



**T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

PARATİROİD ADENOMLARINDA CERRAHİ TEDAVİ

Dr. Faruk KARATEKE

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Özgür YAĞMUR**

ADANA-2010

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TABLolar LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Paratiroid Bezinin Anatomisi	3
2.3. Paratiroid Bezinin Embriyolojisi	5
2.4. Paratiroid Bezinin Histolojisi	6
2.4.1. Makroskopi	6
2.4.2. Mikroskopi	7
2.5. Fizyoloji	8
2.5.1. Parathormon Salınımının Kontrolü	9
2.5.1.1. Ekstrasellüler Kalsiyum	9
2.5.1.2. Magnezyum	9
2.5.1.3. D Vitamini	10
2.5.2. Parathormonun Etkileri	10
2.5.2.1. Parathormon ve Kemik Dokusu	10
2.5.2.2. Parathormon ve Böbrek	11
2.5.2.3. Parathormon ve Barsak	13
2.5.2.4. Parathormonun Diğer Etkileri	13
2.6. Fizyopatoloji	13
2.7. Parathormonun Ölçüm Metodları	14
2.8. Paratiroid Hastalıkları	15
2.8.1. Primer Hiperparatiroidi	15
2.8.1.1. Etiyoloji	16
2.8.1.2. Klinik Bulgular	16
2.8.1.2.1. Renal Bulgular	17
2.8.1.2.2. İskelet Bulguları	17
2.8.1.2.3. GIS Bulguları	17
2.8.1.2.4. Nöromusküler Bulgular	18
2.8.1.2.5. Psikiyatrik Bulgular	18
2.8.1.3. Laboratuvar Bulguları	18
2.8.1.4. Tanı	19
2.8.1.5. Primer Hiperparatiroidide Ayırıcı Tanı	20
2.8.2. Sekonder ve Tersiyer Hiperparatiroidi	20
2.8.3. Hipoparatiroidi	21
2.9. Paratiroid Bezlerinin Preoperatif Lokalizasyonu	21
2.9.1. Non-invaziv Yöntemler	21
2.9.2. İnvaziv Yöntemler	23
2.10. Tedavi	24
2.10.1. Medikal Tedavi	24

2.10.2.Cerrahi Tedavi	25
2.10.3.Cerrahi Girişim	26
2.10.4. Konvansiyonel Eksplorasyon	27
2.10.5. Paratiroid Rezeksiyonu	28
2.10.6. Video-Assisted Paratiroidektomi ve Laparoskopik Girişim.....	29
2.11.Yeni Tedavi Yaklaşımları	29
2.12. Cerrahi Komplikasyonları ve Postoperatif İzlem	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM	31
3.1. Çalışma Modeli	31
3.2. Hastalar	31
3.3. Lezyonun Lokalizasyonu	33
3.4. Cerrahi Teknik.....	34
3.5. Patolojik İnceleme	35
3.6. İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR	38
4.1. Ameliyat Öncesi Bulgular	38
4.1.1. Ameliyat Öncesi Laboratuvar Değerleri	38
4.1.2. Radyoloji ve Nükleer Tıp Çalışmaları	39
4.2. Ameliyat Bulguları ve Cerrahi Prosedür.....	39
4.3. Preoperatif Görüntüleme Yöntemleri ve Operasyon Bulgularının Karşılaştırılması.....	41
4.4. Ameliyat Sonrası Bulgular	41
4.4.1 Laboratuvar Bulguları	41
4.4.2. Patoloji Bulguları	42
4.4.3. Komplikasyonlar.....	42
4.4.4. Kemik Dansitometri Bulguları	44
5. TARTIşMA	46
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	53
7. KAYNAKLAR.....	55
ÖZGEÇMİş	62

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1. Primer hiperparatiroidide kimyasal profil	19
Tablo 2. Hiperkalsemi nedenleri	20
Tablo 3. Asemptomatik PHPT'li hastalarda medikal tedavi ile izlenme kriterleri.....	24
Tablo 4.Paratiroidektomi uygulanmayan PHPT hastalarında izlem rehberlerinin kıyaslanması ..	25
Tablo 5. Paratiroid lezyonların histopatolojik özellikleri.....	36
Tablo 6. Hastaların cinsiyet, başvuru şikayetleri ve eşlik eden hastalıkları	38
Tablo 7. Ameliyat öncesi bakılan laboratuvar değerleri	39
Tablo 8. Hastaların ortalama BUN ve kreatinin değerleri	39
Tablo 9. Radyoloji ve nükleer tıp çalışmaları.....	39
Tablo 10. Eksplorasyon Tipi	40
Tablo 11. Cerrahi prosedür	40
Tablo 12. Görüntüleme yöntemleri ile operasyon bulguları arasındaki uyum oranları.....	41
Tablo 13. Lezyonun yerleşim yeri (ameliyat bulgusuna göre)	41
Tablo 14 Ameliyat sonrası bakılan ortalama değerler	42
Tablo 15. Patoloji Sonuçları.....	42
Tablo 16. Ameliyat sonrası komplikasyonlar	43
Tablo 17. Ameliyat öncesi laboratuvar değerleri ile hipokalsemi arasındaki ilişki	43
Tablo 18. Hipokalsemi ile yatış süresi arasındaki ilişki.....	43
Tablo 19. Cerrahi tedavi sonrası kemik mineral yoğunluğundaki değişiklikler	44
Tablo 20. Çalışmaya dahil olan tüm hastaların ameliyat öncesi ve sonrası değerleri.....	44

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 1. Paratiroid bezlerinin normal anatomik yerleşimi (Gray's anatomi)	5
Şekil 2. Üst ve alt paratiroid bezlerinin embriyonik ektopik yerleşimlerinde izledikleri yollar	6
Şekil 3. Paratiroid bezinin histolojisi.....	8
Şekil 4. Ca^{++} , PTH ve Vitamin D arasındaki ilişki	14
Şekil 5. Primer hiperparatiroidi hasta takip formu.....	33
Şekil 6. Tiroid bezi sol alt-arka komşulukta, homojen hipoekoik, oval ve tipik görünümlü, solid bir adenom.....	33
Şekil 7. Tiroid bezi sol alt-arka komşulukta, homojen hipoekoik, oval ve tipik görünümlü, paratiroid adenomun Tc-sestaMIBI görüntüsü	34
Şekil 8. Ön mediasten yerleşimli paratiroid adenomunun tomografik görünümü.....	34
Şekil 9. Tc-sestaMIBI sintigrafisinde ektopik yerleşimli paratiroid adenomunun görünümü	35
Şekil 10. Paratiroid Adenom ve Paratiroid Kanserinin Makroskopik Görünümü.....	36

KISALTMALAR

ALP	: Alkalen Fosfataz
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BUN	: Kan Üre Azotu
Ca⁺⁺	: Kalsiyum
Cr	: Kreatinin
DEXA	: Dual Energy X-Ray Absorptiometry
HT	: Hipertansiyon
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
MEN	: Multiple Endokrin Neoplazi
Mg	: Magnezyum
MR	: Manyetik rezonans
P	: Fosfor
PHPT	: Primer hiperparatiroidi
PTH	: Parathormon
USG	: Ultrasonografi

ÖZET

Paratiroid Adenomlarında Cerrahi Tedavi

Amaç: Primer hiperparatiroidizm paratiroid bezlerinin aşırı miktarda parathormon salgılaması ve buna bağlı hiperkalsemi ile ortaya çıkan klinik tablodur. Geçmişte, daha çok ağır kemik ve böbrek semptomları ile tanı konulan hastaların tersine; günümüzde hastaların büyük bir kısmı asemptomatik dönemde tanı alabilmektedir. Paratiroid adenomu, hiperplazi ve karsinomunun neden olduğu primer hiperparatiroidizmde cerrahi tedavi küratiftir. Bu çalışmada kliniğimizde son 5 yılda primer hiperparatiroidi nedeniyle tanı tedavi ve takipleri yapılan 57 hastanın retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Ocak 2005 ile Aralık 2009 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı'nda primer hiperparatiroidi nedeni ile tedavi edilen 57 hastada yapıldı. Hastaların yaş, cins, şikayetleri, ameliyat öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları incelendi. Görüntüleme tekniklerinin etkinliği ve ameliyat bulguları, patolojik piyeslerin inceleme sonuçları değerlendirildi. Ameliyat öncesi kemik dansitometresi yapılan hastaların ameliyat sonrası kemik mineral yoğunluğundaki artış değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların en sık başvuru şikayetleri 27 (% 47,4) hastada kas-iskelet sistemi şikayetleri idi. Ameliyat öncesi bakılan Parathormon ile serum kalsiyum değerlerinde ameliyat sonrası 1. gün ve 1. ay sonunda istatistiksel olarak anlamlı düşme mevcut idi. 49 (% 86) hastaya tek taraflı boyun eksplorasyonu, diğer 8 (% 14) hastaya iki taraflı boyun eksplorasyonu yapıldı. Ameliyat bulgusu olarak lezyon 55 (% 96,5) hastada normal anatomik lokalizasyonda iken, 2 (% 3,5) hastada ise ön mediasten yerleşimli idi. Histopatolojik inceleme sonucu 53 (% 93) hastada paratiroid adenomu, 1 (% 1,8) hastada paratiroid hiperplazisi, 2 (% 3,5) hastada paratiroid kanseri, 1 (% 1,8) hastada ise timus dokusu olarak raporlandı. Ameliyat sonrası 15 (% 26,3) hastada görülen hipokalsemi tek ve en sık görülen komplikasyon idi. Ameliyat öncesi ve sonrası kemik dansitometri yapılan hastaların kemik mineral yoğunluğundaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç: Bu çalışmada primer hiperparatiroidizmde ameliyat öncesi görüntüleme yöntemleri rehberliğinde tek taraflı lezyon saptanan hastalarda tek taraflı boyun eksplorasyonun yeterli olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar sözcükler: hipokalsemi, kemik dansitometri, primer hiperparatiroidi, tek taraflı boyun eksplorasyonu

ABSTRACT

Surgical Approach For Parathyroid Adenomas

Aim: Primary hyperparathyroidism is a clinical entity characterised by hypercalcemia due to excessive production of parathormone from parathyroid glands. In contrast to the patients who were diagnosed with serious bone symptoms and renal findings in the past; the most of the patients are recognised in asymptomatic stage to date. Surgical approach is curative in primary hyperparathyroidism due to adenoma, hyperplasia and carcinoma of parathyroid. In this study, retrospective evaluation of 57 patients was aimed in whom diagnosed, treated and surveilled with primary hyperthyroidism in our clinic for last 5 years.

Materials and Methods: This study was performed on 57 patients who were treated for primary hyperparathyroidism in Çukurova University Medical Faculty, Department of General Surgery between January 2005 and December 2009. The ages, genders, compliants, and preoperative/postoperative laboratory findings of the patients were recorded. The efficiency of imaging techniques, operation findings and pathologic specimens were evaluated. Postoperative increment of bone mineral density was compared with the preoperative values.

Results: The musculo-skeletal system complaints remain the leading complaints being 27 (47.4%) of the patients. A statistical significant reduction was detected in parathormone and calcium values in 1. day and 1. month of postoperative period when compared to preoperative values. Unilateral neck exploration was performed in 49 patients (86%), whereas bilateral neck exploration was performed in eight (14% patients). The lesion was in normal anatomic localization of 55 (96.5%) patients and anterior mediasten localized lesions were detected in two (3.5%) patients. Parathyroid adenoma was detected in 53 (93%), parathyroid hyperplasia in one (1.8%), parathyroid carcinoma in two (3.5%) patients were detected in histopathologic investigation. Hypocalcemia that occurred in 15 (26.3%) patients was the most frequent and lonely complication. The increment in bone mineral density of the patients which were performed preoperatively and postoperativeley was statistically significant.

Conclusion: In this study, the patients who were detected to have an unilateral lesion by the guidance of preoperative imaging methods, unilateral neck exploration was found to be satisfying.

Key words: Hypocalcemia, bone mineral densitometry, primary hyperparathyroidism, unilateral neck exploration

1. GİRİŞ

Primer hiperparatiroidi (PHPT), bir veya daha fazla sayıda bezin aşırı parathormon salgılaması ile oluşan, hiperkalsemi ile seyreden yaygın bir endokrin bozukluktur. PHPT sık rastlanan bir hastalıktır. Kırk yaşın üzerinde her 500 kadından birinde, 2000 erkekte de birinde rastlanır.¹

PHPT'si olan hastaların büyük çoğunluğunda (% 85-90) neden tek bir paratiroid bezi tutan adenom, % 10-15 hastada hiperplazi ve % 1-2 hastada paratiroid karsinomudur.² PHPT'de artmış parathormona (PTH) bağlı hiperkalsemi görülür. PHPT'nin tüm klinik belirti ve bulguları kronik hiperkalseminin ve yüksek seviyedeki PTH'nın hedef organlar üzerindeki etkileriyle meydana gelir. PHPT ilk tanımlandığında kemiklerin hastalığı olarak kabul edilmekle birlikte, daha sonra bu hastalıkta semptomların çok geniş bir spektrum oluşturduğu saptanmıştır. Hiperparatiroidili hastalarda çoğunlukla halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük ve yaygın kas ve kemik ağrısı gibi hastalığa özel olmayan yakınmalar olduğundan, bu hastalar tanı konmadan önce uzun süre bu yakınmalara yönelik medikal tedavi görmektedir. Günümüzde serum Ca^{++} ölçümünün rutin olarak kan biyokimyası tetkiklerinde yer alması hiperkalseminin erken dönemlerde ve klinik belirtilere yol açmadan saptanabilmesine olanak sağlamıştır.

İki taraflı boyun eksplorasyonu ile ilk başarılı paratiroidektomi ameliyatı 1925 yılında Felix Mandl tarafından Viyana'da Primer Hiperparatiroidisi ve Osteitis Fibroza Sistikası olan bir hastaya yapılmıştır.³ PHPT'de standart cerrahi tedavi; iki taraflı boyun eksplorasyonu ile tüm paratiroid bezlerinin görülmesi ve hastalıklı bez ya da bezlerin çıkarılmasıdır. Ancak özellikle son 10 yıl içerisinde PHPT varlığında uygulanacak cerrahi tedavinin seçimi konusunda önemli değişiklikler olmuştur. Rutin iki taraflı boyun eksplorasyonu önerenlerin sayısı azalır iken, başta Sestamibi sintigrafisi ve USG olmak üzere görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılması ile morbidite ve maliyetin daha düşük olduğu tek taraflı boyun eksplorasyonu ya da direkt paratiroid adenomuna yönelik girişim olan minimal invaziv cerrahi savunucularının sayısı giderek artmıştır.^{4,22,59}

Hiperparatiroidizmin tanı ve tedavisinin başarılı olabilmesi için, endokrinoloji, radyoloji, nükleer tıp ve genel cerrahi disiplinlerinin ortak çalışması gereklidir. Ameliyattan sonra nüks ve inatçı hiperkalsemi gibi ciddi sorunlarla karşılaşılması

için ilk ameliyatı yapan cerrahi ekibin endokrin cerrahisinde deneyimli olması en önemli unsurdur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe

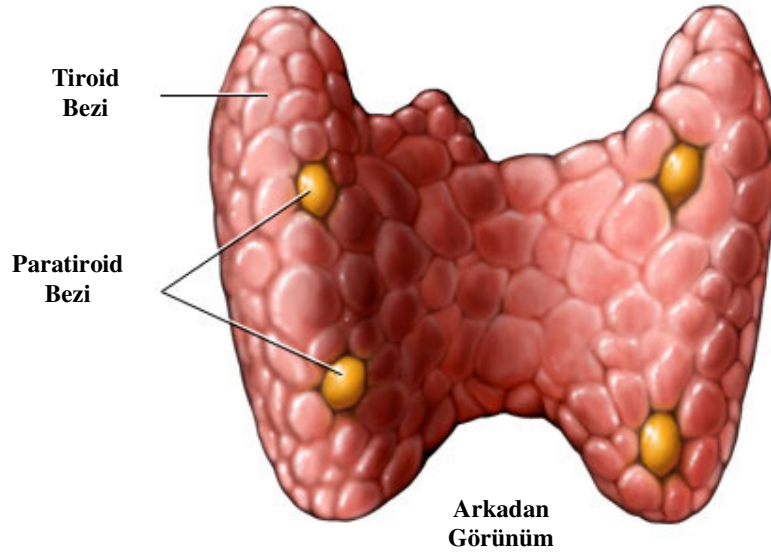
Paratiroid bezlerinin tanınması ve biyolojik özelliklerinin belirlenmesi, tiroid bezinin tanımlanmasından sonra olmuştur. Bundan dolayı da bezin isimlendirilmesi tiroid bezine dayanılarak yapılmıştır. Bez, ondokuzuncu yüzyılın sonlarına doğru keşfedildi (1855, Remak). 1864 yılında Virchow, paratiroidlerin strüktürlerini yayınlamıştır. 1880’de Sandström 4 paratiroid bezi ve onların tiroid ile ilişkisini betimlemiş, bu bezlere “Paratiroid” adını vermiştir. Fakat paratiroidlerin tiroide ait embriyolojik kalıntılar olduğunu zannetmiştir. 1891’de Gley paratiroidlerin fonksiyon açısından tiroidden farklı olduğunu gösterdi ve köpek, kedi gibi hayvanlarda paratiroidlerin alınmasından sonra ölümcül olan tetanilerin ortaya çıktığını, bu durumdan korunmak için de bu bezlerin çıkarılmaması gerektiğini göstermiştir. 1904 yılında Erdheirn paratiroidektomi yapılan farelerin kesici dişlerindeki hatalı kalsifikasyonu göstererek paratiroid bezleri ile kalsiyum metabolizması arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır.⁵ 1907 yılında Halsted ve Evans paratiroidlerin cerrahi anatomisini detaylı biçimde yayınlamışlardır. Bu makalede paratiroidlerin end arterle beslendikleri ve tiroid operasyonlarında paratiroid infarktının, hipokalsemi için potansiyel risk olduğunu ilk kez bildirmişlerdir.⁶ 1925 yılında Felix Mandl ilk paratiroidektomi ameliyatını Viyana’da gerçekleştirmiştir.³ Son yüz yılda bezle ilgili çalışmalar dört farklı grupta toplanmaktadır. Bunlar; paratiroid bezlerinin fonksiyonları, hormon aşırı ya da eksik salgılamasına bağlı durumların patofizyolojilerinin belirlenmesi, parathormonun kimyasal özellikleri, sentezi, hücresel ve moleküler biyolojisi ve son olarak da bu hormonun osteoporoz tedavisinde farmakolojik kullanımıdır. Hiperparatiroidinin cerrahi tedavisinde başarılı olmak için bu bezlerin makroskopik özellikleri ve yerleşimlerinin çok iyi bilinmesi gerekir.

2.2. Paratiroid Bezinin Anatomisi

Paratiroid bezlerin ortalama büyüklükleri 5x3x1 mm. kadar olup, boyutları 12x2x1 mm. ve 2x2x1 mm. arasında değişir. Çoğunlukla yağ dokusu ile örtülüdürler. Her bir bezin ağırlığı 10 mg. ile 80 mg. arasında değişmekte olup ortalama 35-40

mg'dır. Genellikle üst bezler alt bezlere göre daha küçüktür.^{7,8} Az sayıda varyasyon bulunmakla beraber insanlarda çoğunlukla 4 paratiroid bezi vardır. Bezlerin genellikle ikisi altta, ikisi de üstte bulunur (Şekil 1). Bez varyasyonları sayısal ve lokalizasyonla ilişkili olabilir. Bu durumları tespit eden ve raporlayan araştırmacılar mevcuttur. 527 otopsinin çalışıldığı bir seride Gilmour; vakaların % 80'inde 4 paratiroid bezi, % 23'ünde 3 bez ve % 6'sında 5 bez tespit ettiğini bildirmiştir.⁹ Wang 160 otopside % 1,9 oranında 5 bez ve % 0,6 oranında 6 bez tespit etmiştir.¹⁰ Alveryd 354 otopsi tetkiki sonucu % 90,6 oranında 4 bez ve % 3,7 oranında 5 bez bulmuştur.¹¹ Ayrıca mediasten gibi ektopik yerleşimde görülebilir.⁷ Bu nedenle cerrahi eksplorasyonda üst paratiroid bezi bulunamaz ise tiroid içi yerleşimden şüphelenilmeli ve aynı taraftaki tiroid nodülü aksi ispatlanmadıkça paratiroid bezi olarak kabul edilmelidir. Alt paratiroid bezleri üsttekilere göre daha geniş bir alanda bulunabileceğinden, cerrahi eksplorasyonu da daha zor olabilir. Üst paratiroid bezler, kadavrada yapılan disseksiyonlarda en sık olarak (% 77) krikotiroid köşenin arkasında veya tiroid üst polünün arkasında (% 22) bulunmuştur. Paratiroid bezleri ile nervus rekürrens arasındaki komşuluk ilişkisi önemlidir. Tiroid lobu mediale devrildikten sonra üst sınırı tiroidin en sefalad kısmı, alt sınırı trakea üzerinde tiroid alt polünden 4cm uzakta bir nokta, arkada özofagus, önde tiroid lobu olan hayali bir üçgen oluşturulduğunda nervus rekürrens bu üçgeni iki eşit parçaya böler. Üst paratiroid glandlar sinirin posteriyor-superiyorunda, alt paratiroidler de sinirin anteriyorunda yer alırlar.

Boyun orta hattı, trakea arkası, farenks veya çene köşesi gibi ektopik yerleşimleri çok nadir (% 1) saptanmıştır. Paratiroid bezleri arteriyel kanlanmalarını inferiyor tiroid arterinden sağlarlar. Özellikle olarak % 15 oranında üst paratiroidler superiyor tiroid arterinden ya da % 5 oranında bu iki arterin anastomozlarından kan sağlar. Eğer superiyor tiroid arteri, üst paratiroidin kanlanmasını sağlarsa mutlaka bezin posteriyorundan giriş yapan bir arter şeklindedir. Venöz drenajları superiyor, orta ve inferiyor tiroid venlerine olur. Bu venler de derin juguler vene dökülürler. Lenfatik drenajı ise tiroid ve timus bezlerinden gelenlerle birlikte derin servikal lenf nodlarına ve paratrakeal lenf bezlerinedir.

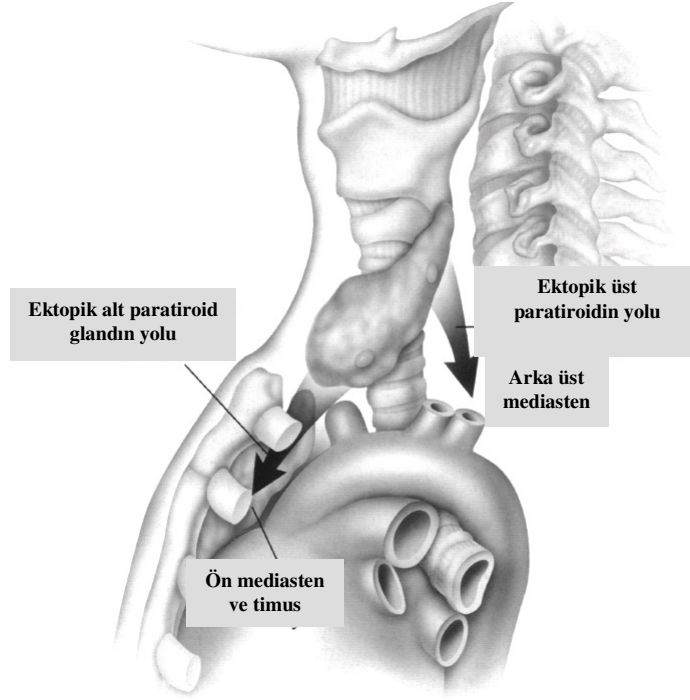


Şekil 1. Paratiroid bezlerinin normal anatomik yerleşimi (Gray's anatomi)

2.3. Paratiroid Bezinin Embriyolojisi

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

Alt paratiroid bezleri timus ile beraber 3. brankiyal keseden kökenini alır. Göç sırasında timus ile beraber aşağı doğru inerken boyun alt kısımlarında timustan ayrılır ve tiroid alt kutbunun yakınında yer alırlar. Alt paratiroid bezlerin bu embriyolojik inişi gerçekleşmez ise üst paratiroid bezleri gibi boyunun üst kısmında yerleşebilir. Bazen inişe devam ederek mediastinum içinde yer alabilirler (Şekil 2). Üst paratiroidlerin subkapsüler bulunma oranları bilinmemekle birlikte tiroid 1/3 üst lobunun üst kesimine ya da biraz daha anterior kesime yerleşmiş bezlerin kapsül altında bulunma olasılıkları daha fazladır. Tiroidin anterolateralinde yerleşim gösteren alt paratiroidler daha sık olarak kapsül altında saptanabilir.^{12,13} Bu embriyolojik gelişiminden dolayı paratiroid bezleri çeneden mediastinuma kadar çok geniş bir alanda bulunabilmektedir. Buna rağmen cerrahi girişim sırasında hastaların yaklaşık % 98'inde boyun kesisi ile ulaşılabilecek yerleşimde olup, az sayıda olguda mediasten eksplorasyonu gerekir.⁷



Şekil 2. Üst ve alt paratiroid bezlerinin embriyonik ektopik yerleşimlerinde izledikleri yollar

Aynı şekilde timik uzantıda bulunan paratiroid bezi büyüdüğünde ön mediastinumda bulunur ve böylece görüş alanından çıkabilir. Ayrıca ağırlık ve boyutu artan bez bulunduğu en düşük dirence doğru yer değiştirerek beklenen yerde bulunmayabilir. Üst polün arkasında bulunan paratiroid bezi ve alt polün arka yanındaki bez nadiren yer değiştirir.

2.4. Paratiroid Bezinin Histolojisi

Boyundaki diğer yapılardan ince fibroz kapsülle ayrılmış olan paratiroidler, kan damarından oldukça zengin dokulardır. Kan damarlarının beze giriş ve çıkış bölgeleri kapsül boyunca uzanan fibroz yapıya sahip trabeküllerdir. Paratiroidin parankimal elemanları esas hücreler (Şef hücreleri), değişik miktarlarda onkositik hücreler (Oksifil hücre) ve transizyonel onkositik hücrelerdir.^{14,15}

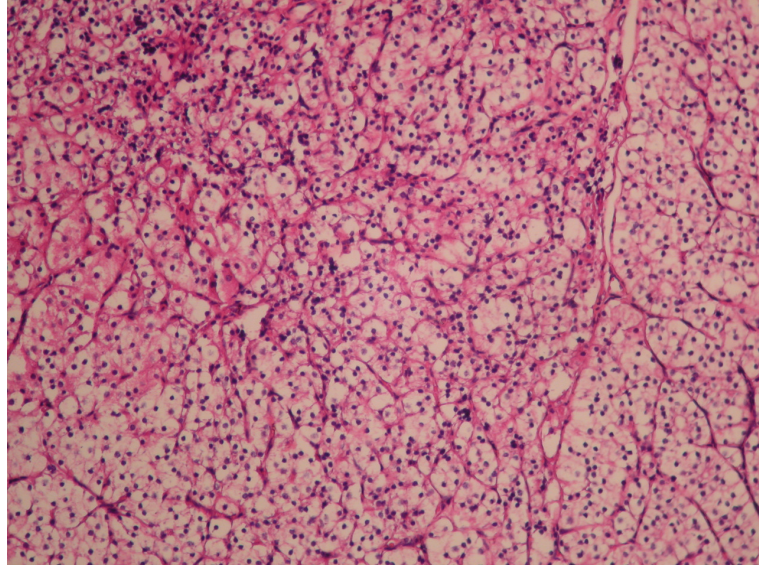
2.4.1. Makroskopi

Kırmızımsı kahverengiden, sarımsı kahverengine kadar değişik renklerde olabilirler. Bu renk değişikliği içerdikleri yağ dokusu miktarına, oksifilik hücrelerin

sayısına ve kanlanmasıyla bağılıdır. Paratiroidler yumuşak ve kıvrılabilir kıvamdadır. Bundan dolayı komşu dokunun şeklini kolayca alabilir. Bu özelliği sert ve elastik yapıda olan lenf bezleri ve tiroid nodüllerinden ayrılmasına yardımcı olur. Sıklıkla oval olmakla birlikte tiroidin üst polünün arkasında subkapsüler pozisyonda bulunduğu düzleşmiş yaprak gibi, krikotiroid köşede veya timik uzantıda bulunduğu oval, yuvarlak veya damla şeklinde olur. Paratiroid bezlerin düz bir kapsülü vardır. Bir veya iki besleyici veni veya venöz retikulumu bezin hemen altında çıplak gözle görülebilir ve lenf bezinden ayrılmasında yardımcı olur. Ayrıca bez kesildiğinde kesi kenarlarından aktif kanama gözlenir. Buna karşılık lenf bezinde bu kanama gözlenmez.

2.4.2. Mikroskopi

Erişkin paratiroid bezi, iki tipte hücre ve stromal yapı içerir. Hücresel komponenti esas (chief cells) ve saydam hücreler (oxyphil cells ve clear cells), stromayı da büyük oranda yağ dokusu oluşturur (Şekil 3). Esas hücre, bezin hormonal fonksiyonundan sorumlu başlıca yapıdır. Saydam hücreler, puberte çağında görülmeye başlar ve artan yaşla birlikte sayıları da artar. Yağ hücreleri veya stromal yağ, çocukluk çağında hiç bulunmaz, puberteden sonra belirmeye başlar, 40 yaşına kadar artarak devam eder, bu yaştan sonra kişide aynı seviyede kalır. Hiperparatiroidide stromal yağ büyük oranda azalır veya tamamen kaybolur, buna karşın normal bezde artar. Normal erişkin paratiroidinde mitoz görülmez. Esas hücrelerin sitoplazmaları genellikle eozinofilikten amfolik'e doğru görünüm sergiler ve değişik miktarlarda nötral lipid içerdiklerinden her hücrede 2 veya 3 sudanofilik yağ damlacıkları şeklinde bir görünüme sahiptirler. Paratiroidin stromal içeriği olgun yağ hücreleri, kan damarları ve değişik miktarlarda bağ dokusudur.^{14,15}



Şekil 3. Paratiroid bezinin histolojisi

2.5. Fizyoloji

İlk kez Collip tarafından paratiroid bezlerin aktif ekstresi şeklinde hazırlanan Parathormon (PTH) bundan 35 yıl sonra, 1939'da purifiye edildi.¹⁶ PTH şef hücreler tarafından prepro-PTH (115 aminoasitli bir protein) olarak endoplasmik retikulumla gönderilir. 25 amino asidin, molekülün amino terminalinden ayrılması ile pro-PTH ortaya çıkar. Molekülün amino terminalinden 6 amino asidin ayrılmasıyla son ürün olan PTH hücre tarafından salgılanır. PTH 84 amino asitli bir peptid olup 9500 Da ağırlığındadır. Dolaşımında 2-3 dakika gibi kısa bir yarılanma ömrü içinde amino terminali (1-34 amino asitler) ve karboksi terminali olarak parçalanır. Paratiroid bezin hücreleri hücre dışı iyonize kalsiyum (Ca^{++}) düzeyine aşırı duyarlıdır. Bu düzeydeki % 1-2'lik bir azalma parathormon salgısında artışa neden olur. Parathormon salgılanmasının sağlayan herhangi bir trofik hormon yoktur. Plazma Ca^{++} seviyesi değişiklikleri parathormon salgılanmasını ayarlayan en önemli mekanizmadır. Paratiroid hücrelerinin bu yanıtı hücre zarında yer alan Ca^{++} algılayan reseptörler aracılığı ile gerçekleşir. Bu mekanizma iskelet ve böbreğe direkt olarak, sindirim sistemine indirekt olarak etki eder. PTH böbreklerde kalsiyumun distal renal tubuluslardan geri emilimini uyarır. Kemiklerde ise rezorbsiyonunu uyararak dolaşıma Ca^{++} ve fosfat (P) geçmesini sağlar. PTH D vitamininin aktif metaboliti olan 1,25 dihidroksi D vitamin sentezini uyarmak suretiyle dolaylı olarak gastrointestinal

sistemden Ca^{++} ve P Emilimini artırır. Böylece PTH ve 1,25 dihidroksi D vitamininin ortak etkileri sonucu serum Ca^{++} düzeyi normal sınırlara yükselir. Hücre dışı iyonize Ca^{++} düzeyindeki artış PTH salgısını ortadan kaldırır. Bu durum renal kalsiyum atılımında artışa, renal fosfat klirensinde, kemik dokusundan kalsiyum mobilizasyonunda ve barsak Ca^{++} Emiliminde azalmaya yol açarak iyonize Ca^{++} düzeyini normal sınırlara indirir.

2.5.1. Parathormon Salınımının Kontrolü

2.5.1.1. Ekstrasellüler Kalsiyum

Kalsiyum parathormon sekresyon hızını etkileyen en önemli belirleyicidir. Ca^{++} düzeyindeki hafif düşmeler hemen bu hızı arttırıcı etki gösterir. Hipokalsemik stresin büyüklük ve süresinin homeostatik sistemin davranış biçimine anlamlı etkisi vardır. Birkaç saniye içinde düşük Ca^{++} düzeyine başlangıç yanıtı olarak depo granüller içindeki preforme PTH salınır, 15-30 dakika içinde de PTH sentez hızında artış olur. Eğer hipokalsemik uyarı devam edecek olursa, PTH mRNA miktarında ortalama bir artış gözlenir. Bu olay türler arasında farklı olarak saatler ya da günler içinde gerçekleşen bir olaydır. Uzun hipokalsemi paratiroid hücrelerinde, günler ve haftalar içinde proliferasyon ve hipertrofiyi başlatır. PTH sekresyonu üzerindeki etkileri dışında Ca^{++} PTH'nun intrasellüler degradasyonunda da rol alır.

2.5.1.2. Magnezyum

İn vitro ve in vivo akut çalışmalarda, ekstrasellüler Mg konsantrasyonundaki değişikliklerin, Ca^{++} değişikliklerine benzer etkiler oluşturduğu gözlenmiştir. Ancak Mg düşük potansiyelli Ca^{++} reseptör agonisti olması, ve kan düzeyi kalsiyumdan düşük olmasına bağlı olarak, Mg' deki fizyolojik değişiklikler PTH salınmasına çok az etki gösterir. Renal yetmezlikte yüksek Mg düzeyi PTH salınımını inhibe edebilirken, kronik hipomagnezemi halinde paradoks bir hipoparathormonemi olur. Bu durum intrasellüler Mg eksikliğinin, sekretuar mekanizmalarla ilişkili olarak, PTH salınımını bloke ettiğini düşündürür.

2.5.1.3. D Vitamini

D vitamini prekürsör formda ya sindirim yoluyla alınır ya da deri altı yağ dokusunda ultraviyole etkisi ile 7-dehidrokolesteroleden sentezlenir. Yağda eriyen vitamindir. Kalsiyum konsantrasyonları üzerinde etkili molekül olabilmesi için iki hidroksilasyon basamağından geçer. Birinci hidroksilasyon basamağı 25. karbon üzerinde karaciğerde, ikinci hidroksilasyon ise artmış PTH yanıtı olarak 1. karbon üzerinde böbreklerde olur. Ortaya çıkan 1,25 (OH) vit. D (vit.D₃), kalsiyum ve fosforun gastrointestinal kanaldan emilimini ve kemik resorpsiyonunu uyarır, o suretle kalsiyum konsantrasyonlarını artırır.

2.5.2. Parathormonun Etkileri

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

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

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

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

1. İskelet Ca⁺⁺'unun plazmaya geçmesi,
2. Kalsiyumun renal tubuler sıvıdan reabsorpsiyonunu artırması,
3. Renal 1-alfa hidroksilaz aktivitesini artırması,
4. Renal tubuler sıvıdan inorganik fosfatın reabsorpsiyonunu azaltması sonucu fosfat konsantrasyonunun azalması.

2.5.2.1. Parathormon ve Kemik Dokusu

Dolaşımdaki PTH düzeyine bağlı olarak bifaziktir: Düşük konsantrasyonlarda anabolik etkiye sahiptir, yani organik matriksin oluşmasını ve minerallerin depozisyonunu artırır. Kemik kültürlerinde düşük dozlarda PTH, osteoblastların sayısını

ve kollajen sentezini arttırır. Nitekim, PTH, bir osteoblastik enzim olan aktivitesi kemik formasyonu ile paralellik gösteren alkalen fosfatazın plazma düzeyini arttırır. Sağlıklı normokalsemik kişilerde bulunan düzeylerde hem kemik formasyonunu hem rezorbsiyonunu stimüle eder ve formasyon, rezorbsiyona eşittir. PTH sekresyonunun artması halinde katabolik, rezorptif aktivite hakim olur. Bu katabolik etki iki fazlıdır: İlk cevap 2-3 saat içinde gözlenen süratli fazdır ve başlıca etkisi osteositlerin aktivitesi sonucu Ca^{++} rezorbsiyonuna yol açmasıdır ve osteositik osteolizis diye adlandırılır. İkinci faz PTH'un daha uzun süreli yüksekliğinde, yaklaşık 12-24 saat sonra belirgin olan çok daha yavaş fazdır. Osteoklastları proliferasyonu ve aktivasyonu sonucu kemiğin osteoklastik rezorbsiyonuna bağlıdır ki PHPT'de hidroksiprolin ve diğer kollajen yıkım ürünlerinin idrarla atılımının artması bunun delilidir.¹⁶

Sonuçta, PTH'un kemik üzerindeki etkisi sadece demineralizasyon değil gerçek kemik rezorbsiyonudur. PTH osteoblastik aktiviteyi de geçici olarak azaltır. Fakat bir süre sonra kemiğin osteoklastik rezorbsiyonu, osteoblastların sekonder olarak stimülasyonuna neden olur. Dolayısıyla, geç etki hem osteoklastik hem de osteoblastik aktiviteyi arttırmasıdır. Geç dönemlerde, kemik depozisyonundan daha çok kemik absorpsiyonu olur. Ancak, kemikte Ca^{++} çok fazla olduğundan, PTH hücre dışı sıvı Ca^{++} konsantrasyonunda çok yükselmeye neden olduğu zaman bile kemikte kısa sürede bir etki fark etmek mümkün değildir; ancak uzun süreli hiperparatiroidizm kemikte belirgin absorpsiyonla sonuçlanır ve osteoklastlarla dolu büyük kaviteler oluşur. PTH her tip kemik hücresinin aktivitesini arttırmakla beraber, sadece osteositler ve osteoblastlarda PTH reseptörleri vardır. Osteoklastların aktivasyonunun osteositler ve osteoblastlar tarafından bazı endokrin veya parakrin sinyallerle indirekt olarak sağlanması muhtemeldir. Vit D yokluğunda PTH'un kemik üzerindeki rezorptif etkisi büyük ölçüde azalır, hatta önlenir. Bu muhtemelen, $1,25 (OH)_2D_3$ 'ün hücre membranlarından Ca^{++} transportunu artırıcı etkisi sonucudur.

2.5.2.2. Parathormon ve Böbrek

Böbreklerde PTH'nın major fizyolojik etkisi, Ca^{++} 'un geri emilimini arttırmaktır. Bunu Henle kulpunun çıkan kolunda transepitelial voltaj gradyanını artırarak, Ca^{++} 'un pasif transfüzyonu yoluyla, distal tübülüsün granüler kısmında Ca^{++} kanallarının hücre yüzeyine ulaşımını sağlayıp lümendeki Ca^{++} geçişini sağlayarak ve toplayıcı tübüllerde

Na değişimini artırarak yapmaktadır. PTH, proksimal ve distal tübölüsleri etkileyerek Na/Ca⁺⁺ bağımlı fosfat transportunu inhibe eder ve böylece P sekresyonunu artırır. Bikarbonat klirensini artırır, proksimal tipte renal tübölür asidoza yol açar. Serbest su klirensini artırır. Böbrek proximal tubul hücrelerinde 1 α -hidroksilaz aktivasyonu ile 25-hidroksi Vit D'nin 1,25-(OH)₂vit D'e dönüşümünü artırır. Glomerülden filtre olan Ca⁺⁺'un % 98-99'u reabsorbe edilir. Bu reabsorbsiyonun yaklaşık % 90'ı proksimal tüplerde ve Henle kulpunun inen kolunda, geri kalanı ise distal tüplerde olur. Distal tübölür reabsorbsiyon PTH tarafından arttırılır yani PTH kalsiyum klirensini azaltır. Böbrekler kan PTH'undaki değişikliklere süratle cevap verir ve kan Ca⁺⁺'nun çok kısa süreli ayarlanmasını sağlar. Eğer PTH'un Ca⁺⁺ reabsorbsiyonunu artırıcı etkisi olmasaydı, idrarla devamlı Ca⁺⁺ kaybı kemiklerde kalsiyum boşalmasına yol açacaktı. Hiperparatiroidide, Ca⁺⁺ reabsorbsiyonundaki artmaya rağmen, idrarla Ca⁺⁺ atılımının genellikle artmış olması, filtre olan miktarın artmış olmasındandır. PTH hücre dışı sıvısındaki P konsantrasyonunu iki mekanizmayla etkiler: Böbrek üzerine direkt fosfatürik etkiyle plazma fosfatını azaltması ve kemik rezorbsiyonu ile açığa çıkan fosfatın plazma fosfatını yükseltmesi. Glomerülden filtre olan inorganik fosforun % 85-90'ı reabsorbe olur. Reabsorbsiyonun büyük kısmı proksimal tüplerde aktif transport şeklindedir ve bu aktif transportu PTH inhibe eder. Paratiroid bezlerinin ekstrelerinin fosfatürik etkisi 1911 yılından beri bilinmektedir ve PTH verilmesinden sonra 10-15 dakika içinde görülen en erken etkisidir. PTH, fosfat reabsorbsiyonuna paralel olarak proksimal tüplerden sodyum, potasyum ve bikarbonat reabsorbsiyonunu da inhibe eder; Mg ve hidrojen reabsorbsiyonunu arttırır. Bikarbonat (HCO₃) atılımını arttırması, kemikte hidroksiapatit kristallerinin parçalanması sırasında açığa çıkan HCO₃'ın metabolik alkalozu neden olmasını önleyebilir. İdrarla HCO₃ atılımı uzun süre devam ederse hiperkloremik metabolik asidoza yol açabilir. Bu bir çeşit, endokrin orijinli renal tübölür asidozdur. Fakat bu asit-baz dengesizliği ağır ve hayatı tehdit edici değildir. PTH'un fosfat ve HCO₃ atılımını artırıcı etkisinin de ekstraselüler Ca⁺⁺ homeostazı üzerinde direkt etkileri vardır. Bikarbonatürinin yol açtığı asidoz var olan hiperkalsemiyi ağırlaştırabilir. Fosfatüri, hiperfosfatemiyi önleyerek, kalsiyum fosfat oluşmasına, böylece PTH'un kalsiyumu artırıcı etkisinin azalmasına engel olur. PTH ürik asitin renal klirensini azaltır. Bu nedenle hiperparatiroidide hiperürisemi ve gut görülebilir.

2.5.2.3. Parathormon ve Barsak

Normalde günde yaklaşık 1000 mg kalsiyum alınır ve 600 mg'ı üst gastrointestinal sistemden absorbe olur. PTH doğrudan doğruya veya hipofosfatemik etkisi ile renal tübüler 25(OH)D₃-1-alfa hidroksilaz enzimini stimüle ederek, renal kortikal hücrelerde aktif vit D metaboliti olan 1,25- dihidroksikolekalsiferol sentezini artırır. PTH suprese olduğu zaman 25(OH)D₃, vit D etkisi çok az olan 24-25(OH)₂D₃'e dönüşür. 1,25(OH)₂D₃ intestinal mukoza hücresine girerek sitozolde reseptöre bağlanır ve kalsiyum bağlayıcı protein oluşumunu sağlar. Bu da, diyet kalsiyumunun intestinal lümeninden mukoza hücrelerine girişini ve kana transportunu kolaylaştırır. PTH, 1-25(OH)₂D₃ sentezini arttırmak suretiyle barsaktan fosfat absorpsiyonunu da artırır. PTH'un barsaktan kalsiyum absorpsiyonunu arttırarak hiperkalsemi yapma etkisi aktif vit D metabolitinin oluşmasını gerektirdiğinden, oldukça yavaştır ve PTH verilmesinden sonra 24 saat veya daha uzun bir periyodu gerektirir. Fakat kemik üzerine olan etkisinden daha hızlıdır.

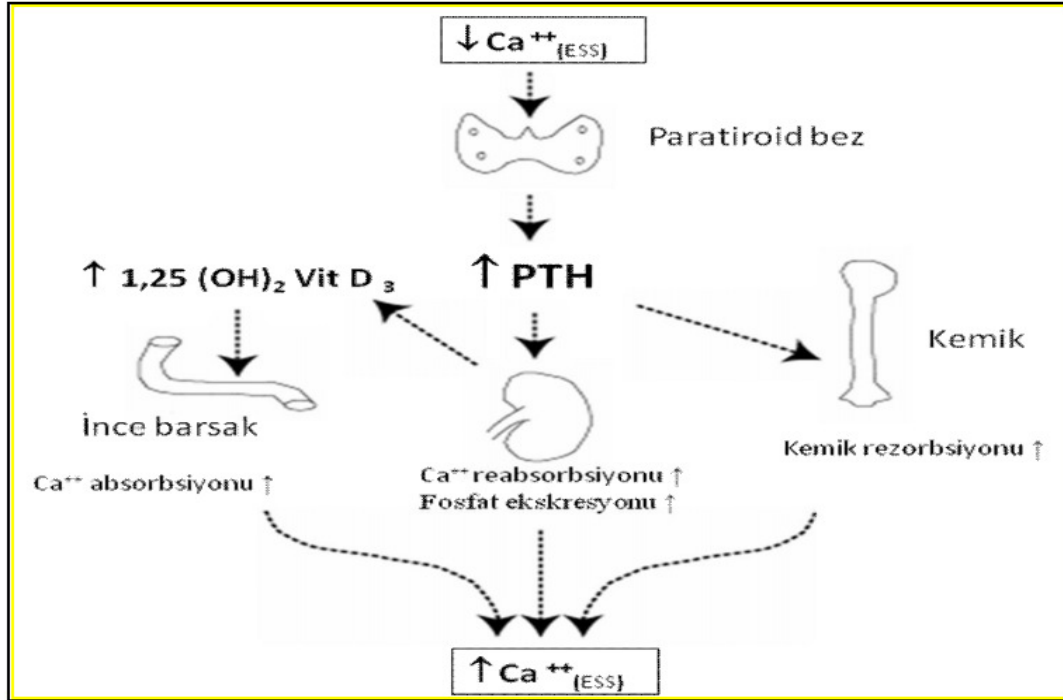
2.5.2.4. Parathormonun Diğer Etkileri

Karaciğer ve böbrekte glikoneojenezi arttırabilir. Meme bezlerinde kalsiyum konsantrasyonunu ve izole yağ hücrelerinde lipolizisi artırır. PTH fazlalığı veya eksikliği durumlarında santral sinir sisteminin, periferel sinirlerin, kasların ve diğer endokrin bezlerin fonksiyonunda, serum kalsiyum konsantrasyonundaki değişikliklere bağlı olarak sapmalar görülür.¹⁶

2.6. Fiziopatoloji

Vücut sıvılarında bulunan Ca⁺⁺, koagülasyon, kemik formasyonu ve süt üretilmesine kadar pek çok fizyolojik olaya katılan bir elemandır. Kalsiyum vücut ağırlığının yaklaşık % 2'sini oluşturur ve tamamen yakını iskeletin yapısında bulunur. Normal plazma Ca⁺⁺ düzeyi 8,5-10,5 mg/dl olup yarısı iyonize, yarısı proteine bağlı olarak bulunur. % 5'i organik anyonlara, %80'i albümine bağlıdır. Üst gastrointestinal sistemden normal bir diyetle günde emilen inorganik kalsiyum miktarı 1 gr. kadardır. Albümin ve vücut sıvısının pH'sı plazmada Ca⁺⁺ dağılımını ayarlayan en önemli iki faktördür. H⁺ iyonu kalsiyum gibi bağlandığından, kalsiyumun bağlandığı tüm bağlayıcı yapılara bağlanabileceğinden devamlı olarak Ca⁺⁺ ile yarış halindedir. Erişkin

vücudunda çoğunlukla kemiklerde ve dişlerde olmak üzere 700 gr fosfat (P) bulunur. Plazma normal değeri 2,5-4,3 mg/dl'dir. Plazmada kalsiyum ve fosfat seviyeleri birbirleri ile ters orantılı olarak değişir. İntrasellüler sıvının ikinci önemli katyonu olan magnezyum (Mg), esas olarak kemikte mineral fazda bulunur. Mg, mitokondriyel regülasyon, protein ve nükleik asit sentezinde fosforilizasyon ve ara metabolizma için gerekli enzimlerin aktivasyonunda önemli rol oynar.



Şekil 4. Ca⁺⁺, PTH ve Vitamin D arasındaki ilişki ESS: Ekstrasellüler sıvı

2.7. Parathormonun Ölçüm Metodları

Parathormon ölçümünün başlıca yolu radioimmünassay (RIA)'dır. Bu yolla PTH ölçümü ilk kez 1963'te Berson tarafından tanımlanmış olmakla beraber, ancak son yıllarda yaygın klinik uygulama bulmuştur. Bu gecikmede dolaşımdaki PTH'un heterojen tabiatı, uygun spesifik antiserumların kısıtlılığı gibi bazı teknik problemler rol oynamıştır. Ayrıca, standart olarak kullanılan PTH preperatlarının cinsi ve saflığı da serum intact PTH değerlerinin laboratuvarlar arasında farklı bulunmasına neden olur. Son zamanlarda sentetik insan PTH veya fragmanlarının kullanılması ölçümleri daha güvenilir yapmıştır. Bugün PTH molekülünün N-terminal, C-terminal veya mid-

fragman aminoasitlerine karşı spesifik antikorların kullanıldığı 3 temel ölçüm vardır: Mid- veya C- fragmanlarına karşı antiserumlar biyolojik olarak inaktif mid- veya C- fragmanlarını, N-fragman antiserumu ise, biyolojik olarak aktif N-fragmanı veya PTH1-84'ü ölçer. Dolayısıyla plazma PTH ölçümleri, kullanılan spesifik antiseruma göre, farklı sonuçlar verir. C-terminal assayı, yanlış olarak, hiperparatiroidi tanısı koydurur. Ancak, renal fonksiyon normal olmak şartıyla, C-fragmanının ölçümü, klirensi oldukça yavaş olduğundan, PTH salgılanmasının oldukça iyi bir göstergesidir. Klinik durumla en yakın korelasyon gösteren ve sensitivitesi en yüksek olan ve bu nedenlerle klinik kullanımda en uygun olan N-terminal ölçümüdür. Normalde serum PTH-N terminali konsantrasyonu oldukça düşüktür (10-55 pg/ml) ve yaşla artar.¹⁷

2.8. Paratiroid Hastalıkları

Bezlerin normale göre daha fazla ya da az çalışmasıyla karakterize bir grup hastalıktır. Şayet bezlerden biri ya da birkaçı normale göre daha fazla çalışırsa hiperparatiroidi olarak adlandırılır ki bu durum da primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere üçe ayrılır.

2.8.1. Primer Hiperparatiroidi

Bu klinik tablo paratiroid bezlerinden birinin veya birkaçının aşırı miktarda parathormon salgılaması sonucu ortaya çıkar. PTH salınımını denetleyen negatif-geribildirim fonksiyonu bozulmuştur. Parathormonun oto kontrolden kurtulup, kontrolsüz bir şekilde fazla salgılanması sonucunda hastada hiperkalsemi gelişir. Hiperkalsemi genel olarak kemiklerden kalsiyum mobilizasyonu ile ortaya çıkar.¹⁸ Serum PTH düzeyinin artması; böbreklerden fosfat atılımını artırır, kalsiyum atılımını engeller, kemik rezorbsiyonunu uyarak dolaşıma kalsiyum ve fosfat geçmesini sağlar, 1,25 dihidroksi D vitamini sentezini uyarak gastrointestinal sistemden kalsiyum ve fosfat emiliminin artmasına yol açar. Primer hiperparatiroidi ayaktan başvuran hastalar arasında hiperkalseminin en sık rastlanan nedenidir. Yatan hastalarda ise hiperkalseminin en sık nedeni malignitelerdir.¹⁸ Genel olarak 1/500-1/1000 sıklığında görülmekte olup kadınlarda erkeklere oranla üç kat daha fazla rastlanmaktadır. Menopoz dönemindeki kadınlarda 1/200 dolayında görülmektedir.¹

2.8.1.1 Etiyoloji

Primer hiperparatiroidi (PHPT) sık rastlanan bir hastalıktır. Olguların yaklaşık % 80'inde soliter paratiroid adenomu vardır. Paratiroidlerin tamamının katıldığı paratiroid hiperplazisi % 15-20, iki ya da üç bezin katılımı ile oluşan çoklu adenom ise % 3-10 arasında bildirilmektedir. Genelde çoklu bez hastalığına 60 yaş üstü olgularda ve ailesel hiperparatiroidi ve MEN tip I, MEN tip IIA' da daha çok rastlanır.¹⁹ Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar çocukluk çağında boynun radyasyona maruz kalmasını etiyolojik neden olarak göstermektedir. Paratiroid adenomları ile ilgili genetik çalışmalarda PRAD-1 adlı bir onkogen belirlenmiştir. Bu onkogenin paratiroid adenomlarından en azından bazılarının etiyolojisinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. PHPT'ye neden olan lezyonların mikroskopik incelemesinde çoğunlukla esas hücrelerin, ender olarak da oksifil hücrelerin egemen olduğu gözlenir. Adenomlarda tek bir odakta yoğunlaşan esas hücrelerin egemenliğindeki lezyonun kenarında sıkışmış normal paratiroid dokusu vardır. Hiperplazide ise berrak hücrelerin diffüz proliferasyonu söz konusudur.

Paratiroid bezindeki adenokarsinomun selim adenomdan ayrılması oldukça güçtür. Bu ayırımı girişim sırasında çevre dokulara invazyon saptanması önemlidir. Karsinom tanısında en güvenilir belirteç lenf ganglionlarına, akciğere ve karaciğere uzak metastaz ya da lokal invazyon varlığıdır. Ayrıca paratiroid karsinomunda serum kalsiyum ve PTH düzeyi diğer hiperparatiroidi olgularına göre çok daha yüksek olup, klinik bulgular daha ağırdır.

2.8.1.2. Klinik Bulgular

Hastalığın klinik bulguları farklı sistemlerde kendini gösterir. Bunlar; iskelet sistemi, böbrek, gastrointestinal sistem bulguları, nöromusküler bulgular, psikiyatrik bulgulardır. Hastaların bir kısmı ise özellikle hastalığın başlarında asemptomatik olabilmektedir. Ülkemizde hastaların büyük bölümünde tekrarlayan böbrek taşları veya kemik lezyonları ile tanı konmaktadır.²⁰ Oysa sosyoekonomik düzeyi daha yüksek ülkelerde ise PHPT tanısı konulan hastaların büyük bir bölümü asemptomatik olup sadece rutin biyokimya incelemelerinde hiperkalsemi saptanan hastalardır. Hiperkalseminin yol açtığı en belirgin semptom yorgunluktur. Bazen kas güçsüzlüğü, iştahsızlık, bulantı, poliüri ve polidipsi gibi yakınmalar nedeniyle yapılan klinik

incelemelerde bu belirtilerin hiperparatiroidiye bağlı olduğu anlaşılır. Hiperparatiroidi ile birlikte olan hipertansiyonun patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olup, olguların çoğunda hipertansiyonun esansiyel mi yoksa hiperparatiroidiye mi bağlı olduğu belirlenememiştir. Buna rağmen başarılı bir paratiroidektomiden sonra hastaların çoğunda hipertansiyonun düzeldiği veya gerilediği gözlenmiştir.⁷ Bunların dışındaki semptom ve bulgular nonspesifik olup PHPT'ye yorumlamak zordur.²¹

2.8.1.2.1. Renal Bulgular

Böbrek taşı hastaların yaklaşık % 20-30'unda ve böbrek parankim kalsifikasyonu ise % 5-10'unda görülür.²² Hiperkalsemi nedeniyle kalsiyumun üriner atılımı artar. Yüksek parathormon düzeyine bağlı olarak fosfat ve fosfat ürünlerinin atılımı da arttığından üriner alkaloz oluşur. Bu iki faktör taş oluşumu için uygun bir ortam hazırlar.

2.8.1.2.2. İskelet Bulguları

Klinik araştırmalarda, önceki yılları arasında hiperparatiroidide kemik lezyonu saptanma oranı % 50 iken son yıllarda bu oran % 10'un altına inmiştir. Osteitis fibroza cystica adıyla bilinen şiddetli kemik hastalığı % 5'ten az olguda görülmektedir.²¹ Hastaların % 5-15'inde kemik ağrıları veya patolojik kırıklara neden olan iskelet tutulumu görülür. Bu nedenle PHPT'nin rutin tetkiklerinde arasında kemik dansite ölçümünün önemli yeri vardır. Patolojik kırıklar, kemiğin kortikal yüzeylerinde incelme, diffüz demineralizasyon, brown tümörleri (kemik içindeki fibrotik geniş kabarık lezyonlar), 3. ve 4. parmakların orta falankslarında görülen subperiostal rezorbsiyon, kafatasında subperiostal rezorbsiyon sonucu tuz-biber görünümü başlıca kemik lezyonlarıdır.

2.8.1.2.3. GIS Bulguları

Bulantı, kusma, kabızlık ve iştahsızlık gibi bulguların yanında % 10 kadar hastada peptik ülser veya pankreatit saptanır. Burada, hiperkalseminin mide asit salgısını uyarıcı etkisinin rolü olduğu sanılmaktadır.²¹ Hiperparatiroidili hastalarda yapılan çeşitli araştırmalarda safradaki Ca^{++} konsantrasyonunun yüksekliğine bağlı olarak hiperparatiroidili hastalarda safra taşı ayrıca akut pankreatit sıklığı da normalden

fazladır.²² H. pylori pozitifliğinin normal popülasyona oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır.²³

2.8.1.2.4. Nöromusküler Bulgular

Semptomatik hiperparatiroidi olguların hemen hepsine yakınında en önde gelen şikâyet halsizlik, yorgunluk ve kas güçsüzlüğüdür. Kaslardaki bu fonksiyon ve güç kaybının ana sebebi olarak hiperkalsemi gösterilmektedir. Hiperkalseminin şiddeti ve devam etme süresi ile doğrudan ilişkilidir.²⁴⁻²⁶ Özellikle alt ekstremitte proksimal kas gruplarında daha belirgin olmak üzere vücuttaki tüm kaslar bu hiperkalsemiden etkilenerek çeşitli oranlarda güç ve fonksiyon kaybına uğramaktadır. Bu ise elektromyografi (EMG) veya çeşitli kas kasılma gücü ölçüm testleri ile kolaylıkla gösterilebilmektedir. Literatürde bu konuda birçok çalışmaya rastlamak mümkündür.^{27,28} Halsizlik, yorgunluk, yaygın kas ve eklem ağrıları, kaslarda güçsüzlük ve yürüme bozuklukları gibi nöromusküler semptomların paratiroidektomiye takiben sağlanan normokalsemiden bir süre sonra gerilediği, hatta bir kısım hastada tamamen kaybolduğu bildirilmektedir.^{21,24,25}

2.8.1.2.5 Psikiyatrik Bulgular

Hiperparatiroidide hafif kişilik değişikliklerinden, depresyon ve psikoza kadar giden çeşitli bulgular saptanabilir. Hastaların % 5 kadarında konfüzyon ve deliryum gibi daha ciddi tablolar ortaya çıkabilir. Hiperparatiroidinin tedavisinden sonra hiperkalsemiye bağlı psikiyatrik bulgular kısa sürede düzelir.^{29,30}

2.8.1.3. Laboratuvar Bulguları

PHPT tanısı için yukarıda değinilen bulguların bir kısmının veya çoğunun varlığına dayanarak kanda kalsiyum ve fosfor düzeylerinin ölçümünden yararlanılır.^{31,32} PHPT tanısında en değerli tanı kriteri serum Ca^{++} ve parathormon (İPTH) ölçümleridir. Serum kalsiyum düzeyinin 10,4 mg/dl 'nin üzerinde bulunması daima hiperkalsemi şüphesi uyandırmalıdır. Hipoalbuminemi veya asidoz durumlarında hiperparatiroidiye rağmen total kalsiyum düzeyleri normal olabilir. Ancak serum iyonize kalsiyum değerleri daima yüksektir (Tablo 1).

Tablo 1. Primer hiperparatiroidide kimyasal profil³³

Tanısal test	Sonuç
Kan testleri	
Ca ⁺⁺	↑
Tam Parathrmon	↑
Klor	↑
Fosfat	↓
Klor/fosfat oranı	↑ (> 33)
Magnezyum	↔ veya ↓
Ürik asit	↑
Alkalen fosfataz	↑ (kemik hastalığı varlığında)
Asit-baz durumu	Hafif metabolik asidoz
Ca ⁺⁺ / kreatinin oranı	> 0.02
1,25(OH) vit.D	↔ veya ↑
İdrar testleri	
24 saat idrar Ca ⁺⁺	↑ veya ↔

2.8.1.4. Tanı

Kesin tanıda PTH tayini için en yeni ve en hassas yöntemler olan IRMA (immunoradiometric assey) veya ICMA (Two-site immunochemiluminescent assey) kullanılmalıdır. Yalnızca PTH düzeyi yüksekliği tanı için yeterli değildir ancak hiperkalsemi ile birlikte olması tanısal önem taşır. Parathormon düzeyi ile hiperkalsemi derecesi ve patolojik paratiroid kitlesi arasında bir ilişki bulunur.^{21,34} PHPT'nin klinik ve laboratuvar tanısında önem taşıyan kriterler aşağıda özetlenmiştir. Serum kalsiyum ve parathormon düzeyleri yüksektir. Serum fosfat (P) düzeyi genellikle normalin altındadır. İdrar kalsiyumu normalin üzerindedir. 1,25 (OH) D normalin üzerindedir. ALP yükselir, kemik yapım ve yıkım parametreleri artmıştır. D vitamin tayini tanıda çok gerekli değildir. Kemik dansite ölçümü daha çok tedavi sonrası takipte yararlıdır. Kortikal kemikte (distal radius) dansite azalırken trabeküler kemikte (vertebra) korunur. Femur boynu yapısı kortikal ve trabeküler kemik arasında olduğundan yoğunluğu da bu iki kemik arasındadır.

2.8.1.5. Primer Hiperparatiroidide Ayırıcı Tanı

PHPT'nin ayırt edici tanısı yapılırken, hem hiperparatiroidinin alt grupları hem de hiperperkalsemi yapan nedenler göz önüne alınmalıdır.³⁵ Ayırıcı tanı yaparken; paratiroid dışı hiperkalsemi nedenlerini, kemik demineralizasyonunu, nefrolitiazisi ve hipofosfatemiyi göz önünde bulundurmalıyız. Bunlar Tablo 2'de gösterilmiştir.³⁶

Tablo 2. Hiperkalsemi nedenleri

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

2.8.2. Sekonder ve Tersiyer Hiperparatiroidi

Paratiroid bezlerinin kendisi dışında gelişen bir anomaliye karşı göstermiş olduğu adaptasyon reaksiyonu sonucu sekonder hiperparatiroidi gelişir. Kronik böbrek yetersizliğinin sık görülen bir komplikasyonudur. Böbrek transplantasyonu ile sekonder hiperparatiroidi düzelebilir. Ancak paratiroid bezlerinden birinin otonomi kazanması ile tersiyer hiperparatiroidi gelişebilir. Ortak etiyolojik özellik paratiroid dışı anomaliler nedeniyle serum iyonize kalsiyumunun düşerek hipokalseminin ortaya çıkması ve parathormonun aşırı salgılanmasıdır.

Sekonder hiperparatiroidi nedenleri:

- Elektrolit inbalansı (hipomagnezemi),
- Hiperkalsiüri,
- Kronik böbrek yetersizliği,
- Psödohipoparatiroidi,
- Osteomalazi ve/veya D vitamini eksikliği,
- 1,25 OH D₃ düzeyi düşüklüğü ile birlikte osteoporoz,

- Raşitizm,
- Vitamin D ve kalsiyumun intestinal absorpsiyonunu azaltan nedenler; ince barsak hastalıkları, kısa barsak sendromu, postgastrektomi sendromu,
- Fenobarbital ve kolestramin gibi ilaçlar,

2.8.3. Hipoparatiroidi

Hipoparatiroidinin en sık görülen sebebi, tiroid ameliyatları sırasında paratiroid bezlerin hasara uğratılmasıdır (İatrojenik). Tiroid veya paratiroid ameliyatları sonrası eğer 4 bezde de kalıcı hasar meydana gelirse hipoparatiroidi kaçınılmazdır. Hipoparatiroidinin nadiren görülen diğer sebebi ise idiyopatiktir. İdiyopatik hipoparatiroidinin etyolojisinde otoimmün hastalıklar suçlanmaktadır. Hipoparatiroidizmin etkileri hipokalsemiye bağlıdır. Bu durum iskelet nöromusküler bileşkesinde irritabiliteye neden olur ve his fonksiyonlarında değişiklikler meydana gelir. Distal ekstremitelerde ve ağız çevresinde parestezi, Chvostek ve Trousseau belirtileri, kas krampları, laringospazm, tetani ve nöbet görülür.

2.9. Paratiroid Bezlerinin Preoperatif Lokalizasyonu

PHPT tanısının cerrahi doğrulanması çoğu olguda rasyoneldir. Gerçekte kısıtlayıcı faktör, yeterince deneyimi olan bir paratiroid cerrahının bulunmasıdır. Primer hiperparatiroidinin tanısında çoğu zaman non-invaziv yöntemler yeterli olmakla beraber, bazı hastalarda invaziv işlemler gerekebilmektedir. İnvaziv olmayan yöntemler; USG, BT, SPECT, MR ve sintigrafik yöntemlerdir.

2.9.1.Non-invaziv Yöntemler

USG: Duyarlılığı düşüktür, % 60-70 arasında değişir ve başarısı büyük ölçüde yapan kişinin deneyimine bağlıdır.³⁷ Ancak gerek uygulama kolaylığı ve çabukluğu ve gerekse de ulaşılabilirliği ve düşük maliyeti yaygın kullanımına olanak sağlamıştır. Ultrasonografi sırasında ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile alınan örnekten sitolojik inceleme yapılabilir.

BT ve MR: Oldukça maliyetli bir yöntemdir. Özellikle ektopik paratiroid lezyonlarının saptanmasında değerlidir. Tomografinin duyarlılığı % 40-70'dir. BT ve MR görüntüleme tekniklerinin tek başlarına duyarlılıkları % 60 ile % 80 arasında

değişmektedir. Bu görüntüleme teknikleri mediastinal olduğu düşünülen glandlar için ^{99m}Tc -Sestamibi sintigrafiye tamamlayıcı olarak başvuru olan yöntemlerdir.⁷

- **Paratiroid Sintigrafisi (Th-Tc):** Bu yöntem talyumun hem tiroid hem de paratiroid tarafından tutulması, teknesyumun ise yalnızca tiroid tarafından tutulması esasına dayanır. Teknesyum görüntüleri talyum görüntülerinden bilgisayar yardımı ile çıkartılarak paratiroid görüntüleri elde edilir. Kuramsal olarak paratiroid görüntülemesi için çok uygun bir yöntem izlenimi vermesine karşın, tek başına kullanıldığında duyarlılığı diğer görüntüleme yöntemlerinden daha düşüktür.^{37,38}

- **Teknesyum- ^{99m}Tc Sestamibi Sintigrafisi:** Paratiroid lokalizasyon çalışmaları içinde ^{99m}Tc işaretlenmiş sestamibi , > % 80 duyarlık ile en fazla kullanılan en uygun yöntemdir. Elde edilen sonucun doğruluğu uygulayıcının deneyimi ve enstitüye bağımlıdır. Yalancı pozitif sonuçlar sestamibiye affinitesi olan tiroid nodülleri nedeniyle ve yalancı negatif sonuçlar da kistik paratiroid adenomları nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Bundan dolayı sestamibi sintigrafileri ultrason ile kombine edilerek kullanılır. Eğer her ikisi de aynı görüntünün adenom olduğu üzerinde anlaşılrsa duyarlık % 96'ya ulaşmaktadır. Bu tekniğin esası başlangıçta ve enjeksiyondan iki saat sonra kalan aktivitenin tayinine dayanmaktadır. Sestamibi hem tiroid hem de paratiroid dokular tarafından tutulur. Tiroid iki saatte bu maddeden hızla temizlendiğinden kalan aktivite paratiroide ait olmaktadır. Talyum-Teknesyum subtraction sintigrafisine göre tek radyoaktif madde kullanılması, kısa yarı ömür, yüksek enerji profili, yan oblik ve üç boyutlu görüntü elde edilebilmesi gibi üstünlüklerinin yanı sıra son yıllarda yapılan çalışmalarda % 95'e ulaşan oranlarda doğru lokalizasyon sonuçları saptanmıştır.²⁹

- **Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT):** SPECT son yıllarda yurt dışı yayınlarda sıkça karşılaşmaya başladığımız, paratiroid patolojilerinin görüntülenmesinde kullanıma yeni giren bir yöntemdir. Düzlemsel ^{99m}Tc -Sestamibi sintigrafiye, SPECT eklenirse paratiroid adenomu görüntülenme olasılığı artmaktadır. Bu tarama yönteminin özellikle boyunda derin planlarda ya da mediastende yerleşmiş ektopik paratiroid adenomunu göstermede daha başarılı olduğu görülmektedir. Özellikle adenomun ön ya da arka mediastende yerleşmiş olduğunu ayırt edebilmektedir. Adenomlar için pozitif prediktif değeri, Nordin ve arkadaşlarının çalışmasında % 95 olarak bulunmuştur. 338 vakalık bir seride spesivitesi % 87 iken, sadece soliter

adenomlarda ise % 96 olarak bildirilmektedir. Özellikle reeksplorasyon yapılacak olan hastalarda kullanımı önerilmektedir.²⁹

2.9.2. İnvaziv Yöntemler

Parathormonun selektif venöz kataterizasyon ile ölçümü: Selektif venöz kataterizasyon, önceden boyun ameliyatı geçirmiş, özellikle diğer lokalizasyon çalışmalarının sonuç vermediği nüks hiperparatiroidi olgularında önem kazanan bir yöntemdir. Kateterizasyon bölgesindeki venöz parathormon düzeyinin periferdekinden iki kat daha fazla olması tanısız değer taşır.

İntraoperatif hızlı parathormon tayini: Son yıllarda intraoperatif PTH ölçümü, yapılan cerrahi girişimin yeterliliğini göstermek için başvurulmuş bir ölçüm olmuştur. Eğer PTH düzeyi adenom çıkarılmadan önceki yüksek değerinin $\leq$ % 50'sine düşerse test pozitif kabul edilip cerrahi işlem sonlandırılır. Test 10-15 dakika içinde sonlandırılabilir ve 1996 yılından beri ameliyathane içinde kullanılagelen bir yöntemdir. Ameliyat sırasında adenom olduğundan şüphelenilen glandın arteri bağlanmadan önce de bir örnek alınıp incelenmelidir (post-disseksiyon, pre-eksizyon PTH düzeyi). Bundaki amaç manipulasyonlar sırasında PTH düzeyinde geçici yükselmeler olacağının düşünülmesidir. Bu durum ameliyat öncesi temel değerden farklılık ortaya çıkarabilir. Ancak çift adenom olması durumunda bu test yaklaşık % 50 uygunluğa gerilemektedir. Bu nedenle bazı merkezlerde 5-10 dakika ara ile iki ayrı örnek daha toplanmaktadır. Bakılan aralıklarda düşüşün sürmesi gerekmektedir. Eğer beklenen düşüş sağlanmazsa, ikincil bir adenomun varlığını aramak için ameliyata devam edilmektedir. 2002'deki ortak karar toplantısında minimal invaziv girişimler için intraoperatif parathormon bakılmasının anlamlı olduğu, iki taraflı boyun eksplorasyonunda ise gerekli olmadığı sonucuna varılmıştır. Ameliyat sonrası birinci gün yapılan PTH ölçümünün ameliyatı konfirme eden daha güvenilir bir parametre olduğunu iddia eden yazarlar da vardır.³⁹

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

- **İntraoperatif gama prob kullanımı:** Gama prob aracılığı ile ölçüm yapılarak anormal paratiroid bezi lokalize edilebilir. İntraoperatif lokalizasyon tekniklerinin lezyonu saptamada ki başarısı birbirine yakın olup çeşitli serilerde % 75-80 olarak

bildirilmektedir.³⁸⁻⁴⁰ Bu yöntemler ameliyat öncesi incelemeler ile birlikte değerlendirildiğinde başarı oranı artar. Ancak birden fazla bezin hasta olduğu hallerde en yüksek tedavi başarısı tüm bu yöntemlere rağmen iki taraflı boyun eksplorasyonu ile elde edilir.⁴⁰

2.10. Tedavi

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

2.10.1. Medikal Tedavi

PHPT'nin esas tedavisi cerrahidir. Burada asıl önemli nokta cerrahi dışı yaklaşımın belirlenmesidir. Hastaların çoğu opere edilerek tedavi olur. Fakat komorbid hastalıktan dolayı cerrahi kontrendikasyonu olan hastalarda ve bazı durumlarda hastalar medikal tedavi ile takip edilebilirler. Paratiroid krizi denilen akut hiperkalsemi durumunda medikal tedavi ile hiperkalsemi baskılsa bile muskuloskeletal sisteme ait harabiyet gizli bir şekilde devam etmektedir. Bu nedenle asemptomatik bile olsa cerrahi için kontrendikasyon yoksa ileride gelişecek olan kas ve iskelet sistemi harabiyetini engellemek amacıyla paratiroidektomi önerilmektedir.⁴¹ Cerrahi endikasyonu olmayan hastalara genellikle cerrahi tedavi tavsiye edilmez. Bu hastalarda çeşitli medikal tedavi seçenekleri ile normokalsemi sağlanabilir. Ancak bu hastalığı tedavi etmekten çok semptomatik iyileşme sağlayabilmektedir. Asemptomatik PHPT'li cerrahi kriterleri karşılamayan hastalar konservatif olarak tedavi edilirler. Asemptomatik PHPT'li hastaların medikal izlem kriterleri Tablo-3 de özetlenmiştir.⁴²

Tablo 3. Asemptomatik PHPT'li hastalarda medikal tedavi ile izlenme kriterleri

Serum Ca++ düzeyleri orta düzeyde artmış hastalar
Önceden hayatı tehdit eden hiperkalsemi epizodu geçirmemiş olanlar
Böbrek patolojisi olmayanlar (CrCl>% 70 ve nefrokalsinozis veya nefrolitiazis olmayanlar)
Kemik yoğunluğu normal olanlar (Lomber vertebra, önkol ve kalçada T- skoru >-2,5)

Cerrahi kriterlere uymayan olgular Amerika birleşik Devletlerinde olguların % 40-50 sini oluşturmaktadır. Ortak karar rehberlerinde bu olgular için izlem protokolleri oluşturulmuştur (Tablo 4). Düzenli idrar kalsiyumu ölçmelerine gerek olmaksızın bu olguların 6 ayda bir serum kalsiyum düzeylerine bakılmalıdır. Lomber omurga, kalça kemiği ve radiusun distal 1/3 ünde kemik mineral yoğunluğu yılda bir kez ölçülmelidir. Hastalardan tiyazid grubu diüretikler kesilmeli ve hidrasyonlarına dikkat etmeleri için yeterli su almaları gerektiği söylenmelidir.

Tablo 4. Paratiroidektomi uygulanmayan PHPT hastalarında izlem rehberlerinin kıyaslanması⁴³

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

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

2.10.2.Cerrahi Tedavi

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

Aseptomatik hastalarda cerrahi endikasyonları: Oranı giderek artan aseptomatik hasta grubunda tedavi yöntemi halen tartışmalıdır. Bu hastalarda ileride geri dönüşümsüz komplikasyonlar gelişebileceğine ilişkin somut kanıtlar olmamakla birlikte hastalığın prognozu bilinmemektedir. Aseptomatik hastalardaki birçok bulgunun primer hiperparatiroidi nedeniyle olduğu ancak bu bulgular cerrahi girişim sonrası gerilediğinde anlaşılmaktadır. Özellikle menopoz sonrası kadın grubunda saptanan jeneralize osteopeninin aseptomatik hastalıktan nasıl ayırt edileceği çözüme ulaşmamıştır. 2002 yılında yayınlanan “National Institutes of Health” (NIH)⁴⁴ konsensus kriterlerinden bazılarının bulunması hasta aseptomatik bile olsa cerrahi tedavi gerektirir.

Bu kriterler:

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

2.10.3.Cerrahi Girişim

Cerrahi girişimin amacı paratiroid bezdeki patolojiyi tanımlamak ve normokalsemiyi sağlamaktır. Bezlerin ektopik yerleşim gösterebilmesi, sayılarının dörtten fazla olabilmesi ve eksplorasyon sırasında rekürren sinir yaralanma riski nedeniyle girişimin bu konuda deneyimli bir cerrah tarafından yapılması gerekir. Paratiroid cerrahisinde ilk girişimde sonuç alınması çok önemlidir. İkinci ve sonraki girişimlerde başarı oranı düşer, komplikasyon oranı artar. Paratiroid bezlerinin bilateral eksplorasyonu asimetrik paratiroid hiperplazisi veya çift paratiroid adenomlu olgularda cerrahi tedavinin başarısını artırır. Ameliyat öncesi ve ameliyat esnasında uygulanan görüntüleme yöntemleri ve yardımcı tekniklerle tek paratiroid adenomu tanısı kesinleşmiş hastalarda tek taraflı eksplorasyon uygulanabilir, ancak şüpheli olanlarda ise iki taraflı eksplorasyon yapılması daha güvenlidir.⁴⁰ Tüm yerleşim yerlerinin araştırılması sonucu 3 veya 4 paratiroid bezi bulunmuş ancak büyüme saptanmamışsa şu

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

Nükleer tıp ve radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler minimal invazif paratiroidektomiye gündeme getirmiştir. Ameliyat esnasında gama prob kullanımı ile lezyonun yeri saptanarak bu bölgeden yapılan küçük bir kesi ile paratiroidektomi uygulanabilir. Kozmetik üstünlüğü ve ameliyat süresinin kısalığı gibi avantajlarının yanı sıra multiple bez tutulumunda cerrahi tedavi sonrası nüks riski vardır.^{45,46}

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

2.10.4. Konvansiyonel Eksplorasyon

Boyun transvers servikal kesi ile genel anestezi altında açılır. Ameliyat 5-6 cm'lik insizyonla yapılmasına rağmen daha küçük insizyonla da (2,5-4 cm) yapılabilir.⁴⁷ Subplatismal flepler kaldırıldıktan sonra orta hattan strep kaslar ayrılır, strep kaslar tiroidden ayrılır, tiroid yukarı doğru çekilir ve mediale çevrilir. Orta tiroid ven ayrılır, tiroid karşı kulak tarafına çevrilir. Özefagusa basınç uygulanarak eksplorasyon sağlanır. Bu işlem trakeoözefagial çukuru cerraha gösterir ve dikkatlice eksplorasyon sağlar. Tiroid lobunun inferiorundaki rekürren laringeal sinir ve inferior tiroid arter eksplere edilir. Çoğu hastada rekürren laringeal sinir trakeoözefagial çukurda ilerler. Sağ

rekürren laringeal sinir sağ subklavyan arteri dönmeden (non rekürren) vagustan ayrılabilir. Mobilizasyon sırasında bu sinire zarar vermemeye dikkat edilmelidir. Üst paratiroidler kolaylıkla bulunur ve tiroid üst 2/3'ünde lokalizedir. Alt bezler üst bezlerden büyük olabilir ve lokalizasyonu değişkendir, tiroid üst yarısından mediastene dek bulunabilir. Alt paratiroidler üst paratiroidlere göre daha önde yerleşimlidir.⁴⁸

Dört ya da daha fazla anormal paratiroid olabilir. Anomalilerde en güvenilir kriter cerrahın bezi değerlendirmesidir (boyut, ağırlık yönünden).⁴⁹ Hiperparatiroidi için yapılan eksplorasyonda paratiroid bulunamaz ise cerrah paratiroid anatomisini tekrar değerlendirip bunun eşliğinde eksplorasyona devam etmeli, çoğu paratiroidler genelde normal anatomik pozisyonundadır. Dikkatli reeksplorasyon ile doku vizüalize edilir. Üst bezler inferior tiroid arterin süperiorundadır ve rekürren laringeal sinirin posteriorundadır. Alt paratiroidler inferior tiroid arterin altında ve rekürren laringeal sinirin önündedir. Eğer bezler normal lokalizasyonunda bulunamazsa, ektopik yerleşim yerleri eksplore edilmelidir. Paratiroidler büyükse bez normal lokalizasyonundan daha ötede bulunabilir. Bu da eksplorasyonu daha fazla zorlaştırabilir. Bunun en iyi örneği çok büyümüş üst bezlerdir, Inferior tiroid arterin üzerine veya özefagus lateraline dek uzanabilir.⁴⁸ Buna ek olarak, ektopik bezler embriyolojik lokalizasyonlarında da bulunabilir. Bezler karotis kılıfı içinde, tiroid üzerinde olmasına ya da farinks posteriyorunda olmasına rağmen üst bezler tiroid C hücreleri yakınından gelişir. Bundan dolayı bezler tiroidin yakınında lokalizedir. Alt paratiroidler timus gelişiminde migrasyona uğrar ve traktın herhangi bir yerinde durur. Ektopik alt paratiroidler anterior mediastende bulunabilir. İlaveten, alt bezler normal süperior bez lokalizasyonunun üzerinde olabilir. İpsilateral tiroid bezi ultrasonografi ile muayene edilebilir. Üst mediasten, retroözefagial bölge, karotis kılıfı ve tiroid iyice eksplore edilmesine rağmen bulunamazsa mediastinostomi planlanmalıdır. Çoğu cerrah bu işlemi geciktirir. (maniplasyon esnasında hiperfonksiyonel bezin damarsal yaralanma riskinden dolayı) Diğerleri ise negatif boyun eksplorasyonunda mediasten de eksplore edilmesi gerektiğini savunmaktadır.^{50,51}

2.10.5. Paratiroid Rezeksiyonu

Hiperparatiroidinin cerrahi tedavisi büyümüş bezlerin sayısına bağlıdır. Eğer tek bez büyük ve diğerleri normal ise anormal bezin rezeksiyonu hemen daima kür sağlar.

İki ya da üç paratiroid büyümüş ise, paratiroid hiperplazisi varsa cerrahi daha zor olur ve postoperatif sonuçlar daha az tatmin edici olur.⁴⁸ Bu durumlarda generalize paratiroid büyümesinde Radikal Subtotal (3,5 bez) paratiroidektomi yapılır, alternatif bir seçenekse Total Paratiroidektomi ve ototransplantasyondur. Bu ameliyat rekürren hiperparatiroidide reeksplorasyon için daha avantajlıdır. Bu yaklaşım MEN Sendromuna bağlı hiperparatiroidide ya da sekonder hiperparatiroidide daha sık uygulanır.⁴⁸

2.10.6. Video-Assisted Paratiroidektomi ve Laparoskopik Girişim

Özellikle preoperatif lokalizasyonu net olarak belirlenmiş ve tekli adenomu olan hastalarda birçok cerrahi alanında olduğu gibi paratiroid cerrahisinde de minimal invazif ameliyat yöntemleri gündemdedir. Videoskopik paratiroidektominin komplikasyonları açık cerrahi yöntemden farklı olmamakla birlikte kozmetik sonucu daha üstündür. Ancak ameliyat öncesi lokalizasyonu tam olarak yapılamamış veya multiple bez tutulumu şüphesi olan hastalarda bilateral eksplorasyon vazgeçilmez yöntemdir.^{52,53}

2.11.Yeni Tedavi Yaklaşımları

Burada en yeni olan iki önemli yöntemden bahsedeceğiz. İlki “Ultrasonografik Lazer Ablasyonu” ve ikincisi ise “Perkütan Ablasyon”dur. Ultrasonografi kılavuzluğunda perkütan interstitial lazer fotokoagülasyon (ILP) yöntemiyle hastalıklı paratiroid bezi bulunarak ablasyon yapılması özellikle cerrahi girişimin kontrendike olduğu ve ciddi hiperkalsemiye sebep olan paratiroid adenomlarında başvurulabilecek alternatif bir tedavi metodudur.⁵⁴ Paratiroid adenomunun içerisine perkütan ya da anjiyografik olarak etanol enjekte edilerek yapılan ablasyon yöntemi ise özellikle yetersiz cerrahi sonrası ya da persistan hiperkalsemiyle seyreden paratiroid adenomu olgularında henüz deneme aşamasında olan yeni bir yöntemdir.⁵⁵

2.12. Cerrahi Komplikasyonları ve Postoperatif İzlem

Hiperparatiroidinin cerrahi tedavisinden sonra ortaya çıkabilecek en önemli iki komplikasyon vokal kord paralizisi ve kalıcı hipoparatiroididir. Ancak deneyimli merkezlerde bu komplikasyonların oranı % 1’in altında olup, geniş serilerin sunulduğu

pek çok çalışmada bu ciddi komplikasyonların hiç gelişmediği görülmektedir.^{8,56,57} Ameliyat sonrası serum Ca^{++} 'u sık aralarla takip edilmelidir. Ayrıca ağız çevresinde, el ve ayak parmak uçlarında uyuşma ve karıncalanma, hiperaktif tendon refleksleri, pozitif Chvostek bulgusu, karpopedal spazmlı tetani gibi klinik bulgular da hipokalsemi hakkında bilgi verici olabilir. Ameliyat esnasında çıkarılan anormal bez veya bezler dışındaki bezlerin fonksiyonu baskılanmış olduğundan, ameliyattan sonra ortaya çıkan hipoparatiroidinin düzelmesi bu bezlerin tekrar normal işlevlerini kazanmasına bağlıdır. Bu süre içinde hastalara serum Ca^{++} düzeyini 7 mg/dl'nin üzerinde tutacak şekilde kalsiyum glukonat infüzyonu yapılmalıdır. Bu tedaviye ek olarak oral yoldan kalsitriol ve kalsiyum karbonat uygulanır. Daha sonra serum Ca^{++} düzeylerine göre infüzyon azaltılarak kesilir, ancak oral tedaviye serum kalsiyumu 8,5-9,0 mg/dl arasında olacak şekilde gerektiği süre kadar devam edilir. Ağır kemik lezyonlarında (Aç Kemik Sendromu) oluşan ve yaşamı tehdit eden hipokalsemi ameliyat sonrası geçici hipoparatiroididen farklıdır. Burada hem kalsiyum hem fosfor mineralizasyon işleminin parçası olarak birlikte kemiğe geçeceklerinden, serum fosforu düşüktür. Bu durum genellikle birkaç gün veya hafta devam eder. Sıklıkla kalsiyum infüzyonu ve yüksek miktarda D vitamini gerektirir. Bir defa normokalsemi sağlandığında daha sonra serum kalsiyumuna 1, 3, 6 ve 12. aylarda bakılır, ardından yıllık takibe alınır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu klinik çalışma, primer hiperparatiroidi tanısıyla Ocak 2005 - Aralık 2009 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı'nda tedavi edilen 57 hastada yapıldı. Primer hiperparatiroidili hastalarda cerrahi sonrası klinik ve laboratuvar sonuçlarındaki değişiklikleri literatür eşliğinde değerlendirildi.

3.1. Çalışma Modeli

Bu çalışmaya Ç.Ü.T.F Etik Kurulu'ndan onay alınarak başlandı. Çalışma tek merkezde yürütüldü. Çalışmada preoperatif tanı yöntemleri, uygulanan cerrahi prosedür, postoperatif komplikasyonlar ve uzun süreli takip sonuçları değerlendirildi.

3.2. Hastalar

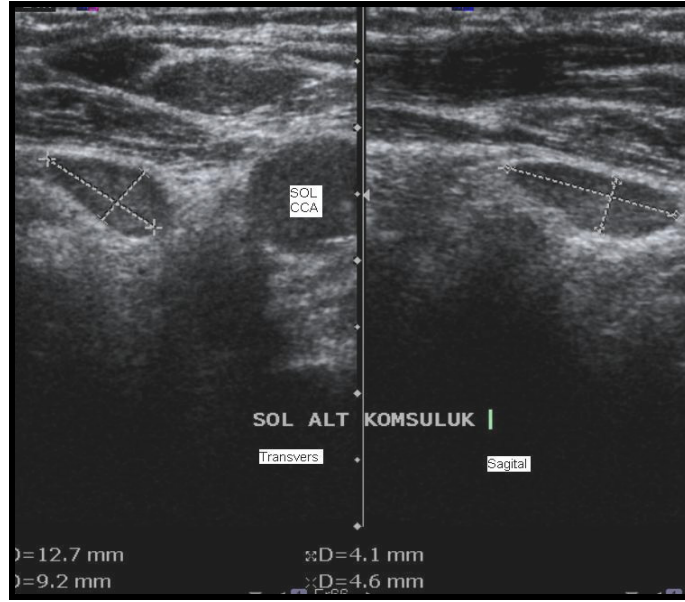
Bu çalışma primer hiperparatiroidi tanısı alan, yaşları 20 ile 77 arasında değişen 57 hastada yapıldı. Sekonder ve tersiyer hiperparatiroidi tanısı almış hastalar, çalışmaya dahil edilmedi. Tüm hastalar endokrinoloji kliniği tarafından değerlendirilerek Primer hiperparatiroidi tanısı almış ve tedavi seçeneği olarak cerrahi planlanan hastalardı. Primer hiperparatiroidizm tanısı; yüksek bulunan serum kalsiyum değeri, düşük serum fosfat değeri, yüksek parathormon değeri, 24 saatlik idrarda yüksek kalsiyum değeri ve böbrek fonksiyonlarının normal bulunması sonucunda kondu. Hasta dosyalarından elde edilen veriler Şekil 5'de görülen forma kaydedildi. Hastaların ameliyat öncesi döneminde bakılan PTH ve serum Ca^{++} değerlerine ameliyat sonrası 1. günde tekrar bakıldı. Hastalar taburcu edilirken kalsiyum tedavisi verildi ve bir ay sonra hastaların PTH, serum kalsiyum ve serum fosfat değerleri tekrar kontrol edildi. Ameliyat öncesi dönemde kemik dansitometresi çekilmiş 24 hastaya ameliyat sonrası dönemde tekrar kemik dansitometresi çekilerek yapılan cerrahinin kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkisi değerlendirildi.

PRİMER HİPERPARATİROİDİ HASTA TAKİP FORMU								
ADI SOYADI:	DOSYA NO:							
CİNSİYETİ:	TLF NO:							
YAŞI:								
ŞİKAYETİ:								
SEMPATOM –TANI ARASI GEÇEN SÜRE:								
EK HASTALIK TİROİD NODÜLÜ: NEFROLİTİYAZİS: HİPERTANSİYON:								
LABARATUVAR BULGULARI								
	PTH	Serum Ca⁺⁺	Serum P	24 st. İdrar Ca⁺⁺	ALP	BUN	Crea.	Cl
Ameliyat öncesi								
A. sonrası 1.GÜN								
A. sonrası 1.AY								
AMELİYAT ÖNCESİ USG: SİNTİGRAFI: BT: MR:								
AMELİYAT AMELİYAT BULGUSU : FROZEN : YAPILAN AMELİYAT :								
AMELİYAT SONRASI KOMPLİKASYON : -Hipokalsemi : -Kanama : -Sinir yaralanması : YATIŞ SÜRESİ : PATOLOJİ BULGUSU :								
KEMİK DENSİTOMETRİ BULGULARI								
	AMELİYAT ÖNCESİ				AMELİYAT SONRASI			
DEXA L ₄ T skoru								
DEXA L ₄ Z skoru								
DEXA femur boyunu T skoru								
DEXA femur boyunu Z skoru								

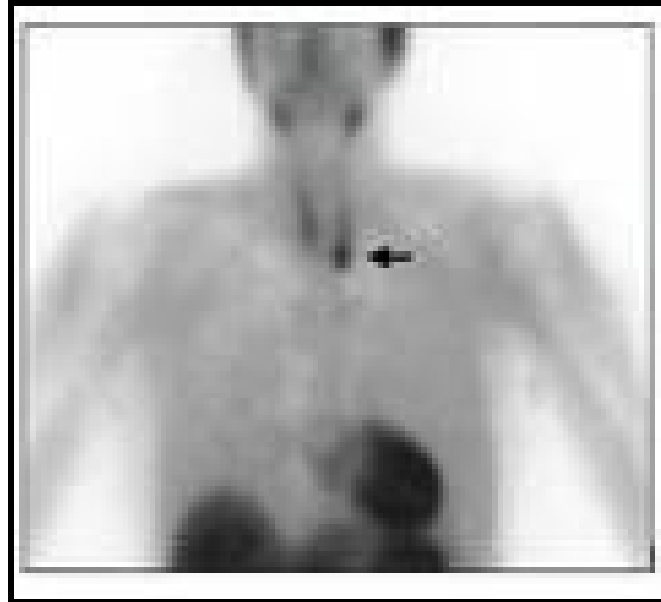
Şekil 5. Primer hiperparatiroidi hasta takip formu

3.3. Lezyonun Lokalizasyonu

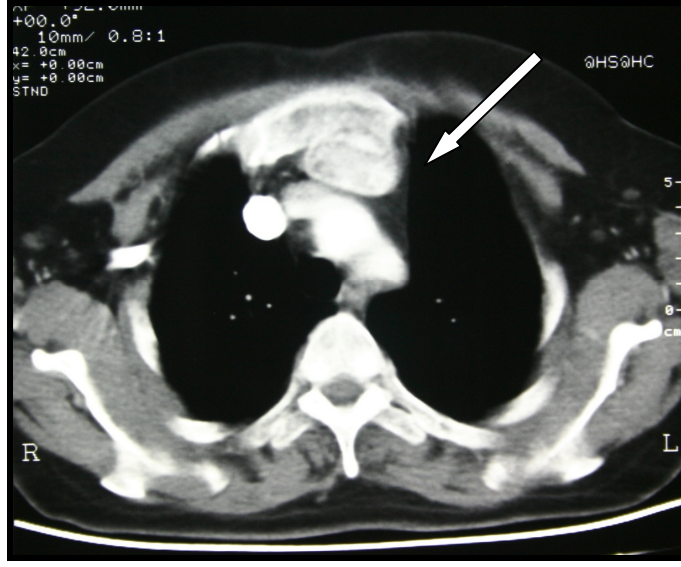
Lezyonun yerini belirlemek için tüm hastalara tiroid ve paratiroid bezine yönelik öncelikle boyun USG ardından paratiroid sintigrafisi (Tc-99m sestaMIBI) yapıldı (Şekil 6, 7). Bu yöntemlerle lezyonun görüntülenemediği hastalara ek olarak BT veya MR görüntüleme yapıldı (Şekil 8).



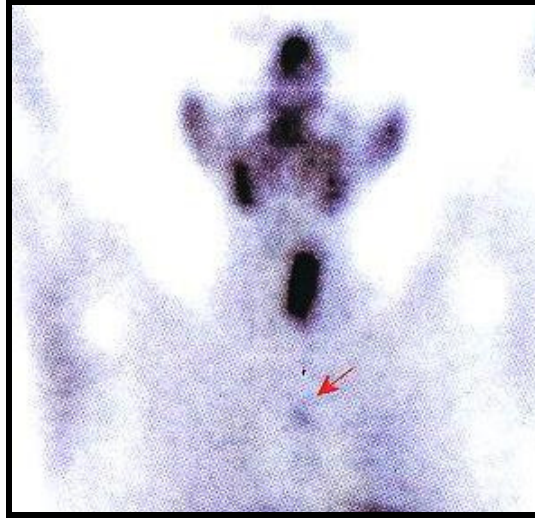
Şekil 6. Tiroid bezi sol alt-arka komşulukta, homojen hipoeoik, oval ve tipik görünümlü, solid bir adenom



Şekil 7. Tiroid bezi sol alt-arka komşulukta, homojen hipoeoik, oval ve tipik görünümlü, paratiroid adenomun Tc-sestaMIBI görüntüsü



Şekil 8. Ön mediasten yerleşimli paratiroid adenomonun tomografik görünümü



Şekil 9. Tc-sestaMIBI sintigrafisinde ektopik yerleşimli paratiroid adenomunun görünümü

3.4. Cerrahi Teknik

Hastaların hepsi genel anestezi altında ameliyat edildi. Ameliyat tekniği olarak klasik *Kocher* insizyonu tercih edildi. Radyolojik olarak tek lezyon saptanan hastalarda lezyonun bulunduğu taraf eksplore edilirken, iki taraflı lezyon saptanan hastalarda iki taraflı eksplorasyon yapıldı. Radyolojik görüntüleme yöntemleri ile lezyon saptanamayan hastalara da iki taraflı boyun eksplorasyon yapıldı. Hastaların bir bölümünde paratiroid adenomunun yeri ultrasonografi eşliğinde preoperatif dönemde

işaretlenerek, mini insizyonla adenom eksizyonu gerçekleştirildi. Tiroid nodülü saptanan ve nodül için cerrahi tedavi gerekliliği olan hastaların tedavisine lobektomi eklendi. Çıkarılan tüm lezyonlar frozen incelemeye alındı.

3.5. Patolojik İnceleme

Çıkarılan tüm paratiroid lezyonlardan ameliyat sırasında frozen kesit tanısı istendi. Böylelikle çıkarılan lezyonların paratiroid dokusu olup olmadıkları histopatolojik olarak doğrulandı ve mümkünse tanıya gidildi. Frozen kesitten önce lezyonların ağırlığı ve boyutları ölçüldü. Daha sonra makroskopik özellikleri; lezyonun belirgin kapsülünün olup olmaması, kesit yüzeyinin özellikleri (rengi, nekroz varlığı, nodülerite varlığı vb.) değerlendirildi. Hematoksilen-Eozin boyama sonrası hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ışığında mikroskopik değerlendirme yapıldı. Paratiroid adenomlarının % 50'sinde lezyon kenarında izlenebilen “rim” şeklindeki normal paratiroid dokusu tanı için önemli bir ipucu olarak kabul edildi. Çevre dokulara invazyon varlığı, lezyonda kalın fibröz septaların varlığı, mitoz, kapsül bütünlüğünün korunup korunmadığı gibi özellikler araştırıldı (Tablo 5). Frozen inceleme sonucu adenomla uyumlu olarak rapor edilen hastalarda cerrahi sonlandırılırken, kanser şüphesi olan hastalarda aynı taraf total paratiroidektomi ve tiroid lobektomisi yapıldı. Paratiroid adenomu ve kanserinin makroskopik görünümü Şekil 10'da gösterilmiştir.



Adenom



Kanser

Şekil 10. Paratiroid Adenom ve Paratiroid Kanserinin Makroskopik Görünümü

Tablo 5. Paratiroid lezyonların histopatolojik özellikleri^{15,58}

Belirleyici nitelik Makroskopik muayene	Adenoma	Hiperplazi	Kanser
Lobüler şekil	Nadir	Bazen	Düzensiz
Fibrozis	Değişken	Nadir	Genellikle
Histolojik muayene			
Kenarda normal paratiroid varlığı (Rim)	Sıklıkla var	Seyrek görülür	Nadir
Kapsül	Kalın ve bütünlüğü var	Değişken	Kalın fibröz kapsül var ama bütünlük yok
Adipoz hücreler	Nadir	Sıklıkla var	Nadir

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler (Cinsiyet, şikâyet, ek hastalık, ameliyat bulguları ve ameliyat tipi) sayı ve yüzde olarak, Ca^{++} , P, Cl, İdrar Ca, PTH, ALP, BUN ve Crea gibi sürekli ölçümlerse ortalama (ve gerekli yerlerde minimum - maksimum) olarak özetlendi. Gruplar (hipokalsemi +/-) arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t-testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney testi kullanıldı. Öncesi-Sonrası gibi bağımlı ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımlı gruplarda t-testi,

varsayımların sağlanmaması durumunda ise Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı.
Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Ameliyat Öncesi Bulgular

Bu çalışmadaki 57 hastanın 14'ü (% 25) erkek, 43'ü (% 75) kadındı. Ortalama yaş 46, en genç hasta 20, en yaşlı hasta 77 yaşındaydı. Hastaneye başvuru şikâyetleri arasında ilk sırada 27 hastada (% 47,4) kas-iskelet sistemine ait rahatsızlıklar (miyalji, kemik ağrıları vb.), 16 hastada (% 28,1) ise halsizlik, yorgunluk, baş ağrısı yakınmaları vardı. Şikâyetlerin başlaması ile tanı konulması arasında geçen süre 25,9 ay olarak saptandı. Serimizde tedavi edilen 57 hastanın 2'si daha önce başka bir merkezde opere edilmiş ancak adenomun çıkartılamadığı hastalardı. PHPT' li hastaların 50'sinde ek hastalık saptandı. Nefrolitiyazis 20 (% 35,1) hastada, tiroid nodülü ve hipertansiyon ise 15'er (% 26,3) hastada tespit edildi. Hastaların demografisi Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Hastaların cinsiyet, başvuru şikayetleri ve eşlik eden hastalıkları

		n	%
Cinsiyet	Erkek	14	% 25
	Kadın	43	% 75
Şikayet	Aseptomatik	7	% 12,3
	Kas-iskelet sis.rahat.	27	% 47,4
	Halsizlik, yorgunluk, baş ağrısı	16	% 28,1
	Diğer	7	% 12,3
Ek hastalık	Tiroid nodülü	15	% 26,3
	[Nefrolitiyazis] PHPT'ye	20	% 35,1
	[Hipertansiyon] ait	15	% 26,3

4.1.1. Ameliyat Öncesi Laboratuvar Değerleri

Preoperatif dönemde hastaların parathormon ve serum kalsiyumu, 24 saatlik idrar kalsiyumu, alkalen fosfataz, klorür değerleri yüksek bulundu. Buna karşın serum fosfor değerleri düşük bulundu. Ortalama serum parathormon değeri 436 pg/ml (Normal değer: 15-65 pg/ml), serum kalsiyum değeri ise 12,07 mg/dL (Normal değer: 8,4-9,7mg/dL) olarak hesaplandı. Bütün hastaların üre, kreatinin değerleri normaldi. Hastaların laboratuvar değerleri Tablo 7 ve Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Ameliyat öncesi bakılan laboratuvar değerleri

Laboratuvar Değerleri (N: normal değer)	Ortalama	En düşük	En yüksek
Ca ⁺⁺ (N: 8,4-9,7mg/dL)	12,07	9	17,6
P (N:2,7-4,5mg/dL)	2,42	1,5	3,4
Cl (N: 98-107mmol/L)	108,09	103	118
İdrar Ca ⁺⁺ (N:100-320mg/gün)	352,5	297	772
PTH (N:15-65 pg/ml)	436,54	73	2854
ALP (N:5-270U/L)	374	109	1805

Tablo 8. Hastaların ortalama BUN ve kreatinin değerleri

Böbrek Fonksiyonları	Ortalama (min-max)
BUN (N: 8-25 mg/dL)	12,11 (3-23)
Crea.(N:0,8-1,2 mg/dL)	0,67 (0,2-1,1)

4.1.2. Radyoloji ve Nükleer Tıp Çalışmaları

Hastaların tümüne ultrasonografi ve sintigrafi yapıldı. Ultrasonografi’de 49 (% 86) hastada lokalizasyon saptandı, 8 (% 14) hastada ise belirlenemedi. Ultrasonografi’de lezyonunun belirlenemediği 8 hastanın 4’ünde Tc-sestaMIBI sintigrafisi tanıya yardımcı oldu. Sintigrafi’de ise 50 (% 88) hastada lezyonu belirlemede başarılı olundu, 7 (% 12) hastada lezyon yeri saptanamadı. Lezyonun belirlenemediği 7 hastadan 3’ünde USG tanıya yardımcı oldu. USG ve sintigrafi ile lokalizasyon belirlenemeyen 4 hastaya ise boyun-toraks BT ve MR görüntüleme yapıldı. Bu hastalarda BT ve MR görüntüleme yöntemlerinde de lezyon yeri saptanamadı. Radyoloji ve nükleer tıp çalışmaları Tablo 9’da özetlenmiştir.

Tablo 9. Radyoloji ve nükleer tıp çalışmaları

	Lezyon var	Lezyon yok
USG	49 (% 86)	8 (% 14)
SİNTİGRAFİ	50 (% 88)	7 (% 12)
USG+ SİNTİGRAFİ	53 (% 93)	4 (% 7)
BT+MR	-	4 (% 7)

4.2. Ameliyat Bulguları ve Cerrahi Prosedür

Görüntüleme yöntemlerinde tek lezyon saptanan 49 (% 86) hastaya tek taraflı eksplorasyon yapıldı. 8 hastada ise iki taraflı eksplorasyon yapıldı. Tek taraflı eksplorasyon yapılan hastalardan 10’una preoperatif USG ile işaretleme sonrası mini

insizyonla paratiroidektomi yapıldı. İki taraflı eksplorasyon yapılan hastalardan ikisinde iki taraflı lezyon mevcuttu. Diğer 2 hastada ön mediasten yerleşimi vardı. 4 hastada ise lezyon tespit edilemediği için tüm paratiroid bezleri eksplere edildi. Daha önce PHPT nedeniyle ameliyat edilen ancak adenomun çıkartılamadığı iki hastanın sintigrafi görüntülerinde, birinde sağ üst bez lokalizasyonunda diğerinde ise ön mediastende lezyon görüntülendi. Geçirilmiş cerrahiye bağlı oluşabilecek eksplorasyon zorluğundan dolayı bu iki hastaya ameliyat öncesi radyoizotop madde enjeksiyonu yapılarak gama prob eşliğinde cerrahi girişim uygulandı. Ön mediastendeki lezyon prob yardımı ile değerlendirildiğinde timus lokalizasyonuna uygun yerde olması nedeniyle bu hastaya timektomi yapıldı, diğer hastanın da radyoizotop madde tutulumu sağ üst bez lokalizasyonunu göstermesinden dolayı sağ üst bez çıkartıldı. İki hastada çıkartılan paratiroid bezinin frozen incelemesinde malignite şüphesi olması nedeniyle bu hastaların diğer paratiroid bezi ile birlikte aynı taraf tiroid lobu çıkartıldı. Onbir hastanın tiroidinde nodül olması nedeniyle paratiroidektomi ile birlikte tiroid lobektomi yapıldı. Tiroid lobektomi yapılan hastalardan bir tanesinin patoloji sonucu tiroid kanseri gelmesi üzerine bu hastaya totale tamamlama tiroidektomisi yapıldı. Hastalara uygulanan eksplorasyon ve cerrahi prosedürler Tablo 10 ve 11’de özetlenmiştir.

Tablo 10. Eksplorasyon Tipi

Görüntüleme Bulgusu	Hasta Sayısı	Eksplorasyon Tipi
Tek taraflı lezyon	49 (% 86)	Aynı taraf
İki taraflı lezyon	2 (% 3,5)	İki taraf
Bulgu yok	4 (% 7,0)	
Ön mediasten	2 (% 3,5)	

Tablo 11. Cerrahi prosedür

Cerrahi prosedür	Hasta sayısı	(%)
Yalnız paratiroidektomi	43	75,4
Paratiroidektomi + tiroid lobektomi	11	19,3
Timektomi	1	1,8
Paratiroidektomi (malign?) + aynı taraf tiroidektomi + diğer paratiroid bezinin çıkartılması	2	3,5

4.3. Preoperatif Görüntüleme Yöntemleri ve Operasyon Bulgularının Karşılaştırılması

Ameliyat öncesi USG bulguları ile 45 (% 79) hastada, sintigrafi ile 46 (% 81) hastada uyum saptanmıştır. Uyum oranları Tablo 12’de özetlenmiştir.

Tablo 12. Görüntüleme yöntemleri ile operasyon bulguları arasındaki uyum oranları

	Uyumlu, (%)	Uyumsuz, (%)
Ameliyat bulgusu - USG	45 (% 79)	12 (% 21)
Ameliyat bulgusu-Sintigrafi	46 (% 81)	11 (% 19)

Ameliyat bulgularına göre paratiroid lezyon lokalizasyonları Tablo 13’dedir.

Tablo 13. Lezyonun yerleşim yeri (ameliyat bulgusuna göre)

Ameliyat Bulgusu	n, (%)
Sol alt bez	18 (% 31,6)
Sol üst bez	5 (% 8,8)
Sağ alt bez	25 (% 43,9)
Sağ üst bez	5 (% 8,8)
Sağ alt bez ve Sol alt bez	2 (% 3,5)
Tiroid Dışı (ön mediasten)	2 (% 3,5)

4.4. Ameliyat Sonrası Bulgular

4.4.1 Laboratuvar Bulguları

Ameliyat sonrası dönemde tüm hastaların PTH ve serum Ca^{++} değerlerine 1. gün ve 1. ay sonunda, serum P değerine ise yalnız 1. ay sonunda bakıldı. Ortalama PTH değeri 1. gün sonunda 28 pg/ml iken 1. ay sonunda 56 pg/ml olarak hesaplandı. Serum Ca^{++} değeri 1. gün sonunda 8,6 mg/dL iken 1. ay sonunda 9,04 mg/dL olarak hesaplandı. Serum P değeri 1. ay sonunda 3,16 mg/dL idi. Parathormon ile serum kalsiyum değerlerindeki 1. gün ve 1. ay sonundaki düşme değerleri istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Ameliyat sonrası dönemde bakılan serum P değerlerindeki artış değerleri istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,003$). Sonuçlar Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14 Ameliyat sonrası bakılan ortalama değerler

	Preop Ort. (min-max)	Postop 1.gün Ort. (min-max)	Postop 1.ay Ort. (min-max)	P
PTH (N:15-65 pg/ml)	436 (73-2854)	28,12 (2,2-138)	56,73 (10,4-185)	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001
Ca ⁺⁺ (N:8,4-9,7 mg/dL)	12,07 (9-17,6)	8,64 (5,1-10,8)	9,04 (7,4-10)	P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,001
P (N:2,7-4,5 mg/dL)	2,42 (1,5-3,4)	-	3,16 (1,5-4,5)	<0,003

*P₁₋₂ = Preop. ve postop. 1 gün arası değerlerin karşılaştırılması

*P₁₋₃ =Preop. ve postop 1. ay arası değerlerin karşılaştırılması

4.4.2. Patoloji Bulguları

Ameliyat esnasında çıkarılan bütün lezyonlar frozen incelemede değerlendirildi. Ellidört hastada frozen sonucu paratiroid adenomu ile uyumlu, 1 hastada timus dokusu, 2 hastada ise paratiroid kanser şüphesi olarak rapor edildi. Çıkarılan tüm lezyonlar aynı zamanda kalıcı (parafin) kesitlerde de değerlendirildi. Frozen sonucu adenom ile uyumlu olarak belirtilen 54 hastanın parafin kesit incelemesinde 53'ü adenom olarak raporlanırken bir hastanınki ise hiperplazik bez olarak rapor edildi. Frozen sonucu paratiroid kanser şüphesi olarak belirtilen 2 hastanın kalıcı kesitlerinde lezyonun paratiroid kanseri olduğu doğrulandı (Tablo 15). Çıkarılan en küçük paratiroid bezi 0,5 cm iken en büyük bez 6,5 cm idi. Ortalama boyut 1,54 cm idi.

Tablo 15. Patoloji Sonuçları

Patoloji Sonucu	n	(%)
Adenom ile uyumlu	53	93
Hiperplazi	1	1,8
Paratiroid kanseri	2	3,5
Timus dokusu	1	1,8

4.4.3. Komplikasyonlar

Ameliyat sonrası dönemde 15 (% 26,3) hastada görülen hipokalsemi tek ve en sık görülen komplikasyon idi. Hiçbir hastada yara yeri enfeksiyonu, rekürren sinir yaralanması ve hematoma görülmedi. Hipokalsemiye bağlı tetani veya his kaybı gibi semptomlar yalnız 6 hastada görülürken diğer 9 hasta asemptomatik seyretti (Tablo 16).

Tablo 16. Ameliyat sonrası komplikasyonlar

Komplikasyon	Hasta sayısı	Semptomatik	Aseptomatik
Hipokalsemi	15	6	9

Hipokalsemi görülen hastalar geriye dönük tekrar değerlendirildi. Bu hastaların ameliyat öncesi bakılan ortalama PTH, serum Ca^{++} ve serum ALP değerleri ile hipokalsemi görülmeyen hastaların ortalama PTH, serum Ca^{++} ve serum ALP değerleri karşılaştırıldı. Hipokalsemi görülen hastaların ameliyat öncesi değerleri hipokalsemi görülmeyen hastalardan daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Sonuçlar Tablo 17’de gösterildi.

Tablo 17. Ameliyat öncesi laboratuvar değerleri ile hipokalsemi arasındaki ilişki

Ameliyat Öncesi Laboratuvar Değerleri	Hipokalsemi Yok n=42	Hipokalsemi Var n=15	P
	Ort. (min-max)	Ort. (min-max)	
PTH (N:15-65 pg/ml)	206 (73-1051)	1081 (82-2854)	<0,001
Ca^{++} (N:8,4-9,7 mg/dL)	11,7 (9,9-14,1)	13,1 (9-17,6)	<0,015
ALP (N:5-270U/L)	214,74 (109-600)	778,4 (142-1805)	<0,001

Ort. = ortalama

Hastaların ameliyat sonrası hastanede kalış süresi ortalama 2,54 gün olup bu süre hipokalsemi görülmeyen hastalarda 1,88 gün, hipokalsemi gelişen hastalarda ise 4,4 gün olarak hesaplandı. Hipokalsemi gelişen hastalarda ameliyat sonrası hastanede kalış süresi en kısa 3 gün, en uzun 7 gün idi. Hipokalseminin hastanede kalış süresini uzatan en önemli faktör olduğu görüldü (Tablo 18).

Tablo 18. Hipokalsemi ile yatış süresi arasındaki ilişki

	Hipokalsemi Görülmeyen	Hipokalsemi Görülen	p
	Ort. (min-max)	Ort. (min-max)	
Yatış Süresi	1,88 gün (1-3)	4,4 gün (3-7)	<0,001

4.4.4. Kemik Dansitometri Bulguları

Çalışmaya dahil olan 57 hastadan 24'ü kas-iskelet sistemi şikayetleri veya postmenapozal dönemde olmaları nedeniyle diğer klinikler (Endokrin, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon) tarafından kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü yapılmış hastalardı. Bu hastalara, primer hiperparatiroidiye bağlı hiperkalseminin cerrahi tedavi ile düzeltilmesi sonrası kemik mineral yoğunluğundaki değişiklikleri değerlendirmek amacıyla ortalama 8 ay sonra yeniden kemik dansitometri (DEXA) ölçümü yapıldı. PHPT cerrahisi sonrası kemik mineral yoğunluğundaki oluşan iyileşme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Sonuçlar Tablo 19'da gösterildi.

Tablo 19. Cerrahi tedavi sonrası kemik mineral yoğunluğundaki değişiklikler

	Ameliyat Öncesi	Ameliyat Sonrası	P
	Ort. (min-max)	Ort. (min-max)	
DEXA L ₄ T skoru	-2,88 (-5,2 – -0,4)	-1,42 (-4,1 – 0,9)	<0,001
DEXA L ₄ Z skoru	-1,85 (-4,8 – 0,2)	-0,54 (-2,9 – 0,9)	<0,001
DEXA femur T skoru	-1,69 (-3,9 – 0,4)	-0,48 (-1,9 – 0,7)	<0,001
DEXA femur Z skoru	-0,82 (-3,6 – 0,9)	0,27 (-1 – 2)	<0,001

Çalışmaya dahil olan tüm hastaların ameliyat öncesi ve sonrası PTH, serum Ca, serum Fosfor sonuçları Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo 20. Çalışmaya dahil olan tüm hastaların ameliyat öncesi ve sonrası değerleri

Hasta Sıra	Cins	Yaş	Preop. PTH	Preop Ca ⁺⁺	Preop. fosfor	Postop. 1.gün PTH	Postop. 1.gün Ca ⁺⁺	Ca ⁺⁺ 1. ay	PTH 1.ay	Fosfor 1.ay
1	E	26	309	12,1	1,70	4,10	10,80	9,10	27	2,70
2	K	55	1.265	9,0	1,80	60,00	7,10	7,70	65	3,20
3	K	40	127	11,2	2,40	14,90	8,30	8,80	81	2,90
4	K	55	211	11,5	3,30	6,40	9,20	9,60	45	3,40
5	E	35	152	13,0	2,60	52,00	7,90	9,90	50	3,00
6	E	36	362	14,1	1,80	17,90	10,80	9,60	45	2,90
7	K	52	283	11,2	2,70	13,70	8,80	8,70	96	3,10
8	K	38	93	10,4	2,70	29,70	8,20	8,90	45	3,40
9	K	48	141	11,6	3,30	6,40	9,10	10,00	58	4,50
10	K	37	271	11,4	2,30	23,00	9,10	9,20	79	3,10
11	E	27	886	14,7	1,50	38,90	7,30	8,90	136	2,20
12	K	68	91	11,2	2,20	18,70	8,70	9,00	66	2,80
13	K	36	105	11,2	2,20	27,00	7,80	9,10	45	3,10
14	K	65	160	10,3	2,70	46,00	7,50	9,00	99	3,40
15	K	44	306	12,8	2,60	17,20	8,60	9,20	12	3,10
16	K	40	196	11,6	2,40	16,60	8,70	8,80	34	2,70

Tablo 20'in devamı

17	K	50	142	10,5	3,00	16,20	8,60	8,70	85	3,50
18	K	50	1.039	12,1	1,90	60,00	7,60	9,30	96	2,70
19	K	40	2.854	9,0	2,10	86,00	5,80	7,40	108	2,80
20	E	42	1.483	14,6	1,70	16,90	10,70	8,90	55	1,70
21	K	63	217	13,4	2,00	2,30	9,30	8,90	35	4,20
22	K	60	485	10,4	2,70	36,00	8,00	9,40	54	3,00
23	K	38	129	11,0	3,30	18,00	9,30	9,40	68	3,40
24	E	55	188	13,6	2,10	2,20	10,30	9,50	66	3,20
25	K	76	154	10,9	2,70	29,00	7,90	9,40	30	3,00
26	K	55	134	10,7	2,40	56,00	9,00	9,10	66	3,50
27	K	37	140	13,1	2,40	10,90	10,10	9,90	23	3,80
28	K	69	403	13,4	2,00	9,20	10,20	8,70	35	2,40
29	K	57	145	9,9	2,80	13,50	8,30	8,90	43	3,30
30	K	54	862	11,7	3,00	12,50	7,60	9,20	64	3,90
31	E	64	444	14,3	2,60	15,80	8,30	9,30	60	3,40
32	E	20	156	12,9	3,00	2,60	8,90	8,10	13	3,20
33	E	77	180	11,3	2,10	22,00	9,30	9,00	50	2,90
34	E	36	196	11,9	1,80	42,00	9,50	9,70	53	2,50
35	E	30	153	12,3	1,70	5,40	9,10	9,00	43	3,20
36	K	56	211	11,5	2,10	14,00	8,00	9,70	26	3,70
37	K	40	1.523	12,3	2,10	68,00	7,90	8,20	185	2,60
38	K	51	264	12,1	2,60	10,00	9,40	9,20	10	3,10
39	K	54	143	12,1	2,40	12,00	8,90	8,90	45	2,80
40	K	40	124	11,5	2,70	43,10	8,70	9,00	47	3,30
41	K	53	1.631	15,6	1,80	35,40	9,30	9,60	70	2,70
42	K	56	107	13,2	3,00	21,00	8,80	9,00	42	3,30
43	K	30	82	14,6	3,10	14,00	8,00	9,40	42	4,20
44	K	40	132	12,1	2,80	9,30	8,30	9,10	35	3,30
45	K	52	104	11,4	2,70	20,00	8,90	8,70	48	3,40
46	E	59	176	11,6	3,10	53,00	9,00	8,90	63	3,10
47	K	55	189	11,3	2,40	28,00	9,30	9,70	32	3,20
48	K	30	1.051	12,0	1,70	18,00	8,90	8,90	56	1,50
49	K	30	181	10,3	3,30	56,00	8,80	9,10	68	3,90
50	K	42	74	11,1	2,80	15,00	8,70	9,00	22	3,50
51	E	50	159	11,5	2,30	12,00	10,00	9,10	38	3,50
52	K	56	1.080	17,6	1,80	138,00	8,50	9,00	62	3,60
53	K	42	1.084	11,6	3,40	69,00	5,10	7,80	31	3,10
54	K	55	260	12,4	2,00	34,00	8,60	8,70	24	3,50
55	K	30	273	11,8	2,60	12,30	8,00	8,40	25	3,10
56	K	40	73	10,4	2,30	17,00	8,40	9,10	35	3,20
57	E	35	1.500	15,9	1,70	55,00	7,10	8,10	85	3,30

5. TARTIŞMA

Primer hiperparatiroidizm paratiroid bezlerinin bir veya birden fazla adenomu, hiperplazisi veya nadiren karsinomu sonucu aşırı miktarda parathormon (PTH) salgılanması ile ortaya çıkan klinik tablodur.² Poliklinik hastalarında hiperkalseminin en sık nedeni primer hiperparatiroidi, hastanede yatan hastalarda ise malignitedir. Genel olarak 1/500-1/1000 sıklığında görülmekte olup kadınlarda erkeklere oranla üç kat daha fazla oranda görülür.¹ Bizim çalışmamızda da hastaların 14 (% 25)'ü erkek, 43 (% 75)'ü kadın ve kadın/erkek oranı yaklaşık 3/1 idi.

Önceleri hastalık böbrek ve kemik kaynaklı şikayetler nedeni ile tanınırken rutin laboratuvar tetkiklerinde kalsiyumun daha sık istenmesi ve hekimlerin hastalık konusunda daha fazla bilgi sahibi olmaları nedeni ile günümüzde tanı sıklığı giderek artmıştır. PHPT tanısı alan hastaların yaklaşık % 50'si asemptomatik hastalardır.⁵⁹ Üçte birlik kısmını renal semptomlu hastalar oluştururken, kemik hastalığı olan hastaların oranı son yıllarda giderek azalmış ve % 5-10 düzeyine inmiştir.⁵⁹ Geriye kalan hasta grubunda ise peptik ülser, HT, yorgunluk, kilo kaybı, kas ağrısı, baş ağrısı, psikoz, kalp bloğu gibi hiperkalsemiye bağlı görülen diğer semptomlardır.⁶⁰ Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise hastaların tanı aldıkları anda genellikle kemik ya da böbrek ile ilgili semptomları olduğu görülmüştür.⁶¹ Bizim çalışmamızda ise en sık görülen şikayet 27 (% 47,4) hastada kas-iskelet sistemi şikayeti olup sadece 7 (% 12,3) hasta asemptomatik idi. Hastalarımızın 20 (% 35)'sinde böbrek taşı varken 15 (% 26) hastada hipertansiyon ve 15 (% 26) hastada nodüler guatr vardı. PHPT hastalarının semptomlarının başlaması ile tanı ve tedavi arasında geçen süreyi inceleyen bir çalışmada Flint ve ark. bu süreyi en az 8 gün en fazla 10 yıl arasında bulup ortalama 2 yıl olarak belirtmiştir.⁶² Bizim çalışmamızda hastaların şikâyetlerinin başlamasından tanı anına kadar geçen ortalama süre 25,9 ay olarak hesaplandı.

PHPT tanısında anamnez ve fizik muayenenin yeri kısıtlıdır. PHPT tanısı daha çok biyokimyasal parametreler (serum Ca^{++} , P, ALP, PTH, 24 saatlik idrarda Ca^{++} atılımı) ve radyolojik görüntüleme yöntemlerine (USG, 99mTc-sestaMiBi sintigrafisi, BT ve MR inceleme) dayanılarak konur.⁶²

PHPT tanısında serum Ca^{++} düzeyleri genellikle yüksektir.⁶³ Ancak PHPT hastalarının % 10'unda serum Ca^{++} düzeyi normal olabilir.⁶⁴ Yalnızca PTH düzeyi

yüksekliği tanı için yeterli değildir, ancak hiperkalsemi ile birlikte olması tanısallık önem taşır.⁶⁵ PHPT'li hastaların yaklaşık % 50'sinde serum P düzeyi düşük, yaklaşık %30'unda da normalin alt sınırındadır.⁶⁶ Hastaların % 10'unda, serum ALP düzeyleri yüksektir.⁶⁷ Yaklaşık % 75 PHPT'li hastada hiperkalsiüri vardır. Hiperkloremi hastaların yaklaşık % 40'ında görülür.⁶⁸ Bizim çalışmamızda Ca^{++} değeri ortalama 12 mg/dL, P değeri ortalama 2,4 mg/dL, Cl değeri ortalama 108 mmol/L, 24 saatlik idrar Ca^{++} değeri ortalama 352,5 mg/gün, PTH değeri ortalama 436,5 pg/ml ve ALP değeri ortalama 374 U/L olarak hesaplandı. Yalnızca 2 hastada kalsiyum değeri normal iken hastaların hepsinde PTH düzeyi yüksekti. 38 (% 66) hastanın serum fosfor düzeyi düşük iken 19 (% 34) hastada normalin alt sınırında idi. Yirmi (%18) hastanın ALP düzeyi yüksekti. Hastaların 29 (% 50)'unda hiperkloremi mevcut iken 6 (% 10)'unda ise klorür düzeyi normalin üst sınırındaydı. Yirmidokuz (% 50) hastada hiperkalsiüri mevcuttu. Bütün hastaların BUN ve kreatinin değerleri normal idi. Bu değerler PHPT tanısı açısından önemlidir.

Ameliyat sonunda PTH ölçümünün ameliyat öncesi PTH değerinin % 50'sinden fazla düşmesi ile cerrahinin yeterli olduğunun en önemli kanıtlarından biridir.⁶⁹ Bizim çalışmamızda ameliyat sonrası 1.gün bakılan PTH değeri bütün hastalarda normal düzeyde idi. Serum Ca^{++} düzeyi paratiroidektomi ameliyatından 24-36 saat sonra % 95 oranında normale döner.⁷⁰ Ameliyat sonrası hastaların 51 (% 90)'inde serum Ca^{++} düzeyi normal sınırlara düşerken 6 (% 10) hastada normal sınırın üstünde idi. Bu hastaların sonraki takiplerinde Ca^{++} değerlerinin tamamen normale gerilediği görüldü.

İki taraflı boyun eksplorasyonunun sinir hasarı ve hipoparatiroidizm riskini arttırdığı bilinmektedir.⁷¹ Komplikasyonları azaltması ve ameliyat süresini kısaltması açısından tek taraflı yaklaşım ve lezyonun saptandığı yerin eksplorasyonu, PHPT tedavisinde son zamanlarda kabul görmeye başladı. Bu yaklaşım lokalizasyon çalışmalarının önemini arttırdı. Bu amaç için kullanılan görüntüleme yöntemleri yüksek rezolüsyonlu USG, Tc99-sestaMIBI sintigrafisi, BT ve MR'dır. Gerçek zamanlı anatomik bilgi sağlaması, noninvaziv olması ve radyasyon riski taşıması nedeniyle USG ilk seçilen görüntüleme yöntemidir. Paratiroid adenomu saptanmasında duyarlılığı % 65-85 arasında değişirken, tiroid nodülü varlığında bu oran düşmektedir.^{72,73} PHPT'li olguların ultrasonografik bulgu ile ameliyat bulgusunu karşılaştıran Solarzano ve ark. yaptığı bir çalışmada % 77 oranında doğruluk saptamıştır.⁷⁴ Sestamibi sintigrafisi ve USG

operasyondan önce yapılması önerilen lokalizasyon çalışmalarıdır.⁷² Tc-99m Sestamibi sintigrafisi, günümüzde hastalıklı paratiroid bezlerine ait lezyonların görüntülenmesinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle en sık kullanılan yöntemdir. Sestamibi'nin en önemli avantajları minimal invaziv bir girişim olması ve ektopik adenomların tespitinde duyarlılığının yüksek olmasıdır. Tek adenom varlığında Sestamibi sintigrafisinin duyarlılığı %90 civarında iken ikili-üçlü adenom, hiperplazi veya tiroid bezinde nodül varlığında duyarlılığı düşmektedir.⁷²

Bizim çalışmamızda hastaların tamamına yüksek rezolüsyonlu USG ve sestamibi sintigrafisi yapıldı. USG ile 57 hastanın 49 (% 85)'unda lezyon görüntülenirken sintigrafi ile 50 (% 88) 'sinde görüntülendi. USG'de lezyon görüntülenemeyen 8 hastanın 3'ünde nodüler guatr, 2'sinde ise lezyon mediasten yerleşimli idi. Bu nedenlerden dolayı bu hastalarda USG ile lezyonun görüntülenemediği düşünüldü. Geriye kalan 3 hastada ise paratiroid bezleri görüntülenemedi. Nodüler guatrı olan USG' de lezyon saptanamayan 3 hastanın birinde sestamibi pozitif iken 2 hastada sestamibide görüntüleme başarısız oldu. USG'de lezyon tespit edilemeyen diğer 2 hastanın sintigrafisinde ön mediasten lokalizasyonunda tutulum saptandı. Geriye kalan ve USG negatif olan 3 hastanın birisinde de sintigrafide tutulum olduğu görüldü. Nodüler guatrı olup USG negatif/sintigrafi negatif 2 hasta ile ek hastalığı olmayan ancak USG ve sintigrafisi negatif olan 2 hasta olmak üzere 4 hastaya boyun BT veya MR inceleme yapıldı. Ancak bu yöntemlerle de lezyon görüntülenemedi. Ameliyat bulgularını USG görüntüleme sonuçları ile karşılaştırdığımızda 45 (% 79) hastada lezyon USG'de belirtilen lokalizasyonda iken sintigrafi ile karşılaştırdığımızda 46 (% 80) hastada lezyon sintigrafide belirtilen lokalizasyonda idi.

Embriyolojik olarak bezlerin gelişimine baktığımızda üst paratiroid bezlerin 4. brankiyal keseden, alt paratiroid bezlerin ise timus ile beraber 3. brankiyal keseden köken aldığını görmekteyiz. Farenks poşlarından başlayan bu uzun göç yolu sebebiyle paratiroid bezleri farenksten mediastene kadar değişebilen lokalizasyonlarda bulunabilir. Buna rağmen adenomlar sıklıkla alt paratiroid bezinden köken alır.⁷⁵ Shen ve ark. inatçı veya tekrarlayan olguları inceledikleri bir çalışmada ektopik gland lokalizasyonunun paraözofageal (% 28), mediastinal (% 26), intratimik (% 24), intratiroidal (% 11) ve karotis kılıfı içinde (% 9) olabileceğini belirtmiştir.⁷⁶ Bizim çalışmamızda patolojik bez 18 (% 31,6) hastada sol altta, 25 (% 43,9) hastada sağ altta,

5 (% 8,8) hastada sol üstte, 5 (% 8,8) hastada sağ üstte saptandı. 2 (% 3,5) hastada iki taraflı yerleşimli, 2 (% 3,5) hastada ise ön mediasten yerleşimli idi.

PHPT’de standart cerrahi tedavi; iki taraflı boyun eksplorasyonu ile tüm paratiroid bezlerinin görülmesi ve hastalıklı bez ya da bezlerin çıkarılmasıdır. Ancak özellikle son 10 yıl içerisinde PHPT varlığında uygulanacak cerrahi tedavinin seçimi konusunda önemli değişiklikler olmuştur. Rutin iki taraflı eksplorasyon önerenlerin sayısı azalır iken, başta Sestamibi olmak üzere görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılması, intraoperatif gama prob kullanımı ile morbidite ve maliyetin daha düşük olduğu tek taraflı boyun eksplorasyonu ya da direkt paratiroid adenomuna yönelik girişim olan minimal invaziv cerrahi savunucularının sayısı giderek artmıştır.^{4,77,78} Tek taraflı eksplorasyon uygulanan hastalarda devamlı veya tekrarlayan hiperkalsemi varlığında ilk ameliyat sırasında diğer tarafa hiç dokunulmamış olmasından dolayı, bu hastalarda ikinci ameliyat daha düşük morbiditede olacaktır. Ancak bu yazarlar aynı zamanda tek taraflı eksplorasyonda iki bezin de büyümüş olduğu (multiglandüler hastalık) ya da normal olduğu durumlarda karşı tarafın da eksplore edilmesi gerektiğini savunmaktadır.^{4,77} Tek taraflı boyun eksplorasyonu ilk kez tanımlayan Roth ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 371 hastanın 246’sına iki taraflı boyun eksplorasyonu yapılırken 125’ine ise tek taraflı boyun eksplorasyonu yapıldı. İki taraflı eksplorasyonda 229 (% 93,1) hastada, tek taraflı eksplorasyonda 124 (% 99,2) hastada başarı saptanırken ortalama ameliyat süresi iki taraflı eksplorasyon yapılanlarda 91,8 dakika, tek taraflı eksplorasyon yapılanlarda 69,4 dakika olarak hesaplanmıştır.⁷⁸ William ve ark. yaptığı benzer bir çalışmada da PHPT’si olan 679 hastadan 230’una tek taraflı eksplorasyon yapıldı. Hastaların 220’sinde (% 96) ameliyat sonrası kalsiyum seviyeleri normale düşerken 8 tanesinde multiple bez hastalığı, 2 tanesinde de yanlış pozitif görüntüleme nedeniyle ameliyat sonrası dönemde inatçı hiperkalsemi görülmüştür.⁷⁹ Operasyon zamanının daha kısa olması, hipokalsemi veya rekürren sinir yaralanmasının daha az görülmesi ve karşı boyun tarafının korunması tek taraflı eksplorasyonun iki taraflı eksplorasyona göre olan avantajlarıdır. İki taraflı eksplorasyon uygulanan olgularda postoperatif dönemde hipokalsemi riski daha da artmaktadır. Beyer ve ark. tarafından bu konuda yapılan çalışmada; iki taraflı eksplorasyon uygulanan olgularda postoperatif dönemde serum kalsiyum düzeyinde tek taraflı eksplorasyon uygulanan gruba göre daha fazla düşme saptanmıştır.⁷¹ PHPT hastaların % 85’inde sebebin tek

adenom olduğu artık bilinen bir gerçektir. Bu sonuçlara göre bu konuda ileri sürülen akılcı yaklaşım tek taraflı eksplorasyonla adenomun tamamen temizlenmesidir. Bir taraftaki adenom bulunduğunda aynı taraftaki diğer bez normal morfolojide ise, adenom olduğu düşünülen bezin çıkartılıp frozen inceleme ile histolojik tanısı doğrulandıktan sonra karşı tarafın eksplorasyonuna gerek yoktur.⁷⁸

Bizim çalışmamızda ameliyat öncesi yapılan görüntüleme yöntemlerinde tek taraflı lezyon saptanan 49 (% 86) hastaya tek taraflı eksplorasyon yapıldı. Çift adenom saptanan 2 (% 3,5) hasta, görüntüleme yöntemlerinde lezyon saptanamayan 4 (% 7) hasta ve ektopik yerleşimli olduğu düşünülen 2 (% 3,5) hasta olmak üzere 8 hastaya ise iki taraflı eksplorasyon yapıldı.

PHPT hastalarına eşlik eden tiroid patolojilerinin sıklığı farklı yazarlar tarafından % 18-84 oranlarında bildirilmiştir. Bu hastaların % 3,1-15'inde tiroid karsinomu rapor edilmiştir.⁸⁰ Bizim çalışmamızda PHPT'li hastaların 15 (% 26)'inde görüntüleme yöntemlerinde nodüler tiroid hastalığı saptandı. Bu hastaların 11'ine paratiroidektomi ile beraber tiroidektomi(lobektomi+isthmektomi) uygulandı. Sadece bir hastanın tiroid patolojisi kanser olarak rapor edilmesi üzerine bu hastaya daha sonra tamamlama tiroidektomisi yapıldı. PHPT'e % 85-90 olguda tek bir adenom, % 10-15 hiperplazi, % 4-6 ikili-üçlü adenom ve % 1 olguda ise paratiroid kanseri neden olur.² Bu nedenle çıkartılan dokunun histopatolojik olarak paratiroid dokusu olduğunu doğrulamak ve maligniteyi ekarte etmek amacıyla çıkartılan tüm paratiroid bezleri hem frozen incelemeye hem de kalıcı parafin kesit incelemeye alındı. Histopatolojik inceleme sonucu 53 (% 93) hastada adenom, 1 (% 1,8) hastada hiperplazi, 2 (% 3,5) hastada paratiroid kanseri saptandı. Paratiroid kanseri saptanan iki hastanın frozen inceleme sonucunda da malignite şüphesi olması üzerine bu 2 hastaya aynı seansta tiroid lobektomi-isthmektomi ve diğer paratiroid bezinin çıkartılması uygulandı. Ektopik yerleşimli olgulardan birinde lezyon timus lokalizasyonunda olduğu için timektomi yapıldı. Bu hastanın patoloji sonucu timus dokusu olarak raporlandı. Bu hastanın ameliyat sonrası takiplerinde laboratuvar bulgularında düzelme olması üzerine başka bir girişim planlanmadı.

Yara yeri infeksiyonu, drenaj gerektiren hematoma, nervus rekürrens yaralanması, hipokalsemi paratiroid ameliyatları sonrası görülen komplikasyonlardır.⁸¹ Bu komplikasyonlar % 5-10 oranında görülürken bu konudaki deneyimli merkezlerde

% 1'lere kadar düşmektedir. Bizim çalışmamızda hiçbir hastada enfeksiyon, hematoma veya sinir yaralanması görülmedi. Hastalarımızın 15 (% 26,3)'inde ameliyat sonrası erken dönemde geçici hipokalsemi saptandı. 9 (% 15) hastada hipokalsemi asemptomatik seyrederken, 6 (% 10,5) hastada ise hipokalsemi semptomları görüldü. Bu hastalara ameliyat sonrası oral ve i.v. kalsiyum tedavisi uygulandı. Bu hastalarda yüksek ALP seviyelerinin olması, uzun süreli yüksek parathormon seviyesine maruz kalmış kemiklerdeki kalsiyum depolarının boşalmış olması nedeniyle bu hastalarda aç kemik sendromunun gelişmesi ile açıklandı. Taburcu edilirken bu hastalara oral kalsiyum tedavisi verildi. Literatürde aç kemik sendromunun görülme oranı % 12 olarak bildirilmektedir.⁸²

Ameliyat öncesi yüksek serum ALP, PTH ve Ca^{++} seviyesi ile ameliyat sonrası hipokalseminin düzeyi arasında kuvvetli ilişki mevcuttur.⁸³ Gürleyik ve ark. yaptığı çalışmada yüksek serum Ca^{++} , ALP, PTH düzeylerinin aç kemik sendromu gelişiminde preoperatif belirleyici faktörler olduğunu gösterdi.⁸⁴ Bizim çalışmamızda hipokalsemi görülen hastalar geriye dönük tekrar değerlendirildiğinde; bu hastaların ameliyat öncesi bakılan ortalama PTH, serum Ca^{++} ve serum ALP değerlerinin hipokalsemi görülmeyen hastalara göre daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Bu durum ameliyat sonrası dönemde hangi hastalarda hipokalsemi gelişebileceği açısından uyarıcı olmalıdır. Aç kemik sendromu düşünülen hastalara yüksek doz kalsiyum tedavisi ve gerekirse vitamin D tedavisi de eklenmelidir. Hastalar operasyonu takiben izlenmeli, hastaneden hemen çıkarılmamalı, en az 1 hafta takip edilmelidir. Bu nedenle de hipokalsemi hastanede yatış süresini uzatan en önemli etkenlerden biridir. Bizim çalışmamızda ameliyat sonrası hastanede kalış süresi ortalama 2,54 gün olup bu süre hipokalsemi görülmeyen hastalarda 1,88 gün, hipokalsemi gelişen hastalarda ise 4,4 gün olarak hesaplandı. Hipokalseminin hastanede kalış süresini uzatan en önemli faktör olduğu saptandı.

PHPT tedavisinden sonra kemik mineral yoğunluğundaki değişiklikler ile yapılan çalışmalar sınırlıdır. Nakaoka D ve ark. yaptığı çalışmada PHPT nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan 44 hastada cerrahiden 1 yıl sonra yapılan kemik dansitometri ölçümlerinde hastaların kemik mineral yoğunluğunda ortalama % 12'lik bir artış saptarken⁸⁵ Abe ve ark. yaptığı çalışmada bu artışın en fazla ilk 3 ay içinde olduğunu saptadı.⁸⁶ Bizim çalışmamızda ise ameliyat öncesi dönemde diğer nedenlerden dolayı DEXA yapılan 24 hastaya ameliyat sonrası ortalama 8. ayda tekrar DEXA yapılarak

kemik mineral yoğunluğundaki değişiklik değerlendirildi. Paratiroidektomi sonrası kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinde anlamlı bir düzelme saptandı (Tablo 15) ($p<0,001$).

PHPT’de semptomatik hasta grubunda tedavi yöntemi paratiroidektomidir. Bunun dışında kalan asemptomatik ya da minimal semptomu olup tesadüfi olarak hiperkalsemi saptanan hastaların cerrahi ya da medikal tedavi yapılıp yapılmayacağı tartışmalı bir konudur. Cerrahi tedavi uygulanmayan asemptomatik PHPT’li olgularının klinik seyri ile ilgili en kapsamlı ve uzun süreli çalışmayı Rubin ve Bilezikian yapmıştır. Bu çalışmada asemptomatik PHPT’li 57 hasta 15 yıl boyunca takip edilmiş ve zaman içinde bu hastaların % 37’sine cerrahi tedavi gerekmiştir.¹ Purnell ve Scholz³⁸, un benzer hasta grubu üzerinde yaptığı bir çalışmada ise bu hastaların % 23’ünde hiperkalseminin artması veya komplikasyonlarının oluşması nedeniyle cerrahi girişim gerekmiştir. Cerrahi girişim gerektiren hastaların önceden tahmin edilmesini sağlayan bir parametre saptanamamıştır. Bu yazarlar, ameliyat gereken hasta oranı düşük olmakla birlikte hangi hastalarda sorun gelişeceğinin önceden tahmin edilememesi, komplikasyonlarla baş etmenin zor olacağı ve hastaların takipten kaçma riskini de göz önüne alarak ameliyat sakıncası olmayan hastalarda takipten ziyade cerrahi tedavi uygulanması gerektiğini vurgulamaktadır.³⁸ Bizim çalışmamızda hastaların %12’si asemptomatik idi. Ameliyatın deneyimli ellerde % 95 başarı ile gerçekleştirildiği ve komplikasyonların % 1 olduğu göz önünde bulundurulduğunda cerrahi tedavinin medikal takibe üstünlüğü olduğu belirtilmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Primer hiperparatiroidi ayaktan başvuran hastalarda hiperkalseminin en sık nedenidir ve genel popülasyonda % 0,1-0,3 oranında görülmektedir. İnsidans yaşla birlikte artmakta ve kadınlar erkeklere oranlara 2-4 kat daha fazla etkilenmektedir PHPT şüphelenilmesi ve araştırılması gereken bir hastalık tablosudur.

2. Geçmişte hastalık başta böbrek ve kemikten kaynaklanan şikâyetler nedeni ile tanı alır iken, günümüzde rutin laboratuvar tetkiklerinde Ca^{++} un daha sık istenmesi ve hem hastaların hem de hekimlerin hastalık konusunda daha fazla bilgi sahibi olmaları nedeni ile PHPT ağır klinik bulgularla seyreden bir hastalıktan, genellikle asemptomatik seyreden bir hormonal hastalık durumuna gelmiştir.

3. Asemptomatik hastalık terimi PHPT için tartışılabilir çünkü hiperkalsemi olsun ya da olmasın PHPT hastaları, genellikle spesifik olmayan halsizlik, iştahsızlık, kemik ağrıları gibi yakınmalara sahiptirler. PHPT'nin tipik olan benign klinik bulgularına rağmen, hiperparatiroidi hedef organlarda belirti vermeyen değişikliklere yol açmış olabilir. Bu nedenle hastalar tanı aldıklarında bu değişiklikler yönünden dikkatlice araştırılmalı, böbrek fonksiyonları, kemik dansiteleri gözden geçirilmelidir.

4. PHPT'si olan hastaların büyük çoğunluğunda (% 85-90) neden tek bir paratiroid bezi tutan adenomdur. Buna göre, dört paratiroid bezinin eksplorasyonu ancak hastaların % 10'luk bir kısmında gerekli olmaktadır. Günümüzde radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ve nükleer tıp alanındaki ilerlemeler patolojik paratiroid bezinin preoperatif lokalizasyonunu oldukça kolaylaştırmış, minimal invazif paratiroidektomi kavramının ortaya çıkmasına neden olacak kadar PHPT'nin cerrahi tedavisini kolaylaştırmıştır.

5. Eğer USG ve sestamibi sintigrafisi aynı lokalizasyonu gösteriyor ise başka lokalizasyon çalışmasına gerek olmadan tek taraflı cerrahi yaklaşım ile patolojik bezin çıkarılmasının uygun yaklaşım olduğunu düşünmekteyiz. Ancak lezyonun görüntülenemediği, ektopik yerleşimli olduğu düşünülen veya rekürren hastalarda, BT ve MR gibi ilave görüntüleme yöntemleri ve ameliyat esnasında gama-prob uygulaması yapılmalıdır.

6. Cerrahi eksplorasyon sırasında bulunan paratiroid bezlerinin patolojik olup olmadığı cerrah tarafından makroskopik olarak değerlendirilip frozen section ile tanının doğrulanması gerekir.

7. PHPT'ye eşlik eden tiroid karsinomu sıklığı farklı yazarlar tarafından % 3,1-15 arasında rapor edilmiştir. Bu nedenle paratiroid ameliyatları sırasında tiroid bezindeki lezyonlar değerlendirilip gerekirse aynı seansta tiroidektomi de yapılmalıdır.

8. Ameliyat öncesi yüksek ALP, Serum Ca^{++} , PTH ve kemik dansitometri ölçümlerinde düşük kemik mineral yoğunluğu değerleri ameliyat sonrası gelişebilecek hipokalsemi açısından cerrahı uyarıcı olmalıdır. Cerrahi tedavi sonrası gelişebilecek hipokalsemi dikkatle takip edilip uygun şekilde parenteral ve/veya oral tedavisi yapılmalıdır. Bu hastalar yeterince takip edilmelidir.

9. PHPT hastalarının çoğunun asemptomatik olarak bildirilmesine rağmen bizim çalışmamızda olduğu gibi ülkemizde tanı koyulan hastaların tamamına yakını geciken tanı sebebiyle semptomatiktir. Ülkemiz koşulları göz önünde bulundurulduğunda asemptomatik hastalarda oluşabilecek komplikasyonlarla uğraşmak zor olacağından cerrahi tedavi medikal takibe tercih edilmelidir. Bu yüzden semptomatik ya da asemptomatik PHPT'li hastalarda da cerrahinin vazgeçilmez tedavi modalitesi olarak önemini sürdüreceğine inanmaktayız.

Sonuç olarak paratiroid cerrahisinde dikkatli cerrahi teknik, deneyim ve multidisipliner çalışma ile başarıya ulaşılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. **Rubin MR, Bilezikian JP.** McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, Udesky J, Silverberg SJ. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab.* **2008** Sep;93(9):3462-70. Epub 2008 Jun 10. PubMed PMID: 18544625; PubMed Central PMCID:PMC2567863.
2. **Clark OH.** Duh QY. Primary Hyperparathyroidism.A surgical perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am.* **1989**; 18(3): 701-14.
- 3.**Cope O.** The Study Of Hyperparathyroids At The Maesachusetts General Hospital. *N Engl J Med* **1966**;274:1174.
4. **Tibblin S, Bondeson AG., Ljunberg O.** Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to single adenoma. *Ann Surg* **1982**; 195: 245-251.
5. **Michie W, Duncan T, Hodges DW, Bewsher RD, Pegg AS.** Mechanism Of Hypocalcemia After Thyrotoxicosis, *The Lancet* **1971**, 13: 508-513
6. **Halsted WS, Evans HM.** The Parathyroid Glandules, Their Blood Supply And Their Preservation İn Operation Upon The Thyroid Gland, *Ann. Of Surg.* **1907**, 46(4): 489-506.
7. **Özarmağan S, Tezelman S.** “Paratiroid hastalıkları”, G. Kalaycı, (editör): Genel Cerrahi cilt 1. sayfa: 467-480, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, **2002**.
8. **Gregory P. Sadler, Orlo H. Clark.** Jon A.van Heerden, David R.Farley. Thyroid and Parathyroid. 8th Edition. Principles of Surgery Chp 36 Parathyroid glands 1694-1710, **1999**
9. **Gilmour JR.** Gross anatomy of the parathyroid glands. *J Pathol Bacteriol.* **1938**; 46: 133-49.
10. **Wang CA.** The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg.* **1976**;183:271-5.
11. **Alveryd A.** Parathyroid glands in thyroid surgery I. Anatomy of parathyroid glands. II. Postoperative hypoparathyroidism-identification and autotransplantation of parathyroid glands. *Acta Chir Scand Suppl.* **1968**;389:1-120.
12. **Herrera MF, Gambao-Dominguez.** “A Parathyroid Embryology, Anatomy, And Pathology”. In *Textbook of Endocrine Surgery.* Ed: Clarck OH, Duh Q-Y. 1st ed. W.B Saunders Company, Philadelphia, pp: 277-283, **1997**.
13. **Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R.** “Surgical Anotomy Of Human Parathyroid Glands”. *Surgery* 95: 14-21, **1984**.

- 14. Ronald A. De Lellis.** "Tumors of The Parathyroid Gland". Armed Forces Institute of Pathology Atlas of Tumor Pathology. 3rd Series, Fascicle 6, Maryland, **1993**, pp: 114,95-98.
- 15. Rosai J.** Parathyroid Glands. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Ninth Edition. Mosby Company. China. **2004**, 595-608
- 16. Sayek İ.** Temel Cerrahi. Güneş Kitabevi. **2004**, 1631-48.
- 17. Sayek İ.** Temel Cerrahi. Güneş Kitabevi. **2004**, 82-83.
- 18. Lundgren E, Rastad J.** Diagnosis, Natural History And Intervention in Sporadic Primary Hyperparathyroidism. In: Surgical Endocrinology **2001**.
- 19. Correa P, Lundgren E, Rastad J, Akerstrom G, Westin G, Carling T.** MEN I polymorphism D418D is associated with sporadic primary hyperparathyroidism. Surgery 132 (3): 450-5, **2002**.
- 20. Bayraktar, M.** Asemptomatik hiperparatiroidizmde cerrahi gerekli mi? : Yeni Tıp Dergisi 17 (1): 6-7, **2000**.
- 21. Tanakol R, Alagöl MF, Yarman S, Tezelman S.** 2. Medikal-cerrahi endok-rinoloji mezuniyet sonrası eğitim kursu kitapçığı sayfa: 47-68, Abant, 5-7 Nisan **2002**.
- 22. Gregory P. Sadler, Orlo H. Clark.** Jon A. van Heerden, David R. Farley. Thyroid and Parathyroid. 8th Edition. Principles of Surgery Chapter 36 the Parathyroid glands 1694-1710, **1999**.
- 23. Sato H, Abe K, Oshima N, Kawashima A, Moritani M, Mak R, Istihara S, Adachi K.** Primary hyperparathyroidism with duodenal ulcer and H.pylori infection. Internal Medicine 41 (5): 377-380, **2002**.
- 24. Jansson S, Grimby G, Hange I, Hedman I, Tissel LE.,** Muscle structure and function before and after surgery for primary hyperparathyroidism. European Journal of Surgery 157: (13-16), **1991**
- 25. Joborn C, Joborn H, Rastad J, Akerstrom G, Ljunghall S.,** Maximal isokinetic muscle strength in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery. British Journal of Surgery 75: 77-80, **1988**
- 26. Joborn C, Rastad J, Stalberg E, Akerstrom G, Ljunghall S.** Muscle function in patients with primary hyperparathyroidism. Muscle & Nerve 12: 87-94, **1989**.
- 27. Colliander BE, Strigard K, Westblom P, Rolf C, Nordenstrom J.** Muscle strength and endurance after surgery for primary hyperparathyroidism. European Journal of Surgery 164: 489-494, **1998**
- 28. Soren R. Deutch, Martin B. Jensen, Peer M, Hessov I.** Muscular performance and fatigue in primary hyperparathyroidism. World Journal of Surgery 24: 1021-1027, **2000**

- 29. Chan AK, Duh QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH.** Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case-control study. *Ann. Surg*; 222 (3): 402-12, **1995**
- 30. Goyal A, Chumber S, Tandon N, Lal R, Srivastava A, Gupta S.** Neuropsychiatric manifestation in patients of primary hyperparathyroidism and outcome following surgery. *Indian Journal of Medical Sci.* 55 (12): 677-86, **2001**
- 31. Udelsman R.** Primary hyperparathyroidism. *Curr Treat Options Oncol.* 2 (4):365, **2001**
- 32 Bohm BO.** Clinical and biochemical diagnosis of PHPT and SHPT, surgical indications from the internal medicine viewpoint. *Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr.* 118:224; **2001**
- 33. Lal G, Clark OH.** Primary hyperparathyroidism: controversies in surgical management. *Trends in End. Metab* **2003**;14(3): 417-422
- 34. Tanakol R, Editör: Sencer E.** Endokrinoloji beslenme ve metabolizma hastalıkları Nobel tıp kitabevi, İstanbul, **2001**
- 35. Finkelstein JS.** The parathyroid glands, hypercalcemia and hypocalcemia In: Cecil Essentials of Medicine. Andreoli TE, W.B Saunders Company **2001**, 5th edition. P: 639
- 36.** Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition, D Kasper, E Braunwald, S Hauser, D Longo
- 37. Palmer M, Ademi HO, Bergstorm R.** Survival and renal function in untreated hypercalcaemia. Population-based cohort study with 14 years of follow-up. *Lancet* 1 (8524): 59-62, **1987**
- 38. Purnell DC, Smith LH, Scholz DA, Elveback LR.** Primary hyperparathyroidism: a prospective clinical study. *Am J Med.* 50 (5): 670-8, **1971**
- 39. Kebebew E.** Parathyroid carcinoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2(4):34754, **2001**
- 40. Kacker A, Komisar A.** Unilateral versus bilateral neck exploration in parathyroid surgery: an assessment of 55 cases. *Ear nose Throat Journal* 80 (8):530-2, 534, **2001**
- 41. Talpos GB, Bone GH 3rd, Kleerekoper M, Phillips ER.** Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: patient description and effects on the SF-36 Health survey. *Surgery*; 128 (6):1013-20, **2000**
- 42. Bilezikian JP, Potts Jr JT, Fuleihan GH.** Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* **2002**;87:5353-61.

- 43. Blezikian JP, Rubin M, Silverberg SJ.** Primary hyperparathyroidism: diagnosis, evaluation and management. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* **2004**; 11: 345-352

- 44. Bilezikian JP, Potts JT, El Hajj Fuleihan G, Kleerkoper M, Neer R, Peacock M.** Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* **2002**; 87: 53-61

- 45. Lorenz K, Phuong N, Dralle H.** Diversification of minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: Minimally invasive video- assisted parathyroidectomy and minimally invasive open videoscopically magnified parathyroidectomy with local anesthesia. *World Journal of Surgery*, 26 (8): 1066-70, **2002**

- 46. Rubello D, Casara D, Shapiro B.** Recent advances in preoperative and intraoperative nuclear medicine procedures in patients with primary hyperparathyroidism. *Panminerva Medica*. 44(2): 99-105, **2002**

- 47. Lowney JK, Weber B, Johnson S.** Minimal incision parathyroidectomy: cure, cosmesis and cost. *World J Surg* **2000**

- 48. John H. Yim, Gerard M. Doherty.** *Surgical Endocrinology*, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia **2001**, Section 12 Operative Strategies in Primary Hyperparathyroidism, 163-172

- 49. Saxe A, Baier R, Tesluk H.** The role of the pathologist in the surgical treatment of hyperparathyroidism. *Surg Gynecol Obstet* **1985**; 161: 101-105.

- 50. Doherty GM, Doppman JL, Miller DL.** Results of a multidisciplinary strategy for management of mediastinal parathyroid adenoma as a cause of persistent primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* **1992**; 215: 101-106.

- 51. Wells S A Jr, Cooper J D.** Closed mediastinal exploration in patients with persistent hyperparathyroidism. *Ann Surg* **1991**; 214: 555-561.

- 52. De Pasquale L, Bianchi P, Borabino M, Bestetti A, Bastagli A.** Radio-guided video assisted parathyroidectomy. a preliminary report. *Surgery Endoscopy* 15 (12): 1456-8, **2001**

- 53. Okido M, Shimizu S, Kuroki S, Yokohata K, Uchiyama A, Tanaka M.** Videoassisted parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: a new approach involving a skin-lifting method. *Surgical Endoscopy* 15 (10): 1120-3, **2001**

- 54. Bennedbaek FN, Karstrup S, Hegedus L.** Ultrasound guided laserablation of a parathyroid adenoma. *British Journal of Radiology* 74(886): 905-907, **2001**

- 55. Howell P, Kariampuzha S, Kipgen W, Baker M Z, Tytle T L, Williams G R, Scofield R H.** Non-surgical therapy of primary hyperparathyroidism. *J Okla State Med Assoc* 94 (12): 561-565, **2001**

- 56. John L Cameron.** Güncel cerrahi tedavi: S Ergüney, Y Çiçek, sayfa: 596-607, **2001**

- 57. Skandalakis John E.** Surgical anatomy and technique. Sayfa: 66-76, **1995**
- 58.K.Engin, L. Erişen, A. Uğuz, Ü. Tuncer, C. Ersöz.** Baş-Boyun kanserleri,tiroid ve paratiroid kanserleri.Nobel tıp kitapevi İstanbul **2003** s:505-543
- 59. Potts JT. Jr.**Management of asymptomatic hyperparathyroidism:a report on the NIH consensus development conference .Trends Endocrinol Metab **1992**;10:376.
- 60. Fischer JA.** “Asymptomatic” and symptomatic primary hyperparathyroidism.Clin Investig **1993**; 71:505
- 61. Hamamcı EO, Erverdi N, Raşa K.** Paratiroid cerrahisinde deneyimlerimiz. Ulusal Cerrahi Dergisi **2000**; 16: 49-55.
- 62. Flint RS, Harman C R, Carter J, Snyman G.** Primary hyperparathyroidism: referral patterns and outcomes of surgery. ANZ J Surg **2002**; 72: 200-203.
- 63. Ariyan CE, Sosa J A.** Assessment and management of patients with abnormal calcium. Crit Care Med **2004**; 32: 146–54 [Suppl].
- 64. Younes NA, Shafagoj Y, Khatib F, Ababneh M.** Laboratory screening for hyperparathyroidism. Clin Chim Acta. **2005**; 353(1-2):1-12.
- 65. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ.** Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. J Intern Med. **2005**; 257: 6-17.
- 66. Weisinger JR, Bellorin-Font E.** Magnesium and phosphorus. Lancet **1998**; 352: 391–6.
- 67. Younes NA, Al-Trawneh IS, Albesoul NM.** Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. Saudi Med J **2003**; 24:179–83.
- 68. Wills MR, MCGowan GK.** Plasma-chloride levels in hyperparathyroidism and other hypercalcaemic states. Br Med J **1964**; 5391: 1153– 6
- 69-Elanj DM, Remaley AT, Simonds WF, Skarulis NC, Libutti SK, Barkett DL, Venzon DJ, Marx SJ, Alexander HR.** Utility of rapid intraoperativeparathyroid hormone assay to predict severe postoperative hypocalcemia after reoperation for hyperparathyroidism.Surgery **2002**;132(6):1028 -34.
- 70. Bilezikian JP, Silverberg SJ.** Management of asymptomatic primary hyperparathyroidism. N Engl J Med **2004**; 350: 1746-51.
- 71. Beyer TD, Solorzano CC, Starr F, Nilubol N, Prinz RA.** Parathyroidectomy outcomes according to operative approach. Am J Surg **2007**;3: 368-73.

- 72. Arici C, Cheah WK, Ituarte PH, Morita E, Lynch TC, Siperstein AE.** Can localization studies be used to direct focused parathyroid operations? *Surgery* **2001**;129:720-9.
- 73. Ahuja AT, Wong KT, Ching AS.** Imaging for primary hyperparathyroidism-what beginners should know. *Clin Radiol.* **2004**; 59: 967-76
- 74. Solorzano CC, Carneiro-Pla D M, Irvin GL.** 3rd. Surgeon performed ultrasonography as the initial and only localizing study in sporadic primary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg.* **2006**,1:18-24.
- 75. Norton JA, Wells SA.** The parathyroid glands. In: HK Lysterly, DC Sabiston eds. *Sabiston Es-sentials of Surgery.* 2. baski, WB Saunders Company, International Edition. **1994** s. 231-239.
- 76. Shen W, Duren M, Morita E.** Reoperation for Persistent or Recurrent Primary Hyperparathyroidism. *Arch Surg* 131:861-67, **1996**.
- 77. Irvin GL., Prudhomme DL., Deriso GT.** A new approach to parathyroidectomy. *Ann Surg* **1994**; 219: 574-581.
- 78. M. Jonathan Worsey, MBBS, FRCS (Eng), Sally E. Carty, MD, Charles G. Watson, MD. FACS.** Succes of unilateral neck explortion for sporadic primary hyperparathyroidism. Presented at the Fourteenth Annual Meeting of the American Association of Endocrine Surgeons, Williamsburg, Va., April 25-27, **1993**.
- 79. William B. Inabnet, Yvonne Fulla.** Bruno Richard, Philippe Bonnichon, Philippe Icard, Yves Chapuis. Unilateral neck exploration under local anesthesia: The approach of choice for asymptomatic primary hyperparathyroidism. Presented at the 20th Annual Meeting of the American Association of Endocrine Surgeons. New Haven, Conn, May 2-4, **1999**.
- 80. Zheng YX, Xu SM, Wang P, Chen L.** Preoperative localization and minimally invasive management of primary hyperparathyroidism concomitant with thyroid disease. *J Zhejiang Univ Sci B* **2007**;9:626-31
- 81. Van Heerden JA, Farley DR.** Parathyroid. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE; eds. *Principles of Surgery.* 7. Edition, New York, **1999**, s. 1671-1715.
- 82. Brasier AR, Nussbaum SR.** Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med* **1988**; 84:654–60.
- 83. Chandran PK, Ulahannan TJ, Skiles M.** Biochemical changes following parathyroidectomy. *İnt J. Artif. Organs* **1993**; 16:700.
- 84. Gürleyik E, Gürleyik G, Selçuk Ü.** Paratiroid Adenomu Eksizyonunu İzleyen Aç Kemik Sendromu Oluşumunda Belirleyici Preoperatif Faktörler. *Çağdaş Cerrahi Dergisi* **1995**; 9 (1): 33-37

85. Nakaoka D, Sugimoto T, Kobayashi T, Yamaguchi T, Kobayashi A, Chihara K. Evaluation of changes in bone density and biochemical parameters after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Endocr J.* **2000** Jun;47(3):231-7. PubMed PMID: 11036865.

86. Abe Y, Ejima E, Fujiyama K, Kiriya T, Ide A, Sera N, Tominaga T, Ashizawa K, Yokoyama N, Eguchi K. Parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism induces positive uncoupling and increases bone mineral density in cancellous bones. *Clin Endocrinol (Oxf).* **2000** Feb;52(2):203-9. PubMed PMID: 10671948.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Faruk KARATEKE
Doğum tarihi ve yeri : 13.04.1979/HATAY
Medeni durumu : Evli
Adres : Beyazevler M. 80007 S. Beluk apt. k:2 d:5
Çukurova/ADANA
TELEFON : 0 530 340 30 18
Fax : -
E.mail : karatekefaruk@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakiltesi : Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Görev Yeri : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi
ABD
Dernek Üyelikleri : Türk Ostomi Derneği/Çukurova Meme Hastalıkları
Derneği
Alınan Burslar :-
Yabancı Dil(ler) : İngilizce, Almanca