



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**PRİMER HİPERPARATİROİDİZM TEDAVİSİNDE ODAKLANMIŞ
CERRAHİ GİRİŞİM SONUÇLARI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Sami Açar

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Fatih Tunca

İSTANBUL - 2012

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerimin gelişmesinde Genel Cerrahi Anabilim Dalı eski Başkanı Prof. Dr. Ali Akyüz'e, Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Selçuk Mercan'a ve değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Eğitim sürem boyunca bilgisi, hoşgörüsü ve engin deneyimleriyle her zaman desteğini gördüğüm ve mesleki gelişmeye değerli katkılarda bulunan, tezimi hazırlamamda bilgi ve tecrübelerini paylaşan, yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Fatih Tunca'ya, Prof. Dr. Yasemin Giles Şenyürek'e ve Op.Dr. Yalın Işcan'a teşekkürü borç bilirim.

Çalışmaktan büyük zevk aldığım, her türlü zorluğu paylaştığım asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Yoğun çalışma temposu içinde zaman zaman ihmal ettiğim, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen eşim Dr. Özge Pınar Açar'a, yaşamım boyunca hep yanımda olan ve bugünlere gelmemi sağlayan sevgili annem Fatma Açar'a, babam Lütfü Açar'a teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

I. ÖZET

ABSTRACT

II. GİRİŞ

III. GENEL BİLGİLER

IV. GEREÇ VE YÖNTEM

V. BULGULAR

VI. TARTIŞMA

VII. SONUÇ

VIII. KAYNAKLAR

IX. ÖZGEÇMİŞ

KISALTMALAR

MİP : Minimal invaziv paratiroidektomi

PTH : Parathormon

MİBİ : Tc 99m sestamibi sintigrafisi

US : Ultrasonografi

BT : Bilgisayarlı tomografi

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

İİAB : İnce iğne aspirasyonu biyopsisi

MEN : Multiple endokrin neoplazileri

PTHrP: Paratiroid hormonuna bağlı peptit

İOPTH: İnteroperatif parathormon

BPHE : Benign familyal hipokalsiürik hiperkalsemi

Ca : Kalsiyum

CASR : Calcium sensing receptör

TABLÖLAR

Tablo 1. Üst ve alt paratiroid bezlerinin normal ve ektojik lokalizasyonları

Tablo 2. Kalsiyum dengesinin sağlanması

Tablo 3. Primer hiperparatiroidizmin biyokimyasal özellikleri

Tablo 4. Asemptomatik hastalarda cerrahi endikasyonları

Tablo 5. US'nin duyarlılığı ve diagnostik doğruluğu

Tablo 6. MIBI sintigrafisinin duyarlılığı ve tanısal doğruluğu

Tablo 7. US+MIBI uygulanan hastalarda duyarlılık ve tanısal doğruluk oranları

Tablo 8. Yıllara göre fokal girişim oranları

ŞEKİLLER

Şekil 1. Normal kişilerde paratiroid sayısı

Şekil 2. Paratiroid bezleri

Şekil 3. Paratiroid bezlerinin (A) üst ve (B) alt normal lokalizasyonları

Şekil 4. Üst ve alt paratiroid bezlerinin ektopik lokalizasyonları

Şekil 5. Oksifil hücreler (A) hematoksil-eozin (B) anti-mitokondrial immün boya

Şekil 6. Parathormonun hedef organlar üzerine olan etkileri

Şekil 7. Paratiroid adenomunun ve hiperplazisinin histopatolojik görünümü

Şekil 8. Hiperparatiroidide el kemiklerinde subperiostal rezorbsiyon

Şekil 9. Femur distal uçta subperiostal rezorbsiyon ve sol el 4. parmakta Brown tümörü

Şekil 10. Kraniumda tuz biber manzarası

Şekil 11. Paratiroid adenomunda lokalizasyon stratejisi

Şekil 12. Sağ superior paratiroid adenomunun transvers ultrasonografik görüntüleri

Şekil 13. Paratiroid adenomlarının tipik gri skala görüntüsü

Şekil 14. Patolojik olduğu düşünülen normal paratiroid bezleri

Şekil 15. Paratiroid hiperplazisi

Şekil 16. Paratiroid adenomlarının renkli doppler görüntüsü

Şekil 17. Ultrasonografik görüntüleme tuzakları

Şekil 18. Paratiroid karsinomu

Şekil 19. Yanlış pozitif sestamibi SPECT

Şekil 20. Paratiroid adenomunun sestamibi SPECT görüntüsü

Şekil 21. Paratiroid adenomlarının kontrastlı BT'si

Şekil 22. SPECT/BT

Şekil 23. Paratiroid adenomunun MR görüntüsü

Şekil 24. Anjiografi ile paratiroid adenomunun görüntülenmesi

Şekil 25. Gamma prob uygulaması

Şekil 26. Paratiroid eksplorasyonu



I. ÖZET

Giriş: Paratiroid bezlerinin preoperatif lokalizasyonunun belirlenmesinde kullanılan görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler, primer hiperparatiroidizm (PHPT) tedavisindeki klasik cerrahi yaklaşımın değişmesine yol açmıştır. Bu nedenle son yıllarda minimal invaziv paratiroidektomi daha fazla tercih edilmektedir. Minimal invaziv cerrahinin yararının açık olmasına rağmen, primer hiperparatiroidizmdeki ideal görüntüleme yöntemi hala tartışmalıdır. Birçok çalışma primer hiperparatiroidizmin preoperatif lokalizasyonunun belirlenmesinde, Tc 99 sestamibi sintigrafisi (MIBI) veya ultrasonografi (US) görüntüleme yöntemlerinden herhangi birini, tek görüntüleme yöntemi olarak önermektedir. Paratiroid adenomunun lokalizasyonunun belirlenmesinde, MIBI taramanın doğruluğunun daha yüksek olmasına rağmen, özellikle tek gland hastalığı olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı sayıdaki hastada lokalizasyonun belirlenemediği çalışmalar mevcuttur. Bu tip vakalarda çeşitli araştırmacılar multiglanduler hastalık riskinin yüksek olduğunu belirtmektedir. Bu sebeple bazı araştırmacılar negatif MIBI tarama sonuçları olan önemli sayıdaki primer hiperparatiroidizm tanılı hastanın, olası tek bez hastalığını saptayabilecek ek lokalizasyon belirleme çalışmalarıyla odaklanmış yaklaşımli paratiroidektomi şansının olduğunu belirtmektedir. En yaygın olarak kullanılan ek lokalizasyon çalışmaları yüksek rezolusyonlu boyun US, daha yeni olarak MIBI SPECT, 4 boyutlu bilgisayarlı tomografi (BT) ve kontrastlı manyetik rezonans (MRG) görüntülemeleridir.

Bu çalışmada, primer hiperparatiroidizmde odaklanmış cerrahi üzerine lokalizasyon çalışmalarının etkisi retrospektif olarak değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Ocak 1990-Ocak 2011 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı A servisinde primer hiperparatiroidizm tedavisi için cerrahi uygulanan 257 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Lokalizasyon için kullanılan preoperatif görüntüleme yöntemleri, uygulanan cerrahi yöntemler ve hasta sonuçları karşılaştırıldı. Preoperatif US, MIBI, US + MIBI görüntüleme yöntemlerinin duyarlılığı, diagnostik doğruluğu ve preoperatif lokalizasyon çalışmalarının odaklanmış cerrahi yaklaşım kararındaki etkisi değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 50 ± 14 yıldır. E/K oranı 54/203 idi. 257 hastanın 248'ine (%96.5) primer ve kalan 9 (%3.5) hastaya sekonder cerrahi girişim uygulandı. 80 (%31)

hastada ek olarak tiroid nodülleri saptandı. 183 (%71.2) hastanın preoperatif değerlendirmesinde US ve MIBI , 35 (%14.2) hastada sadece US ve 28 (%11.4) hastada sadece MIBI kullanıldı. 142 (%55) hastada bilateral eksplorasyon ve kalan 115 (%45) hastada odaksal cerrahi uygulandı. 1990-2000 yılları arasında 94 hastanın 25'ine (%26.6) odaksal cerrahi uygulandı. 2001-2011 yılları arasında odaksal cerrahi sayısı arttı. (163 hastanın 88'ine %54 fokal eksplorasyon uygulandı) (p=0.0001). 257 hastanın 218'inin (%85) patolojisi tek paratiroid adenomu, 39'unun (%15) hiperplazi olarak saptandı. 13 (%5) hastada mediastinal ektopik paratiroid bezi saptandı. Primer hiperparatiroidi tanısıyla girişim uygulanan 248 hastanın 133 (%53.6)'üne 4 bez eksplorasyonu, 115 (%46.4) hastaya ise odaklanmış cerrahi uygulandı. Dört bez eksplorasyonu yapılan 133 hastanın 2 (%1.5)'sinde ve odaklanmış cerrahi uygulanan 115 hastanın da yine 2 (%1.7)'sinde nüks yada persistan hiperparatiroidi nedeniyle ikincil girişim uygulandı. Her iki grupta nüks açısından anlamlı fark saptanmamakla (p=0.853) birlikte başarı oranları dört bez eksplorasyonu yapılan grupta %98.5 iken odaklanmış cerrahi uygulanan hastalarda %98.2 olarak saptandı ve girişim başarısı açısından 2 grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Daha yüksek duyarlılık ve doğruluk oranıyla US + MIBI sintigrafî kombinasyonu, US'nin sağladığı anatomik bilgi de eklenerek odaksal cerrahinin planlanmasında primer hiperparatiroidizm hastalarında soliter adenomların varlığının ve lokalizasyonun belirlenmesinde diğer tekniklere göre daha fazla fayda sağlar. Preoperatif US + MIBI sintigrafî tarama odaksal cerrahi uygulanması için anormal paratiroid bezinin tanımlanmasında objektif olarak yol gösterici olarak kullanılmalıdır. Hastalarda US ve MIBI aynı lokalizasyonu gösterdiği takdirde hastaların % 95'inde odaklanmış cerrahi başarı ile uygulanabilir. Bu hastalarda odaklanmış cerrahi sonrası nüks oranı %2'nin altında olup bilateral eksplorasyon uygulanan hastalardaki nüks oranı ile benzerdir.

ABSTRACT

Purpose : Evaluation of the impact of the localizing studies (US,MIBI, US+MIBI) on the decision of focal surgical approach in PHPT.

Materyal and methods: The data of 257 patients who underwent surgery for primary hyperparathyroidism in Istanbul Faculty of Medicine, Department of General Surgery between January 1990 to January 2011, were evaluated retrospectively. The preoperative imaging studies for localization, performed surgical techniques and the results of the patients were estimated. The sensitivity and the diagnostic accuracy of preoperative US, MIBI, US+MIBI and the impact of these preoperative localization studies on decision of focal surgical approach was evaluated.

Results: The mean age of 257 patients were 50 ± 14 years. Male, female ratio was 54/203. Of these 257 patients, 248 (96,5%) underwent primary and the remaining 9 (%) underwent secondary surgical intervention. Additional thyroid nodules has been detected in 80 (31 %) of the patients. 183 (71,2%) patients have been evaluated preoperatively both with ultrasonography (US) and Sestamibi scintigraphy (MIBI) , 35 (13.6%) had only US, 28 (10.9%) had only MIBI and 1 (0.4%) had only MR. 29 patients have also evaluated with MR in addition to other imaging studies. Neck exploration was perfoned in on (3.9%) patients without using any preoperative localization study. Bilateral exploration was performed in 142 (55%) patients and focus surgery was performed in the remaining 115(45%) patients. Between 1990 to 2000; 25 (26.6%) of 94 patients underwent focus surgery. And the number of focus surgery were increased between 2001 to 2011 [88 (54%) of 163 patients underwent focal exploration] ($p=0.0001$).

Of these 257 patients; the pathology was single parathyroid adenoma in 218(85%) patients and hyperlplasia in 39 (15%) patients. Mediastinal ectopic parathyroid gland localization was detected in 13 (5%) patients. The sensitivity and the diagnostic accuracy of US for these patient population were 79% and 80 % respectively. In patients with additional thyroid nodules, the sensitivity and the diagnostic accuracy of US were decreased significantly (67% and 68% respectively vs 85%) ($p=0.005$). In patients with single adenoma the sensitivity and the diagnostic accuracy of US were found higher than the patients with parathyroid hyperplasia (82% and 83% vs 47% and 47% respectively) ($p=0.0001$).

In the total group of patients the sensitivity and the diagnostic accuracy of the MIBI was found 78 % and 78% respectively. In patients with additional thyroid nodules, the sensitivity and the diagnostic accuracy were lower than the patients without thyroid nodules but no statistical significance was detected (71% vs 82% respectively) ($p=0.06$). Although MIBI scan was localized all ectopic mediastinal adenomas US was revealed ectopic localization in only 18 % of these patients ($p=0.0001$). In patients with single adenoma, the sensitivity and the diagnostic accuracy of MIBI were found higher than the patients with parathyroid hyperplasia (84% vs 25%, $p=0.0001$).

In case of both imaging studies showed the same localization, the sensitivity and the diagnostic accuracy both was found 87 %. As we evaluated the patients with single parathyroid adenoma and exclude the patients with hyperplasia the sensitivity and the diagnostic accuracy was found 94 %. The rate of focal intervention was significantly higher in patients that US and MIBI showed the same localization than the patients with discordance in US and MIBI (48% vs 30% respectively) ($p=0.02$). In patients with additional thyroid nodules, the sensitivity and the diagnostic accuracy of US + MIBI (84% and 84%) was found higher than the patients evaluated only with US (67% and 68%) and MIBI (71% and 71%) ($p=0.02$).

4-glands exploration was performed in 133 (53.6%) patients and focal surgery was performed in the remaining 115 (46.4%) patients who underwent surgical approach for PHPT. Secondary surgical intervention was performed in 2 (1.5%) of 133 patients who underwent 4 glands exploration and in 2 (1.7%) of 115 patients who underwent focal surgery because of recurrent or persistent hyperparathyroidism. There was no significant difference ($p=0.853$) detected for recurrences in both groups. In the group of patients who underwent 4 glands exploration the success rate was 98.5% and it was found 98.2% in the group of patients who underwent focal surgery. There was no statistical significance detected between that groups about the success of surgical approach.

Conclusion: In the recent years, the rate of focal surgical approaches in primary hyperparathyroidism is increasing. When US + MIBI are both showing the same localization, that is important for the decision of focal surgical approach. In case of US + MIBI are both showing the same localization; the success rate of focal surgical approach is more than 95%. In these patients the recurrence rates are under 2% and similar with the patients which underwent 4 gland exploration.

II. GİRİŞ

Primer hiperparatiroidi, hiperkalseminin en sık nedenidir (1-5). Primer hiperparatiroidi etyolojisinden %85-90 soliter paratiroid adenomları sorumludur (4-10). Hiperparatiroidi cerrahisinde amaç, hastalıklı paratiroid bezinin veya bezlerinin çıkarılmasıdır (10-15). Bilateral boyun eksplorasyonu, primer hiperparatiroidinin cerrahi tedavisinde uzun yıllardan beri altın standart olarak kabul edilmektedir (10-13). Preoperatif lokalizasyon tetkiklerini kullanmadan, deneyimli endokrin cerrahları tarafından gerçekleştirilen bilateral boyun eksplorasyonunun cerrahi başarısı %95'in üzerindedir (16-20).

Preoperatif lokalizasyon tetkiklerinin gerekliliği günümüzde hala tartışma konusudur (18-20). Bazı çalışmalarda paratiroid patolojisinin ameliyat öncesi lokalize edilmesi ile, ameliyat süresinin kısaldığı, komplikasyon oranının azaldığı ve cerrahi başarının arttığı bildirilmektedir (21-23). Nüks hiperparatiroidi veya daha önce boyun ameliyatı geçirmiş hastalarda, preoperatif lokalizasyon tekniklerinin gerekliliği tartışmasız olarak kabul edilmektedir (24-26).

Görüntüleme yöntemlerinin teknik gelişimi, primer hiperparatiroidi cerrahisinde minimal invaziv paratiroidektomi girişimlerinin günümüzde hızla artışına neden olmuştur (22-27-35). MİP girişimlerindeki cerrahi başarı; görüntüleme teknikleri ile soliter adenomun doğru lokalizasyonuna, ameliyat sırasında gamma prop veya hızlı PTH tayini gibi yöntemlerinin kullanılmasına ve bu yöntemlerle soliter adenomun teyit edilmesine bağlıdır (36-50).

Ultrasonografi ve MİBİ, paratiroid patolojilerinin lokalizasyonunda kullanılan en sık görüntüleme yöntemleri arasındadır (26,41,46,51,55). Paratiroid adenomunun lokalizasyonunda US ve MİBİ'nin birlikte kullanımının duyarlılığı %70-90 arasında bildirilmektedir (46,54-57). Soliter paratiroid adenomunun lokalizasyonunda US + MİBİ duyarlılığı yüksek olmasına karşın, görüntüleme tetkiklerinin olumsuz sonuç vermesi kaçınılmazdır (58,59). Paratiroid adenomunun lokalizasyonu ve büyüklüğü, paratiroid bezinin oksifil hücre ve glikoprotein içeriği ve tiroid nodülünün eşlik edip etmemesi, görüntüleme tetkiklerinin sonuçlarını etkilemektedir (60-65). Paratiroid cerrahisi sırasında tiroid nodülünün eşlik etme oranı %20-60 oranında bildirilmektedir (60, 62, 66). Eşlik eden tiroid nodüllerinin, yanlış pozitif US ve yanlış pozitif MİBİ sonuçlarından sorumlu olduğu bildirilmektedir (62, 66).

Paratiroid iğne aspirasyonu ve PTH tayini, patolojik boyutlardaki paratiroid bezlerinin tiroid nodülü, lenf gangliyonu gibi diğer lezyonlardan ayrımını sağlayan bir yöntemdir (67-71). Bu yöntem ilk kez Doppman ve ark. tarafından 1983 yılında paratiroid lezyonları için kullanılmıştır. Çalışmalarda ameliyat öncesinde veya sırasında paratiroid iğne aspirasyonu ve PTH tayini yönteminin, nüks paratiroid cerrahisi kadar, birincil paratiroid cerrahisinde veya minimal invaziv paratiroid cerrahisinde uygun hastaların seçiminde de güvenle kullanılabileceği bildirilmektedir (69-71,73). Ayrıca bu tekniğin şüpheli paratiroid lezyonu için istenen frozen'a alternatif bir seçenek olabileceği vurgulanmaktadır (74,90).



III. GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

Küçük oluşumlar, özellikle işlevleri bilinmiyorsa, cerrahi girişimler sırasında gözden kaçabilirler. Günümüzde bile erişilmesi bazen güç olabilen paratiroid bezler için de bu görüşün geçerli olduğunu söylemek yanlış olmaz. Thomas Wharton 1656'da 'glandula thyroidea' ya ilişkin ayrıntılı yazısında paratiroid bezlerden söz etmedi. Paratiroid bezlerin ilk tanımı 1850 yılında Londra Doğal Tarih Müzesi yöneticisi ve anatomist, Sir Richard Owen tarafından yapıldı. Müzeye Hindistan Devleti tarafından armağan edilen bir gergedanın ölümü üzerine yaptığı otopside Owen paratiroid bezleri gözlemledi. Konuya ilişkin Zoological Proceedings of London dergisinde yayınlanan makalesinde paratiroid bezleri 'tiroid bezin her iki yanında yerleşik gizemli yapılar' olarak betimledi. Ancak histolojik kanıttan yoksun makale ilgi görmedi.

İsveç, Uppsala Üniversitesi'nde bir tıp öğrencisi olan Ivar Sandström 1887'de, 50 insan kadavrası üzerinde yaptığı çalışmalar sonucu; bu küçük glandüler yapıların konum, boyut ve beslenmelerini içeren kapsamlı bir tanımlamasını yaptı. Sandström bu yapıları 'glandüle paratyroideae' olarak adlandırdı. 'İnsanlar ve Bazı Hayvanlardaki Yeni Bir Bez Üzerine' başlıklı makalesi, glandüler yapıların beslenmelerinin inferior tiroid arterden sağlandığı ve beslenmeyi sağlayan dalların birden fazla olabileceği gibi çok önemli konulara değiniyordu. Ancak, Almanca yazılarak Alman dergilerine sunulan, bu değerli çalışma Alman editörler tarafından yayına kabul edilmedi. Sonradan İsveç dilinde Uppsala Medical Journal' da basıldı. Belkide bu yeteneğin genç yaşta intiharına, buluşunun anlaşılmasının ve kabul edilmemesinin olumsuz sonuçları yol açtı.

Sandström'ün paratiroidler ve beslenmelerine ilişkin ayrıntılı çalışmaları, John Hopkins, Baltimore'den Herbert M. Evans'ın katkılarıyla pekiştirildi. Evans beslenme çeşitliliklerini saptayarak glandüler işlevin kan beslenmesiyle sürdürülebileceğini bildirdi. Evans'ın hocası olan William Halsted cerrahi sezgileriyle sonucu çıkardı; inferior tiroid arter, tiroid bezine yakın ve paratiroid bezine giden dalı korunarak bağlanmalıydı.

Tiroid cerrahisinin tarihsel gelişiminde, Halsted'in Billroth ve Kocher'in cerrahi yaklaşım biçimleriyle ilgili gözlemlerine değinecek olursak; 'Kocher kansız bir alanda, tiroid kapsülü içinde yavaş ve titiz çalışırdı. Billroth ise kanamalara aldırış etmeden ve dokulara

fazla özen göstermeden hızlı çalışırdı. Bu nedenle Billroth, girişimlerinde paratiroidleri çıkartmış ya da beslenmelerini bozmuş olabildiği gibi çoğu kez kalıntı tiroid dokuları da bırakırdı' diyordu. Bu gözlem günümüzde de önemini sürdürüyor; çünkü başarılı endokrin cerrahi girişimleri için gerekli olan erdemleri içeriyor.

Billroth'un öğrencileri girişim sonrası oluşan hipokalseminin tanımını sağladılar. Anton Wölfler, Billroth tarafından total tiroidektomi uygulanmış ilk hastadaki tetaninin tam ve ayrıntılı bir betimlemesini yaptı. Bu hastada üç hafta boyunca tetani bulguları gösterdikten sonra iyileşmişti. Nathan Weiss postoperatif tetani gelişen hastalara ilişkin daha çok veri topladı. Bu deneyimler Mikulicz'in arka tiroid kapsulunun korunmasını amaçlayan, kendi yöntemini geliştirmesine yol açtı. Paratiroid işlevlerine ilişkin veriler cerrahi komplikasyonlardan doğarak paratiroid görevlerinin tam olarak anlaşılmasından önce ortaya çıkmıştı.

1892'de Fransız fizyolog Eugene Gley paratiroid bezlerinin işleviyle tetani arasındaki ilişkiyi kurdu. Tiroid ve paratiroid bezleri alınmış fareler ve tavşanlardaki tetaniyi tanımlayarak yalnızca paratiroidlerin çıkartılmış olmasının bile aynı sonucu yarattığını ortaya koydu (75-79).

İlk paratiroid ototransplantasyonu 1892'de Anton von Eiselsberg tarafından Viyana, Avusturya'da gerçekleştirildi. Eiselsberg tiroid ve paratiroid dokularını kedilerin preperitoneal boşluğuna transplante etti. Transplantları besleyen yeni damarlar geliştiğini, transplantlar kaldırıldıktan sonra tetaninin tekrar oluştuğunu kanıtladı (80).

John Hopkins, Baltimore'dan William J. Mac Callum (1908) paratiroid ekstraktının deney hayvanlarında tetaniyi düzelttiğini bildirdi. J. Mac Callum kalsiyumun sinir iletimi ve kas işlevlerindeki etkisini gözleyerek, paratiroid bezlerinin kalsiyum metabolizmasında bir katkısının olabileceği varsayımını gündeme getirdi. Bu çarpıcı varsayım daha sonra Carl Voegtlin tarafından deneylerle kanıtlandı. Voegtlin paratiroidektomiden kaynaklanan tetaninin paratiroid ekstraktı ya da kalsiyum enjeksiyonları ile düzeltilebileceğini gösterdi. Mac Callum 10 yıl süreyle bu buluşunun değerinin ve öneminin farkında olmadı. 1907'de John Hopkins'den William Halsted postoperatif tetaniyi tedavi etmek amacıyla paratiroid ekstraktı ve kalsiyum klorür kullandı ve hipoparatiroidinin paratiroid transplantasyonu ile düzeltilebileceğini bildirdi. Ancak paratiroid ekstraktı ile ilgili sorun; üretiminin güçlüğü yanında, etkinliğinin düzenli olmamasına yol açan değişken biyolojik yapıydı. Adolf Hansen öküz paratiroid bezlerinden ekstrakt elde etmenin bir yöntemini buldu. Hayvanlardaki

deneyisel çalışmalarında bu ekstraktın tetaniyi düzelttiğini ve paratiroidektomi uygulanmış köpeklerde serum kalsiyumunu yükselttiğini gözledi. Ancak uzun süre uygulandığında osteoporozaya yol açtığını da bildirdi. Elde ettiği bulgular James P. Collip tarafından gerçekleştirilen bir dizi deneylerle desteklendi.

Periferik dolaşımdaki parathormonun saptanmasını sağlayan immunoassay yöntemi Yalow ve Berson (1963) tarafından gerçekleştirildi. 1977'de paratiroid hormon geninin DNA dizini saptanarak buna ilişkin cDNA 1981'de kopyalandı. Günümüzde hiperparatiroidinin tedavisi amacıyla uygulanan insan rekombinan paratiroid hormonu vardır. Yirminci yüzyılın ilk on yılı boyunca PTH eksikliğine ilişkin sorunların anlaşıldığı sanıldı. Tedavi amacıyla bazı yöntemler uygulandı. Ancak PTH'ın temel işlevi çözülemedi. Gerek fizyologlar gerekse cerrahlar paratiroid aktivitesini ve kalsiyum metabolizmasını çözme uğraşı içindeydi(81).

1891'de von Recklinghausen kemiklerin fibrokistik hastalığı (osteitis sistika fibroza) adıyla bir hastalık tanımladı. 1904'de Askanzy, fibrokistik kemik hastalığına eşlik eden paratiroid tümörünü belirledi. 1906'da Jacob Erdheim büyümüş paratiroid bezlerinin osteitis fibroza cystica ve osteomalasi gibi kemik hastalıklarıyla ilişkili olduğunu bildirdi. Ancak o günkü bilgilere göre paratiroid tümörü organizmanın fibrokistik kemik hastalığına karşı, dengeleyici bir yanıtı olarak düşünüldü. Bu yanlış varsayım, somut bir kanıt gösterilmemesine karşın, desteklendi (81).

Felix Mandl (1892-1957), femur kırığı ve yaygın kemik ağrılarıyla başvuran hastası, Albert Gahne'de radyologlar tarafından görüntülenmiş birçok kemik kisti ile birlikte serum ve idrarda yüksek kalsiyum düzeyi saptadı (82). Mandl hastasını paratiroid ekstreleri ile tedavi etmeyi denedi, başarısız oldu. Dozun yetersiz olduğunu düşünerek, bir travma kurbanından taze paratiroid dokusu elde edip hastaya transplante etti. Sonuç yine olumsuzdu. Mandl, Viyana Cerrahi Birliğinin yıllık toplantısında transplante ettiği dokunun gerçek paratiroid dokusu olduğunu kanıtlayamadığından meslektaşlarından sert eleştiriler aldı. Mandl düşünce akımını tamamen değiştirip hastasını ameliyata aldı ve boynunda saptadığı paratiroid tümörünü çıkarttı (1925). Cerrahi girişimi, klinik başarı ve düzelme dönemi izledi. Mandl o güne kadar süregelen bilimsel ortak görüşü tersine çevirmişti. Dah sonra nükle kaybedilen bu hasta, belki de girişim uygulanmış ilk paratiroid kanseri hastasıydı. İletişim olanaklarının çok yetersiz olduğu o dönemde, 1926'da Chicago Cook Country Hastanesi'nde, E.J.Lewis, Mandl'ın uygulamasından habersiz bir paratiroid tümörü çıkarttı. Girişimden bir süre sonra ölen bu hasta da büyük olasılıkla paratiroid kanseri idi.

Kaptan Charles Martell ABD ticaret filosunda uzman bir denizciydi. 1918 yılında 22 yaşında iken, yaklaşık 185 cm. boyunda yakışıklı bir gençti. Kaptan Martell'in hastalığı şiddetli osteopeni ve nefrolitiazis bulgularıyla ortaya çıktı. Martell 1926'da Massachusetts General Hospital'a (MGH) başvurduğunda 18 cm kısalmıştı. Bu başvuruya kadar geçen dönemde 8 kez kemik kırılması geçiren hastada, çok belirgin kifoz oluşmuştu ve dayanılmaz kemik ağrılarında yakınuyordu. Dr. E.P. Richardson tarafından gerçekleştirilen iki servikal girişim başarısızlıkla sonuçlandı. Üçüncü girişimi Dr. Russel Patterson, Newyork'ta uyguladı (1932). Sonuç yine olumsuzdu. Martell MGH'a döndü. Dr. Oliver Cope ve Dr. Edward D. Churchill, ard arda her hangi bir lezyon bulamadıkları üç girişim yaptılar. Bu ameliyatlar sırasında Martell'a total tiroidektomi de uygulandı (83-84).

MGH'da yattığı dönemde sürekli tıp ve anatomi kitapları okuyan Martell, edindiği bilgilerden tümörün göğsünde aranması gerektiği izlenimini edinmiş olmalı ki bir mediastinotomi istedi. Churcill tarafından Cope'un yardımıyla gerçekleştirilen 7. girişimde mediastinumda 3 cm çaplı, enkapsüle, kahverengi bir kitle bulundu (85-85). Cerrahlar kitlenin %90'ını eksize ederek, kalıntıyı vasküler bir pedikülle sternal çentik dolayına ilişitirdiler. Ameliyattan 3 gün sonra tetani gelişti. Klinik bulgular olumlu yönde giderken, 6. haftada taşbağlı üreter tıkanması bulguları ortaya çıktı. Bu tablonun giderilmesi amacıyla yapılan girişim sonrası Kaptan Martell laryngospazm ile kaybedildi. Cope ve Churchill 1932'den sonraki yıllarda birçok başarılı paratiroid girişimi gerçekleştirdi. Aslında ABD'deki ilk başarılı paratiroidektomiyi St. Louis, Missouri'deki Washington Üniversitesi, Barnes Hastanesi'nde Isaac Y. Olch 1928'de yapmıştı. Olch, tiroid sağ polünde saptadığı 3 x 3 cm boyutlarındaki adenomu başarıyla rezeke etmişti (87).

Paratiroid cerrahisinin kesin atılımı 1920'lerin sonu 1930'ların başında gerçekleşti. Paratiroid hastalığına ilişkin kemik lezyonlarının fizyopatolojisini ayrıntılı biçimde araştırarak, hiperparatitoidiyi ayrı bir klinik sendrom olarak tanımlayan Fuller Albright'ın bu konudaki katkıları unutulmamalıdır. Bu aşamada gündemde ki en önemli konulardan biri paratiroid adenomunun ameliyatla çıkartılmış olmasına karşın hastalığın sürmesiydi. Yoğun araştırmalar sonrasında çift adenomların ve multiglandüler hiperplazilerin olabileceği anlaşıldı. Bu gelişim Paloyan ve arkadaşlarını (1969) her girişimde dominant nodül ve en azından iki paratiroid bezinin çıkartılmasını önermeye yöneltti(88). Serum kalsiyum ve PTH düzeyinin ölçümünün yaygınlaşması, hastalığın adenom varlığıyla değil PTH düzeyi artışıyla bağlantılı olduğu algısına yo açtı. Bu gözlemler, girişim sırasında tüm paratiroid bezlerin explore edilmesini

gerektiren bilateral yaklaşımları gündeme getirdi. Tibblin 1982’de elde edilen verilerle tek taraflı olduğu kesinleşmiş adenomlarda unilateral girişimi savunan karşıt bir görüş ileri sürdü.

1960’ların sonu ve 1970’lerin başında kronik renal yetmezlik sonucu oluşan sekonder hiperparatiroidi girişimleri güncel oldu. Önerilen girişim ototransplantasyon ile birlikte (ya da yalnızca) çıkartılan bir bölüm dokunun kriyoprezervasyonunu amaçlayan total veya subtotal paratiroidektomiler idi.

Primer hiperparatiroidideki konumu belirlenemeyen adenomları veya sekonder hiperparatiroidideki olağan dışı, çok sayıdaki bezleri konumlandırabilmek amacıyla uygulanan venöz örnekleme ve BT yöntemleri beklentileri karşılamadı. Sonuçta ‘en iyi lokalizasyon yöntemi, deneyimli bir endokrin cerrahın bulunmasıdır’ deyişi ortak görüş oldu.

Gelişen inceleme yöntemleri paratiroid cerrahisini önemli ölçüde etkiledi. 1989’da A.J. Coakely tecnetium sestamibi’nin paratiroidler tarafından hızla emildiğini gözledi(89). Bu gözlemlerle birlikte girişim öncesi uygulanan sintigrafi ve yöntemle eşlik eden servikal US lezyonların konumunun belirlenmesinde etkin yöntemler oldu. 1988’de Nussbaum hızlı PTH ölçümlerinin girişim sırasında yapılabileceğini ve bu aşamada elde edilen verilerle başarının kanıtlanabileceğini bildirdi.

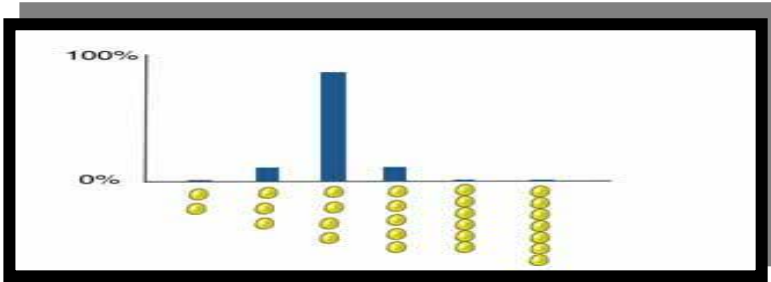
Günümüzde hiperparatiroidizm tanısı hızla konulabiliyor. Girişim öncesi uygulanan görüntüleme yöntemleri ile tek beze ilişkin olduğu kanıtlanan hastalık durumlarında; fokal ya da endoskopik, minimal invaziv yöntemler kullanılabilir. Endoskopik paratiroid ameliyatları ardışık olarak Gagner (1996), Henry (1997) ve Miccoli (1997) tarafından gündeme getirildi.

Sonuç olarak, yüksek PTH düzeyleri ile kemik hastalığı arasındaki ilişkinin iyi bilindiğini, ancak yüksek PTH düzeylerinin merkezi sinir sistemine olan etkileri konusundaki çalışmaların süregeldiğini söyleyebiliriz. Günümüzde hiperparatiroidideki cerrahi başarı % 99’a yakın, girişime ilişkin komplikasyonlar % 1’in altında ve ölüm oranı ise yaklaşık sıfırdır.

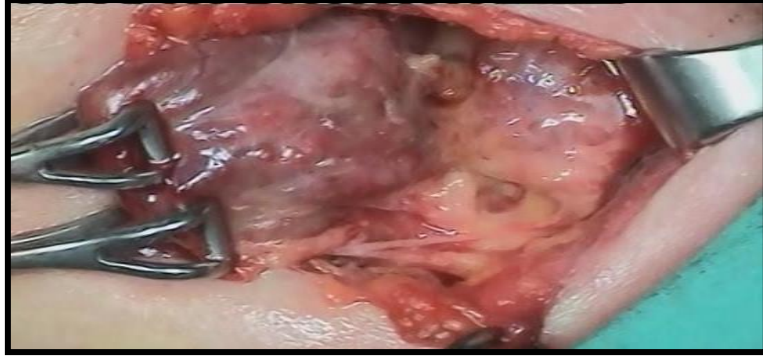
ANATOMİ VE EMRİYOLOJİ

Paratiroid bezleri genellikle tiroid bezinin arka yüzeyinde bulunur. Kendilerine ait bir kapsül, bağ dokusu ve etraflarında ince bir yağ tabakası vardır. Paratiroid bezi, tiroidin fibröz kapsülünün hemen altında yerleşmişse intrakapsüler, tiroid kapsülünün üzerinde yerleşmişse ekstrakapsüler olarak ifade edilirler. İntrakapsüler yerleşimli patolojik paratiroid bezi tiroid kapsülünü genişleterek büyür ve yerinde kalır. Ekstrakapsüler patolojik paratiroid bezi ise, daha az dirençli alana doğru büyür ve yer değiştirir (1-5).

Paratiroid bezleri embriyolojik olarak farengal poş endoderminden oluşur. Timus çekirdeğinin 3. Farengal poşunda ortaya çıkmasından hemen önce, poş epiteli alt paratiroid bezi olarak kendini gösterir. Üst paratiroid bezleri 4. Farengal poştan tomurcuklanır. Genellikle tiroidin lateral lobuna tutunmuşlardır. Bu nedenle, alt paratiroidlere göre daha üst tarafa yerleşirler ve lokalizasyonları da alt paratiroidlere göre daha sabittir. İnférieur tiroid arterinin tiroide doğru seyri sırasında, inferior larengal sinirle kesiştiği yerin üstünde yer alırlar. Alt paratiroid bezleri 3. poştaki ilk paratiroid tomurcukları ile birlikte timusa bağlı olarak kalır ve timusla birlikte alt tarafa hareket ederek tiroidin alt lobuna doğru yerleşir(3-6). Üst mediasten lokalizasyonlu paratiroid tümörlerinin %85'i timus yakınında bulunur. Paratiroid bezleri iki alt, iki üst olmak üzere genellikle dört tanedir; ancak daha fazla sayıda da olabilir. Paratiroid bezinin dörtten fazla olma oranı %3-22'dir ve beşinci bez sıklıkla timus içinde saptanır(Şekil 1). Normal paratiroid bezi, kirli sarı renkte, ovoid, 5x3 mm çapında ve yaklaşık 40 mg ağırlığındadır (Şekil 2). Çocuklarda açık pembe renkli görünen bezler yaşlandıkça, yağ miktarındaki artış nedeniyle daha koyulaşır. Paratiroid bezleri bu halleri ile yağ ve tiroid dokusu veya lenf bezleri ile karıştırılabilir. Arteryel kan akımı; inferior, süperior tiroid arter ve tiroservikal trunkustan sağlanır. Venöz drenajı ise inferior, süperior tiroid ven yoluyla internal juguler vene olur(5-10,91,92).



Şekil 1. Normal kişilerde paratiroid sayısı; % 80-90 dört paratiroid bezi, % 4 üç paratiroid bezi; % 4 beş paratiroid bezi, % 1 iki, altı veya yedi



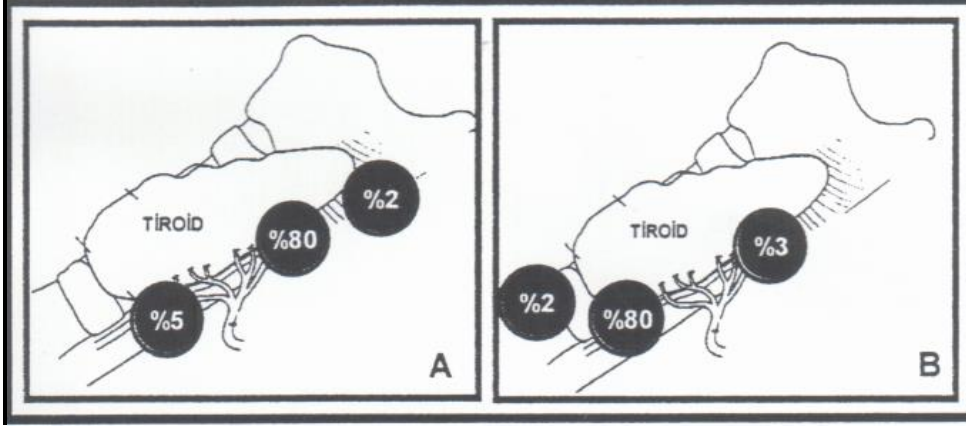
Şekil 2. Paratiroid bezleri. Parlak sarı – kırmızı kahve, yumuşak, oval, elonge, bilobuler ve 35- 50 mg ağırlığındadır.

PARATIROID BEZİNİN NORMAL VE EKTOPIK LOKALİZASYONLARI

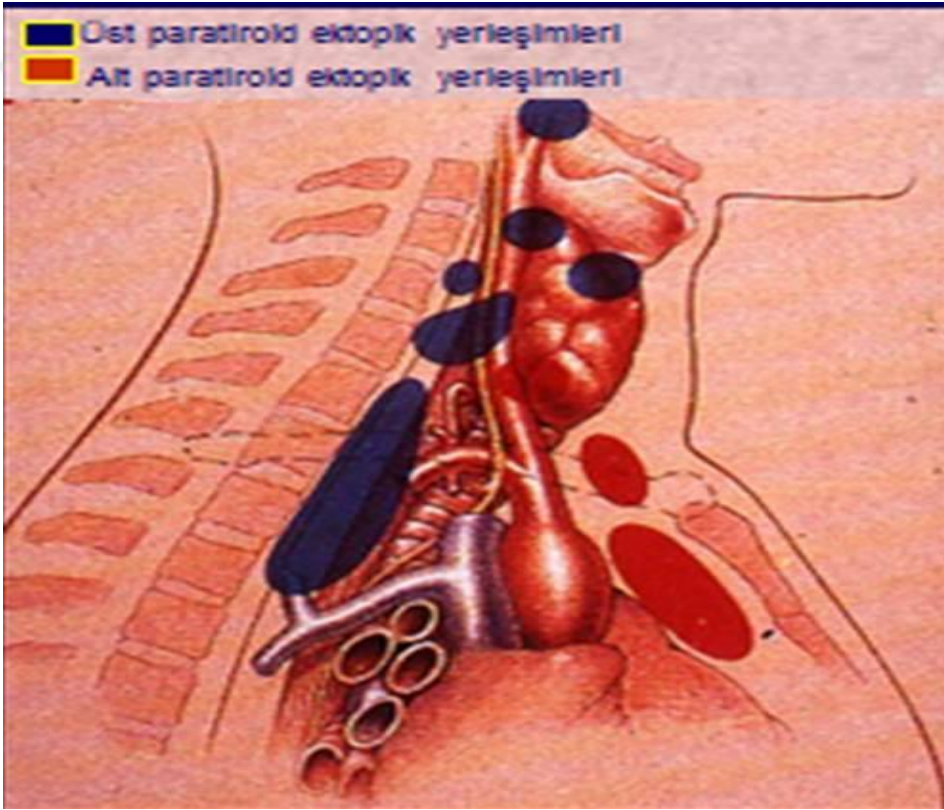
Üst paratiroid bezleri genellikle üst tiroid lobunun arka yüzüne doğru, rekürren sinirin krikotiroid kasa girdiği bölgededir. Trakeoözefageal oluk, retroözefageal alan, tiroid içi, posterior mediasten ektojik yerleşim yerleri arasındadır. Alt paratiroid bezler genellikle alt tiroid lobu civarında, rekürren sinirin inferior tiroid arterle çaprazlaştığı bölgede bulunur. Ektojik lokalizasyonları; timus içi, karotis kılıfı, ön mediasten gibi yerleşimlerdir(91,92). Şekil 3 ve 4 'de paratiroid bezlerin normal ve ektojik lokalizasyonları gösterilmektedir.

ÜST PARATIROID	ALT PARATIROID
NORMAL LOKALİZASYONLAR	NORMAL LOKALİZASYONLAR
Orta tiroid 1/3 seviyesi	Tiroid alt lobu seviyesi
İnferior tiroid arterin çaprazlaştığı alan	Larengeal sinir ve inferior tiroid arterin çaprazlaştığı alan
Larengeal sızır arkası	Tirotimik ligaman içi
Krikoid kasın akaudali	Timusun üst bölümü
EKTOPIK LOKALİZASYONLAR	EKTOPIK LOKALİZASYONLAR
Trakeoözefageal oluk	Anterior mediasten
Retrokarotid alan	Timus içi
Retroözefageal alan	Karotis bifurkasyonu
Retrofarengeal alan	Karotis kılıfının içi
Timus içi	Üst tiroid lobu
Posterior mediasten	Perikardiyum

Tablo 1. Üst ve alt paratiroid bezlerinin normal ve ektojik lokalizasyonları



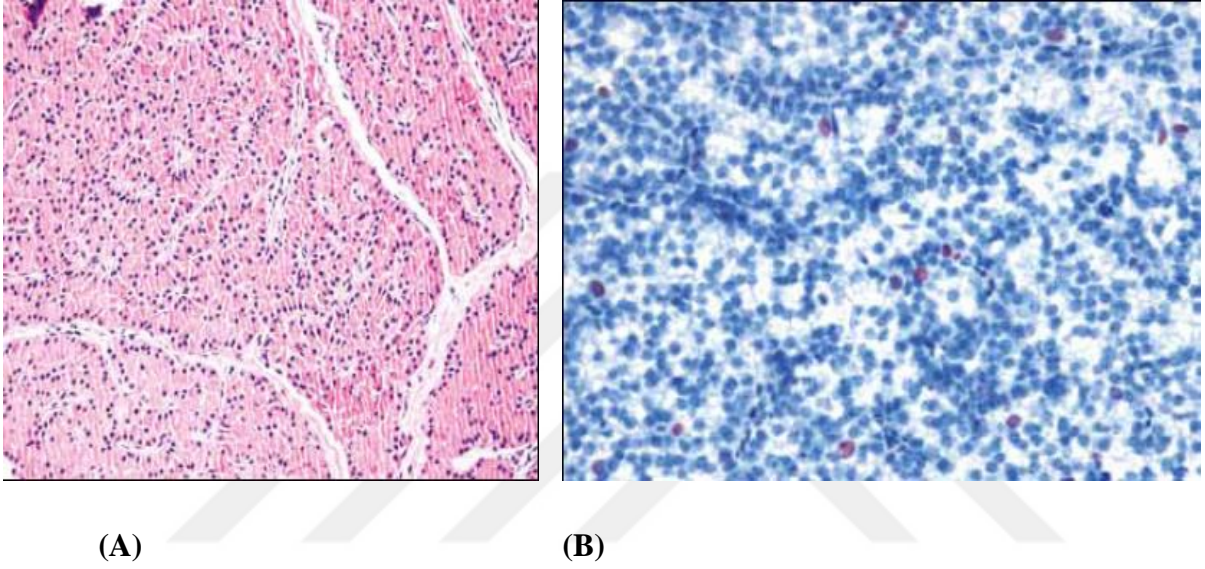
Şekil 3. Paratiroid bezlerinin (A) üst ve (B) alt normal lokalizasyonları



Şekil 4. Üst ve alt paratiroid bezlerinin ektopik lokalizasyonları

HİSTOPATOLOJİ

Paratiroid bezleri esas ve oksifil hücreler, fibrovasküler stroma ve yağ dokusundan oluşmuştur. Esas hücreler çocuk ve erişkinlerde görülürken, oksifil hücreler sadece erişkinlerde görülür (Şekil 5). Esas hücreler mitokondriden fakir, oksifil hücreler ise zengindir. Oksifil hücreler standart hematoksilen eozin boyasının yanı sıra antimitokondrial immün boya ile daha rahat görülür. Paratiroid adenomunun mitokondrial aktivitesi ve içeriği sestamibi sintigrafisinde tutulumu ile ilişkilidir(1-3).



Şekil 5. Oksifil hücreler (A) hematoksilen eozin (B) anti-mitokondrial immün boya

KALSİYUM HOMEOSTAZİSİ

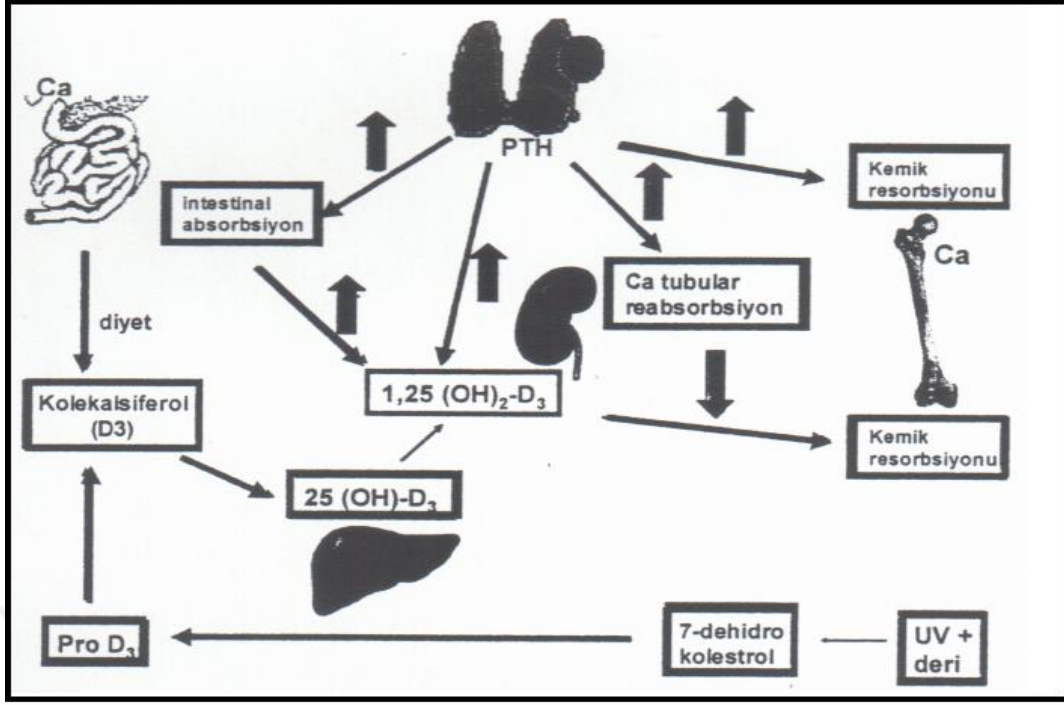
Kalsiyum: Kalsiyum (Ca) iskelet mineralizasyonunda en önemli yapı taşıdır. Erişkinde toplamda Ca miktarı 1 – 2 kg olup, bu miktarın %98'i kemiklerdeki Ca'un sadece %1'lik bölümü değiştirilebilir ve bu değiştirilebilen bölüm ekstraselüler Ca'u temsil eder. Ekstraselüler sıvıda Ca miktarı 8.8 – 10.4 mg/dl'dir. Plazmadaki Ca'un %50'si iyonize (serbest), %40'ı proteine bağlı, %10'u ise fosfat ve sitratla kompleks oluşturmuş şekilde bulunur. Normal koşullarda diyetle günde 400 – 1500 mg Ca alınır(93,94). Kalsiyum emilimi diyetle alınan Ca'a ve aktif D vitamini (1,25 (OH)₂D₃) miktarına bağlıdır. Ca eksikliğinde PTH artarak, kemik yıkımına neden oluşmasına karşın, ekstraselüler Ca normal seviyede tutulmaya çalışılır. Aynı zamanda artan PTH, a-hidroksilaz enzimini uyararak aktif

D vitamini sentezini arttırır(10,11,93,94). Albumin konsantrasyonundaki 1g/dl değişime karşılık, kalsiyum konsantrasyonu 0,8 mg/dl değişir. Düzeltilmiş total kalsiyum konsantrasyonu aşağıdaki formülle hesaplanabilir:

$$\text{Düzeltilmiş Ca2} = \text{Ölçülen total Ca2} + 0.8 \times (4.5 - \text{albumin düzeyi})$$

Kan kalsiyumunun sabit konsantrasyonlarda tutulumu ince bağırsak, kemikler ve böbrekler ile sağlanır. İnce bağırsaklar diyetle alınan kalsiyumun absorbe edildiği yerdir. Kemikler geniş kalsiyum deposu olarak hizmet eder. Kemik mineralinin rezorbsiyonun uyarılması kana kalsiyum ve fosfatı serbest bırakır. Bu etkinin baskılanması ile kalsiyum kemiklerde depolanır. Böbrekler kalsiyum homeostazında çok önemlidir. Normal kan kalsiyum konsantrasyonlarında, glomerüllerden süzülen kalsiyumun tümü tubuler sistemden kana geri emilip, kan kalsiyum seviyeleri korunur. Kalsiyumun tubuler reabsorbsiyonunun azalması, idrarla kalsiyum kaybına neden olur(93,94).

Parathormon: Parathormon yarılanma ömrü 2- 4 dakika olan, 84 aminoasitli bir peptittir. 1,25 dihidroksi vitamin D düzeyinin azalması, katekolaminlerde azalma ve hipomagnezemi salınımını uyarır. PTH; böbrek, kemik ve gastrointestinal sisteme etki ederek kalsiyum homeostazisinde rol oynar. Distal tubulusda Ca geri emilimini, fosfat ve bikarbonat atılımını arttırır. Aynı zamanda böbrekte fosfat geri emilimini inhibe eder. PTH, aktif D3 vitamini oluşumuna katalize eden a-hidroksilaz enziminin aktivitesini arttırır. Kemik dokusunun rezorbsiyonuna neden olur, kemik dokusundan Ca ve fosfor mobilizasyonu artar. Osteoblastlarda kollagen sentezini kısıtlar, osteositlerde kemik rezorbsiyonunu uyarır(10,11,93). Şekil 6'da PTH'un hedef organlar üzerine etkisi gösterilmektedir.



Şekil 6. Parathormonun hedef organlar üzerine olan etkileri

D Vitamini: Günümüzde D vitamini hormon olarak kabul edilmektedir. Güneşle temas engellenmedikçe vücudun D vitamini gereksinimi deriden sentez edilerek sağlanır. Güneş ışınlarının az olduğu kuzey ülkelerinde D vitamini sentezi durma noktasına gelir. D vitamini intestinal Ca emilimini artırır. D vitamini karaciğerde metabolize olarak dolaşıma 25 OH D3 formuyla geçer, böbrekte hidroksile olur ve aktif D vitamini oluşur. Aktif D vitamini ise kemiklerden kalsiyum rezorbsiyonunu uyarır(93).

Kalsitonin: Tiroid C hücrelerinden salgılanan antihiperkalsemik bir hormondur. Kalsitonin üretimi en çarpıcı biçimde kalsiyum ve pentagastrin tarafından, ayrıca da katekolaminler, kolesistokinin ve glukagonla uyarılır. Kalsitonin kalsiyum homeostazisi üzerine etkisi çok azdır. Kalsiyumun böbrek tubullerinden reabsorbsiyonunun baskılanması ile kalsiyumun idrarla atılımını artırır. Kemikten kana kalsiyum akışını en aza indirerek, kemik rezorbsiyonunun inhibisyonunu gerçekleştirir. Kalsiyum dengesini ayarlayan hormonların etkileri tablo 2’de özetlenmektedir(93,94).

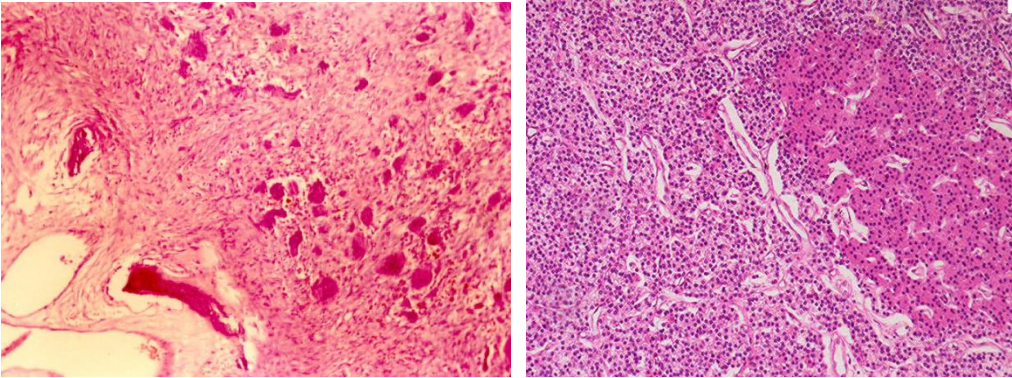
Tablo 2. Kalsiyum dengesinin sağlanması

	HİPOKALSEMİ	HİPERKALSEMİ
PTH	Sekresyon uyarılır	Sekresyon inhibe edilir
Vitamin D	Artmış paratiroid hormon sekresyonu ile üretimi uyarılır	Düşük paratiroid hormon sekresyonu nedeniyle sentezi baskılanır
Kalsitonin	Çok düşük seviyede sekresyon	Yüksek kan kalsiyumu ile sekresyonu uyarılır
Kalsiyumun intestinal absorpsiyonu	İntestinal epitel hücrelerinde vitamin D aktivitesi nedeniyle artar	Düşük bazal alım
Kemikten kalsiyum ve fosfat salınımı	Artmış paratiroid hormon ve vitamin D tarafından uyarılır.	Düşük paratiroid hormon ve vitamin D nedeniyle azalır.
Kalsiyumun renal atılımı	Yükselmiş paratiroid hormon ve vitamin D tarafından uyarılan artmış tubuler reabsorpsiyon nedeniyle azalır; ayrıca hipokalsemi direkt kalsiyum reabsorpsiyonunu kolaylaştırmak için Henle loopunda kalsiyum sensörlerini aktive eder	Azalmış paratiroid hormonun azalmış reabsorpsiyona azalmış etkisiyle artar
Fosfatın renal atılımı	Paratiroid hormon tarafından çok güçlü uyarılır; bu fosfatürik aktivite kemik rezorpsiyonuyla artmış fosfatın yan etkilerini önler	Hipoparatiroidizm nedeniyle azalır
Genel yanıt	Tipik olarak kompensatuar mekanizmalar nedeniyle normal kalsiyum ve fosfat konsantrasyonları görülür. Uzun dönem yoksunluk kemikte osteopeniye yol açar.	Düşük intestinal absorpsiyon ve artmış renal atılım hiperkalsemi gelişimini önler.

PRİMER HİPERPARATİROİDİZM

Primer hiperparatiroidi; yüksek PTH ve kalsiyum, düşük fosfor seviyesi ile karakterize klinik tablodur ve hiperparatiroidinin en sık nedenidir. Primer hiperparatiroidi sıklığı % 0.1 ile % 0.3 olarak bildirilmektedir(1-3). Özellikle 40 yaşın üzerinde postmenapozal kadınlarda daha sık rastlanmaktadır. (Sıklık : Her 400 kadında bir, her 2000 erkekte bir). Kadınlarda erkeklerden 3 kat fazla görülmektedir(2-4). 1970 yılından sonra laboratuvar cihazlarındaki gelişmeler ve yaygın olarak istenen biyokimyasal tetkikleri sonucu, hastalık oranında artış dikkati çekmekte, ancak nonspesifik veya asemptomatik primer hiperparatiroidi vakalarına günümüzde daha sık rastlanmaktadır. Primer hiperparatiroidi, sporadik ve herediter formda görülebilir. Sporadik primer hiperparatiroidi %80 oranındadır. Herediter primer hiperparatiroidi ise %85 MEN-1, % 15 MEN - IIA ve çok nadir MEN - IIB ile birlikte(3-10).

Primer hiperparatiroidi nedenleri; %80-85 paratiroid adenomu, %10-15 paratiroid hiperplazisi, %1-2 paratiroid karsinomudur. Paratiroid adenomu %2-4 oranında iki (double adenom) veya üç (triple adenom) adenom şeklinde olabilir(2-4). Paratiroid hiperplazisinde tüm paratiroid bezlerinde hiperplazi mevcuttur. Hiperplazik bezler farklı büyüklüklerde ise 'asimetrik hiperplazi' olarak adlandırılır. Herediter primer hiperparatiroidide paratiroid hiperplazisi %80-90 oranında görülmektedir(5-11). Paratiroid bezlerinin histopatolojik incelemesinde esas ve asiner hücreler, stroma ve yağ dokusu görülür. Hücrelerin yarısı esas hücrelerden diğer yarısı stromadan oluşur. Paratiroid hiperplazisi ve adenomunda esas hücre hiperplazisi görülür ancak adenomda kenarda normal paratiroid dokusu vardır(13-14) (Şekil 7).



Şekil 7. Paratiroid adenomunun ve hiperplazisinin histopatolojik görünümü

KLİNİK BULGULAR

Primer hiperparatiroidi genellikle asemptomatik veya nonspesifik semptomlar içermektedir. Eski yıllarda hastaların yarısında böbrek taşları ve ileri derecede kemik bulgularına rastlanırken, günümüzde bu oran % 20'dir. Biyokimyasal tarama testlerinin yaygın kullanımı ile primer hiperparatiroidi sıklığında artış görülürken, hastalık erken dönemde teşhis edildiği için semptomatik primer hiperparatiroidi oranında azalma dikkati çekmektedir. Klinik bulgular kalsiyum düzeyi ile bağlantılı değildir. Konfüzyon, letarji, psikiyatrik belirtiler, mental durum bozukluğu, polidipsi, nokturi, poliüri, yorgunluk, halsizlik, eklem ve kas ağrıları, anoreksi, bulantı, kusma, kilo kaybı, konstipasyon, dispepsi semptomatik vakalarda görülebilen belirtiler arasındadır(1-10). Semptomatik PHPT'de klinik bulgular dört başlık altında toplanabilir;

İskelet sistemi bulguları: Günümüzde hastaların % 20-25'inde görülür. Kemik rezorbsiyonları subperiostal, intrakortikal, trabeküler, subkondrial alanlarda yoğunlaşır. El falankslarında subperiostal rezorbsiyon, primer hiperparatiroidi için en erken ve tipik bulgudur (Şekil 8). Brown tümörleri, kemik kistleri, skleroz, osteopeni diğer bulgular arasındadır (Şekil 9). Kemik yoğunluğunun % 30-50'si kaybolur. Kraniumda subperiostal rezorbsiyon ve skleroz sonucu 'tuz-biber' manzarası ortaya çıkar (Şekil 10). Kemik mineral yoğunluğunda azalma patolojik fraktürlerin gelişimine neden olur(1-10).



Şekil 8. Hiperparatiroidide el kemiklerinde subperiostal rezorbsiyon



Şekil 9. Femur distal uçta subperiostal rezorbsiyon ve sol el 4. parmakta Brown tümörü



Şekil 10. Kraniumda tuz biber manzarası

Üriner sistem bulguları: Semptomatik PHPT’de böbrek taşlarının oranı % 20’dir. 1960 yılı öncesinde PHPT’nin ilk bulguları böbrek taşları olmasına karşın günümüzde asemptomatik hastalar çoğunluktadır(1-2).

Gastrointestinal sistem bulgular: Bulantı, kusma, anoreksi, kilo kaybı, konstipasyon, dispepsi, peptik ülser ve pankreatit % 20 oranında görülür(1-3).

Nöropsikiyatrik bulgular: Asemptomatik veya nonspesifik semptomlu primer hiperparatiroidili hastaların dikkatli anamnezleri alındığında, belirgin olmayan nöropsikiyatrik bulguların olduğu anlaşılmaktadır. Primer hiperparatiroidili hastaların % 40'ında nöropsikiyatrik bulgular mevcuttur(1-8).

Hiperkalsemik kriz : Primer hiperparatiroidili hastalar bazen akut olarak bulantı, kusma, bitkinlik, kas zayıflığı, konfüzyon ve bilinç düzeyinde azalmayla başvururlar; bu semptom kompleksi hiperkalsemik kriz olarak adlandırılır. Bu durumun, kontrolsüz PTH salgılanması sonucu ortaya çıkan ağır hiperkalsemiden kaynaklandığı, poliüri, dehidratasyon ve böbrek işlevinde azalmayla kötüleştiği düşünülmektedir ve hiperkalsemiye yol açan diğer durumlarla da oluşabilir. Kalsiyum düzeyleri belirgin biçimde yükselir ve 16–20 mg/dl'ye kadar çıkabilir. Paratiroid bezler büyüme ve birden çok olma eğilimindedir ve tümör palpe edilebilir. Paratiroid kanseri ya da ailesel hiperparatiroidili hastaların hiperparatiroidizm kriziyle başvurması daha olasıdır. Tedavi serum kalsiyum düzeylerinin düşürülmesinin ardından hiperparatiroidizmin düzeltilmesine yönelik cerrahi girişimden oluşur. Tedavinin temelini, idrar çıkışını 100 ml/saatün üstünde tutmak için % 0.9'luk serum fizyolojikle rehidratasyon oluşturur. İdrar çıkışı sağlandıktan sonra furosemidle birlikte diürez başlar. Furosemid böbrek kalsiyum klirensini artırarak iş görür ancak, yeterli rehidratasyon ve tuz yüklenmesi olmaksızın kullanılmamalıdır. Tedaviye dirençli hastalarda ise bifosfonat kullanılabilir(8-10).

TANIYA YÖNELİK BİYOKİMYASAL İNCELEMELER

Yüksek serum kalsiyum ve intakt PTH ya da iki yanlı PTH düzeylerinin varlığı primer hiperparatiroidi tanısını tama yakın bir doğrulukta koydurur. Bu duyarlı PTH testleri immunoradyometrik ya da immünokemiluminesan yöntemlerle çalışılır ve primer hiperparatiroidinin, diğer hiperkalsemi nedenlerinden güvenilir bir biçimde ayırt edilmesini sağlar. Dahası, paratiroid hormonuna bağlı peptit (PTHrP) ile çapraz reaksiyon göstermez. Metastatik kanser ve hiperkalsemik hastalarda intakt PTH düzeyleri hastada eş zamanlı primer hiperparatiroidi bulunup bulunmadığının belirlenmesine de yardım eder. Nadir olmakla birlikte hiperkalsemili bir hastada PTH salgılayan bir tümörde bulunabilir. PTH düzeyi ölçümü için bu türden bir tümörden ince iğne aspirasyon biopsisi yapılması ya da bu tümörü drene eden venlerin selektif venöz kataterizasyonu tanının aydınlığa kavuşmasına yardımcı olur.

Primer hiperparatiroidililerde tipik olarak serum fosfat düzeyleri düşük , 24 saatlik idrar kalsiyum konsantrasyonları da yüksektir. Hafif hiperkloremik metabolik asidoz da bulunduğundan klorür/fosfat oranı yükselmiştir (>33). Benign familial hipokalsiürik hiperkalsemiyi (BPHH) dışlamak amacıyla, önceden belgelenmiş normokalsemisi olmayan ya da ailesel hiperkalsemi öyküsü olanlar dışındaki hastalarda, idrar kalsiyum düzeylerinin düzenli bir biçimde ölçülmesi gerekir. Hiperkalseminin hafif ve PTH düzeylerinin yüksek-normal ya da sadece hafif yükselmiş olması dışında BPHH'nin biyokimyasal profili primer hiperparatiroidininkine benzer. Ancak, 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı ayırt edici bir biçimde düşüktür (< 100 mg/dl). Dahası serum kalsiyumunun kreatinin klirensine oranı BPHH'lerde genellikle 0.01'den azken, primer hiperparatiroidizm bulunanlarda tipik olarak 0.02'den büyüktür.

Tablo 3. Primer Hiperparatiroidizmin Biyokimyasal Özellikleri

SERUM TESTLERİ	DEĞİŞİKLİKLER
Kalsiyum	Artar (Normokalsemik primer hiperparatiroidizm haricinde)
İntakt PTH	Artar veya uygunsuz biçimde yükselir
Klor	Artar veya yüksek normal
Fosfat	Azalırsa veya düşük normal
Klor/Fosfat Oranı	Artar (Sıklıkla >33)
Magnezyum	Değişmez veya azalır (Osteoitis fibroza sistikalı hastalarda)
Ürik Asid	Normal veya artar
Alkalin fosfataz	Normal veya artar (Kemik hastalığı varlığı durumunda)
Asid Baz Dengesi	Orta derecede hipokloremik metabolik asidoz)
Kalsiyum / Kreatinin Klirens Oranı	>0.02 (BFHH'de <0.01)
1.25-dihidroksi vitamin D	Normal veya artar
İDRAR TESTLERİ	DEĞİŞİKLİKLER
24 saatlik idrarda kalsiyum	Normal veya artar

Yüksek alkale fosfataz düzeyleri primer hiperparatiroidi hastalarının yaklaşık % 10'unda bulunabilir ve yüksek turnover'lı kemik hastalığının göstergesidir. Bu hastalar, kemik açılığının bir sonucu olarak ameliyat sonrası hipokalsemi gelişimine yatkındır. Böbrek hasarının boyutlarını değerlendirmek için kan üre nitrojen ve kreatinin düzeyleri de ölçülmelidir. Multiple myelomun ayırıcı tanısı için serum ve idrar protein elektroforezleri de gerekli olabilir.

Bazen hastalar, vitamin D yetersizliğinin, düşük serum albümininin, aşırı hidrasyonun, yüksek fosfatlı beslenmenin ya da düşük – normal kan kalsiyum ayar düzeninin yol açtığı primer hiperparatiroidizm ile normokalsemik olarak başvurur. Bu hastalarda kan iyonize kalsiyum düzeylerinde artış olsun ya da olmasın total PTH düzeyleri yüksektir ve idrarla aşırı kalsiyum kaybı nedeniyle aynı şekilde PTH yüksek olan böbrekten aşırı kalsiyum kaybına bağlı hiperkalsiüri olan hastalardan ayırt edilmelidir. Ayırıcı tanı tiazid grubu diüretiklerin kullanılmasıyla yapılabilir. İdiyopatik hiperkalsiüri hastalarda idrar kalsiyum düzeyleri düşer ve kan PTH düzeylerindeki sekonder artış normale döner. Ancak, normokalsemik hiperparatiroidizmli hastalarda idrar kalsiyum ve kan PTH düzeyleri yüksekliğini korur ve hatta hiperkalsemik hale gelebilir(1-10,14,15).

PRİMER HİPERPARATİROİDİ'DE BİYOKİMYA BULGULARI

- Parathormon yüksek → % 100
- Kalsiyum yüksek → % 90
- İdrar kalsiyumu yüksek → % 100
- Fosfor düşük → % 90
- Klor /Fosfor > 33 → % 99
- Ürik asit yüksek → % 25
- Alkali fosfataz yüksek → % 25
- Renal disfonksiyon → Nadir
- Anemi → Nadir

AYIRICI TANI

Hiperkalseminin birçok nedeni olabilir(7-11).

Bunlar;

1-Hiperparatiroidizm

2-Malignite – hematolojik (multiple myeloma), solid tümörler (PTHrP ‘nin neden oldukları)

3-Endokrin hastalıklar – hipertiroidizm, addison benzeri krizler, VIPoma

4-Granulamatöz hastalıklar- sarkoidozis, tüberküloz, berilyozis, histoplazmozis

5-Süt - alkali sendromu

6-İlaçlar – tiazid diüretikler, lityum, vitamin A veya D entoksikasyonu

7-Benign familial hipokalsürik hiperkalsemi

8-Paget hastalığı

9-İmmobilizasyon

Tüm hiperkalsemi olgularının % 90’ından fazlasından primer hiperparatiroidi ve maligniteler sorumludur. Toplumdaki hiperparatiroidi olgularından sıklıkla primer hiperparatiroidi sorumlu iken, hastanede yatanlarda hiperkalseminin önde gelen nedeni malignitelerdir. Primer hiperparatiroidi, hiperkalsemiye neden olan diğer hastalıklardan öykü, fizik muayene ve uygun laboratuvar incelemeleriyle hemen her zaman ayırt edilir.

Malignitelerle ilişkili hiperkalseminin üç farklı sendromu içerdiği düşünülebilir. Kemik metastazları hiperkalsemiye neden olabilirse de solid akciğer, meme, böbrek, baş ve boyun, over tümörü bulunan hastalarda sıklıkla eşlik eden herhangi bir kemik metastazı bulunmaksızın maligniteye sekonder humoral hiperkalsemi vardır. Ayrıca hiperkalsemi, multiple myelom gibi hematolojik malignitelerle ilişkili olabilir. Maligniteye sekonder humoral hiperkalsemiye, kemik metastazları ve multiple myelomdaki hiperkalsemide de rol oynayan paratiroid hormonuna bağlı peptit (PTHrP), esas olarak aracılık etmektedir.

Tiazid grubu diüretikler, böbrek kalsiyum klirensini azaltarak hiperkalsemiye neden olurlar. Bu durum normal hastalarda diüretiği kestikten birkaç gün ya da hafta sonra düzelir, ancak primer hiperparatiroidili hastalar hiperkalsemik olarak kalmaya devam eder. Dolayısıyla tiazid grubu diüretikler altta yatan primer hiperparatiroidizmi alevlendirebilir ve eskiden sınırdaki hiperkalsemili hastalarda primer hiperparatiroidiyi ortaya çıkarmada kullanılmıştır. Benign familial hipokalsiürik hiperkalsemi (BPHH), kromozom 3 üzerinde yer alan CASR (Calcium Sensing Receptör) geninde kalıtsal heterozigot mutasyonlardan kaynaklanan ve neredeyse % 100'lük bir penetransı olan ender bir otozomal dominant durumdur. Bu lokustaki homozigot germline mutasyonlar, hızla ölümcül olabilen yenidoğan hiperkalsemiyle sonuçlanır. Benign familial hipokalsiürik hiperkalsemililerde yaşamboyu hiperkalsemi olur ve paratiroidektomi ile düzelmez. Ayrıca, sarkoidozisli hastaların % 10'unda pulmoner makrofajlarda ve lenfoid dokularda 25-hidroksi vitamin D 1 hidroksilaz aktivitesindeki artışa bağlı olarak gelişen hiperkalsemi vardır ve bu durum serum kalsiyumunun negatif feedback mekanizmasından etkilenmez. Tiroid hormonunun da kemik rezorpsiyonu üzerine etkileri vardır; bu nedenle tirotoksik durumlarda, özellikle immobil hastalarda hiperkalsemi gelişir. Hemokonsantrasyon, adrenal yetmezlik, feokromasitomalılarda paratiroid tümörleri olabilir (MEN 2A) ve bazı feokromasitomaların PTHrP salgıladığı bilinmektedir. Vazoaktif intestinal peptit salgılayan tümörler (VIPomalar) gibi diğer endokrin lezyonlarda da artan PTHrP salgısı nedeniyle hiperkalsemi görülebilir. Süt alkali sendromu, peptik ülser hastalığının tedavisinde antiasidlerin kullanılması gibi alkaliler ile birlikte fazla miktarda kalsiyumun alındığı durumlarda oluşur. Fazla miktarlarda vitamin D ve A alınımına bağlı hiperkalsemi çok nadir görülür.

SEKONDER HİPERPARATİROİDİZM

Sekonder hiperparatiroidizm sıklıkla kronik böbrek yetersizliği bulunan hastalarda oluşur. Ancak yetersiz kalsiyum ya da vitamin D alımı ya da emilim bozukluğuna bağlı hipokalsemilerde de ortaya çıkabilir. Hiperparatiroidizmin kronik böbrek yetersizliğindeki fizyopatolojisi karmaşıktır ve hiperfosfatem (ve hipokalsemi sonucu) , böbrek doku kaybı sonucunda 1,25 - dihidroksi vitamin D yetersizliği, düşük kalsiyum alımı, kalsiyum emiliminin azalması ve kalsiyum ya da vitamin D 'ye in vitro ve in vivo koşullarda ekstraselüler anormal paratiroid hücre yanıtıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hastalar genellikle hipokalsemik ya da normokalsemiktir. Sıklıkla fosfat bağlayıcı olarak kullanılan

alüminyum hidroksid bu hastalıkta gözlemlenen osteomalaziye katkıda bulunur. Bu hastaların medikal tedavisinde genellikle düşük fosfatlı beslenme, fosfat bağlayıcılar, yeterli kalsiyum ve 1,25 - hidroksi vitamin D alımı ve yüksek kalsiyum - düşük alüminyumlu diyaliz sıvılarının kullanılmasına özen gösterilir. Hayvan çalışmalarında kalsimimetikler, sekonder hiperparatiroidiyle ilişkili osteitis fibroza sistika ve paratiroid hiperplazisini kontrol eder ve insanlarda plazma PTH ve total ve iyonize kalsiyum düzeylerini düşürür.

Kemik ağrısı, kaşıntı şikayeti olanlarda ve kalsiyum-fosfat oranının ≥ 70 , belirgin ölçüde yüksek PTH ile birlikte kalsiyum düzeyinin 11 mg/dl'den yüksek olması, kalsiflaksis varlığı, ilerleyici böbrek osteodistrofisi ve yumuşak doku kalsifikasyonu ve tümöral kalsinozis bulunan hastalarda cerrahi tedavi endikedir ve tavsiye edilmektedir. Kalsiflaksis sekonder hiperparatiroidizmin nadir görülen, ekstremit ve hayatı tehdit eden bir komplikasyonudur; genellikle ekstremitelerde yer alan ve sıklıkla iyileşmeyen ülserler, gangren, sepsis ve ölümlle sonuçlanan nekrotik, ağrılı, mor renkli benekli lezyonlar ile karakterizedir.

Hastalara ameliyattan önceki gün elektrolit anormalliklerinin özellikle de serum potasyum düzeyinin düzeltilmesi için rutin olarak diyaliz yapılmalıdır. Lokalizasyon incelemeleri gereksizdir, ancak ektopik paratiroid bezlerini saptayabilir. İki taraflı boyun eksplorasyonu yapılması endikedir. Sekonder hiperparatiroidide paratiroid bezleri asimetric büyüme gösterir ve noduler hiperplaziyle ayırt edilir. Ameliyatta en normal gözükten paratiroid bezinin 50 mg'lık kısmı bırakılarak subtotal rezeksiyon ya da paratiroidektomi ve paratiroid dokusunun baskın olmayan ön kolun brakioradialis kasına ototransplantasyonu gerçekleştirilir. Üst timektomi genellikle yapılır, çünkü hastaların % 15-20'sinde timüs ya da peritimidik yağ içinde yerleşmiş bir ya da daha fazla paratiroid bezi vardır.

SEKONDER HİPERPARATİROİDİZMDE PARATİROİDEKTOMİNİN YARARLARI

Paratiroidektomi yapılan hastaların yaklaşık % 75'inde kemik ve eklem ağrıları düzelir. Kaşıntı ve halsizlik şikayetleri de tümünde olmasa bile çoğu hastada düzelir. Sekonder hiperparatiroidili hastalarda paratiroidektomi aynı zamanda kemik mineral yoğunluğunu, cinsel işlevi ve sağkalımı da artırır.

TERSİYER HİPERPARATİROİDİZM

Tersiyer hiperparatiroidizm sıklıkla uzun süreli böbrek işlev bozukluğu bulunan ve başarılı böbrek nakli geçiren hastalarda görülür. Genel olarak, sekonder hiperparatiroidizmin tedavisinde böbrek nakli başarılı sonuçlar veren bir yöntemdir, ancak bazı hastalarda paratiroid bez işlevinde otonomi ve tersiyer hiperparatiroidi gelişir. Tersiyer hiperparatiroidi patolojik kırıklar, kemik ağrısı, böbrek taşı, peptik ülser hastalığı, pankreatit ve mental durum değişiklikleri gibi primer hiperparatiroididekine benzer şikayet ve bulgulara neden olabilir. Transplante edilen böbrek de risk altındadır.

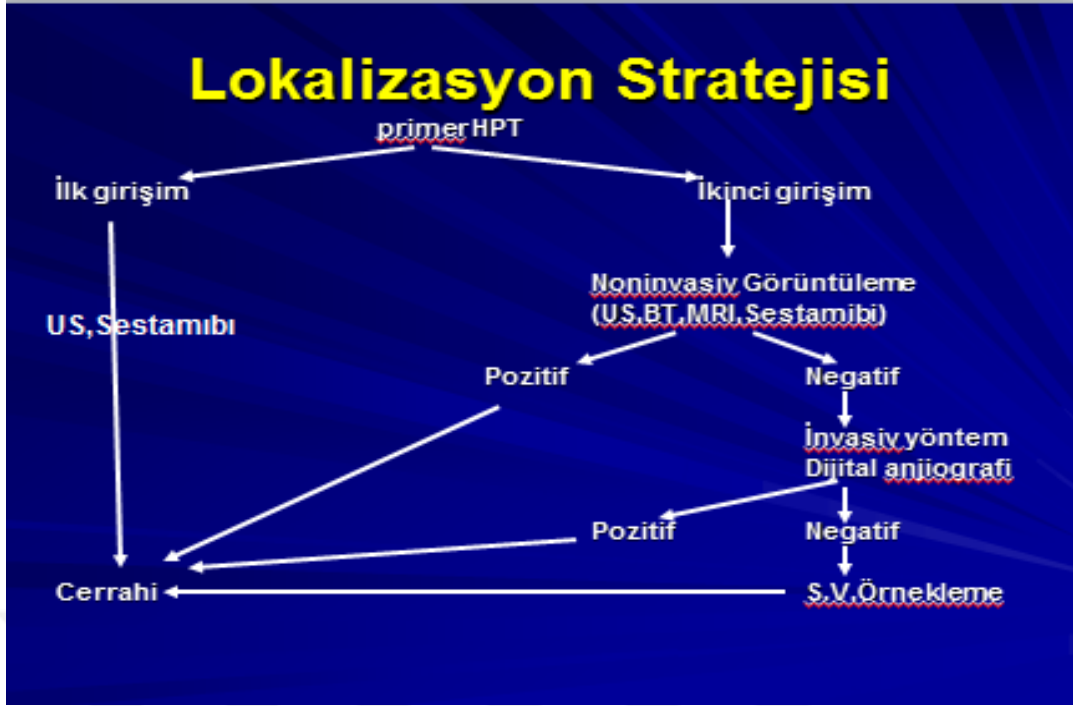
Semptomatik hastalık varlığında ya da başarılı bir böbrek naklinden sonra 1 yılı aşkın bir süreden beri devam eden otonom PTH salgısı söz konusuysa cerrahi girişim endikedir. Tüm paratiroid bezleri saptanmalıdır. Bu hastalarda geleneksel cerrahi yaklaşım subtotal ya da ototransplantasyonla birlikte total paratiroidektomidir. Ancak yakın tarihli çalışmalarda, bu hastaların ilk sözü edilen yaklaşımla ilişkili yüksek hipokalsemi riskinden kaçınarak, sadece açıkça büyümüş bezlerinin alınmasından aynı şekilde yarar göreceklərini düşündüren sonuçlar alınmıştır. Tüm paratiroid bezlerinin saptanması tavsiye edilmektedir. Bir bez açıkça anormal ve diğerleri çok az anormalse, bu belirgin anormal bez ve aynı taraftaki daha normal görünümlü olan paratiroid bezi çıkarılır ve geride kalan paratiroidler işaretlenir. Eğer tüm bezler anormalse, üst timektomiyle birlikte subtotal paratiroidektomi yapılmalıdır.

HİPERPARATİROİDİDE LOKALİZASYON YÖNTEMLERİ

Hiperparatiroidide kullanılan lokalizasyon yöntemleri invazif, noninvazif ve intraoperatif olarak üçe ayrılabilir. Lokalizasyon çalışmalarını zorlaştıran faktörler; lenf gangliyonu veya tiroid nodülleri, paratiroid bezlerin küçük ve elipsoid şekilde olması, tiroid bezinin büyük olması ve ektopik yerleşimidir.

Hiperparatiroidide lokalizasyon yöntemleri

- 1- Noninvaziv:** Ultrasonografi , sintigrafi, manyetik rezonans, bilgisayarlı tomografi
- 2- İnvaziv:** İğne biyopsisi ile sitoloji veya PTH tayini, angiografi, selektif venöz kataterizasyon
- 3- İntraoperatif:** İntraoperatif ultrason, intraoperatif gamma probe, intraoperatif PTH tayini



Şekil 11. Paratiroid adenomunda lokalizasyon stratejisi

PARATIROID GÖRÜNTÜLEMESİ

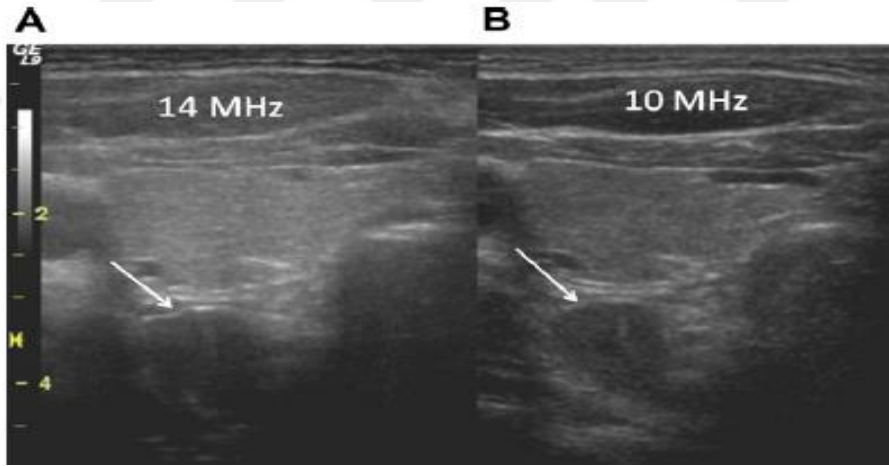
Minimal invaziv paratiroid cerrahisi için preoperatif görüntüleme, hem cerrahi plan hem de intraoperatif diseksiyona yardımcı olmak amacıyla, rutin olarak uygulanmaktadır. Anormal ektopik bezlerin veya çift adenom varlığının belirlenmesi, küratif cerrahi şansını arttırmak için önemli bilgi sağlar. Tiroidektomi gerektirebilecek nodül varlığı açısından tiroid bezinin eş zamanlı değerlendirilmesi, kalıcı hipoparatiroidizm ve rekürren larengeal sinir yaralanması gibi artmış morbidite riskine yol açabilecek tekrarlayıcı boyun ameliyatlarının önlenmesi açısından önemlidir.

Anatomik ve fonksiyonel görüntüleme sağlayan çeşitli yöntemlerin kombinasyonu (en sık olarak servikal US ve Tc 99 sestamibi SPECT) küratif sonuçlar alınmasının oranını artırır. BT ve MRG görüntüleme, anormal paratiroid bezlerinin lokalizasyonlarının belirlenmesinde faydalı bulunmuştur. Buna karşılık US, yapana bağımlı olmasına rağmen, baskın görüntüleme yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Kombine SPECT/BT anatomik ve fonksiyonel görüntüleme için başka bir yaklaşım sağlar. Fakat bu tekniğin, US ve sestamibi SPECT birlikteliğine göre artmış yararının tanımlanması daha ileri çalışmalar gerektirmektedir. Paratiroid reoperasyonunda kombine US ve sestamibi SPECT birlikteliği,

preoperatif görüntüleme hala ilk tercihtir. Nüks ve inatçı hiperparatiroidizm durumunda ikinci tercih olarak kullanılan BT ve MRG görüntüleme, ektopik ve multiple anormal gland saptanma insidansını arttırmıştır. Nüks veya inatçı hiperparatiroidide noninvazif lokalizasyon yöntemleri sonuç vermediği takdirde, selektif venöz kateterizasyon ile PTH örnekleme ve anjiyografi gibi invazif yöntemler gündeme gelir. Ayrıca; ince iğne aspirasyon biopsisi gibi görüntüleme yöntemleri, tanısallık ve tedavi edici araştırmalarda yol gösterici olarak kullanılabilir. Örneğin; hiperfonksiyonel paratiroid bezlerine etanol ablasyonu uygulanması sırasında, nodulün paratiroid dokusu içerip içermediğini anlamak amacıyla, görüntüleme yöntemleri eşliğinde ince iğne aspirasyon biopsisi yapılarak PTH düzeyi bakılabilir.

ULTRASONOGRAFİ (US)

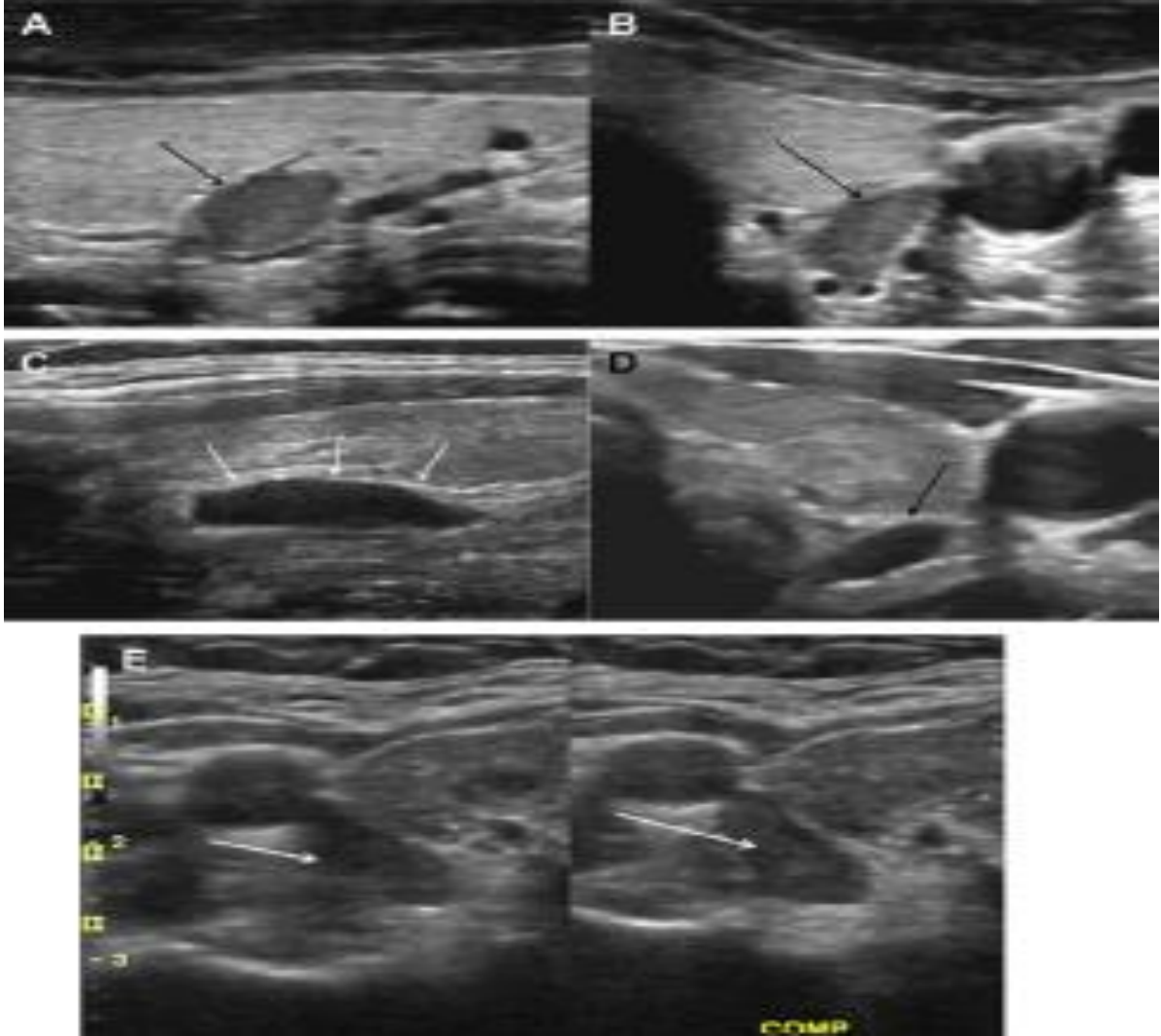
Mümkünse servikal US yüksek frekanslı lineer prob (12- 15 mHz) yardımıyla yapılmalıdır. Bazı hastalarda; artmış derinlik penetrasyonu için daha düşük frekans gerekebilir(122)(Şekil 12).



Şekil 12. Sağ superior paratiroid adenomunun transvers ultrasonografik görüntüleri (A) 14 mHz prob ile elde edilen azalmış akustik penetrasyonu gösteren görüntüdür. Özellikle tiroidin derininde yer alan genişlemiş paratiroid bezini gizlemektedir (ok). (B) 10 mHz prob kullanılarak elde edilen görüntü. Daha derindeki yapıların daha iyi tanımlanmasını gösterir ve paratiroid adenomu şüphesini artırır (ok).

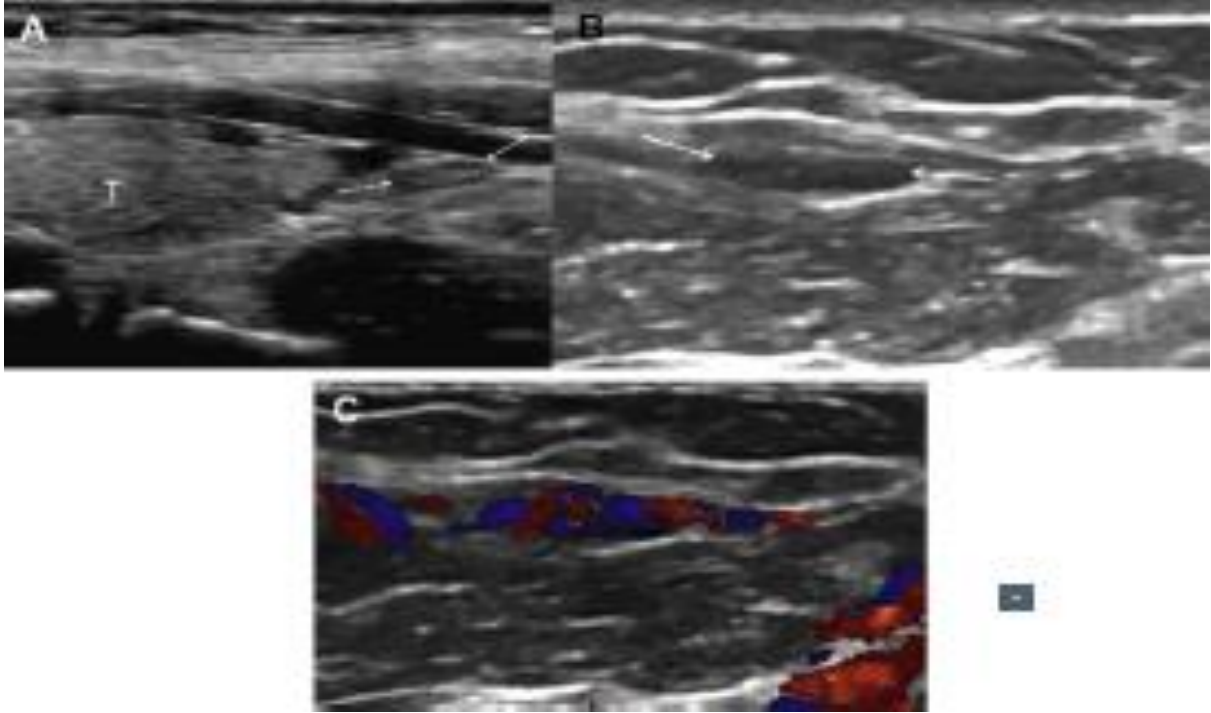
Renkli doppler US; şüpheli paratiroid bezlerinin vaskularitesini ve besleyici arterinin varlığını değerlendirmek için kullanılabilir. Tiroid bezi ayrıca görüntülenmeli ve büyüklüğü, lokalizasyonu, varsa nodüllerin US'deki karakteri belirtilmelidir.

Paratiroid adenomların çoğunluğu, tiroid bezi ile homojen hipoekoik görünümde olan farklı oval nodüller olarak görüntülenir.



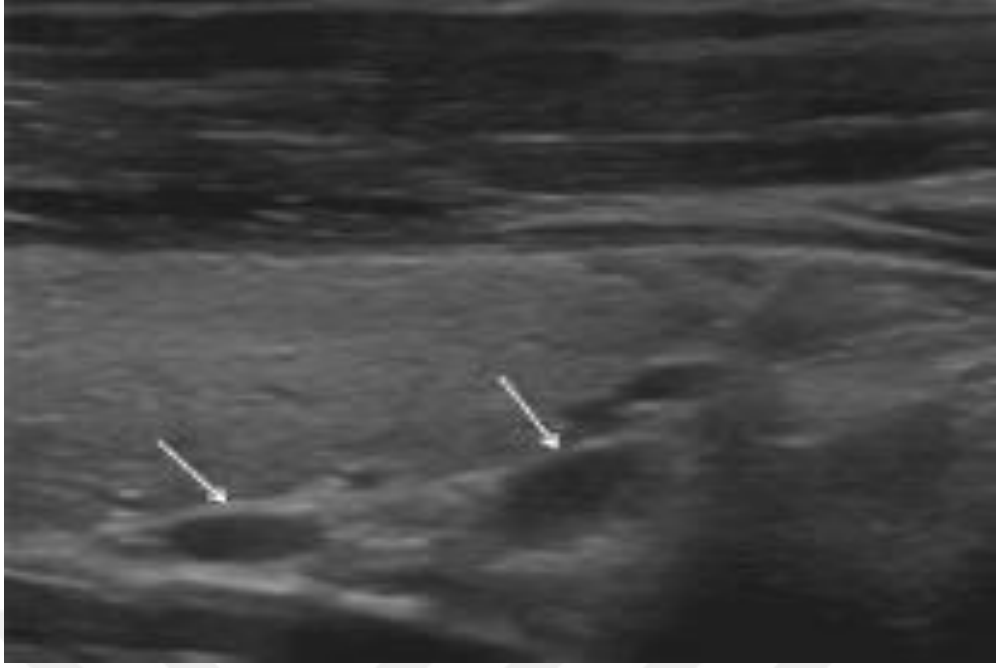
Şekil 13. Paratiroid adenomlarının tipik gri skala görüntüsü. İki farklı hastadaki (A, C) longitudinal ve (B, D) transvers US görüntüleri. Sol tiroid lobunun orta kısmının derinliğindeki uzamış, homojen, hipoekoik nodülleri gösteriyor (siyah oklar). Bu superior paratiroid glandının lokalizasyonu için de tipik US görüntüsüdür. (C) Sıklıkla paratiroid bezini, tiroid bezinden ayıran ekojenik tiroid kapsülü ayırt edilebilir (beyaz oklar). (E) Şüpheli bir paratiroid bezinin üzerine hafifçe bastırılması, hemen göze çarpmayan lezyonların görüntülenme olasılığını artırır (Ok). Örneğin bir paratiroid adenomu çevresindeki yumuşak dokulardan daha az elastikiyet gösterir.

Daha nadir olarak, özellikle daha büyük bezlerde lezyonlar bilobuler ve multilobuler olabilir. Adenomlar tipik olarak komşu tiroid bezinden farklıdır ve bu yapıları ayıran ekojenik tiroid kapsülü görülebilir. (Şekil 13C) Paratiroid bezleri onları çevreleyen yumuşak doku elemanlarına göre daha az kompresyona uğratılabilir. US probunun, şüpheli lezyonlar veya paratiroid bezleri komşuluğuna artmış kompresyonu, küçük lezyonların gösterilme şansını arttırabilir(124-126). (Şekil 13E) Normal paratiroid bezleri, küçük boyutlu olmaları ve tiroid bezi ile izoekojeniteye sahip olmaları nedeniyle US ile nadiren gösterilebilir.

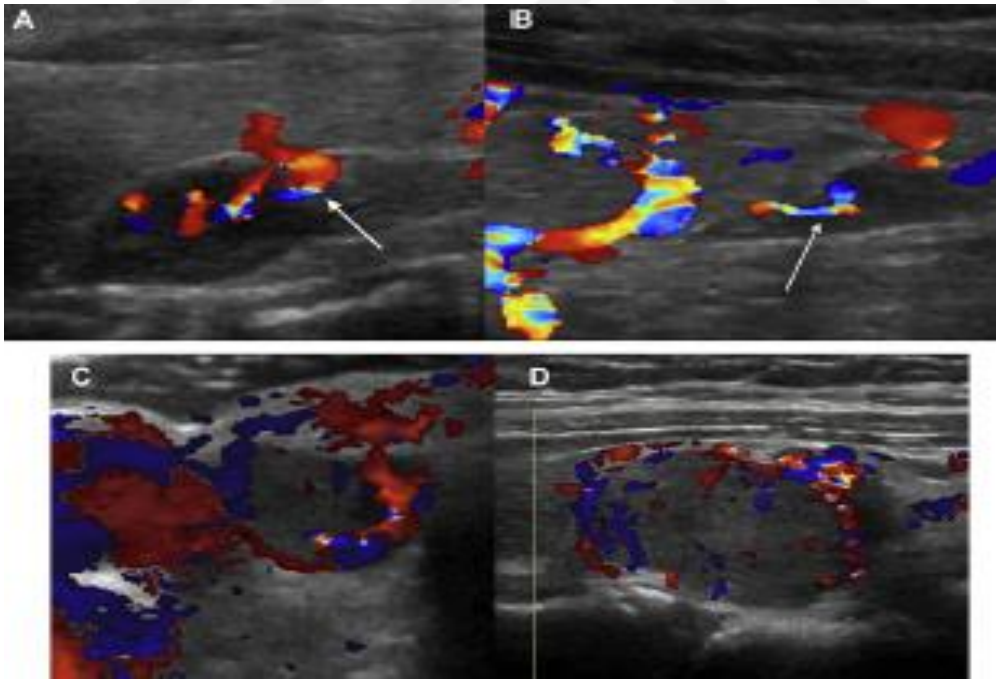


Şekil 14. Patolojik olduğu düşünülen normal paratiroid bezleri. (A) Sol tiroid lobunun inferiorundaki 5 x 3 mm boyutlarındaki izoekoik nodül, paratiroid araştırması sırasında tesadüfen saptandı ve normoselüler bez olduğu görüldü. Ön kola otransplante edilen bir paratiroid bezinin (B) gri skala ve (C) renkli doppler görüntüleri (oklar) bezin, onu çevreleyen yumuşak dokulardan zayıfça ayrılabilmesini gösterirken, renkli doppler inceleme ile göreceli hipervaskülarite izlenir. Normal paratiroid bezleri küçük boyutları ve çevre dokularla izoekojenik olmaları sebebiyle nadiren tanınabilir.

Hiperplastik bezler, tek olarak oldukça küçük oldukları veya doku yapıları normal bezlerle benzerlik gösterdiği için her zaman görüntülenemezler (Şekil 15). Renkli doppler görüntüleme, sıklıkla superior veya inferior tiroidal arterin dalı olan bir besleyici arter varlığını gösterir. Arter sıklıkla bezin bir kutbundan daha derine penetre olmadan önce bezin periferinden dolunur, vasküler arka öncülük eder (Şekil 16).



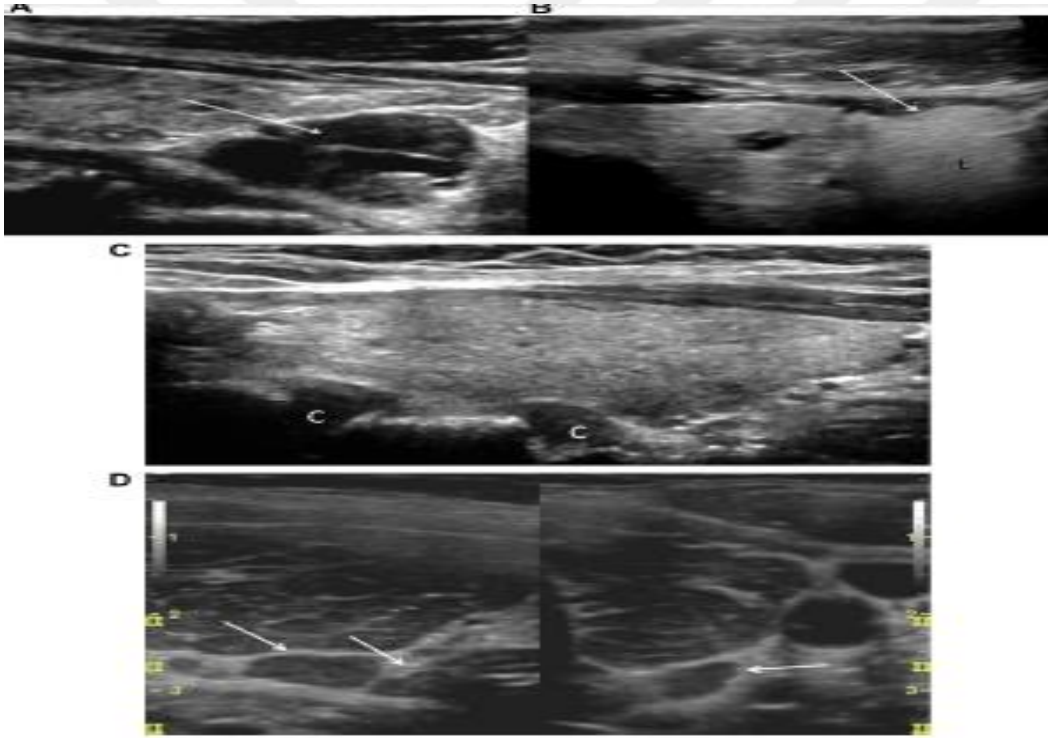
Şekil 15. Paratiroid hiperplazisi. Kronik böbrek yetmezliği ve sekonder hiperparatiroidizmi olan bir hastada paratiroid bezlerinin normal lokalizasyonunda iki küçük hipoekoik nodülü (oklar) gösteren sol lobun sagittal görüntüsü.



Şekil 16. Paratiroid adenomlarının renkli doppler görüntüsü. (A, B) Çoğunlukla inferior tiroid arterin bir dalı olan besleyici damarın (oklar) , sıklıkla paratiroid bezinin bir kısmını beslediği görülür. (C, D) Besleyici damarlar, santrale dallanmadan önce periferik bir yol

izleyebilir. Bu özelliğiyle, lenf nodlarındaki, perifere dallanmadan önce hilumu besleyen damarlardan ayrılır.

Daha büyük adenomlarda, internal vaskülarite görülebilir ve damarlar periferde dallanma gösterebilir. Bu özelliği ile adenomların vaskülarizasyonu; perifere dağılmadan önce santral hilusta, hiler besleyici damarlara dallanma gösteren tipik lenf nodu vaskularitesinden farklılık gösterir(127-129). (Şekil 16 C, D) Her zaman görülme de, polar besleyici damarın gösterilmesi tanı doğruluğunu arttırıcı olarak belirtilmiştir. 98 hastadan oluşan bir prospektif çalışmada; şüpheli adenomların % 60'ında bir polar damar bulunmuştur. Bir besleyici damar gösterilebilen lezyonların % 93'ünde görüntüleme sırasında tanı konulabilirken, besleyici damar saptanamayan lezyonlarda bu oran % 39 olarak bulunmuştur(130). Paratiroid anatomisinin, atipik görünümlere yol açabilecek çeşitli varyantları mevcuttur.

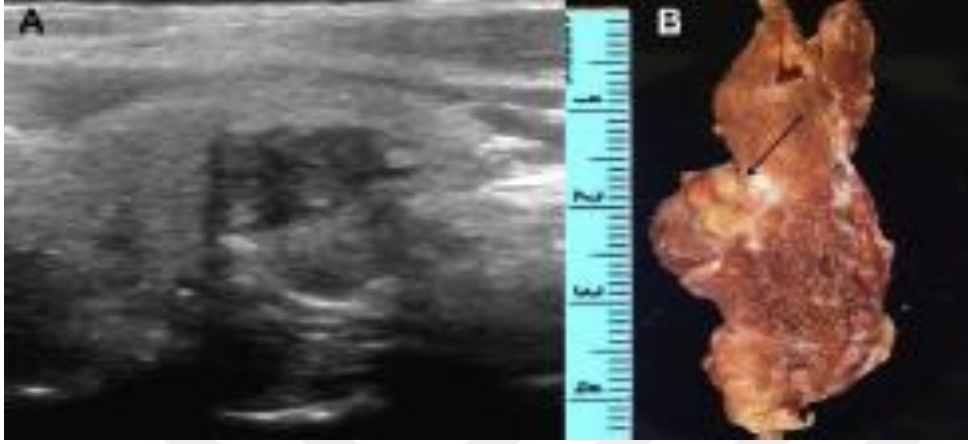


Şekil 17. Ultrasonografik görüntüleme tuzakları. (A) Kısmen kistik inferior paratiroid adenomunun (ok) longitudinal US görüntüsü. Paratiroid adenomları nadiren kompleks kistik veya basit kistik morfoloji ile sonuçlanan, kistik dejenerasyon gösterebilir. (B) Sol tiroid lobunun lateralinde görülen ekojenik, uniform nodül (ok) lipoadenom olarak değerlendirilebilir (L). (C) Tiroid bezinin orta ve alt kısımlarının derininde yerleşimli hipoekoik nodüller, paratiroid bezleri ile karıştırılabilir; fakat paratiroid bezleri alt kısımda görülen servikal disklere komşu olarak görüntülenebilir (C). (D) Dokunun ekojenik bantları ile birlikte heterojen, hipoekoik tiroid parankiminin longitudinal ve transvers görüntüleri,

onun tipik olarak kronik lenfositik tiroidit olarak değerlendirilmesine yol açar. Bu görüntüleme, santral kompartmandaki lenf nodları (oklar) sıklıkla görülürken altta yatan paratiroid adenomu gözden kaçabilir.

Birincisi; % 1-2 olguda(131), bir paratiroid adenomu içerisinde kistik dejenerasyon görülebilir. Bu dejenerasyon, sıklıkla periferik solid komponenti veya içinde kistik görünümü olan kompleks kistik morfolojik görünüme yol açar. (Şekil 17A) Kistik paratiroid adenomları, tiroidden ayrı olarak tipik anatomik lokalizasyonlarında yer alır. Bu kistik paratiroid adenomları, uzamış oval şekle sahiptir ve renkli doppler akımla solid komponentlerinin içinde bir polar besleyici damar içerdiği görülebilir(132). Daha geniş olması dışında tipik görünüme sahip adenomun içerisinde küçük kistik değişim alanları izlenebilir. İkincisi; paratiroid adenomlarının büyük çoğunluğu, komşu tiroid bezine göre homojen hipoekoik görünümde olmasına rağmen, büyük adenomlar daha heterojen ekojeniteye ve hatta hiperekoik görünüme sahip olabilir. Hiperekojenite bir paratiroid lipoadenomu izlenimi verebilir. Bu durum, paratiroid adenomunun adenomatöz bez içerisinde matür yağ dokusu içeren bir varyantıdır(133) (Şekil 17B). Üçüncüsü; ektopik paratiroid adenomlarının lokalizasyonu, onların US ile saptanmasını imkansız kılabilir. Mediastinal bezler üzerindeki iskelet tarafından ve retrotrakeal lezyonlar ise trakea içindeki hava tarafından gizlenebilir. Nadiren (geçirilmiş boyun cerrahisine bağlı olarak), paratiroid dokusu boyun ön kısmında yerleşebilir. Bu paratiromatozis olarak bilinen durumla sonuçlanabilir. Paratiroid dokusunun bu anormal yerleşimli nodülleri sintigrafide tutulum gösterebilir ve US olarak hiperekoik, hipervasküler servikal nodüller olarak görüntülenebilir. Bu görüntüleme sonuçları klinikle birleştirilerek kesin tanıya gidilmesini sağlar(134). Eş zamanlı tiroid hastalığı, çeşitli görüntüleme hatalarına yol açabilir. Geniş multinodüler bezlerin varlığında, akustik penetrasyon sınırlanabilir. Bu durum, tiroid bezinin derin kısmında yerleşen bir paratiroid adenomunun gözden kaçmasına yol açabilir. Ek olarak, posterior yerleşimli ekzofitik tiroid nodülleri, paratiroid dokusu ile karışabilir. Bu durum özellikle, tiroid kapsülü içerisinde genişlemiş paratiroid bezinin olduğu olgularda veya daha nadir olarak tiroid parankimi içinde görülebilir. Renkli doppler US paratiroid adenomunu besleyen bir ekstratiroidal besleyici arter saptarsa; bu durum, antiteler arasında ayırıcı tanıya yardımcı olur. Eş zamanlı kronik tiroidit veya tiroid kanseri zemininde belirginleşen santral lenf nodları, paratiroid bezleri ile karışabilir (Şekil 17D). Renkli doppler görüntüleme, belirgin yağlı hilumun ve hiler vaskülaritenin gösterilmesi lenf nodlarının paratiroid adenomlarından ayrılmasına yardımcı olur.

Paratiroid karsinomu, primer hiperparatiroidizimli hastaların % 1'inden daha azında görülen nadir bir malignitedir. Küçük US serilere göre heterojenite, düzensiz sınırlar ve uzunluğu genişliğinden fazla olan görünüm, paratiroid kanserini adenomdan ayıran özelliklerdir(135) (Şekil 18).



Şekil 18. Paratiroid karsinomu. (A) Tiroidin longitudinal US görüntüsü. İntratiroidal olarak görülen, uzunluğu genişliğinden fazla olan, düzensiz sınırlı bir heterojen nodül görülmektedir. Ultrasonografi paratiroid karsinomunun saptanmasında hassas olmamasına rağmen; şüpheli bir paratiroid adenomunda bu özelliklerin görülmesi durumunda paratiroid cerrahı uyarılmalıdır. Bu durumda cerrahi tedavi yaklaşımı unblok, ipsilateral tiroid lobektomisini içerebilir. (B) İnfiltratif ve intratiroidal yerleşimli paratiroid karsinomunu (ok) içeren çıkartılmış tiroid lobunun patolojik piyesi.

Biyokimyasal olarak paratiroid karsinomu, belirgin olarak yükselmiş serum kalsiyum ve PTH seviyeleri ile ilişkili olabilir. Fakat bu durum her zaman görülmez ve çoğu vakada tanı intraoperatif olarak cerrahın; sert, fibröz, lobule ve çevre dokulara yapışık bir kitle ile karşılaşmasıyla konur. Preoperatif veya intraoperatif olarak tanı konulduğunda tedavi, ipsilateral tiroid lobektomisini de içeren, yapışık dokuların unblok rezeksiyonudur(136). Cerrahi yaklaşımdaki bu farklılıktan ötürü ilgili paratiroid cerrahı, US görüntüleri preoperatif olarak paratiroid karsinomu şüphesi içeriyorsa, daha dikkatli olmalıdır.

ULTRASONOGRAFİ İLE PREOPERATİF PARATİROİD LOKALİZASYONUNUN BELİRLENMESİNİN ETKİNLİĞİ

Son zamanlarda, primer hiperparatiroidizm tanılı geniş hasta serilerinde, soliter adenom saptanmasındaki US duyarlılığı % 72'den % 89'a çıkmıştır. Paratiroid lokalizasyonu için yapılan 54 çalışmayı içeren bir metaanalize göre; soliter adenomun saptanma oranı % 79 bulunmuştur (Güvenilirlik aralığı 77 – 80). Aynı metaanalize göre; multiglanduler hastalığın saptanma duyarlılığı çok daha düşük; çift adenom için % 35, hiperplazi için % 16 olarak saptanmıştır(130,137-139).

Yaygın olarak kabul edilen cerrahi teknikleri sunuyor olması sebebiyle önemli olan; cerrahi literatürdeki geniş kapsamlı bir prospektif çalışmaya bu aşamada değinilmelidir . Bu çalışma, preoperatif US uygulanan primer hiperparatiroidizm tanılı 350 hastayı içermektedir. Birinci basamak tedavi olarak; US sonuçlarına dayanılarak, intraoperatif PTH örnekleme, anormal bez veya bezlerin rezeksiyonu ve PTH düzeylerinin normalizasyonunun kontrolünü içerecek şekilde odaklanmış cerrahi yaklaşım uygulanmıştır. Bunun ardından, sonuçlar ne olursa olsun; 4 paratiroid bezinin de patolojik örnekleme içerecek şekilde klasik 4 bez eksploarasyonu yapılmıştır. Bu yaklaşım modeliyle, preoperatif görüntüleme sonuçları, uygulanan operasyonu etkilememiş; görüntüleme sonuçlarına göre cerrahi kararı verilmesini önlemiştir. Ayrıca; başarılı bir odaklanmış rezeksiyona ek olarak tüm paratiroid bezlerinin görsel olarak değerlendirilmesi, potansiyel yanlış negatif görüntüleme sonuçlarını en aza indirir. Bu yaklaşımı kullanarak; bir preoperatif US taraması , % 74 hastada cerrahi sırasında da tek anormal gland varlığı saptanarak doğrulanmıştır. Tüm bu sonuçlar paratiroid adenomlarının lokalizasyonun belirlenmesinde US duyarlılığının, belirtilen diğer değerlere göre daha düşük olduğunu gösterse de; odaklanmış cerrahi yaklaşımda US değerini korumaktadır. Multiglanduler hastalıktan şüphelenildiğinde veya görüntüleme yöntemi anormal paratiroid glandının lokalizasyonunun belirlenmesinde başarısız olduğunda, US eşlik eden bir tiroid hastalığının yönetiminde önemli role sahiptir. Eş zamanlı hiperparatiroidizmi olan hastalarda US ile noduler tiroid hastalığının saptanma insidansı % 29 -51 arasında, aynı serilerde tiroid malignite insidansı % 2-6 arasında değişir. Paratiroid eksplorasyonundan önce tiroidin preoperatif değerlendirilmesi, bu hastaları tekrarlayıcı boyun ameliyatlarından kurtarır ve belki de gereksiz bir tiroid cerrahisini önler. Tanımlanamayan nodüllerin preoperatif US ve ince iğne aspirasyonu ile birlikte değerlendirilmesi, bir cerrahi seride eş zamanlı tiroid cerrahi oranını, % 30'dan % 6'ya indirmiştir.

US EŞLİĞİNDE PERKÜTAN BİOPSİ VE ABLASYON

Ultrasonografik bulguların şüpheli veya diğer görüntüleme yöntemleri ile uyumsuz olduğu olgularda; şüpheli lezyonun, PTH sayımında kullanılan aspiratör ile, US eşliğinde ince iğne aspirasyonu yapılabilir. Bir paratiroid gland aspirasyonundaki PTH konsantrasyonu, serum konsantrasyonundan daha yüksek bulunur. Aspirat içeriğindeki yüksek PTH düzeyi;lezyonun tiroid nodülü, lenf nodu, kahverengi yağ dokusu veya paratiroid bezi ile karışabilecek herhangi bir lezyon olmayıp paratiroid orjinli olduğunu gösteren spesifitesi yüksek bir kanıttır(140-144). Küçük bezlerden örnekleme yapıldığında yanlış negatif sonuçlar görülse de; 57 lezyon örneklemesinden oluşan bir seride bu teknik, % 100 spesifik bulunmuştur. Bu prosedürün potansiyel bir komplikasyonu, anormal paratiroid dokusunun katater traktusu boyunca ekilmesidir. Bu durum paratiromatozis ile sonuçlanabilir. Buna rağmen 81 hastadan oluşan bir çalışmaya göre; paratiroid ince iğne aspirasyonu yapılan bu hastalarda, 5 yıllık takip sürecinde paratiromatozis görülmemiştir(143).

PARATIROID SİNTİGRAFİSİ

TEKNİK

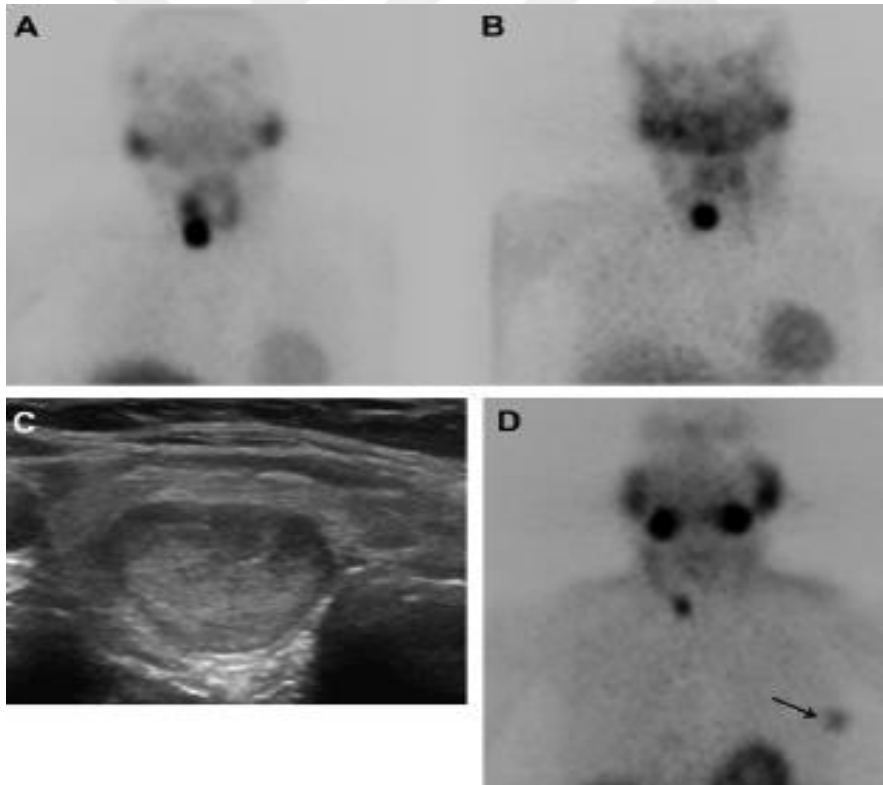
Tc - 99 sestamibi, paratiroid sintigrafisi için en yaygın kullanılan radyoaktif maddedir. Bu lipofilik molekülün normal biyodağılımı; tiroid bezi, majör tükrük bezleri, kalp ve karaciğeri içerir. Timus ve kahverengi yağ dokusunda da tutulum görülebilir. Adenomatöz ve hiperplastik paratiroid dokusu; başlangıçta, komşu tiroid bezi tarafından tutulumu sebebiyle maskelense de, daha hızlı Tc 99 sestamibi tutulumu gösterir(144-145). Anormal paratiroid dokusunun Tc 99 sestamibiyi tiroid dokusundan daha uzun süre tuttuğunu gösteren araştırma, hiperfonksiyonel paratiroid dokusunun göze çarpma olasılığını arttırmak amacıyla gecikmiş görüntülemenin daha yaygın kullanılmasına öncülük etmiştir(146-149).

GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Anormal paratiroid dokusunun görüntülenmesi; dokunun anatomik lokalizasyonu, tiroid bezine olan komşuluğu, radyoaktif madde tutulumunun ve retansiyonunun derecesi ile ilişkilidir. Anormal tiroid dokusunun, erken faz radyoaktif madde tutulumu tiroid bezi ile benzerlik gösterir ama tiroid bezine göre hiperintens olabilir. Erken görüntülemelerde, paratiroid dokusundaki tutulumun tiroid bezi ile izointens saptandığı olgularda lezyonun saptanması; tiroid bezinden ayrı bir aktivite odağının izlenmesine bağlıken paratiroid dokusunun tiroid bezine komşu olduğu olgularda ise tiroid kontüründeki asimetrisinin gözlemlenmesine

bağlıdır(150). Paratiroid ve tiroid dokusu arasındaki washout farkı dikkate alındığında; gecikmiş görüntülerde, paratiroid dokusu içerisinde kontrast retansiyonunun görülmesi, paratiroid lezyonu şüphesini artırır. Ekstratiroidal tutulumun eşlik etmesi veya erken faz görüntülemelerde tiroid bezi asimetrisinin görülmesi, tanı güvenilirliğini artırır. Anormal paratiroid dokusu içerisindeki radyoaktif maddenin retansiyon derecesi değişkenlik gösterebilir ve erken faz tutulumunun gösterilemediği gecikmiş görüntülerde hızlı washout görülebilir(147,150). Hiperparatiroidizmlili bir hastada, gecikmiş faz radyoaktif madde tutulumunun görüldüğü ekstratiroidal odak, büyük olasılıkla anormal paratiroid dokusuna aittir. Komşu submandibüler bez içerisindeki aktivite, ektopik paratiroid bezini maskeleyebildiği gibi asimetrik submandibüler bezdeki tutulum da yanlış pozitif ektopik paratiroid bezi tanısına yol açabilir.

Yanlış pozitif sonuçların en sık sebepleri; Tc - 99 sestamibi tutulumu gösteren tiroid adenomu, multinoduler guatr, lenf nodu veya ektopik tiroid dokusudur (Şekil 19).

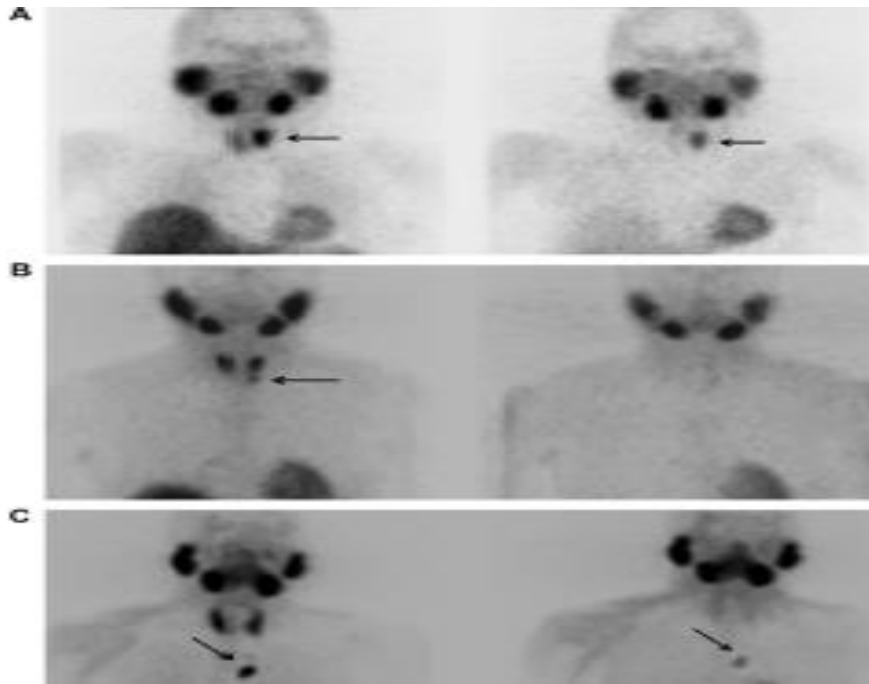


Şekil 19. Yanlış pozitif sestamibi SPECT. Bir paratiroid adenomunun tipik görüntüsü olarak, (A) erken sestamibi SPECT görüntüsündeki boyun sağ kısmındaki tutulumun, (B) gecikmiş görüntülerde devam ettiğinin görülmesi. Ultrasonografi ile birlikte değerlendirildiğinde, (C) rezeksiyon ile bir hurtle hücre lezyonu olduğu saptanan; solid, izoekoik bir tiroid nodülü görülür. (D) Farklı bir hastadaki gecikmiş sestamibi SPECT

görüntüsü, paratiroid adenomu ile uyumlu boynun sağ alt kısmındaki radyoaktif madde retansiyonunu gösteriyor fakat göğüs karsinomu olarak saptanan sol göğüste aktivitenin retansiyon odağı da görülüyor. (ok)

Tiroid bezi içinde bir tutulum gösterildiğinde, tek başına sintigrafik görüntülemeye dayanarak, anormal paratiroid dokusu varlığı dışlanamaz. Nadiren de olsa, paratiroid adenomu intratiroidal olabilir(151,152). Bu tür olgularda, servikal US ile değerlendirme, lezyonların tiroid veya paratiroid kaynaklı oluşunu daha iyi ayırt edebilir. Yanlış pozitif sestamibi tutulumunun en sık sebebi, tiroid nodülü tarafından tutulumdur. Foliküler adenom ve karsinomlar, kolloid nodüller ve hurtle hücre lezyonlar selektif olarak tutulum gösterebilir(153) (Şekil 19). Çok sayıda olgu sunumu, yanlış pozitif sestamibi tutulumuna yol açabilecek bir dizi diğer potansiyel sebepleri tanımlamıştır. Bu sebepler arasında çeşitli tümörlerden kaynaklanan metastazlar, rudimenter timüs, kahverengi yağ dokusu ve reaktif lenf nodları tarafından tutulum sayılabilir(154-156) (Şekil 19). Submandibüler bezler gibi normal yapılar tarafından fizyolojik tutulumun görülmesi, boyun ön kısmında yerleşim gösteren ektopik paratiroid bezlerinin varlığında, doğru tanı konulmasında karışıklığa yol açabilir(159,160).

Anormal paratiroid dokusundan erken Tc - 99 sestamibi washoutunun da yanlış negatif sonuçlara yol açabildiği gösterilmiştir (Şekil 20).



Şekil 20. Paratiroid adenomunun sestamibi SPECT görüntüsü. (A) Erken (sol) ve geç (sağ) 3-D sestamibi SPECT görüntüleri, paratiroid adenomunun tipik görüntüsü olarak, sol tiroid lobunun orta kısmında saptanan erken fokal uptake'i ve geç görüntülerde bunun devam ettiğini (oklar) gösteriyor. (B) Sol lobun alt polünün aşağısındaki tutulum odağı (ok) geç görüntüleme de açıkça saptanmıyor. Bu durum sol alt paratiroid adenomundan erken washout görüntüsünün bir örneğidir. (C) Erken (sol) ve geç (sağ) görüntülerin her ikisi de ektopik mediastinal paratiroid adenomunu düşündüren, mediastinum içindeki tutulumu gösteriyor (oklar).

Bu tür olgularda lezyonun saptanması; erken paratiroid tutulumunun, komşu tiroid bezindeki tutulumdan ayırt edilebilme yeteneğine bağlıdır. Gecikmiş görüntülerde anormal tutulumun tanımlanamadığı durumlarda, erken görüntülerde saptanan herhangi bir asimetri veya kontur düzensizliği, bu lokalizasyonlarda anormal potansiyel bir paratiroid bezi varlığı açısından, cerrahın uyarılması için rapor edilmelidir. Böylelikle, servikal US esnasında bu alanlara dikkat çekilmiş olur. Çift adenom ve paratiroid hiperplazisi varlığında yanlış negatif sonuçlar daha sıktır(139,161). Çift adenomların saptanmasında, sestamibi SPECT görüntülemenin azalmış duyarlılığında çeşitli faktörler rol oynayabilir. Bunlar arasında, anormal bezler içinde farklılık gösteren tutulum ve retansiyon veya multinodüler guatr içinde multifokal tutulumun olması yer alır(152,153).

PARATİROİD LOKALİZASYONUNUN BELİRLENMESİNDE PREOPERATİF MİBİ ETKİNLİĞİ

Preoperatif Tc - 99 sestamibi SPECT görüntülemenin kullanıldığı son serilerde; primer hiperparatiroidizm zemininde soliter adenom saptanma duyarlılığı, % 68'den % 95'e kadar değişen sıklıkta rapor edilmiştir. Bu sıklık, tek başına US ile rapor edilen sonuçla benzerdir(162-164). Primer hiperparatiroidizm zemininde sestamibi sintigrafinin kullanıldığı 96 çalışmayı içeren bir metaanalize göre; soliter adenomların saptanma duyarlılığı % 88 olarak saptanmıştır. Diğer taraftan, multiglanduler hastalıkların saptanma duyarlılığı belirgin olarak düşüktür. Duyarlılık; hiperplazi için % 44, çift adenom için % 30 bulunmuştur.

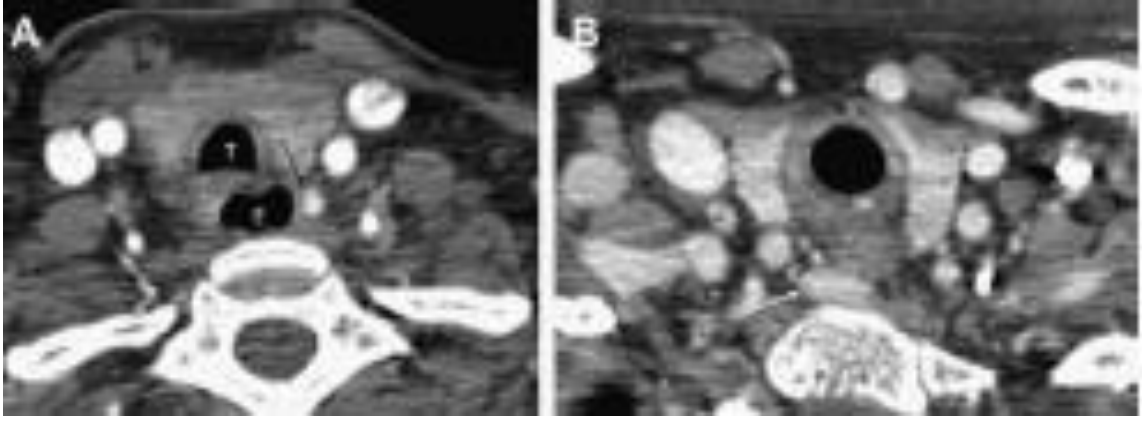
PRİMER HİPERPARATIROIDİZM İÇİN KOMBİNE GÖRÜNTÜLEME YAKLAŞIMI

Sintigrafinin fonksiyonel verisi ile US'nin anatomik verisinin kombinasyonu; bu tekniklerin tek başına kullanılmasına göre, soliter adenomların varlığını ve lokalizasyonunu daha doğru tanımlar(137,165). Sestamibi ile görülen boyundaki şüpheli lezyonlar, US ile anatomik olarak lokalize edilir. Ultrasonografik görüntülerle karşılaştırılması, tiroid nodüllerini içerisinde sestamibi tutulumu ve paratiroid adenomundan erken washout olması gibi tuzaklardan kaçınılmasını sağlar. Çeşitli geniş serilerin raporuna göre; sintigrafi ve US kombinasyonunun duyarlılığı % 74 - % 95 arası saptanmış olup, bu oran tek başına US için % 74- 80 , tek başına sintigrafi için % 68- 87 olarak saptanmıştır(137,165). Odaklanmış paratiroid rezeksiyonlarında bu kombine yaklaşımın yol gösterici olarak kullanılması; kür oranlarını % 95'in üzerine çıkarmıştır. Bu oran geleneksel bilateral paratiroid eksplorasyonu ile benzer yüksek kür oranlarına denk gelmektedir. Cerrahlar arasında yapılan bir değerlendirmeye göre; bu kombine yaklaşımın yaygın olarak kullanıldığı, cerrahların % 62'sinin preoperatif sestamibi ve servikal US kombinasyonunu rutin olarak kullandığı, % 2'sinin sadece US, % 26'sının sadece sestamibi görüntüleme elde edebildiği görülmüştür. Sintigrafinin; mediastinumda yer alan nadir ektopik bezlerin saptanmasında, US'ye belirgin üstünlüğü vardır (Şekil 20).

Kombine görüntüleme yaklaşımı; çoğu olguda multiglanduler hastalığın saptanmasında, odaklanmış cerrahi yaklaşıma yardımcı olabilecek düzeyde hassas değildir. Her iki teknik kombine edildiğinde, multiglanduler hastalığın saptanmasında giderek artan gelişmelere rağmen; bir çalışmaya göre multiglanduler hastalık ancak % 30 oranında tahmin edilebilmektedir. Preoperatif görüntülemelerde, tek adenom olduğu ifade edilen hastaların % 30'unda, multiglanduler hastalık olduğu görülmüştür(166). Benzer olarak; çift adenomu araştıran bir çalışmada, her iki teknik birlikte kullanıldığında duyarlılık % 60 bulunmuştur(161). Bu sebeple; görüntüleme yöntemleri, tek bir adenom varlığı için uyumsuzluk gösteriyorsa, cerrahlar multiglanduler hastalık varlığını ekarte etmek için sadece görüntülemeye güvenmemelidir. Bu uyarı; selektif bir cerrahi yaklaşım uygulandığında kür elde etmek için, hem cerrahi deneyim hem de intraoperatif PTH sayımının önemine dikkat çekmektedir.

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ

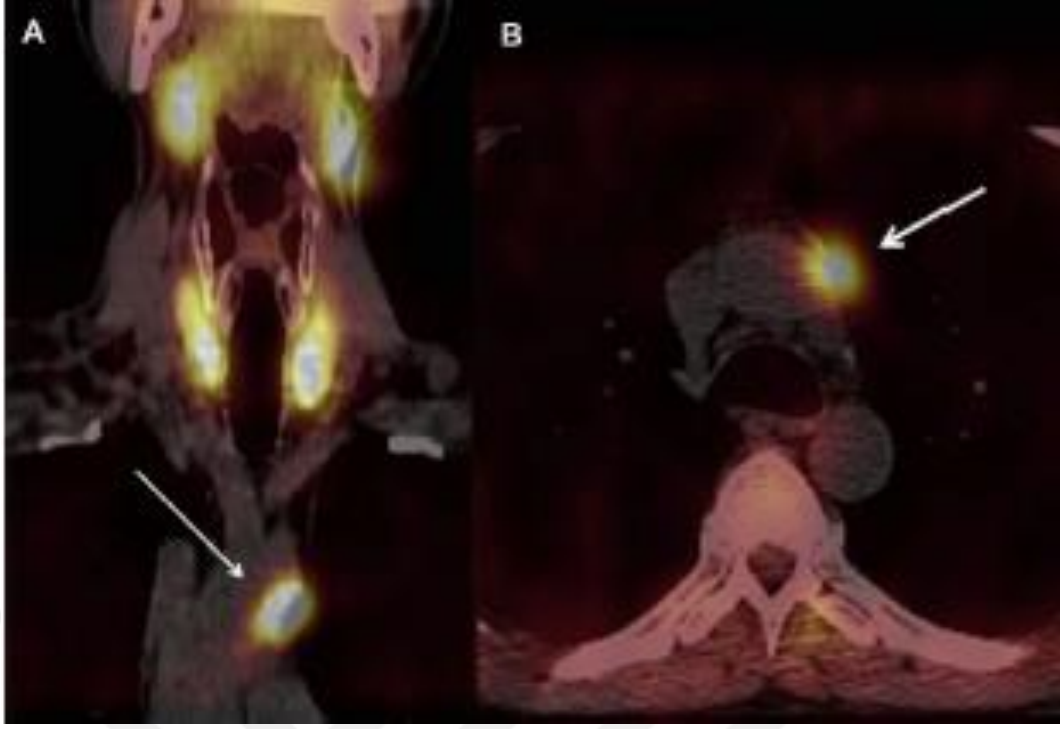
Kontrastlı BT, anormal paratiroid bezlerinin saptanmasında kullanılabilir. Yoğun kontrast tutulumu görüldüğünde, lezyon şüphesi artar. Kontrastlı BT'nin tek paratiroid adenomunun saptanmasında duyarlılığı, % 46-87 arasında değişir(167). Sestamibi SPECT ile birlikte BT'nin bir avantajı, boyun ve mediastinumun tek modalite ile görüntülenmesini sağlama yeteneğidir. Böylelikle; ektopik bezlerin yerleşim gösterebileceği tüm potansiyel alanlar değerlendirilmiş olur (Şekil 21). Tahmin edilen bu avantaja rağmen; preoperatif lokalizasyonun belirlenmesi amacıyla, kombine US ve BT'nin kullanıldığı çalışmalarda, tek başına US ile kıyaslandığında, sadece küçük bir duyarlılık artışı görülmüştür(168-170). Kontrastlı BT tipik olarak, paratiroid reoperasyonu gereken hastalarda, lokalizasyonun belirlenmesi amacıyla kullanılır. Buradaki amaç, paratiroid sintigrafisi ile tanımlanan ektopik bezlerin varlığını göstermektir.



Şekil 21. Paratiroid adenomlarının kontrastlı BT'si. Aksiyel kontrastlı BT görüntüsü, sol tiroid lobunun orta kısmının derininde küçük; fakat belirgin kontrast tutan paratiroid adenomunu (ok) gösteriyor. T, trakea; E, esofagus. (B) Servikal US ile saptanamayacak lokalizasyondaki retroözafageal paratiroid adenomunun (ok) aksiyel kontrastlı BT görüntüsü.

KOMBİNE SPECT/BT

SPECT/BT görüntüleme; fonksiyonel sintigrafik bilginin, anatomik görüntüleme ile birleştirilmesini sağlar. Lezyonun saptanmasını ve daha kesin anatomik lokalizasyonun belirlenme olasılığını artırır. Tc 99 sestamibi SPECT görüntüleme için protokol aynıdır; fakat erken ve gecikmiş SPECT görüntüleri ek kazanımlar sağlar. SPECT ve BT görüntüleri ayrı olarak izlenebildiği gibi füzyonel görüntüler elde edilebilir (Şekil 22).

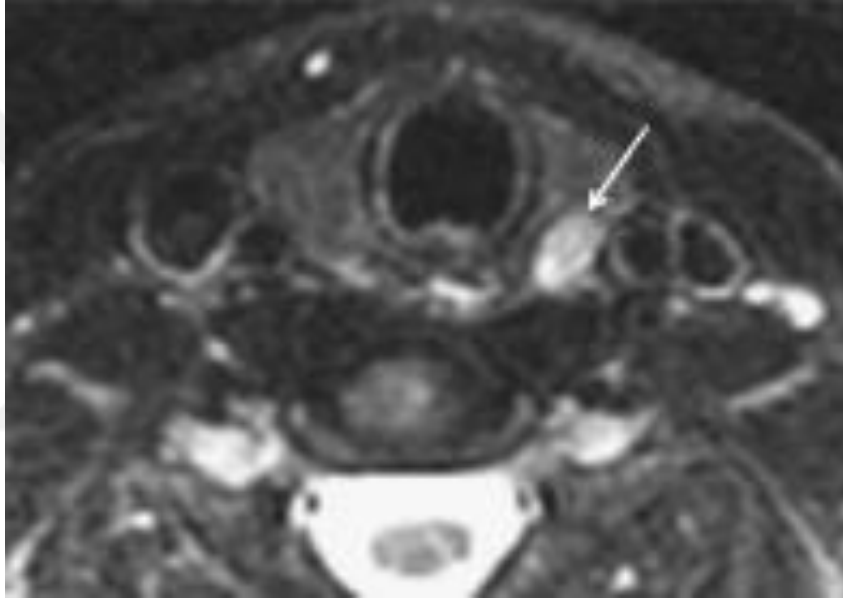


Şekil 22. SPECT/BT. Prevasküler boşluğa yerleşimli ektopik bir mediastinal paratiroid adenomunun (oklar) koronal (A) ve aksiyel (B) SPECT/BT görüntüleri.

Bilgisayarlı tomografi ayrıca; SPECT görüntülerin düzeltilmesi için kullanılabilir. SPECT ve BT'nin birlikte kullanıldığı çalışma raporlarına göre; BT görüntülerinin eklenmesi ile SPECT görüntülemeye saptanan anormal lezyonların anatomik lokalizasyonlarının belirlenme olasılığı güçlenir. Bu durum özellikle; ektopik bezlere veya distorsiyone anatomiye sahip hastalarda önemlidir. Belirtilen duyarlılık aralığı % 88 -93 olarak saptanmıştır(171-179). Çeşitli çalışmaların erken sonuçlarına göre; BT'nin ek olarak kullanılmasıyla, tek normotopik paratiroid adenomunun ve diğer lezyonların tam olarak saptanma yeteneğinde, minimal de olsa gelişme görülmüştür(172,173,174). Güncel sonuçlara göre SPECT/BT kombinasyonunun; tek başına SPECT görüntülemeye olan üstünlüğü, multinoduler guatr veya multiglanduler hastalığı olan olgularda daha belirgindir(177,179). SPECT/BT görüntülemenin, kombine US ve sestamibi SPECT görüntülemeye üstünlüğü saptanmamıştır. Başlangıç paratiroid cerrahisinden önce, SPECT/BT'nin rutin preoperatif görüntüleme yöntemi olarak kullanılması açısından bir görüş birliği sağlanabilmesi için, daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Servikal MR görüntüleme; normotopik paratiroid adenomunun saptanmasında, diğer görüntüleme teknikleri ile benzer duyarlılığa sahiptir(180,181). Bilgisayarlı tomografide olduğu gibi; servikal US'ye göre, kısıtlı ulaşım ve artmış maliyet MR görüntülemenin klinik kullanımını sınırlamaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (ve BT) sadece diğer görüntüleme yöntemleri ile saptanamayan persistan veya rekürren hiperparatiroidizmi hastalarda kullanılmaktadır. Paratiroid dokusunda MR görüntü özellikleri, bezin histolojik yapısına bağlı olarak çeşitlilik gösterir(182). Paratiroid adenomları iskelet kasına göre,T2 sekansında sıklıkla hiperintens, T1 sekansında ise hipo veya izointens görülür (Şekil 22).



Şekil 23. Paratiroid adenomunun MR görüntüsü. Boynun, tiroid bezi orta seviyesindeki T2 baskın aksiyel görüntüsü. Superior paratiroid adenomunun tipik T2 hiperintensitesini göstermektedir.

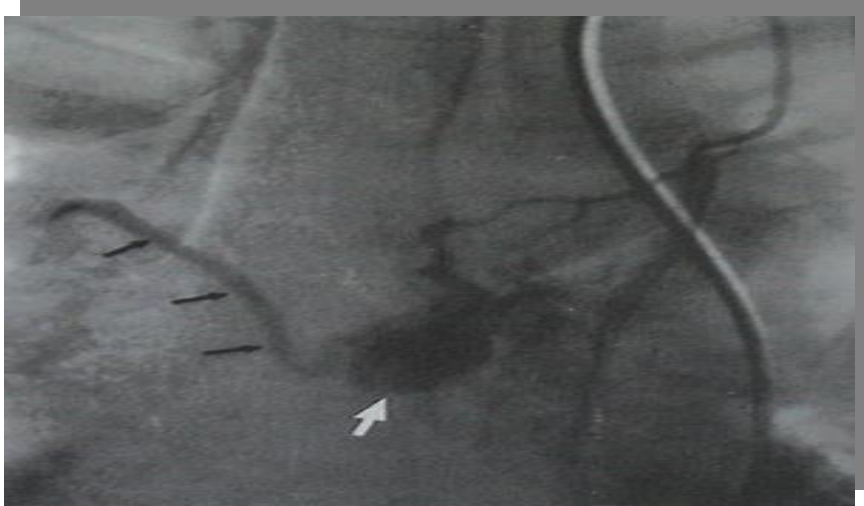
Paratiroid parankimi içerisine olan subakut hemoraji, T1 sekansında hiperintens görünümle sonuçlanabilir. Fibrozis ve kronik hemoraji T2 sinyalini azaltabilir ve lezyonların izointens veya hipointens görünümüne yol açabilir. MR sinyal özelliklerinin tipik olmadığı durumlarda, anormal paratiroid dokusunun saptanmasında kontrast kullanımı işe yarayabilir. Fakat bu işlem, T2 sekansında hiperintens olan lezyonların duyarlılığını arttırmayabilir(181).

Manyetik rezonans görüntüleme ile en sık görülen zorluk, paratiroid adenomlarının servikal lenf nodlarından ayırt edilmesinde yaşanır. Çünkü heriki antite de benzer sinyal özelliklerine sahiptir. BT ve US görüntülemeye olduğu gibi MR görüntüleme ile de doğru

tanı; klinik şartlara, genişlemiş paratiroid bezlerinin morfolojisi ve tipik yerleşimleri hakkındaki bilgiye dayanır.

VENÖZ ÖRNEKLEME

Primer hiperparatiroidizmli çoğu olgu (>%95), preoperatif lokalizasyon çalışmaları veya bilateral 4 bez eksplorasyonu eşliğinde selektif paratiroid eksplorasyonu ile tedavi edilmektedir. Ek görüntüleme yöntemlerinin anormal tiroid dokusunu saptamakta başarısız olduğu, rekürren veya persistan hiperparatiroidizmli küçük hasta grubu için venöz örnekleme, lokalizasyonun belirlenmesinde etkili olabilecek ek bir yöntem olarak kullanılabilir(183,184). Bu yöntem, boyun ve mediastinum içindeki multiple venlere yerleştirilen bir kataterden venöz kan örneklerinin toplanmasını içerir. Bu örneklerdeki PTH konsantrasyonlarının ölçümü, anormal paratiroid bezine en yakın olan venden kaynaklanan bir gradiyent açığa çıkarmalıdır. Bu akım reeksplorasyon için bakılması gereken alanı göstermelidir. Aynı prensiple, hızlı PTH sayımı ile birlikte intraoperatif internal juguler venöz örnekleme bazı endokrin cerrahlar tarafından, cerrahi sırasında anormal paratiroid bezinin lateralizasyonuna yardımcı olmak amacıyla kullanılmaktadır(184,185).



Şekil 24. Anjiyografi ile paratiroid adenomunun görüntülenmesi

Paratiroid görüntüleme çalışmalarını yorumlayan radyologlar, paratiroid bezlerinin anatomisine, embriyolojisine ve patofizyolojisine hakim olmalı ve hasta yönetiminde görüntülemenin önemli rol oynadığının farkında olmalıdır. Önemli olan, minimal invaziv paratiroidektomi yaklaşımı için karar veren cerraha, anormal paratiroid dokusunun tanımlanması ve lokalizasyonu ile ilgili gerekli bilginin sağlanmasıdır. Fonksiyonel ve anatomik çalışmaları birlikte içeren kombine görüntüleme yaklaşımı, sıklıkla servikal US ve sestamibi SPECT, primer hiperparatiroidizmin başlangıç cerrahisinde, preoperatif lokalizasyon için cerrahların çoğu tarafından kullanılmaktadır. Olguların büyük çoğunluğunda böyle bir yaklaşım gereklidir. Negatif görüntüleme, başlangıç paratiroid eksplorasyonu engellemez ancak; multiglanduler hastalık açısından daha yüksek olasılığı düşündürebilir. BT, MR görüntüleme ve selektif venöz örnekleme gibi diğer görüntüleme yöntemleri preoperatif olarak rutinde kullanılmazken; reoperasyon gerektiren persistan ve rekürren hiperparatiroidizm olgularının değerlendirilmesinde önemli role sahiptir. Çeşitli çalışmalarda; paratiroid lokalizasyonun belirlenmesinde SPECT/BT'nin yararı gösterilmiş olup primer hiperparatiroidizm için rutin olarak kullanımı, daha ileri araştırmalar gerektirmektedir.

İNCE İĞNE ASPIRASYON BİYOPSİSİ

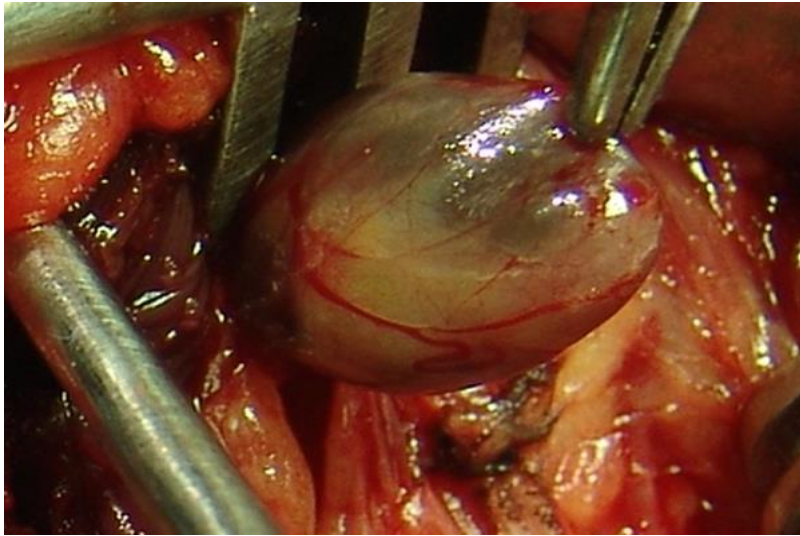
Görüntüleme yöntemleri ile saptanan paratiroid lezyonlarından US eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile sitolojik inceleme veya PTH tayini yapılabilir(69-73). Bu yöntem, özellikle daha önce hiperparatiroidi veya başka nedenle boyun cerrahisi geçirmiş olan hastalarda lokalizasyon yöntemleri ile saptanan lezyonların paratiroid bezi olup olmadığını doğrulamak için veya lokalizasyon çalışmalarının sonuçsuz kaldığı olgularda şüpheli lezyonların incelenmesinde yararlıdır(72,73). Paratiroid bezinden aspirasyon preoperatif veya postoperatif uygulanmaktadır. Minimal invaziv paratiroid cerrahisinde başarıyı etkileyen en önemli faktör uygun hastanın seçimi ve adenom lokalizasyonunun doğru olarak yapılabilmesidir. Yüksek rezolüsyonlu US ve MIBI'nin birlikte kullanımı ile duyarlılık yüksek olmasına karşın, İİAB ile adenomun lokalizasyonunun doğrulanması minimal invazif paratiroidektominin başarısını arttırabilir(69-73).

İNTRAOPERATİF ULTRASONOGRAFİ

İntraoperatif US, preoperatif lokalizasyon yöntemlerine ek olarak kullanıldığında, özellikle ikincil girişimlerde eksplorasyon süresi ve genişliğini azaltabilir(33). Mediastende yerleşmiş adenomların saptanmasında yarar sağlamaz, ancak tiroid içi lokalizasyonu gösterebilir(44).

İNTRAOPERATİF GAMMA PROBE

Preoperatif sintigrafisi pozitif olan hastalarda ameliyattan hemen önce sestamibi verilerek intraoperatif gamma probe yardımıyla adenomların bulunması prensibine dayanır (Şekil 18). Preoperatif lokalizasyon yöntemleri ile tek adenom saptanan hastalarda, intraoperatif PTH (İOPHT) tayini ile birlikte uygulanan gamma probe lezyonun yerleşimine uyan çok küçük bir kesi ile, bazen genel yerine lokal anestezi kullanarak, minimal invazif paratiroid cerrahisine olanak sağlar(40,42,45). Reoperatif girişimlerde gamma probe kullanımının eksplorasyon süresi ve genişliğini, dolayısıyla cerrahi travmayı azalttığını vurgulayan çalışmalar vardır(42,45). Ancak eşlik eden tiroid nodülleri olan hastalarda, tiroid bezine yakın yerleşimli paratiroid bezleri için gamma probe ile sağlıklı veri elde edilemediği saptanmıştır(37,43). Bu yöntemle birden fazla bez tutulumunu tanımlamak mümkün olmadığı gibi, bazı araştırmacılar gamma probe ile her zaman paratiroid dokusunun diğer dokulardan ayırt edilemediğini vurgulamaktadır. Gamma probe kullanımı için en geçerli durum, preoperatif yöntemlerle lokalize edilen tek adenomu minimal bir cerrahi girişimle çıkarmak için İOPHT ile birlikte uygulanmasıdır(37,43).



Şekil 25. Gamma prob uygulaması

İNTRAOPERATİF PARATHORMON TAYİNİ

Son yıllarda paratiroidektominin yeterliliğini anlamak için intraoperatif PTH (İOPTH) tayini yapılabilmektedir(37,43). Anormal paratiroid bezi çıkarıldıktan 10 dakika sonra ölçülen PTH değerinin ameliyat öncesi en yüksek PTH değerine göre %50 oranında azalması başka anormal bez olmadığına işaret eder(37,43,44). İOPTH tayini preoperatif olarak tek adenom lokalize edilen olgularda tek taraflı veya minimal cerrahi girişimler uygulanmasına yardımcı olur. Tek paratiroid adenomu olan hastalarda duyarlılık oranı yüksek olmakla birlikte, multiglandüler tutulumu olan hastaların büyük bölümünde yanlış sonuç verir(44,47). Çift adenomlu olguların yaklaşık %60'ında İOPTH tayininin yanıltıcı sonuç verdiği gösterilmiştir(44,47). Gerçekte böyle bir testin doğruluğuna en fazla gerek olan hasta grubu, primer hiperparatiroidili hastaların yaklaşık %15'ini oluşturan multinoduler hastalıktır. Ancak çoklu bez hastalığında duyarlılığı düşüktür.

CERRAHİ TEDAVİ

Bütün semptomatik olgular cerrahi paratiroidektomi adayıdır. İlki 1990, ikincisi 2002, üçüncüsü 2008 yılında düzenlenen bu karar toplantılarında asemptomatik olgularda cerrahi karar için kriterler belirlenmiştir (Tablo 4). Asemptomatik olgulardan; (1) serum kalsiyum düzeyi normal üst limitten $> 1\text{mg/dl}$ olanlar, (2) göze çarpan düzeyde ($>400\text{ mg/gün}$) hiperkalsiüri 2008 yılında belirleyici özellik olmaktan çıkarılmış, (3) kreatinin klirensinin yaş ve cinse uyarlı referans aralığında 60 ml/dk 'dan düşük düzeye gelmesi, (4) kemik yoğunluğunda azalma saptanan (T değerinin herhangi bir alanda -2.5 'den az olması), (5) 50 yaşından genç olgular ve (6) medikal gözlemin zor veya imkansız olduğu olgulara cerrahi önerilir(16,19,18).

Tablo 4. Asemptomatik hastalarda cerrahi endikasyonları

ÖLÇÜM	1990 rehperi	2002 rehperi	2008 rehperi
Serum Kalsiyumu (normal üstü)	1.0 – 1.6 mg/dl	1.0 mg/dl	1.0 mg/dl
24 saatlik idrarda kalsiyum	>400 mg	>400 mg	Belirleyici değil
Kreatinin klirensi	%30 azalma	%30 azalma	60ml/dk'nın altına düşmesi
Kemik mineral yoğunluğu	Z değeri < -2.0 (ön kol)	T değeri <-2.5 (herhangi alan)	T değeri <-2.5 (herhangi alan)
Yaş (yıl)	<50	<50	<50

Bazıları halen 24 saatlik idrar kalsiyumunun > 400mg/gün cerrahi endikasyon olarak kabul etmektedir.

**** Lomber vertebra, pelvis,femur boynu, radius 1/3 lük kısmı**

Primer hiperparatiroidinin tedavisi cerrahidir. Kan kalsiyum seviyesini kontrol altına almak için fosfat, bifosfonat, östrojen veya kalsimimetikler kullanılabilir. Paratiroid cerrahisinde uyulması gerekli kesin kurallar cerrahi başarıyı artırır. Paratiroid anatomisinin ve embriyolojisinin iyi bilinerek tüm bezlerin aranıp bulunması, kanama olmamasına özen göstermek uyulması gereken kurallar arasındadır. Primer hiperparatiroidide ilk girişimde günümüzde kabul gören algoritma; tek bez patolojisi saptandığında, adenomla beraber normal paratiroid bezinden biopsi almak, biopsi sonucu normal geldiğinde ameliyatı sonlandırmak, patoloji sonucu hiperplazi olarak gelirse 3.5 paratiroidektomi yapmaktır. Asimetrik hiperplazi saptandığında 3.5 paratiroidektomi uygulanmalıdır(9,20,103-105).

Eksplorasyonda dört bez normal bulunuyorsa 5. bezin mutlaka aranması gereklidir. İnfirior tiroid arter ligasyonu hiperkalseminin geçici bir süre kontrole alınmasını sağlar ve lokalizasyon tekniklerinin yapılması için zaman kazandırır. Bundan sonraki son aşama sternotomidir. 3 bez bulunup dördüncüsü bulunamıyorsa ve bulunamayan bez alt paratiroidler

biriye timüs çıkarılır, üst bezlerden biriye özeagus etrafında aranır, bulunamazsa intratiroidal lokalizasyon şüphesi ile tiroidektomi yapılır(9,20,103-105) (Şekil 26)

4 BEZ NORMAL

→ 5.BEZ ARANIR

3 BEZ VAR, 1 BEZ EKSİK İSE

**→ ALT LOKALİZASYONDA YOKSA
TİMEKTOMİ**

**→ ÜST LOKALİZASYONDA YOKSA
ÖZEFAGUS BOYUNCA ARANIR,**

→BULUNAMAZSA TİROİDEKTOMİ

Şekil 26. Paratiroid eksplorasyonu

PARATIROID CERRAHİSİNDE GENEL PRENSİPLER

- 1- Kansız diseksiyon
- 2- Preoperatif lokalizasyon tetkiklerine tamamen güvenilmemeli
- 3- Derin yerleşimli alt paratiroidlerde inferior larengeal sinir yaralanmasına dikkat edilmesi
- 4- Ayna simetrisi ile çalışılmalı
- 5- Multiglanduler hastalık akılda tutulmalı
- 6- Normal görünümlü paratiroidin yanında adenom olabileceği için disseksiyona devam edilmeli
- 7- Palpasyonun PTH tayinini yüksek gösterebileceği unutulmamalı
- 8- Tüm paratiroidler görülmeden paratiroid biopsisi alınmamalı
- 9- Parathormon tayini frozen kadar duyarlı sonuç vermektedir.

Primer hiperparatiroidi etyolojisinde % 85-90 soliter adenom olmasına karşın bilateral eksplorasyon standart bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Bilateral eksplorasyonun başarısı %95 – 98 olarak bildirilmektedir. Primer hiperparatiroidide patolojinin %90'ının soliter adenom olması minimal invaziv cerrahi girişimlerin gündeme gelmesini sağlamıştır. Bu girişimlerin uygulanması sırasında bilateral eksplorasyondaki cerrahi başarının sağlanabilmesi için hastaların preoperatif görüntüleme teknikleri ile lokalizasyonlarının belirlenmesi, intraoperatif gamma probe ve/veya hızlı PTH tayini yapılması önerilmektedir. Primer hiperparatiroidili hastaların yaklaşık % 65'i minimal invaziv paratiroidektomiye uygundur(103-105).

BİLATERAL EKSPLOKASYONUN TERCİH NEDENLERİ

- 1- Ailevi hiperparatiroidi, MEN
- 2- Yetersiz lokalizasyon tespiti
- 3- Genel anestezi gerektiren kombine cerrahi
- 4- Tiroid girişim yapılacak hastalar
- 5- Daha önce geçirilmiş boyun cerrahisi
- 6- Hasta tercihi
- 7- Hiperplazi şüphesi
- 8- Unilateral eksplorasyonda iki bezin büyük bulunması
- 9- Unilateral eksplorasyonda iki bezin normal bulunması

BİLATERAL EKSPLOKASYON

AVANTAJLAR

- 1- Multiglanduler hastalığın saptanması
- 2- Preoperatif görüntüleme tekniklerine gereksinim olmaması
- 3- Başarı %95 – 98

DEZAVANTAJLAR

- 1- Ameliyat süresi uzun
- 2- İnsizyon daha büyük

UNİLATERAL EKSPLOASYON

AVANTAJLAR

- 1- Ameliyat süresi kısa
- 2- İyi kozmetik sonuç
- 3- Lokal anestezi ile uygulanabilmesi

DEZAVANTAJLAR

- 1- Multiglanduler hastalığın belirlenmesi zor
- 2- Preoperatif görüntüleme tetkiki gerekli
- 3- Nüks ve persistan HPT oranı daha yüksek

YETERSİZ PARATİROİDEKTOMİ NEDENLERİ

- 1- Multiple anormal bez
- 2- Ektopik yerleşim
- 3- Dörtten fazla bez
- 4- Deneyimsiz cerrah
- 5- Frozenda yanlış tanı

IV. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 1990-Ocak 2011 tarihleri arasında, İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı A servisinde, primer hiperparatiroidizm için cerrahin girişim uygulanan 257 hastanın dosyaları, retrospektif olarak değerlendirildi. 2000 yılı öncesi genel olarak tercih edilen cerrahi yöntem 4 bez eksplorasyonu + patolojik bezin çıkarılması ve hiperplazi ekarte etmek açısından normal görünümlü bezden biyopsi iken 2000 yılı sonrası lokalizasyon yöntemlerinin gelişmesi nedeniyle odaklanmış cerrahi girişim oranları artmıştır. Bu çalışmada lokalizasyon için kullanılan preoperatif görüntüleme yöntemleri, uygulanan cerrahi yöntemler ve sonuçlar karşılaştırıldı. Preoperatif US, MIBI, US + MIBI görüntüleme yöntemlerinin duyarlılığı, tanısal doğruluğu ve preoperatif lokalizasyon çalışmalarının odaklanmış cerrahi yaklaşım kararındaki etkisi değerlendirildi. Gerçek pozitiflik, görüntüleme adenom saptanıp cerrahi sonrası adenom varlığı doğrulanmış hastalar olarak değerlendirildi. Yanlış pozitiflik görüntüleme adenom saptanıp cerrahi sonrası patoloji ile adenom olduğu doğrulanmayan hastalar olarak değerlendirildi. Gerçek negatiflik tanımı hem görüntüleme hem de cerrahi sonrası adenom saptanmayan hastalar için kullanıldı. Yanlış negatiflik, görüntüleme adenom saptanmayıp cerrahi sonrası patolojide paratiroid adenom saptanan hastaları tanımladı. Duyarlılık, gerçek paratiroid adenomlu hastalar içinden, hastaları ayırma yeteneği olarak değerlendirildi ve gerçek pozitif olan hastaların, gerçek pozitif hastalar ile yanlış negatif hastaların toplamına bölünmesi ile elde edildi. Özgüllük, gerçek sağlamlar içinden sağlamları ayırma yeteneğini olarak kabul edildi ve gerçek negatiflerin, gerçek negatif ve yalancı pozitiflerin bölünmesi ile sağlandı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, Microsoft Exel 2010 ve istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri ortalama \pm standart sapma olarak belirtildi ve istatistiksel incelemede Student T testi ve Ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında değerlendirilirken, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde kabul edildi.

V. BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 50 ± 14 yılıdır. E/K oranı 54/203 idi. 257 hastanın 248'ine (%96.5) primer ve kalan 9 (%3.5) hastaya sekonder cerrahi girişim uygulandı. 80 (%31) hastada ek patoloji olarak tiroid nodülleri saptandı. 183 (%71.2) hastanın preoperatif değerlendirilmesinde US + MIBI, 35 (%14.2) hastada sadece US ve 28 (%11.4) hastada sadece MIBI kullanıldı. 142 (%55) hastada bilateral eksplorasyon ve kalan 115 (%45) hastada odaksal cerrahi uygulandı. Patolojik inceleme sonuçlarında 257 hastanın 218 (%85)'inde tek paratiroid adenomu, 39 (%15) hastada ise hiperplazi saptandı. 13 (%5) hastada mediastinal ektopik paratiroid bezi saptandı.

LOKALİZASYON ÇALIŞMALARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Ultrasonografi: 218 (%84.8) hasta preoperatif olarak US ile değerlendirildi. Bu 218 hastanın 166 (%76.2)'sında US adenom lokalizasyonunu doğru olarak (gerçek pozitif) tespit etmekle birlikte 43 (%19.7) hastada adenom yerini lokalize edemedi. 9 (%4.1) hastada ise US'nin gösterdiği lokalizasyon ile adenomun cerrahi sırasında bulunduğu lokalizasyon uyumsuz olarak saptandı (yanlış pozitif). Bu hasta popülasyonunda US'nin duyarlılığı ve tanısallığı doğruluğu sırasıyla %79 ve %80 olarak saptandı. Eşlik eden tiroid nodülü olan 80 hastanın 67 (%83.8)'si US ile değerlendirildi. Bu 67 hastada US hastaların 43(%64.2)'ünde adenom yerini lokalize edebilirken (gerçek pozitif) 21(%31.3) hastada adenomu gösteremedi. 3 hastada ise US'nin gösterdiği lokalizasyon ile adenomun cerrahi sırasında bulunduğu lokalizasyon uyumsuz olarak saptandı (yanlış pozitif). US'nin duyarlılığı ve diagnostik doğruluğunun eşlik eden tiroid nodülü olan hastalarda anlamlı olarak azaldığı saptandı (Sırasıyla %67 ve %68) ($p=0.005$). Tek adenomu olan hastalarda (218 ,%85) US'nin duyarlılığı ve tanısallığı paratiroid hiperplazisi olan hastalardan yüksek bulundu. (Sırasıyla %82 ve %83 vs %47 ve %47) ($p=0.0001$) (Tablo 5).

Tablo 5: US'nin duyarlılığı ve tanısal doğruluğu

	DUYARLILIK	TANISAL DOĞRULUK
US (n=67)	%79	%80
Tiroid nodülü olan hastalar (n=67)	%67	%68
Tiroid nodülü olmayan hastalar (n=151)	%85	%85
Tek adenom (n=201)	%82	%83
Hiperplazi (n=17)	%47	%47

SESTAMİBİ SİNTİGRAFİSİ: 212 (%85.4) hasta ameliyat öncesi dönemde MIBI sintigrafisi ile değerlendirildi. Bu hastaların 166 (%78.3)'sında MIBI adenom lokalizasyonunu doğru olarak (gerçek pozitif) tespit etmekle birlikte 46 (%21.7) hastada ise MIBI adenom yerini lokalize edemedi. Bu grupta MIBI'nin duyarlılığı ve diagnostik doğruluğu sırasıyla %78 ve %78 olarak saptandı (Tablo 6). Eşlik eden tiroid nodülü olan 80 hastanın 68 (%85)'i MIBI ile değerlendirildi. Eşlik eden tiroid nodülü olan hastaların 48 (%70.6)'inde MIBI adenom lokalizasyonunu doğru olarak (Gerçek Pozitif) gösterirken 20 (%29.4) hastada ise adenomu lokalize edemedi. Eşlik eden tiroid nodülü olan hastalarda tiroid nodülü olmayan hastalara göre duyarlılık oranları daha düşük olmasına rağmen; bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (%71) (p=0.06) (Tablo 6).

Tc 99m sestamibi sintigrafisi tüm ektopik mediastinal adenomları (13 hasta, %100) gösterirken, US hastaların sadece %18'inde (11 hastanın 2'sinde) ektopik lokalizasyonu belirleyebildi (p=0.0001).

Tablo 6: MIBI sintigrafisinin duyarlılığı ve tanısal doğruluğu

	DUYARLILIK	TANISAL DOĞRULUK
MIBI (n=212)	%78	%78
Tiroid nodülü olan hastalar (n=68)	%71	%71
Tiroid nodülü olmayan hastalar (n=144)	%82	%82
Tek adenom (n=192)	%84	%84
Hiperplazi	%25	%25

US + SESTAMIBI SİNTİGRAFİSİ: Ameliyat öncesi dönemde toplam 183 (%71.2) hasta US + MIBI sintigrafisi ile değerlendirildi. US+MIBI yapılan hastaların 120 (%65.6) 'sinde her iki yöntemde aynı lokalizasyonu gösterdi. Bu 120 hastanın 104 (%86.7)'ünde cerrahi girişimle adenom aynı lokalizasyonda tespit edildi. Her iki görüntüleme yönteminin de aynı lokalizasyonu gösterdiği durumunda; hem duyarlılık hem de tanısal doğruluk oranları %87 olarak saptandı. Bu 120 hastanın 111(%92.5)'inde görüntüleme yöntemleri adenom düşündürükten 9 (%7.5)'unda ise hiperplazi yönünde yorum yapılmıştı. Bu tek adenom olan 111 hasta ele alındığında bu hastaların 104'(86.7) ünde patolojik bez aynı lokaziasyonda bulundu ve çıkarıldı (gerçek Pozitif). Tek adenom olan hastalar değerlendirilip, hiperplazisi olan 9 (%7.5) hasta dışlandığında duyarlılık ve tanısal doğruluk %94 olarak saptandı. Eşlik eden tiroid nodülü olan 80 hastanın 31(%38.75)'i hem US hemde MIBI ile değerlendirildi. Bu 31 hastanın 26 (%83.9)'sında US+MIBI adenom yerini doğru olarak tespit ederken 5(%19.1) hastada ise adenomu doğru olarak lokalize edilemedi. Eşlik eden tiroid nodülü olan hastalarda US + MIBI'nin duyarlılık ve tanısal doğruluğu (%84 ve %84); sadece US (%67 ve %68) ve sadece MIBI (%71 ve %71) ile değerlendirilen hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.02).

Tablo 7: US+MIBI uygulanan hastalarda duyarlılık ve tanısal doğruluk oranları

	DUYARLILIK	TANISAL DOĞRULUK
US + MIBI (n=183)	%87	%87
Tiroid nodülü olan hastalar(n=31)	%84	%84
Tiroid nodülü olmayan hastalar (n= 152)	%94	%94
Tek adenom (n= 111)	%94	%94

US+MIBI'nin aynı lokalizasyonu işaret ettiği 120 hastanın 57(%47.5)'sine odaklanmış girişim uygulanırken, US+MIBI'nin farklı lokalizasyonu işaret ettiği 63 hastanın sadece 19 (%30.2)'una odaklanmış girişim uygulandı. US ve MIBI ile değerlendirilen hastalarda odaklanmış cerrahi oranı; tek başına US ya da tek başına MIBI ile değerlendirilen hastalara göre belirgin olarak daha yüksekti (p=0.02). Yıllara göre odaklanmış cerrahi oranları karşılaştırıldığında ise 2000 yılı sonrası odaklanmış cerrahi girişim uygulanan hasta sayısının anlamlı şekilde yükseldiği görüldü (Tablo 8).

Tablo 8: Yıllara göre fokal girişim oranları

	1990- 2000	2001- 2011	p=
Bilateral eksplorasyon	69 (%73.4)	75 (%46)	
odaklanmış cerrahi	25 (%26.6)	88 (%54)	p=0.0001
Total	94	163	

Primer hiperparatiroidi tanısıyla girişim uygulanan 248 hastanın 133 (%53.6)'üne 4 bez eksplorasyonu, 115 (%46.4) hastaya ise odaklanmış cerrahi uygulandı. Dört bez eksplorasyonu yapılan 133 hastanın 2 (%1.5)'sinde ve odaklanmış cerrahi uygulanan 115 hastanın da yine 2 (%1.7)'sinde nüks yada persistan hiperparatiroidi nedeniyle ikincil girişim uygulandı. Her iki grupta nüks açısından anlamlı fark saptanmamakla (p=0.853) birlikte başarı oranları dört bez eksplorasyonu yapılan grupta %98.5 iken odaklanmış cerrahi uygulanan hastalarda %98.2 olarak saptandı ve girişim başarısı açısından 2 grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

VI. TARTIŞMA

Primer hiperparatiroidi sık görülen bir hastalıktır. Toplum bazlı çalışmalarda 1000'de 1-4 oranında görülmektedir ve kadınlarda ki prevalansı erkeklere oran 2 kat daha fazladır (111). Kadınlarda PHPT 50-60 yaşları arasında pik yapar. Yaklaşık olarak hastaların %75'i asemptomatiktir ve genellikle rutin tetkikler sırasında saptanmaktadır(111). PHPT'in tanısı biyokimyasal olarak konulmaktadır. Hastalığın tanı aşamasında görüntüleme yöntemlerinin yeri yoktur. Hastaların %87'sinde hastalığın sebebi tek adenomdur. Yaklaşık %9 hastada multiglandüler hiperplazi, %3 hastada iki ve daha fazla adenom ve %1 hastada ise sebep paratiroid kanseridir. Vakaların çoğu sporadik olmakla birlikte PHPT multiple endokrin neoplazilere (MEN-1, MEN-2A) eşlik edebilmektedir (110).

Minimal invaziv girişimlerin yaygın olarak kullanılmaya başlamasından önce ilk girişim yapılacak olan hastalarda altın standart cerrahi girişim iki taraflı boyun eksplorasyonu ile 4 bezin identifikasyonu ve potansiyel ektopik yerleşim alanlarının araştırılmasıydı. Klasik iki taraflı boyun eksplorasyonunda tek ve çift adenom olan olgularda hastalıklı bezler çıkarılır ve hiperplazi saptanan hastalarda ise 3,5 paratiroidektomi uygulanır. Bu girişim tecrübeli endokrin cerrahlar tarafından yapıldığında hastaların %95'inden fazlasında kür %4'den az oranda bir komplikasyon oranıyla yapılabilmektedir (). Klasik 4 bez eksplorasyonunu savunan araştırmacılar PHPT için ilk kez girişim uygulanacak hastalarda ameliyat öncesi paratiroid görüntülemesine gerek olmadığı ve ameliyat öncesi yapılacak paratiroid görüntülemesinin nadiren operatif yaklaşımı değiştirebildiğini savunmaktadır. Bununla birlikte bu hastalarda yapılacak tiroid US yaklaşık %40 oranında hastada eşlik eden tiroid nodüllerini saptayabilmektedir (112-114). Son 10-15 yıllık dönemde ise minimal invaziv cerrahi girişimlerin gelişmesi ameliyat öncesi lokalizasyon çalışmalarını gerekli hale getirmiştir. 1998 yılında paratiroidektomi yapan cerrahların %74'ü standart olarak bilateral eksplorasyon yaparken 2008 yılında bu oran %10'a inmiştir (106,115). Seçilmiş hastalarda odaklanmış cerrahi tekniklerin klasik 4 bez ekplorasyona göre çok sayıda avantajı rapor edilmiştir. Bu avantajlar daha kısa ameliyat süresi, daha kısa insizyon ve daha iyi kozmetik sonuç, daha hızlı iyileşme, daha kısa hastanede kalış süresidir (107,108,116,117). Ayrıca bu sınırlı girişimler ileride ikincil cerrahi gerekecek hastalarda da morbiditeyi düşürmektedir. İntraoperatif PTH çalışma olanağı olan merkezlerde ameliyat öncesi dönemde ölçülen PTH seviyelerinin eksizyon sonrası 5. Ve 10. dakikada %50 veya daha fazla oranda düşmesi de işlemin başarılı olduğunu gösterir ve minimal invaziv girişimlerin başarısını artırır. Bu düşmenin elde edilemediği olgularda ise diğer bezlerin eksplere edilmesi gerekmektedir. Ameliyat öncesi

görüntüleme yöntemleri genel olarak cerraha eksplorasyona nereden başlanması gerektiğini gösterirken, intraoperatif PTH ise girişimin ne zaman bitirilmesi gerektiğini göstermektedir. Her ne kadar ameliyat öncesi lokalize edilen paratiroid adenomlarında odaklanmış cerrahi uygulanabilir olsa da multiglandüler hiperplazi, multiple endokrin neoplazi, paratiroid kanseri veya paratiroid adenomunun ameliyat öncesi lokalize edilemediği hastalarda 4 bez eksplorasyonu halen standart cerrahi girişim olarak kabul görmektedir. İlk girişimin başarısız olduğu olgularda ise genel görüş görüntüleme yöntemlerinde patolojik bez yada bezler görünür hale gelmeden ikinci girişimin yapılmamasıdır (121).

Paratiroid anatomisindeki varyasyonlar ve görüntüleme yöntemlerinin multiglandüler hastalığı belirlemedeki başarısızlığı ünlü bir radyolog olan John L. Doppmann'ın görüşünün genel kabul görmesine neden olmuştur. Doppmann; hiperparatiroidi bir hastanın ihtiyaç duyduğu tek lokalizasyonun deneyimli bir cerrah olduğunu vurgulamıştır (122). Bununla birlikte minimal invaziv cerrahi anlamında ameliyat öncesi lokalizasyon hem cerrahi planlamaya, hemde intraoperatif diseksiyona yardımcı olması nedeniyle gereklidir. Anormal ektoptik glandların veya double adenomların saptanması küratif cerrahi açısından çok önemlidir. Paratiroid patolojilerini görüntüleme en sık kullanılan yöntemler US ve sestamibi sintigrafisidir. Özellikle anormal yerleşimli bezlerde BT ve MRG'de lokalizasyon açısından önemli görüntüleme yöntemleridir. Ultrasonografi her ne kadar kullanıcı bağımlı bir görüntüleme yöntemi olsa da ana anatomik görüntüleme yöntemidir. US ile kranyo-kaudal düzlemde hyoid kemikten klavikülalara kadar ve lateralde karotis arterlere kadar longitudinal ve transvers görüntüler elde edilebilir. US en önemli dezavantajlarından bir tanesi üst mediasteninin sınırlı olarak görüntülenebilmesidir. Son zamanlarda yayınlanan büyük serilerde soliter paratiroid adenomlarını göstermede tek başına US'nin duyarlılığı %72-89 seviyeleri arasında değişmektedir (130,137-139). Preoperatif lokalizasyonda US kullanan 54 çalışmayı içeren bir meta-analizde adenomları saptamada US'nin duyarlılığı %79 bulunmuştur (109). Aynı meta-analizde multiglandüler hastalığı göstermede US'nin duyarlılığı double adenomlarda %35, hiperplazide ise %16 gibi düşük oranlarda bulunmuştur (109). Bu sonuçlar US duyarlılığının paratiroid adenomlarını lokalize etmede düşük olduğunu göstermesine rağmen US'nin eşlik eden tiroid nodüllerini değerlendirmede önemli bir rolü mevcuttur. Hiperparatiroidizm'de eş zamanlı tiroid hastalığı büyük serilerde %29-51 arasında bulunmuştur (112-114). Aynı serilerde tiroid malignitesi oranları %2-%6 arasında değişmiştir. Bizim çalışmamızda ise tek başına adenomları göstermede US'nin duyarlılık ve tanısal doğruluğu sırasıyla %79 ve %80 olarak saptanmıştır. Eş zamanlı olarak tiroid nodülleri olan

hastalarda ise US'nin duyarlılık ve tanısal doğruluğu anlamlı olarak azalmıştır (sırasıyla %67 ve %68). Tek adenomu olan hastalarla paratiroid hiperplazisi olan hastalar karşılaştırıldığında ise tek adenomları saptamada US'nin duyarlılık ve tanısal doğruluğu anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Literatürle uyumlu olarak paratiroid hiperplazisinde duyarlılık ve tanısal doğruluk %47 seviyesine düşmektedir.

Paratiroid patolojilerini göstermede sık kullanılan tetkiklerden bir diğeri de Tc-99m sestamibi sintigrafisidir. Sestamibi sintigrafisinde tüm boyun ve toraks incelenerek mevcutsa ektoptik bez değerlendirmesinde yapılabilir. Tc-99m sestamibi sintigrafisinde yalancı pozitif sonucun sebepleri eşlik eden tiroid adenomları, multinodüler guatr, lenf nodları ve bazende ektoptik tiroid dokusudur. Tiroid dokusunda geç fazda da tutulum olan olgularda anormal paratiroid dokusu ayırt edilemez ve nadiren de olsa paratiroid bezi tiroid dokusu içinde yerleşim gösterebilir(151,152). Bu olgularda boyun US bu lezyonların ayırımında yardımcı olabilir. Yalancı pozitifliğin en sık sebebi; radyoaktif maddeyi selektif olarak tutan foliküler adenom ve karsinomlar, kolloid nodüller ve Hurthle hücreli lezyonlardır(153). Olgu sunumu şeklindeki çeşitli yazılarda ek olarak çeşitli tümör metastazları, remnant timus dokusu, kahverengi yağ ve reaktif lenf bezlerinin de yanlış pozitif sonuca neden olabileceği bildirilmiştir(154-158). Tc-99m sestamibi sintigrafisinde yalancı negatif sonuç anormal paratiroid dokusundan maddenin erken yıkanması sonucu olabilir. Bu olgularda lezyonun saptanması komşuluğundaki tiroid dokusuna oranla anormal paratiroid bezin radyoaktif maddeyi daha erken tutması esasına göre yapılabilir. Yalancı negatif sonuçlar en sık olarak paratiroid hiperplazisinde ve double adenomlu olgularda elde edilmektedir(118,139,161). Çeşitli serilerde PHPT'li olgularda sestamibi sintigrafisi ile soliter adenomların saptanma duyarlılığı %68 ile %95 arasında değişmektedir. Bu bulgular tanı için tek başına US kullanılan çalışmalardakilere benzer sonuçlardır. Ruda ve arkadaşlarının yaptığı ve 96 çalışmayı içeren bir meta-analizde soliter adenomları saptamada sestamibi sintigrafisinin duyarlılığı %88 olarak saptanmıştır(109). Diğer yandan multiglandüler hastalıkta duyarlılık oranları hiperplazi için %44'e double adenomlar içinse %30'a düşmektedir(109). Bizim çalışmamızda da sonuçlar benzerlik arz etmektedir. Ameliyat öncesi sestamibi sintigrafisi ile değerlendirilen hastalar ele alındığında tek başına sestamibi sintigrafisinin duyarlılık ve tanısal doğruluğu %78 olarak saptanmıştır. Eşlik eden tiroid nodülleri olan hastalarda duyarlılık %71'ken tiroid nodülü olmayan hastalarda %82'ye çıkmaktadır. Tek adenomlar da duyarlılık ve tanısal doğruluk %84 olarak hesaplanırken bu oran paratiroid hiperplazisinde %25 seviyesine düşmektedir.

Ultrasonografi ve sestamibi sintigrafisi PHPT'li hastalarda kombine edilerek kullanıldığında ise soliter adenomların varlığı ve yerini bu tetkiklerin tek başına kullanıldığı olgulara oranla çok daha doğru olarak göstermektedir(109,120,137,165). Sestamibi sintigrafisinde boyunda şüpheli olarak değerlendirilen lezyonlar daha sonra US ile anatomik olarak lokalize edilebilir ve sintigrafide yanıltıcı olan tiroid nodülleri US ile net olarak değerlendirilebilir. Büyük serilerin çoğunda sintigrafi ve US kombinasyonunun duyarlılığı %74 ile %95 arasında saptanmıştır. Bu çalışmalarda tek başına US'nin duyarlılığı %74-80 ve sintigrafinin tek başına duyarlılığı %68-87 aralığında saptanmıştır (120,137,165). US+Sestamibi kombinasyonu kullanılarak yapılan odaklanmış paratiroid rezeksiyonlarında kür oranları %95'in üzerindedir ve standart 4 bez eksplorasyonu yapılan geleneksel yöntemle benzer yüksek kür oranları elde edilebilmektedir. Yakın zamanda yapılan bir anket ameliyat öncesi değerlendirmede cerrahların %2'sinin tek başına US kullandığı, % 26'sının sadece sestamibi sintigrafisi kullandığı ve %62'sinin ise ameliyat öncesi değerlendirmede US+sestamibi kombinasyonunu kullandığını göstermektedir. US+sestamibi kombinasyonu ile multiglandüler hastalığı saptama oranları bu yöntemlerin tek başlarına kullanımlarına göre artmış olsa da, yapılan bir çalışmada sadece %30 olguda doğru olarak multiglandüler hastalığın saptanabildiği gösterilmiştir(166). Benzer şekilde başka bir çalışmada bu iki tekniğin kombine kullanımında double adenomların %60 duyarlılıkla saptanabildiği gösterilmiştir(161). Bizim çalışmamızda 183 hasta ameliyat öncesi dönemde hem US hemde sestamibi sintigrafisi ile değerlendirilmiştir. Tüm hasta grubu ele alındığında US+sestamibi'nin duyarlılık ve tanısal doğruluğu %87 olarak bulunmuştur. Eşlik eden tiroid nodülü olan olgularda bu oran %84'e düşerken tiroid nodülü olmayan hastalarda ve tek adenomlarda kombine yöntemin duyarlılığı ve tanısal doğruluğu %94 olarak bulunmuştur. US ve sestamibi'nin aynı lokalizasyonu gösterdiği 120 hastanın 57(%47.5)'sine ve farklı lokalizasyonu işaret ettiği 63 hastanın ise 19(%30.1)'una fokal girişim uygulanabilmiştir. Kombine yöntem istatistiksel olarak anlamlı şekilde fokal girişim şansını artırmaktadır.

Literatürde halen PHPT tedavisinde 4 bez eksplorasyonu ve odaklanmış cerrahi tartışma konusu olmasına rağmen çok sayıda çalışmada ameliyat öncesi lokalizasyon yöntemlerinin artmış doğruluk oranları nedeniyle bu iki yöntemde başarı oranları birbirine benzer olarak verilmiştir. Schneider ve arkadaşlarının 1000 vakayı içeren ve standart 4 bez eksplorasyonu ile minimal invaziv girişimleri karşılaştıran çalışmasında başarısızlık oranları 4 bez eksplorasyonu yapılan grupta %1.9 iken bu oran minimal invaziv girişim uygulanan grupta %2.7 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise her iki grupta da 2 hastada girişim

başarısızlıkla sonuçlanmış ve başarısızlık oranları 4 bez eksplorasyonu yapılan grupta %1.5, odaklanmış cerrahi yapılan grupta ise %1.7 olarak saptanmış ve her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (186).



VII. SONUÇ

PHPT'nin tedavisi cerrahi olarak patolojik bezin çıkarılmasıdır. 1990'lı yılların ikinci yarısına kadar PHPT'de iki taraflı boyun eksplorasyonu ile 4 bezin bulunması, patolojik bezin çıkarılması ve normal görünümlü bezlerin birinden biyopsi yapılması standart cerrahi girişim olarak kabul edilirken, son yıllarda cerrahlar arasında giderek artan oranlarda minimal invaziv cerrahi girişimlerin popüler hale gelmesi nedeniyle uygulanacak cerrahi girişim konusunda da tartışmalar gündeme gelmiştir. Standart girişimi savunan araştırmacıların temel dayanak noktası PHPT'li hastaların sadece %87'sinde patolojinin tek bezde olduğu ve kalan %13'lük hasta grubunda ise hiperplazi, çift ve üçlü adenomların minimal invaziv girişimlerin başarısını azaltacağı düşüncesi ile birlikte standart girişimi deneyimli cerrahların yaptığı durumlarda görüntüleme yöntemlerine gerek olmadan elde edilen başarının %95'in üzerinde olmasıdır.

Minimal invaziv cerrahi girişimi savunan araştırmacılar ise görüntüleme yöntemlerinin hastalıklı bezi saptamada ki duyarlılık ve tanısal doğruluğun oldukça yüksek olduğunu savunmaktadır. Ayrıca minimal invaziv cerrahi girişimle insizyonun daha kısa, kozmetik sonuçların daha iyi, hastanede kalış sürelerinin daha kısa olması, diğer bezler ellenmediği için ameliyat sonrası hipokalsemi oranlarının azaldığı da yapılan bir çok çalışmada vurgulanmıştır. Minimal invaziv girişim uygulanması planlanan hastalarda en önemli nokta ise ameliyat öncesi dönemde patolojik bezin lokalizasyonunu ortaya koyacak görüntüleme yöntemlerinin seçimidir. Bu amaçla görüntüleme yöntemlerinin başarısını karşılaştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu amaçla US, MIBI sintigrafisi, MIBI + SPECT BT, MR ve BT kullanılabilir. Bu görüntüleme yöntemleri içinde en yaygın olarak elde edilebilenler US ve MIBI sintigrafisidir. Lokalizasyon amacıyla US ve MIBI'nin birlikte kullanılması durumunda adenomun saptanma duyarlılığı ve doğruluk oranı bu yöntemlerin tek başına kullanılmasına göre daha yüksektir. Primer hiperparatiroidinin nedeni hastaların yaklaşık %85'inde tek adenom olup, bu hastalarda US ve MIBI aynı lokalizasyonu gösterdiği takdirde hastaların %95'inde odaklanmış cerrahi başarı ile uygulanabilir. Bu hastalarda odaklanmış cerrahi sonrası nüks oranı %2'nin altında olup bilateral eksplorasyon uygulanan hastalardaki nüks oranı ile benzerdir. Odaklanmış cerrahi sonuçlarının tedavi açısından başarılı olmasının esas prensibi ameliyat öncesi hasta seçiminin doğru olmasına dayanır. Görüntüleme yöntemlerinin uyumlu olarak aynı lokalizasyonu gösterdiği hastalarda odaklanmış cerrahi sonuçları başarılıdır. Ancak görüntüleme yöntemleri sonucunda birbiri ile uyumsuz farklı lokalizasyonlar görüldüğü zaman veya belirgin bir lokalizasyon saptanmadığı zaman bilateral eksplorasyon ile tüm paratiroid bezler görülecek şekilde bir cerrahi yaklaşım uygulanmalıdır.

VIII. KAYNAKLAR

1. Bilezikian JP, Potts JT, Fuleiham Gel – H, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, Rastad J, Siverberg SJ, Udelsman SJ, Wells SA. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 : 5353 – 5361.
2. Bilezikian JP, Siverberg SJ. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2000; 1: 237 – 245
3. Sywak MS, Robinson BG, Clifton – Bligh P, Reeve TS, Barraclough BH, Fick GH, Deibridge LW. Increase in presentations and procedure rates for hyperparathyroidism in Northern Sydney and New South Wales. *Med J Aust* 2002; 177: 246 – 249
4. Heath H 3rd, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism: Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *N Engl J Med* 1980; 302: 189 – 193
5. Melton LJ. The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America. *J Bone Miner Res*. 2002; 17: 12 – 17
6. Adami S, Marcocci C, Gatti D. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res*. 2002; 17:18 – 23
7. Kinder BK, Stewart AF. Hypercalcemia. *Curr Probl Surg*. 2002; 39: 349 – 448
8. Bilezikian JP, Siverberg SJ. Physiology of the parathyroid glands and pathophysiology of primary hyperparathyroidism. *Endocrine Surgery*, Ed Schwartz AE, Marcel Dekker Inc, New York, 2004, s213
9. Schwartz AE. Surgical management of hyperparathyroidism. *Endocrine Surgery*, Ed Schwartz AE, Marcel Dekker Inc, New York 2004, s243
10. Shen WT, Duh Q – Y. Primary hyperparathyroidism. *Endocrine Tumors* (Ed) Clark OH, BC Decker Inc, London, 2003, s 83.
11. Siverberg SJ, Bilezikian J. Primer hyperparathyroidism : Physiology and surgical indications. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. (Ed) Randolph GW, Saunders, New York, 2003, s 489
12. Lal G, Clark OH. Primer hyperparathyroidism: controversies in surgical management. *Trend Endocrinol Metab*. 2003; 14: 417 – 422

13. Clark OH. Changing surgical approaches to patients with primary hyperparathyroidism. *Curr Surg* 2000; 57: 543 – 547
14. Özarmağan S. Paratiroid Hastalıkları. Genel Cerrahi Cilt – 1 (Ed) Kalaycı G, Nobel Kitabevleri, İstanbul, 2002, s467
15. Tezelman S. Sekonder ve Tersiyer Hiperparatiroidizm. Genel Cerrahi Cilt – 1 (Ed) Kalaycı G, Nobel Kitabevleri, İstanbul, 2002, s475
16. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC. A systematic review of the diagnosis and treatment of primer hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 359 – 372
17. Udelsman R. Six hundred fifty – six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2002; 235: 665 – 670
18. Auguste LJ, Attie JN, Schnaap D. Initial failure of surgical exploration in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Surg* 1990; 160: 333 – 336.
19. Walgenbach S, Hommel G, Junginger T. Outcome after surgery for primary hyperparathyroidism: 10 year prospective fallow – up study. *World J Surg* 2000; 24: 564 – 469
20. Perrier ND, Ituarte PH, Morita E, Hamill T, Gielow R, Duh QY, Clark OH. Parathyroid Surgery : seperating promise from reality. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 : 1024 – 1029
21. Allendorf J, Kim L, Chabot J. The impact of sestamibi scanning on the outcome of parathyroid surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3015 – 3018
22. Sackett WR, Barracloug B, Reeve TS, Delbridge LW. Worldwide trends in the surgical traetment of primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg* 2002; 137: 1055 – 1059
23. Stark DD, Clark OK, Gooding GAW, Moss AA. High resolution ultrasonography and computed tomography of thyroid lesions in patients with hyperparathyroidism. 1983; 94: 863 – 855
24. Wells SA, Debendetti MK, Doherty GM: Recurent or persistent hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 58 – 62
25. Rodriquez JM, Tezelman S, Siperstein AE, Duh QY, Higgins C, Morita E, Dowd CF, Clark OH. Localization procedures in patients with persistent or recurrent hyperparathyroidism. *Arch Surg.* 1994; 129: 870 – 875.
26. Mitchell BK, Merrel RC, Kinder BK. Localization studies in patients with hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am* 1995; 75: 483 – 498.

27. Gurnell EM, Thomas SK, McFarlane I, Munday I, Balan KK, Berman L, Chatterjee VK, Wishart GC. Focused parathyroid surgery with intraoperative parathyroid hormone measurement as a day – case procedure. *Br J Surg* 2004; 91: 78 – 82
28. Agerwal G, Barraclough BH, Robinson BG, Reeve TS, Delbridge LW. Minimally invasive parathyroidectomy using the focused lateral approach. Results of the first 100 consecutive patients. *ANZ Surg* 2002; 72: 100 – 1004
29. Bergenfelz A, Lindblom P, Tibblin S, Westerdahl J. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg* 2002; 54: 543 – 551
30. Duh QY, Uden P, Clark OH. Unilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism. Analysis of a controversy using a mathematical model. *World J Surg* 1992; 16: 654 – 661.
31. Costello D, Norman J. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy. *Surg Oncol Clin N Am* 1999; 8: 555 – 564.
32. Lowney JK, Weber B, Johnson S. Minimal incision parathyroidectomy: cure, cosmesis, and cost. *World J Surg* 2004 ; 24: 1442 – 1445
33. Norman J, Chheda H, Farrel C. Minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: decreasing operative time and potential complications while improving cosmetic results. *Am Surg* 1998; 64: 391 – 396.
34. Miccoli P, Berti P. Minimally invasive parathyroid surgery. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15: 139 – 142
35. Sackett WR, Barraclough B, Reeve TS, Delbridge LW. Worldwide trends in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg.* 2002; 137: 1055 – 1059
36. Prager G, Czerny C, Ofluoglu S, Kurtaran A, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Impact of localization studies on feasibility of minimally invasive parathyroidectomy in an endemic goiter region. *J Am Coll Surg* 2003; 196: 541 - 546
37. Hacıyanlı M, Lal G, Morita E, Duh QY, Keebaw E, Clark OH: Accuracy of preoperative localization studies and intraoperative parathyroid hormone assay in patients with primary hyperparathyroidism and double adenoma. *J Am coll Surg* 2003; 197: 739 – 742

38. Clark OH. Changing surgical approaches to patients with primary hyperparathyroidism. *Curr Surg* 2000; 57: 543 – 546
39. Arici C, Cheah WK, Ituarte PH, Morita E, Lynch TC, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Can localization studies be used to direct focused parathyroid operations? *Surgery* 2001; 129: 720 – 725.
40. Casara D, Rubello D, Pelizzo MR, Shapiro B. Clinical role of 99m Tc 04/ MIBI scan, ultrasound and intraoperative gamma probe in the performance of unilateral and minimally invasive surgery in primary hyperparathyroidism. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1351 – 1356
41. Miller DL. Preoperative localization and interventional treatment of parathyroid tumors. When and how? *World J Surg* 1991; 15: 706 – 710.
42. Rubello D, Casara D, Giannini S, Piotta A, De Carlo E, Muzzio PC, Pelizzo MR. Importance of radio guided minimally invasive parathyroidectomy using hand held gamma probe and low (99m) Tc – MIBI dose. Technical considerations and long term clinical results. *Q J Nucl Med*. 2003; 47: 129 – 135
43. Carneiro DM, Solorzano CC, Nader MC. Comparison of intraoperative iPTH assay criteria in guiding parathyroidectomy: which criterion is the most accurate? *Surgery* 2003; 134: 973 – 979
44. Miura D, Wada N, Arici C, Morita E, Duh QY, Clark OH. Does intraoperative quick parathyroid hormone assay improve the results of parathyroidectomy? *World J Surg* 2002; 26: 926 – 930
45. Casara D, Rubello D, Pelizzo MR, Shapiro B. Clinical role of 99m Tc 04/MIBI scan, ultrasound and intraoperative gamma probe in the performance of unilateral and minimally invasive surgery in primary hyperparathyroidism. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1351 – 1359
46. Mariani G, Gulec SA, Rubello D, Boni G, Puccini MR, Manca G, Casara D, Sotti G, Erba P, Volterrani D, Giuliano AE. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J Nucl Med*. 2003; 44: 1443 – 1458.
47. Siperstein A, Berber E, Mackey R, Alghoul M, Wagner K, Milas M. Prospective evaluation of sestamibi scan, ultrasonography, and rapid PTH to predict the success of limited exploration for sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2004; 136: 872 – 880
48. Miccoli P. Minimally invasive surgery for thyroid and parathyroid diseases. *Surg Endosc* 2002; 16: 3 – 9

49. Burkey SH, van Heerden JA, Farley GB. Will detected parathyroidectomy utilizing the gamma probe or intraoperative PTH assay replace bilateral cervical exploration as preferred operation for primary HPT. *World J Surg* 2002; 26: 914 – 921
50. Carnerio DM, Solorzano CC, Nader MC, Ramirez M, Irvin GL. Comparison of intraoperative i PTH assay criteria in guiding parathyroidectomy: which criteria is the most accurate? *Surgery* 2003; 134: 973 – 979
51. Kern KA, Shawker TH, Doppman JI, Miller DL, Marx SJ, Spiegel AM, Aurbach GD, Norton JA. The use of high resolution ultrasound to locate parathyroid tumors during reoperations for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1987, 11: 579 – 585
52. Miller DL, Doppman JL, Shawker TH, Kudy AG, Norton JA, Vucich JH, Morrish KA, Marx SJ, Spiegel AM, Aurbach AG. Localization of parathyroid adenomas in patients who have undergone surgery. Part 1. Noninvasive imaging methods. *Radiology* 1987; 162: 133 – 137.
53. Frasoldati A, Valcavi R. Challenges in neck ultrasonography: lymphadenopathy and parathyroid glands. *Endocr Pract* 2004;10: 261 – 264
54. Scheiner JD, Dupuy DE, Monchik JM, Noto RB, Cronan JJ. Preoperative localization of parathyroid adenomas : a comprasion of power and color doppler ultrasonography with nuclear medicine scintigraphy. *Clinical Radiology* 2001; 56: 984 – 999
55. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collins REC. Tc99m-Sestamibi: a new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun.* 1989; 10: 791 – 794.
56. De Feo ML, Colagrande S, Biagini C, Tonarelli A, Bisi G, Vagelli L, Borelli D, Cicchi P, Tonelli F, Amorosi A, Serio M, Brandi ML. Parathyroid glands: combination of 99mTc MIBI sintigraphy and US for demonstration of parathyroid glands and nodules. *Radiology* 2000; 214: 393 – 397
57. Berczi C, Mezosi E, Galuska L, Varga J, Bajnok L, Lukacs G, Balazs G. Technetium 99m sestamibi/pernechnetate subtraction scintigraphy vs. ultrasonography for preoperative localization in primary hyperparathyroidism. *Eur Radiol* 2002; 12: 605 – 610

58. Katz SC, Wang GJ, Kramer EL, Roses DF. Limitations of technetium 99m sestamibi scintigraphy localization for primary hyperparathyroidism associated with multiglandular disease. *Am Surg* 2003; 69: 170 – 175
59. Sebag F, Hubbard JG, Maweja S, Misso C, Tardivet L, Henry JF. Negative preoperative localization studies are highly predictive for multiglandular disease in sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2003; 134: 1038 – 1042
60. Krausz Y, Lebensart PD, Klein M, Weininger J, Blachar A, Chisin R, Shiloni E. Preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with concomitant thyroid nodular disease. *World J Surg* 2000; 24: 1573 – 1577
61. Mehta NY, Ruda JM, Kapadia S, Boyer PJ, Hollenbeak CS, Stack BC. Relationship of technetium 99m sestamibi scans to histopathological feature of hyperfunctioning parathyroid tissue. *Arc Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131: 493 – 498
62. Solbiati L, Osti V, Cova L, Tolonilli M. Ultrasound of thyroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol* 2001; 11: 2411 – 2424
63. Gofrit ON, Lebensart PD, Pikarsky A, Lackstein D, Gross DJ, Shiloni E. High – resolution ultrasonography: highly sensitive, specific technique for preoperative localization of parathyroid adenoma in the absence of multinodular thyroid disease. *World J Surg*.1997; 21: 287 – 290.
64. Piwnica – Worms D, Chiu ML, Budding M, Kronauge JF, Kramer RA, Croop JM. Functional imaging of multidrug resistant P- glycoprotein with organotechnetium complex. *Cancer – Res*. 1993; 53: 977 – 984.
65. Mitchell BK, Cornelius EA, Zoghbi S, Mürren JR, Ghousoub R, Flynn SD, Kinder BK. Mechanism of technetium 99m sestamibi parathyroid imaging and possible role of p-glycoprotein. *Surgery*. 1996; 120: 1039 – 1045.
66. Erbil Y, Barbaros U, Yanık BT, Salmaslioglu A, Tunaci M, Adalet I, Bozbora A, Ozarmagan S. Impact of gland morphology and concomitant thyroid nodules on preoperative localization of parathyroid adenomas. *Laryngoscope*. 2006; 116 (4): 580 – 585.
67. Abatı A, Skarulis MC, Shawker T, Solomon D. Ultrasound- guided fine-needle aspiration of parathyroid lesions with morphological and immunocytochemical approach. *Human Pathol* 1995; 26: 338 – 343.

68. Tseng FY, Hsiao YL, Chang TC. Ultrasound – guided fine needle aspiration cytology of parathyroid lesions. A review of 72 cases. *Acta Cytol* 2002; 46: 1029 – 1033
69. Bergenfelz A, Forsberg L, Hederstrom E, Ahren B. Preoperative localization of parathyroid glands with ultrasonically guided fine needle aspiration for parathyroid hormone assay. *Acta Radiol* 1991; 32: 403 – 409
70. Gooding Ga, Clark OH, Stark DD, Moss AA, Montgpmery CK. Parathyroid aspiration biopsy under ultrasound guidance in postoperative hyperparathyroid patient. *Radiology* 1985; 155: 193 – 198.
71. Campell J, Diamond T, North L. Ultrasound – guided parathyroid aspiration to diagnose parathyroid adenomas. *Australas radiol* 1996; 40: 273 – 277.
72. Doppman JL, Krudy AG, Marx SJ, Saxe A, Schneider P, Norton JA, Spiegel AM, Downs RW, Schaaf M, Brennan ME, Schneider AB, Aurbach GD. Aspiration of enlarged parathyroid glands for parathyroid hormone assay. *Radiology* 1983; 148: 31 -35.
73. Kiblut NK, Cussac JF, Soudan B, et al. Fine needle aspiration and intraparathyroid intact parathyroid hormone measurement for reoperative parathyroid surgery. *World J Surg* 2004; 28: 1143 – 1147
74. Perrier ND, Ituarte P, Kikuchi S, Williams ED, Gharip H, Marchesa P, Church JM, Fazio VW, Larson DR. Intraoperative parathyroid aspiration and parathyroid hormone assay as an alternative to frozen section for tissue identification. *World J Surg* 2000; 24: 1319 – 1322
75. Röher HD, Schulte KM. History of Thyroid and Parathyroid Surgery. *Surgery of Thyroid Parathyroid Gland*. Daniel Oertli, Robert Udelsman (Eds.) Springer – Verlag Berlin Heidelberg 2007.
76. Lal G, Clark OH. Thyroid, Parathyroid and Adrenal. *Schwart's Principles of Surgery*. Brunnicardi FC (Ed.) McGraw – Hill, 2005
77. Ellis H. *A History of Surgery*, Chapter 13, 2001
78. Welbourn RB. Highlights from Endocrin Surgical History. *World J Surg*, 1996
79. Candy B, et al. History of Thyroid and Parathyroid Surgery. *Major Probl Clin Surg*, 1980.
80. Wells SA, et al. The Transplanted Parathyroid Gland: Evaluation of Cryopreservation and Other Environmental Factors which Affects its Function. *Surgery*, 1974

- 81.** Nussbaum SR, et al. Intraoperative Measurement of Parathyroid Hormone in the Surgical Management of Hyperparathyroidism. *Surgery*, 1988.
- 82.** Mandl F. Attempt to Treat Generalized Fibrous Osteitis by Extirpation of Parathyroid Tumor. *Zentrabl Chir*, 1926
- 83.** Katz AI, et al. The Place of Subtotal Parathyroidectomy in the Management of Patients With Chronic Renal Failure. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 1968.
- 84.** Bauer W, Federman DD (1962) Hyperparathyroidism epitomized: The Case of Captain Charles E. Martell. *Metabolism* 11:21 – 29
- 85.** Organ CH. The History of Parathyroid Surgery, 1850 – 1996 : The Excelsior Surgical Society 1998 Edward D. Churchill Lecture. *J Am Coll Surg*, 2000.
- 86.** Cope O. The Story of Hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med*, 1966.
- 87.** Tibblin SA, et al. Unilateral Parathyroidectomy in Hyperparathyroidism due to Single Adenoma. *Ann Surg*, 1982.
- 88.** Paloyan E, et al. Near – total Parathyroidectomy. *Surg Clin North Am*, 1969
- 89.** Coakley AJ, et al. ^{99m}Tc Sestamibi a New Agent for Parathyroid Imaging. *Nucl Med Commun*, 1989.
- 90.** Chan RK, Ibrahim SI, Pil P, Tanasijevic M, Moore FD. Validation of a method to replace frozen section during parathyroid exploration by using the rapid parathyroid hormone assay on parathyroid aspirates. *Arc Surg* 2005; 140: 371 – 373.
- 91.** Tezelman S, Shen W, Shever JK, Siperstein AE, Duh QY, Klein H, Clark OH. Double parathyroid adenomas. Clinical and biochemical characteristics before and after parathyroidectomy. *Any Surg*. 1993; 218: 300 – 307.
- 92.** Duh QY, Sancho JJ, Clark OK. Parathyroid localization. *Acta Chir Scand* 1987; 153: 241 – 245.
- 93.** Raisz LG, Kream BE, Lorenzo JA. Metabolic bone disease. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*. 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 1998: 1211 – 1240.
- 94.** Tanakol R. Kalsiyum, fosfor ve kemik metabolizması: Kalsiyumu regüle eden hormonlar. *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*, Sencer E (Ed), Nobel Kitabevleri, İstanbul, 2001, s557
- 95.** Mitchell BK, Merrel RC, Kinder BK. Localization studies in patients with hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am*. 1995; 75: 483 – 498.

96. Levin KE, Clark OH. Localization of parathyroid glands. *Annu Rev Med.* 1988; 39: 29 – 40.
97. Carty SE, Worsey J, Virji MA, Brown ML, Watson CG. Concise parathyroidectomy: the impact of preoperative SPECT sestamibi scanning and intraoperative quick parathormone assay. *Surgery* 1997; 122: 1107 – 1111.
98. Profanter C, Westcher GJ, Gabriel M, Sauper T, Reiger M, Kovacs P, Bale R, Promegger R. CT – MIBI image fusion. A new preoperative localization technique for primary, recurrent and persistent hyperparathyroidism. *Surgery* 2004; 135: 157 – 161.
99. Billotey C, Sarfati E, Aurengo A. Advantages of SPECT in Tc 99m sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med.* 1996; 37: 1773 – 1777
100. Carty SE, Worsey MJ, Virji MA, Brown ML, Watson CG. Concise parathyroidectomy: the impact of preoperative SPECT Tc 99m sestamibi scanning and intraoperative quick parathormone assay. *Surgery.* 1997; 122: 1107 – 1116.
101. Weber AL, Randolph G, Aksoy FG. The thyroid and parathyroid glands: CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings. *Radiol Clin North Am.* 2000; 38: 1105 – 1129
102. Jones JJ, Brunaud L, Dowd CF, Duh QY, Morita E, Clark OH. Accuracy of selective venous sampling for intact parathyroid hormone in difficult patients with recurrent or persistent hyperparathyroidism. *Surgery* 2002; 132: 944 – 947.
103. Udelsman R. Six hundred fifty – six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2002; 235: 665 – 672.
104. Clark OH. Editorial: How should patients with primary hyperparathyroidism be treated? *J Clin Endocrinol Met* 2003; 88: 3011 – 3014
105. Lal G, Clark OH. Primary hyperparathyroidism: controversies in surgical management. *J Clin Endocrinol Met* 2003; 14: 417 – 422
106. Greene AB, Butler RS, McIntyre S, et al. National trends in parathyroid surgery from 1998 to 2008: a decade of change. *J Am Coll Surg* 2009;209(3):
107. Udelsman R, Donovan PI, Sokoll LJ. One hundred consecutive minimally invasive parathyroid explorations. *Ann Surg* 2000;232(3):331–9.
108. Burkey SH, Snyder WH 3rd, Nwariaku F, et al. Directed parathyroidectomy: feasibility and performance in 100 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 2003;138(6):604–8 [discussion: 608–9].

109. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132(3):359–72.
110. Yip L, Ogilvie JB, Challinor SM, et al. Identification of multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with apparent sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2008;144(6):1002–6 [discussion: 1006–7].
111. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009; 374(9684):145–58.
112. Morita SY, Somervell H, Umbricht CB, et al. Evaluation for concomitant thyroid nodules and primary hyperparathyroidism in patients undergoing parathyroidectomy or thyroidectomy. *Surgery* 2008;144(6):862–6 [discussion: 866–8].
113. Milas M, Mensah A, Alghoul M, et al. The impact of office neck ultrasonography on reducing unnecessary thyroid surgery in patients undergoing parathyroidectomy. *Thyroid* 2005;15(9):1055–9.
114. Adler JT, Chen H, Schaefer S, et al. Does routine use of ultrasound result in additional thyroid procedures in patients with primary hyperparathyroidism? *J Am Coll Surg* 2010;211(4):536–9.
115. Sosa JA, Powe NR, Levine MA, et al. Profile of a clinical practice: thresholds for surgery and surgical outcomes for patients with primary hyperparathyroidism: a national survey of endocrine surgeons. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(8):2658–65.
116. Bergenfelz A, Lindblom P, Tibblin S, et al. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg* 2002;236(5):543–51.
117. Baliski C, Stewart J, Anderson D, et al. Selective unilateral parathyroid exploration: an effective treatment for primary hyperparathyroidism. *Am J Surg* 2005;189(5):596–600.
118. Yip L, Pryma DA, Yim JH, et al. Can a lightbulb sestamibi SPECT accurately predict single-gland disease in sporadic primary hyperparathyroidism? *World J Surg* 2008;32(5):784–92 [discussion: 793–4].
119. Carty SE, Worsey J, Virji MA, et al. Concise parathyroidectomy: the impact of preoperative SPECT 99mTc sestamibi scanning and intraoperative quick parathormone assay. *Surgery* 1997;122(6):1107–14 [discussion: 1114–6].

120. Siperstein A, Berber E, Mackey R, et al. Prospective evaluation of sestamibi scan, ultrasonography, and rapid PTH to predict the success of limited exploration for sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2004;136(4):872–80.
121. Doherty GM, Weber B, Norton JA. Cost of unsuccessful surgery for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1994;116(6):954–7 [discussion: 957–8].
122. Brennan MF. Lessons learned. *Ann Surg Oncol* 2006;13(10):1322–8.
123. American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM Practice Guideline for the performance of thyroid and parathyroid ultrasound examination. *J Ultrasound Med* 2003;22(10):1126–30.
124. Reading CC, Charboneau JW, James EM, et al. High-resolution parathyroid sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1982;139(3):539–46.
125. Kamaya A, Quon A, Jeffrey RB. Sonography of the abnormal parathyroid gland. *Ultrasound Q* 2006; 22(4):253–62.
126. Simeone JF, Mueller PR, Ferrucci JT Jr, et al. High-resolution real-time sonography of the parathyroid. *Radiology* 1981;141(3):745–51.
127. Wolf RJ, Cronan JJ, Monchik JM. Color Doppler sonography: an adjunctive technique in assessment of parathyroid adenomas. *J Ultrasound Med* 1994; 13(4):303–8.
128. Lane MJ, Desser TS, Weigel RJ, et al. Use of color and power Doppler sonography to identify feeding arteries associated with parathyroid adenomas. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171(3):819–23.
129. Reeder SB, Desser TS, Weigel RJ, et al. Sonography in primary hyperparathyroidism: review with emphasis on scanning technique. *J Ultrasound Med* 2002;21(5):539–52 [quiz: 553–4].
130. Rickes S, Sitzy J, Neye H, et al. High-resolution ultrasound in combination with colour-Doppler sonography for preoperative localization of parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism. *Ultraschall Med* 2003;24(2):85–9.
131. McCoy KL, Yim JH, Zuckerbraun BS, et al. Cystic parathyroid lesions: functional and nonfunctional parathyroid cysts. *Arch Surg* 2009;144(1):52–6 [discussion: 56].
132. Johnson NA, Yip L, Tublin ME. Cystic parathyroid adenoma: sonographic features and correlation with 99mTc-sestamibi SPECT findings. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195(6):1385–90.

133. Turner WJ, Baergen RN, Pellitteri PK, et al. Parathyroid lipoadenoma: case report and review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;114(2):313–6.
134. Hara H, Igarashi A, Yano Y, et al. Ultrasonographic features of parathyroid carcinoma. *Endocr J* 2001; 48(2):213–7.
135. Dudney WC, Bodenner D, Stack BC Jr. Parathyroid carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43(2): 441–53, xi.
136. Solorzano CC, Carneiro-Pla DM, Irvin GL. Surgeonperformed ultrasonography as the initial and only localizing study in sporadic primary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 2006;202(1):18–24.
137. Haber RS, Kim CK, Inabnet WB. Ultrasonography for preoperative localization of enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with (99m)technetium sestamibi scintigraphy. *Clin Endocrinol* 2002;57(2):241–9.
138. Tublin ME, Pryma DA, Yim JH, et al. Localization of parathyroid adenomas by sonography and technetium Tc 99m sestamibi single-photon emission computed tomography before minimally invasive parathyroidectomy: are both studies really needed? *J Ultrasound Med* 2009;28(2):1 83–90.
139. Gooding GA, Clark OH, Stark DD, et al. Parathyroid aspiration biopsy under ultrasound guidance in the postoperative hyperparathyroid patient. *Radiology* 1985;155(1):193–6.
140. Sacks BA, Pallotta JA, Cole A, et al. Diagnosis of parathyroid adenomas: efficacy of measuring parathormone levels in needle aspirates of cervical masses. *AJR Am J Roentgenol* 1994;163(5):1223–6.
141. Stephen AE, Milas M, Garner CN, et al. Use of surgeon-performed office ultrasound and parathyroid fine needle aspiration for complex parathyroid localization. *Surgery* 2005;138(6):1143–50 [discussion:1150–1].
142. Kendrick ML, Charboneau JW, Curlee KJ, et al. Risk of parathyromatosis after fine-needle aspiration. *Am Surg* 2001;67(3):290–3 [discussion: 293–4].
143. Neumann DR, Esselstyn CB Jr, Go RT, et al. Comparison of double-phase 99mTc-sestamibi with 123I-99mTc-sestamibi subtraction SPECT in hyperparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169(6):1671–4.
144. Bergenfelz A, Tennvall J, Valdermarsson S, et al. Sestamibi versus thallium subtraction scintigraphy in parathyroid localization: a prospective comparative

- study in patients with predominantly mild primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1997;121(6):601–5.
- 145.** Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, et al. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double-phase study). *J Nucl Med* 1992;33(10): 1801–7.
- 146.** Lorberboym M, Minski I, Macadziob S, et al. Incremental diagnostic value of preoperative 99mTc-MIBI SPECT in patients with a parathyroid adenoma. *J Nucl Med* 2003;44(6):904–8.
- 147.** Spanu A, Falchi A, Manca A, et al. The usefulness of neck pinhole SPECT as a complementary tool to planar scintigraphy in primary and secondary hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 2004;45(1):40–8.
- 148.** Slater A, Gleeson FV. Increased sensitivity and confidence of SPECT over planar imaging in dual-phase sestamibi for parathyroid adenoma detection. *Clin Nucl Med* 2005;30(1):1–3.
- 149.** Bajoghli M, Muthukrishnan A, Mountz JM. Posterior bulge sign for parathyroid adenoma on Tc-99m MIBI SPECT. *Clin Nucl Med* 2006;31(8):470–1.
- 150.** Yusim A, Aspelund G, Ahrens W, et al. Intrathyroidal parathyroid adenoma. *Thyroid* 2006;16(6):619–20.
- 151.** McIntyre RC Jr, Eisenach JH, Pearlman NW, et al. Intrathyroidal parathyroid glands can be a cause of failed cervical exploration for hyperparathyroidism. *Am J Surg* 1997;174(6):750–3 [discussion: 753–4].
- 152.** McBiles M, Lambert AT, Cote MG, et al. Sestamibi parathyroid imaging. *Semin Nucl Med* 1995;25(3): 221–34.
- 153.** Wong KK, Brown RK, Avram AM. Potential false positive Tc-99m sestamibi parathyroid study due to uptake in brown adipose tissue. *Clin Nucl Med* 2008;33(5):346–8.
- 154.** Taillefer R, Robidoux A, Lambert R, et al. Technetium- 99m-sestamibi prone scintimammography to detect primary breast cancer and axillary lymph node involvement. *J Nucl Med* 1995;36(10):1758–65.
- 155.** Yen TC, Tzen KY, Lee CM, et al. Squamous cell carcinoma of the lung mimicking an ectopic mediastinal parathyroid adenoma demonstrated by Tc-99m sestamibi in a hypercalcemic patient. *Clin Nucl Med* 1999;24(11):895–6.

156. Mudun A, Kocak M, Unal S, et al. Tc-99m MIBI accumulation in remnant thymus. A cause of falsepositive interpretation in parathyroid imaging. *Clin Nucl Med* 1995;20(4):379–80.
157. Leslie WD, Riese KT, Mohamed C. Sestamibi retention in reactive lymph node hyperplasia: a cause of false-positive parathyroid localization. *Clin Nucl Med* 2000;25(3):216–7.
158. Dam HQ, Intenzo CM, Kairys JC. Supernumerary parathyroid tissue hidden by high uptake in the submandibular gland. *Clin Nucl Med* 2002;27(12): 893–4.
159. Campeau RJ, Reuther WL, Wayne J. False-positive Tc-99m sestamibi examination for parathyroid adenoma in a case of asymmetrical salivary gland enlargement. *Clin Nucl Med* 1999;24(9):723–4.
160. Hacıyanlı M, Lal G, Morita E, et al. Accuracy of preoperative localization studies and intraoperative parathyroid hormone assay in patients with primary hyperparathyroidism and double adenoma. *J Am Coll Surg* 2003;197(5):739–46.
161. Civelek A, Ozalp E, Donovan P, et al. Prospective evaluation of delayed technetium-99m sestamibi SPECT scintigraphy for preoperative localization of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2002;131(2): 149–57.
162. Moka D. Technetium 99m-MIBI-SPECT: a highly sensitive diagnostic tool for localization of parathyroid adenomas. *Surgery* 2000;128(1):29–35.
163. Nichols KJ, Tomas MB, Tronco GG, et al. Preoperative parathyroid scintigraphic lesion localization: accuracy of various types of readings. *Radiology* 2008;248(1):221–32.
164. Lumachi F, Zucchetta P, Marzola MC, et al. Advantages of combined technetium-99m-sestamibi scintigraphy and high-resolution ultrasonography in parathyroid localization: comparative study in 91 patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2000;143(6):755–60.
165. Sugg SL, Krzywda EA, Demeure MJ, et al. Detection of multiple gland primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Surgery* 2004;136(6):1303–9.
166. Gotway MB, Higgins CB. MR imaging of the thyroid and parathyroid glands. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2000;8(1):163–82, ix.
167. van Dalen A, Smit CP, van Vroonhoven TJ, et al. Minimally invasive surgery for solitary parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism: role of US with supplemental CT. *Radiology* 2001;220(3):631–9.

168. Spieth ME, Gough J, Kasner DL. Role of US with supplemental CT for localization of parathyroid adenomas. *Radiology* 2002;223(3):878–9 [author reply: 879].
169. Gross ND, Weissman JL, Veenker E, et al. The diagnostic utility of computed tomography for preoperative localization in surgery for hyperparathyroidism. *Laryngoscope* 2004;114(2):227–31.
170. Clark PB, Perrier ND, Morton KA. Detection of an intrathyroid parathyroid adenoma using single-photon emission CT 99mTc sestamibi scintigraphy and CT. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184(Suppl 3):S16–8. Clark PB, Perrier ND, Morton KA. Detection of an intrathyroid parathyroid adenoma using single-photon emission CT 99mTc sestamibi scintigraphy and CT. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184(Suppl 3):S16–8.
171. Krausz Y, Bettman L, Guralnik L, et al. Technetium- 99m-MIBI SPECT/CT in primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2006;30(1):76–83.
172. Gayed IW, Kim EE, Broussard WF, et al. The value of 99mTc-sestamibi SPECT/CT over conventional SPECT in the evaluation of parathyroid adenomas or hyperplasia. *J Nucl Med* 2005;46(2):248–52.
173. Papanthasassiou D, Flament JB, Pochart JM, et al. SPECT/CT in localization of parathyroid adenoma or hyperplasia in patients with previous neck surgery. *Clin Nucl Med* 2008;33(6):394–7.
174. Prommegger R, Wimmer G, Profanter C, et al. Virtual neck exploration. *Ann Surg* 2009;250(5):761–5.
175. Wimmer G, Bale R, Kovacs P, et al. Virtual neck exploration in patients with hyperparathyroidism and former cervical operations. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393(5):687–92.
176. Pata G, Casella C, Besuzio S, et al. Clinical appraisal of 99mTechnetium-sestamibi SPECT/CT compared to conventional SPECT in patients with primary hyperparathyroidism and concomitant nodular goiter. *Thyroid* 2010;20(10):1121–7.
177. Roach PJ, Schembri GP, Ho Shon IA, et al. SPECT/ CT imaging using a spiral CTscanner for anatomical localization: impact on diagnostic accuracy and reporter confidence in clinical practice. *Nucl Med Commun* 2006;27(12):977–87.
178. Wimmer G, Profanter C, Kovacs P, et al. CT-MIBISPECT image fusion predicts multiglandular disease in hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg*

- 2010;395(1):73–80. Wimmer G, Profanter C, Kovacs P, et al. CT-MIBISPECT image fusion predicts multiglandular disease in hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395(1):73–80.
- 179.** McDermott VG, Fernandez RJ, Meakem TJ 3rd, et al. Preoperative MR imaging in hyperparathyroidism: results and factors affecting parathyroid detection. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166(3):705–10.
- 180.** Lopez Hanninen E, Vogl TJ, Steinmuller T, et al. Preoperative contrast-enhanced MRI of the parathyroid glands in hyperparathyroidism. *Invest Radiol* 2000;35(7):426–30.
- 181.** Gotway MB, Reddy GP, Webb WR, et al. Comparison between MR imaging and 99mTc MIBI scintigraphy in the evaluation of recurrent or persistent hyperparathyroidism. *Radiology* 2001;218(3):783–90.
- 182.** Reidel M, Schilling T, Graf S, et al. Localization of hyperfunctioning parathyroid glands by selective venous sampling in reoperation for primary or secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 2006; 140(6):907–13.
- 183.** Ogilvie CM, Brown PL, Matson M, et al. Selective parathyroid venous sampling in patients with complicated hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2006;155(6):813–21.
- 184.** Ito F, Sippel R, Lederman J, et al. The utility of intraoperative bilateral internal jugular venous sampling with rapid parathyroid hormone testing. *Ann Surg* 2007;245(6):959–63.
- 185.** Carneiro-Pla D. Effectiveness of “office”-based, ultrasound-guided differential jugular venous sampling (DJVS) of parathormone in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2009;146(6): 1014–20.
- 186.** Schneider DF, Mazeh H, Sippel RS, Chen H. Is minimally invasive parathyroidectomy associated with greater recurrence compared to bilateral exploration? Analysis of more than 1,000 cases. *Surgery*. 2012 Dec;152(6):1008-15. doi: 10.1016/j.surg.2012.08.022. Epub 2012 Oct 12

IX. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı Sami AÇAR
Doğum Tarihi 08.05.1982
Doğum Yeri Tekirdağ
Medeni Durumu Evli
Telefon 0532 630 63 15
e-posta acarrsami@hotmail.com

Eğitim Durumu

1988-1989 Erzurum Aziziye İlkokulu
1989-1990 Erzurum Oltu Cumhuriyet İlkokulu
1990-1992 Kırşehir Cumhuriyet İlkokulu
1993-1995 Kırşehir Hacı Fatma Erdemir Anadolu Lisesi
1995-1997 Keşan Anadolu Lisesi
1997-2000 Edirne Fen Lisesi
2000-2007 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
2007-2012 İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.D. (Tıpta Uzmanlık Öğrencisi)

Yabancı Dil: İngilizce