



**T.C SAĞLIK BAKANLIĞI**

**İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ**

**ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PARATİROİDEKTOMİ YAPILAN HASTALARIN CERRAHİ  
ENDİKASYONLARI VE DİAGNOSTİK GÖRÜNTÜLEME  
YÖNTEMLERİNİN PERFORMANSI**

**DR. LEYLA GÜNDOĞDU**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**DOÇ. DR. MEHMET SERCAN ERTÜRK**

**İZMİR- 2024**

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	vi
KISALTMALAR.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
ETİK KURUL ONAYI.....	11
ÖZET.....	12
ABSTRACT.....	13
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>15</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>17</b>
<b>2.1 Paratiroid Bez Anatomisi .....</b>	<b>17</b>
<b>2.2 Paratiroid Hormon Fizyolojisi .....</b>	<b>18</b>
2.2.1 Kalsiyum metabolizması.....	20
2.2.2. PTH kemik üzerine etkileri.....	20
2.2.3 PTH renal etkileri.....	21
<b>2.3. Paratiroid Bez Patolojileri.....</b>	<b>22</b>
2.3.1.Paratiroid hiperplazisi.....	23
2.3.1. Paratiroid adenomu.....	24
2.3.3 Paratiroid karsinomu.....	25
<b>2.4. Primer Hiperparatiroidi.....</b>	<b>25</b>
2.4.1 Epidemiyoloji.....	25
2.4.2 Primer hiperparatiroidizm klinik, tanı ve tedavi yöntemleri.....	26
2.4.2.1. Klasik primer hiperparatiroidizm.....	26

2.4.2.1.a. Gastrointestinal bulgular .....	26
2.4.2.1.b. Renal bulgular .....	27
2.4.2.1.c. İskelet Bulguları.....	29
2.4.2.1.d. Nörolojik ve kardiovasküler bulgular.....	32
2.4.3. Tanı.....	32
2.4.3.a. Laboratuvar Bulguları.....	32
2.4.3.b. Görüntüleme yöntemleri.....	34
2.4.4. Asemptomatik primer hiperparatiroidizm.....	35
2.4.5. Normokalsemik primer hiperparatiroidizm.....	35
2.4.6. Tedavi.....	36
<b>2.5. Sekonder Hiperparatiroidizm.....</b>	<b>37</b>
<b>2.6. Tersiyer Hiperparatiroidizm.....</b>	<b>38</b>
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>39</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>40</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>53</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>56</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>58</b>

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 23/02/2024

### ONAYLAYANLAR:

**Tez Danışmanı:**

**Doç. Dr. Mehmet Sercan Ertürk**

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi

**Jüri Üyeleri:**

**Prof. Dr. Dilek Solmaz Akgöl**

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi

**Doç. Dr. Mustafa Özmen**

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi

**Doç. Dr. Mehmet Sercan Ertürk**

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi

ONAY: Bu tıpta uzmanlık tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'na belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Fatih Esat TOPAL

Tıp Fakültesi Dekanı

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kâğıt) ve elektronik formatta arşivleme ve dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir şekilde kullanıma açma iznini İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi'ne verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır. Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

23.02.2024

Leyla Gündoğdu

## ETİK BEYANI

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, “PARATİROİDEKTOMİ YAPILAN HASTALARIN CERRAHİ ENDİKASYONLARI VE DİAGNOSTİK GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİNİN PERFORMANSI” başlıklı çalışmamın, tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Sercan Ertürk danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığımı beyan ederim.

23.02.2024

Leyla Gündoğdu

## ÖNSÖZ

Tez çalışmam boyunca gösterdiği destek, anlayış, sabrından dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet Sercan Ertürk'e en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmamıza olan katkıları dolayısıyla genel cerrahi kliniğinden Prof. Dr. Mehmet Hacıyanlı ve dekan yardımcımız Prof. Dr. Mustafa Agah Tekindal'a en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürecimde hekimliğini örnek aldığım ve ilgisini, desteğini her zaman gördüğüm anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Servet Akar'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum çok değerli hocalarıma, uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Leyla Gündoğdu

## KISALTMALAR

PTH: Paratiroid hormon	KBY: Kronik böbrek hastalığı
PTX: Paratiroidektomi	Ca <sup>2+</sup> : Kalsiyum
FGF23: Fibroblast büyüme faktörü-23	P: Fosfor
AİHPT: Ailesel izole hiperparatiroidizm	Na: Sodyum
HPT: hiperparatiroidizm	Mg: Magnezyum
FHH: Familyal hipokalsiürik hiperkalsemi	MIP: Minimal invaziv paratiroidektomi
NCHPT: Neonatal ciddi hiperparatiroidizm	BNE: Bilateral boyun eksplorasyonu
BMD: Kemik mineral yoğunluğu	İİAS: İnce İğne Aspirasyon Sitolojisi
ODIHPT: Otozomal dominant ılımlı hiperparatiroidizm	OFC: Osteitis fibrosa sistica
CaSR: Kalsiyum algılayan reseptör	TSH: Tiroid stimule edici hormon
Vit-d3: 1-25 dihidroksikolekalsiferol	ALP: Alkalin fosfotaz
n: Hasta sayısı	AST: Aspartat amino transferaz
SS: Standart sapma	ALT: Alanin amino transferaz
PPD: Pozitif prediktif değer	MNG: Multinodüler guatr
aa: Aminoasit	US: Ultrasonografi
	BT: Tomografi
	MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

## TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Hasta yaşı (yıl).....	41
Tablo 2: Hasta yaşı ve cinsiyet dağılımı.....	41
Tablo 3: Hiperkalsemi ve semptom ilişkisi.....	42
Tablo 4: Semptom varlığına göre hasta dağılımı .....	43
Tablo 5: Osteoporozu olan hastalarda nefrolitiazis frekans analizleri .....	43
Tablo 6: Osteoporozu olan hastalarda patolojik kırık frekans analizleri .....	43
Tablo 7: Preoperatif e-GFR'e göre medikal tedavi seçenekleri dağılımı.....	44
Tablo 8: US de patolojik paratiroid bezinin lokalizasyon dağılımı.....	45
Tablo 9: US raporunda belirtilen ön tanı.....	45
Tablo 10: Sintigrafi patoloji saptanan lokalizasyon.....	46
Tablo 11: Sintigrafide belirtilen ön tanı.....	46
Tablo 12: Çoklu görüntüleme yapılan hastaların dağılımı .....	47
Tablo 13: US sensitivite ve PPD .....	47
Tablo 14: Sintigrafinin sensitivitesi ve PPD.....	48
Tablo 15: US ve sintigrafinin birbirine göre lokalizasyon uyumu .....	49
Tablo 16: Ameliyatta çıkarılan paratiroid bezin lokalizasyonu.....	49
Tablo 17: Patoloji raporuna göre çıkarılan materyalin özelliği.....	50
Tablo 18: Hiperparatiroidizm dağılımı.....	50
Tablo 19: Preoperatif laboratuvar verileri.....	50
Tablo 20: Preoperatif e-GFR 'ye göre hastaların dağılımı.....	51
Tablo 21: Asemptomatik primer HPT cerrahi endikasyon dağılımları.....	52
Tablo 22: Semptom ve cerrahi endikasyonlarının dağılımı .....	52
Tablo 23: Cerrahi endikasyonlarının dağılımı.....	53

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Paratiroid bez anatomisi .....	17
Şekil 2: Paratiroid bez arter, ven ve sinirleri.....	18
Şekil 3: Paratiroid hormon sentezi.....	18
Şekil 4: Paratiroid hormon- $Ca^{+2}$ ilişkisi.....	22
Şekil 5a: Paratiroid hiperplazisi .....	23
Şekil 5b: Onkositik hücreleri içeren nodüller.....	23
Şekil 6: Paratiroid adenomu.....	24
Şekil 7: Subperiostal rezorpsiyon, akroosteoliz.....	29
Şekil 8: Sakroiliak eklemlerde subkondral rezorpsiyon.....	30
Şekil 9: Sağ humerus proksimalinde patolojik kırık.....	30
Şekil 10: Tibianın proksimalinde osteolitik lezyonlar.....	31
Şekil 11: Kalsiyum ve PTH arasındaki normal sigmoidal ilişki.....	33
Şekil 12: Paratiroid cerrahisine rehberlik etmesi için görüntüleme.....	34
Şekil 13: Paratiroid hastalıkları klinik spektrumu.....	36
Şekil 14: Sekonder HPT için temel fizyopatolojik akış şeması.....	38

## **ETİK KURUL ONAYI**

Çalışmamız İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'na sunulmuş olup 21.09.2023 tarih ve Karar No:0384 sayılı kararı ile onay almıştır.



## ÖZET

**Amaç:** Hiperparatiroidizm (HPT) sıklığı giderek artan hiperkalsemi ile karakterize paratiroid bezlerinin hastalığıdır. Hastaların klinik yönetiminde cerrahi endikasyonlarının varlığı tedavinin temelini oluşturur. Çoğu vakada birden fazla görüntüleme yöntemine cerrahi öncesi lokalizasyon yapmak için başvurulur. Bu çalışmada İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde HPT tanısı ile paratiroidektomi yapılan hastaların cerrahi endikasyonlarının ve preoperatif görüntüleme yöntemlerinin paratiroid patolojisini lokalize etmesi açısından performanslarının araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya Ocak 2021-Eylül 2023 tarihleri arasında paratiroidektomi yapılan 183 hasta dahil edildi. Cerrahi endikasyonlar Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün hiperparatiroidizme yönelik yapılan beşinci konsensüste yayınlanan kılavuza göre belirlendi. Postoperatif patolojik lokalizasyon altın standart kabul edildi. Preoperatif görüntülme yöntemleri için sensitivite ve pozitif prediktif değer hesaplandı.

**Bulgular:** Hastaların 155 (%84,7)'i kadın ve yaş ortalaması 55,7 ( $\pm 10,5$ ) idi. Asemptomatik hastalar tüm olguların % 63,9'unu oluşturuyordu. HPT'li hastalarda en sık cerrahi endikasyon sırasıyla n:40 (%21,8) hastada hiperkalsemi ve renal komplikasyonlar ve n:19 (%10,3) hastada renal, iskelet komplikasyonları ve serum kalsiyumu saptandı. Patoloji saptanan paratiroid bezlerinin %39,9 ile en sık sol alt lojda olduğu görüldü. Ultrasonografinin ve sintigrafinin sensitivitesi sırasıyla %74,4 ve %79,4; pozitif prediktif değeri sırasıyla % 62,4 ve %78,8 saptandı. Bu görüntüleme yöntemlerinin kombinasyonu sonrası sensitivite %94,6 saptandı.

**Sonuç:** Ülkemizde HPT'li olgularda spesifik cerrahi endikasyonlarını araştıran çalışma olmaması üzerine düzenlenen bu tek merkezli retrospektif çalışmada; en sık renal komplikasyonlar ve hiperkalsemi cerrahi endikasyon olarak saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** hiperparatiroidi, paratiroidektomi endikasyonları, görüntüleme yöntemleri

## SUMMARY

### SURGICAL INDICATIONS AND PERFORMANCE OF DIAGNOSTIC IMAGING METHODS IN PATIENTS UNDERGOING PARATHYROIDECTOMY

**Objective:** Hyperparathyroidism (HPT), increasing in frequency, is a disease of the parathyroid glands characterized by hypercalcemia. In the clinical management of patients, the presence of surgical indications forms the basis of treatment. In most cases, multiple imaging modalities are used for preoperative localization. The aim of this study is to investigate the surgical indications and the performance of preoperative imaging modalities in terms of localizing parathyroid pathology in patients who underwent parathyroidectomy with the diagnosis of HPT in İzmir Atatürk Training and Research Hospital.

**Materials and Methods:** 183 patients who underwent parathyroidectomy between January 2021 and September 2023 were included. Surgical indications were determined according to the guidelines published by the American National Institute of Health's V. consensus on hyperparathyroidism. Postoperative pathological localization was considered the gold standard. Sensitivity and positive predictive value were calculated for preoperative imaging methods.

**Results:** 155 (84.7%) of the patients were female and the mean age was 55.7 ( $\pm 10.5$ ) years. Asymptomatic patients constituted 63.9% of all cases. The most common indications for surgery in patients with HPT were hypercalcemia and renal complications in n:40 (21.8%) patients and renal, skeletal complications and serum calcium in n:19 (10.3%) patients, respectively. Parathyroid glands pathology were most commonly located in the lower left lobe with 39.9%. The sensitivity and positive predictive value of ultrasonography and scintigraphy were 74.4% and 79.4%, respectively, and 62.4% and 78.8%, respectively. After the combination of these imaging modalities, the sensitivity was 94.6%.

**Conclusion:** In this single-center retrospective study, which was conducted due to the lack of studies investigating the specific indications for surgery in patients

with HPT in our country, renal complications and hypercalcemia were the most common indications for surgery.

**Keywords:** hyperparathyroidism, parathyroidectomy indications, imaging methods



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Paratiroid hormonu (PTH), tiroid bezinin arka duvarında yer alan paratiroid bezi tarafından salgılanan 84 aminoasitli (aa) bir peptit hormonudur.<sup>1</sup> Kalsitriol (1,25-dihidroksikolekalsiferol) ve fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) ile birlikte kalsiyum metabolizmasını düzenleyen en önemli hormondur.<sup>2</sup> Paratiroid bezinin hiperfonksiyonu sonucu genellikle hiperkalseminin görüldüğü multisistemik tutulumun eşlik ettiği klinik prezantasyon hiperparatiroidizm (HPT) olarak tanımlanır.<sup>3 4</sup> Hiperparatiroidizm primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere 3 grupta değerlendirilir.<sup>5</sup> Sekonder HPT; primer patolojinin paratiroid bezde olmadığı, çoğunlukla kronik hipokalsemiye yanıt olarak paratiroid hormon sentezinin arttığı durumdur.<sup>6</sup> Sekonder HPT'in en sık nedeni kronik böbrek yetmezliği (KBY)'dir.<sup>7</sup> D vitamini eksikliği, steatore, diyetle yetersiz Ca<sup>+2</sup> alımı da kronik hipokalsemiye bağlı sekonder HPT'e neden olabilir. Tersiyer HPT ise uzun süreli hemodiyaliz desteği alan hastalarda paratiroid bezinin otonomi kazanmasıdır.<sup>8</sup> Primer ve sekonder HPT ayrımı için yüksek PTH'ye neden olan renal disfonksiyon, D vitamini eksikliği, hiperkalsiüri, kalsiyum emilim bozukluğu ve tiyazid grubu diüretikler, lityum kullanımı gibi ikincil durumlar ekarte edilmelidir.<sup>9</sup>

Primer HPT günümüzde diabetes mellitus ve hipotiroidizmden sonra en sık görülen üçüncü endokrinopatidir ve en sık 6. ila 7. dekatta görülür.<sup>10</sup> Soliter adenom primer PHT'in en sık nedenidir.<sup>11</sup> Primer HPT'in %80-85'inde soliter adenom, %4-5'ine çift adenom, %10-15'ine multipl bez hiperplazisi ve %1'den daha az paratiroid karsinomu saptanmaktadır.<sup>12</sup> Hastalarının çoğu asemptomatik ve sporadik olgular olmakla beraber iskelet sistemi, üriner sistem, merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem dahil olmak üzere birçok sistemin etkilemesi nedeniyle farklı semptomlar ile başvurabilmektedir.<sup>13</sup>

Primer HPT en yaygın klinik prezantasyonu, rutin biyokimyasal tarama ile tespit edilen asemptomatik hiperkalsemidir.<sup>14</sup> Serum kalsiyum ölçümlerinin rutin tarama testleri içinde değerlendirilmesi nedeniyle son yıllarda sıklığı artmıştır.<sup>15</sup>

Hiperparatiroidizmin laboratuvar bulguları hiperkalsemi, normalin alt sınırında veya düşük fosfat düzeyi, hafif hiperkloremik asidoz, artmış üriner kalsiyum atılımı ve artmış serum alkalin fosfataz düzeyidir.<sup>16 17</sup> Semptomatik primer HPT

olgularında hiperkalsemiye ait klinik bulgular (poliüri, polidipsi, nefrolitiazis, nefrojenik diyabet insipidus, peptik ulcus, kabızlık, kemik ağrısı, kas güçsüzlüğü) artmış paratiroid hormon salgısına ait bulgular (hipomagnezemi, proksimal renal tübüler asidoz, anemi, hiperürisemi, hipofosfatemi ) ile karakterizedir.<sup>18</sup>

Uzun süreli artmış serum parathormon düzeylerine bağlı renal disfonksiyon ve kemik yapısındaki bozukluklar (osteoporoz, osteopeni) ile birlikte; hipertansiyon, dislipidemi, obezite, bozulmuş glukoz intoleransı ve diyabetes mellitus riski ile artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.<sup>19</sup>

Semptomatik primer HPT'li tüm olgularda seçkin tedavi paratiroidektomidir.<sup>20</sup> Paratiroidektomi sonrasında, nefrolitiazis riskinde azalma, kemik mineral yoğunluğunda (BMD) artma, kırık riskinde azalma ve yaşam kalitesi ölçümlerinde iyileşme görüldüğü gözlemlenmiştir.<sup>21 22</sup> Paratiroidektomi öncesinde, renal parankim hasarına sekonder azalmış glomerüler filtrasyon hızı tersine çevrilmez, ancak idrarla atılan kalsiyum miktarında azalma sonucu renal fonksiyondaki düşüşün azaltılabileceği bildirilmektedir.<sup>23 24</sup> Aseptomatik hastaların klinik yönetiminde ise cerrahi tedavi endikasyonlarının varlığı tedavinin temelini oluşturmaktadır. Serum kalsiyumu, yaş, renal disfonksiyon, idrar kalsiyum atılımı, nefrolitiazis varlığı, BMD, hiperparatiroidizme sekonder kemik yapısında deformasyon varlığı cerrahi tedaviye karar verirken kullanılan kriterlerdir.<sup>25</sup> Paratiroidektomi yapılamayan veya paratiroidektomiyi kabul etmeyen hastalarda ise CaSR modülatörleri (kalsimimetik ajan) ve bisfosfonatlar hiperkalsemi ve osteoporozu tedavi etmek için kullanılabilir.<sup>26</sup>

Cerrahi tedavide bilateral boyun eksplorasyonu paratiroidektomi (PTX) için standart yöntem olarak kabul görmektedir. İntraoperatif PTH ölçümü, düşük doz Tc-99m sestamibi enjeksiyonu sonrası gama probu kullanılarak görüntülemenin yapıldığı minimal invaziv paratiroidektomi (MIP) kullanımını giderek artan cerrahi bir yöntemdir. MIP ile küratif cerrahi sonuçlar elde edilmiş ve olası servikal hematoma, rekürren laringeal sinir hasarı oranı azalmıştır.<sup>27</sup> MIP kullanım alanı artması nedeniyle ile preoperatif görüntüleme yöntemlerinin de önemini artmaktadır. Ultrasonografi ve tekniyum-99m-sestamibi-tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografi çoğu vakada yaygın kullanılmaktadır. Hiperparatiroidizm olgularında sensitivite ve pozitif prediktif değer (PPD) ultrasonografi (US) için sırasıyla %64-91,

%83-96, sintigrafi-SPECT için sırasıyla %70-81, %83-96 olarak uluslararası çalışmalarda bildirilmektedir.<sup>28 29 30</sup> Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise PTX endikasyonları ve preoperatif görüntüleme yöntemlerinin patolojik paratiroid bezi lokalizasyonunu araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır. Abdullah ve ark. tarafından primer HPT'li 94 olguda yapılan retrospektif çalışmada ise hastaların en sık genel vücut ağrısı ve eklem ağrısı ile başvurduğu, asemptomatik olguların %12 olduğu görülmüş. Bu çalışmada US'nin sensitivitesi % 87, paratiroid sintigrafisi sensitivitesi % 77 olarak görülmüş. US ve sintigrafi birlikte kullanıldığında sensitivite oranı %100 olarak hesaplanmıştır.<sup>31</sup>

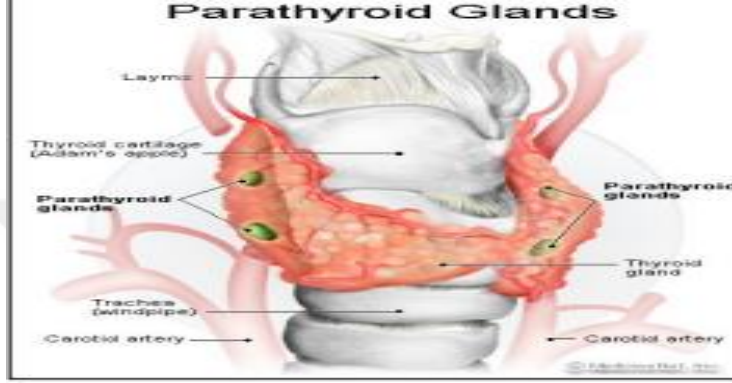
Literatür taramalarımıza göre ülkemizde spesifik olarak primer HPT'li hastaların cerrahi endikasyonlarını araştıran çalışma saptanmamıştır.

Bu çalışmada Ocak 2021-Eylül 2023 tarihleri arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi genel cerrahi kliniğinde paratiroidektomi yapılan hastaların preoperatif lokalizasyon için kullanılan görüntüleme yöntemlerinin paratiroid patolojisini lokalize etmesi açısından sensitivitesi, PPD ve cerrahi endikasyonlarının araştırılması amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

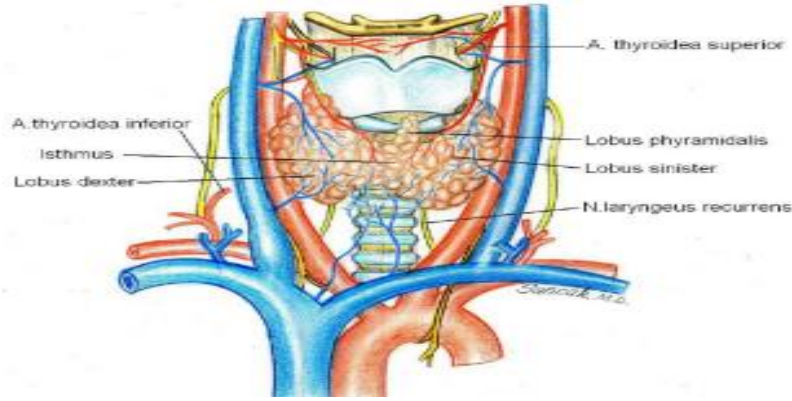
### 2.1 Paratiroid Bez Anatomisi

Paratiroid bezleri ortalama 5 x 3 x 1 mm büyüklükte olup çoğunlukla yağ dokusu ile örtülüdür. Her bir bezin ağırlığı 10-80 mg'dır. Az sayıda varyasyon bulunmakla beraber insanlarda çoğunlukla 4 paratiroid bezi vardır. Bezlerin genellikle ikisi altta, ikisi de üstte bulunur (Şekil 1).



Şekil 1: Paratiroid bez anatomisi <sup>32</sup>

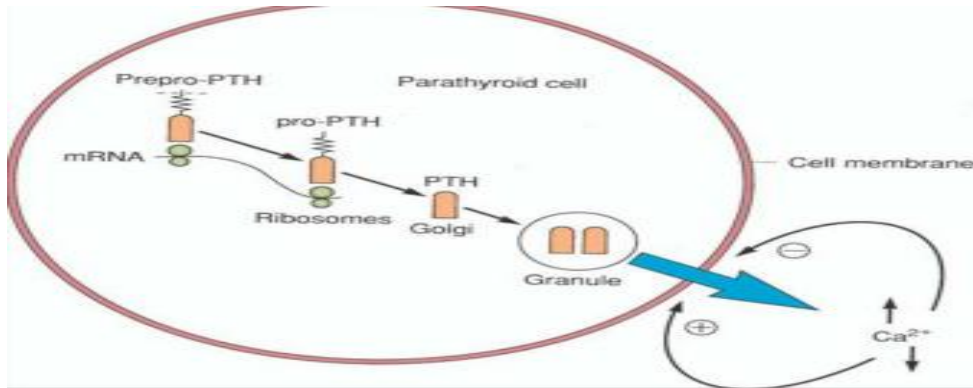
Paratiroid bezler mediastende ektopik yerleşimde de görülebilir. Paratiroid bezleri ile nervus rekürrens arasındaki komşuluk önemlidir. Tiroid lobu lateral pozisyonda üst sınırı tiroidin en sefal kısmı, alt sınırı trakea üzerinde tiroid alt polünden 4 cm uzakta bir nokta, arkada özefagus, önde tiroid lobu olan hayali bir üçgen oluşturulduğunda n.laryngeus rekürrens bu üçgeni iki eşit parçaya böler. Üst paratiroid glandlar sinirin posterior süperiorunda, alt paratiroid bezler sinirin anteriorunda yer alır. Paratiroid bezler arteriyel beslenmesi a.thyroidea inferior sağlanır. Özellikle olarak %15 oranında üst paratiroid bezler a.thyroidea superiordan ya da %5 oranında bu iki arterin anastomozundan beslenir. Venöz drenajları süperiyor, orta ve inferior tiroid venlerine olur. Bu venler derin juguler vene dökülür. Lenfatik drenajı ise tiroid bezi ile birlikte derin servikal lenf nodlarına ve paratrakeal lenf bezleri ile olur. (Şekil 2)



Şekil 2: Paratiroid bez arter, ven ve sinirleri<sup>33</sup>

## 2.2 Paratiroid Hormon Fizyolojisi

Paratiroid hormon paratiroid bezdeki esas hücrelerden 115 aminoasitli prep-pro-hormon olarak hipokalsemiye yanıt olarak saniyeler içinde sentezlenir. Plazma yarı ömrü 2-4 dk'dır. Preprohormon endoplazmik retikulumda lipaz aktivitesi ile prohormona ve golgi aparatında lipaz aktivitesi ile paratiroid hormona (1-84) dönüşür. PTH plazmadan esas olarak karaciğer ve böbrek yoluyla hızla temizlenir, aktif amino ve inaktif karboksil terminal fragmanlarına bölünür. Dolaşımda inaktif, fakat immünoreaktif PTH bulunur. Dolaşımdaki PTH moleküler formları; PTH (1-84) (%5-30), C terminal( %70-95), N terminal. Molekülün biyolojik aktivitesinden ilk 34 aa'lık kısım (PTH 1- 34) sorumludur. Etkisini PTH reseptör tip 1 (PTHr1) aracılığıyla gösterir. C terminaline ait bir alt grup olan PTH 7-84 ün C-PTH reseptörü ile etkisini gösterir. KBY'de C-PTH fragmanlarının dolaşımdaki seviyesi artar. KBY'de ki PTH direncinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.<sup>34</sup>(şekil3)



Şekil 3: Paratiroid hormon sentezi<sup>35</sup>

Kalsiyum konsantrasyonundaki değişiklik, paratiroid bez esas hücre yüzeyindeki kalsiyum algılayan reseptör (CaSR) tarafından algılanır<sup>36,37</sup> CaSR, plazma membranında yer alan G protein interaktif reseptörler üst ailesinden C ailesinin grup II üyesidir. Hücre dışı, transmembran ve sinyal iletimine katılan hücre içi parçadan oluşan bir füzyon proteindir. Kalsiyum varlığında CaSR konfirmasyonel değişikliğe uğrar; böylece G protein aracılığıyla fosfolipaz C aktive (PLC) olur ve hücre içine kalsiyum mobilizasyonu başlar. Paratiroid hücrelerinde PLC aktivasyonu ile ve siklik adenosin monofosfat (cAMP) sentezinin baskılandığı gösterilmiştir. Bu reseptörler, başlıca; paratiroid bez esas hücrelerde, böbrek tübül hücrelerinde, kemik, gastrointestinal sistem hücrelerinde gösterilmiştir. CaSR, hücre dışı kalsiyum düzeyindeki değişiklikleri algılar ve paratiroid hücrelerinden PTH salınımını uyararak veya inhibe ederek serum kalsiyum düzeyini ayarlar ve böylece normal kalsiyum homeostazını idame ettirir.<sup>38</sup> Kalsiyum seviyesi arttığı zaman aktive olur, PTH salgısını ve hücre proliferasyonunu azaltır. In vivo çalışmalar, sıçanlarda akut hipokalseminin bir saat içinde PTH mRNA'sında bir artışa yol açtığını göstermektedir. Hiperkalsemi ise, PTH mRNA'sında çok az değişikliğe yol açar veya hiç değişikliğe neden olmaz.<sup>39</sup> Paratiroid bezi, kalsiyumdaki düşüőe, artıőtan çok daha kolay tepki vermeye hazırdır. Hipokalsemiye yanıt olarak PTH mRNA'sındaki artışın mekanizması ise bilinmemektedir. Böbrekte 1,25-OH D vitamini sentezini ve Henle kulpunun çıkan kolundan Ca<sup>2+</sup> geri emilimini inhibe eder. Klinik çalışmalar sinakalset gibi çeşitli allosterik CaSR agonistlerinin hem KBY hem de primer HPT'de PTH ve kalsemiyi azalttığını göstermiştir. CaSR'nin allosterik antagonistlerinin yeni bir sınıfı kalsilitikler yapısal olarak kalsimimetiklere benzer, ancak farklı bir allosterik bölgeyi etkiler. Menopoz sonrası kadınlarda femur BMD'sini hafif hiperparatiroidizmi tetikleyerek artırmayı başardığı gösterilmiştir.<sup>40</sup>

### 2.2.1 Kalsiyum metabolizması

Kanda total kalsiyum düzeyi normalde 8,5-10,5 mg/dl'dir. Vücutta bulunan kalsiyumun %99 kemiklerde bulunur. Kalan %1'i intraselüler ve ekstraselüler sıvılarda ve hücre membranlarında bulunur. Plazmadaki kalsiyumun %40 'ı albümine bağlı olarak bulunur, yaklaşık %50'si iyonize kalsiyum formundadır. %10 'luk kısım kalsiyum fosfat ve karbonat gibi anyonlar ile kompleks halinde bulunur. Serum protein düzeyindeki değişimler kandaki total kalsiyum düzeyini değiştirir. Ancak

iyonize kalsiyum düzeyi değişmez. Serum kalsiyumu hesaplamak için aşağıdaki formül kullanılmaktadır;

$$\text{Düzeltilmiş [Ca]} = \text{Total[Ca]} + (0,8 \times [4 - \text{albumin düzeyi}])$$

PTH salgılanmasını düzenleyen iyonize kalsiyumdur. Artan serum kalsiyumu CaSR ile PTH salınımı inhibe eder. Ayrıca PTH sentezini vitamin D3'de inhibe eder. Hipokalsemi durumunda PTH sentezi indüklenir.

### 2.2.2. PTH Kemik Üzerine Etkileri

Kemik, hipokalsemi durumunda Ca<sup>+2</sup> salıveren, hiperkalsemide fazla Ca<sup>+2</sup> depolayan geniş bir depo görevi görür. PTH kalsiyum homeostazında hem kemik oluşumunu hemde kemik rezorpsiyonunu stimüle ederek kemik üzerinde dual etki sağlar. Düşük düzeylerdeki PTH; büyüme faktörleri aracılığıyla kemik matriksinde osteoblastogenezi uyarır, osteoblast apoptozisini azaltmak için doğrudan osteoblastlara etki eder. Sonuç olarak organik matriks oluşur ve kemik mineralizasyonu artar. Serum PTH düzeyinde artış ise, osteoklastik aktiviteyi arttırarak katabolik etki ile sonuçlanır. İlk 2-3 saat içinde osteositik osteolizis ile osteositlerin aktivitesi sonucu Ca<sup>+2</sup> rezorpsiyonuna yol açılır.<sup>41</sup> Serum PTH daha uzun süreli artışında osteoklastların çoğalması sonucu osteoklastik rezorpsiyon (birkaç gün içinde başlar haftalarca devam eder) ile sonuçlanır. PTH'nin kemik üzerindeki net etkisi, PTH artışının ciddiyetine ve kronikliğine göre değişir. (şekil 4)

### 2.2.3 PTH renal etkileri

İyonize kalsiyum albümine bağlı olmadığı için glomerüler hücrelerden ultrafiltrata geçer. Alınan Ca<sup>+2</sup> yaklaşık % 10'u (100 mg/gün) idrarla atılır. Kalsiyum homeostazisinin devam ettirilebilmesi için glomerüller ultrafiltrattaki kalsiyumun renal tübüllerden reabsorbe edilmesi gerekmektedir. Proksimal tübülde ve henle kulpunun inen kolunda sodyum ve suyun yeniden emilimi ile oluşan elektrokimyasal gradyent ile %90 pasif olarak emilir. Yaklaşık %20 oranında henle kulpu çıkan kolunda Na<sup>+</sup> -K<sup>+</sup> -2Cl kotransportırı, renal dış medüller potasyum kanalı ve klor kanalı aracılığı ile emilir. Renal tübüllerde kalsiyum geri emilimi sodyum geri emilimine bağımlıdır. %10 kalsiyum ise distal toplayıcı tübül ve kortikal toplayıcı

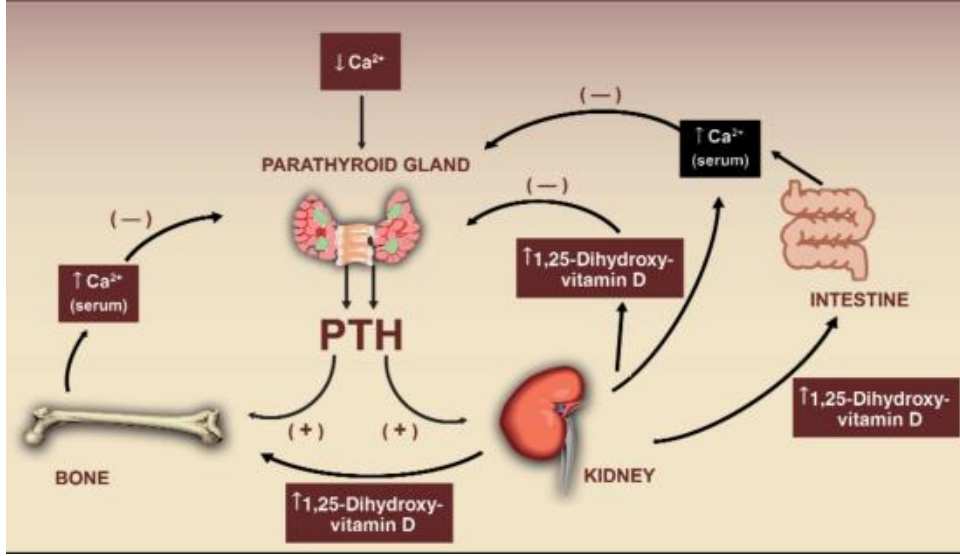
kanalın başlangıç kısmında aktif transsellüler yol ile reabsorbe edilir. Distal tübüldeki kalsiyumun geri emilimi PTH ve vitamin D3 ile düzenlenmektedir. (şekil 4)

PTH plazmadaki  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu yanı sıra inorganik fosfat konsantrasyonunun kontrolünde de önemli rol oynamaktadır. FGF23 ile birlikte serum fosfat konsantrasyonunun hormonal regülasyonunu sağlar. Fosfatın böbreklerden atılması “taşma mekanizması” ile kontrol edilir. Serum normal fosfor düzeyi 2,5- 4,5 mg/dl şeklinde olmalıdır. Serum fosfor değeri 1 milimol/litre'nin altında olduğu zaman, idrarla fosfat kaybı olmaz, glomerüler filtrattaki fosfatın tamamı geri emilir. PTH kalsiyum ve magnezyumun geri emilimlerini artırarak, vücutta tutulmasını sağlar. Fosfor ve bikarbonatın ise proksimal tübüllerden geri emilimini baskılar. Bikarbonatın atılması plazmada asidoza yol açar. Asidoz nedeniyle albumine bağlanan kalsiyum miktarı azalacağından dolaşımda iyonize kalsiyum artar. Fosfatüri de kemik yıkımı sonucunda gelişebilecek hiperfosfatemiyi önler. Hiperfosfateminin önlenmesi fosfatın kalsiyumla kompleksler oluşturmasını önlemektedir. Böbreklerdeki hipofosfatemiyi ile doğrudan 25(OH)D 1 alfa redüktaz enzimini de uyarır.

PTH, renal tübülde 1-alfa hidroksilaz sentezini uyararak kalsidiolün aktif d3 vitaminine dönüşümünü uyarır. Vitamin D3 inaktive eden 24-hidroksilazın aktivitesini azaltır. D vitamini eksikliğinde kalsiyum homeostazisinin korunmasında PTH'nin önemli bir etkisidir. Artan aktif vitamin D3 barsaklardan kalsiyum absorpsiyonunu artırır. PTH dolaylı olarak intestinal kalsiyum emilimini sağlarken en hızlı etki böbreklerde, en büyük etki kemiklerde gerçekleşir. D vitamini, PTH salgılanması üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olmamasına rağmen, PTH gen transkripsiyonunu önemli ölçüde baskılar.<sup>42</sup>

Proksimal tübülde D vitamininin aktivasyonunu 1-alfa hidroksilaz enzimi ile sağlanır. FGF23, 1-alfa hidroksilazı inhibe eder, 24-alfa-hidroksilaz enzimine etkisi ile D vitaminin aktif olmayan metabolitlerine yıkılmasını uyarır.<sup>43</sup>

PTH'un serum kalsiyuma etkisini özetle: 1. Kemikten kalsiyumunun plazmaya geçişini artırır 2. Kalsiyumun renal tübülden geri emilimini artırır 3. Renal tübülde 1-alfa hidroksilaz aktivitesini artırır 4. Glomeruler filtrattan inorganik fosfatın reabsorpsiyonunu azaltır.



Şekil 4: Paratiroid hormon-  $\text{Ca}^{+2}$  ilişkisi <sup>44</sup>

### 2.3. Paratiroid Bez Patolojileri

Paratiroid bezleri oval böbrek şeklinde içerdiği yağ ve vasküler içerikler nedeniyle açık sarı-kahverenkli bezdir. Gland etrafındaki ince fibröz kapsül parankim içine uzanarak bezi lobüllere ayırır. Paratiroid bezleri parankimal hücreler, yağ hücreleri ve fibrovasküler stromadan oluşur. Parankim hücreleri kapiller ağ etrafında kordonlar, yuvalar oluşturacak şekilde dizilim gösterirler. Paratiroid bezinin fonksiyonel hücreleri esas hücrelerdir.<sup>45</sup>

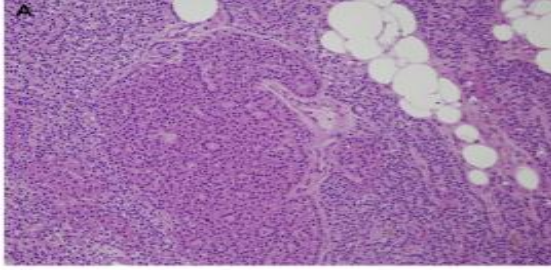
İnce iğne aspirasyon sitolojisi (İİAS) baş-boyun bölgesi neoplastik lezyonlarının preoperatif tanısında sıklıkla kullanılır. Paratiroid adenomuna tanısında preoperatif İİAS, kapsüler psödoinvazyon, hemomosiderin birikimi ve tümör implantasyonu ile sonuçlanabilir.<sup>46</sup> Bu değişikliklerin yanısıra masif hematoma, paratiromatozis gelişimi gibi ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu nedenle paratiroid adenomu tanısında İİAS'nin gerekli olmadığı sürece tercih edilmemesi ve paratiroid karsinomu kuşkusu var ise yapılmaması önerilir.<sup>47</sup>

Paratiroid bez patolojileri, bezin yetersiz veya aşırı çalışmasından kaynaklanmaktadır. Hiperkalsemiye sekonder klinik semptom olması halinde veya asemptomatik hastalarda serum  $\text{Ca}^{+2}$  düzeyindeki artışın saptanması ile tanı alır. PTH,

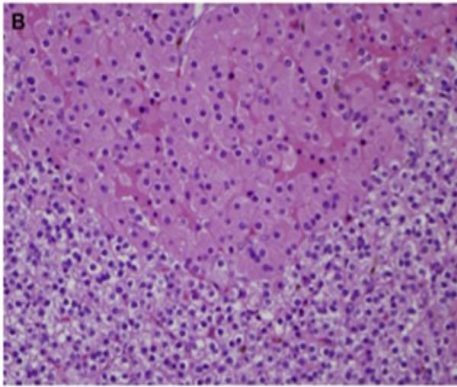
Ca<sup>+2</sup>, P, albümin, D vitamini ve magnezyum bulguları görülerek birlikte değerlendirilir.<sup>48</sup>

### 2.3.1.Paratiroid hiperplazisi

Dört bezinde büyümesiyle karakterize parankimal hücrelerin artışı ile oluşan patolojik süreçtir. En sık olarak esas hücrelerin hiperplazisi görülür. Makroskopik değerlendirmede hiperplastik bezler oval görünümde, sarı-kahve renkte; kesitlerde genellikle homojen, bazen hafif nodüler görünüme sahip olabilir.<sup>49</sup> Mikroskopik incelemede diffüz tabakalar, kordonlar, nodüller oluşturan, parankimde minimal yağ hücreleri içeren esas hücrelerin proliferasyonu ile karakterize patolojik görünüm mevcuttur.<sup>50</sup> (şekil 5) Berrak hücre hiperplazisi şiddetli hiperkalsemiye neden olan, kadınlarda daha sık görülen, nadir bir hiperplazi tipidir.



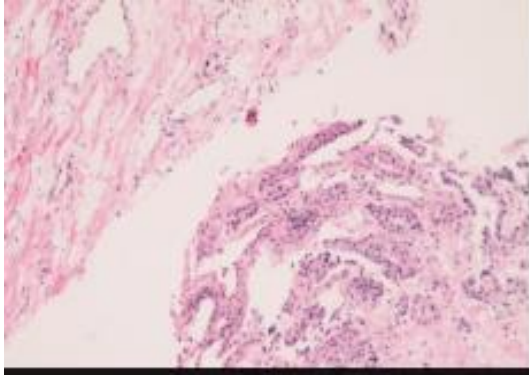
Şekil 5: a) Paratiroid hiperplazisi<sup>51</sup>



Şekil 5: b) Onkositik hücreleri içeren nodüller<sup>51</sup>

### 2.3.1. Paratiroid adenomu

Paratiroid adenomu primer hiperparatiroidizmin en sık nedenidir.<sup>52</sup> Paratiroid adenomu en sık olarak alt bezlerde görülmekle birlikte 4 paratiroid bezinin herhangi birinde gelişebilir. Paratiroid adenomları boyutu 3 cm'ye, ağırlığı ise 150 mg'a kadar çıkabilmektedir. Paratiroid adenomları mikroskopik olarak iyi sınırlı ve kapsüllüdür.<sup>53</sup> Tümör hücreleri yuvalar ve kordonlar oluşturur, bu yapılar zengin kapiller damar ağı çevrelenmiştir. Esas hücreler baskın olan hücre tipidir.<sup>54</sup> Paratiroid adenomunu paratiroid hiperplazisinden ayırımında diğer bezler incelenir, birden fazla bezde büyüme var, bezin içerisinde parankim-yağ oranında artış gözleniyor, esas ve onkositik hücreleri birlikte içeren nodüler bir dağılım gözleniyor ise, bulgular hiperplazi lehine değerlendirilebilir<sup>55</sup>(şekil 6)



Şekil 6: Paratiroid adenomu<sup>56</sup>

### 2.3.3 Paratiroid karsinomu

Nadir görülen endokrin malign tümördür.<sup>57</sup> Primer HPT olgularının %0,5-1'ini oluşturur.<sup>58</sup> Makroskopik olarak, tiroid bezi ve özefagus gibi çevre dokulara invazyon gösteren, büyük kitle olarak gözlenir.<sup>59</sup> Paratiroid karsinomu genel olarak esas hücrelerden oluşur ancak onkositik hücreler de gözlenebilir.<sup>60</sup> Hücreler monoton bir morfoloji sergileyebileceği gibi belirgin anaplazi de gösterebilir.<sup>61</sup> Trabeküler büyüme paterni, kalın asellüler fibröz bantlar, kapsüler/vasküler/perinöral invazyon, belirgin nükleer pleomorfizm, eozinofilik makronükleol, artmış mitotik aktivite ve komedo nekroz paratiroid karsinomu için önemli uyarıcı histopatolojik görünümüdür.<sup>62</sup>

## 2.4. Primer Hiperparatiroidi

### 2.4.1 Epidemiyoloji

Primer HPT iskelet, böbrek, merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem dahil olmak üzere birçok organ sistemini etkileyerek çok farklı semptomlarla ortaya çıkabilir. Buna rağmen, HPT'nin en yaygın klinik prezentasyonu "asemptomatiktir".<sup>63</sup> En yaygın ve genellikle ilk klinik bulgusu hiperkalsemidir.<sup>64</sup> 55 yaş üzerinde insidans hızla artmakta olup, her yaşta görülebilmektedir. Primer HPT son yıllarda serum Ca<sup>+2</sup> düzeylerinin rutin olarak değerlendirilmesi ve asemptomatik primer HPT vakaları tanınmaya başlaması ile insidansı yaklaşık 5 kat artmıştır. 5-6.dekattaki postmenopozal kadınlarda daha sık görülmektedir. Primer HPT sıklıkla menopozdan sonraki ilk 10 yılda teşhis edilmektedir, östrojenin PTH'nin kemikteki hiperkalsemik etkilerine inhibitör etkileriyle açıklanmaktadır. Multifaktöryel faktörler primer HPT gelişiminde rol oynamaktadır. Bu risk faktörleri; obezite, diyetle kalsiyumun az alımı, diüretik kullanımı, radyoterapi öyküsü, hipertansiyon yer almaktadır.<sup>65</sup> Postmenopozal kadınlarda PTH'nin kemikler üzerinede katabolik süreçleri etkilemesi ile PTH daha fazla tetkik edilmeye başlanmış, normokalsemik hastalarda PTH'nin ölçümü ile normokalsemik primer HPT ortaya çıkmasına neden olmuştur.<sup>66</sup> Normokalsemik primer HPT %0,2-3,1 arasında değişen bir prevalansa sahiptir.

Primer HPT'de vakaların %80'ini soliter paratiroid adenomu, %10-15'ini hiperplazi, %5'ini multipl adenomlar ve <%1'ini paratiroid kanseri oluşturmaktadır. Primer hiperparatiroidi multiple endokrine neoplazi (MEN) sendromu tip I ve nadiren de IIA'da rastlanır.

Primer HPT'li vakaların %90'ını sporadik iken %10 vakada genetik ve herediter özellikler saptanmaktadır. Genç yaşta saptanan primer HPT'li vakaların genelinde aile hikâyesi mevcuttur. Sık görülen herediter formlar; multipl endokrin neoplazi (MEN) tip 1, MEN 2A, MEN 4, hiperparatiroidizm - çene tümörü sendromu (HPT-ÇT); daha nadir olarak ailesel izole hiperparatiroidizm (AİHPT), ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (AHH), neonatal ciddi hiperparatiroidizm (NCHPT) ve otozomal dominant ılımlı hiperparatiroidizm (ODIHPT)'dir.

## 2.4.2 Primer hiperparatiroidizm klinik, tanı ve tedavi yöntemleri

HPT primer, sekonder, tersiyer olmak üzere üçe ayrılır. Primer HPT hiperkalseminin sıklıkla eşlik ettiği, artmış veya uygunsuz olarak normal PTH düzeyleri ile karakterize bir hastalıktır.<sup>67</sup> Hiperkalsemi saptanan vakada uygun olmayan şekilde normal (>20 pg/ml) olan PTH seviyeleri primer HPT tanısı ile uyumludur. Hastalar klinik olarak asemptomatik, klasik, normokalsemik HPT olarak sınıflandırılmaktadır.

### 2.4.2.1. Klasik primer hiperparatiroidizm

Primer HPT ile ilişkili semptom ve bulgular artmış PTH ve hiperkalseminin etkilerine bağlı olarak görülür. Nefrolitiazis ve kemik bulguları artmış PTH ilişkilidir.

#### 2.4.2.1.a. Gastrointestinal bulgular

Bulantı, kusma, iştahsızlık, anoreksi, bağırsaklarda hipomotilite, kabızlık görülmektedir. %10 hastada peptik ülser ve pankreatit de görülebilir. Peptik ülserde artan kalsiyumun mide asit salgısının arttırıcı etkisi olduğu düşünülmektedir.<sup>68</sup> Ancak yapılan son çalışmalarda sporadik primer HPT'li vakalarda peptik ülser insidansının genel papülyasyona benzer olduğu MEN1 sendromu ilişkili primer HPT olgularında peptik ülser insidansında artış görülmüştür. Bu vakalarda HPT tedavisinin gastrinomada fayda sağladığı gösterilmiştir.<sup>69</sup> Buna rağmen medikal tedavinin yeterli ve başarılı olması nedeniyle Zollinger-Ellison sendromunun bir arada bulunmasının PTX için yeterli endikasyon oluşturmadığı düşünülmektedir.<sup>70</sup> Primer HPT ve peptik ülseri olan 46 vakanın değerlendirildiği çalışmada PTX sonrası takip edilen hastaların %58'inin ülser semptomlarının düzeldiği görülmüş. Ameliyat sırasında aktif peptik ülser hastalığı olan hastaların %66'sı iyileşirken, komplike peptik ülseri olan hastaların yalnızca %44'ü iyileşmiş. Çalışmada değerlendirilen faktörlerin hiçbirinin (yaş, cinsiyet, serum kalsiyum ve serum paratiroid hormon düzeyleri, ülserin yeri ve süresi) PTX sonrası peptik ülser semptomları üzerinde herhangi bir etkiye sahip olmadığı görülmüş. Çalışma sonuçları primer HPT ile peptik ülser arasında anlamlı ilişkinin olmadığını göstermektedir.<sup>71</sup>

Primer HPT'li ardışık 242 hastada yapılan çalışmada hastaların 15'inde pankreatit saptanmış. Pankreatit vakalarının hiçbirinde pankreatit açısından ek risk faktörü olmadığı görülmüş. Pankreatitli primer HPT hastaların pankreatitsiz primer HPT hastalarına göre daha yüksek serum kalsiyumu ve yüksek alkalin fosfataz saptanmış ve anlamlı olduğu görülmüş. Çalışmada, özellikle pankreatitin diğer yaygın nedenlerinin yokluğunda, üst sınırdaki veya yüksek serum kalsiyum düzeyine sahip herhangi bir pankreatit hastasında primer HPT 'nin araştırılmasını önermektedir.<sup>72</sup>

#### 2.4.2.1.b. Renal bulgular

Poliüri, polidipsi, hiperkalsiüri (24 saatlik üriner kalsiyum >400 mg), nefrolitiazis, nefrokalsinoz, distal renal tübüler asidoz, nefrojenik diabetes insipidus, akut ve kronik böbrek yetmezliği görülebilir. Nefrolitiazis klasik primer HPT bulgusu olup %15-20 hastada görülür.

Primer HPT böbrek taşı oluşumu ile ilgili çalışmalar yapılmakla birlikte kesin metabolik-fizyolojik mekanizması bilinmemektedir, multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Artan PTH kemik rezorpsiyonunu indükler ve hiperkalsemiye neden olur. Artan serum kalsiyumu glomerüler filtrattaki Ca<sup>2+</sup> artışına neden olur. Ultrafiltrattaki Ca<sup>2+</sup> artışı PTH etkisiyle renal tübüllerden Ca<sup>2+</sup> emilimini arttırmasına rağmen hiperkalsiüriye neden olabilir. Artan PTH aynı zamanda vitamin D3 aracılığıyla bağırsaklardan Ca<sup>2+</sup> emilimini arttırarak hiperkalsemiye katkıda bulunur. Paratiroid hormon fosfotürik etkisi ile üriner fosfat ve fosfat ürünlerinin atılımını arttırır bu durum üriner alkalozu neden olur. Hiperkalsiüri, artan üriner fosfat ürünleri alkali idrar nefrolitiazis kolanlaştırıcı etmenlerdir. Bir çalışmada kristalografi ile 235 taş analiz edilmiş, %67'sinin merkezinde kalsiyum fosfat bulunduğu tespit edilmiştir. Bu fizyokimyasal ve taş analizi verileri, kalsiyum fosfat kristal merkezinin çökmesinin birçok kalsiyum taşının oluşmasına katkıda bulunabileceğini göstermektedir.<sup>73</sup> Primer HPT'li 234 hastada nefrolitiazis olmayan, semptomatik ve asemptomatik nefrolitiazis hastaları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada nefrolitiazisi olan hastalarda olmayan hastalara göre daha genç yaşta, daha yüksek e-GFR ve idrar kalsiyumu görülmüş. Asemptomatik taşı olan hastalarda PTH daha yüksek ve D vitamini daha düşük bulunmuştur. Asemptomatik taşı olan hastalarda mikrolitiazisin

daha sık olduğu görülmüş. Bu çalışma D vitamini düzeyinin primer HPT hastalarında nefrolitiazisin klinik ifadesini etkileyebileceği hipotezini desteklemektedir.<sup>74</sup>

Düşük BMD'nin değerlendirildiği çalışmalarda nefrolitiazise sıklıkla rastlanmasına rağmen nefrolitiazisin etiyolojisi üzerine yapılan hiçbir çalışmada normokalsemik primer HPT düşünülmemiştir. primer HPT 'ye bağlı hiperkalsiüri, hiperkalsemi primer HPT'de taş oluşumunda önemli bir risk faktörü olarak kabul edilirken, normokalsemik primer HPT ile nefrolitiazis arasındaki kesin bir ilişki ortaya koyulamamıştır.<sup>75</sup> Yeni kılavuza göre hiperkalsemik veya normokalsemik primer HPT'li hastalarda kontrendikasyon olmadığı sürece taş varlığında PTX önerilmektedir. PTX açısından kontrendikasyonu olan veya paratiroidektomi yaptırmak istemeyen hastalar nefrolitiazis açısından takip edilmesi önerilmektedir.<sup>76</sup>

Primer HPT hastalarında böbrek yetmezliği prevalansı düşüktür. Hastaların %20 kadarında e-GFR 60 mL/dak/1,73 m<sup>2</sup>'nin altındadır.<sup>77</sup> Böbrek yetmezliğinin gelişimi hiperkalseminin derecesi ve süresi ile ilişkilidir. 1995-Mart 2019 yıllarına ait primer HPT hastalarının verileri retrospektif olarak böbrek yetmezliği açısından analiz edilmiş. Nefrolitiazis ve nefrokalsinozis primer HPT hastalarının sırasıyla %41,7 ve %27,6'sında bulunmuş. Semptomatik böbrek yetmezliği olan primer HPT hastalarında, asemptomatik hastalara kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek kreatinin ve daha düşük e-GFR düzeyi saptanmış. Semptomatik hastaların 1 yıllık küratif paratiroidektomi sonrasında kreatinin ve e-GFR düzeylerinde iyileşme olduğu; ancak asemptomatik hastalarda kreatinin ve e-GFR düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadığı görülmüş.<sup>78</sup> Primer HPT hastalık aktivitesinin klinik veya biyokimyasal indekslerinden ziyade yaş, hipertansiyon, antihipertansif ilaç kullanımı ve açlık glukoz seviyeleri gibi geleneksel risk faktörlerinin primer HPT'li kişilerde daha kötü böbrek fonksiyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir.<sup>79</sup>

#### 2.4.2.1.c. İskelet Bulguları

Kemik, PTH'nin ana hedef organıdır ve kas-iskelet sistemi üzerinde kemiğin yeniden şekillenmesi üzerinde önemli etkilere sahiptir. PTH, mezenkimal kök hücrelere, osteoblastik kökene sahip hücrelere, osteositlere ve T hücrelerine doğrudan

etki ederek osteojenik bir rol oynar. Ayrıca dolaylı olarak osteoklast öncü hücrelerine ve osteoklastlar üzerinde etkisi ile osteoklastik rol oynar. Primer HPT 'li hastalarda patolojik kırıklar, şekil bozukluğu; kaslarda güçsüzlük ve hiperrefleks görülür. Osteitis fibrosa sistica(OFC) primer HPT'in klasik kemik bulgusudur. HPT'li olgularda katabolik süreçler ön plandadır. Serumda ve idrarda kemik yıkım ürünlerinin artışı gösterilmiştir. Primer HPT'li hastalarda kemik döngüsü belirteçleri üzerine yapılan çalışmalarda, paratiroidektomiye takiben bu belirteçlerde bir azalma olduğunu gösterilmiştir.<sup>80</sup>

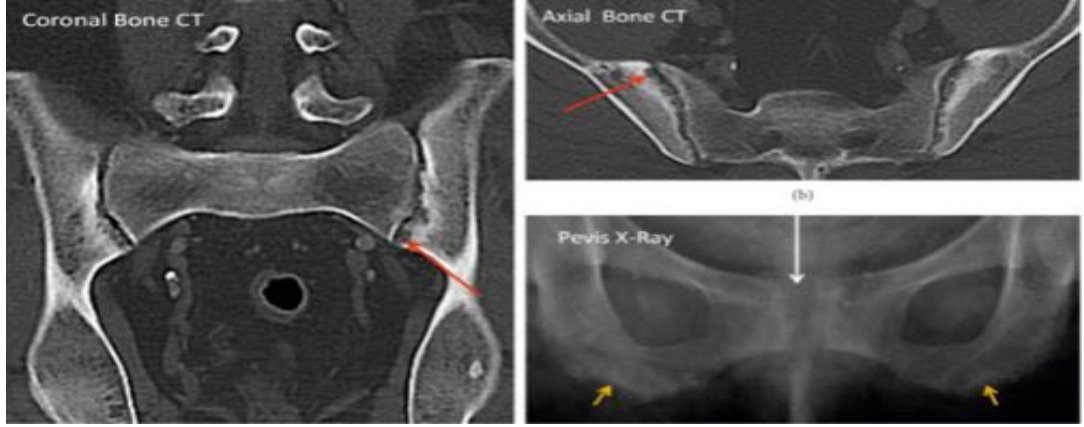
**Subperiosteal Kemik Rezorpsiyonu:** Uzun kemiklerin periosteum altındaki kortikal kemikte rezorpsiyonudur. Artan PTH osteoklast progenitör hücreler üzerindeki ilgili RANK reseptörü ile etkileşime giren nükleer faktör-  $\kappa\beta$  ligandının (RANKL) aktivasyonuna yol açarak kemikte osteolizi başlatır. Falankslardaki bu bulgular, primer HPT'nin tanımlayıcı, patogonomik özelliğidir.<sup>81</sup> (şekil 8)

**Akroosteoliz;** primer HPT 'de, renal osteodistrofide görülen bir veya daha fazla parmağın orta ve distal falanksında yaygın olarak görülen yaygın veya "bant benzeri" radyolüsent rezorpsiyondur.<sup>82</sup> (şekil 7)

**Subkondral Rezepsiyon:** Eklem yüzeyindeki kırırdağın altındaki trabeküler yapıda osteolitik aktivasyon sonucu oluşur. Genellikle akromioklaviküler ve sternoklaviküler eklemler, falankslar, simfizis pubis ve sakroiliak eklemlerde görülür.<sup>83</sup> Direk grafide eklem boşluğunun genişleme ve eklem yüzeylerinin düzensiz görünümüne yol açar. (şekil 8)



Şekil 7: İkinci ve üçüncü parmak orta falankslarının radyal yönünde subperiosteal rezorpsiyon (beyaz oklar); tüylü görünüm, akroosteoliz (kırmızı oklar)<sup>84</sup>



Şekil 8: Sakroiliak eklemlerde subkondral rezorpsiyon<sup>85</sup>

Fokal litik lezyonlar: Kemikte radyolusent alanlara neden olan kemik kaybıdır. Brown tümör (osteitis fibrosa sistica), HPT'de anormal kemik remodeling sonucu oluşan benign karakterli reaktif lezyonlardır.<sup>86</sup> Uzun süreli HPT'li olgularda görülen kist benzeri osteolitik aktivasyon ve hemosiderin birikimi ile karakterizedir. Histolojisinde, çok çekirdekli dev hücreler görülür. Hızla artan osteoklastik rezorptif aktiviteye sekonder zengin vaskülarize bağ dokusu kemik iliğiyle yer değiştirir. OFC, HPT klasik bir kemik bulgusudur. Primer HPT'ye bağlı OFC son derece nadir görülürken, böbrek yetmezliği olanlarda sekonder HPT'ye bağlı OFC, yapılan çalışmalarda daha sık olduğu gösterilmiştir.<sup>87</sup> En sık vertebra, pelvis, alt çene, kaburgalar, uzun kemikler ve ellerde görülür.<sup>88</sup> Direk grafilerde OFC soliter veya multifokal, iyi sınırlı, sabun köpüğü görünümünde, kortikal incelmeye olduğu litik lezyonlar olarak görünür. Ayırıcı tanısı, gerçek dev hücreli tümörler, multipl miyelom, fibröz displazi ve metastazlar gibi diğer litik kemik lezyonları yer alır. (şekil 9-10)



Şekil 9: Sağ humerus proksimalinde geniş osteolitik lezyon ve patolojik kırık<sup>89</sup>



Şekil 10: Tibianın proksimalinde osteolitik lezyonlar<sup>90</sup>

Osteopeni: Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre osteopeni, kemik dansitometrisi ile T skoru -1 ila -2,5 olarak tanımlanır. Asimetrik osteopeni günümüzde primer HPT'sinde en sık görülen iskelet bulgusudur. Son çalışmalar primer HPT 'de osteoporoz prevalansının %39 ile %62,9 arasında değiştiğini belirtmektedir<sup>91</sup> Yaşlılık, postmenopozal ve osteoporozun ikincil nedenlerine bağlı olarak da kemik mineral yoğunluğunda azalma görülebilir. Primer HPT 'nin osteopenisi aksial iskeletten ziyade periferik iskeleti etkiler, bu yönüyle senil osteoporozdan ve postmenopozal osteoporozdan ayrılır.<sup>92</sup> Direk grafilerde özellikle ekstremitelerde uzun kemiklerinde patolojik kırıklar ve yaygın demineralizasyon görülmektedir. Tüm hastalarda lomber omurganın, kalça (toplam kalça ve femur boynu) ve distal 1/3 yarıçapının kemik mineral yoğunluğu ölçülmesi önerilmektedir. Paratiroidektomi takiben çeşitli derecelerde iyileşme gösterilmiştir<sup>93</sup> Paratiroidektomi sonrası femur boynu BMD'sinde sürekli ve kademeli bir artış meydana gelebileceğini gösteren kanıtlar gösterilmiştir.<sup>94</sup>

Kafatasında Tuz Biber Görünümü: HPT'nin bir sonucu olarak ortaya çıkan normal kemik yapıları arasındaki yaygın litik odakları ifade eder. Görüntüleme, benekli trabeküller, kemik demineralizasyonu ve yama tarzı skleroz odak alanları (tuz-biber kafatası görünümü) buzlu cam görülür.

#### 2.4.2.1.d. Nörolojik ve kardiovasküler bulgular

$Ca^{+2}$ , sinapslarda nörotransmitterlerin salınımını düzenlemesinde kritik bir role sahiptir. Hiperkalsemi halinde PTH'nin vasküler etkileri, serebrovasküler fonksiyonu değiştirerek bilişsel fonksiyonları ve ruh halini etkilemektedir.<sup>95</sup> Simetrik proksimal kas güçsüzlüğü ve kolay yorulmanın görüldüğü tip 2 kas liflerinin atrofisi ile karakterize nöromusküler sendroma neden olabilir. Depresyon, anksiyete, yorgunluk, düşük yaşam kalitesi, uyku bozukluğu ve bilişsel işlev bozukluğu gibi davranışsal ve psikiyatrik semptomatolojiler de bildirilmiştir.<sup>96</sup>

Hipertansiyon, aritmi, ventriküler hipertrofi, karotis intima media kalınlığında artış, vasküler ve kapak kalsifikasyonu görülebilir. Primer HPT'li 435 hastada yapılan çalışmada hafif primer HPT'li hastalar arasında genel sağkalım değişmediği daha yüksek serum kalsiyum düzeyleri ile seyreden olgularda mortalite riskinin artabileceği gösterilmiştir.<sup>97</sup>

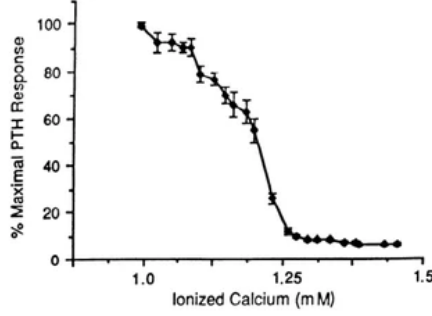
#### 2.4.3. Tanı

##### 2.4.3.a. Laboratuvar Bulguları

Primer HPT'in tanısı klinik ve biyokimyasal veriler ile konur. İlk tanı anında görüntülemenin yeri yoktur, çeşitli görüntüleme yöntemlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü değişiklik göstermekte ve %25'e varan yanlış pozitif olduğu görülmüştür.<sup>98</sup> Görüntüleme yöntemleri cerrahi planı olan hastalarda paratiroidektomi öncesinde olası ektopik bezin anatomik lokalizasyonunu belirlemek amaçlı kullanılabilir. Tanısal bir işlem olmadığı için cerrahi planı olmayan hastalara rutin görüntüleme yapılması önerilmemektedir.<sup>99</sup>

HPT hiperkalsemi ve anormal PTH düzeyi ile karakterizedir. İkinci basamakta serum fosforu, alkalin fosfataz, D vitamini, albümin ve kreatinin ile değerlendirilir. Kalsiyum ve PTH arasında sigmoidal bir ilişki vardır.(şekil 11) Sağlıklı olgularda hipokalsemiye yanıt olarak artan PTH salgısı serum kalsiyumunda artışa neden olur, artan kalsiyum negatif feedback ile PTH sentezini baskılar. Primer HPT'de artan hücre sayısı ve/veya CaSR reseptörlerinin duyarlılığının azalmasına

bağlı olarak bezin negatif feedback mekanizması bozulmuştur. Üremik hastalarda PTH negatif feedback ile süpresyonu için daha yüksek kalsiyum konsantrasyonu gerektiği gösterilmiştir.<sup>100</sup>



Şekil 11: Kalsiyum ve PTH arasındaki normal sigmoidal ilişki<sup>101</sup>

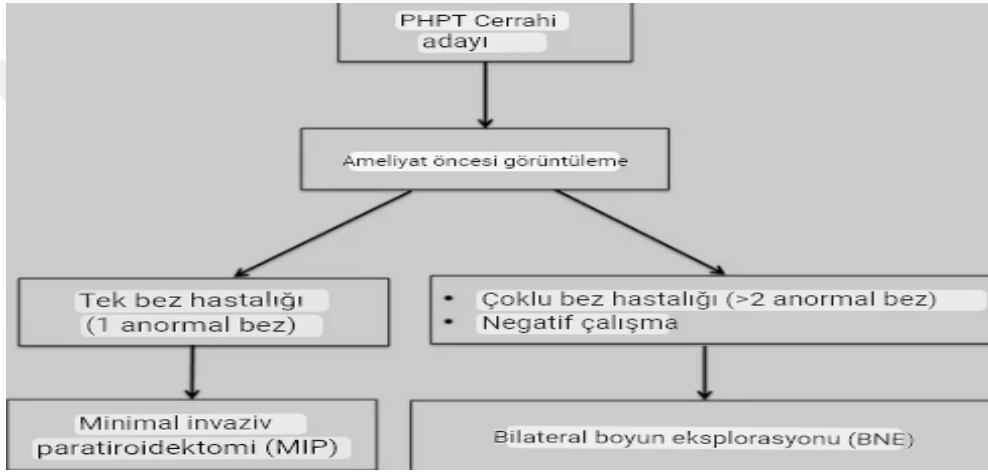
Primer HPT tanısı için 24 saatlik idrar  $Ca^{+2}$  ölçümü gerekli değildir. Familial hipokalsiürik hiperkalseminin (FHH) ayırıcı tanısında ve D vitamini eksikliği açısından değerlendirilmesi amaçlı rutin olarak ölçülmektedir. İdrar  $Ca^{+2} < 200$  mg/gün olması D vitamini eksikliği, FHH ön tanıda değerlendirilebilir. Bu hastalarda D vitamini replasmanı ile idrar kalsiyumu artışı görülmesi FHH tanısını dışlar. Diyetle  $Ca^{+2}$  alımı düşük olan primer HPT hastalarında düşük idrar  $Ca^{+2}$  değerleri görülebilir. FHH'li kişilerin yaklaşık %75'inde idrarda  $Ca^{+2}$  atılımı  $< 100$  mg/gündür.<sup>102</sup> Asemptomatik hastalarda nefrolitiazis riski ve sonrasında yönetimi açısından da idrar kalsiyumu değeri önem taşımaktadır.

D vitamini ölçümü normokalsemik HPT ile de vitamin eksikliğine bağlı sekonder HPT'in ayırımını sağlar. Normokalsemik HPT'de D vitamini normaldir. D vitaminin eşlik ettiği primer HPT'de sekonder HPT ile karışabilir. Bu hastalar D vitamini replasmanı ile bu hastalarda hiperkalsemi veya hiperkalsiüri gelişir.

Artan PTH kemik bulguları, hiperkalsemiye ait semptomlar nefrolitiazis, hipofosfatemi, artmış aktif D vitamini, hipomagnezemi, hiperürisemi, gut, anemi kliniğine neden olabilir. Kemik yapım-yıkım ürünlerinde artış, serum alkalemi fosfataz (ALP) artış, kemik mineral yoğunluğunda azalma görülebilir.

#### 2.4.3.b. Görüntüleme yöntemleri

Bilateral boyun eksplorasyonu (BNE), minimal invaziv paratiroidektomiye oranla daha yüksek komplikasyon (hematom, sinir felci vb) riski, daha uzun ameliyat ve anestezi süreleri nedeniyle daha az tercih edilmektedir. MIP kullanımının artması cerrahi öncesi lokalizasyonun önemini arttırmaktadır. Ayrıca anormal paratiroid dokusunun yerinin belirlenememesi ve ektopik paratiroid bezinin varlığı görüntülemenin önemini arttırmaktadır. Cerrahi öncesi tedaviyi ve görüntülemelerin nasıl kullanılacağına yönelik algoritma şekil 12’de gösterilmiştir.



Şekil 12: Paratiroid cerrahisine rehberlik etmesi için görüntüleme<sup>103</sup>

Preoperatif lokalizasyon açısından noninvaziv yöntemler; US, teknesyum (Tc)-99m sestamibi sintigrafisi, tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT), MRI (manyetik rezonans ), 4 boyutlu bilgisayarlı tomografi (4d-BT), pozitron emisyon tomografisi (PET-BT)’dir. Teknesyumlu SPECT paratiroid patolojilerini saptamada en sensitif ve spesifik yöntem olarak kabul edilir. US, yapan operatörün deneyimine, becerisine bağlı olup paratiroid patolojileri tiroid nodülünden ve lenf nodundan ayırmada oldukça başarılı.<sup>104</sup> MRI paratiroid bez patolojileri saptamada yararlıdır ancak duyarlılığının düşük olması, pahalı olması ve çekimlerin uzun sürmesi MRI’nın dezavantajlarıdır.

İnce iğne aspirasyon materyalinde PTH ölçümü invaziv yöntemdir. Primer HPT tanısında esas olan biyokimyasal ve hormonal değerlendirmedir. Lokalizasyonun tespit edilememesi primer HPT tanısını dışlamaz.

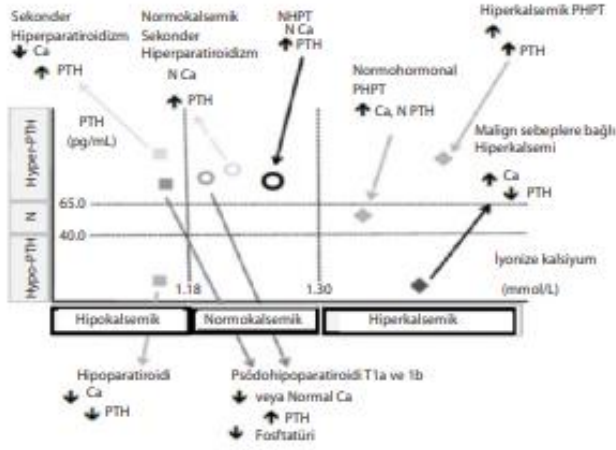
Hiperparatiroidizmin olası komplikasyonları değerlendirilmesi de cerrahi kararı ve hasta yönetimi açısından önem arz etmektedir. Hastalara osteoporoz açısından kemik dansitometrisi yapılması önerilir. PTH'ın kortikal ve süngerimsi kemik üzerinde farklı etkileri olması nedeniyle lomber omurga, kalça ve radiusun distal üçte birlik kısmı olmak üzere 3 bölge dansitometre ile değerlendirilmelidir. Asemptomatik vertebra fraktürleri nedeniyle direk grafi ile kemik yapıların değerlendirilmesi önerilmektedir. Nefrolitiazis hastalarının çoğu asemptomatiktir. Asemptomatik nefrolitiazis, nefrokalsinozis açısından hastaların direk grafi, batin BT ve batin US ile değerlendirilmesi önerilmektedir.

#### 2.4.4 Asemptomatik primer hiperparatiroidizm

Biyokimyasal olarak klasik primer HPT uyumlu olmasına rağmen hiperkalseminin ve artan PTH ilişkin belirti ve bulguların olmadığı klinik durumdur. Serum total ve iyonize kalsiyum hafif artmış veya yüksek normal olabilir ancak genellikle üst sınırı 1.0 mg/ dL'den daha fazla geçmez. Serum fosfat ise normal sınırlarda veya hafif azalmıştır. PTH yüksekliği de klasik primer HPT'li hastalara göre daha az artmıştır. Genelde üst sınırın 1.5-2 katını geçmez.<sup>105</sup>

#### 2.4.5. Normokalsemik primer hiperparatiroidizm

3- 6 ay ara ile en az üç kez yapılan ölçümde normal  $Ca^{+2}$  ile birlikte yüksek PTH düzeyinin olması ve PTH yüksekliğini açıklayacak sekonder sebeplerin olmaması durumudur. PTH yüksekliği yapan diğer durumlar: ilaçlar (tiyazid, lityum, denosumab, bisfosfonat, antikonvülzan vb.), D vitamini eksikliği, KBY, malabsorbsiyonla giden çölyak ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi gastrointestinal sistem hastalıklarıdır.<sup>106</sup>



Şekil 13: Paratiroid hastalıkları klinik spektrumu<sup>107</sup>

#### 2.4.6. Tedavi

Primer HPT'de tedavide amaç normokalsemiyi sağlamak ve olası komplikasyonları önlemektir. Primer HPT'li olgularda altın standart tedavi cerrahidir. Ancak seçilmiş vakalarda (ileri yaş, komorbidite varlığı vb.) medikal tedavi denenebilir. Cerrahi semptomatik hastalarda ilk tedavidir. Asemptomatik hastalarda tedavide cerrahi endikasyonları belirlenmiştir. Cerrahi endikasyonları karşılamayan hastalar medikal yöntemler ile izleme alınır. Hastanın klinik takibinde cerrahi endikasyonu oluşması halinde hasta cerrahiye yönlendirilir. Asemptomatik hastalarda cerrahi endikasyonları aşağıdaki belirtilmiştir;

- 1- Serum kalsiyumu normalin üst sınırının  $> 1 \text{ mg/dl}$  olması, ( $0,25 \text{ mmol/L}$  üzerinde)
- 2- Kemik dansitometresinde herhangi bölgede (lomber vertebra, kalça veya radiusun distal 1/3 uç kısmı) T-skoru  $\leq -2,5$  veya görüntülemelerde hastada vertebra kırığı saptanması,
- 3- Patolojik kırık,
- 4- Böbrek taşları; e-GFR  $< 60 \text{ ml/dk}$ , şiddetli hiperkalsiüri (kadın hastalar için  $>250 \text{ mg/gün}$  erkek hastalar için  $>300 \text{ mg/gün}$ ), nefrolitiazis riskinde artış veya görüntülemelerde gizli nefrolitiazis veya nefrokalsinozis olması.
- 5- Hasta yaşının  $< 50$  olması.

Bu endikasyonlardan herhangi birisine sahip olan hastanın tıbbi kontrendikasyon olmadığı sürece cerrahi endikasyonu mevcuttur.

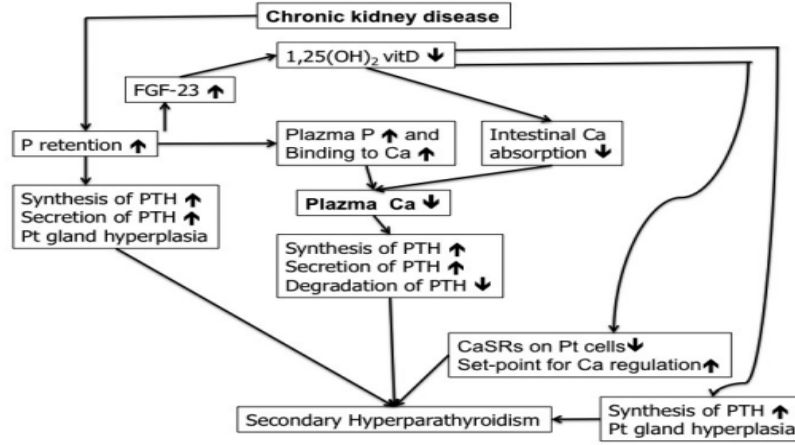
## 2.5. Sekonder Hiperparatiroidizm

Hipokalsemi, hiperfosfatemi ve D vitamini eksikliğine yanıt olarak PTH sekresyonunun arttığı durumdur. En sık nedeni KBY ve D vitamini eksikliğidir. Renal fonksiyonu normal olan hastalarda paratiroid hücrelerinin turnoverı düşüktür. Üremik hastalarda hiperplazi meydana gelir. Sekonder HPT 'in patogeneğinde CaRS, paratiroid hücrelerinde D vitamin reseptör (VDR) ifadesi ve FGF23'ün rol aldığı düşünülmektedir.<sup>108</sup> CaSR, VDR, FGF23 ve  $\alpha$ Klotho reseptörlerinin paratiroid bez hücrelerinde sekonder HPT'de ekspresyonunda azalma olduğu gözlenmiştir.

Renal disfonksiyonu olan hastalarda artan fosfor düzeyi KBY'de sekonder HPT oluşmasının temel mekanizmasını oluşturmaktadır. Artan fosfor, osteoblast ve osteositlerden FGF23 sentezini uyarmaktadır. FGF23'ün temel etkisi renal fosfor reabsorbsiyonun ve bağırsaklardan kalsiyum emilini azaltmasıdır. Aynı zamanda PTH sentezini inhibe eder. Renal disfonksiyon olan hastalarda fosfor retansiyonun artması, renal disfonksiyon nedeniyle artan FGF23'e yeterli fosfotürik yanıtın olmaması nedeniyle KBY hastalarında FGF23 düzeyi progresif olarak artar. FGF23 böbrekte ve paratiroid bezde  $\alpha$ Klotho aracılığı ile etki eder. FGF23 reseptörü ve  $\alpha$ Klotho down regülasyonu ile PTH üzerindeki inhibitör etkisi azalır. FGF23 renal 1 $\alpha$ -hidroksilaz enzimini inhibe ederek aktif D vitamini sentezini azaltır. Böylece bağırsaklardan fosfor emilimi beraberinde kalsiyum emilimi dolaylı yoldan inhibe etmektedir. KBY tanılı 80 hasta ile yapılan kesitsel çalışmada e-GFR'nin azalması ile korele artan FGF23 düzeyi ve azalan kalsitriol düzeyi arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu gösterilmiş. Erken evre böbrek yetmezliğinde hiperfosfatemi olmamasına rağmen serumda FGF23 düzeyinin arttığı gösterilmiş. Bu durumun erken dönemde serum fosfor seviyesinin normal aralıkta olmasına katkı sağladığı düşünülmektedir.<sup>109</sup>

Sekonder HPT' de oral alım yetersizliği, D vitamini eksikliğine bağlı gastrointestinal emiliminde azalma ve artan PTH'n etkilerine yeterli yanıt alınmaması nedeniyle hipokalsemi görülür. Aynı zamanda artan fosfor düzeyi ile kalsiyum fosfat kristallerinin dokularda birikmesi ile hipokalsemiye katkı sağlar.

KBY hastalarında sık görülen D vitamini eksikliği azalan nefron sayısı,  $1\alpha$ -hidroksilaz aktivitesinin azalmasına sekonder olduğu düşünülmektedir.



Şekil 14: KBY hastalarında sekonder HPT için temel fizyopatolojik akış şeması<sup>110</sup>

Sekonder HPT 'de tedavi fosfat bağlayıcılar, kalsitriol replasmanı, kalsimimetik ajanlar verilebilir.

## 2.6. Tersiyer Hiperparatiroidizm

Sekonder HPT tedavisine yanıt vermeyen, genellikle PTH düzeylerinin 1000 pg/mL 'nin üzerinde olduğu paratiroid bezlerinin otonomi kazandığı durumdur. Fosfor, D vitamini ve kalsiyum düzeylerinin normalize edilmesi sonrası veya KBY hastalarında renal transplantasyon sonrasında otonomik PTH sekresyonu devam edebilir ve geri dönüşümsüzdür.<sup>111</sup>Bazı vakalarda hiperkalsemi saptanabilmektedir. Tersiyer HPT 'de genellikle dört bez birlikte etkilenir. %20 den daha az vakada bir veya iki bezde hiperplazi görülür. Bu vakalar kalsimimetik ajanlara dirençlidir ve primer tedavisi cerrahidir.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2021-Eylül 2023 tarihleri arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi genel cerrahi kliniğinde paratiroidektomi yapılan hastalar ameliyat defterlerinden geriye dönük taranarak seçilen 183 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Araştırmamız için İ.K.Ç.Ü Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'undan 21.09.2023 tarih ve 0384'nolu karar ile onay alınmıştır. Çalışmaya 18 yaşını doldurmuş, gebe olmayan hastalar dahil edilmiştir.

Bu çalışmadaki veriler online hasta veri tabanından (PROBEL) hastaların epikrizleri, ameliyat notları, laboratuvar verileri, görüntüleme sonuçları, patoloji raporları incelenerek elde edilmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, preoperatif; albümin, kalsiyum, fosfor, paratiroid hormon (PTH), kan üre azotu (BUN), kreatin, vitamin D<sub>3</sub>(1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> ), ALP(alkalen fosfataz), 24 saatlik idrarda kalsiyum, tam kan sayımı, TSH(tiroid stimulan hormon), serbest T4 (tiroksin), serbest T3 (triyodotironin), sodyum, potasyum, magnezyum, fosfor, ALT (alanin aminotransferaz), AST(aspartat transaminaz), boyun ve abdomen ultrasonografi, paratiroid sintigrafisi, tomografi, kemik dansitometri, manyetik rezonans görüntüleme, semptomatolojiye (kemik ağrısı, kaşıntı, kasılma, uyuşma) ait veriler incelenmiştir. Renal komplikasyon; e-GFR < 60 ml/dk, şiddetli hiperkalsiüri (kadın hastalar için >250mg/gün erkek hastalar için >300 mg/gün), nefrolitiazis veya görüntülemeye gizli nefrolitiazis veya nefrokalsinozis olması kabul edildi. İskelet sistemi komplikasyonları osteoporoz, radyolojik patolojik kırık kabul edilmiştir. Cerrahi endikasyonlar Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün hiperparatiroidizme yönelik yapılan beşinci konsensüste yayımlanan kılavuza göre belirlenmiştir.

Erişkinler için normal laboratuvar değerleri: wbc 4000-10000 mm<sup>3</sup>, hgb 11-15g/dl (kadın için),12-16g/dl (erkek için), Plt 150.000-400.000mm<sup>3</sup>, intakt PTH için 18,5-88 ng/L, serum kalsiyum için 8,5-10,5 mg/dL, serum fosfor için 2,5-4,5 mg/dL, serum sodyum 135-146 mmol/L, serum potasyum 3,5-5,5 mmol/l,kan üre serum magnezyum 1,8-2,6 mg/dL, serum albümin 3,2-5 g/dL, AST 0-50U/L, ALT 0-50U/L, BUN 8,4-26mg/dL, serum kreatinin için 0,7-1,4mg/dL, ALP için 30-120 IU/L, 24 saatlik idrarda kalsiyum 100-300 mg/gün, D vitamini için 30-100 µg/L, TSH için

0,35-5,3 mIU/L, serbest T<sub>4</sub> için 0,54-1,24 ng/dL, serbest T<sub>3</sub> için 2,5-4,4 ng/L olarak belirlenmiştir.

Postoperatif patoloji çıkan lokalizasyon altın standart kabul edildi. Preoperatif görüntüleme yönteminin ön gördüğü lokalizasyon ile postoperatif patoloji saptanan lokalizasyon uyumlu ise gerçek pozitif (TP), görüntülemenin ön gördüğü lokalizasyon ile postoperatif patoloji farklı lokalizasyonda ise yanlış pozitif değer (FP), preoperatif görüntüleme yöntemi ile patoloji saptanmamış ancak postop patoloji mevcut ise yanlış negatif (FN), preoperatif görüntüleme ile ve postoperatif patoloji yoksa gerçek negatif (TN), değer olarak kabul edildi. Sensivite  $TP/(TP+FN)$  formülü ile, pozitif prediktif değer (PPD)  $TP/(TP+FP)$  formülü ile hesaplandı. İki görüntüleme yönteminin kombinasyonu sonrası sensitivite  $1-(1-A \text{ testi}) \times (1-B \text{ testi})$  formülü ile hesaplandı.

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows 22.0) paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%) değerler olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normallik dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ile değerlendirildi. Kappa testi ile uyum testi yapıldı.

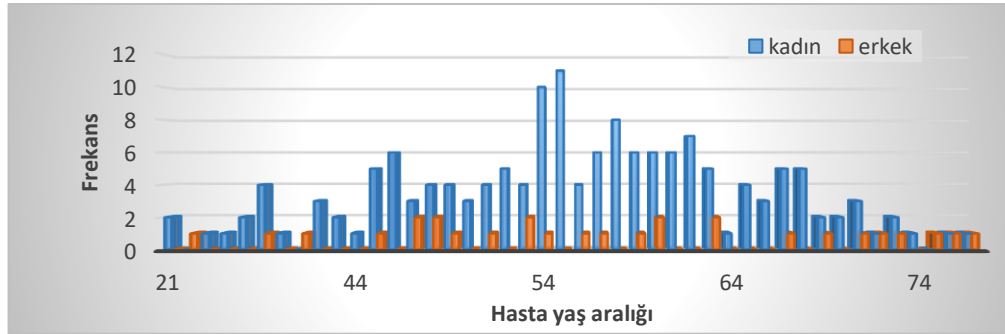
#### 4.BULGULAR

Ocak 2021-Eylül 2023 tarihleri arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi genel cerrahi kliniğinde paratiroidektomi yapılan 183 hasta incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 155'i (%84,7) kadın, 28'i (%15,3) erkek hastaydı. Hasta yaşı ile ilgili tanımlayıcı analiz Tablo 1' de belirtilmiştir. Hiperparatiroidizmi olan olguların cinsiyet ve yaşa göre dağılımlar incelendi. 5. ve 6. dekatta kadın hasta sayısının arttığı görüldü. Erkek hastalarda belirli yaş aralığında frekans artışı görülmedi. (Tablo 2)

Tablo 1: Hasta yaşı (yıl)

	n (%)	Ort (±)	Min (yıl)	Max(yıl)
Kadın	155 (% 84,7)	55 (±10)	21	78
Erkek	28 (% 15,3)	57 (±12)	29	78

Tablo 2: Hasta yaşı ve cinsiyet dağılımı



Paratiroid hastalıkları dışında ek hastalıkları olan 137 (% 74,9 ) hasta mevcuttu. Hipertansiyon tanısı olan 83 (%45,4) hasta, diyabet tanısı olan 50 (%27,3) hastada mevcuttu. Hastalardaki diğer ek hastalıkların dağılımı şöyleydi; 1 hasta opere tiroid medüller kanser, 3 hastada multipl endokrin neoplazi (MEN ), 1 hasta opere feokromasitoma, 2 hastada Cushing hastalığı, 1 hastada prolaktinoma, 1 hastada akromegali, 5 hastada sürrenal insidentaloma, 24 hastada hipotiroidi, 7 hastada multinodüler guatr, 1 hastada hipertiroidi, 1 hastada foliküler tiroid kanser, 2 hastada

papiller tiroid kanser, 3 hastada obezite, 21 hastada hiperlipidemi, 6 hastada astım, 15 hastada koroner arter hastalığı, 2 hastada periferik nöropati, 1 hastada bilateral diz protezi öyküsü, 6 hastada koledokolitiazis, 11 hastada artırt ve bağ doku hastalıkları, 1 hastada fokal segmental glomerüloskleroz, 1 hastada bartter sendromu, 3 hastada endometrium kanser, 1 hastada epilepsi, 1 hastada esansiyel trombositoz, 6 hastada total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi öyküsü, 2 hastada hepatit B enfeksiyonu, 1 hastada gonartroz, 2 hastada karpal tünel sendromu, 1 hastada hepatosteatoz, 4 hastada obstüriktif uyku apne sendromu, 3 hastada iskemik serebrovasküler olay, 1 hastada derin ven trombozu, 3 hastada kronik obstüriktif akciğer hastalığı, 1 hastada renal transplantasyon öyküsü, 3 hastada meme kanseri, 1 hastada gastrointestinal stromal tümör, 1 hastada renal hücreli karsinomu, 1 hastada ülseratif kolit olarak görüldü.

Paratiroidektomi yapılan hastalarda semptomatolojisinin cinsiyete göre dağılımı incelendi. HPT semptomları olan 67 (%36,1) hasta saptandı. Semptomu olan hastaların 59'i (%87,9) kadın, 8'i (%12,1) erkek hastaydı. Semptomatik olan 23 hastada preoperatif ilk üç ay içinde kasılma, kaşıntı, kemik ağrısı ve uyuşma şikayeti varken postoperatif bu şikayetler gerilemiş, 15 hastada postoperatif belirtilen semptom varlığı bilinmiyor. 41 hastada postoperatif devam ettiği görüldü. 10 hasta preoperatif kasılma ve uyuşma yok iken postoperatif hastaların semptomatik olduğu gözlemlendi. Semptomatik hastaların %53'de, asemptomatik hastaların %62,4 'de hiperkalsemi ( $\geq 11,5$ mg/dl) mevcuttu.(Tablo 3) Osteoporoz, nefrolitiazis ve semptomdan en az bir özelliği taşıyan hastaların hiperkalsemi varlığına göre dağılımı Tablo 4 'te verilmiştir. Hiperkalsemi olan 109 hastanın % 26,6'ında (n:29) asemptomatik hastalarda serum kalsiyumu 11,5mg/dl ve üzerinde saptandı. Hiperkalsemi ile birlikte semptom, osteoporoz ve nefrolitiazisten en az bir özelliği olan 80 (%73,3) hasta vardı.

Tablo 3: Hiperkalsemi ve semptom ilişkisi

	Semptomatik Hasta (n)	Asemptomatik Hasta (n)	Total (n / %)
Serum $Ca^{+2} \geq 11,5$ mg/dl	36	73	109 (59,1)
Serum $Ca^{+2} < 11,5$ mg/dl	31	43	74 (40,9)
Total	67	117	183 (100,0)

Tablo 4: Semptom varlığına göre hastaların dağılımı

	Serum Ca <sup>+2</sup> ≥11,5 mg/dl	Serum Ca <sup>+2</sup> <11,5mg/dl	Total (n / %)
Semptom & osteoporoz & nefrolitiazis	22	16	38 (20,8)
Semptom	14	15	29 (15,8)
Osteoporoz & nefrolitiazis	44	24	68 (37,2)
Asemptomatik	29	19	48 (26,2)
Total	109	74	183 (100,0)

Çalışmaya dahil edilen 139 hastanın DEXA sonuçlarına ulaşılabildi. Bu hastaların %31,7'sinde (n:58 ) osteoporoz saptandığı görüldü. Osteoporozu olan hastalardan %13,8'i (n:8) erkek, %86,2'si (n:50) kadın olduğu görüldü. 55 (%30) hastada nefrolitiazis saptandı, bunların %72,7 'si kadın %27,2 'si erkek hasta idi. 14 (%7,6) hastada patolojik kırık gözlenmiştir. Bu hastalardan 2 'si erkek 12 si kadın hasta idi. Osteoporozu olan (n:58 ) hastalarda nefrolitiazis ve patolojik kırık dağılımı Tablo 5-6'da belirtilmiştir.

Tablo 5: Osteoporozu olan hastalarda nefrolitiazis frekans analizleri

	Osteoporoz			Total (n)
	Var (n)	Yok (n)	Bilinmiyor (n)	
Nefrolitiazis var	15	26	14	55 (30,1)
Nefrolitiazis yok	43	54	31	128 (69,9)
Total	58	80	45	183 (100,0)

Tablo 6: Osteoporozu olan hastalarda patolojik kırık frekans analizleri

	Osteoporoz			Total (n)
	Var (n)	Yok (n)	Bilinmiyor (n)	
Patolojik kırık var	8	3	3	14 (7,7)
Patolojik kırık yok	50	77	42	169 (92,3)
Total	58	80	45	183 (100,0)

Paratiroidektomi yapılan bu hastalardan 58'inde (%31,7) bisfosfonat, D vitamini, sinakalset ve denosumab tedavisi almış. 23 hasta bisfosfonat tedavisi, 4

hasta sinakalset tedavisi, 27 hasta D vitamini tedavisi almış. 2 hasta hem bisfosfonat hem D vitamini tedavisi almış. 1 hasta sinakalset ve denosumab tedavisi, 2 hasta sinakalset, D vitamini tedavisi almış. Preoperatif e-GFR'ye göre sınıflandırılan hastaların incelenen tedavilerin dağılımı Tablo 7 'te verilmiştir.

Tablo 7: Preoperatif e-GFR'e göre medikal tedavi seçenekleri dağılımı

	e-Gfr 90 Üstü (n)	e-Gfr 90- 60 arası (n)	e-Gfr 30-60 arası (n)	e-Gfr 30-15 arası (n)	e-Gfr 15 altı (n)	Total (n)
Bisfosfonat	9	10	4	0	0	23
Sinakalset	0	1	0	0	3	4
D vitamini	12	11	1	1	2	27
Bisfosfonat ve D vitamini	1	1	0	0	0	2
Sinakalset ve Denosumab	0	0	0	0	1	1
Sinakalset ve D vitamini	0	0	0	0	2	2
Medikal tedavi almayan toplam hasta sayısı	61	50	12	0	1	124
Medikal tedavi alan toplam hasta sayısı	22	23	5	1	8	59

Paratiroidektomi yapılan hastaların 181'ine US yapılmış. US raporuna ulaşılmayan 2 hasta vardı. US yapılan hastaların %82,3'ünde paratiroid patolojisi saptandı. US saptanan patoloji %28,4 oranında sağda, %39,9 solda %8,7 bilateral, %3,8 ektopik olarak raporlandı. US yapılan hastaların %18 'inde patoloji saptandı. US'de saptanan patolojik paratiroid bezinin lokalizasyon dağılımı Tablo 8'te verilmiştir. Bu çalışmada US yapılan hastalarda paratiroid patolojisi en sık (%34,4) sol alt bezde saptandı. %3,8 oranında ektopik, %10,3 oranında 2 ve daha fazla bezde patoloji görüldü.

Tablo 8: US de patolojik paratiroid bezinin lokalizasyon dağılımı

	n	%
Sağ üst	2	1,1
Sağ alt	48	26,2
Sol üst	10	5,5
Sol alt	63	34,4
Ektopik	7	3,8
Bilateral alt	7	3,8
Sol lob üst ve alt loj	2	1,1
Sağ lob üst ve alt loj	1	,5
Çoklu bez	9	4,9
Paratiroid patolojisi yok	32	17,5
US yapılmamış	2	1,1
Total	183	100,0

US yapılan hastalarda US raporunda belirtilen paratiroid patolojisine yönelik ön tanıya göre (adenom, hiperplazisi, nodül) dağılımı Tablo 9 'da belirtildi. US ön raporunda %54,4 hastada adenom, %21,9 hastada nodül, %3,8 hastada hiperplazisi saptanmıştır.

Tablo 9: US raporunda belirtilen ön tanı

	n	%
Paratiroid patolojisi yok	34	18,6
Nodül	40	21,9
PTH adenom	99	54,1
PTH hiperplazisi	1	,5
PTH patolojisi	7	3,8
US yapılmamış	2	1,1
Total	183	100,0

Paratiroid sintigrafisi 165 hastaya yapıldı. Sintigrafisi yapılmayan veya sintigrafisi sonucuna ulaşılamayan 18 hasta vardı. Sintigrafisi yapılan 134 (%73,2) hastada paratiroid patolojisi saptandı, 31 hastada (%16,9) sintigrafide patoloji gözlenmemiştir. Paratiroid patolojisi %24,6 hastada sağda, %43,7 hastada solda, %4,4 hastada bilateral, %1,6 hastada ektopik olarak saptandı. Sintigrafide patoloji saptanan lokalizasyonun dört kadranda dağılımı Tablo 10'de belirtilmiştir. Sintigrafide patoloji

saptanan hastaların sintigrafide belirtilen ön tanıya (adenom, hiperplazisi ve nodül) göre dağılımı Tablo 11’de belirtilmiştir.

Tablo 10: Sintigrafi patoloji saptanan lokalizasyon

	n	%
Sağ üst	2	1,1
Sağ alt	43	23,5
Sağ alt-üst	1	,5
Sol üst	11	6,0
Sol alt	68	37,2
Sol alt üst	1	,5
Ektopik	3	1,6
Bilateral alt	6	3,3
4 bez	1	,5
paratiroid patolojisi yok	28	15,3
Sintigrafi yapılmamış	19	10,4
Total	183	100,0

Tablo 11: Sintigrafide belirtilen ön tanı

	n	%
Adenom	32	17,5
Hiperplazisi	60	32,8
PTH patolojisi	40	21,9
Nodül	4	2,2
Patoloji yok	28	15,3
Sintigrafi yapılmamış	19	10,4
Total	183	100,0

Hastaların %3,8’ine (n:7) boyun MRI, %25,7 (n:47) hastaya 4 boyutlu boyun BT çekilmişti. (n: hasta sayısı). Hem BT hem MRI yapılan hastamız yoktu. Çoklu görüntüleme yapılan hastaların dağılımı Tablo 12’de belirtilmiştir. 19 hastaya sintigrafi, 2 hastaya US yapılmadı. 119 hasta US ve sintigrafi preoperatif görüntüleme için kullanıldı ek görüntüleme yapılmadı.6 hastada sintigrafi ve US ‘ye ek olarak boyun MRI, 39 hastaya US ve sintigrafiye ek olarak 4D boyun BT çekildi.

Tablo 12: Çoklu görüntüleme yapılan hastaların dağılımı

		Sintigrafi yapılmış (n)	Sintigrafi yapılmamış (n)	Total (n)
MRI yapılan hastalar	US yapılmış	6	1	7
	Total	6	1	7
BT yapılan hastalar	US yapılmış	39	7	46
	US yapılmamış	1	0	1
	Total	40	7	47
Ek görüntüleme yapılmamış	Total	119	10	129
Total	US yapılmış	164	17	181
	US yapılmamış	1	1	2
	Total	165	18	183

Bu çalışmada paratiroidektomi yapılan hastalarda preoperatif lokalizasyon çalışmasında kullanılan US ve sintigrafinin postoperatif lokalizasyona göre görüntülemenin patoloji bulunan bezi lokalize etmedeki sensitivite ve pozitif prediktif değerine bakıldı.(Tablo13-14) US’de patoloji saptanan lokalizasyon ile postoperatif paratiroid patolojisi saptanan lokalizasyon uyumu karşılaştırılmıştır. %54,6 hasta lokalizasyon US’de paratiroid patolojisi lokalize edilmiştir. 81 hastada (%44,3) US paratiroid patolojisini lokalize edememiştir.

Tablo 13: US sensitivite ve PPD

		Postoperatif lokalizasyon		Sensivite	PPD
		Test Pozitif	Test Negatif		
US	Test Pozitif	93	56	%74,4	%62,4
	Test Negatif	32	0		

Sonuçlara göre US’nin sensitivitesi %74,4, PPD %62,4 olarak hesaplandı.

Sintigrafide belirtilen paratiroid patolojisinin postoperatif patolojinin %61,7 hastada uyumlu %28,4 hastada uyumsuz olduğu görüldü.

Tablo 14: Sintigrafinin sensitivitesi ve PPD

		Postoperatif lokalizasyon			
		Test Pozitif	Test Negatif	Sensivite	PPD
Sintigrafi	Test Pozitif	108	29	%79.4	%78.8
	Test Negatif	28	0		

Sonuçlara göre sintigrafinin sensitivitesi %79,4, PPD %78,8 olarak hesaplandı.

BT ve MRI yapılan az sayıda hasta olması nedeniyle sensitivite ve PPD bakılamamıştır.

US ve sintigrafinin patolojik bezi lokalize edebilme özelliği karşılaştırıldı. 76 (%41,5) hastada US ve sintigrafi patolojik bezi lokalize etmiş ve postoperatif lokalizasyon ile uyumlu görülmüş. 72 hastada US ve sintigrafinin öngördüğü lokalizasyonlar farklıdır. 72 hastanın 17'sinde US, 37'sinde sintigrafi patolojik bezi doğru lokalize etmiştir. 17 hastaya sintigrafi, 2 hastaya US yapılmamış. 34 hasta US ve sintigrafi preoperatif aynı lokalizasyonda patoloji saptanmış ancak postoperatif bu lokalizasyonda patoloji saptanmamıştır. (Tablo 15) Kohen testi ile US ve sintigrafinin uyumuna bakıldı. US ve sintigrafi ikisinin de yapıldığı 164 hastada %60 oranında aynı lokalizasyonda patoloji saptandı. Kappa kat sayısı 0,099 olarak hesaplandı. Landis& Koch (1977) sınıflamasına göre zayıf düzeyde uyum görüldü. Bu görüntüleme yöntemlerinin kombinasyonu sonrası sensitivite %94,6 olarak hesaplandı.

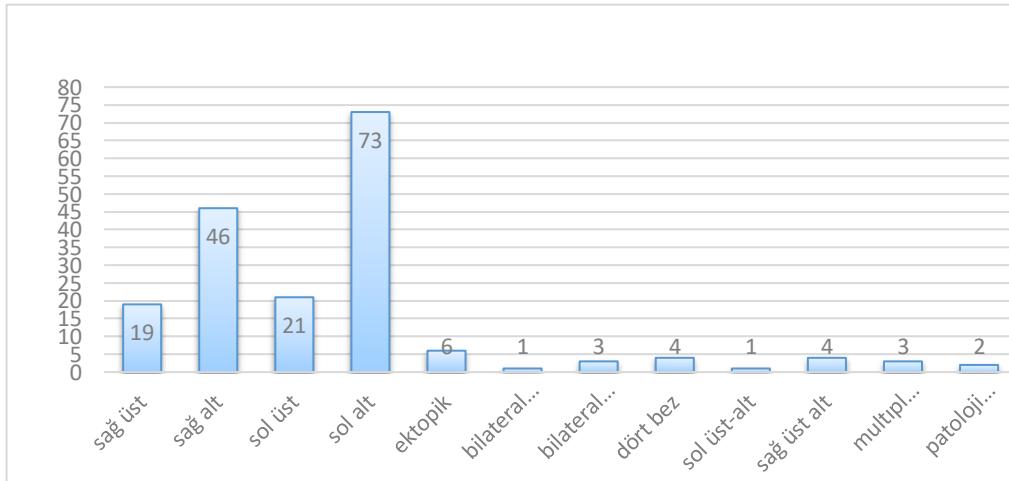
Tablo 15: US ve sintigrafide lokalizasyon uyumu

		Sintigrafi ve postop lokalizasyon uyumlu	Sintigrafi ve postop lokalizasyon uyumsuz	Sintigrafi yapılmamış	Total
US ve sintigrafide lokalizasyon farklı	US ile postop lokalizasyon uyumlu	0	17	7	24
	US ile postop lokalizasyon uyumsuz	37	0	10	47
	US yapılmamış	0	1	0	1
	Total	37	18	17	72
US ve sintigrafide lokalizasyon aynı	US ile postop lokalizasyon uyumlu	76	0	0	76
	US ile postop lokalizasyon uyumsuz	0	34	0	34
	US yapılmamış	0	0	1	1
	Total	76	34	1	111

Paratiroidektomi yapılan hastalarda çıkarılan materyallerin patolojik tanıların dağılımı; 145 hastada (%79,2) adenom, 36 hastada (%19,7) hiperplazisi, 2 hastada patoloji saptanmadı olarak görüldü.

Paratiroidektomi yapılan bu hastalarda operasyon sırasında çıkarılan paratiroid bezinin dört kadranda dağılımı Tablo 16'da belirtilmiştir. %39,9 ile en sık sol alt lojda %25,1 ile ikinci en sık sağ alt lojda paratiroid patolojisi gözlenmiştir.

Tablo16: Ameliyatta çıkarılan paratiroid bezin lokalizasyonu



Ektopik paratiroid bezi %3,3 (n:5) hastada saptanmıştır. %8,6 olguda 2 ve daha fazla bezde patoloji saptanmıştır. Ektopik paratiroid bezlerin patolojisi; 4 hastada çıkarılan paratiroid bezinde adenom, 1 hastada persistent HPT/paratiromatozis saptanmıştır. Primer HPT 172 hasta, sekonder HPT 9 hastada olduğu görüldü. (Tablo 17-18)

Tablo 17: Patoloji raporuna göre çıkarılan materyalin özelliği

	n	%
Adenom	145	79,2
Hiperplazisi	36	19,7
Patoloji yok	2	1,1
Total	183	100,0

Tablo 18: Hiperparatiroidizm dağılımı

	n	%
Primer HPT	172	94,0
Sekonder HPT	9	4,9
Patoloji yok	2	1,1
Total	183	100,0

Paratiroidektomi yapılan hastaların %60,7 'sinde tiroid patolojisi olduğu görüldü. Bu hastaların %12,7'sine (n:23) total, %8,2'sine (n:15) sağ, %7,7'sine (n:14) sol tiroidektomi yapılmış.

Hastaların laboratuvar değerleri incelendi Tablo 19'de belirtilmiştir. Tablo 20'de preoperatif e-GFR 'ye göre hastaların dağılımı incelenmiştir

Tablo 19: Preoperatif laboratuvar verileri

	Ort. ( $\pm$ Std )		Ort. ( $\pm$ Std )
Wbc	7,34 ( $\pm$ 1,89)	TSH	2,11 ( $\pm$ 1,8)
Neu	4,3 ( $\pm$ 1,5)	Serbest T4	0,92 ( $\pm$ 0,19)
Hgb	13,2 ( $\pm$ 1,7)	Serbest T3	3,39 ( $\pm$ 0,52)
Plt	282.10 <sup>3</sup> ( $\pm$ 76.10 <sup>3</sup> )	BUN	14,2 ( $\pm$ 6,5)
Sodyum	139 ( $\pm$ 2,3)	Kreatin	1 ( $\pm$ 0,9)
Potasyum	4,46 ( $\pm$ 0,4)	Fosfor	2,7 ( $\pm$ 9,8)
Magnezyum	1,94( $\pm$ 0,26)	ALP	91( $\pm$ 244)
Preop PTH	306( $\pm$ 492)	D Vitamini	18,08( $\pm$ 9,9)
Preop Ca <sup>+2</sup>	11( $\pm$ 0,8)	Üriner Ca <sup>+2</sup>	373( $\pm$ 295)

Tablo 20: Preoperatif e-GFR 'ye göre hastaların dağılımı

	n	%
e-GFR 90 üstü	83	45,4
e-GFR 90-60 arası	73	39,9
e-GFR 30-60 arası	17	9,3
e-GFR 30-15 arası	1	,5
e-GFR 15 altı	9	4,9
Total	183	100,0

SDBY nedenli 9 hastada rutin hemodiyaliz desteği aldığı görüldü. Yaptığımız çalışmada paratiroidektomi yapılan hastaların hangi endikasyonlar ile opere edildiği saptanmak istemiştir. Bu cerrahi endikasyonlar Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün hiperparatiroidizme yönelik yapılan beşinci konsensüste yayınlanan kılavuza göre yapılmıştır. Bu endikasyonlar hiperparatiroidizmi olan asemptomatik olan hastalarda;

- 1- Serum kalsiyumu normalin üst sınırının  $> 1$  mg/dl olması,(0,25 mmol/L) üzerinde)
- 2- Kemik dansitometresinde herhangi bölgede (lomber vertebra, kalça veya radiusun distal 1/3 uç kısmı) T-skoru  $\leq -2,5$  veya görüntülemelerde hastada vertebra kırığı saptanması,
- 3- Patolojik kırık,
- 4- e-GFR  $< 60$  ml/dk, şiddetli hiperkalsiüri (kadın hastalar için  $>250$ mg/gün erkek hastalar için  $>300$  mg/gün), nefrolitiazis riskinde artış veya görüntülemelerde gizli nefrolitiazis veya nefrokalsinozis olması.
- 5- Hasta yaşının  $< 50$  olması. <sup>112</sup>

67 hastada hiperkalsemi semptomları saptanmıştır. 50 yaş altı olan 49 (%26,8) hasta, serum kalsiyum 11,5mg/dl üzerinde olan 109 (%59,6) hasta, renal komplikasyonları olan 117 (%63,9) hasta, iskelet komplikasyonları olan 64(%35) hasta olduğu görüldü. Hiperkalsemi nedenli hemodiyaliz desteği alan hasta yoktu. (Tablo 21) Çoklu cerrahi endikasyonu içeren hastaların dağılımı Tablo 22-23'de belirtilmiştir. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün hiperparatiroidizme yönelik

yapılan dördüncü konsensüse göre hastalarımızın üriner kalsiyum yüksekliği olan hasta sayısı 57'dir, 47 hastanın üriner kalsiyum değerine ulaşamamıştır.

Tablo 21: Asemptomatik primer HPT cerrahi endikasyon dağılımları

		n	%
Hiperkalsemi		109	59,6
Renal komplikasyon	Nefrolitiazis	55	30,1
	Üriner Ca*	94	51,4
İskelet komplikasyonu	Osteoporoz	58	31,7
	Patolojik kırık	14	7,7
Yaş		49	26,8

\* kadın hastalar için >250mg/gün erkek hastalar için >300 mg/gün

Tablo 22: Semptom ve cerrahi endikasyonlarının dağılımı

	Kadın (n)	Erkek (n)	Total (n /%)
Semptom var, 4 endikasyondan en az biri var	49	8	57 (31,1)
Semptom var, 4 endikasyondan biri yok	10	0	10 (5,5)
Semptom yok, hasta istemi	6	0	6 (3,3)
Semptom yok, 4 endikasyondan en az biri var	90	20	110 (60,1)
Total	155	28	183 (100,0)

Tablo 23: Cerrahi endikasyonlarının dağılımı

	Kadın (n)	Erkek (n)	Total (n/%)
Yaş	6	0	6 (3,3)
Yaş ve serum kalsiyumu	3	0	3 (1,6)
Yaş ve renal komplikasyon	5	3	8 (4,4)
Yaş ve iskelet komplikasyonu	4	2	6 (3,3)
Yaş, renal ve iskelet komplikasyonları	1	1	2 (1,1)
Yaş, serum kalsiyumu ve iskelet komplikasyonu	1	0	1 (0,5)
Yaş, serum kalsiyumu ve renal komplikasyon	15	2	17 (9,3)
Yaş, serum kalsiyumu, renal ve iskelet komplikasyonu	5	1	6 (3,3)
Serum kalsiyum	12	3	15 (8,2)
Serum kalsiyum ve renal komplikasyon	33	7	40 (21,9)
Serum kalsiyumu ve iskelet komplikasyonu	8	0	8 (4,4)
Serum kalsiyum, renal ve iskelet komplikasyonu	16	3	19 (10,4)
Renal komplikasyon	11	3	14 (7,7)
Renal ve iskelet komplikasyonları	10	1	11 (6,0)
İskelet komplikasyonu	9	2	11 (6,0)
Renal, iskelet komplikasyonu, yaş serum kalsiyumu için endikasyon yok	16	0	16 (8,7)
Total	155	28	183 (100,0)

## 5. TARTIŞMA

Literatür taramalarımızda ülkemizde asemptomatik HPT'li olguların cerrahi endikasyonlarının veren istatistiksel bir veri olmadığı görüldü. Bu çalışmada 183 primer/sekonder HPT'li hastalarda paratiroidektomi endikasyonları incelendiğinde en sık %21,8 (n:40) hiperkalsemi ve renal komplikasyonlar nedeniyle opere olduğu görüldü. 2. en sık %10,3 (n:19) oranında renal, iskelet ve serum kalsiyumu nedeniyle opere olmuş. 3. en sık %9,2 (n:17) yaş, renal ve iskelet komplikasyonları ile opere olmuştur. 16 hastada endikasyonlar Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından yapılan 5. Uluslararası çalıştay kararlarında belirtilen 4 endikasyon saptanmamıştır. Bu hastaların 10'unu semptomatik olduğu görüldü. 6 (%3,2) hastada cerrahi endikasyon ve semptom saptanmamış olup hasta isteği üzerine hastaya paratiroidektomi yapılmıştır. Çitgez B. Ve ark. Tarafından sekonder HPT'li 34 hastada cerrahi endikasyonlar retrospektif olarak incelenmiştir. Bu çalışmadan kemik ağrıları, artralji, patolojik kırıklar, kemik kistleri veya Brown tümörleri şeklinde iskelet sistemine ait komplikasyonlar ile en sık hastalara paratiroidektomi yapılmıştır.<sup>113</sup> Bu çalışmada sekonder HPT'li 9 olgudan 4 olguda nefrolitiazis, 5 olguda iskelet komplikasyonları (osteoporoz, kemik ağrıları, kırık) olduğu görüldü.

Bu çalışmada 183 hiperparatiroidizmlili olgunun % 63,9'u asemptomatik olduğu görüldü. Marcella ve ark. 2021 yılında yaptığı derlemede yıllar içerisinde asemptomatik hasta sayısının arttığını ve Silverberg ve ark 1984-2009 yılları arasında yaptığı çalışmayı göz önüne alarak yıllar içinde %80'lere ulaştığını belirtmektedir.<sup>114</sup> Hastanemizin üçüncü basamak hastane olması bu duruma neden olduğu düşünüldü.

Semptomatik hastaların %53'de, asemptomatik hastaların %62,4 'de hiperkalsemi (>11,5mg/dl) mevcuttu. Semptomatik kabul edilen hasta grubuna osteoporoz, patolojik kırık ve nefrolitiazisi olan hastalar dahil edilmedi. Hiperkalsemisi olan 109 hastanın % 26,6'ında (n:29) asemptomatik hastalarda serum kalsiyumu 11,5mg/dl ve üzerinde saptandı. 80 (%73,3) hastada hiperkalsemi ile birlikte semptom, osteoporoz ve nefrolitiazisten en az bir özelliği taşıdığı görüldü.

Esas görüntüleme yöntemi olarak bu çalışmada US kullanılmış ve sintigrafi ile korelasyon yapıldığı görülmüştür. Preoperatif paratiroid patolojisi lokalize edilemediğinde boyun MRI ve boyun BT kullanılmış. US ve sintigrafinin birlikte kullanımını oldukça yaygın ve tanıda daha duyarlı olduğu ve birçok merkezde birlikte kullanıldığı bilinmektedir. Eren MA ve ark. 16 hasta ile yaptığı çalışmada US için sensitivite %72, sintigrafi için için sensitivite %81-90 bulunmuştur.<sup>115</sup> Hacıyanlı ve ark. primer PHT nedeniyle opere edilen intratiroidal ve subkapsüler yerleşimli paratiroid bezi özelliği taşıyan 28 hastada yapılan retrospektif çalışmada US, sintigrafi ve her ikisinin kombinasyonunun tanısal doğruluğu sırasıyla %89,3, %64,3 ve %89,3 olarak bulunmuştur.<sup>116</sup> Ayetullah T. ve ark. primer HPT nedeniyle opere olan 47 hasta ile yapılan retrospektif çalışmada US'nin sensitivitesi %75,6 sintigrafinin sensitivitesi %82,9 olarak görülmüştür. US ve sintigrafinin birlikte kullanıldığı olgularda %100 doğruluk oranı ile lezyonun lokalize edildiği görülmüştür.<sup>117</sup> Çalışmamızın sonuçlarına göre US'nin sensitivitesi %74,4, PPD %62,4 olduğu görüldü. PPD değerinin düşük olması hasta sayısının az olmasına ve US'nin operatör bağımlı olması nedeni olduğu düşünüldü.<sup>118</sup> Sintigrafinin sensitivitesi %79,4, PPD %78,8 olarak hesaplandı. Bu görüntüleme yöntemlerinin kombinasyonu sonrası sensitivite %94,6 olarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen olguların hiperparatiroidizmi olması sağlıklı bireylerin çalışmaya dahil edilmemesi nedeniyle görüntüleme yöntemlerinin spesifitesi hesaplanamamıştır. Kohen testi ile US ve sintigrafinin lokalize etmedeki uyumuna bakıldı. US ve sintigrafi ikisinin de yapıldığı 164 hastada %60 oranında aynı lokalizasyonda patoloji saptandı. Kappa kat sayısı 0,099 olarak hesaplandı. Landis& Koch (1977) sınıflamasına göre zayıf düzeyde uyum görüldü.

Paratiroidektomi yapılan hastaların bu çalışmada yaş ortalaması 55,7 ( $\pm 10,5$ ) olduğu görüldü. Her iki cinsiyet içinde 50-60 yaş arasında sıklığın arttığı, kadın hastalarda 5. dekatta hasta insidansının pik yaptığını, özellikle 5-6.dekatta hasta sıklığının arttığı görüldü. Erkek hastalarda 30-80 yaş aralığında 28 tane hasta mevcuttu. Hasta sayısı sınırlı olmakla birlikte 4. dekatta ve 6. dekatta hasta sayısında artış görüldü. Bulgular HPT epidemiyolojisi ile ilgili yapılan çalışmalar ile uyumlu görüldü.<sup>119</sup>

Micheal W.Yeh. ve ark tarafından 2013 yılında yayınlanan Primer HPT'li olgular ile yapılan yaş ve ırk, cinsiyet özellikleri dikkate alınarak yapılan çalışmada her iki cinsiyet arasında 50 yaş altında hasta görülme sıklığı aynı iken 50-69 yaş aralığında insidansı kadınlarda yılda 100.000 kişi başına 79,6 iken erkeklerden yılda 100.000 kişi başına 35,6 sıklıkla görüldüğü gözlemlenmiştir.70-79 yaş aralığında kadınlarda insidans 100.000 kişi başına yılda 195,7 iken erkeklerde 100.000 kişi başına yılda 94,6 olarak saptanmıştır.<sup>120</sup> Paratiroid patolojisi literatüründe kadınlarda erkeklerden 3 kat daha sık görülmektedir.<sup>121</sup> Yu ve ark. tarafından 1997 ile 2006 yılları arasında Primer HPT'li 2709 hasta ile yapılan epidemiyolojik çalışmada kadınların yaş ortalamasının erkeklerden daha yüksek olduğu kadınlarda Primer HPT yaygınlığının daha fazla olduğu ve yaşla birlikte bu sıklığın arttığı gözlemlenmiştir.<sup>122</sup> Bu çalışmamızda kadın/erkek oranı yaklaşık olarak 5:1 olarak görüldü. Yapılan çalışmanın tek merkezli olması ve erkek hastaların sağlık merkezlerine başvuru oranının düşük ve tedaviye uyumsuzluğunun yüksek olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.<sup>123</sup>

Paratiroid patolojileri en sık alt lokalizasyondaki bezlerde saptanmaktadır. Soliter adenom %80 oranında en sık saptanan patolojik bulgudur.<sup>124</sup> Paratiroid karsinomu %1'den daha az görülmektedir. %10-15 oranında paratiroid hiperplazisi veya çoklu adenomlar görülmektedir.<sup>125</sup> Bu çalışmada paratiroidektomi yapılan hastalarda postoperatif patoloji saptanan paratiroid bezlerinin lokalizasyonu incelenmiş. %39,9 ile en sık sol alt lojda %25,1 ile ikinci en sık sağ alt lojda paratiroid patolojisi gözlemlendi, literatür verileri ile uyumlu bulundu.<sup>126</sup> Hastaların %95,1 hasta primer HPT,%3,8 hastada sekonder HPT olarak görülmüştür. Postoperatif ameliyat materyali incelendiğinde %79,2 (n:145) hastada adenom, %19,7 (n:36) hastada hiperplazi, saptandığı görüldü, 2 hastada patoloji saptanmadı, literatür ile uyumlu bulundu.<sup>127 128</sup> Patoloji saptanmayan hastalardan biri 76 yaşında kolon adeno kanseri nedeni ile opere edilmiş evre 3 KBY tanılı, multinodüler guatr (MNG) nedeni total tiroidektomi öyküsü olan bir hastaydı. Hemodiyaliz öyküsü yoktu. Hastanın US sağ alt lojda nodül, sintigrafide yine sağ alt lojda hiperfonksiyone paratiroid dokusu saptandı Hastaya BT veya MRI yapılmamış. Ameliyat materyalinde patoloji çizgili kas ve fibroma olarak raporlanmış. Hastanın preoperatif kemik ağrısı ve DEXA'da

osteoporozu olduğu görüldü. Patoloji saptanmayan hastalardan diğer 36 yaşında hipotiroidi, MNG dışında ek hastalığı olmayan hasta asemptomatik idi. Hastanın US sol alt lojda nodül, sintigrafide sola alt lojda adenom uyumlu olarak görüldü, hastaya MRI veya BT yapılmamıştı. Hastaya paratiroidektomi sırasında MNG nedenli sol lob tiroidektomi yapılmış. Hasta evre 1 KBY olup nefrolitiazis tanısı vardı.



## 6. SONUÇ

Ülkemizde HPT'li olgularda spesifik cerrahi endikasyonlarını araştıran çalışma olmaması üzerine düzenlenen bu tek merkezli retrospektif çalışmada; en sık renal komplikasyonlar ve hiperkalsemi cerrahi endikasyon olarak saptandı.

Bu alışmada US'nin sensitivitesi %74,4, PPD % 62,4 olduğu görüldü. Paratiroid sintigrafisinin sensitivitesi %79,4, PPD %78,8 olarak hesaplandı. Bu görüntüleme yöntemlerinin kombinasyonu sonrası sensitivite %94,6 olarak hesaplandı. US ve sintigrafinin HPT'li olgularda preoperatif lokalizasyon çalışmalarında kombine kullanılması önermekteyiz.



## KAYNAKÇA

1. Dişçi, Z. (2017). Rekombinant yöntemlerle sentetik parathormon üretimi.
2. Naveh-Many T, Silver J, Kronenberg HM. Parathyroid hormone molecular biology. In: Principles of Bone Biology, 4th ed, Bilezikian JP, Martin TJ, Clemens TL, Rosen CJ (Eds), Elsevier, San Diego, CA 2019. Vol 1, p.575.
3. Aksoy Altınboğa A. Paratiroid Hastalıkları Sitolojisi ve Patolojisi, Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği, Paratiroid Hastalıkları Syf 62-63, Ankara 2023
4. Atakan, S., Cem, İ.B.İ. Ş., İrfanoğlu, M. (2007). Hiperparatiroidizm nedeni ile ameliyat edilen hastalarımızın sonuçları. Cerrahpaşa Tıp Dergisi, 38(3), 90-94.
5. Fraser W. D. (2009). Hyperparathyroidism. Lancet (London, England), 374(9684), 145–158.
6. Dumasius V, Angelos P. Parathyroid surgery in renal failure patients. Otolaryngol Clin N Am 2010; 43: 433-40.
7. Tevfik, A. V. C. I., Karakayallı, F. Y., Yabanoğlu, H., & Moray, G. (2018). Sekonder hiperparatiroidizm olgularında kriyoprezervasyonsuz total paratiroidektomi/önkol ototransplantasyon tekniğinin uzun dönem sonuçları. Cukurova Medical Journal, 43(Ek 1), 129-138.
8. Hirai, T., Nakashima, A., Takasugi, N., & Yorioka, N. (2010). Association of nodular hyperplasia with resistance to cinacalcet therapy for secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy, 14(6), 577–582.
9. Quesada Gómez J. M. (2009). Evaluación diagnóstica y diagnóstico diferencial del hiperparatiroidismo primario [Diagnostic evaluation and differential diagnosis of primary hyperparathyroidism]. Endocrinología y nutrición : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinología y Nutrición, 56 Suppl 1, 14–19.

10. Pyram R, Mahajan G, Gliwa A. Primary hyperparathyroidism: Skeletal and non-skeletal effects, diagnosis and management. *Maturitas*. 2011;70(3):246-55.
11. Michels, T. C., & Kelly, K. M. (2013). Parathyroid disorders. *American family physician*, 88(4), 249–257.
12. Felger EA, Kandil E. Primary hyperparathyroidism. *Otolaryngologic clinics of North America*. 2010;43(2):417-32, x
13. Chiodini, I., Cairoli, E., Palmieri, S., Pepe, J., & Walker, M. D. (2018). Non classical complications of primary hyperparathyroidism. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 32(6), 805–820.
14. Cordellat I. M. (2012). Hyperparathyroidism: primary or secondary disease?. *Reumatologia clinica*, 8(5), 287–291.
15. Heath, H., 3rd, Hodgson, S. F., & Kennedy, M. A. (1980). Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *The New England journal of medicine*, 302(4), 189–193.
16. Chen OI, Murthy AS. Benign hyperostotic mass of the frontal bone. *J Craniofac Surg*. 2012 Jan;23(1):e27-30.
17. Lai S, Tomer N. Hyperostosis fronto-parietalis - radiology mimic of metastasis: A case report. *Radiol Case Rep*. 2021 Jun 21;16(8):2244-2247.
18. Gökdemir, M. T. (2023). Hiperkalsemi. *Endokrin Aciller*.
19. Çevik, G. T. (2015). Primer hiperparatiroidili hastalarda metabolik sendrom sıklığı.
20. Silverberg, S. J., Clarke, B. L., Peacock, M., Bandeira, F., Boutroy, S., Cusano, N. E., Dempster, D., Lewiecki, E. M., Liu, J. M., Minisola, S., Rejnmark, L., Silva, B. C., Walker, M. D., & Bilezikian, J. P. (2014). Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 99(10), 3580–3594.
21. Mollerup CL, Vestergaard P, Frøkjær VG, ve diğerleri. Paratiroid cerrahisi öncesi ve sonrası primer hiperparatiroidizmde böbrek taşı olay riski: kontrollü retrospektif takip çalışması. *BMJ* 2002; 325:807.

22. Lundstam, K., Heck, A., Godang, K., Mollerup, C., Baranowski, M., Pernow, Y., Aas, T., Hessman, O., Rosén, T., Nordenström, J., Jansson, S., Hellström, M., Bollerslev, J., & SIPH Study Group (2017). Effect of Surgery Versus Observation: Skeletal 5-Year Outcomes in a Randomized Trial of Patients With Primary HPT (the SIPH Study). *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 32(9), 1907–1914.
23. Machado NN, Wilhelm SM. Diagnosis and Evaluation of Primary Hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am*. 2019; 99(4):649-666.
24. Ye, Z., Silverberg, S. J., Sreekanta, A., Tong, K., Wang, Y., Chang, Y., Zhang, M., Guyatt, G., Tangamornsuksun, W., Zhang, Y., Manja, V., Bakaa, L., Couban, R. J., Brandi, M. L., Clarke, B., Khan, A. A., Mannstadt, M., & Bilezikian, J. P. (2022). The Efficacy and Safety of Medical and Surgical Therapy in Patients With Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 37(11), 2351–2372.
25. Bilezikian, J. P., Brandi, M. L., Eastell, R., Silverberg, S. J., Udelsman, R., Marcocci, C., & Potts, J. T., Jr (2014). Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 99(10), 3561–3569.
26. Van der Plas, W. Y., Engelsman, A. F., Özyilmaz, A., van der Horst-Schrivers, A. N., Meijer, K., van Dam, G. M., Pol, R. A., de Borst, M. H., & Kruijff, S. (2017). Impact of the Introduction of Calcimimetics on Timing of Parathyroidectomy in Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. *Annals of surgical oncology*, 24(1), 15–22.
27. Caglar, O., Otgün, I., Yalcin Comert, H., Gencoglu, A., & Baskin, E. (2020). Effectiveness of the Gamma Probe in Childhood Parathyroidectomy: Retrospective Study. *Cureus*, 12(1), e6629.

28. Cheung K, Wang TS, Farrokhyar F, ve diğeri. Primer hiperparatiroidizmli hastalar için preoperatif lokalizasyon tekniklerinin bir meta-analizi. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:577.
29. Mihai R, Simon D, Hellman P. Primer hiperparatiroidizm için görüntüleme - kanıta dayalı bir analiz. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394:765.
30. Weber T, Maier-Funk C, Ohlhauser D, ve diğeri. C-11 Metiyonin PET/BT ile Paratiroid Adenomlarının Ameliyat Öncesi Doğru Lokalizasyonu. *Ann Surg* 2013; 257:1124.
31. Kısaoglu, A., Akçay, M. N., Atamanalp, S. S., Yıldırğan, M. İ., Öztürk, G., Özoğul, B. (2013). Primer Hiperparatiroidizm'in Cerrahi Tedavisinde Klinik Deneyimlerimiz: 94 Olgu. *Duzce Medical Journal*, 15(3), 12-14.
32. Bredenkamp JK, Shiel Jr, William C. Parathyroid Glands. 2004. Citation available at
33. Emirzeoğlu M , Sancak R. Tiroit bezi anatomisi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi*, 2012; 29:S273-S275
34. Brossard JH, Yamamoto LN, D'Amour P. Böbrek yetmezliğinde paratiroid hormonu metabolitleri:biyoaktivite ve klinik uygulamalar *Seminars in dialysis* 2002 May-Jun;15(3):196-201.
35. Mulholland MW, Lillemoe KD, Doherty GM, et al. Chapter 78 Parathyroid Glands. 2006. Citation available
36. Brown EM. Hücre dışı kalsiyum homeostazisinde kalsiyum algılayan reseptörün rolü . *En İyi Uygulama Res Clin Endocrinol Metab* (2013)
37. Zhang C, Miller CL, Gorkhali R, Zou J, Huang K, Brown EM, ve diğeri. Kalsiyum Algılama Reseptörünün Aracılık Ettiği Hücre Dışı Ligandların Sinyallemesinin Moleküler Temeli . *Ön Physiol* (2016)
38. Brown E. M. (2002). The pathophysiology of primary hyperparathyroidism. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 17 Suppl 2, N24–N29.
39. Naveh-Many T. Minireview: the play of proteins on the parathyroid hormone messenger ribonucleic Acid regulates its expression. *Endocrinology*. 2010;151(4):1398- 402.

40. Filopanti M, Corbetta S, Barbieri AM, Spada A. Pharmacology of the calcium sensing receptor. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2013;10(3):162–5.
41. Silva BC, Bilezikian JP. Paratiroid hormonu: iskelet üzerinde anabolik ve katabolik etkiler . *Curr Opin Pharmacol* (2015)
42. Cantley LK, Russell J, Lettieri D, Sherwood LM. 1,25-Dihidroksivitamin D3, doku kültüründe sığır paratiroid hücrelerinden paratiroid hormonu salgılanmasını baskılar . *Endocrinology* (1985) 117 ( 5 ):2114–9.  
10.1210/endo-117-5-2114
43. Chau, Y. Y., & Kumar, J. (2012). Vitamin D in chronic kidney disease. *Indian journal of pediatrics*, 79(8), 1062–1068.
44. Semin D. Renal Dynamics. Examining Secondary Hyperparathyroidism and The Role of Active Vitamin D in Chronic Kidney Disease. 2007. Citation available at
45. Grimelius L, Akerstrom G, Johansson H. Anatomy and histopathology of human parathyroid glands. *Pathology Annual*, 1981; 16(Pt 2):1-24.
46. Hirokawa M, Suzuki A, Higuchi M. Histopathological alterations following fine-needle aspiration for parathyroid adenoma: incidence and diagnostic problems. *Pathology International*, 2021; 71
47. Agarwal G, Dhingra S, Mishra SK. Implantation of parathyroid carcinoma along fine needle aspiration track. *Langerbecks Archives of Surgery*, 2006; 391(6), 623-626.
48. Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018; 28:101247
49. Guilmette J, Sadow PM. Parathyroid pathology. *Surgical Pathology*, 2019; 12, 1007-1019.
50. Baloch ZW, LiVolsi VA. Pathology of the parathyroid glands in hyperparathyroidism. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 2013; 30,165-177.
51. Guilmette, J., & Sadow, P. M. (2019). Parathyroid Pathology. *Surgical pathology clinics*, 12(4), 1007–1019.
52. Ramaswamy AS, Vijitha T, Kumarguru BN. Atypical parathyroid adenoma. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 2017; 60(1), 99-101.

53. DeLellis RA, Arnold A, Eng C. (2017). Parathyroid adenoma. In Lloyd V, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J (Eds), WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs (4th ed., pp. 153-158). Lyon: International Agency for Research on Cancer.
54. DeLellis RA, Mazzaglia P, Mangray S. Primary hyperparathyroidism: a current perspective. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 2008; 132(8), 1251-1262.
55. Rosai J. (2012). Parathyroid glands. In Rosai J (Eds), Rosai and Ackerman's Surgical Pathology (10th ed., pp. 565-583). Missouri: Mosby Elsevier
56. Weng, J., Zhou, W., & Feng, Y. (2022). Giant cystic parathyroid adenoma: two case reports and a literature review. *The Journal of international medical research*, 50(6), 3000605221106419.
57. Hundahl, S. A., Fleming, I. D., Fremgen, A. M., & Menck, H. R. (1999). Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*, 86(3), 538–544.
58. Givi, B., & Shah, J. P. (2010). Parathyroid carcinoma. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 22(6), 498–507.
59. Kebebew E. Parathyroid carcinoma, a rare but important disorder for endocrinologists, primary care physicians, and endocrine surgeons. *Thyroid*, 2008; 18(4), 385-386
60. Guyton A, E.H.J.G.N., Çavusoglu H.), *Endokrinoloji ve Üreme. Paratiroid Hormonu. Textbook Medikal Physiology Tıbbi Fizyoloji: Nobel Tıp Kitabevi*, 1989: p. 1364–1368.
61. Dolgin C, Lo Gerfo P, LiVolsi V. Twenty-five year experience with primary hyperparathyroidism at Columbia Presbyterian Medical Center. *Head and Neck Surgery*, 1979; 2(2), 92-98.
62. DeLellis R. A. (2005). Parathyroid carcinoma: an overview. *Advances in anatomic pathology*, 12(2), 53–61.

63. Silverberg, S. J., Walker, M. D., & Bilezikian, J. P. (2013). Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*, 16(1), 14–21.
64. Pyram, R., Mahajan, G., & Gliwa, A. (2011). Primary hyperparathyroidism: Skeletal and non-skeletal effects, diagnosis and management. *Maturitas*, 70(3), 246–255.
65. Pokhrel B, Leslie SW, Levine SN. Primary Hyperparathyroidism. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
66. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.*, 2007; 92, 3001–3005.
67. Blau, J. E., & Simonds, W. F. (2021). Familial Hyperparathyroidism. *Frontiers in endocrinology*, 12, 623667.
68. Tanakol R, Alagöl MF, Yarman S, Tezelman S. 2. Medikal-cerrahi endokrinoloji mezuniyet sonrası eğitim kursu kitapçığı sayfa: 47-68, Abant, 5-7 Nisan 2002.
69. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86, 5658–5671.
70. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86, 5658–5671.
71. Linos DA, van Heerdan JA, Abboud CF, Edis AJ. Primary hyperparathyroidism and peptic ulcer disease. *Arch Surg*. 1978 Apr;113(4):384-6.
72. Misgar RA, Bhat MH, Rather TA, Masoodi SR, Wani AI, Bashir MI, Wani MA, Malik AA. Primary hyperparathyroidism and pancreatitis. *J Endocrinol Invest*. 2020 Oct;43(10):1493-1498. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32253728.
73. Abraham, P. A., & Smith, C. L. (1987). Evaluation of factors involved in calcium stone formation. *Mineral and electrolyte metabolism*, 13(3), 201–208.
74. Castellano, E., Attanasio, R., Latina, A., Visconti, G. L., Cassibba, S., & Borretta, G. (2017). Nephrolithiasis in primary Hyperparathyroidism: A

- Comparison Between Silent and Symptomatic Patients. *Endocrine Practice : Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, 23(2), 157–162.
75. Cong, X., Shen, L., & Gu, X. (2018). Current opinions on nephrolithiasis associated with primary hyperparathyroidism. *Urolithiasis*, 46(5), 453–457.
76. Cong, X., Shen, L., & Gu, X. (2018). Current opinions on nephrolithiasis associated with primary hyperparathyroidism. *Urolithiasis*, 46(5), 453–457.
77. Tassone F, Gianotti L, Emmolo I, et al. Glomerular filtration rate and parathyroid hormone secretion in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009; 94, 4458. 39. Walker MD, Nick
78. Agrawal, K., Arya, A. K., Sood, A., Kumari, P., Singh, P., Sapara, M., Rastogi, A., Behera, A., & Bhadada, S. K. (2021). A detailed appraisal of renal manifestations in primary hyperparathyroidism from Indian PHPT registry: Before and after curative parathyroidectomy. *Clinical endocrinology*, 94(3), 371–376.
79. Walker, M. D., Nickolas, T., Kepley, A., Lee, J. A., Zhang, C., McMahon, D. J., & Silverberg, S. J. (2014). Predictors of renal function in primary hyperparathyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 99(5), 1885–1892.
80. Seibel MJ, Gartenberg F, Silverberg SJ, et al. Urinary hydroxypyridinium cross-links of collagen in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992; 74, 481–486
81. L. Rolighed, L. Rejnmark ve P. Christiansen, "Primer hiperparatiroidizmde kemik tutulumu ve paratiroidectomi sonrası değişiklikler", *Avrupa Endokrinolojisi* , cilt. 10, hayır. 1, s. 84–87, 2014.
82. Bennett, J., Suliburk, J. W., & Morón, F. E. (2020). Osseous Manifestations of Primary Hyperparathyroidism: Imaging Findings. *International journal of endocrinology*, 2020, 3146535.
83. MD Murphey, DJ Sartoris, JL Quale, MN Pathria ve NL Martin, "Kronik böbrek yetmezliğinin kas-iskelet sistemi belirtileri", *Radyografik* , cilt. 13, hayır. 2, s. 357–379, 1993.

84. Bennett, J., Suliburk, J. W., & Morón, F. E. (2020). Osseous Manifestations of Primary Hyperparathyroidism: Imaging Findings. *International journal of endocrinology*, 2020, 3146535.
85. BJ Manaster, "Tanısal görüntüleme: travmatik olmayan hastalık", 2010.
86. Hoshi M, Takami M, Kajikawa M, ve diğerleri. Karsinom metastazını taklit eden kahverengi tümörlerin çoklu iskelet lezyonları olgusu. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007;128:149–54.
87. Fargen KM, Lin CS, Jeung JA, ve diğerleri. Nörolojik tehlikeye neden olan vertebral kahverengi tümörler. *Dünya Beyin Cerrahisi* 2013;79:208.e1-6.
88. WS Hong, MS Sung, K.-A. Chun ve diğerleri, "Brown tümörünün MR görüntüleme bulgularına vurgu: beş vakanın raporu", *Skeletal Radiology* , cilt. 40, hayır. 2, s. 205–213, 2011.
89. Misiorowski, W., Czajka-Oraniec, I., Kochman, M., Zgliczyński, W., & Bilezikian, J. P. (2017). Osteitis fibrosa cystica-a forgotten radiological feature of primary hyperparathyroidism. *Endocrine*, 58(2), 380–385.
90. Misiorowski, W., Czajka-Oraniec, I., Kochman, M., Zgliczyński, W., & Bilezikian, J. P. (2017). Osteitis fibrosa cystica-a forgotten radiological feature of primary hyperparathyroidism. *Endocrine*, 58(2), 380–385.
91. MD Walker ve SJ Silverberg, "Birincil hiperparatiroidizm", *Nature Reviews Endocrinology* , cilt. 14, hayır. 2, s. 115–125, 2018.
92. JF Griffith ve HK Genant, "Bölüm 64 — osteoporozun görüntülenmesi", *Osteoporoz* , Academic Press, San Diego, CA, ABD, 2013.
93. F. Bandeira, NE Cusano, BC Silva ve diğerleri, "Primer hiperparatiroidizmde kemik hastalığı", *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* , cilt. 58, hayır. 5, s. 553–561, 2014.
94. C. Cipriani, A. Abraham, BC Silva ve diğerleri, "Hipoparatiroidizm ve primer hiperparatiroidizmli hastalarda öparatiroid durumunun restorasyonundan sonra iskelet değişiklikleri", *Endocrine*, cilt . 55, hayır. 2, s. 591–598, 2017.
95. Ogino K, Burkhoff D, Bilezikian JP. The hemodynamic basis for the cardiac effects of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein. *Endocrinology*, 1995; 136, 3024–3030.

96. Turken SA, Cafferty M, Silverberg SJ, et al. Neuromuscular involvement in mild, asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Am J Med*, 1989; 87, 553–557.
97. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Survival after the diagnosis of hyperparathyroidism: a population-based study. *Am J Med*, 1998; 104, 115–122.
98. Cheung K, Wang TS, Farrokhyar F, Roman SA, Sosa JA. Primer hiperparatiroidizmli hastalar için preoperatif lokalizasyon tekniklerinin bir meta-analizi. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19 :577–583.
99. Khan, A. A., Hanley, D. A., Rizzoli, R., Bollerslev, J., Young, J. E., Rejnmark, L., Thakker, R., D'Amour, P., Paul, T., Van Uum, S., Shrayyef, M. Z., Goltzman, D., Kaiser, S., Cusano, N. E., Bouillon, R., Mosekilde, L., Kung, A. W., Rao, S. D., Bhadada, S. K., Clarke, B. L., ... Bilezikian, J. P. (2017). Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. *A Canadian and international consensus. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 28(1), 1–19.
100. Mihai, R.F., Farndon, J. R., Parathyroid disease and calcium metabolism. *Br J Anaesth*, 2000. 85(1): p. 29-43.
101. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, Babinsky VN, Head RA, Cranston T, Rust N, Hobbs MR, Heath H III, Thakker RV (2013) Mutations affecting G-protein subunit alpha11 in hypercalcemia and hypocalcemia. *N Engl J Med* 368:2476–86
102. El-Hajj Fuleihan G, Brown EM. Familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. In: *The Parathyroids*, 3rd ed, Bilezikian JP, Marcus R, Levine MA, et al (Eds), Elsevier, London 2014. p.365
103. Tay, D., Das, J. P., & Yeh, R. (2021). Preoperative Localization for Primary Hyperparathyroidism: A Clinical Review. *Biomedicines*, 9(4), 390.
104. Walker, M. D., & Bilezikian, J. P. (2021). Primary Hyperparathyroidism. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*. MDText.com, Inc.

105. Silverberg SJ, Walker MD, Bilezikian JP. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013; 16(1), 14-21.
106. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3561-9.
107. Polat Ş.B, Dirikoç A., Normokalsemik Primer Hiperparatiroidizm, Türkiye Endokrinoloji Ve Metabolizma Derneği Paratiroid Hastalıkları Bölümü 16 syf 209-222, ANKARA 2023
108. Cozzolino, M., Pasho, S., Fallabrino, G., Olivi, L., Gallieni, M., & Brancaccio, D. (2009). Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *The International journal of artificial organs*, 32(2), 75–80.
109. Gutierrez, O., Isakova, T., Rhee, E., Shah, A., Holmes, J., Collerone, G., Jüppner, H., & Wolf, M. (2005). Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 16(7), 2205–2215.
110. Moschella, Carla PA-C, MS, RDN. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder: Guidelines for diagnosis, treatment, and management. *Journal of the American Academy of Physician Assistants* 29(7):p 21-29, July 2016.
111. Okada M, Tominaga Y, Izumi K, et al. Tertiary hyperparathyroidism resistant to cinacalcet treatment. *Ther Apher Dial* 2011; 15:33-37 3.
112. Bilezikian, J. P., Khan, A. A., Silverberg, S. J., Fuleihan, G. E., Marcocci, C., Minisola, S., Perrier, N., Sitges-Serra, A., Thakker, R. V., Guyatt, G., Mannstadt, M., Potts, J. T., Clarke, B. L., Brandi, M. L., & International Workshop on Primary Hyperparathyroidism (2022). Evaluation and Management of Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement and Guidelines from the Fifth International Workshop. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 37(11), 2293–2314.
113. Çitgez, B., Uludağ, M., Yetkin, G., Akgün, İ., Karakoç, S., Kartal, A. İşgör, A. Sekonder hiperparatiroidide cerrahi girişim endikasyonlarımız.

Endokrinolojide Diyalog Derneği Endokrinolojide Diyalog 2012; 9(4): 172-178

114. Walker MD, Bilezikian JP. Birincil Hiperparatiroidizm. [19 Nisan 2021'de güncellendi]. İçinde: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, ve diğerleri, editörler. Endometin [İnternet]. Güney Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000
115. Eren MA, Ilgın Kaplan G, Karaaslan H, Kılınç S, Uyar N, Sabuncu T. Primer Hiperparatiroidizme Yol Açan Paratiroid Adenomlarının Lokalizasyonunda İnce İğne Aspirasyon Yıkama Yönteminin Önemi. HMJ. 2022;2(3):1-6.
116. Hacıyanlı, S. G., Karaisli, S., Erdogan, N., Turgut, B., Gur, E. O., & Hacıyanlı, M. (2022). Intrathyroidal Parathyroid Adenomas in Primary Hyperparathyroidism: Clinical and Imaging Findings. Sisli Etfal Hastanesi tip bulteni, 56(2), 256–261.
117. Temiz, A. & Turgut, M. S. (2018). Primer hiperparatiroidizmde klinik, tanı, lokalizasyon çalışması ve tedavi. Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 15(2), 40-44.
118. Parikh, R., Mathai, A., Parikh, S., Chandra Sekhar, G., & Thomas, R. (2008). Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. Indian journal of ophthalmology, 56(1), 45–50.
119. Pokhrel, B., Leslie, S. W., & Levine, S. N. (2022). Primary Hyperparathyroidism. In StatPearls. StatPearls Publishing.
120. Michael W. Yeh, Philip H. G. Ituarte, Hui Cynthia Zhou, Stacie Nishimoto, In-Lu Amy Liu, Avital Harari, Philip I. Haigh, Annette L. Adams, Incidence and Prevalence of Primary Hyperparathyroidism in a Racially Mixed Population, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 98, Issue 3, 1 March 2013, Pages 1122–1129,
121. Wolfe, S. A., & Sharma, S. (2023). Parathyroid Adenoma. In StatPearls. StatPearls Publishing.
122. Yu, N., Donnan, P. T., Murphy, M. J., & Leese, G. P. (2009). Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. Clinical endocrinology, 71(4), 485–493.

123. Kul, Ö. E. (2018). Kronik hastalıklarda ilaç tedavisi uyumu ve etkili faktörler (Master's thesis, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi).
124. Kearns, A. E., & Thompson, G. B. (2002). Medical and surgical management of hyperparathyroidism. *Mayo Clinic proceedings*, 77(1), 87–91.
125. Barczyński, M., Bränström, R., Dionigi, G., & Mihai, R. (2015). Sporadic multiple parathyroid gland disease--a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbeck's archives of surgery*, 400(8), 887–905
126. Temiz A, Turgut MS. Primer hiperparatiroidizmde klinik, tanı, lokalizasyon çalışması ve tedavi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2018;15(2):40-4.
127. Golden, S. H., Robinson, K. A., Saldanha, I., Anton, B., & Ladenson, P. W. (2009). Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 94(6), 1853–1878.
128. Brown, M. B., & Limaiem, F. (2023). Histology, Parathyroid Gland. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
-

---



---



---



---

