli kriterlerden birini bile karşılasa kontrendike bir durum olmadıkça ameliyat önerilmelidir [62].

Rubin ve arkadaşları yaptığı çalışmada asemptomatik PHPT'li hastaların takipte ilk 10 yılda %25, ilk 15 yılda %37'sinde hastalığın semptomatik PHPT'ye döndüğünü kalan kısmın stabil gittiğini göstermiştir. Bu çalışma asemptomatik hastalarda düzenli takibin önemini göstermiştir [70].

Tablo 7: Asemptomatik Primer Hiperparatiroidi'de Takip

Serum Kalsiyum	Yılda 1 kez
Serum kreatinin	Yılda 1 kez
Üriner kalsiyum-kreatinin klirensi	Rutin takip önerilmez(klinik şüphe varsa)
Abdominal USG ve radyolojik görüntüleme	Rutin takip önerilmez(klinik şüphe varsa)

2.10.LOKALİZASYON TESBİTİ

Görüntüleme PHPT'nin tanısı için değil; klinik, biyokimyasal olarak ispatlanmış PHPT'de cerrahi öncesi adenomun lokalizasyon tespiti için kullanılmalıdır. Görüntülemenin tanıda, ekartasyonda, cerrahi endikasyon koymada, takipte yeri yoktur. Cerrahi endikasyonu olmayan hastalarda görüntülemenin yeri yoktur. Ancak; PHPT'nin en sık nedeni adenom ve kesin tedavisi cerrahidir. Komplikasyonu daha az olması nedeni ile günümüzde tercih edilen cerrahi yöntemi minimal invaziv cerrahidir ve işlemin başarısı için lokalizasyon tespiti önemlidir. Doğru lokalizasyon tespiti; cerrahi diseksiyon boyutunu en aza indirmeye, ameliyat süresinde kısaltmaya, cerrahi komplikasyonlarda azalmaya yardımcı olur[71].

2.10.1.Ultrasonografi

Görüntüleme yöntemleri arasında en sık kullanılan, maliyeti en düşük yöntemdir. Ancak bakan kişinin tecrübesine bağlıdır ve retromanubrial ve mediastinal alanları değerlendirmede, obez kişilerde ve adenom boyutu küçükse (<1 cm) yetersiz kalabilir. Normal boyuttaki paratiroid bezleri küçük olması nedeni ile ultrasonografide görüntülenemez. Paratiroid adenom veya hiperplazileri; tiroid dokusuna göre kompakt hücresel özellikleri nedeni ile nispeten hipoekojenik görünür. Paratiroid adenomları genellikle iyi sınırlı oval şekilde ve tiroid dokusuna göre hipoekojenik ve doppler görüntülemeye periferik vaskülariteye sahiptir. Doppler görüntüleme tiroid ve lenf bezinden ayrımı sağlar. Artmış periferik vaskülarite ve asimetric kan akışı ile tiroidden; ekstratiroidal besleyici arterin görülmesi ile hiler kan akımı olan lenf bezinden ayrımı sağlanır. USG'nin paratiroid bezini saptama duyarlılığı %70-80 arasında değişmektedir. Adenom boyutu küçükse, ekstratiroidal yerleşimde, obez hastada ya da multinodüler guatr durumunda yanlış negatiflik, eşlik eden tiroid nodülü, servikal lenf nodu olması durumunda ise yanlış pozitiflik görülebilir [72, 73].

2.10.2.Sintigrafi

Daha önceden miyokard perfüzyonunu değerlendirmek için kullanılan Tc-99m MIBI, günümüzde paratiroid patolojilerini tespit için kullanılan standart farmasötik haline gelmiştir. Paratiroid patolojisini tespit; iki farklı farmasötik tek görüntüleme (Tc-99m MIBI ve çıkarma ajanı perteknetat veya I-123) ya da tek farmasötik (Tc-99m MIBI) dual görüntüleme alınır.

-dual faz görüntüleme (Tc-99m MIBI)

99mTc sestamibi tiroid ve paratiroid dokusundaki mitokondrilerce tutulur. Ancak paratiroid dokusundaki mitokondriden zengin oksifil hücrelerde tiroid dokusuna göre daha uzun tutulur. 99mTc-sestamibi enjeksiyonundan kısa süre sonra ve tekrar 2 saat sonra görüntüler alınır. İlk çekimde patolojik paratiroid bezi ve tiroide tutulum olurken, geç çekimde paratiroidde yavaş washouta (boşalmaya) bağlı tutulum devam ederken tiroide tutulum olmaz. Ancak %15-40 oranında paratiroid adenomda hızlı boşalma olabilir ve bu durum tespiti zorlaştırır[32].

99mTc sestamibi taraması adenomu olan hastaların yaklaşık %12-25 inde negatif geldiğinden, negatifliği PHPT tanısını ekarte ettirmez. Çoklu adenom ve eşlik eden tiroid hastalığı varlığında da yanıltıcı olabilir[74].

Paratiroid hücrelerinin izotop tutumunu engelleyen kalsiyum kanal blokerleri yanlış negatif sonuca neden olabilir. Aynı zamanda en önemli dezavantajı adenom boyutundan etkilenir ve 600-800 mg'dan küçük bezlerde yanlış negatiflik artar [10].

-dual izotop görüntüleme (Tc-99m MIBI ve çıkarma ajanı perteknetat veya I-123)

Bu yöntemde hastaya Tc-99m perteknetat verildikten 15 dk sonrası ve Tc-99-MIBI sonrası görüntü alınır. Tiroid dokusunda yüksek düzeyde perteknetat tutulumu tiroidin seçici görüntülenmesini sağlar.

Benzer çıkarma yöntemi Tc-99m MIBI ve I-123 ile de yapılabilir ancak I-123 ile işlem daha uzun sürmekte ve pahalı olması nedeni ile çok tercih edilmemektedir.

2.10.3.Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Anormal yerleşimli adenom tespitinde; paratiroid adenomun hızlı kontrast tutulumu ve washoutundan yararlanarak lokalizasyon tespitinde kullanılır. Dezavantajı; yüksek radyasyon, kontrast maruziyeti ve maliyetidir. Radyasyona bağlı tiroid kanser riskinden dolayı genç hastalarda kullanımda daha seçici olunmalıdır. Çoğu protokolde kontrastlı çekimden sonra kontrastsız görüntüler alınır[75].

2.10.4.Manyetik Rezonans (MR)

Anormal paratiroid bezlerinin saptanması için kullanılan diğer yöntemde MR'dır. Paratiroid adenomları çevre yapılara göre izointenstir. T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintenstir. Servikal lenf düğümü de benzer görünümde olması nedeni ile MR doğruluğunu sınırlar. Hiperfonksiyone paratiroid bezi T1 ağırlıklı görüntülerde yoğun kontrast tutulumu gösterir. Radyasyon maruziyeti olmaması nedeni ile BT'ye tercih edilmektedir. Ancak maliyetinin yüksek olması ve kapalı alan fobisi olan hastalarda kısıtlılığı dezavantajıdır. MR'ın anormal paratiroid bezini tespit etmede duyarlılığı %43-71 olarak bildirilmiştir [76].

Tiroid hastalığı varlığı veya eşlik eden servikal lenf nodu olması durumunda yanlış pozitiflik olabilir. MR hiperplastik bezlerin tespitinde, paratiroid adenoma kıyasla duyarlılığı ve özgüllüğü düşük bulunmuştur [77].

2.10.5.Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)

SPECT görüntülemesinde hastanın etrafında 360 derece dönen 15-30 saniyede 1 görüntü olan kamera kayıtlarının bilgisayar ortamında 3 boyutlu tomografik görünüme çevrilmesidir. Ektopik yerleşimli adenomu saptamada tercih edilir[78].

2.10.6.Paratiroid İnce İğne Aspirasyon Yıkama PTH Analizi

PHPT'si olan hastaların %20-30'da eş zamanlı tiroid patolojisi vardır ve görüntüleme yöntemlerinin duyarlılığını düşüren önemli bir sorundur. Bu hastalarda USG eşliğinde şüpheli lezyondan yapılan aspirasyon yıkamadan PTH düzeyi analizi şüpheli lezyonu paratiroid dışı patolojilerden ayırmada önemlidir ve bu yöntem simultane cerrahiyi %30 dan %6'ya düşürebilir [79].

USG, BT ya da sintigrafide şüpheli lezyonu olan hastalarda USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisinden gelen aspirat 1 cc serum fizyolojik ile dilue edilip, yıkama mayi örneğinden PTH ölçümü yapılarak lezyonun paratiroid kaynaklı olup olmadığı değerlendirilmektedir. Ancak paratiroid adenom ya da karsinom ayrımı yapamamaktadır. Mayo kliniğinde yapılan çalışmalarda duyarlılığı %84 özgüllüğü %100 olarak bulunmuştur [80].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Materyal ve Metod

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Endokrinoloji Anabilim Dalı'nda 01 Nisan 2012– 31 Aralık 2020 tarihleri arasında, 18 yaş üstü klinik ve laboratuvar değerlendirme sonrası primer hiperparatiroidisi olduğu düşünülüp ve USG eşliğinde İİAB paratiroid yıkama yapılan erkek ve kadın toplamda 363 hastaya ait arşivdeki ve hastane veri tabanındaki hastaların kayıtlı verileri retrospektif olarak incelenmiştir. 363 hastadan 15'i kronik böbrek yetmezliği olması nedeni ile çalışma dışı bırakılmıştır. Toplamda 348 hasta biyokimya, radyoloji, sintigrafi, paratiroid İİAB-PTH yıkama değerleri ve patoloji verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Son olarak takipte paratiroididektomi yapılan 245 hastanın patoloji verileri ve lokalizasyon yöntemleri karşılaştırılmıştır.

Hastaların USG bulguları, sintigrafi sonuçları, kemik mineral yoğunluk ölçümleri, ameliyat raporları, patoloji raporları, biyokimyasal parametreler (serum kalsiyum, fosfor, PTH, albümin, kreatinin, alkalen fosfataz, vitamin D, 24 saatlik idrar kalsiyumu) için dosyalarda anamnez, laboratuvar sonuçları, konsey notları, bilgisayar veri tabanı incelenmiştir.

Hastaların vitamin D durumu serum 25 hidroksi (OH) vitamin D düzeyi ile değerlendirildi. Serum 25 (OH) vitamin D düzeyi >30 ng/ml olması durumunda yeterli, 10-30 ng/ml vitamin D yetersizliği, <10 ng/ml vitamin D eksiklik olarak değerlendirildi.

Batın USG sonuçlarına göre normal ve nefrolitiazis olarak kategorize edildi.

Ön kol, femur boynu ve lomber vertebra KMY ölçümlerinde hastalar T skoruna göre değerlendirildi. T skoru -1 ve üzeri normal, -1 ile -2.5 arası osteopeni, -2.5 ve altı ise osteoporoz olarak sınıflandırıldı.

Patoloji raporları ise; paratiroid adenomu, paratiroid hiperplazisi, paratiroid dokusu, paratiroid karsinomu, reaktif lenf nodu olarak sınıflandırıldı.

Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulundan 05 Şubat 2021 tarih ve 2021/3088 sayılı onay alınmıştır.

Aşağıdaki durumlardan herhangi birine sahip olan hastalar çalışma dışı bırakıldı

I. 18 yaş altı hastalar

II. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar

III. Paratiroid bezinden USG eşliğinde İİAB-PTH analiz değerlendirmesi yapılmayan hastalar

Düzeltilmiş Kalsiyum Değeri Hesaplaması

Serum kalsiyum seviyesi için albümin düzeyine göre düzeltilmiş kalsiyum formülü kullanıldı

Düzeltilmiş Kalsiyum=Total Serum Kalsiyumu(mg/dL)+0,8 ×[4-Serum Albumin(g/dl)]

Beden Kitle İndeksi Hesaplaması

Ölçümler sonucu elde edilen santimetre cinsinden boy bilgileri önce metreye çevrildi (cm/100) ve bu değerın karesi alındı (m²). Ağırlık (kg) değeri, hesaplanan m² değerine bölünerek (kg/m²) katılımcıların beden kitle indeksi değeri saptandı.

$BKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$

Hastalar BKİ (kg/m²) ne göre 2 gruba ayrıldı:

- BKİ <30 olanlar obez olmayan
- BKİ >30 obez olanlar

Paratiroid İnce İğne Aspirasyon Yıkama Yöntemi

Radyoloji USG dışında da hastalar kıdemli bir uzman endokrinolog tarafınca USG ile değerlendirildi. Endokrinoloji kliniğinde hastaların USG ile görüntülenen şüpheli lezyonu belirlendi. İİAB öncesi cilt povidon-iyodin solusyonu ile temizlendi. Tespit edilen şüpheli nodülden USG eşliğinde 10 mL/22 gauge iğne ile ileri geri hareketle hedef lezyondan negatif aspirasyon yapıldı. Aspire edilen materyal olan iğneye 1 mL %0.09 NaCl çekildi. Yıkama sıvısı PTH analizi için tüpe aktarıldı.

Paratiroid İİAB-PTH yıkama yapılan hastalarda PTH verileri kaydedildi. Paratiroid iğne aspirasyon yıkama PTH seviyesi, serum PTH seviyesine oranlandı. Hastalar yıkama PTH/serum PTH oranına göre; 0,5 altı, 0,5-1 ve 1 üstü olarak gruplandırıldı. Bu oran 0,5'den yüksek olanlarda yıkama pozitif, 0,5'den küçük olanlarda yıkama negatif olarak kabul edildi. (Mayo verilerinde yıkama değeri >1000 pg/ml veya paratiroid iğne yıkama serumdan yüksek seviyede olanlar pozitif kabul edilmiştir[81].)

3.2 İstatiksel Analiz

Araştırmada elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18,0 paket programı kullanılarak analiz edildi.

Tanımlayıcı analizler için frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise ortalama±standart sapma, ortanca (1-3. çeyrek) kullanılarak gösterildi.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare (χ^2) testi kullanıldı.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro Wilk testleri ile incelendi. Bağımsız iki gruptaki normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Mann Whitney U Testi ile incelendi. Bağımsız ikiden fazla gruptaki normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Kruskal Wallis Testi ile incelendi. Kruskal Wallis test sonucu anlamlı bulunan değişkenlerin post hoc analizi Mann Whitney U testi ile değerlendirildi ve Dunn Bonferoni düzeltmesi yapıldı.

Normal dağılmayan iki sayısal değişken arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Korelasyon ilişkileri: $r = 0,05-0,30$ ise düşük korelasyon, $r = 0,30-0,40$ ise düşük-orta derecede korelasyon, $r = 0,40-0,60$ ise orta derecede korelasyon, $r = 0,60-0,70$ ise İyi derecede korelasyon, $r = 0,70-0,75$ ise çok iyi derecede korelasyon, $r = 0,75-1,00$ ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

Bu çalışmaya primer hiperparatiroidisi olan 348 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özelliklerinin tedavi ve eşlik eden diğer durumlarının dağılımı Tablo 8’de verilmiştir. Tüm hastaların %83,00’ı (n=289) kadın ve %17,00’ı (n=59) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $58,10 \pm 11,70$ yıl, BKİ ortalaması $29,36 \pm 5,13$ kg/m² olarak tespit edildi. BKİ>30 olan %42,9 hasta tespit edildi. Hastaların %70,40’ının (n=245) opere edilerek tedavi edildiği belirlendi. Hastaların %64,40’ında (n=224) eşlik eden nodül ya da lenfadenopati varlığı tespit edildi. Yalnızca hastaların %35,60’ında (n=124) eşlik eden tiroid patolojisi (lenf nodu, tiroid nodülü) saptanmadı. Femur osteoporozu araştırılan hastalardan %14,10’unda (n=30) osteoporoz, lomber osteoporozu araştırılan hastalardan %28,20’sinde (n=60) osteoporoz, distal radius osteoporozu araştırılan hastalardan %56,10’unda (n=32) osteoporoz tespit edildiği saptandı. Primer hiperparatiroidisi olan hastaların %16,40’ında (n=57) renal taş tespit edildi.

Primer hiperparatiroidisi olan hastaların paratiroid adenomu ile ilgili özellikler Tablo 9’da sunuldu. Hastaların %68,10’unda (n=237) ultrasonografide (USG) adenom tespit edildi. Hastaların %30,50’sinde (n=106) USG’de sağ inferior yerleşimli adenom tespit edildi. Endokrin USG’de en sık saptanan yerleşim ise %45,10 (n=157) ile sağ inferior bölgesiydi. Primer hiperparatiroidisi olup sintigrafi çekilen hastaların %55,50’sinin (n=193) sonucu pozitif olarak tespit edildi. Sintigrafide adenom yerleşimi en sık %30,70 (n=107) ile sağ inferior bölgesiydi. Hastalarda tespit edilen adenom boyutu ortalama $13,49 \pm 6,38$ mm olarak, adenom tanı yaşı ise ortalama $54,23 \pm 11,49$ yıl olarak tespit edildi.

Tablo 8: Hastalarda Demografik Özelliklerin, Tedavi ve Eşlik Eden Durumların Dağılımı

	Ortalama±SS	Ortanca (1-3. çeyrek)
Yaş (yıl)	58,10±11,70	58,50 (51,00-67,00)
Kadın Hastalarda Yaş (yıl)	57,96±11,50	58,00 (51,00-66,00)
Erkek Hastalarda Yaş (yıl)	58,81±12,70	59,00 (47,00-70,00)
Boy (cm)	160,53±7,05	161,00 (155,00-165,00)
Kadın Hastalarda Boy (cm)	159,19±5,91	160,00 (155,00-163,25)
Erkek Hastalarda Boy (cm)	169,29±7,34	171,00 (163,00-174,50)
Ağırlık (kg)	75,67±13,49	75,00 (67,00-83,00)
Kadın Hastalarda Ağırlık (kg)	75,48±13,88	75,00 (67,00-82,25)
Erkek Hastalarda Ağırlık (kg)	76,82±11,08	78,00 (67,50-85,00)
BKİ (kg/m²)	29,36±5,13	29,31 (25,91-32,43)
Kadın Hastalarda BKİ (kg/m²)	29,76±5,13	29,56 (26,00-33,24)
Erkek Hastalarda BKİ (kg/m²)	26,95±4,54	28,34 (23,37-29,71)
	n	%
Cinsiyet		
Kadın	289	83,00
Erkek	59	17,00
Tedavi Şekli		
Opere	245	70,40
Opere olmadı	103	29,60
Eşlik Eden Boyun Patolojisi		
Yok	124	35,60
Nodül/LAP	224	64,40
Eşlik Eden Boyun Patolojisi		
Yok	124	35,60
Nodül	127	36,50
Milimetrik Nodül	77	22,10
Lenfadenopati	20	5,70
Femur Osteoporoz Bakılanlar	213	61,20
Femur Osteoporoz		
Normal	78	36,60
Osteopeni	105	49,30
Osteoporoz	30	14,10
Lomber Osteoporoz Bakılanlar	213	61,20
Lomber Osteoporoz		
Normal	56	26,30
Osteopeni	97	45,50
Osteoporoz	60	28,20
Distal Radius Osteoporoz Bakılanlar	57	16,40
Distal Radius Osteoporoz		
Normal	9	15,80
Osteopeni	16	28,10
Osteoporoz	32	56,10
Renal Taş		
Yok	291	83,60
Var	57	16,40

Tablo 9: Hastalarda Adenom ile İlgili Özelliklerin Dağılımı

	n	%
USG'de Adenom		
Var	237	68,10
Yok	111	31,90
USG'de Adenom Yerleşimi*		
Sağ İnferior	106	30,50
Sol İnferior	89	25,60
Sol Superior	20	5,70
İntratiroidal	14	4,00
Sağ Superior	8	2,30
Endokrin USG'de Adenom Yerleşimi*		
Sağ İnferior	157	45,10
Sol İnferior	124	35,60
Sol Superior	25	7,20
İntratiroidal	23	6,60
Sağ Superior	14	4,00
Sintigrafi*		
Pozitif	193	55,50
Şüpheli	81	23,30
Negatif	47	13,50
Sintigrafide Adenom Yerleşimi*		
Sağ İnferior	107	30,70
Sol İnferior	103	29,60
İntratiroidal	29	8,30
Sol Superior	23	6,60
Sağ Superior	13	3,70
	Ortalama±SS	Ortanca (1-3. çeyrek)
Adenom Boyut (mm)	13,49±6,38	12,00 (9,00-17,00)
Adenom Tanı Yaşı (yıl)	54,23±11,49	55,00 (47,00-62,75)

*: Bazı hastaların verileri mevcut değildi.

Primer hiperparatiroidisi olan ve opere edilen hastalarda en sık saptanan patolojik bulgular sırası ile %86,53 (n=212) ile paratiroid adenom, %6,53 (n=16) ile paratiroid hiperplazisi, %4,90 (n=12) ile paratiroid dokusu ve %2,04 (n=5) ile reaktif lenf nodu olarak belirlendi (Tablo 10).

Tablo 10: Hastalarda Patoloji Sonuçların Dağılımı

	n	%
Opere Edilen Hastalarda Patoloji		
Paratiroid Adenom	212	86,53
Paratiroid Hiperplazisi	16	6,53
Paratiroid Dokusu	12	4,90
Reaktif Lenf Nodu	5	2,04

Çalışmaya dahil edilen hastaların kan, idrar ve biyokimya laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 11 ile listelendi. D vitamini ortalanca değeri 12,90 (7,43-19,92) (ng/ml) olarak tespit edildi. Çalışmaya alınan hastaların %38,80'inin (n=135) D vitamin düzeyi yetersiz, %37,10'unun (n=129) D vitamin düzeyi eksik ve %23,60'ının (n=82) D vitamin düzeyi normal olarak belirlendi. Düzeltilmiş kalsiyum ortalaması 10,86±0,96 (mg/dl), PTH yıkama ortalaması 3111,45±14083,62 (ng/ml), postoperatif (post-op) düzeltilmiş kalsiyum seviyesi ortalaması 8,60±0,68 (mg/dl) olarak tespit edildi.

Tablo 11:Hastalarda Laboratuvar Ölçümlerinin Dağılımı

	Ortalama±SS	Ortanca (1-3. çeyrek)
Kalsiyum (mg/dl)	11,17±0,90	11,10 (10,70-11,50)
Albumin (g/dl)	4,39±0,36	4,40 (4,20-4,60)
Düzeltilmiş Kalsiyum(mg/dl)	10,86±0,96	10,76 (10,30-11,28)
Fosfor (mg/dl)	2,73±0,62	2,73 (2,32-3,12)
Parathormon (PTH) (ng/ml)	180,01±154,87	145,00 (101,52-217,62)
D vitamini (ng/ml)	15,39±11,42	12,90 (7,43-19,92)
D Vitamini	n	%
Eksik (<10)	129	37,10
Yetersiz (10-30)	135	38,80
Normal (>30)	82	23,60
ALP (U/L)	103,64±57,41	91,00 (72,00-116,50)
Kreatinin (mg/dl)	0,72±0,18	0,69 (0,60-0,80)
24 Saatlik İdrar Kalsiyumu (mg/gün)	321,12±221,05	273,80 (196,00-415,18)
PTH yıkama	3111,45±14083,62	1425,00 (207,25-3351,75)
Post-op Kalsiyum (mg/dl)	8,86±0,68	8,80 (8,43-9,16)
Post-op Albumin (g/dl)	4,33±0,34	4,35 (4,10-4,60)
Post-op Fosfor (mg/dl)	3,48±0,77	3,47 (2,90-3,96)
Post-op PTH (ng/ml)	60,22±37,40	54,00 (36,00-72,50)
Post-op Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dl)	8,60±0,68	8,48 (8,18-8,92)

Primer paratiroidisi olan hastaların incelendiği bu çalışmada paratiroid İİAB-PTH yıkama sonuçlarının adenom boyutu ve ölçülen laboratuvar parametreleri ile ilişkisi Tablo 12'de verildi. PTH yıkama düzeyi ile adenom boyutu, düzeltilmiş kalsiyum ve PTH seviyeleri arasında pozitif yönlü düşük düzeyde anlamlı korelasyon tespit edildi (r ve p değerleri sırasıyla; r=0,201 p<0,001; r=0,143 p=0,008; r=0,211 p<0,001). Paratiroid İİAB-PTH yıkama düzeyi ile fosfor ve kreatinin düzeyleri arasında negatif yönlü düşük düzeyde anlamlı korelasyon tespit edildi (r ve p değerleri sırasıyla; r=-0,112 p=0,038; r=-0,128 p=0,018).

Tablo 12: Paratiroid İİAB-PTH Yıkama Sonuçlarının Adenom Boyutu ve Laboratuvar Parametreleri ile İlişkisi

Paratiroid İİAB-PTH Yıkama		r	p
	Adenom Boyutu	0,201	<0,001*
	Düzeltilmiş Kalsiyum	0,143	0,008*
	Fosfor	-0,112	0,038*
	PTH	0,211	<0,001*
	D Vitamini	-0,023	0,669*
	ALP	0,071	0,189*
	Kreatinin	-0,128	0,018*
	24 Saatlik İdrar Kalsiyumu	0,001	0,987*

*: Spearman Korelasyon Testi

Çalışmaya alınan hastalarda düzeltilmiş kalsiyum sonuçlarının demografik özelliklere, tedavi ve eşlik eden durumlara göre dağılımı Tablo 13’de verildi. Cinsiyete göre düzeltilmiş kalsiyum düzeylerinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0,207$). Femur osteoporoz gruplarında kalsiyum seviyesi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0,010$). Bu fark osteoporoz grubundaki düzeltilmiş kalsiyum seviyesinin osteopeni ve normal olan gruba göre yüksek olmasından kaynaklanıyordu (p değerleri sırasıyla; $p=0,021$, $p=0,009$). Lomber osteoporoz gruplarında düzeltilmiş kalsiyum seviyesi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p=0,048$). Bu fark osteoporoz grubundaki düzeltilmiş kalsiyum seviyesinin normal olan gruba göre yüksek olmasından kaynaklanıyordu ($p<0,05$). Osteoporoz varlığında düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri osteoporoz yokluğuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p=0,002$).

Çalışmaya alınan hastaların düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri ile adenom boyutu ve ölçülen laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki Tablo 14’de verildi. Düzeltilmiş kalsiyum düzeyi ile fosfor düzeyleri arasında negatif yönlü PTH düzeyleri arasında pozitif yönlü düşük-orta derece anlamlı korelasyon belirlendi (r ve p değerleri sırasıyla; $r=-0,327$ $p<0,001$; $r=0,378$ $p<0,001$). Düzeltilmiş kalsiyum seviyeleri ile ALP, kreatinin, 24 saatlik idrar kalsiyum seviyeleri arasında pozitif yönlü düşük düzeyde anlamlı korelasyon tespit edildi (r ve p değerleri sırasıyla; $r=0,175$ $p=0,001$; $r=0,124$ $p=0,022$; $r=0,180$ $p=0,001$).

Tablo 13:Düzeltilmiş Kalsiyum Sonuçlarının Demografik Özelliklere, Tedavi ve Eşlik Eden Durumlara Göre Dağılımı

	n	Düzeltilmiş Kalsiyum			Test Değeri	p
		Ortanca	1.çeyrek	3.çeyrek		
Cinsiyet						
Kadın	289	10,75	10,30	11,25	1,261	0,207*
Erkek	59	10,84	10,37	11,55		
Femur Osteoporoz					9,198	0,010**
Normal	78	10,76	10,29	11,25		
Osteopeni	105	10,78	10,40	11,38		
Osteoporoz	30	11,21	10,71	11,86		
Lomber Osteoporoz					6,061	0,048**
Normal	56	10,69	10,24	11,33		
Osteopeni	97	10,80	10,41	11,31		
Osteoporoz	60	10,99	10,62	11,44		
Distal Radius Osteoporoz					5,824	0,054**
Normal						
Osteopeni	9	10,15	9,68	11,07		
Osteoporoz	16	10,90	10,67	11,22		
	32	10,92	10,60	11,67		
Osteoporoz					3,077	0,002*
Yok	131	10,72	10,29	11,26		
Var	92	10,97	10,62	11,47		
Renal Taş					0,035	0,972*
Yok	291	10,78	10,30	11,28		
Var	57	10,74	10,28	11,32		

*: Mann Whitney U Testi

** : Kruskal Wallis Testi

Tablo 14:Düzeltilmiş Kalsiyum Sonuçlarının Adenom Boyutu ve Laboratuvar Parametreleri ile İlişkisi

Düzeltilmiş Kalsiyum	Adenom Boyutu	r	p
	Fosfor	-0,327	<0,001*
	PTH	0,378	<0,001*
	D Vitamini	-0,058	0,278*
	ALP	0,175	0,001*
	Kreatinin	0,124	0,022*
	24 Saatlik İdrar Kalsiyumu	0,180	0,001*

*: Spearman Korelasyon Testi

Bu çalışmada hastalardaki adenom boyutları ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki Tablo 15’de verildi. Adenom boyutu ile fosfor, PTH ve ALP düzeyleri arasında pozitif yönlü düşük derecede anlamlı korelasyon tespit edildi (r ve p değerleri sırasıyla; $r=0,173$ $p=0,001$; $r=0,201$ $p<0,001$; $r=0,155$ $p=0,004$).

Tablo 15: Adenom Boyutunun Laboratuvar Parametreleri ile İlişkisi

		r	p
Adenom Boyutu	Fosfor	0,173	0,001*
	PTH	0,201	<0,001*
	D Vitamini	-0,068	0,213*
	ALP	0,155	0,004*
	Kreatinin	-0,033	0,546*
	24 Saatlik İdrar Kalsiyumu	0,104	0,072*

*: Spearman Korelasyon Testi

Primer hiperparatiroidisi olan hastalarda yapılan bu çalışmaya göre cinsiyete göre renal taş dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlendi ($p<0,001$). Bu fark kadın cinsiyette erkeklere göre renal taşın daha az bulunmasından kaynaklanmaktaydı. Renal taş varlığında düzeltilmiş kalsiyum ve 24 saatlik idrar kalsiyumu dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16: Renal Taş Varlığına Göre Cinsiyet, Kalsiyum ve 24 Saatlik İdrar Kalsiyum Değerlerinin Dağılımı

Renal Taş				
	Var (n=57) n (%) / Ortanca (1-3. çeyrek)	Yok (n=291) n (%) / Ortanca (1-3. çeyrek)	Test Değeri	p
Cinsiyet				
Kadın	33 (57,90)	256 (88,00)	30,626	<0,001*
Erkek	24 (42,10)	35 (12,00)		
Düzeltilmiş Kalsiyum	10,74 (10,28-11,32)	10,78 (10,30-11,28)	0,035	0,972**
24 Saatlik İdrar Kalsiyumu	311,76 (252,00-470,00)	266,00 (189,75-401,25)	1,927	0,054**

*: Pearson Ki-kare Testi

** : Mann Whitney U Testi

Opere edilen hastalarda patoloji sonucuna göre adenom ve PTH yıkama ile ilgili sonuçların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 17).

Tablo 17: Patoloji Sonucuna Göre Adenom ve Paratiroid İİAB-PTH Yıkama ile İlgili Sonuçların Karşılaştırılması

Patoloji Sonucu				
	Pozitif (n=240)	Negatif (n=5)	Test Değeri	p
Adenom Boyutu	13,00 (10,00-17,00)	15,00 (7,50-15,50)	0,373	0,709*
Adenom Hacmi	91,00 (50,00-150,00)	150,00 (30,00-155,00)	0,221	0,825*
PTH Yıkama	1706,50 (450,75-3545,00)	2000,00 (374,00-5000,00)	0,188	0,851*
PTH Yıkama/Serum Yıkama	9,25 (2,84-23,20)	11,76 (3,88-18,02)	0,134	0,893*
PTH Yıkama /Serum Yıkama				
<0,5	21 (8,80)	1 (20,00)	0,927	0,629****
0,5-1	10 (4,20)	0 (0,00)		
>1	209 (87,10)	4 (80,00)		
USG'de Adenom				
Var	174 (72,50)	4 (80,00)	0,139	1,000**
Yok	66 (27,50)	1 (20,00)		
Sintigrafi				
Pozitif	152 (65,00)	2 (40,00)	1,331	0,514***
Şüpheli	55 (23,50)	2 (40,00)		
Negatif	27 (11,50)	1 (20,00)		

*: Mann Whitney U Testi

** : Fisher Exact Testi

***: Pearson Ki-kare Testi

Çalışmaya alınan opere edilen ve patoloji sonucu pozitif olan hastalarda PTH yıkama düzeyleri ve PTH yıkama gruplarının dağılımı Tablo 18'de incelendi. Patoloji sonucu pozitif olan hastalarda PTH yıkama düzeyi ortancası 1706,50 (450,75-3545,00), PTH yıkama/serum yıkama düzeyi ortancası 9,25 (2,84-23,20) olarak bulundu. PTH yıkama/serum yıkama düzeyi gruplanarak incelendiğinde; patoloji sonucu pozitif olan hastaların %87,10'unda (n=209) PTH yıkama/serum yıkama düzeyi>1 olarak tespit edildi.

Tablo 18: Patoloji Sonucu Pozitif Olan Hastalarda Paratiroid İİAB-PTH Yıkama ile İlgili Sonuçların Dağılımı

Patoloji Sonucu Pozitif (n=240)		
	Ortalama±SS	Ortanca (1-3. çeyrek)
PTH Yıkama	3875,90±16854,78	1706,50 (450,75-3545,00)
PTH Yıkama/Serum Yıkama	20,09±40,09	9,25 (2,84-23,20)
	n	%
PTH Yıkama/Serum Yıkama		
<0,5	21	8,80
0,5-1	10	4,20
>1	209	87,10

Patoloji sonucu pozitif olan hastalarda PTH yıkama/serum yıkama oranına göre adenom boyutu, adenom hacmi, eşlik eden kitle varlığı ve düzeltilmiş kalsiyum düzeyleri Tablo 19’da karşılaştırıldı. Adenom boyutu ve adenom hacminin PTH yıkama/serum yıkama gruplarına göre dağılımında istatistiki fark belirlendi (p değerleri sırasıyla; p=0,014 p=0,025). Bu fark adenom boyutu ve adenom hacmi ölçümlerinin PTH yıkama/serum yıkama >1 olan grupta PTH yıkama/serum yıkama <0,5 olan gruba göre daha yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı (p değerleri sırasıyla; p=0,018, p=0,039).

Patoloji sonucu adenom gelen hastaların %72,50’sinde (n=174) USG’de adenom belirlenirken %27,50’sinde (n=66) USG’de adenom belirlenmedi. Patoloji sonucu pozitif hastalarda USG’de adenom varlığına göre adenom boyutu dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmedi (p=0,362). USG’de adenom varlığına göre eşlik eden kitle oranlarının dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (p=0,009). Bu fark eşlik eden kitlesi olmayan hastalarda adenom varlığının diğer gruplara göre daha yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı. PTH yıkama sonucunun USG’de adenom varlığına göre dağılımında istatistiki fark bulunmadı (p=0,099) (Tablo 20).

Tablo 19: Patoloji Sonucu Pozitif Olan Hastalarda PTH Yıkama/Serum Yıkama Oranına Göre Adenom Boyutu, Adenom Hacmi, Eşlik Eden Kitle Varlığı ve Düzeltilmiş Kalsiyum Düzeylerinin Karşılaştırılması

Patoloji Sonucu Pozitif (n=240)					
PTH Yıkama/Serum Yıkama Oranı					
	<0,5 (n=21)	0,5-1 (n=10)	>1 (n=209)	Test Değeri	p
Adenom Boyutu	10,00 (7,00-14,50)	15,00 (10,00-21,00)	13,00 (10,00-17,50)	8,564*	0,014
Adenom Hacmi	50,00 (31,50-130,00)	150,00 (50,00-271,00)	96,00 (51,80-152,50)	7,417*	0,025
Eşlik Eden Kitle					
Yok	6 (28,60)	4 (40,00)	80 (38,30)	0,795**	0,672
Nodül/LAP	15 (71,40)	6 (60,00)	129 (61,70)		
Düzeltilmiş Kalsiyum	11,00 (10,51-11,67)	11,21 (10,93-11,76)	10,79 (10,41-11,38)	4,034*	0,133

*: Kruskal Wallis Testi

**: Pearson Ki-kare Testi

Tablo 20: Patoloji Sonucu Pozitif Olan Hastalarda USG’de Adenom Varlığına Göre Adenom Boyutu ve Eşlik Eden Kitle Varlığının Karşılaştırılması

Patoloji Sonucu Pozitif (n=240)				
USG’de				
	Adenom Var (n=174)	Adenom Yok (n=66)	Test Değeri	p
Adenom Boyutu	13,00 (10,00-17,00)	11,00 (9,50-16,00)	0,911*	0,362
Eşlik Eden Kitle				
Yok**	76 (43,70)	14 (21,20)	11,561**	0,009
Nodül	51 (29,30)	31 (47,00)		
Milimetrik Nodüller	35 (20,10)	17 (25,80)		
LAP	12 (6,90)	4 (6,10)		
PTH Yıkama				
Pozitif	162 (93,10)	57 (86,40)	2,722**	0,099
Negatif	12 (6,90)	9 (13,60)		

*: Mann Whitney U Testi

**: Pearson Ki-kare Testi

***: Farkın Kaynaklandığı Grup

Patoloji sonucu adenom gelen hastaların %63,30'unda (n=152) sintigrafide adenom tespit edilirken, %22,90'ında (n=55) sintigrafî sonucu şüpheli, %11,30'unda (n=27) sintigrafî sonucu negatif tespit edildi. Adenom boyutunun sintigrafî sonucuna göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (p=0,004). Bu fark sintigrafî sonucu pozitif olan hastalardaki adenom boyutlarının, sintigrafî sonucu şüpheli gelen hastalardaki adenom boyutlarına göre daha yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı (p=0,006). Eşlik eden kitle ve PTH yıkama sonuçlarının sintigrafî sonucuna göre dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark belirlenmedi (p>0,05) (Tablo21).

Tablo 21: Patoloji Sonucu Pozitif Olan Hastalarda Sintigrafide Adenom Varlığına Göre Adenom Boyutu ve Eşlik Eden Kitle Varlığının Karşılaştırılması

Patoloji Sonucu Pozitif (n=240)					
	Sintigrafî			Test Değeri	p
	Pozitif (n=152)	Şüpheli (n=55)	Negatif (n=27)		
Adenom Boyutu	15,00 (10,00-19,75)	10,00 (8,00-15,00)	10,00 (8,00-15,00)	15,334*	<0,001
Eşlik Eden Kitle					
Yok	55 (36,20)	19 (34,50)	14 (51,90)	4,513**	0,608
Nodül	54 (35,50)	17 (30,90)	9 (33,30)		
Milimetrik Nodül	33 (21,70)	14 (25,50)	3 (11,10)		
LAP	10 (6,60)	5 (9,10)	1 (3,70)		
PTH Yıkama					
Pozitif	144 (94,70)	23 (85,20)	47 (85,50)	5,986**	0,050
Negatif	8 (5,30)	4 (14,80)	8 (14,50)		

*: Kruskal Wallis Testi

** : Pearson Ki-kare Testi

Çalışmaya alınan hastalarda PTH yıkama sonucu pozitif olanlarda patoloji sonucuna göre Post-op PTH ve Post-op düzeltilmiş kalsiyum seviyelerinin dağılımı Tablo 22'de verildi. PTH yıkama sonucu ve patoloji sonucu pozitif olan hastalarda Post-op PTH düzeyleri patoloji negatif olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p=0,006).

Patoloji sonucu pozitif olan hastalarda USG, sintigrafî, PTH yıkama ve sintigrafî/PTH yıkama pozitifliği oranları Tablo 23'de verildi. Patoloji sonucu pozitif olup USG'de adenom saptanan hasta oranı %72,50 (n=174), sintigrafide adenom saptanan hasta oranı %65,00 (n=152), PTH yıkama sonucu pozitif saptanan hasta oranı %91,30 (n=219), sintigrafî veya PTH yıkama pozitif saptanan hasta oranı ise %94,60 (n=227) olarak bulundu.

Tablo 22: PTH Yıkama Sonucu Pozitif Olan Hastalarda Patoloji Sonucuna Göre Post-op PTH ve Post-op Kalsiyum Düzeylerinin Karşılaştırılması

PTH Yıkama Pozitif Olan Hastalarda				
	Patoloji			
	Pozitif (n=219)	Negatif (n=4)	Test Değeri	p
Post-op PTH	50,00 (33,00-68,00)	165,00 (101 00-)	2,734*	0,006
Post-op Düzeltilmiş Kalsiyum	8,46 (8,18-8,90)	10,72 (8,59-10,85)	1,833*	0,067

*: Mann Whitney U Testi

Tablo 23: Patoloji Sonucu Pozitif Olan Hastalarda USG, Sintigrafi, PTH Yıkama ve Sintigrafi/PTH Yıkama Pozitifliği Oranları

Patoloji Sonucu Pozitif (n=240)		
	n	%
USG'de Adenom+	174	72,50
Sintigrafide Adenom+	152	65,00
PTH Yıkama+	219	91,30
Sintigrafi / PTH Yıkama+	227	94,60

Patoloji sonucu pozitif olan hastalarda PTH yıkama pozitifliğinde USG'de adenom saptanmayan hasta oranı %26,00 (n=57) iken sintigrafide adenom saptanmayan hasta oranı %32,00 (n=70) olarak tespit edildi (Tablo 24).

Tablo 24: Patoloji Sonucu Pozitif Olan Hastalarda USG ve Sintigrafi Negatifliğinde PTH Yıkama ile Saptanan Hasta Sayısı

Patoloji Sonucu Pozitif + PTH Yıkama Pozitif (n=219)		
	n	%
USG Negatif (Adenom Yok)	57	26,00
Sintigrafi Negatif (Adenom Yok-Şüpheli)	70	32,00

Patoloji sonucu pozitif olan ve nodül çapı<1 cm olan hastalarda USG’de adenom saptanma oranı %77,80 (n=123), sintigrafide adenom saptanma oranı %62,00 (n=98), PTH yıkama sonucunu pozitif saptama oranı %91,80 (n=145), sintigrafi sonucu negatif veya şüpheliyken PTH yıkama sonucunu pozitif saptama oranı ise %30,40 (n=48) olarak tespit edildi (Tablo 25).

Tablo 25: Patoloji Sonucu Pozitif Olan Hastalarda Nodül Çapı<1 cm iken USG, Sintigrafi, PTH Yıkama ve Sintigrafi/PTH Yıkama Pozitifliği Oranları

Patoloji Sonucu Pozitif + Nodül Çapı <1 cm (n=158)		
	n	%
USG’de Adenom+	123	77,80
Sintigrafide Adenom+	98	62,00
PTH Yıkama+	145	91,80
Sintigrafi Negatif veya Şüpheli (+) PTH Yıkama+	48	30,40

Opere edilen hastalarda patoloji sonucuna göre USG, sintigrafi ve PTH yıkama sonuçlarının sensivite değerleri hesaplandı. USG’nin primer hiperparatiroidisi olan hastalarda patolojiye göre sensivitesi %72,50 olarak bulundu. Sintigrafinin primer hiperparatiroidisi olan hastalarda patolojiye göre sensivitesi %64,95 olarak tespit edildi. PTH yıkamanın patolojiye göre sensivitesi %91,30 olarak belirlendi (Tablo 26).

Tablo 26: Opere Edilen Hastalarda Patoloji Sonucuna Göre USG, Sintigrafi ve PTH Yıkama Sonuçlarının Dağılımı

	Patoloji Pozitif	Patoloji Negatif	Toplam
USG			
Pozitif	174 (%72)	4	178
Negatif	66 (%27.5)	1	67
Sintigrafi			
Pozitif	152 (%64)	2	154
Negatif/Şüpheli	82 (%35)	3	85
PTH Yıkama			
Pozitif	219 (%91.25)	4	223
Negatif	21 (%8.7)	1	22
Toplam	240	5	245

5.TARTIŞMA

PHPT, 3. en sık endokrin patolojidir ve ayaktan hiperkalsemi ile başvuran hastalarda en sık nedendir. Uygunsuz PTH salgılanmasına bağlı kalsiyum regülasyonunda bozulma ile karakterizedir. En sık nedeni paratiroid adenomudur. Kadınlarda daha sık görülmekle beraber sıklıkla 5-6. dekatta görülmektedir.

Bizim çalışmamızda da hastaların büyük çoğunluğunun kadın cinsiyette (%83) ve orta yaş üzerinde (57,96) olduğu görülmüştür. İlgili literatür tarandığında tüm verilerde kadın cinsiyetin baskın olduğu görülmektedir. Castellano ve arkadaşlarının 417 hasta üzerinde yaptığı retrospektif bir çalışmada hastaların %77,7'si kadın, %22,3'ü erkek ve ortalama tanı yaşı 61 olarak bulunmuştur[82]. Makay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama başvuru yaşı 54 olup kadın (%81,1) çoğunlukta bulunmuştur[83].

Glenn ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada PHPT'li hastalarda ortalama BKİ 28,9 kg/m² bulunmuş, BKİ ≥ 30 kg/m² olan (obez) hasta oranı %44 olarak bulunmuştur. Ayrıca bu hastalarda çoklu adenom olabileceği cilt altı yağ dokusunda artma nedeni ile lokalizasyon tespitini zorlaştırabileceği için obezlerde iki taraflı boyun eksplorasyonu önerilmiştir[84]. Jones ve arkadaşlarının PHPT'li hastalar üzerinde yaptığı retrospektif çalışmada ortalama BKİ 29 ± 7.87 kg/m² olarak bulunmuştur[85]. Bizim çalışmamızda da hastaların ortalama BKİ $29,36 \pm 5,13$ olarak bulunmuş BKİ >30 kg/m² olan hasta oranı %42,9 olarak bulunmuştur. PHPT hastalarında normal popülasyona göre daha yüksek obezite prevalansı saptanmıştır. Bu durum PTH uyarısına bağlı hücre içi kalsiyum miktarında artış, adipositlerde katekolamin kaynaklı lipolizin inhibisyonuna böylece artan yağlanma ve kilo alımına neden olabilir[86, 87].

Çalışmamızda USG ile paratiroid adenomun lokalizasyonu incelendiğinde; inferior yerleşimin belirgin şekilde baskın olduğu ve en sık sağ inferior yerleşimin görüldüğü dikkati çekmektedir (sağ inferior %45, sol inferior %35). Superior yerleşimli lezyonların oranı %11 (sol %7, sağ %4) oranında görülmektedir. Reid ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada cerrahi bulgularına göre en sık sağ inferior(%40) ikinci sıklıkta sol inferior (%33) yerleşim tespit edilmiştir[88]. Kaur ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada boyun ultrasonunda en sık yerleşim sağ inferior (%45) olarak bulunmuştur[89]. Bulgularımız literatür sonuçları ile benzer özellikteydi.

PHPT'nin en sık nedeni paratiroid adenomudur. Bilezikian ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı çalışmada PHPT'si olan hastalarda %80-85 tek adenom, % 15-20 hiperplazi, %0,5'den azında paratiroid karsinomu saptanmıştır[90]. Makay ve arkadaşlarının 660 hasta üzerinde yaptığı retrospektif bir çalışmada PHPT nedeni ile opere olan hastaların %87'sinde paratiroid adenom, %11,4 kadarında paratiroid hiperplazisi, %1,3'ünde paratiroid kanseri tespit edildi[83]. Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak, paratiroid adenom ön tanısıyla opere olan 245 hastanın %86.53'ünde paratiroid adenom, %6'sında paratiroid hiperplazisi, %4 paratiroid dokusu, %5 reaktif lenf nodu saptanmış paratiroid karsinomu hiç tespit edilmemiştir.

Normal bir paratiroid bezinin kraniyokaudal uzunluğu 6 mm transvers uzunluğu 3-4 mm kadardır ve milimetrik boyutlarda olduğu için görüntüleme yöntemleri ile tespit edilemez[91]. Azizi ve arkadaşlarının paratiroid adenom nedeni ile opere edilen 57 hasta üzerinde yaptığı prospektif çalışmada adenom boyutları 5,1-30,5 mm ortalama adenom çapı 11,5 mm olarak bulunmuştur[92]. Bizim çalışmamızda ortalama adenom boyutu $13,49 \pm 6,38$ mm bulunmuş olup yapılan çalışmalardan daha büyük boyutlarda bulunmuştur. Bu durum çalışma grubumuzda eşlik eden D vitamin eksikliğine bağlı olduğu düşünülmüştür. PHPT hastalarında eşlik eden D vitamin eksikliğinin daha şiddetli klinik ve adenom boyutunda artmaya neden olabileceği gösterilmiştir[93, 94].

Son çalıştayda PHPT hastalarında D vitamin eksikliğinin yaygın olduğu ve bu hastalarda rutin olarak D vitamin düzeyi ölçülmesi önerilmiştir. Hastalarda D vitamin seviyesi >20 ng/ml üstünde olması hedeflenmiştir[95]. PHPT'li hastalarda D vitamin eksikliği %53-77 oranında bildirilmiştir[96, 97].

Silverberg ve arkadaşlarının Amerika'da yaptığı çalışmada ortalama D vitamin seviyesi 21 ± 11 olarak bulunmuş, hastaların %53'ünde vitamin D seviyesi 20 ng/ml'den düşük olarak bulunmuştur[98]. Castellano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama D vitamin seviyesi $28,5 \pm 19,4$ µg/L olarak, D vitamin eksikliği ise %36 oranında bulunmuştur[82]. Özbey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vitamin D ortalaması $23 \pm 20(5-80)$ ng/ml olarak bulunmuştur. Hastaların %55'inde D vitamin eksikliği(<15 ng/ml) bildirilmiştir[99]. Bizim çalışmamızda 25 OH D vitamin ortalaması $15,39 \pm 11,42$ ng/ml olarak saptandı. Hastaların % 37'sinde D vitamin eksikliği, % 38'inde D vitamin yetersizliği vardı. Sadece % 23'ünde D vitamin düzeyi normaldi. Bunun nedeni hasta grubumuzun

çoğunluğu orta yaş ve üzeri olması nedeni ile güneş ışığına yeterli maruz kalamama ve giyim alışkanlıkları olabilir.

Literatür incelendiğinde Bindlish ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada adenom boyutu ve PTH değeri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanırken, fosfor değeri ile adenom boyutu arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır[100]. Filser ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise adenom hacmi PTH ve kalsiyum ile pozitif, fosfat düzeyi ile negatif yönde korele olduğu gösterilmiştir[101]. Rao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada paratiroid bez ağırlığı ile D vitamini arasında zayıf negatif korelasyon, paratiroid bez ağırlığı ile serum PTH, kalsiyum ve alkalen fosfataz arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır[93]. Bizim çalışmamızda da adenom boyutu ile PTH, ALP, fosfor seviyesi arasında pozitif yönlü düşük derecede anlamlı korelasyon gözlemlenmiş, adenom boyutu ile kalsiyum, D vitamini arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Biyokimyasal taramanın artması ile PHPT’de klinik tamamen değişmiş ve çoğunlukla asemptomatik hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak hastalar asemptomatik bile olsa hedef organ tutulumu olabileceği belirtilmiştir. Son Uluslararası Çalıştay’da PHPT’nin özellikle en sık hedef organı olan kemik ve böbrek tutulumunun değerlendirilmesinin gerek cerrahi kararında gerekse takipte önemi üzerinde durulmuştur[62, 102].

PHPT’nin asemptomatik hastalarda kemik üzerine en sık etkisi KMY’da azalma saptanmasıdır. Marques ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların lomber bölgede osteoporoz %46, femur bölgesinde osteoporoz %36 oranında bulunmuştur[103]. Castellano ve arkadaşlarının PHPT’li hastalar üzerinde yaptığı çalışmada lomber vertebra ve femur boynu KMY ölçümünde osteoporoz saptanmayıp, ön kol KMY’de osteoporoz saptanan hasta oranı %11,2 olarak bulmuş ve ön kol KMY ölçümünün önemini vurgulamıştır[104]. Çalışmamızda PHPT ile takip ettiğimiz hastalardan; ön kol KMY ölçümü yapılan 57 hastadan 32 tanesinde (%56) osteoporoz, 16 tanesinde(%28) osteopeni saptandı. Lomber vertebra KMY ölçümü yapılan 213 hastadan 60 tanesinde (%28) osteoporoz saptanırken, femur boynu KMY ölçümü yapılan 213 hastadan 30 tanesinde (%14) osteoporoz saptandı. Hastalarda ön kol ölçümünde daha yüksek osteoporoz saptanmıştır. Bu durum PHPT’de esas olarak kortikal kemik tutulumu, trabeküler bölgede nispi korunma ile ilişkilidir[105]. Hastaların tümünde KMY ölçüm sonuçlarına ulaşılmadığından ön kol ile lomber vertebra ya da femur boynu ölçümleri karşılaştırılamadı.

Çalışmamızda hastaların düzeltilmiş kalsiyum ve osteoporoz ilişkisi incelendi. Femur ve lomber osteoporozu olan hastalarda düzeltilmiş kalsiyum düzeyi daha yüksek saptanırken distal radius osteoporozu ile kalsiyum arasında anlamlı ilişki görülmedi. Dalemo ve arkadaşlarının 381 katılımcıdan oluşan kohort çalışmasında; serum kalsiyum seviyesi ile KMY arasında bir korelasyon olmadığı ancak 10 yıl sonrası yapılan kontrollerde kalsiyum seviyesi yüksek olanlarda daha sık osteoporoz olduğunu göstermiştir[106].

Çalışmamızda hastalar (348) PHPT'ye bağlı gelişebilecek komplikasyonlardan böbrek taşı açısından değerlendirilmiş böbrek taşı sıklığı %16 olarak bulunmuştur. Makay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %21 oranında böbrek taşı tespit etmiştir[83]. Amaral ve arkadaşları ise yaptığı çalışmada böbrek taşı sıklığını %18,2-18,9 olarak bulmuştur[107]. Reid ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PHPT'si olan hastaların %13,9'unda böbrek taşı tespit edilmiştir[108]. Çalışma verilerimiz literatür ile benzer bulunmuştur.

Çalışmamızda PHPT tanısı olan hastalarda cinsiyete göre renal taş dağılımı incelendiğinde erkeklerde renal taş sıklığı anlamlı derecede fazla bulundu. Literatürde yapılan çalışmalar incelendiğinde de erkeklerde nefrolitiazis riski kadınlardan fazla bulunmuştur[82, 109]. Bu durum erkeklerde daha yüksek kas kitlesi ve artan metabolik atıkların yanı sıra prostat hipertrofisinin sonucu olarak mesane çıkışında olası daralmaya bağlı olabilir.

Tüm hastaların 309 tanesinde (%84) 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyi bakılmıştı. Asemptomatik hastalarda cerrahi kararı vermede ve FHH ayırıcı tanısı açısından önemli olan bu tetkikin tüm hastalarda bakılması önerilmektedir[110]. Böbrek taşı ile serum kalsiyum ve 24 saatlik idrar kalsiyumu ilişkisi değerlendirilmiş anlamlı bulunmamıştır. Frokjaer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada renal taşı olan ve olmayan hastaların renal kalsiyum atılımı arasında anlamlı fark bulunmamıştır[111]. Başka bir çalışmada ise hiperkalsiüri olan hastaların sadece %29'unda nefrolitiazis saptanmış, ancak kalsiyum atılımı taşı olan grupta daha yüksek saptanmıştır[112].

Paratiroid adenomun tek küratif tedavisi cerrahidir. Cerrahi tedavinin başarısı ise lokalizasyon çalışmalarının başarısına bağlıdır. USG ve Tc-99m Sestamibi sintigrafi lokalizasyon tespitinde yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir.

USG paratiroid adenom lokalizasyonunda yaygın olarak kullanılan ilk görüntüleme yöntemidir. USG'de radyasyona maruz kalınmaması, eşlik eden tiroid patolojisinin

değerlendirilmesine olanak vermesi ve düşük maliyetli olması avantajıdır. Ancak bakan kişinin tecrübesine bağlı olması ve obezite, ektopik nodül varlığı ve eşlik eden boyun patolojileri (tiroid nodülü, lenf nodu) olması durumunda duyarlılığı azalmaktadır. Hindistan’da yapılan bir çalışmada USG duyarlılığı %77 olarak bulunmuştur[113]. Bhansali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada USG duyarlılığı %73 olarak bulunmuştur[114]. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak USG duyarlılığı %72,50 bulunmuştur.

Sintigrafinin duyarlılığı adenom boyutuna, eşlik eden boyun patolojisine (tiroid nodülü, lenf nodu) mitokondri ve oksifil hücre yoğunluğuna göre değişir[115]. Bu nedenle sintigrafi duyarlılığının %54’den %96’ya kadar geniş aralıkta olması şaşırtıcı değildir[116, 117]. Akbaba ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sintigrafinin lokalizasyon tespitinde başarı oranı %67’dir[118]. Gopal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sintigrafi duyarlılığı %86,9 olarak bulunmuştur[113]. Bizim çalışmamızda da sintigrafinin duyarlılığı %64 olarak bulunmuştur. PTH yıkama yapılan çalışma grubumuzda sintigrafi duyarlılığının düşük olması hastaların şüpheli lezyonu olan ve genellikle eşlik eden tiroid nodülü olan hasta grubundan oluşmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastaların %64’ünde (224) eşlik eden boyun patolojisi (tiroid nodülü, lenfadenopati) tespit edilmiştir. Cuhaci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PHPT’li hastaların %66,7’sinde en az bir tiroid nodülü eşlik ettiğini göstermiştir[119]. Morita ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada paratiroidektomi yapılan hastaların %51’inde eşlik eden tiroid nodulu saptanmıştır[120]. PHPT’li hastalarda eşlik eden tiroid nodülleri %20-60 arasında değişmektedir[121-123]. Eşlik eden boyun patolojilerinin yüksek prevalansı göz önüne alındığında lezyonun paratiroid dışı orjinlerden ayrımı önem kazanmaktadır.

PHPT tanısında yaygın olarak USG ve sintigrafi kullanılsa da adenomu her zaman lokalize edemez. Bu durumlarda USG ile görüntülenen şüpheli lezyonun paratiroid dokusu olduğunu doğrulamak için; şüpheli lezyondan USG eşliğinde ince iğne aspirasyonu yapılan hastalarda yıkama örneğinden PTH analizi yapılabilir. Çalışmamızın amacı paratiroid İİAB-PTH yıkama analizinin adenom lokalizasyonunu saptamadaki doğruluğunu araştırmaktır.

Çalışmamıza paratiroid İİAB-PTH yıkama analizi yapılan 348 hasta dahil edildi. Hastalardan 245’i opere olmuş olup, opere olanların patoloji sonuçları ile yıkama sonuçları karşılaştırıldı.

Çalışmamızda paratiroid İİAB-PTH yıkama yapılan ve opere olan 245 hasta değerlendirilmiş, paratiroid İİAB-PTH yıkamanın sensitivitesi %91,30 olarak bulunmuştur. Mayo klinikte 67 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada paratiroid İİAB-PTH yıkamanın duyarlılığı %84 bulunmuştur[81]. Obolonczyk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada paratiroid İİAB-PTH yıkamanın duyarlılığı %95,6 olarak bulunmuştur[124]. Pekkolay ve arkadaşlarının 49 hasta üzerinde yaptığı çalışmada paratiroid İİAB-PTH yıkamanın duyarlılığı %95,91 olarak bulunmuştur[125].

Çalışmamızda USG ve sintigrafi yapılan 219 hastadan radyoloji USG'sinde paratiroid adenom tespit edilmeyip, paratiroid İİAB-PTH yıkama ile tanı konulan hasta sayısı 57 (%26) olarak bulundu. Bancos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da tek başına paratiroid İİAB-PTH yıkama USG den üstün bulunmuştur[81]. Yine çalışmamızda sintigrafi sonuçları negatif/şüpheli olan 70 (%32) hastaya paratiroid İİAB-PTH yıkama yöntemi ile tanı konuldu. Cansu ve arkadaşlarının PHPT tanılı sintigrafisi negatif 22 hasta üzerinde yaptığı çalışmada paratiroid İİAB-PTH yıkama ve sitoloji sonuçlarını karşılaştırmış lokalizasyon tespitinde paratiroid hormon iğne aspirasyon yıkama daha üstün bulunmuştur[126]. Giusti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada paratiroid İİAB-PTH yıkama ameliyat sonrası pozitif prediktif değer açısından karşılaştırılmış, paratiroid İİAB-PTH yıkama için %94 sintigrafide ise %71 duyarlılık saptanmıştır[127].

Erbil ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada paratiroid İİAB-PTH yıkama adenom tespitindeki duyarlılığı USG ve sintigrafiden üstün bulunmuştur. Eşlik eden tiroid nodul varlığı USG ve sintigrafi duyarlılığını düşürürken paratiroid İİAB-PTH yıkamanın duyarlılığını azaltmadığı gösterilmiştir[128]. Kebapçı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada genel popülasyonda USG duyarlılığı %84 sintigrafi duyarlılığı %73 olarak bulunmuşken eşlik eden tiroid hastalığı olan hastalarda bu oran USG'de %78' ye düşerken, sintigrafide %70 olarak bulunmuştur[129]. Çalışmamızda hastalar eşlik eden tiroid patolojisine göre ve adenom boyutuna göre değerlendirilmiştir. Eşlik eden tiroid patolojisi varlığı; paratiroid İİAB-PTH yıkama ve sintigrafide adenom tespitini anlamlı düzeyde etkilemezken USG'de eşlik eden boyun patolojisi varlığında adenom tespit oranı azalmıştır.

Çalışmamızda hastalar paratiroid adenom boyutuna göre adenom tespiti açısından değerlendirildiğinde USG boyuttan anlamlı derecede etkilenmezken sintigrafide ve paratiroid İİAB-PTH yıkamada boyut küçüldükçe adenom tespitinde azalma saptanmıştır. Paratiroid adenom nedeni ile opere olan hastalardan paratiroid nodul çapı <1 cm olan 158

hastayı inceledik. USG'nin adenom tespit oranı %77,80, sintigrafi %62, paratiroid İİAB-PTH yıkama %91,80 olarak bulundu. (Paratiroid adenom nedeni ile opere olan 240 hastada USG, sintigrafi, paratiroid İİAB-PTH yıkamanın adenomu saptama oranı sırası ile; %72,50, %65, %91,30 olarak bulunmuştur.) 1 cm'den küçük nodüllerde sintigrafi duyarlılığı azaldığı saptanmıştır. Carral ve arkadaşlarının PHPT tanılı sintigrafisi negatif hastaları incelemiş 1 cm altında adenomu olan hastalarda negatiflik oranının arttığını göstermiştir[130]. İlgili literatür incelendiğinde sintigrafi duyarlılığının adenom boyutu ve hacminden etkilendiği ve boyut küçüldükçe tespit oranının azaldığı gösteren yayınlar mevcuttur[130-132].

Paratiroid İİAB-PTH yıkama yapılan ve patoloji pozitif gelen 240 hastadan yıkama yanlış negatif gelen hasta sayısı 21 (%8,7) dir. Bu hastalar incelendiğinde yanlış negatif gelen grupta adenom boyutu ve hacmi anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Bu durum adenom boyutu küçüldükçe adenom içinden yeterli aspirasyon yapılamamasına bağlı olabilir. Abraham ve arkadaşları yaptığı çalışmada adenom boyutu ile paratiroid İİAB-PTH yıkama değerleri arasında pozitif korelasyon bulmuştur[133]. Çalışmamızda da paratiroid İİAB-PTH yıkama ile adenom boyutu ve laboratuvar değerleri karşılaştırılmış PTH yıkama ile adenom boyutu, PTH seviyesi ve kalsiyum düzeyi arasında düşük düzeyde anlamlı korelasyon tespit edilmiştir. PTH yıkama ile PTH ve kalsiyum arasındaki korelasyonun adenom boyutuna bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Hamidi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da adenom ağırlığı ile serum PTH ve kalsiyum düzeyi arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır[134].

Çalışmamızda paratiroid İİAB-PTH yıkama sonucu pozitif gelip opere olan 223 hastadan 219'unda patolojide pozitif gelirken 4 hastada patoloji reaktif lenf nodu olarak gelmiştir. Bu 4 hastanın postoperatif takiplerine bakıldığında hastalarda kalsiyum ve PTH yüksekliği devam etmekteydi.

Paratiroid İİAB-PTH yıkama prosedürü ile ilgili kısıtlı çalışma vardır ve pozitiflik için kesin bir eşik değer önerilemedi. Bazı çalışmalarda önerilen eşik değerler olsa da uygulanan yöntemler ve testler arasında teknik farklılıklar nedeni ile bu değerler kuruma özgü değer olup genellenememektedir. Genel kabul olarak yıkama sıvısındaki PTH değerinin serum PTH değerinden yüksek olması halinde lezyon paratiroid kaynaklı kabul edilmektedir[135]. Çalışmamızda yıkama PTH'nin serum PTH'ya oranına göre hastalar 3 gruba ayrıldı. Bu oran 0,5'den düşük olan grup negatif olarak kabul edildi. 1 üstü 209 (%87) hasta, 1-0,5 arasında 10 (%4) hastaya tanı konuldu.

Paratiroid İİAB-PTH yıkama yöntemi ile adenom lokalizasyonunda başarı oranı artmıştır. Böylece doğru lokalizasyon ile minimal invaziv cerrahi seçimi artmakta ve hastalarda operasyona bağlı komplikasyon azalmakta yara yeri iyileşmesi hızlanmakta reoperasyon ihtiyacı azalmaktadır. Çalışmamızda PHPT ön tanısıyla opere olan 245 hastadan hiç birinin patoloji sonucu paratiroid karsinomu olarak gelmedi. Paratiroid İİAB-PTH yıkama yöntemi paratiroid karsinomu olan hastalarda tümör yayılmasına neden olabilir. Paratiroid karsinomu telkin eden çok yüksek kalsiyum, çok yüksek PTH seviyesi olması ve görüntülemelerde invazyon bulguları olan hastalarda Paratiroid İİAB-PTH yıkama yöntemi ve minimal invaziv cerrahi önerilmemektedir[136].

Paratiroid İİAB-PTH yıkama analizinin en büyük kısıtlaması USG ile potansiyel bir paratiroid adenomun tanımlanmasına duyulan ihtiyaçtır. Ayrıca işlem sırasında iğne yolu boyunca ekilme, paratiromatozis adı verilen sekonder paratiroid lezyonlarına neden olabilme ihtimali vardır[137].

Çalışmamız PHPT’de cerrahi öncesi lokalizasyon tespitinde görüntüleme yöntemlerine rağmen şüpheli nodülleri olan hastalarda paratiroid İİAB-PTH yıkama analizinin doğruluğu üzerine yol göstericidir. Yıkama PTH analizi ihmal edilen ve yeterli çalışma yapılmayan bir konudur ve bu konuda yapılan çalışmalar incelendiğinde hasta sayısı çalışmamızın avantajıdır. Çalışmamızın en büyük kısıtlaması retrospektif ve tek merkezli çalışma olmasıdır. Hastaların dosya ve sistem taraması ile ulaşılmayan verileri mevcuttu. Eksik veriler nedeni ile bütün hastaları kapsayan sonuçlara ulaşılmadı. Bazı karşılaştırmalı istatistikler için yeterli hasta bulunamadı ve kıyaslamalar yapılamadı. Diğer ülkeler ve etnik gruplardaki PHPT hastalarına genellenemez. USG eşliğinde paratiroid biyopsisi işlemi yapan kişinin hem USG bilgisi hem el becerisine bağlıdır. PHPT’li hastaları daha iyi değerlendirebilmek ve doğru veriler elde etmek için çok merkezli ve prospektif çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği düşünüldü.

6.SONUÇ

PHPT paratiroid bezinin fazla çalışması ve klinik etkileri ile karakterize ayaktan hastalarda hiperkalseminin en sık nedeni olan endokrin patolojidir. En sık kadın cinsiyette ve 5-6. dekatlarda görülmektedir.

Günümüzde hastalığın en sık prezentasyonu asemptomatik hastada kalsiyum yüksekliğinin tespiti ile tanı konulmasıdır. Ancak hastalar asemptomatik bile olsa böbrek ve kemik tutulumu açısından incelenmelidir. Asemptomatik hastalarda semptom oluşturmayan hedef organ patolojilerine neden olabilir. İlk tanı anında hastalar KMY ölçümü ve nefrolitiazis açısından görüntülemeler ile incelenmelidir.

Kalsiyum yüksekliği ile tetkik edilen hastalarda D vitamin seviyesi de istenmelidir. D vitamin eksikliği sekonder hiperparatiroidiye neden olabileceği gibi PHPT'ye de eşlik edebilir. D vitamin eksikliği durumunda mutlaka replasmanı yapılmalıdır. Replasman sonrası hala PTH yüksek ise PHPT açısından ileri tetkik edilmelidir. Çalışmamızda PHPT hastalarında %37 oranında D vitamin eksikliği saptanmış olup bu hastalar normokalsemik olarak da karşımıza çıkabileceğini unutmamalıyız. PHPT'ye eşlik eden D vitamin eksikliği durumunda daha ağır klinik ile karşımıza çıkabileceğinden replasmandan kaçınmamalıyız.

PHPT ön tanısıyla tetkik edilen hastalarda; mutlaka kreatinin klerensi ve 24 saatlik idrar kalsiyum miktarı istenmelidir. Bu tetkik hem FHH ekartasyonu hem de PHPT tanıli hastalarda cerrahi endikasyonu açısından önemlidir.

PHPT'nin en sık nedeni (%80) paratiroid adenomdur ve kesin küratif tedavisi cerrahidir. Tüm semptomatik hastalar ve asemptomatik hastalarda cerrahi endikasyonu olan hastalar paratiroidektomi adaydır. Günümüzde PHPT'nin cerrahisinde operasyon süresinin, yara iyileşmesinin kısa olması ve komplikasyonun daha az görülmesi nedeni ile minimal invaziv cerrahi öncelikli tercih edilmektedir. Bu durumda preoperatif lokalizasyon yöntemleri tekrar önem kazanmıştır. Eşlik eden tiroid hastalığı (lenf nodu, tiroid nodülü) ve küçük nodül olması durumunda görüntüleme yöntemlerinin duyarlılığı düşmektedir. Paratiroid İİAB-PTH yıkama analizi ile şüpheli lezyonun paratiroid dışı kaynaklı lezyonlardan ayrımı kolaylıkla yapılabilmektedir. Böylece lezyonun kesin lokalizasyonunu saptama oranı artmakta bu da minimal invaziv cerrahiyi kolay bir seçenek haline getirmektedir. Paratiroid İİAB-PTH yıkama analizi, USG ve sintigrafiye göre daha yüksek sensitiviteye sahiptir. Paratiroid İİAB-PTH yıkama analizi seçilmiş, şüpheli lezyonu olan

hastalarda paratiroid adenom lokalizasyonunda yol gösterecek önemli ve birincil yöntem olma potansiyeline sahiptir.



7.KAYNAKLAR

1. Cook, M.R., et al., *A rising ioPTH level immediately after parathyroid resection: are additional hyperfunctioning glands always present? An application of the Wisconsin Criteria*. Ann Surg, 2010. **251**(6): p. 1127-30.
2. Lundgren, E., et al., *Population-based screening for primary hyperparathyroidism with serum calcium and parathyroid hormone values in menopausal women*. Surgery, 1997. **121**(3): p. 287-294.
3. Luboshitzky, R., et al., *Cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism*. J Endocrinol Invest, 2009. **32**(4): p. 317-21.
4. Tassone, F., et al., *Insulin sensitivity in normocalcaemic primary hyperparathyroidism*. Endocrine, 2013. **44**(3): p. 812-4.
5. Heath III, H., S.F. Hodgson, and M.A. Kennedy, *Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity, and potential economic impact in a community*. New England Journal of Medicine, 1980. **302**(4): p. 189-193.
6. Satava, R.M., O.H. Beahrs, and D.A. Scholz, *Success rate of cervical exploration for hyperparathyroidism*. Archives of Surgery, 1975. **110**(5): p. 625-628.
7. Kunstman, J.W., et al., *Clinical review: Parathyroid localization and implications for clinical management*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(3): p. 902-12.
8. Erbil, Y., et al., *Impact of gland morphology and concomitant thyroid nodules on preoperative localization of parathyroid adenomas*. Laryngoscope, 2006. **116**(4): p. 580-5.
9. Vattimo, A., et al., *Hürthle cell tumor dwelling in hot thyroid nodules: preoperative detection with technetium-99m-MIBI dual-phase scintigraphy*. J Nucl Med, 1998. **39**(5): p. 822-5.
10. Erbil, Y., et al., *Impact of adenoma weight and ectopic location of parathyroid adenoma on localization study results*. World J Surg, 2008. **32**(4): p. 566-71.
11. Dubose, J., T. Ragsdale, and J. Morvant, *"Bodies so tiny": the history of parathyroid surgery*. Curr Surg, 2005. **62**(1): p. 91-5.
12. Hackett, D.A. and G.L. Kauffman, Jr., *Historical perspective of parathyroid disease*. Otolaryngol Clin North Am, 2004. **37**(4): p. 689-700, vii.
13. Grimelius, L. and L. Bondeson, *Histopathological diagnosis of parathyroid diseases*. Pathol Res Pract, 1995. **191**(4): p. 353-65.
14. Özarmağan, S. and S. Tezelman, *Paratiroid hastalıkları*. G. Kalaycı,(editör): Genel Cerrahi cilt 1. sayfa: 467-480, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2002.
15. Soffar, H. <https://www.online-sciences.com/medecine/parathyroid-gland-anatomy-structure-function-hormones-tetany-types/attachment/parathyroid-gland-2/>. 2021.
16. Stewart, W.B. and L.J. Rizzolo, *Embryology and surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands*, in *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. 2007, Springer. p. 13-20.
17. Pradhan, R., et al., *Applied Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands*, in *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. 2021, Elsevier. p. 15-25. e4.
18. Randolph, G.W., *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands E-Book*. 2020: Elsevier Health Sciences.
19. Mohebati, A. and A. Shaha, *Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations*. Clinical Anatomy, 2012. **25**(1): p. 19-31.
20. Lappas, D., et al., *Location, number and morphology of parathyroid glands: results from a large anatomical series*. Anatomical science international, 2012. **87**(3): p. 160-164.
21. Rudin, A.V. and G. Thompson, *Revision Parathyroidectomy*, in *Evidence-Based Endocrine Surgery*, R. Parameswaran and A. Agarwal, Editors. 2018, Springer Singapore: Singapore. p. 293-305.
22. Brown, E.M., *Role of the calcium-sensing receptor in extracellular calcium homeostasis*. Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism, 2013. **27**(3): p. 333-343.

23. Segersten, U., et al., *25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase expression in normal and pathological parathyroid glands*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **87**(6): p. 2967-2972.
24. Ben-Dov, I.Z., et al., *The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats*. The Journal of clinical investigation, 2007. **117**(12): p. 4003-4008.
25. Silva, B., et al., *Catabolic and anabolic actions of parathyroid hormone on the skeleton*. Journal of endocrinological investigation, 2011. **34**(10): p. 801-810.
26. Lila, A.R., et al., *Renal manifestations of primary hyperparathyroidism*. Indian journal of endocrinology and metabolism, 2012. **16**(2): p. 258.
27. Brown, E.M. and S.C. Hebert, *Calcium-receptor-regulated parathyroid and renal function*. Bone, 1997. **20**(4): p. 303-9.
28. Corbeels, K., et al., *Thin bones: Vitamin D and calcium handling after bariatric surgery*. Bone Rep, 2018. **8**: p. 57-63.
29. Lopes, M.P., et al., *Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: etiology, laboratory features and complications*. Arch Endocrinol Metab, 2016. **60**(6): p. 532-536.
30. Messa, P. and C.M. Alfieri, *Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism*. Front Horm Res, 2019. **51**: p. 91-108.
31. Pitt, S.C., R.S. Sippel, and H. Chen, *Secondary and tertiary hyperparathyroidism, state of the art surgical management*. Surg Clin North Am, 2009. **89**(5): p. 1227-39.
32. Khan, A.A., et al., *Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus*. Osteoporos Int, 2017. **28**(1): p. 1-19.
33. Bilezikian, J.P., *Primary Hyperparathyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 2018. **103**(11): p. 3993-4004.
34. Rao, S.D., et al., *Hyperparathyroidism following head and neck irradiation*. Arch Intern Med, 1980. **140**(2): p. 205-7.
35. Bendz, H., et al., *Hyperparathyroidism and long-term lithium therapy--a cross-sectional study and the effect of lithium withdrawal*. J Intern Med, 1996. **240**(6): p. 357-65.
36. Costa-Guda, J. and A. Arnold, *Genetic and epigenetic changes in sporadic endocrine tumors: parathyroid tumors*. Mol Cell Endocrinol, 2014. **386**(1-2): p. 46-54.
37. Thakker, R.V., et al., *Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(9): p. 2990-3011.
38. Silverberg, S.J., et al., *Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(10): p. 3580-94.
39. Bandeira, F. and A. Correia, *Clinical presentation of primary hyperparathyroidism: a global perspective*. The Parathyroids. 3rd ed. USA: Elsevier, 2015: p. 309-315.
40. Muñoz de Nova, J.L., et al., *A practical approach to normocalcemic primary hyperparathyroidism*. Endocrine, 2021. **74**(2): p. 235-244.
41. Vasikaran, S.D., *Bisphosphonates: an overview with special reference to alendronate*. Ann Clin Biochem, 2001. **38**(Pt 6): p. 608-23.
42. Silverberg, S.J. and J.P. Bilezikian, *Evaluation and management of primary hyperparathyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(6): p. 2036-40.
43. Bilezikian, J.P., et al., *Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features*. J Intern Med, 2005. **257**(1): p. 6-17.
44. Vanitcharoenkul, E., et al., *Osteitis Fibrosa Cystica and pathological fractures-the classic but neglected skeletal manifestation of primary hyperparathyroidism: a case report*. BMC Musculoskelet Disord, 2021. **22**(1): p. 443.
45. Levine, M.A., *Primary hyperparathyroidism: 7,000 years of progress*. Cleveland Clinic journal of medicine, 2005. **72**(12): p. 1084-1098.

46. Silva, B.C., et al., *Trabecular bone score (TBS)—a novel method to evaluate bone microarchitectural texture in patients with primary hyperparathyroidism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. **98**(5): p. 1963-1970.
47. Kulak, C.A.M., et al., *Marked improvement in bone mass after parathyroidectomy in osteitis fibrosa cystica*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(3): p. 732-735.
48. Bennett, J., J.W. Suliburk, and F.E. Morón, *Osseous Manifestations of Primary Hyperparathyroidism: Imaging Findings*. International Journal of Endocrinology, 2020. **2020**: p. 3146535.
49. Ullah, E., et al., *Primary hyperparathyroidism having multiple Brown tumors mimicking malignancy*. Indian journal of endocrinology and metabolism, 2012. **16**(6): p. 1040-1042.
50. Rejnmark, L., P. Vestergaard, and L. Mosekilde, *Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(8): p. 2377-2385.
51. Sadler, G.P., et al., *Thyroid and parathyroid*. Schwartz SI. Principles of Surgery. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 1999: p. 1674-6.
52. Starup-Linde, J., et al., *Renal stones and calcifications in patients with primary hyperparathyroidism: associations with biochemical variables*. European journal of endocrinology, 2012. **166**(6): p. 1093-1100.
53. Linos, D.A., et al., *Primary hyperparathyroidism and peptic ulcer disease*. Archives of Surgery, 1978. **113**(4): p. 384-386.
54. Abboud, B., R. Daher, and J. Boujaoude, *Digestive manifestations of parathyroid disorders*. World Journal of Gastroenterology: WJG, 2011. **17**(36): p. 4063.
55. Fitzpatrick, L.A., J.P. Bilezikian, and S.J. Silverberg, *Parathyroid hormone and the cardiovascular system*. Current osteoporosis reports, 2008. **6**(2): p. 77-83.
56. Polat, P., et al., *The spectrum of radiographic findings in primary hyperparathyroidism*. Clin Imaging, 2002. **26**(3): p. 197-205.
57. Khairallah, W., et al., *Hypercalcemia and diabetes insipidus in a patient previously treated with lithium*. Nature Clinical Practice Nephrology, 2007. **3**(7): p. 397-404.
58. Thillainadesan, S., S.M. Twigg, and N. Perera, *Prevalence, causes and associated mortality of hypercalcaemia in modern hospital care*. Internal medicine journal, 2021.
59. Griebeler, M.L., et al., *Thiazide-associated hypercalcemia: incidence and association with primary hyperparathyroidism over two decades*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2016. **101**(3): p. 1166-1173.
60. Fuleihan Gel, H., *Familial benign hypocalciuric hypercalcemia*. J Bone Miner Res, 2002. **17 Suppl 2**: p. N51-6.
61. Varghese, J., T. Rich, and C. Jimenez, *Benign familial hypocalciuric hypercalcemia*. Endocrine Practice, 2011. **17**: p. 13-17.
62. Bilezikian, J.P., et al., *Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(10): p. 3561-9.
63. Silverberg, S.J., et al., *Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 1995. **80**(3): p. 729-34.
64. Ross, A.C., et al., *Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. 2011, Washington, DC: National Academies Press.
65. Rolighed, L., et al., *Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(3): p. 1072-80.
66. Marcocci, C., et al., *Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(10): p. 3607-3618.

67. Iglesias, P., et al., *Acute and one-year effects of cinacalcet in patients with persistent primary hyperparathyroidism after unsuccessful parathyroidectomy*. The American journal of the medical sciences, 2008. **335**(2): p. 111-114.
68. Cetani, F., et al., *Cinacalcet efficacy in patients with moderately severe primary hyperparathyroidism according to the European Medicine Agency prescription labeling*. Journal of endocrinological investigation, 2012. **35**(7): p. 655-660.
69. Parker, C., et al., *Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroid-related osteoporosis: a 2-year study*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **87**(10): p. 4482-4489.
70. Rubin, M.R., et al., *The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(9): p. 3462-3470.
71. Uludag, M., *Preoperative Localization Studies in Primary Hyperparathyroidism*. Sisli Etfal Hastanesi tip bulteni, 2017. **53**(1): p. 7-15.
72. Rickes, S., et al., *High-resolution ultrasound in combination with colour-Doppler sonography for preoperative localization of parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism*. Ultraschall Med, 2003. **24**(2): p. 85-9.
73. Yanevskaya, L.G., et al., *Clinical phenotypes of primary hyperparathyroidism in hospitalized patients who underwent parathyroidectomy*. Endocr Connect, 2021. **10**(2): p. 248-255.
74. Philippon, M., et al., *Bilateral neck exploration in patients with primary hyperparathyroidism and discordant imaging results: a single-centre study*. Eur J Endocrinol, 2014. **170**(5): p. 719-725.
75. Koong, H.N., L.H. Choong, and K.C. Soo, *The role for preoperative localisation techniques in surgery for hyperparathyroidism*. Ann Acad Med Singap, 1998. **27**(2): p. 192-5.
76. Ruf, J., et al., *Preoperative localization of parathyroid glands. Use of MRI, scintigraphy, and image fusion*. Nuklearmedizin, 2004. **43**(3): p. 85-90.
77. Ishibashi, M., et al., *Comparison of technetium-99m-MIBI, technetium-99m-tetrofosmin, ultrasound and MRI for localization of abnormal parathyroid glands*. Journal of Nuclear Medicine, 1998. **39**(2): p. 320-324.
78. Hindié, E., et al., *2009 EANM parathyroid guidelines*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2009. **36**(7): p. 1201-16.
79. Kunstman, J. and J. Kirsch, *Mahajan a, Udelsman r*. Clinical review: Parathyroid localization and implications for clinical management. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**: p. 902-12.
80. Bancos, I., et al., *Risks and benefits of parathyroid fine-needle aspiration with parathyroid hormone washout*. Endocrine Practice, 2012. **18**(4): p. 441-449.
81. Bancos, I., et al., *Risks and benefits of parathyroid fine-needle aspiration with parathyroid hormone washout*. Endocr Pract, 2012. **18**(4): p. 441-9.
82. Castellano, E., et al., *Sex Difference in the Clinical Presentation of Primary Hyperparathyroidism: Influence of Menopausal Status*. J Clin Endocrinol Metab, 2017. **102**(11): p. 4148-4152.
83. Makay, Ö., et al., *Regional Clinical and Biochemical Differences among Patients with Primary Hyperparathyroidism*. Balkan Med J, 2017. **34**(1): p. 28-34.
84. Glenn, J.A., et al., *Association between body mass index and multigland primary hyperparathyroidism*. J Surg Res, 2016. **202**(1): p. 132-8.
85. Jones, A.R., et al., *Bone Mineral Density Compared to Trabecular Bone Score in Primary Hyperparathyroidism*. J Clin Med, 2022. **11**(2).
86. McCarty, M. and C. Thomas, *PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight*. Medical hypotheses, 2003. **61**(5-6): p. 535-542.
87. Civitelli, R., *Parathyroid hormone control of intracellular calcium*. Journal of endocrinological investigation, 1992. **15**(9 Suppl 6): p. 35-41.

88. Reid, L., et al., *Presentation, diagnostic assessment and surgical outcomes in primary hyperparathyroidism: a single centre's experience*. Endocr Connect, 2018. **7**(10): p. 1105-15.
89. Kaur, P., et al., *Impact of preoperative imaging on surgical approach for primary hyperparathyroidism: Data from single institution in India*. Indian J Endocrinol Metab, 2016. **20**(5): p. 625-630.
90. Bilezikian, J.P. and S.J. Silverberg, *Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism*. Rev Endocr Metab Disord, 2000. **1**(4): p. 237-45.
91. Sung, J.Y., *Parathyroid ultrasonography: the evolving role of the radiologist*. Ultrasonography, 2015. **34**(4): p. 268-74.
92. Azizi, G., et al., *Shear wave elastography and parathyroid adenoma: A new tool for diagnosing parathyroid adenomas*. Eur J Radiol, 2016. **85**(9): p. 1586-93.
93. Rao, D.S., et al., *Effect of vitamin D nutrition on parathyroid adenoma weight: pathogenetic and clinical implications*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(3): p. 1054-8.
94. Rao, D.S., et al., *Role of vitamin D and calcium nutrition in disease expression and parathyroid tumor growth in primary hyperparathyroidism: a global perspective*. Journal of Bone and Mineral Research, 2002. **17**(2): p. N75.
95. Eastell, R., et al., *Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(10): p. 3570-9.
96. Arrangoiz, R., et al., *Current thinking on primary hyperparathyroidism*. JSM Head Neck Cancer Cases Rev, 2016. **1**(1): p. 1002.
97. Norman, J., A. Goodman, and D. Politz, *Calcium, parathyroid hormone, and vitamin D in patients with primary hyperparathyroidism: normograms developed from 10000 cases*. Endocrine Practice, 2011. **17**(3): p. 384-394.
98. Silverberg, S.J., et al., *The effects of vitamin D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism*. Am J Med, 1999. **107**(6): p. 561-7.
99. Ozbey, N., et al., *Correlations between vitamin D status and biochemical/clinical and pathological parameters in primary hyperparathyroidism*. World J Surg, 2006. **30**(3): p. 321-6.
100. Bindlish, V., et al., *Correlation of biochemical parameters with single parathyroid adenoma weight and volume*. Head Neck, 2002. **24**(11): p. 1000-3.
101. Filser, B., et al., *Predictors of adenoma size and location in primary hyperparathyroidism*. Langenbecks Arch Surg, 2021. **406**(5): p. 1607-1614.
102. Silverberg, S.J., et al., *A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery*. N Engl J Med, 1999. **341**(17): p. 1249-55.
103. Marques, T.F., et al., *Normocalcemic primary hyperparathyroidism in clinical practice: an indolent condition or a silent threat?* Arq Bras Endocrinol Metabol, 2011. **55**(5): p. 314-7.
104. Castellano, E., et al., *Forearm DXA Increases the Rate of Patients With Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism Meeting Surgical Criteria*. J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(7): p. 2728-32.
105. Silverberg, S.J., et al., *Skeletal disease in primary hyperparathyroidism*. J Bone Miner Res, 1989. **4**(3): p. 283-91.
106. Dalemo, S., et al., *Bone mineral density in primary care patients related to serum calcium concentrations: a longitudinal cohort study from Sweden*. Scandinavian journal of primary health care, 2018. **36**(2): p. 198-206.
107. Amaral, L.M., et al., *Normocalcemic versus Hypercalcemic Primary Hyperparathyroidism: More Stone than Bone?* J Osteoporos, 2012. **2012**: p. 128352.
108. Reid, L.J., et al., *Predictors of Nephrolithiasis, Osteoporosis, and Mortality in Primary Hyperparathyroidism*. J Clin Endocrinol Metab, 2019. **104**(9): p. 3692-3700.
109. Mazeih, H., R.S. Sippel, and H. Chen, *The role of gender in primary hyperparathyroidism: same disease, different presentation*. Ann Surg Oncol, 2012. **19**(9): p. 2958-62.

110. Kasper, D., et al., *Harrison's principles of internal medicine*, 19e. Vol. 1. 2015: Mcgraw-hill New York, NY, USA:.
111. Frøkjaer, V.G. and C.L. Mollerup, *Primary hyperparathyroidism: renal calcium excretion in patients with and without renal stone disease before and after parathyroidectomy*. World J Surg, 2002. **26**(5): p. 532-5.
112. Silverberg, S.J., et al., *Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism*. The American Journal of Medicine, 1990. **89**(3): p. 327-334.
113. Gopal, R.A., et al., *Clinical profile of primary hyperparathyroidism from western India: a single center experience*. J Postgrad Med, 2010. **56**(2): p. 79-84.
114. Bhansali, A., et al., *Ultrasonography in detection of single and multiple abnormal parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with radionuclide scintigraphy and surgery*. Clin Endocrinol (Oxf), 2006. **65**(3): p. 340-5.
115. Carpentier, A., et al., *Preoperative localization of parathyroid lesions in hyperparathyroidism: relationship between technetium-99m-MIBI uptake and oxyphil cell content*. J Nucl Med, 1998. **39**(8): p. 1441-4.
116. Lavelly, W.C., et al., *Comparison of SPECT/CT, SPECT, and planar imaging with single-and dual-phase 99mTc-sestamibi parathyroid scintigraphy*. Journal of Nuclear Medicine, 2007. **48**(7): p. 1084-1089.
117. Chien, D. and H. Jacene, *Imaging of parathyroid glands*. Otolaryngologic Clinics of North America, 2010. **43**(2): p. 399-415.
118. Akbaba, G., et al., *A comparative study of pre-operative imaging methods in patients with primary hyperparathyroidism: ultrasonography, 99mTc sestamibi, single photon emission computed tomography, and magnetic resonance imaging*. J Endocrinol Invest, 2012. **35**(4): p. 359-64.
119. Cuhaci, N., et al., *Concomitant thyroid lesions in patients with primary hyperparathyroidism*. Asian J Surg, 2017. **40**(5): p. 338-344.
120. Morita, S.Y., et al., *Evaluation for concomitant thyroid nodules and primary hyperparathyroidism in patients undergoing parathyroidectomy or thyroidectomy*. Surgery, 2008. **144**(6): p. 862-867.
121. Prinz, R., et al., *Simultaneous primary hyperparathyroidism and nodular thyroid disease*. Surgery, 1982. **92**(3): p. 454-458.
122. Strichartz, S.D. and A.E. Giuliano, *The operative management of coexisting thyroid and parathyroid disease*. Archives of Surgery, 1990. **125**(10): p. 1327-1331.
123. Lever, E.G., et al., *Coexisting thyroid and parathyroid disease—are they related?* Surgery, 1983. **94**(6): p. 893-900.
124. Obołończyk, Ł., et al., *The Current Role of Parathyroid Fine-Needle Biopsy (P-FNAB) with iPTH-Washout Concentration (iPTH-WC) in Primary Hyperparathyroidism: A Single Center Experience and Literature Review*. Biomedicines, 2022. **10**(1).
125. Pekkolay, Z. and Ş. Altun Tuzcu, *Importance of Parathyroid Hormone Needle Aspiration Washout in Adenoma Localization in Primary Hyperparathyroidism*. Med Sci Monit, 2019. **25**: p. 1694-1698.
126. Cansu, G.B., et al., *Parathyroid hormone in washout fluid seems to be superior to cytology for localization of the lesion in MIBI-negative patients with primary hyperparathyroidism*. Turk J Med Sci, 2017. **47**(6): p. 1703-1707.
127. Giusti, M., et al., *Institutional experience of PTH evaluation on fine-needle washing after aspiration biopsy to locate hyperfunctioning parathyroid tissue*. J Zhejiang Univ Sci B, 2009. **10**(5): p. 323-30.
128. Erbil, Y., et al., *Use of preoperative parathyroid fine-needle aspiration and parathormone assay in the primary hyperparathyroidism with concomitant thyroid nodules*. The American Journal of Surgery, 2007. **193**(6): p. 665-671.

129. Kebapci, M., et al., *Preoperative evaluation of parathyroid lesions in patients with concomitant thyroid disease: role of high resolution ultrasonography and dual phase technetium 99m sestamibi scintigraphy*. J Endocrinol Invest, 2004. **27**(1): p. 24-30.
130. Carral, F., et al., *Factors associated with negative (99m)Tc-MIBI scanning in patients with primary hyperparathyroidism*. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed), 2021. **40**(4): p. 222-228.
131. Kobylecka, M., et al., *Relationship between parathyroid gland scintigraphy and its histopathology, oxyphil cell content and volume: a retrospective study*. Nucl Med Rev Cent East Eur, 2019. **22**(1): p. 29-33.
132. Ishii, S., et al., *Causes of false negatives in technetium-99 m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy for hyperparathyroidism: influence of size and cysts in parathyroid lesions*. Ann Nucl Med, 2020. **34**(12): p. 892-898.
133. Abraham, D., et al., *Utility of ultrasound-guided fine-needle aspiration of parathyroid adenomas for localization before minimally invasive parathyroidectomy*. Endocr Pract, 2007. **13**(4): p. 333-7.
134. Hamidi, S., et al., *Are biochemical values predictive of adenoma's weight in primary hyperparathyroidism?* ANZ J Surg, 2006. **76**(10): p. 882-5.
135. Marcocci, C., et al., *Preoperative localization of suspicious parathyroid adenomas by assay of parathyroid hormone in needle aspirates*. Eur J Endocrinol, 1998. **139**(1): p. 72-7.
136. Wiseman, S.M., et al., *Parathyroid carcinoma: a multicenter review of clinicopathologic features and treatment outcomes*. Ear Nose Throat J, 2004. **83**(7): p. 491-4.
137. Kim, J., et al., *The dangers of parathyroid biopsy*. Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery, 2017. **46**(1): p. 1-4.