



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Beyoğlu Bölgesi
Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

GENEL CERRAHİ

(Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Servet Rüştü KARAHAN)

PRİMER HİPERPARATİROİDİZM CERRAHİSİNDE
BAŞARIYI ARTIRAN FAKTÖRLER

Dr. Ahmet Cem ESMER
(Uzmanlık Tezi)

İstanbul-2016

TEZ DANIŞMANI
Op. Dr. Arzu AKAN

ÖNSÖZ

Cerrahi eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak ileriye dönük örnek davranışlarıyla yol gösteren ve yetişmemde emeği geçen Eğitim sorumlumuz Prof.Dr. Servet Rüştü Karahan'a,

Hastanemizde bilimsel çalışma ortamı sağlayan başhekimimiz Prof.Dr. Hakan Güven'e

Teorik ve pratik cerrahi eğitimim sürecinde şahsıma değerli katkılar sağlayan hocalarımızdan sayın Prof.Dr. Orhan Yalçın, Op. Dr.Musa Yavuz Eryavuz, Op. Dr.Kazım Sarı'ya, tez ile ilgili çalışmalarımdeki katkılarında dolayı Op. Dr. Arzu Akan'a, her zaman bilgi ve tecrübelerinden yararlanmış olduğum değerli uzmanlarım,

Cerrahi eğitimim sürecinde birlikte çalıştığım, bana iyi ve zor günlerimde büyük destekleri olan kıymetli asistan arkadaşlarıma ve özellikle Dr.Cemalettin Kaan Mansiroğlu ve Dr. Burak Güney'e, hemşirelere ve personellere,

Özveri anlayış ve sabırla beni bu günlere getiren değerli anne ve babama,

Ve hayatıma girdiği andan itibaren her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen değerli eşime teşekkür ederim.

Dr. Ahmet Cem ESMER

İçindekiler

Önsöz	i
İçindekiler	ii
Kısaltmalar	iv
Tablo Listesi.....	vi
Şekil Listesi	vii
Özet.....	viii
Abstract.....	x
Giriş	1
Genel Bilgiler	3
1. Embriyoloji	4
2. Anatomi	5
3. Paratiroid Bezin Özellikleri.....	7
4. Histopatoloji.....	8
5. Parathormon	9
6. Kalsiyum.....	10
7. Fosfat	11
8. D Vitamini	11
9. Kalsitonin	11
10. Fiziopatoloji.....	12
11. Paratiroid Hastalıkları.....	13
11.1 Primer Hiperparatiroidizm.....	13
11.2 Sekonder ve Tersiyer Hiperparatiroidizm.....	19
12. Görüntüleme Yöntemleri	20
12.1. İnvazif Olmayan Teknikler	21
12.2. İnvazif Olan Teknikler	22
13. Primer Hiperparatiroidizmde Tedavi	23
13.1. Medikal Tedavi.....	25
13.2. Cerrahi Tedavi	25

13.3. Yeni Tedavi Yöntemleri.....	31
14. Ameliyat Sonrası Takip	32
Gereç ve Yöntem	33
Bulgular.....	36
Tartışma	48
Sonuçlar	54
Kaynaklar	55
Özgeçmiş	63



KISALTMALAR

4D BT: 4 Boyutlu Tomografi

BMD: Kemik Dansitometresi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

Ca: Kalsiyum

CaPTHUS: Pth, Kalsiyum değerleri; Ultrason ve MİBİ görüntüleme bulgularına dayanılarak oluşturulan bir skollama sistemi

Cm: Santimetre

CO₂: Karbondioksit

Da: Dalton

dl: desilitre

DNA: Deoksiribonükleik asit

EMG: Elektro Myo Grafi

ICMA: İki Bölgeİ İmmünokemilüsen Tayin

IRMA: İmmünoradiometrik Tayin

IV: İntra venöz

kg: Kilogram

MEN: Multiple Endokrin Neoplazi

MİBİ: Metil İzo Butil İzo Nitrat

Mg: Magnezyum

mg: miligram

MIP: Minimal İnvazif Paratiroidektomi

mm: milimetre

MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NIH: National Institutes of Health

pg: pikogram

Prepth: Ameliyat öncesi parathormon değeri

Postpth: Ameliyat sonrası parathormon değeri

Pth: Parathormon

PTHrP: Parathormon ilgili protein

SD: Standart Sapma

SPECT: Tek foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

Tc: Teknesyum

USG: Ultrason Görüntüleme

Wisconsin: Wisconsin İndeksi



TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1: Çalışmaya alınan hastaların yaş, ameliyat öncesi ve sonrası kalsiyum ve Pth, patolojik piyes ağırlık ve boy, Wisconsin indeksi verileri ortalaması, standart sapması, minumum ve maksimum değerleri.

Tablo 3.2: Gruplara göre cinsiyet dağılımı

Tablo 3.3: Grupların yaş, ameliyat öncesi kalsiyum ve Pth değerleri ile piyes ağırlığının karşılaştırması

Tablo 3.4: Grupların ameliyat sonrası kalsiyum ve Pth değerleri, Wisconsin indeksi ile piyes boyutunun karşılaştırılması

Tablo 3.5: Gruplara göre Pth ve kalsiyum değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 3.6: Gruplar arası piyes boyutu ve ağırlığını boyutu karşılaştırılması

Tablo 3.7: İnsizyon şekline göre grupların verileri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1: Paratiroid bezlerinin embriyolojik ektopik yerleşimlerinde izledikleri yollar

Şekil 1.2: Paratiroid bezlerinin anatomik yerleşimi

Şekil 1.3: Kalsiyum homeostazı ve parathormon

Şekil 1.4: Primer hiperparatiroidide semptom ve klinik bulgular

Şekil 3.1: Yaş Ortalaması

Şekil 3.2: Gruplara göre ameliyat öncesi ve sonrası Pth düzeyi dağılımı

Şekil 3.3: Minimal invazif paratiroidektomi (Grup I) ile opere edilen hastalarda paratiroid adenomu yerleşim lokalizasyonu

Şekil 3.4: Bilateral boyun eksplorasyonu (Grup II) ile opere edilen hastalarda paratiroid adenomu yerleşim lokalizasyonu

Şekil 3.5: Minimal invazif paratiroidektomi için uygulanan insizyon

Şekil 3.6: Ameliyat fotoğrafı

Şekil 3.7: Minimal invazif paratiroidektomi insizyon skarı fotoğrafı(6.ay)

Şekil 3.8: CaPTHUS skoruna göre hastalarının dağılımı

PRİMER HİPERPARATİROİDİZM CERRAHİSİNDE BAŞARIYI ARTIRAN FAKTÖRLER

ÖZET

Amaç: Primer hiperparatiroidizm hastalarında son yıllarda standart bilateral boyun eksplorasyonu yerine, seçilmiş hastalarda minimal insizyon ile paratiroidektomi tercih edilmeye başlanmıştır. Hangi grup hastaya minimal insizyonun uygun olduğunu tespit etmek için bazı çalışmalar yapılmış ve bunlara dayanarak bir takım indeksler önerilmiştir. Bizde bu çalışmada kendi klinik olgularımızda bu parametrelerin geçerliliğini değerlendirmek amacıyla bu çalışmayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda Ocak 2009-2016 tarihleri arasında Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde Primer hiperparatiroidizm tanısıyla ameliyat edilmiş hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenip sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Primer hiperparatiroidi tanısı ile ameliyat olan 166 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların 14'ünün çoklu bez hastalığı olduğu görüldü. Tekli bez ile çoklu bez hastaları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak fark olmadığı saptandı. Çoklu bez hastalarında piyes boyutu ve ağırlığının istatistiksel olarak daha düşük olduğu gözlemlendi. Ameliyat öncesi ve sonrası kalsiyum ile parathormon(Pth) değerlerinde ise bir fark olmadığı gözlemlendi. Minimal invazif paratiroidektomi(MIP) ya da bilateral boyun eksplorasyonu ile paratiroidektomi yapılan hastalar istatistiksel olarak karşılaştırılarak gruplar arası fark olmadığı gözlemlendi. Mevcut parametreler önerilen indekslere uygulandı.

Sonuç: Primer hiperparatiroidizm hastalarında tekli bez ve çoklu bez hastalığı ayrımı için biyokimyasal parametreler ile görüntüleme yöntemlerinin korelasyonuna dayalı skrlama sistemleri öneren çalışmalar mevcuttur. Bu skrlama sistemlerinin ve değerlendirme parametrelerinin etkinliği bizim hastalarımızda değerlendirildi. Bizim hastalarımızda CaPTHUS skrlama sisteminin faydalı olduğu tespit edilirken, Wisconsin indeksi ise hasta sayısının azlığından dolayı istatistiksel olarak az bir farkla anlamlandırılmamıştır. Bu yüzden tekli bez ve çoklu bez hastalığı ayrımını kolaylaştırmak için daha geniş ve prospektif çalışmaların gerekliliği söz konusudur. Minimal insizyon ile bilateral boyun eksplorasyonu karşılaştırmasında, şeilmiş hastalarda MIP için güvenilir olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Primer hiperparatiroidizm, tekli bez hastalığı, oklu bez hastalığı, minimal invazif paratiroidektomi

FACTORS INCREASING SURGERY SUCCESS IN PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

ABSTRACT

Aim: Standard procedure for Primary hyperparathyroidism patients' is two sides neck exploration, during the last years minimal incision started to be used for primary hyperparathyroidism patients at primary hyperparathyroidism patients. Some researchers had been done to which patients should perform minimal incision surgery that a set of indexes proposed to use. So we can try to show which parameters should be use for get better surgery results.

Materials and Methods: Files of the patients, that undergo surgery for primary parathyroidism between January 2009-2016, will be studied retrospectively.

Findings: There 166 patients operated for primary hyperparathyroidism. 14 of these patients have multi gland disease. There is no difference for single gland disease and multigland disease patients between age and gender statistically. Multiglands disease patients' pathology specimens length and weight is lower than single gland disease group statistically. Preoperative and post operative parathormone(Pth) and calcium levels have no statistical difference. Comparing minimal invasive parathyroidectomy(MIP) and bilateral neck exploration parathyroidectomy shows there is no statistically difference between them. Available parameters applied advised parameters.

Results: There is scoring systems, that made from combination of biochemical parameters and screening methods, separate single gland disease and multiple glands disease. We evaluated these scoring system among our patients. CaPTHUS scoring system seems useful at our patient group. Wisconsin index is statistically meaningless with slight difference. So there is need to more crowded and prospective studies to be done for separating multi gland disease and solitary adenoma. Comparing Minimal invasive parathyroidectomy and bilateral neck exploration parathyroidectomy shows that MIP is a safe procedure in selected patients.

.

Key Words: Primary hyperparathyroidism, single gland disease, multigland disease, Minimal invasive parathyroidectomy

GİRİŞ

Primer hiperparatiroidizm, paratiroid bezlerinden aşırı parathormon sentezi sonucu oluşan bir klinik tablodur. Önceleri seyrek görülen bir hastalık olduğu düşünülürken, günümüzde poliklinikte tespit edilen hiperkalsemilerin en sık nedeni olduğu bilinmektedir (1). Kırk yaşın üzerinde her 500 kadından birinde, 2000 erkekten de birinde rastlanır. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklere oranla 3 kat daha fazladır.

Hiperparatiroidi, paratiroid bezlerin primer olarak aşırı hormon salgılaması sonucu veya hipokalsemiye neden olan diğer hastalıklar nedeniyle sekonder veya tersiyer hiperparatiroidi şeklinde ortaya çıkar. Primer hiperparatiroidi “Multiple Endokrin Neoplazi”(MEN) sendromu tip I ve IIA nadiren de IIB’de rastlanır. Neonatal hiperparatiroidiye benign ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi aile üyelerinde rastlanır. Az sayıda çocukluk çağlarında boyun rasdasyonuna maruz kalmış olgularda bildirilmiştir.

Primer hiperparatiroidi ilk tanımlandığında kemiklerin hastalığı olarak kabul edilmekle birlikte, daha sonra bu hastalıkta semptomların çok geniş bir spektrum oluşturduğu saptanmıştır. Önceleri hastalık ileri evrelerde saptandığından tedavi sonuçları yüz güldürücü olmamakta iken günümüzde artık hiperparatiroidinin asemptomatik evresinde tedavi aşamasına gelinmiştir.

Bilateral boyun eksplorasyonu ile ilk başarılı paratiroidektomi ameliyatı 1925 yılında Felix Mandl tarafında Viyana’da Osteitis Fibroza sistikası olan primer hiperparatiroidili bir hastaya yapılmıştır (2).

Primer hiperparatiroidi de standart tedavi yaklaşımı iki taraflı boyun eksplorasyonudur. Ancak son yıllarda gelişen yeni görüntüleme teknikleri beraberinde minimal invazif cerrahi teknikleri ile odaklanmış cerrahi yöntemlerinin gelişmesini sağlamıştır. İlk olarak 1979 yılında Stevens ve arkadaşları tarafından tek taraflı boyun eksplorasyon tek taraflı paratiroid hastalığı olan hastalarda uygulanmışlardır (3). Bu gelişmeyi takiben daha küçük insizyon ile odaklanmış cerrahi hedefleyen yeni yöntemler denenmeye başlamıştır. Minimal invazif radio-guided paratiroidektomi 1996 yılında Norman ve Chheda tarafından geliştirilmiştir (4). Endoskopik paratiroidektomi ilk kez 1997 yılında Michael Gagner tarafından ailesel hiperkalsemisi olan bir hastaya uygulanmıştır (5).

Kebebew ve arkadaşları 2006 yılında hastaların kan değerleri, US ve MİBİ görüntüleme sonuçlarına dayalı CaPTHUS skorlama sistemi ile tekli bez ve çoklu bez hastalığı ayrımı yapılabileceğini ortaya koymuştur (6). 2013 yılında Mazeh ve arkadaşları Pth ve kalsiyum değerlerin çarpımından elde edilen Wisconsin indeksi ile tekli bez ile çoklu bez hastalığı ayrımının yapılabilip odaklanmış cerrahiye yönelebileceğini ortaya koymuştur (7).

Biz de bu çalışmamızda Primer hiperparatiroidizm tanısı alan hastalarda biyokimyasal parametreler ve radyolojik görüntüleme eşliğinde çoklu ya da tekli bez hastalığı olgularını belirleyerek uygun cerrahi tedaviyi belirlemeyi amaçladık. Böylece odaklanmış cerrahi yapılabilmek tüm bezlerin eksplorasyonuna bağlı gelişebilecek komplikasyonlar azalacaktır. Re-operasyonların önüne geçilip ameliyat odasının daha efektif kullanılması sağlanacaktır.

GENEL BİLGİLER

Paratiroid bezin varlığını ilk keşfeden İngiliz anatomi Profesörü Sir Richard Owen'dır. 1850 yılında bir gergedanın otopsi incelemesinde paratiroid bezin varlığını fark etmiştir. Bezi küçük, sıkı, sarı renk, tiroid venlerinin olduğu bölgede ve tiroid beze arkadan yapışık bir oluşum olarak tarif etmiştir. 1880'de İsveç Uppsala'lı bir tıp öğrencisi olan İvar Sandström 4 paratiroid bezi ve onların tiroid ile olan ilişkisini tarif edip, bu bezlere "Paratiroid" adını vermiştir (8). Fakat paratiroidlerin tiroide ait embriyolojik kalıntılar olduğunu zannetmiştir.

1881 yılında Billroth ve Weiss tetaniyi tiroid cerrahisi komplikasyonu olarak tanımlamıştır. 1891 yılında Fransız fizyolog Gley paratiroidlerin fonksiyon açısından tiroidden farklı olduğunu ve paratiroidlerin korunarak tetaninin önlenebileceğini göztermiştir (9).

1903 yılında von Recklinghausen hiperparatiroidizm ile osteitises fibroza sistika arasındaki ilişkiyi bildirmiştir (2). Viyanalı bir patolog olan Erdheim 1906 yılında kemik hastalığı olanların paratiroid bezlerinde, histolojik ve morfolojik değişiklikler olduğunu görmüş, paratiroid ile kalsiyum metabolizması arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır (10).

1907 yılında Halsted ve Evans paratiroidlerin cerrahi anatomisini detaylı bir biçimde yayınlamışlardır. Bu makalede paratiroidlerin end arterler beslendiklerini ve tiroid cerrahisinde paratiroid infarktının, hipokalsemi için potansiyel risk olduğunu ilk kez bildirmişlerdir (11).

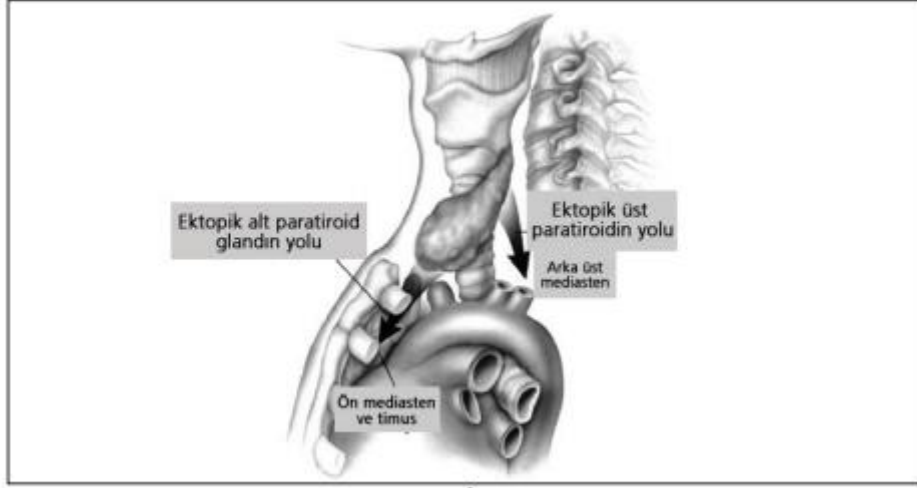
İlk başarılı paratiroidektomi ameliyatı 1925 yılında Felix Mandl tarafından osteotisi fibrosaya sekonder şiddetli kemik ağrıları ve patolojik femur kırığı olan bir erkek hastaya Viyana’da uygulanmıştır (2).

Hiperparatiroidinin cerrahi tedavisinde başarılı olmak için bu bezlerin makroskopik özellikleri ve yerleşimlerinin çok iyi bilinmesi gerekir.

1. EMBRİYOLOJİ

Üst paratiroid bezleri embriyolojik hayatta 4. brankiyal kesenin dorsal kısmından köken alır burada lateral tiroid ile beraber gelişir ve göç sırasında tiroid median lobuna doğru yer değiştirirler. Bundan dolayı üst paratiroid bezi sıklıkla tiroid ile birlikte bulunur, nadiren tiroid parankimi içerisinde yerleşebilir. Gestasyonun 5-6. Haftalarında dördüncü poş farklılaşarak üst paratiroidleri oluşturmaya başlar. Yedinci haftada bezler farenks ile bağlarından ayrılır ve kendisinde aşağı doğru yer değiştiren tiroid bezine yapışır (12,13).

Alt paratiroid bezleri timus ile beraber 3. brankiyal kese dorsal kısmından kökenini alır. Gestasyonun 5-6. Haftasında farklılaşmaya başlar ve ventral kısmı Timusa dönüşür. Yedinci haftada göç sırasında timus ile beraber aşağı doğru inerken boyun alt kısımlarında timustan ayrılır ve tiroid alt kutbunun yakınında yer alırlar. Alt paratiroid bezlerin bu embriyolojik inişi gerçekleşmez ise üst paratiroid bezleri gibi boyunun üst kısmında yerleşebilir. Bazen inişe devam ederek mediasten içinde yer alabilir (14).



Şekil 1.1: Paratiroid bezlerinin embriyolojik ektopik yerleşimlerinde izledikleri yollar

2. ANATOMİ

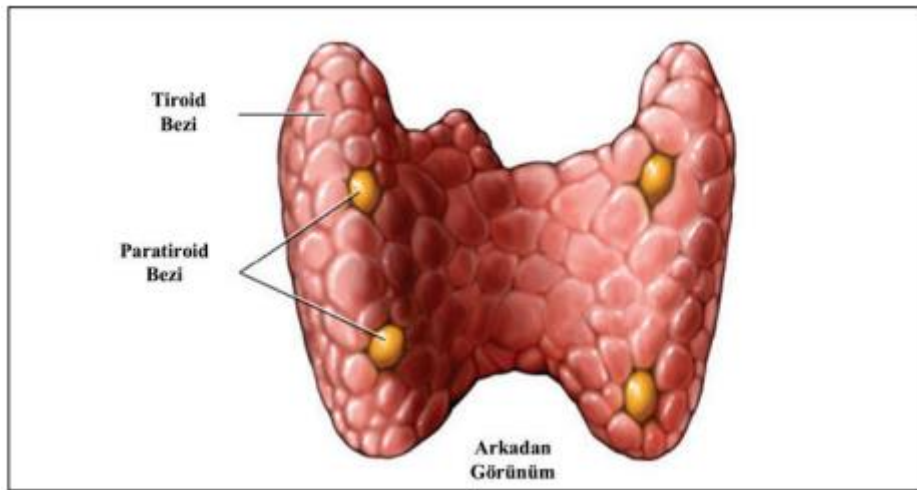
Az sayıda varyasyon bulunmakla beraber insanlarda çoğunlukla 4 paratiroid bezi vardır. Bezlerin genellikle ikisi altta, ikisi de üstte bulunur. Bez varyasyonları sayısal ve lokalizasyonla ilişkili olabilir. Bu durumları tespit eden ve raporlayan araştırmacılar mevcuttur. Gilmour 527 otopsinin çalışıldığı bir seride vakaların %80'inde 4 paratiroid bezi, %13'ünde üç bez ve %6'sında beş bez tespit ettiğini bildirmiştir. Wang 160 otopside %1.9 oranında beş bez ve 0.6 oranında altı bez tespit etmiştir. Alveryd 354 otopsi tetkiki sonucu %90.6 oranında 4 bez ve %3.7 oranında beş bez bulmuştur. Bu nedenle cerrahi eksplorasyonda üst paratiroid bezi bulunamaz ise tiroid içi yerleşimden şüphelenilmeli ve aynı taraftaki tiroid nodülü aksi ispatlanmadıkça paratiroid bezi olarak kabul edilmelidir.

Üst paratiroid bezler çoğunlukla krikotiroid kesişimde, rekürren sinirle inferior tiroid arterin çaprazlaşmasının yaklaşık 1 cm posterolateralinde, tiroid kapsüle yapışık olarak yerleşir (15). Üst paratiroid bezler bunun dışında nadiren retroözefageal, retrolarengeal, retrofarengeal alanda ya da tiroid bezin içinde yerleşebilir (16). Üst paratiroid bezler rekürren sinirin derininde yerleşim gösterirken, alt paratiroid bezler ise yüzeyinde yerleşim gösterir (17). Büyüyen üst bezler trakea-özefageal oluktan aşağıya, orta mediastene veya retrofarengeal alana, doğru gitme eğiliminde olurlar.

Posterosüperior mediastende görülen paratiroidler neoplastik büyüme sonucu yerçekimine ve toraks içi basınca bağlı aşağı inen üst paratiroid bezlerdir.

Alt paratiroid bezlerin yerleşiminde daha fazla varyasyon vardır. Genelde rekürren sinir inferior tiroid arter kesişiminin anteromedialinde bulunurlar. Yarısından fazlası tiroid bez alt kutbunun yanında bulunur, yaklaşık %30'u tirotimik ligaman ya da anterosüperior mediastende timusun üst kısmında, %7'si daha yukarıda karotis çevresinde, tiroid bez içinde veya posterior 1/3 kısmında, mediastendeki ana damarlar çevresinde yerleşebilir (18). Toraksta büyüyen alt bezler timusla birlikte ön mediastene doğru ilerler.

Paratiroid bezleri arteriyel kanlanmalarını inferior tiroid arterinden sağlar. Özellikle olarak %15 oranında üst paratiroidler süperior tiroid arterinden ya da %5 oranında bu iki arterin anastomozlarından kan sağlar. Eğer süperior tiroid arteri, üst paratiroidin kanlanmasını sağlarsa mutlaka bezin posteriyorundan giriş yapan bir arter şeklindedir. Tiroideae imadan dallar ve trakea, özefagus, larinks ve mediastunuma giden damarlarda bulunabilir. Mediasten veya timus içi yerleşim söz konusu olduğunda a.mammaria internanın timus dallarından beslenirler. Venöz drenajları aynı taraftaki süperior, orta ve inferiyor tiroid venlerine olur. Bu venler de derin juguler vene dökülür. Lenfatik drenajı ise tiroid ve timus bezlerinden gelenlerle birlikte derin servikal lenf nodlarına ve paratrakeal lenf bezlerinedir.



Şekil 1.2: Paratiroid bezlerinin anatomik yerleşimi

3. PARATİROİD BEZİN ÖZELLİKLERİ

Paratiroid bezleri ortalama 5 x 3 x 1 mm büyüklükte olup, 12 x 2 x 1 mm - 2 x 2 x 1 mm arasında değişir. Çoğunlukla yağ dokusu ile örtülüdürler. Her bir bezin ağırlığı 10-80 mg, ortalama 35-40 mg'dır. Genellikle üst bezler alt bezlere göre daha küçüktür (10). Boyundaki diğer yapılardan ince fibröz kapsülle ayrılmış olan paratiroidler, kan damarından oldukça zengin dokulardır. Paratiroidin parankimal elemanları esas hücreler (Chief Cell) ve saydam hücreler (Oxyphil ve Clear Cells) den oluşur (19,20,21,22).

Normal erişkin paratiroidinde mitoz görülmez. Esas hücrelerin sitoplazmaları genellikle eozinofilikten amfolik'e doğru görünüm sergiler ve değişik miktarlarda nötral lipid içerdiklerinden her hücrede 2 veya 3 sudanofilik yağ damlacıkları şeklinde görünüme sahiptirler.

Paratiroid bezleri kırmızımsı kahverengiden, sarımsı kahverengine kadar değişik renklerde olabilir. Bu renkleri ile genellikle daha sarı olan yağ dokusundan ve grimsi olan lenf nodlarından ayrılabilirler. Renk içerikleri içerdikleri yağ dokusu miktarına, oksifilik hücrelerin sayısına ve kanlanmasına bağlıdır. Paratiroidler yumuşak ve kıvrılabilir kıvamdadır. Bundan dolayı komşu dokunun şeklini kolayca alabilir. Bu özelliği sert ve elastik yapıda olan lenf bezleri ile tiroid nodüllerinden ayrılmasına yardımcı olur. Bu özelliği nedeniyle değişik şekillerde bulunabilirler. Sıklıkla oval olmakla birlikte tiroidin üst polünün arkasında subkapsüler pozisyonda bulunduğu düzleşmiş yaprak gibi, krikotiroid köşede veya timik uzantıda bulunduğu oval, yuvarlak veya damla şeklinde olur.

Cerrahi esnasında paratiroid bezleri tanınmalı ve arteryel pedikülleri ile birlikte korunmalıdır. Tiroid kapsülü boyunca medialden laterale yapılacak bir diseksiyon ile paratiroid bezlerin yerleşim bölgelerinde tanımlanması ve kanlanması korunabilmesi mümkün olmaktadır. Herhangi bir nedenle paratiroid bezleri kanlanması korumak mümkün olmadığında veya cerrahi sonunda renk değişikliği görüldüğü takdirde en uygun yöntem sternokleidomastoid kasa veya önkola implante edilmesidir.

Paratiroid bezi yağ dokusundan ayrılma noktasında serum fizyolojik içerisinde batması ile ayrılır. Bu yöntem ile lenf nodları ve normal tiroid dokusundan ayırma yapılamaz, çünkü bu iki dokuda serum fizyolojik içerisinde paratiroid gibi batar. Emin olunamayan durumlarda dokudan alınan küçük bir örnek frozen inceleme için patolojiye gönderilmeli kalan bölüm ise serum fizyolojik içerisinde saklanmalıdır (23,24).

4. HİSTOPATOLOJİ

Paratiroid bezleri ana hücre grubu esas hücrelerdir. Bunlarda sekretuar granüller paratiroid hormonunu saklar. İkinci grup ise oksifilik hücrelerdir, mitokondriden zengin olan bu hücreler teknesyum 99m sestamibi taramasında paratiroid bezindeki anormal tutulumdan sorumludur. Diğer hücre grubu ise ara hücrelerdir.

Bebek ve çocukların paratiroid bezleri ağırlıklı olarak esas hücrelerden oluşur ve bunlar paratiroid hormonu üretir. Oksifil hücreler puberte çağında görülmeye başlar ve artan yaşla birlikte sayıları da artar. Yağ hücreleri veya stromal yağ, çocukluk çağında hiç bulunmaz, puberteden sonra belirmeye başlar. 40 yaşına kadar artarak devam eder, bu yaştan sonra kişide aynı seviyede kalır. Hiperparatiroidi de stromal yağ büyük oranda azalır veya tamamen kaybolur, buna karşın normal bezde artar.

Primer hiperparatiroidizm olgularının %80den fazlasından, tek bir adenom sorumludur. Tek adenomların çoğu esas hücre kaynaklıdır. Burada histolojik olarak önemli bir nokta nükleer atipi paratiroid adenomuyla karsinomu ayırt ettirmez. Oksifilik adenomlar ise %4 oranında görülürler, daha nadir olarak ise lipoadenom veya water-clear hücreli adenomlar görülebilir.

Paratiroid bezlerin hiperplazisi böbrek yetmezliğine sekonder olabileceği gibi primer olarak parankim hücrelerinin proliferasyonu sonucuda görülebilir. Primer diyebilmek için paratiroid salınımını tetikleyen uyarıların olmaması gereklidir. Esas hücre hiperplazisi hiperparatiroidizm olgularının %15'inin sebebidir. Uyarı bilinmemekle birlikte ailesel ve MEN sendromuna eşlik edebilir. Dört bezin de büyümesi söz konusudur.

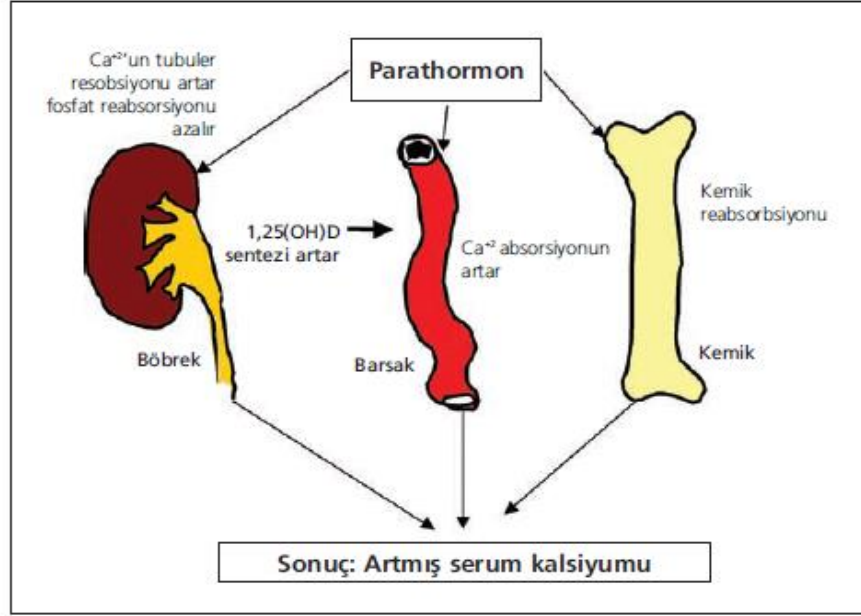
Paratiroid kanseri hiperparatiroidizm olgularının %1'inde görülen nadir bir kanserdir. Bayan ve erkekte görülme sıklığı eşit olup genelde kırklı yaşlarda görülürler. Morfolojik ve histolojik özellikleriyle adenomdan ayrımı zordur. Sadece çevre dokulara invazyon ve metastazla ayrımı yapılabilir. Kalsiyum seviyesi genellikle 14 mg/dl'den yüksek ve Pth genelde 5 kattan fazla yüksektir, alkalik fosfatazda daha sık yükselir. Selim patolojilere göre daha çok hiperkalsemi kliniği verirler. Hastaların ana ölüm sebebi hiperkalsemiye bağlı komplikasyonlardır (25). Beş yıllık sağ kalım %85, on yıllık sağ kalım ise %49 civarındadır (26).

5. PARATHORMON

Parathormon(Pth) 84 aminoasitten oluşan 9500 Da ağırlığında bir polipeptittir. Paratiroid bez hücreleri hücre dışı iyonize kalsiyum düzeyine aşırı duyarlıdır. Bu düzeydeki %1-2'lik bir azalma Pth salgısında artışa neden olur. Paratiroid hücrelerinin bu yanıtı hücre zarında yer alan kalsiyum algılayan reseptörler(calcium sensing receptor) aracılığı ile gerçekleşir. Dolaşımda 2-3 dakika gibi kısa bir yarılanma ömrü vardır. Pth ölçümünde başlıca yol radioimmünassay'dir. Bu yolla Pth ölçümü ilk kez 1963'te Berson tarafından tanımlanmıştır (27).

Pth'un 3 hedef organı kemik, böbrek ve barsaktır. Her biri üzerinde etkisi hücre dışı sıvıda kalsiyum konsantrasyonunu artırıcı yöndedir. Pth böbreklerde kalsiyumun distal renal tubuluslardan geri emilimini uyarır. Kemiklerde ise rezorbsiyonunu uyarak dolaşıma kalsiyum ve fosfat geçmesini sağlar. Renal 1-alfa hidroksilaz aktivitesini artırarak D vitaminin aktif metaboliti olan 1,25 dihidroksi D vitamin

sentezini uyarmak suretiyle dolaylı olarak gastrointestinal sistemden kalsiyum ve fosfat emilimini artırır. Böylece Pth ve 1,25 dihidroksi D vitaminin ortak etkileri sonucu kalsiyum düzeyi normal sınırlara yükselir.



Şekil 1.3: Kalsiyum homeostazı ve Parathormon

6. KALSİYUM

Kalsiyum, hücre motilitesi, kas kontraksiyonu, kromozom hareketi, nörotransmitter salınımı, endositoz ve ekzositoz gibi fizyolojik olaylarda başlıca rolü olan iyonudur. Hücre içinde “calmodulin” ya da “troponin” gibi kalsiyumu yüksek ilgi ve özgülük ile bağlayan proteinlere bağlanır. Bu proteinler hücre içindeki kalsiyum reseptörleri olarak işlev görmektedir.

Kalsiyum algılayan reseptör (calcium sensing receptor), G proteinleri ile eşleşmiş reseptörler grubundandır. Bu reseptör hücre dışı sıvıda iyonize kalsiyum düzeylerindeki küçük değişikliklere duyarlıdır. Kalsiyum algılayan reseptör paratiroid, böbrek, tiroid C hücreleri ve beyindeki bazı bölgelerde belirlenmiştir. Böbrek epitel hücrelerindeki reseptörün fonksiyonu, iyonize kalsiyum düzeyindeki lokal değişikliklere göre renal tubulus işlevini düzenlemektedir. Örneğin, hücre dışı sıvıdaki kalsiyum düzeyinin artışı tubuluslarda kalsiyumun geri emilimini azaltmakta ve antidiüretik hormonun etkisini engellemektedir.

7. FOSFAT

Fosfat kemik ve diğer dokuların ana elemanlarından birisidir. Fosfatın hücre dışı düzeyi sirkadiyen ritme, büyüme çağına ve yemeklere bağlı olarak değişkendir. Fosfatın hücre içine geçişine ve fosfat esterleri oluşmasına yol açtığından, karbonhidrat alınması serum fosfat düzeylerini akut olarak azaltır. Besinlerle alınan fosforun %80-90'ı sindirim sisteminden emilir. Bu nedenle gastrointestinal emilimin yetersiz oluşuna bağlı hipofosfatemide, bazı asitlerin kullanımı dışında enderdir. Serum fosfat düzeyi başlıca böbrekler tarafından ayarlanmaktadır. Glomerüllerden süzülen fosfatın %80-95 'i proksimal tubuluslarda geri emilir.

Bu geri emilim işlevini Pth ve PTHrP ortak bir PTH/PTHrP reseptörü aracılığı ile düzenler. Hipofosfatemide 1,25 dihidroksi D vitamini sentezi artırarak gastrointestinal sistemden kalsiyum ve fosfor emilimini, kemik dokusundan kalsiyum ve fosfat salınımını sağlar. Böylece serum fosfat düzeyinin normal sınırlara getirilmesine çalışılır. Hiperfosfatemide Pth salınımı iyonize kalsiyum düzeyindeki ve renal 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesindeki azalma sonucu artar. Pth artışı serum fosfat düzeyini normale getirecek şekilde renal fosfat klirensini artırır.

8. D VİTAMİNİ

D vitamininin başlıca görevi barsaklardan kalsiyum ve fosforun emilimini sağlamaktır. D vitamini vücuda iki kaynaktan sağlanır. Bunlardan biri bitkilerde bulunan ergosteroldür. Diğer de kolesterolün deride güneş ışınlarının (ultraviyole) etkisiyle D vitaminine dönüşmesiyle oluşur. D vitamininin inaktif şekli olan 25-hidroksi D vitamininden, aktif şekli 1,25 dihidroksi D vitamini sentezini proksimal renal tubuluslarda yer alan 1-alfa hidroksilaz enzimi düzenlemektedir. Bu enzimin aktivitesini hipokalsemiye yanıt olarak artan parathormon uyarmaktadır.

Artmış 1,25-dihidroksi D vitamini kendi sentezini söz konusu enzimin aktivitesini engelleyerek azaltmaktadır. Renal 1-alfa hidroksilaz enziminin aktivitesi hücre dışı

kalsiyum ve fosfat düzeyindeki azalma ile doğrudan da uyarılmaktadır. Hücre dışı sıvıda bu iyonların düzeyinin artışı ile enzim aktivitesini doğrudan engeller.

9. KALSİTONİN

Kalsitonin tiroidin parafoliküler C hücreleri tarafından salgılanan 32 aminoasitli bir proteindir. Kalsiyumun kanda artışına yanıt olarak salgılanır. Etkisini osteoklast yüzeyinde bulunan özel reseptörler aracılığı ile gösterir, osteoklastik aktiviteyi engelleyerek serum kalsiyum düzeyini düşürür. Ayrıca idrar ile Kalsiyum itrahını artırarak da serum kalsiyumunu azaltır. Parathormona antagonist olarak yanıt verir. Kalsitonin sekresyonunu sağlayan en önemli iki madde kalsiyum ve pentagastrin olup ayrıca katekolaminler, kolesistokinin ve glukagonla da uyarılır.

Serum kalsitonin düzeyleri hiperkalsemiye neden olan hastalıkların pek çoğunda artmıştır. Ancak nedeni bilinmemekle birlikte primer hiperparatiroidiye bağlı hiperkalsemide normal sınırlar içerisindedir.

Total tiroidektomi yapılmış hastalarda replasmanı gerekmediği gibi, parafoliküler C hücre tümörü olan, tiroidin medüller karsinomlu olgularda, kalsitonin yüksekliğine rağmen kalsiyum metabolizması ile ilgili patolojiye rastlanmamaktadır (28,29).

10. FİZYOLOGİ

İnsan vücudunda en çok bulunan katyon kalsiyumdur. Vücut sıvılarında bulunan kalsiyum, koagülasyon, kemik formasyonu ve süt üretilmesine kadar pek çok fizyolojik olaya katılan bir elemandır. Kalsiyum vücut ağırlığının yaklaşık %2'sini oluşturur ve tamamen yakını iskeletin yapısında bulunur. Normal plazma kalsiyum düzeyi 8,5-10,5 mg/dl olup yarısı iyonize, yarısı proteine bağlı olarak bulunur. %5'i organik anyonlara, %80'i albümine bağlıdır. Üst gastrointestinal sistemden normal bir diyetle günde emilen inorganik kalsiyum miktarı 1 gr. kadardır.

Albümin ve vücut sıvısının pH'sı plazmada kalsiyum dağılımını ayarlayan en önemli iki faktördür. H^+ iyonu kalsiyum gibi bağlandığından, kalsiyumun bağlandığı tüm bağlayıcı yapılara bağlanabileceğinden devamlı olarak kalsiyum ile yarış halindedir.

Erişkin vücudunda çoğunlukla kemiklerde ve dişlerde olmak üzere 700 gr. fosfat (PO_4) bulunur. Plazma normal değeri 2,5-4,3 mg/dl'dir. Plazmada kalsiyum ve fosfat seviyeleri birbirleri ile ters orantılı olarak değişir.

İntrasellüler sıvının ikinci önemli katyonu olan Mg, esas olarak kemikte mineral fazda bulunur. Mg, mitokondriyel regülasyon, protein ve nükleik asit sentezinde fosforilasyon ve ara metabolizma için gerekli enzimlerin aktivasyonunda rol oynar.

11. PARATİROİD HASTALIKLARI

11.1. PRİMER HİPERPARATİRODİ

Paratiroid bezlerinden birinin veya birden fazlasının otonom fonksiyonu ile aşırı miktarda parathormon salgılaması sonucu ortaya çıkan klinik tablodur. Serum kalsiyum düzeyi değişikliklerine yanıt vererek parathormon salınımını denetleyen "negatif-feedback" işlevi bozulmuştur. Parathormonun oto kontrolden kurtulup, kontrolsüz bir şekilde fazla salgılanması sonucunda hastada hiperkalsemi gelişir. Hiperkalsemi genel olarak kemiklerden kalsiyum mobilizasyonu ile ortaya çıkar (1).

Poliklinik hastaları arasında hiperkalseminin en sık rastlanan nedeni primer hiperparatroidi'dir. Hastanede yatan popülasyon arasında ise malignitelerden sonra hiperkalseminin en sık ikinci nedenidir (1).

Genel olarak 1/500-1/1000 sıklığında görülmekte olup kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha fazla rastlanmaktadır. Menopoz dönemindeki kadınlarda 1/200 dolayında

görülmektedir. Olguların yaklaşık %80'inde soliter paratiroid adenomu vardır. Paratiroid glandların tamamının katıldığı hiperplazisi %15-20, çoklu adenom ise %3-10 arasında bildirilmekte, paratiroid karsinomu ise %1'den daha az olarak karşımıza çıkmaktadır (14-30). Genelde çoklu gland hastalığına 60 yaş üstü olgularda ve ailesel hiperparatiroidi ve MEN tip I ve tip IIA'da daha sık rastlanır.

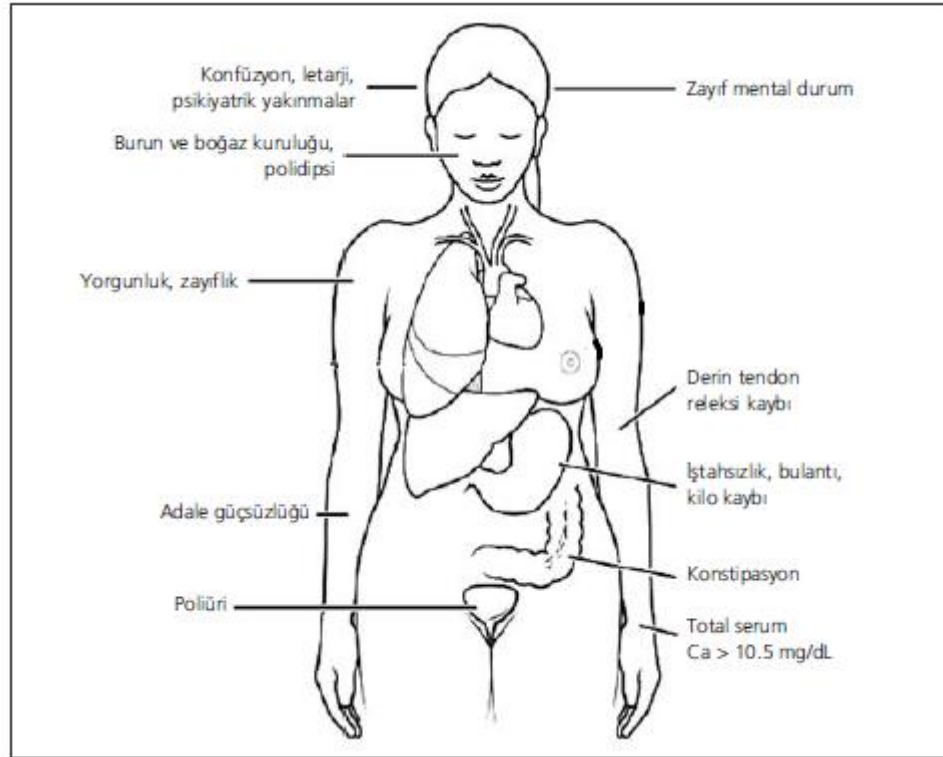
Paratiroid adenomları ile ilgili genetik çalışmalarda PRAD-1 adlı bir onkogen belirlenmiştir. Bu onkogenin paratiroid adenomlarından en azından bazılarının etiyolojisinde sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ailevi formları MEN tip I ve tip II a içinde yer alır. Bu sendromlarda paratiroid hastalığı multiglandüler ve otozomal dominant geçişlidir.

Primer hiperparatiroidiye neden olan lezyonların mikroskopik incelemesinde çoğunlukla esas hücrelerin, ender olarak da oksifil hücrelerin egemen olduğu gözlenir. Adenomlarda tek bir odakta yoğunlaşan esas hücrelerin egemenliğindeki lezyonun kenarında sıkışmış normal paratiroid dokusu vardır. Hiperplazide ise berrak hücrelerin (clear cell) diffüz proliferasyonu söz konusudur (31).

Paratiroid bezindeki adenokarsinomun selim adenomdan ayrılması oldukça güçtür. Bu ayırımı girişim sırasında çevre dokulara invazyon saptanması önemlidir. Histopatolojik olarak kuvvetli mitotik aktivite, yoğun fibroz stroma, kapsül veya damar invazyonu ve DNA içeriğinde anaploidi saptanması karsinom tanısını destekler. Karsinom tanısında en güvenilir belirteç lenf ganglionlarına, akciğere ve karaciğere uzak metastaz yada lokal invazyon varlığıdır. Ayrıca paratiroid karsinomunda serum kalsiyum ve parathormon düzeyi diğer hiperparatiroidi olgularına göre çok daha yüksek olup, böbrek taşı, böbrek yetmezliği ve kemik tutulumu gibi klinik bulgular daha ağırdır.

Klinik Bulgular:

Primer hiperparatiroidide değişik sistem ve organları ilgilendiren çeşitli bulgular ortaya çıkabilir. Ülkemizde hastaların büyük bölümüne tekrarlayan böbrek taşları veya ağır kemik lezyonları ile hastalığın başlangıcından uzun bir süre sonra tanı konmaktadır (32). Oysa sosyoekonomik düzeyi daha yüksek ülkelerde ise primer hiperparatiroidi tanısı konulan hastaların büyük bir bölümü asemptomatik olup sadece rutin biyokimya incelemelerinde hiperkalsemi saptanan hastalardır. Hiperkalseminin yol açtığı en belirgin semptom yorgunluktur. Bazen kas güçsüzlüğü, iştahsızlık, bulantı, kabızlık, poliüri ve polidipsi gibi yakınmalar nedeniyle yapılan klinik incelemelerde bu belirtilerin hiperparatiroidiye bağlı olduğu anlaşılır. Nöromuskuler bozukluklar (kas güçsüzlüğü), psikiyatrik semptomlar ve EMG değişiklikleri primer hiperparatiroidiye özgüdür, sıklıkla ameliyat sonrası kaybolur. Bunların dışındaki semptom ve bulgular (santral sinir sistemi semptomları, kabızlık, bulantı, poliüri, polidipsi, noktüri gibi) nonspesifik olup primer hiperparatiroidiye yorumlamak zordur (33).



Şekil 1.4: Primer Hiperparatiroidide semptom ve klinik bulgular

1- İskelet sistemi bulguları

Klinik araştırmalarda, 1925-1950 yılları arasında hiperparatiroidide kemik lezyonu saptanma oranı %50 iken son yıllarda bu oran %10'un altına inmiştir. Osteitis fibroza sistika adıyla bilinen şiddetli kemik hastalığı %5'ten az olguda görölmektedir (33). Hastaların % 5-15'inde kemik ağrıları veya patolojik kırıklara neden olan iskelet tutulumu görölr. Bu nedenle primer hiperparatiroidinin rutin tetkiklerinde arasında kemik dansite ölçümünün (BMD) önemli yeri vardır. Başlıca Kemik Lezyonları:

- Patolojik kırıklar, fibrotik infiltrasyonlar
- Kemiğin kortikal yüzeylerinde incelme(Radius distal 1/3'ünün rezorbsiyonu)
- Diffüz demineralizasyon
- Brown tümörleri (kemik içindeki fibrotik geniş kabarık lezyonlar)
- 3. ve 4. parmakların orta falankslarının medial yüzlerinde görölen subperiostal rezorbsiyon
- Kafatasında subperiostal rezorbsiyon sonucu tuz-biber görünümüdür.

2- Böbrek bulguları

Hiperkalsemi nedeniyle kalsiyumun üriner atılımı artar. Yüksek parathormon düzeyine bağlı olarak fosfat ve fosfat ürünlerinin atılımı da arttığından üriner alkaloz oluşur. Bu iki faktör taş oluşumu için uygun bir ortam hazırlar. Böbrek tutulumu böbrek taşı (%20) ve böbrek parankim kalsifikasyonu (%5-10) şeklinde ortaya çıkar (34).Hiperkalsiüri görölme sıklığı ise %40 oranındadır.

3- Kardiovasküler sistem bulguları

Primer hiperparatiroidinin kardiovasküler belirtileri,hiperkalsemi fizyopatolojisinden köken alır. Bunlar hipertansiyon,sol ventriköl hipertrofisi,aritmilerdir (15,35,36)

Hiperparatiroidi ile birlikte olan hipertansiyonun patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olup, olguların çoğunda hipertansiyonun esansiyel mi yoksa hiperparatiroidiye mi bağlı olduğu belirlenememiştir. Buna rağmen başarılı bir paratiroidektomiden sonra hastaların çoğunda hipertansiyonun düzeldiği veya gerilediği gözlenmiştir (14).

4- Gastrointestinal sistem bulguları

Bulantı, kusma, kabızlık ve iştahsızlık gibi bulguların yanında %10 kadar hastada peptik ülser veya pankreatit saptanır. Burada, hiperkalseminin mide asit salgısını uyarıcı etkisinin rolü olduğu sanılmaktadır (33). Safradaki kalsiyum konsantrasyonunun yüksekliğine bağlı olarak hiperparatiroidili hastalarda safra taşı sıklığı da artar (34). Hiperparatiroidili hastalarda yapılan çeşitli araştırmalarda Helicobacter Pylori pozitifliğinin normal popülasyona oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır (37). Ayrıca akut pankreatit de normalden sık rastlanmaktadır (38).

5- Nöromuskuler bulgular

Semptomatik hiperparatiroidi olguların hemen hepsine yakınında en önde gelen şikâyet halsizlik, yorgunluk ve kas güçsüzlüğüdür. Kaslardaki bu fonksiyon ve güç kaybının ana sebebi olarak hiperkalsemi gösterilmektedir. Hiperkalseminin şiddeti ve devam etme süresi ile doğrudan ilişkilidir (39,40,41). Özellikle alt ekstremitelerde proksimal kas gruplarında daha belirgin olmak üzere vücuttaki tüm kaslar bu hiperkalsemiden etkilenerek çeşitli oranlarda güç ve fonksiyon kaybına uğramaktadır. Bu ise EMG veya çeşitli kas kasılma gücü ölçüm testleri ile kolaylıkla gösterilebilmektedir. (42,43).

6- Psikiyatrik bulgular

Hiperparatiroidide hafif kişilik değişikliklerinden, depresyon ve psikoza kadar giden çeşitli bulgular saptanabilir. Hastaların %5 kadarında konfüzyon ve deliryum gibi

daha ciddi tablolar ortaya çıkabilir. Hiperparatiroidinin tedavisinden sonra hiperkalsemiye bağlı psikiyatrik bulgular kısa sürede düzelir (44,45).

7- Diğer bulgular

Yumuşak dokuların kalsifikasyonuna bağlı olarak, ellerin proksimal falankslar arası eklemlerinde artralji karakteristiktir. Ayrıca ender olarak kondrokalsinoz, kaşıntı, kırılğan tırnak, kalp kalsifikasyonları, korneada bant keratopatisi gelişebilir.

Laboratuvar Bulguları ve Kesin Tanı

Primer hiperparatiroidi tanısı için ya yukarıda değinilen bulguların bir kısmının veya çoğunun varlığına dayanarak kanda kalsiyum ve fosfor düzeylerinin ölçülmesi ya da rutin kan biyokimyası çalışmaları sırasında kalsiyum ve fosfor düzeyinin ölçülmesi sonucunda biyokimyasal ölçümlerin incelemelerin ilerletilmesinden yararlanılır (46,47).

Primer hiperparatiroidi tanısında en değerli tanı kriteri serum kalsiyum ve intakt parathormon (iPTH) ölçümleridir. Serum kalsiyum düzeyinin 10,4 mg/dl 'nin üzerinde bulunması daima hiperkalsemi şüphesi uyandırmalıdır. Hipoalbuminemi veya asidoz durumlarında hiperparatiroidiye rağmen total kalsiyum düzeyleri normal olabilir. Ancak serum iyonize kalsiyum değerleri daima yüksektir.

Kesin tanıda parathormon tayini için en yeni ve en hassas yöntemler olan IRMA veya ICMA kullanılmalıdır. Yalnızca Pth yüksekliği tanı için yeterli değildir ancak hiperkalsemi ile birlikte olması tanısız önem taşır. Pth düzeyi ile hiperkalsemi derecesi ve patolojik paratiroid kitlesi arasında bir ilişki bulunur (30,33).

Primer hiperparatiroidinin klinik ve laboratuvar tanısında önem taşıyan kriterler;

- Serum kalsiyum ve Pth düzeyleri yüksektir.
- Serum fosfat düzeyi genellikle normalin altındadır.
- İdrar kalsiyumu normalin üzerindedir.
- 1,25 dihidroksi vitamin D normalin üzerindedir.
- Alkalen Fostataz artmıştır.
- Direkt grafilerde böbrek taşları görülebilir.
- D vitamin tayini veya 24 saatlik idrarda fosfor atılımı tanıda çok gerekli değildir.
- Kemik dansite ölçümü daha çok tedavi sonrası takipte yararlıdır.

Kortikal kemikte (distal radius) dansite azalırken trabeküler kemikte (vertebra) korunur. Femur boynu yapısı kortikal ve trabeküler kemik arasında olduğundan yoğunluğu da bu iki kemik arasındadır.

Primer hiperparatroidi'nin ayırt edici tanısı yapılırken, hem primer hiperparatroidi'nin alt grupları hem de hiperperkalsemi yapan nedenler göz önüne alınmalıdır (48). Hiperkalsemi birçok sebebe bağlı olarak gelişebileceğinden hiperparatiroidinin ayırıcı tanısında dikkatli olunması gerekmektedir.

11.2. SEKONDER VE TERSİYER HİPERPARATİROİDİ

Sekonder Hiperparatiroidizm terimi, paratiroid glandların dış faktörler nedeniyle uyarılarak, parathormon üretimini artırmaları ve sonuçta hiperplastik veya adenomatöz değişikliğe uğramasını ifade eder. Bu uyarılar bütün glandları etkilerken, hücresel düzeyde oksifilik veya esas hücrelerin daha fazla etkilenmesi diffüz hiperplazi yerine nodüler transformasyon ortaya çıkarmaktadır.

Sekonder hiperparatiroidizm'in en sık nedeni kronik böbrek yetmezliği olup "renal hiperparatiroidizm" olarak da isimlendirilir. Bunun dışındaki nedenleri ise idiopatik

hiperkalsiüri, hipermagnezemi, rikets, osteomalazi, malnütrisyon, düşük vitamin D düzeyi ile birlikte osteoporozdur.

Böbrek transplantasyonu ile sekonder hiperparatiroidi düzelebilir. Ancak paratiroid bezlerinden birinin otonomi ile hipersekresyona ilerlemesi ve altta yatan böbrek hastalığının düzeltilmesi ilene rağmen aşırı parathormon salınımının devam etmesi durumuna “Tersiyer Hiperparatiroid” denir. Bu olguların çok azına cerrahi girişim gerekir. Olguların %60’ı böbrek nakli sonrası 12 ay içinde normokalsemik olurlar. Cerrahi gerekmesi halinde ise total paratiroidektomi ve ototransplantasyon veya subtotal paratiroidektomi çok iyi sonuçlar vermektedir (49,50)

12. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Primer hiperparatiroidi tanısı emin bir şekilde konulduysa, lokalizasyon ve görüntüleme çalışmalarına gerek olmadığı kanısı yaygındır. Uygulanan tekniklerin başarıları %60-75 arasındadır. Diğer taraftan, deneyimli bir endokrin cerrahının paratiroid patolojisini bulma başarıları %95’lere varmaktadır (33). Bu nedenle ilk girişim uygulanacak hastalarda ameliyat öncesi görüntüleme yöntemlerini uygulanması şart değildir. Ancak daha önceden boyun ameliyatı geçirmiş hastalarda veya nüks hiperparatiroidi olgularında normal anatomi değişebileceğinden ameliyat öncesi en az iki lokalizasyon çalışması yapılmasının cerrahi başarıya katkıda bulunacağı vurgulanmaktadır (34).

Yanlış ilk tanı, gözden kaçan paratiroid hiperplazisi, yetersiz cerrahi tecrübe nedeniyle adenomun ilk operasyonda bulunamaması, ektopik yerleşim veya fazla sayıda glandın olması veya ilk ameliyatta hücre ekimi sonucu ortaya çıkan persistan veya nüks hastalıkta görüntüleme teknikleri ve/veya bunların birbiri ile kombine edilmeleri ameliyatın başarısını artırır (51,52). Lokalizasyon amacıyla uygulanan teknikleri invazif ve invazif olmayan olarak ikiye ayırabiliriz.

12.1. İnvazif Olmayan Teknikler

Ultrasonografi:

Başarısı yapan kişinin deneyimine bağlı olmakla birlikte duyarlılığı yapan kişiye bağlı olup %72-89 arasında değişir (53). Ancak uygulaması kolay ve maliyeti düşüktür. Ultrasonografi(USG) esnasında yapılan ince iğne aspirasyon biopsisi ile alınan örneklerle sitolojik inceleme ve parathormon tayini yapılabilir (54).

Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme:

Bu iki yöntemle kafa tabanından anterior mediastenene kadar boynun multiplanar detaylı kesit görüntülerini vererek paratiroid glandların morfolojik yapısını ve özellikle çevre yapılarla olan ilişkisi net olarak ortaya koyarlar. Paratiroid görüntülemesinde diğer yöntemlerin çözemediği durumlarda BT ve MRG'ye gereksinim olabilmektedir (55). MRG daha iyi yumuşak doku kontrastı sağladığı için paratiroid görüntülemeye BT'ye göre avantajlıdır.

Paratiroid Substraction Sintigrafisi (Talyum – Teknesyum):

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

Teknesyum 99m Sestamibi Sintigrafisi:

Tc-99m MİBİ sintigrafisi paratiroid adenomu aranmasında sık kullanılan bir yöntemdir. İlk 20 dk'da alınan erken görüntülerde saptanan bir fokal tutulum odağının 90-180 dk geç görüntülerde de sebat etmesi paratiroid adenomu açısından tipik bir bulgudur. Paratiroid adenomlarını tespit etmede MİBİ sintigrafisinin duyarlılığı ortalama %80 olarak verilmektedir (56). Yönteme SPECT tekniğinin eklenmesi sintigrafinin doğruluğunu artırmaktadır.

Tek başlarına birbirine yakın değerlerde duyarlılık veren USG ve sintigrafi, kombine kullanıldıklarında paratiroid adenomu tespit etmede %95'e varan duyarlılık sağlamaktadırlar (57,58) Özellikle sonuçlar her iki yöntemde uyumlu olduğunda minimal invazif paratiroid cerrahisi ile bilateral eksploratif cerrahi yaklaşıma eşdeğer sonuçlar elde edilmektedir (53). Yine de kombinasyona rağmen multiglandüler hastalıkta duyarlılık düşük olmaktadır (59)

Single Photom Emission Computed Tomography(SPECT):

Gama ışınları kullanılarak yapılan tomografi görüntüleme olup 3 boyutlu görüntüleme avantajına sahiptir. Paratiroid patolojilerinin görüntülenmesinde kullanıma yeni giren bir yöntemdir. 338 vakalık bir seride spesivitesi %87 iken, sadece soliter adenomlarda ise %96 olarak bildirilmektedir. Özellikle reeksplorasyon yapılacak olan hastalarda kullanımı önerilmektedir (60).

12.2 İnvazif olan Teknikler

İntraoperatif Hızlı Parathormon Tayini:

Son yıllarda intraoperatif parathormon ölçümü, yapılan cerrahi girişimin yeterliliğini göstermek için başvurulmuş bir ölçüm olmuştur. Eğer Pth düzeyi adenom çıkarılmadan önceki yüksek değerinin $\leq 50\%$ 'sine düşerse test pozitif kabul edilip cerrahi işlem sonlandırılır. 2002 deki ortak karar toplantısında minimal invazif girişimler için intraoperatif parathormon bakılmasının anlamlı olduğu, iki taraflı boyun eksplorasyonunda ise gerekli olmadığı sonucuna varılmıştır. Ameliyat sonrası birinci gün yapılan Pth ölçümünün ameliyatı konfirme eden daha güvenilir bir parametre olduğunu iddia eden yazarlar da vardır (36).

Metilen Mavisi:

Paratiroid bezlerin intraoperatif lokalizasyonunda önerilen bir diğer çalışma yöntemidir. Operasyondan iki saat önce başlayıp bir saat süreyle 3.5 mg/kg dozunda metilen mavisi IV verilir. Metilen mavisi paratiroidleri selektif olarak boyar. Normal bezler kirli yeşil, patolojik bezler ise çok daha koyu renkli boyanmaktadır (36).

Selektif Venöz Örnekleme:

Ameliyat sırasında arteriel kataterizasyon yoluyla venöz örneklem ve Pth bakılmasının %89'a varan duyarlık ve %100'e varan pozitif prediktif değeri verdiğini öne süren yazarlar vardır. Bu invazif teknikle hastadan 20-30 venöz örnek alınması ve analizi gerekmektedir. Bu şekilde alınan örneklerin alındığı taraflar arasındaki değerin 2 kattan fazla olması adenomun yerini işaret etmektedir. Ancak yöntemin reeksplorasyon ve diğer görüntüleme tekniklerinin başarı olmadığı durumlarda değerlendirilmesi daha uygun olacaktır (35,36).

İntraoperatif Ultrasonografi:

Ameliyat esnasında paratiroid adenomunun yerini daha kolay saptamamızı sağlar.

İntraoperatif gama prob kullanımı:

Gama prob aracılığı ile ölçüm yapılarak anormal paratiroid bezi lokalize edilebilir.

13. Primer Hiperparatiroidide Tedavi

Hiperparatiroidili hastalarda uygulanabilecek tedavi seçenekleri, hastanın genel durumu ve kliniği, lezyonun lokalizasyonu ve cerrahi ekibin tecrübesine göre farklılıklar gösterebilmektedir.

Primer hiperparatiroidide, klasik osteitis fibroza sistika, nefrolithiazis, nefrokalsinozis, nöromusküler hastalık, patolojik kırıklar ve hiperkalsemik kriz gösteren olgularda, genel kabul gören tedavi paratiroidektomidir. Ancak üzerinde tartışılan semptomsuz ya da minimal semptomları olan olguların cerrahi ya da medikal tedavi gerektirip gerektirmediğidir. Tedavi olmamış asemptomatik primer hiperparatiroidizm olgularının prospektif izlemini bildiren çalışmalarda aşikar komplikasyonların nadir olduğu bildirilmektedir. Bu olguların çoğunluğunda stabil Kalsiyum, parathormon, alkalen fosfataz ve vitamin D metabolit düzeyine rastlanırken, %20 civarında olguda progressif hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye rastlanmıştır. Genç hastalarda hastalığın kötüleşmesi gözlenmesine rağmen bunun böyle olduğunu önceden kestirebilecek tutarlı veri yoktur. Yaşam ve mortalite

bildirileri de birbirini tutmamaktadır. Avrupa'dan yapılan bildirilerde olguların kardiyovasküler hastalık ve kanser yüzünden mortalitelerinin arttığı bildirilirken, Kuzey Amerika'da böyle bir gözlem bulunmamaktadır. Dolayısıyla hastalığa bağlı mortalite oranı kesin veya yaklaşık bir rakama bağlanamamıştır. O nedenle asemptomatik olgularda görülen hiperkalsemi, hiperkalsiüri gelecek konusunda endişeler doğurmaktadır. Benzer olarak kemik dansitometresi çalışmalarında herhangi bir alanda görülen yoğunluk azalması kırık riski yönünde değerlendirilerek ameliyat önerilmektedir. Bu konular iki ortak karar toplantısında gündeme gelmiştir. İlki 1990 ikincisi 2002 yılında düzenlenen NIH karar toplantılarında asemptomatik olgularda cerrahi karar için kriterler belirlenmiştir. Bütün semptomatik olgular cerrahi paratiroidektomi adaydır. Asemptomatik olgulardan;

1. serum kalsiyum düzeyi normal üst limitten $>1\text{mg/dL}$ olanlar,
2. göze çarpan düzeyde ($>400\text{ mg/gün}$) hiperkalsiüri veya
3. kreatinin klerensinde yaş ve cinse uyarlı referans aralığından $>\%30$ azalma,
4. kemik yoğunluğunda azalma saptanan (T değerinin herhangi bir alanda -2.5 den az olması),
5. 50 yaşından genç olgular ve
6. medikal gözlemin zor veya imkansız olduğu olgulara cerrahi önerilir (35,36,61).

Cerrahi kriterlere uymayan olgular Amerika birleşik Devletlerinde olguların $\%40-50$ 'sini oluşturmaktadır. Ortak karar rehberlerinde bu olgular için izlem protokolleri oluşturulmuştur Düzenli idrar kalsiyumu ölçmelerine gerek olmaksızın bu olguların 6 ayda bir serum kalsiyum düzeylerine bakılmalıdır. Lomber omurga, kalça kemiği ve radiusun distal $1/3$ ünde kemik mineral yoğunluğu yılda bir kez ölçülmelidir. Hastalardan tiyazid grubu diüretikler kesilmeli ve hidrasyonlarına dikkat etmeleri için yeterli su almaları gerektiği söylenmelidir. Hiperkalsemi ve hiperkalsiüriyi arttıracabilecek olan uzun süreli hareketsizlik durumundan kaçınılmalıdır. Olguların diyetinden kalsiyum kısıtlanması Pth sentezini kamçılayacaktır. Kalsiyumlu diyet alınması ile hiperkalsemi gelişmesi vitamin D3 düzeyi ile bağlantılı bir olaydır. O nedenle vitamin D3 düzeyi artmış olgularda kalsiyum alınması sakıncalıdır.

Hiperparatiroidiye kötüleştirir. Vitamin D3 düzeyi artmamış olgularda günde 1000 mg kalsiyum alınmasına izin verilebilirken, artmış olanlarda sıkı kalsiyum kısıtlaması ve kontroluna gitmek gerekir.

13.1. Primer Hiperparatiroidide Medikal Tedavi

Hiperparatiroidide hastaların büyük bir kısmında cerrahi girişim seçkin tedavi yöntemi olmakla birlikte bazı şartlarda tıbbi tedavinin önemi yadsınamaz. “Paratiroid krizi” denilen akut hiperkalsemi durumunda, ek hastalıkları nedeniyle cerrahi girişim riskli olan hastalar, geçirilmiş boyun ameliyatı sonucu rekkürren sinir paralizi olan olgularda medikal tedavi öncelik kazanabilir.

Cerrahi endikasyonu olmayan hastalara çeşitli medikal tedavi seçenekleri ile normokalsemi sağlanabilir. Ancak bu hastalığı tedavi etmekten çok semptomatik iyileşme sağlayabilmektedir. Medikal tedavi ile hiperkalsemi baskılsa bile iskelet ve kas sistemlerine ait harabiyet gizli bir şekilde devam etmektedir. Bu nedenle asemptomatik bile olsa cerrahi için kontrendikasyon yoksa ileride gelişecek olan kas ve iskelet sistemi harabiyetini engellemek için paratiroidektomi önerilmektedir (62).Hiperparatiroidinin tıbbi tedavisinde fosfat, bifosfonatlar, östrojen ve kalsimimetik ilaçlar kullanılmaktadır.

13.2. Primer Hiperparatiroidide Cerrahi Tedavi

İlk paratiroidektomi ameliyatı 1925 yılında Dr.Felix Mandl tarafından Viyana’da gerçekleştirilmiş olup, yaklaşık 91 yıldan beri sıfıra yakın mortalite ve %1-3 morbidite ile başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Primer hiperparatiroidi de cerrahi tedavisi uzun süredir uygulanmakla birlikte endikasyon, lokalizasyon çalışmalarının kullanımı ve cerrahi girişim şekli ile ilgili tartışmalar halen devam etmektedir.

- Minimal veya asemptomatik hiperparatiroidi de paratiroidektomi uygulanmalı mıdır?
- Cerrahi girişimden öncesi lokalizasyon çalışmaları yapmak gerekir mi?
- Lokalizasyon çalışmalarının özellikle çift adenom veya hiperplazi gibi çoklu bez hastalığında doğruluk oranları düşüktür. Cerrahi girişim esnasında eksplorasyon tek taraflı mı yoksa çift taraflı mı yapılmalıdır?

Cerrahi Girişim

Paratiroid eksplorasyonu açısından, boyun iki farklı alan olarak kabul edilmelidir. Hedef bir tarafın eksplorasyonunu bitirmeden diğer tarafa geçmemek olmalıdır. Boynun bir tarafında her iki gland görüldükten ya da glandların olabileceği alanlar tam anlamıyla gözden geçirildiğinden emin olunduktan sonra, diğer tarafın eksplorasyonuna başlanmalıdır. İkincil bir ameliyatta ortaya çıkan nedbe dokusu ya da aynı seansta tarafın kan tarafından boyanmış olması cerrahi girişimi zorlaştıran faktörlerdir. Minimal invazif teknikte, daha önceden belirlenmiş bir anatomik lokalizasyona ve glanda yönelme söz konusu olduğundan, boynun eksplorasyonu anlamında değerlendirilmemelidir (63,64,65)

Ameliyat sırasında zamanla yarış halinde olunmamalıdır. Ameliyat ortamının kansız disseksiyonla hazırlanması çok önemlidir. Oluşan kanamalar anatomik planların izlenmesini zorlaştırır. Cerrahi deneyim geliştikçe süre kendiliğinden kısalmaktadır. Hastalara anestezi ve ameliyatların genel morbiditeleri hakkında bilgi verilmeli ve özellikle olarak da paratiroid cerrahisi nedeniyle olabilecek morbidite hakkında ayrıca bilgilendirilmelidir (kanama, hipoparatiroidi, rekürren sinir paralizisi vb). İlk ameliyatta patolojik glandın bulunamayabileceği hastaya açıklanmalıdır. Bunun cerrahi teknikten çok ektopik gland varlığına bağlı olabileceği hakkında bilgilendirilmelidir. Transservikal yoldan başarılı olmayan bir ameliyat sonlandırılır. Hasta daha sonra yapılacak olan medyan sternotomi için hazırlanır ve buna bağlı morbidite hakkında bilgilendirilmelidir. (66,67)

Paratiroid cerrahisinde ilk girişimde sonuç alınması çok önemlidir. İkinci ve sonraki girişimlerde başarı oranı düşer, komplikasyon oranı artar. Paratiroid bezlerinin bilateral eksplorasyonu asimetrik paratiroid hiperplazisi veya çift paratiroid adenomlu olgularda cerrahi tedavinin başarısını artırır. Ameliyat öncesi ve ameliyat esnasında uygulanan görüntüleme yöntemleri ve yardımcı tekniklerle tek paratiroid adenomu tanısı kesinleşmiş hastalarda tek taraflı eksplorasyon uygulanabilir, ancak şüpheli olanlarda ise iki taraflı eksplorasyon yapılması daha güvenlidir (68).

Tüm yerleşim yerlerinin araştırılması sonucu 3 veya 4 paratiroid bezi bulunmuş ancak büyüme saptanmamışsa şu olasılıklar araştırılmalıdır.

1. **Timus içinde:** Bulunamayan alt paratiroid bezler için servikal timusmobilize edilir ve transservikal timektomi yapılır.
2. **Tiroid içinde:** Tiroid parankimi içine yerleşim üst paratiroidlerden çok altparatiroidler için söz konusudur. Tiroid içi yerleşim gösteren paratiroid bezi ameliyat sırasında ultrasonografi yardımıyla saptanabilir.
3. **Karotis kılıfı içinde:** Yerleşim çok enderdir.
4. **Karotis kılıfının dış yanında:** Yerleşim daha da enderdir.

Tek bez hastalığında adenom eksize edilir. Girişim sırasında normal görünümdeki bezlere biyopsi yapılmaz. Frozen section uygulaması ile normal ve hastalıklı bez arasında her zaman ayırım yapılamayabilir ancak çıkarılan dokunun paratiroid olup olmadığı kesinlikle belirlenebilir. Bu noktada normal ve patolojik bez arasındaki makroskopik özellikleri ayırt etme konusunda deneyimli bir cerrahın kararı önem kazanır.

Nükleer tıp ve radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler minimal invazif paratiroidektomiye gündeme getirmiştir. Ameliyat esnasında gama prob kullanımı ile lezyonun yeri saptanarak bu bölgeden yapılan küçük bir kesi ile paratiroidektomi uygulanabilir. Kozmetik üstünlüğü ve ameliyat süresinin kısalığı gibi avantajlarının yanı sıra çoklu bez tutulumunda cerrahi tedavi sonrası nüks riski vardır (69,70).

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

Konvansiyonel Eksplorasyon

Boyun transvers servikal kesi ile genel anestezi altında açılır. Ameliyat 5-6 cm'lik insizyonla yapılmasına rağmen daha küçük insizyonla da (2,5-4 cm) yapılabilir (67). Subplatizmal flepler kaldırıldıktan sonra orta hattan strep kaslar ayrılır, strep kaslar tiroitten ayrılır, tiroid eleve edilir ve mediale çevrilir. Orta tiroit ven ayrılır, tiroit karşı kulak tarafına çevrilir. Özefagusa basınç uygulanarak eksplorasyon sağlanır. Bu işlem trakeoözefagial çukuru cerraha gösterir ve dikkatlice eksplorasyon sağlar. Tiroid lobunun inferiorundaki rekürren laringial sinir ve inferior tiroit arter eksplore edilir. Çoğu hastada rekürren laringial sinir trakeoözefagial çukurda ilerler. Sağ rekürren laringial sinir sağ subklavyan arteri dönmeden (non rekürren) vagustan ayrılabilir. Mobilizasyon sırasında bu sinire zarar vermemeye dikkat edilmelidir. Üst paratiroidler kolaylıkla bulunur ve tiroit üst 2/3'ünde lokalizedir. Alt bezler üst bezlerden büyük olabilir ve lokalizasyonu değişkendir, tiroit üst yarısından mediastene dek bulunabilir. Alt paratiroidler üst paratiroidlere göre daha önde yerleşimlidir (71). Dört yada daha fazla anormal paratiroid olabilir. Anomalilerde en güvenilir kriter cerrahın bezi boyut, ağırlık gibi parametreler açısından değerlendirmesidir (72).

Hiperparatiroidi için yapılan eksplorasyonda paratiroid bulunamasa cerrah paratiroid anatomisini tekrar değerlendirip bunun eşliğinde eksplorasyona devam etmeli, çoğu paratiroidler genelde normal anatomik pozisyonundadır. Üst bezler inferior tiroit arterin superiorundadır ve rekürren laringial sinirin posteriorundadır. Alt paratiroidler inferior tiroit arterin altında ve rekürren laringial sinirin önündedir. Bezler eksplore edilemezse tekrar dikkatlice eksplorasyon yapılmalıdır (71). Eğer bezler normal lokalizasyonunda bulunamazsa, ektopik yerleşim yerleri eksplore edilmelidir.

Paratiroidler büyükse bez normal lokalizasyonundan daha ötede bulunabilir. Bu da eksplorasyonu daha fazla zorlaştırabilir. Bunun en iyi örneği çok büyümüş üst bezlerdir. inferior tiroit arterin üzerine dek uzanabilir, büyüyen bezin asıl parçası özefagus latereline dek uzanabilir (71). Buna ek olarak, ektopik bezler embriyolojik lokalizasyonlarında da bulunabilir. Bezler karotis kılıfı içinde, tiroid üzerinde olmasına ya da farinks posteriyorunda olmasına rağmen üst bezler tiroit C hücreleri yakınından gelişir. Bundan dolayı bezler tiroidin yakınında lokalizedir. Alt paratiroidler timus gelişiminde migrasyona uğrar ve traktın herhangi bir yerinde durur. Ektopik alt paratiroidler anterior mediastende bulunabilir. İlaveten, alt bezler normal süperior bez lokalizasyonunun üzerinde olabilir. (üst tiroit polünün lateralinde) Aynı taraf tiroid bezi ultrasonografi ile muayene edilebilir. Multigland tutulumu ihtimalinden dolayı tüm dört bez standart eksplere edilir. Emin olmak için şüphe duyulan bezden biyopsi alınır. Birden fazla anormal bez varsa yada tüm bezler eksplere edilmedi ise her bezden biyopsi alınmalıdır. Bez dikkatlice manipule edilmelidir. Çünkü kolayca kanlanması bozulabilir. Üst mediasten, retroözefagial bölge, karotis kılıfı ve tiroit iyice eksplere edilmesine rağmen bulunamassa mediastinostomi planlanmalıdır. Çoğu cerrah bu işlemi geciktirir (manipulyasyon esnasında hiperfonksiyonel bezin damarsal yaralanma riskinden dolayı) Diğerleri ise negatif boyun eksplorasyonun da mediastinostomi planlamaktadır (72).

Hiperparatiroidinin operatif tedavisi büyümüş bezlerin sayısına bağlıdır. Eğer tek bez büyük ve diğerleri normal ise anormal bezin rezeksiyonu hemen daima kür sağlar. İki yada üç paratiroid büyümüş ise, paratiroid hiperplazisi varsa cerrahi daha zor olur ve postoperatif sonuçlar daha az tatmin edici olur (71).Generalize paratiroid büyümesinde Radikal Subtotal (3,5 bez) paratiroidektomi yapılır, alternatif bir seçenekse Total Paratiroidektomi ve ototransplantasyondur. Bu ameliyat rekürren hiperparatiroidide reeksplorasyon için daha avantajlıdır. (Dominant olmayan önkola reimplantasyon yapılır)

Minimal İnvaziv Paratiroidektomi

Minimal paratiroidektomi yaklaşımı Mayo Klinikte ilk kez 1998 Haziran'ında yapılmış ve Clive Grant tarafından adlandırılmış bir terimdir. Minimal invazif

paratiroidektomi(MIP) kesin preoperatif lokalizasyona dayanan ve genelde 2.5-3 cm'lik cilt insizyonunun kullanıldığı bir tekniktir. Preoperatif doğru lokalizasyonun yardımı ile tek adenomaya doğrudan yaklaşım neredeyse mevcut primer hiperparatiroidizm cerrahilerindeki asıl amaçtır (73).

MIP SPECT olsun veya olmasın teknesyum sestamibi ile preoperatif hassas bir lokalizasyona gereksinim duyan bir tekniktir. Pozitif bir odak bulunsa bile çoklu bez hiperplazisi veya ikinci adenom varsa, tutulum büyümüş paratiroidi göstermede yetersiz kalabilir. Bezi saptamanın ikinci basamağında kabul gören geleneksel yaklaşım yüksek çözünürlüklü USG'dir (73).

Minimal paratiroidektomi yaklaşımı için kontrendikasyonlar; sestamibi ile görüntülemedeki başarısızlık, multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromu ve eşlik eden hiperparatiroidiler, revizyon işlemleri, ailesel hiperparatiroidizm, çoklu bezin görüntülenmesi ve eş zamanlı tiroidektomi gerekliliğidir. (73,74).

Video yardımcı Paratiroidektomi

İlk endoskopik paratiroidektomi 1996'da Gagner tarafından yapılmıştır. CO₂ insüflasyonu ile birlikte olsun veya olmasın orta hat yaklaşımı diğerleri tarafından da kabul edilmiştir. Orta hat yaklaşımı tiroidin alt kutbuna ve alt bezlere yaklaşıma izin verilen, üst bezlere yaklaşım ancak anteromediyal tiroid bezi retraksiyonu gerektirdiği için daha problemlidir. Komplikasyon açısından açık cerrahiden farklı olmamakla birlikte kozmetik açıdan sonucu daha üstündür. Endoskopik yöntemin yapılabilmesi için;

1. Belirgin guatrın olmaması,
2. Eski boyun cerrahisinin olmaması,
3. Familial primer hiperparatiroidinin veya çoklu bez hastalığının olmaması,
4. Dikkat çekici hiperkalseminin veya aşırı Pth yüksekliğinin olmaması,
5. Sekonder hiperparatiroidizm olmaması gerekmektedir (73,75,76)

Gama prob Eşliğinde Paratiroidektomi

Tekli bez hastalığında yaklaşımda kullanılan bir yöntemdir.

13.3. Yeni Tedavi Yaklaşımları

a) Ultrasonografi Eşliğinde Lazer Ablasyonu

Ultrasonografi kılavuzluğunda perkütan interstitial lazer fotokoagülasyon yöntemiyle hastalıklı paratiroid bezi bulunarak ablasyon yapılması özellikle cerrahi girişimin kontrendike olduğu ve ciddi hiperkalsemiye sebep olan paratiroid adenomlarında başvurulabilecek alternatif bir tedavi metodudur (77).

b) Perkütan ya da Anjiyografik Ablasyon

Paratiroid adenomunun içerisine perkütan ya da anjiyografik olarak etanol enjekte edilerek yapılan ablasyon yöntemi ise özellikle yetersiz cerrahi sonrası ya da persistan hiperkalsemiye seyreden paratiroid adenomu olgularında henüz deneme aşamasında olan yeni bir yöntemdir (78).

Cerrahi Komplikasyonlar:

Kanama her boyun eksplorasyonundan sonra bir olasılıktır ve trakeal bası ile solunum sıkıntısı oluşturursa hayati önem taşır. Genellikle ameliyat akşamı dispne ile ortaya çıkar. Hematomun acilen boşaltılması gerekir.

Hematom dışı bazı nedenler üst solunum yolu obstrüksiyonu yapar. En sık nedeni yumuşak dokulardır ve genellikle dil geriye düşer. Bu komplikasyon tipik olarak uyanma odasında olur ve çene kaldırma manevrası ile düzelir. Rekürren laringeal sinir felci özellikle bilateral üst solu yolu obstrüksiyonu yapabilir. Tipik olarak hemen ameliyat sonrası görülür. Reentübasyon veya trakeostomi gerekebilir. Laringeal tetani üst solunum obstrüksiyonu yapar. Parenteral kalsiyuma yanıt verir. Süperior laringeal sinir felci seyrek veya nadir olarak tanınır. Bu durum sadece seslerini profesyonel olarak kullanan kişilerde problem oluşturur (78).

Hiperparatiroidinin cerrahi tedavisinden sonra ortaya çıkabilecek en önemli komplikasyon vokal kord paralizisi ve kalıcı hipoparatiroididir. Deneyimli merkezlerde bu komplikasyonların oranı %1 in altında olup, geniş serilerin sunulduğu pek çok çalışmada bu ciddi komplikasyonların hiç gelişmediği görülmektedir (34,79).

14. Ameliyat Sonrası Takip

Ameliyat sonrası serum kalsiyumu sık aralarla takip edilmelidir. Ayrıca ağız çevresinde, el ve ayak parmak uçlarında uyuşma ve karıncalanma, hiperaktif tendon refleksleri, pozitif Chvostek bulgusu, karpopedal spazmlı tetani gibi klinik semptom ve bulgularda hipokalsemi hakkında bilgi verici olabilir. Ameliyat esnasında çıkarılan anormal bez veya bezler dışındaki bezlerin fonksiyonu baskılanmış olduğundan, ameliyattan sonra ortaya çıkan hipoparatiroidinin düzelmesi bu bezlerin tekrar normal işlevlerini kazanmasına bağlıdır. Bu süre içinde hastalara serum kalsiyum düzeyini 7 mg/dl nin üzerinde tutacak şekilde kalsiyum glukonat infüzyonu yapılmalıdır. Bu tedaviye ek olarak oral yoldan kalsitriol (Rocartrol®) ve kalsiyum karbonat uygulanır. Daha sonra serum kalsiyum düzeylerine göre infüzyon azaltılarak kesilir, ancak oral tedaviye serum kalsiyumu 8,5-9,0 mg/dl arasında olacak şekilde gerektiği süre kadar devam edilir.

Ağır kemik lezyonlarında (Aç Kemik Sendromu) oluşan ve yaşamı tehdit eden hipokalsemi ameliyat sonrası geçici hipoparatiroididen farklıdır. Burada hem kalsiyum hem fosfor mineralizasyon işleminin parçası olarak birlikte kemiğe geçeceklerinden, serum fosforu düşüktür. Bu durum genellikle birkaç gün veya hafta devam eder. Sıklıkla kalsiyum infüzyonu ve yüksek miktarda D vitamini (kısa etkili) gerektirir. Bir defa normokalsemi sağlandığında daha sonra serum kalsiyumuna 1, 3, 6 ve 12. aylarda bakılır, ardından yıllık takibe alınır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ocak 2009-2016 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Kamu Hastaneleri Kurumu İstanbul İli Beyoğlu Bölgesi Kamu Hastaneleri Birliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde primer hiperparatiroidizm tanısı alıp ameliyat edilmiş hastaların dosyalarının retrospektif incelemesi yapılmıştır.

Çalışmamız Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 28. 06. 2016 tarihli ve 504 sayılı kararına göre etik uygunluk onayı almıştır.

Primer hiperparatiroidizm tanısı ile ameliyat edilen histopatolojik olarak adenom tanısı almış, ameliyat sonrası parathormon değerlerinde %50'den fazla düşme ve 6 aylık takipte ökalsemi gözlenmiş hastalara ait dosyalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastalar yaş, cinsiyet, kalsiyum değerleri, Pth, ultrasonografi ve MİBİ görüntüleme, tümör lokalizasyonu, boyutu ve ağırlığı, yapılan ameliyat türü ve patoloji sonucu bilgileri eşliğinde değerlendirilmiştir. Bu veriler ışığında primer hiperparatiroidizm

cerrahisinde ameliyat öncesi tek bez ile çoklu bez hastalığı ayrımı yapılarak ameliyatın minimal insizyon veya bilateral boyun eksplorasyonu ile cerrahi yapıp yapılmayacağı karşılaştırılmıştır. Böylece primer hiperparatiroidizm hastalarının hangisinde odaklanmış cerrahi tercih edilmesi gerektiği ortaya konulmaya çalışılmıştır.

a) ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ:

- 1.Primer hiperparatiroidizm tanısı alan hastalar
- 2.Yaş aralığı 20-85 olan hastalar
- 3.Cerrahi sonrası Pth değeri %50 üstünde düşen hastalar
- 4.Ameliyat sonrası takipte 6 ay ökalsemi izlenen hastalar,

b) ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLMEME KRİTERLERİ:

1. Histopatoloji sonucu adenokarsinom olan hastalar
- 2.Pth değeri %50'nin altında düşen hastalar
3. Postoperatif takibi olmayan hastalar

Tüm hastalar ameliyattan önce Genel Cerrahi, Endokrinoloji, Radyoloji ve Nükleer Tıp hekimlerinin katıldığı hastanemiz bünyesinde her çarşamba günü yapılan “Endokrin Cerrahi Konseyi” toplantısında ortak kararlar cerrahi endikasyonu konulan hastalardan oluşmaktadır. Hastalara ameliyat öncesi görüntüleme yöntemleri uygulamış olup, görüntülemenin yeterli yönlendirme yaptığı hastalarda odaklanmış cerrahi yapıp yapılmadığı ortaya konmaya çalışılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı 166 olup, bunların 152'sinde tekli bez hastalığı mevcut iken 14'ünde çoklu bez hastalığı mevcuttur.

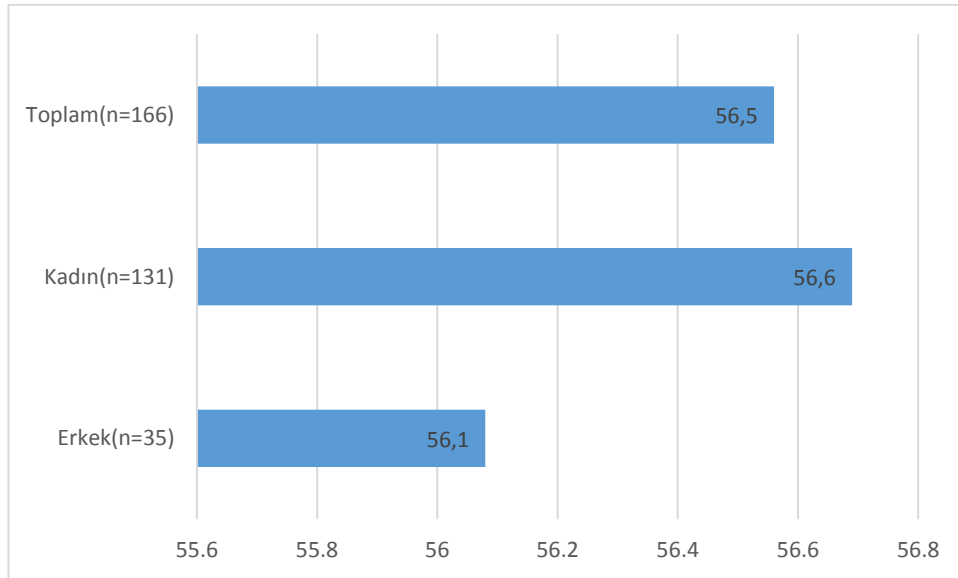
Hastalardan bakılan tüm tahliller laboratuvar farklılığı oluşmaması için Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında; kalsiyum düzeyleri Roche modüler P8000 otoanalizöründe, parathormon düzeyleri ise Roche Cobas 8001 hormon analizöründe elektrokemilüminesans yöntemle çalışıldı.

İstatistikler SPSS 15.0 programı kullanılarak hesaplandı. Gruplar arasındaki fark Mann Whitney U, Ki Kare ve Independent Samples T testleri kullanılarak hesaplandı. İstatistikler $p < 0,05$ anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.



BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 131'i kadın (%78,9), 35'i erkek (%21,1) olup yaş ortalaması 56,5 yıl (20-85) idi. Çalışmadaki kadın popülasyonu yaş ortalaması 56,6 iken, erkek popülasyonu yaş ortalaması 56,1 yıl idi (Şekil 3.1)



Şekil 3.1: Yaş ortalaması (Yıl)

Hastaların ameliyat öncesi ortalama kalsiyum değeri 11,25 mg/dl olarak hesaplandı. Hastanemizde kan kalsiyum düzeyi için normal kabul edilen referans değerler 8,4-10 mg/dl aralığıdır. Hastaların ameliyat öncesi ortalama Pth değeri 360,5 pg/ml olarak ölçüldü. Hastanemizde Pth düzeyi için normal kabul edilen referans değer aralığı 12-88 pg/ml'dir (Tablo 3.1).

Çalışmaya alınan hastaların patolojik piyes ağırlığı 110 mg ile 1327 mg arasında değişmekte olup ortalaması 1567 mg olarak hesaplandı. Patoloji piyesinin 3 boyutundan en uzun olan ekseninin hesaplamaya katılmasıyla ölçülen piyes boyutu ise 6 ile 50 mm arasında ölçülüp ortalaması 20,8 mm olarak hesaplandı (Tablo 3.1).

Hastaların ameliyat öncesi serum kalsiyum düzeyi ile Pth seviyesinin çarpımından Wisconsin indeksini elde ederiz. Bizim hastalarımızda bu değer ortalama olarak 3606 olarak hesaplandı.

Tablo 3.1: Çalışmaya alınan hastaların yaş, ameliyat öncesi ve sonrası kalsiyum ve Pth, patolojik piyes ağırlık ve boy, Wisconsin indeksi verileri ortalaması, standart sapması, minimum ve maksimum değerleri.

		Yaş (Yıl)	Pre Ca (mg/dl)	Pre Pth (pg/ml)	Ağırlık (mg)
N	Mevcut	166	166	166	166
	ortalama	56,5	11,2	315,1	1567,6
	Standart sapma	14,57	0,86	377,2	1853,6
	Minimum	20,00	8,3	31	110
	Maksimum	85,00	13,8	2479	13270
		Post Ca (mg/dl)	Post PTH (pg/ml)	Wisconsin İndeksi	Piyes (mm)
N	Mevcut	166	166	166	166
	ortalama	9,39	56,2	3606,5	20,8
	Standart sapma	1,02	109,7	4331,1	10,8
	Minimum	6,8	1,86	316,2	6
	Maksimum	14,7	1155,1	26525,3	50

Kalsiyum Referans Değeri 8,4-10 mg/dl, Pth Referans Değeri 12-88 pg/dl

Çalışmaya alınan 166 hastanın 152'sinde(%91,5) tekli bez hastalığı mevcutken, 14(%8,5) hastada çoklu bez hastalığı mevcuttu. Çoklu bez hastalığına sahip bu 14 hastanın 6'sında 2 bez, 8 hastada 4 bez hiperplazisi mevcuttu.

Hastalar tekli bez hastalığı “Grup 1” ve çoklu bez hastalığı “Grup 2” olarak iki gruba ayrıldı. Grup 1’de 124 kadın, 28 erkek hasta mevcut olup yaş ortalaması 56,8yıl idi. Grup2’de ise 10 kadın, 4 erkek hasta yer alıp yaş ortalaması 56,3 yıl idi (Tablo 3.2).

Bu iki grup arasında yaş dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (t Testi $p=0.95$). Gruplar arası cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (Mann Whitney U $p=0.37$).

Tablo 3.2: Gruplara göre cinsiyet dağılımı

nodül		Sayı	Yüzde
Tekli Bez Grup 1	E	28	18,4
	K	124	81,6
	Toplam	152	100,0
Çoklu Bez Grup 2	E	4	28,6
	K	10	71,4
	Toplam	14	100,0

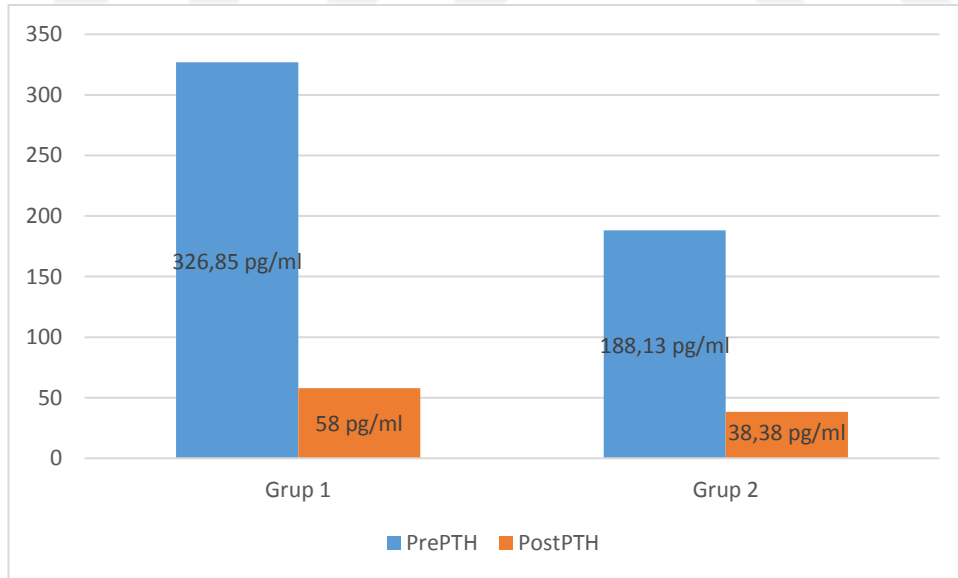
Grup 1’deki hastaların ameliyat öncesi ortalama kalsiyum düzeyi 11,2 mg/dl, ortalama parathormon düzeyi 326,8 pg/ml olarak ölçüldü. Ameliyat sonrası 1.günde alınan ortalama kalsiyum düzeyi 9,3 mg/dl iken parathormon düzeyi 58,0 pg/ml olarak ölçüldü (Tablo 3.3, Şekil 3.2).

Grup 2’deki hastaların ameliyat öncesi ortalama kalsiyum düzeyi 11,1 mg/dl, ortalama parathormon düzeyi 188,1 pg/ml olarak saptandı. Ameliyat sonrası 1.günde

alınan ortalama kalsiyum düzeyi 9,7 mg/dl iken parathormon düzeyi 38,3 pg/ml olarak ölçüldü (Tablo 3.3, Şekil 3.2).

Tablo 3.3: Grupların yaş, ameliyat öncesi kalsiyum ve Pth değerleri ile piyes ağırlığının karşılaştırması

Adenom			Yaş (yıl)	Pre Ca (mg/dl)	Pre Pth (pg/ml)	Ağırlık (mg)
Tekli Bez	N	Mevcut	152	152	152	152
(Grup 1)	Ortalama		56,8	11,2	11,2	1686,5
	Standart Sapma		14,38	,87	389,8	1941,7
	Minimum		20	8,3	31,0	110
	Maksimum		85	13,8	2479	13270
Çoklu Bez	N	Mevcut	14	14	14	14
(Grup 2)	Ortalama		56,3	11,1	188,1	726,4
	Standart Sapma		17,1	,80	147,0	556,1
	Minimum		20	9,9	47,0	240
	Maksimum		84	12,7	473,4	2400



Şekil 3.2: Gruplara göre ameliyat öncesi ve sonrasındaki Pth düzeyi dağılımı

Hastaların patolojik piyeslerinin ağırlık ortalaması ise Grup 1’de 1686,5 mg iken, Grup 2’de 726,4 mg olarak saptandı. Patolojik piyesin 3 ekseninden en uzun olanının

hesaplamaya katılarak yapılan boyut hesaplamasının ortalaması ise Grup 1’de 21,2 mm, Grup 2’de ise 15,8 mm olarak ölçüldü (Tablo 3.4).

Tablo 3.4: Grupların ameliyat sonrası kalsiyum ve Pth değerleri, Wisconsin indeksi ile piyes boyutunun karşılaştırılması

Adenom			Post Ca (mg/dl)	Wisconsin İndeksi	Piyes (mm)	Post Pth (pg/dl)
Tekli Bez	N	Mevcut	152	152	152	152
(Grup 1)	Ortalama		9,3	3739,3	21,2	58,0
	Standart Sapma		1,0	4473,7	11,0	112,6
	Minimum		6,8	316,2	6	1,8
	Maksimum		14,7	26525,3	100	1155,1
Çoklu Bez	N	Mevcut	14	14	14	14
(Grup 2)	Ortalama		9,7	2165,6	15,8	38,38
	Standart Sapma		1,1	1782,8	5,8	72,3
	Minimum		8,0	512,3	10	5,1
	Maksimum		12,8	5633,4	32	284,7

Hastaların ameliyat öncesi serum kalsiyum düzeyi ile Pth seviyesinin çarpımından hesaplanan Wisconsin indeksi Grup 1’de ortalama 3739,3 saptanırken, Grup 2’de ise 2165,6 olarak saptandı. (Tablo 3.4).

Gruplar arası Wisconsin İndeksi arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır(Mann Whitney U testi $p=0,06$).

Gruplar arası ameliyat öncesi bakılan kalsiyum değerleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (t testi $p=0.51$). Gruplar arası ameliyat sonrası bakılan kalsiyum değerleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (Mann Whitney U $p=0.21$) (Tablo 3.5).

Gruplar arası ameliyat öncesi bakılan Pth değerleri arasında istatistiksel olarak Grup 1’de daha yüksek olarak saptandı (Mann Whitney U $p=0.05$). Gruplar arası ameliyat sonrası bakılan Pth değerleri Grup 1’de anlamlı olarak daha yüksek saptandı (Mann Whitney U $p=0.01$) (Tablo 3.5).

Tablo 3.5: Gruplara göre Pth ve kalsiyum değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1		Grup 2		P değeri
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Preop kalsiyum (mg/dl)	11,2	0,87	11,1	0,80	0,51
Postop kalsiyum (mg/dl)	9,3	1,00	9,7	1,19	0,21
Preop Pth (pg/dl)	326,8	389,86	188,1	147,05	0,05
Postop Pth (pg/dl)	58,0	112,69	38,3	72,32	0,01

Gruplar arası piyes boyutu karşılaştırılmasında Grup1’deki piyeslerin boyutu istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde büyük saptanmıştır (Mann Whitney U $p=0,03$) (Tablo 3.6).

Gruplar arası piyes ağırlığı karşılaştırılmasında Grup 1’deki piyeslerin ağırlığı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde büyük saptanmıştır (Mann Whitney U testi $p=0,002$) (Tablo 3.6).

Tablo 3.6: Gruplar arası piyes boyutu ve ağırlığı boyutu karşılaştırılması

	Grup 1		Grup 2		P değeri
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
Piyes Boyutu (mm)	21,2	11,05	15,8	5,82	0,03
Piyes Ağırlığı (mg)	1686,5	1941,73	726,4	556,13	0,002

Tekli bez hastalığı nedeniyle opere edilen 152 hasta ameliyat insizyonuna göre istatistiksel olarak inceleme için tekrar gruplandı. Minimal invazif paratiroidektomi yapılan hastalar Grup I, bilateral boyun eksplorasyonu ile ameliyat edilen hastalar Grup II olarak adlandırıldı.

Grup I içinde 60 kadın (%85,7), 10 erkek (%14,3) hasta olup yaş ortalaması 55,1 yıl idi. Grup II'de ise 64 kadın (%78,1), 18 erkek (%11,9) olup yaş ortalaması 57,7 yıl idi (Tablo 3.7) .

Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Ki Kare testi $p=0,34$). Gruplar arası yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (T Testi $p=0.26$).

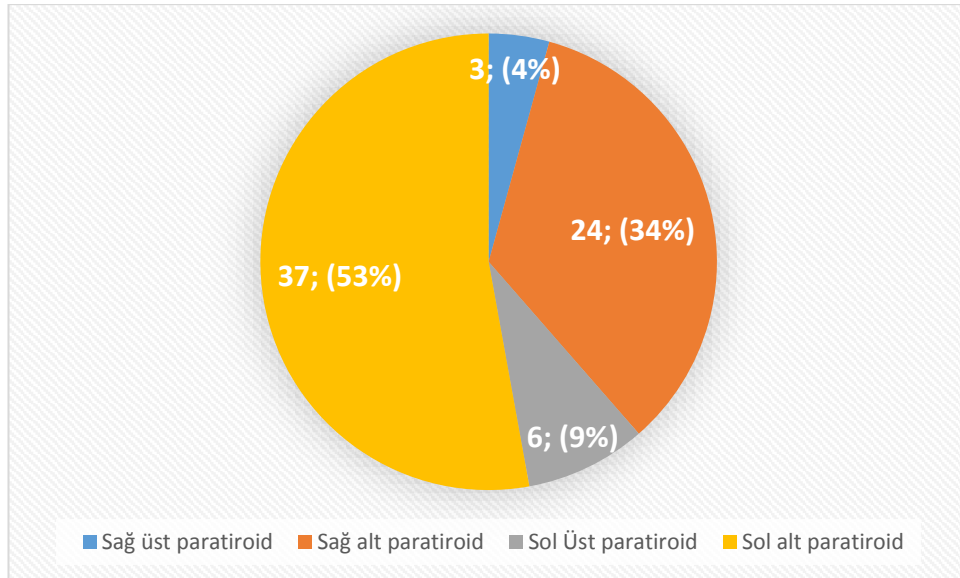
Grup I'de yer alan hastaların patolojik piyes ağırlık ortalaması 1555 mg iken Grup II'deki yer alan hastaların ortalaması 1805 mg olarak hesaplandı (Tablo 3.7).

Tablo 3.7: İnsizyon şekline göre grupların verileri

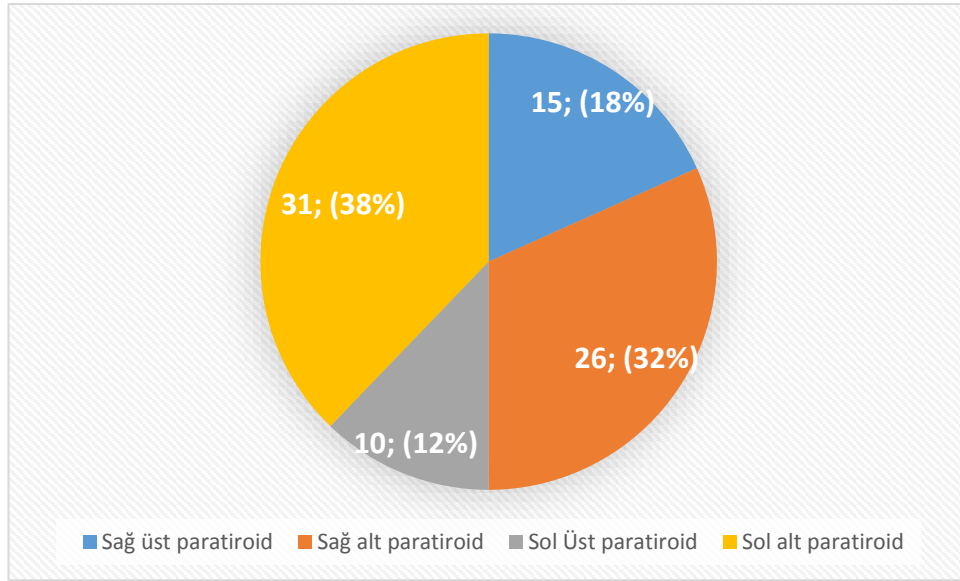
insizyon			Wisconsin İndeksi	Piyes (mm)	Yaş (Yıl)	Gram (mg)
bilateral	N	Mevcut	82	82	82	82
	Ortalama		4098,5	21,9	57,7	1555,4
	Standart Sapma		5128,5	13,3	15,2	1751,3
	Minimum		316,2	6	17	110
	Maksimum		26525,3	100	94	10060
minimal	N	Mevcut	69	69	69	69
	Ortalama		3330,8	20,4	55,1	1805,1
	Standart Sapma		3572,7	7,5	13,3	2109,0
	Minimum		638,6	8	15	280
	Maksimum		25053,8	43	81	13270

Grup I’de bulunan hastaların paratiroid adenom yerleşim lokalizasyonları 3 hastada sağ üst, 24 hastada sağ alt, 6 hastada sol üst ve 37 hastada sol alt idi (Şekil 3.3).

Grup II’de bulunan hastaların paratiroid adenom yerleşim lokalizasyonları 15 hastada sağ üst, 26 hastada sağ alt, 10 hastada sol üst ve 31 hastada sol alt idi (Şekil 3.4).



Şekil 3.3: Minimal invazif paratiroidektomi (Grup I) ile opere edilen hastalarda paratiroid adenomu yerleşim lokalizasyonu



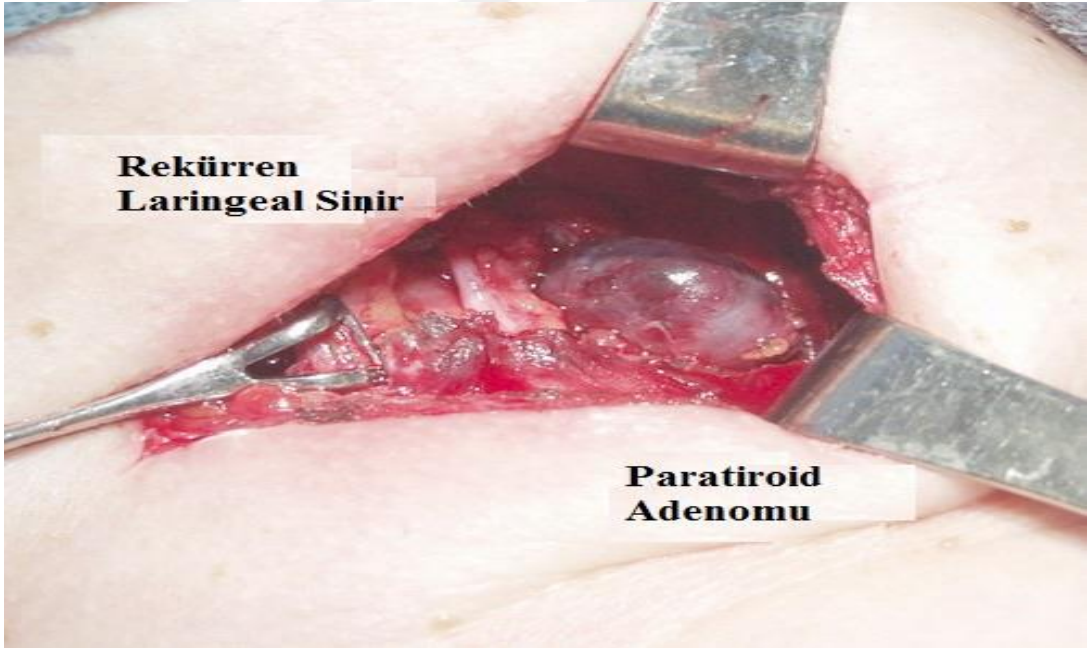
Şekil 3.4: Bilateral boyun eksplorasyonu (Grup II) ile ameliyat edilen hastalarda paratiroid adenomu yerleşim lokalizasyonu

Grup I ve Grup II arası piyes boyutu karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Mann Whitney U testi $p=0,81$).

Grup I ve Grup II arası piyes ağırlığı karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Mann Whitney U testi $p=0,30$).



Şekil 3.5: Minimal invazif paratiroidektomi için uygulanan insizyon



Şekil 3.6: Ameliyat fotoğrafı

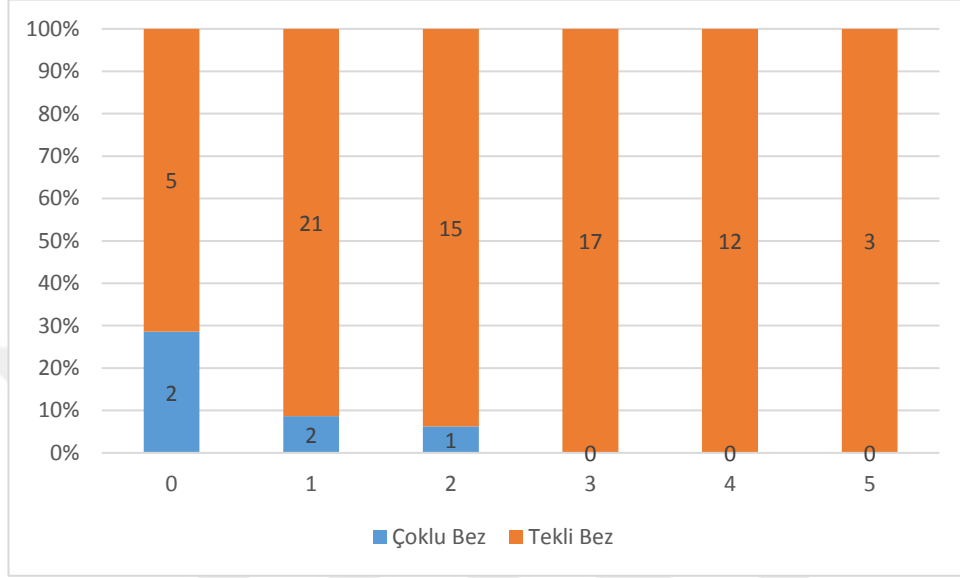


Şekil 3.7: Minimal invazif paratiroidektomi insizyon skarı fotoğrafı(6.ay)

Hastaların Pth, kalsiyum değerleri; ultrasonografi ve MİBİ görüntüleme bulgularına dayanılarak oluşturulan bir CaPTHUS skorlama sistemi çalışmamızda yer alan hastalara uygulandı. 5 üzerinden yapılan bu skorlama sisteminde; kalsiyum değerinin 12 mg/dl üzerinde olması, Pth'un normalin 2 katından daha yüksek olması, MİBİ'de bir adet bez tutulumunun olması, USG'da bir adet bez saptanması ve USG ile MİBİ bulgularının korelasyonu parametrelerinin her birinin varlığı 1 puan verilerek puanlandırılmış.

166 hastanın sadece 78'inde hem ultrasonografi hem de MİBİ görüntülemesi olması nedeniyle bu skorlama uygulanabildi. Bu 78 hastanın 5'inde çoklu bez hastalığı mevcuttu. Tekli bez hastalarının CaPTHUS skorlaması; 5 hastada 0, 21 hastada 1, 15 hastada 2, 17 hastada 3, 12 hastada 4 ve kalan 3 hastada 5 olarak hesaplandı. Çoklu

bez hastalarının ise 2 tanesinin CaPTHUS skoru 0, 2 tanesinin 1, son hastanın ise 2 olarak saptandı. Bu veriler skor arttıkça tekli bez hastalığı görülme ihtimalinin arttığını göstermektedir. (Tablo 3.5)



Şekil 3.8: CaPTHUS skoruna göre hastalarının dağılımı

TARTIŞMA

Primer hiperparatiroidi bir veya birden fazla paratiroid bezinin fazla çalışması sonucu oluşan bir bozukluktur. Primer hiperparatiroidi endokrin cerrahi ile uğraşan genel cerrahların nispeten nadir karşılaştığı bir durum olması nedeniyle ilgi çeken bir klinik tablodur. Hiperparatiroidinin tedavisinde cerrahi tedavi esastır (81). Cerrahi tedavinin başarı oranları yapılan ilk girişim için %94, ikinci girişim için %86'dır. Ancak ülkemizde primer hiperparatiroidi henüz yeterince önem verilen bir hastalık olmayıp tanı nadiren asemptomatik evrede konulabilmektedir.

Paratiroid cerrahisinde asıl tartışma alanı paratiroid adenomlarının tedavisidir. Primer hiperparatiroidilerin %80'inden fazlasının etiyolojisinde adenomlar yer alır. Adenomların tedavisinde tercih edilen ve kür sağlayan tedavi yöntemi bezin cerrahi olarak çıkartılmasıdır(82). Radyolojik tanısal yöntemler, ameliyatta uygulanacak anestezi türü, cerrahi yaklaşım şekli, asemptomatik primer hiperparatoidide ameliyat endikasyonları, primer hiperparatiroidide intraoperatif hızlı iPTH testi kullanımının yeri gibi çok farklı alanlarda tartışmalar süregelmektedir.

Paratiroid adenomu cerrahisinde başarı şansını düşüren faktörlerden biri çoklu bez hastalığı ile tekli bez hastalığı ayrımı yapılamamasıdır. Bu konuda ayrımı ortaya koyacak net bir kılavuz ve radyolojik tanısal yöntemlerde algoritma olmaması esas nedenlerdir.

Mazeh ve ark. (7) primer hiperparatiroidi üzerine yaptığı çalışmada, 1235 hasta incelenmiş; 1000 hastada tekli bez hastalığı, 235 hastada çoklu bez hastalığı saptanmıştır. Hastaların biyokimyasal verilerini değerlendirmiş, Pth ve kan kalsiyum değerlerinin çarpımıyla elde edilen “Wisconsin İndeksi” adını verdikleri değerle çoklu bez hastalığı ile tekli bez hastalığı ayrımını sağlayacak bir kılavuz oluşturmuşlardır. Çoklu bez hastalığı grubunda bu değer, istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulunmuştur (Ki Kare $p < 0,001$). Bizim çalışmamızda ise olgu sayısının azlığı nedeniyle, gruplar arasında bir fark bulunmasına karşın bu fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulunmamıştır ($p = 0,06$).

Mazeh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama Pth değeri 127 pg/mL, ortalama Wisconsin indeksi 1461 olarak saptanırken; bizim çalışmamızda ortalama Pth değeri 315 pg/mL, Wisconsin indeksi 3606 olarak hesaplanmıştır. Bu değerler arasındaki fark, ülkemizde hastaların klinik olarak semptomatik evrede ve geç fark edildiğini düşündürmektedir.

Patoloji piyesinin en uzun çapının ölçülmesiyle değerlendirilen piyes boyutu istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde çoklu bez hastalığı grubunda daha düşük bulunmuştur. Çoklu bez hastalığında cerrahi olarak çıkarılan bezlerden en ağır olanı baz alınarak yapılan istatistiksel değerlendirmede bez ağırlığı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde çoklu bez grubunda daha düşük olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da bu iki değer istatistiksel olarak çoklu bez grubunda daha düşük olarak saptanmıştır. Bu bilgiler ışığında tanı anında saptanan bez boyutunda ve ağırlığında cut-off değerlerin saptanabilmesi ve buna göre cerrahi esnasında saptanan patolojik bezin boyut ve ağırlığına göre değerlendirilmesi paratiroidektomi cerrahisinde daha ileri eksplorasyon gerekliliğine karar vermede yardımcı olabilir.

Kebebew ve ark. (6)'nın yaptığı çalışmada paratiroidektomi uygulanan 238 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelenmiş; 179 hastada tekli bez hastalığı, 59 hastada çoklu bez hastalığı saptanmıştır. Hastaların Pth, kalsiyum değerleri; ultrasonografi ve MİBİ görüntüleme bulgularına bakılarak oluşturulan bir skorlama sistemi(CaPTHUS) geliştirilmiş. CaPTHUS skorunda kalsiyum değerinin 12mg/dL üzerinde olması, Pth'un normalin 2 katından daha yüksek olması, MİBİ'de bir adet bez tutulumunun olması, USG'da bir adet bez saptanması ve USG ile MİBİ bulgularının korelasyonu parametrelerinin her birinin varlığı 1 puan verilerek puanlandırılmış. 5 üzerinden puanlamaya dayalı bu skorlama sisteminde 3 ve üzeri puan alan hastalarda tekli bez hastalığı saptamada düşük sensitivite (%44) karşın yüksek spesifite(%100) ve yüksek pozitif prediktif değer(%100) saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda bulunan 166 hastanın 78'inde USG ve MİBİ görüntülemesi mevcuttu, bu hastalar CaPTHUS skorlamasına göre değerlendirildi. Bu hastaların 5'inde çoklu bez hastalığı mevcuttu. Çoklu bez hastalarının 2 tanesinin CaPTHUS skoru 0, 2 tanesinin 1, son hastanın ise 2 olarak saptandı. Bu 5 hastanın da MİBİ ve USG bulguları negatif idi. Tekli bez hastalığı hastalarının CaPTHUS skorlaması; 5 hastada 0, 21 hastada 1, 15 hastada 2, 17 hastada 3, 12 hastada 4 ve kalan 3 hastada 5 olarak hesaplandı. Çalışmaya uygun olarak yüksek skorlu hastalarda tekli bez hastalığı olma ihtimali arttığı gözlemlendi. Bu skorlamanın uygulanabilirliğinde zorluk, primer hiperparatiroidi hastalarının çoğunda tanı safhasında USG ve MİBİ görüntülemeyi beklemeden deneyimli bir cerrah tarafından operasyon ile kür amaçlanması olabilir.

Adenom lokalizasyonu belirlenmesinde görüntüleme metodu olarak ultrasonografi ve MİBİ sintigrafisi etkili bulunmuş ve öncelikle kullanılacak yöntemler olarak tavsiye edilmiştir. Ayrıca MR ve BT kullanımı da bildirilmiştir (83).

Sepahdari ve ark.(84) tarafından yapılan bir çalışmada Wisconsin İndeksi ile 4D-BT sonuçları ile korele edilmiş, MGD skorlaması(Multi Gland Disease-Çoklu Bez Hastalığı) geliştirilmiştir. 119'u tekli bez hastalığı, 36'sı çoklu bez hastalığı olmak üzere toplam 155 hasta bu skorlama ile değerlendirilmiş. Bu skorlamada bakılan parametreler(BT'de saptanan lezyonun çapı, sayısı ve Wisconsin İndeksi değerleri) 6 puan üzerinden puanlandırılmıştır. Çoklu bez hastalarında MGD skoru 4,1 olarak hesaplanırken, tekli bez hastalığı grubunda 2,2 olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bizim hastanemizde ameliyat öncesi hastalarda görüntüleme yöntemi olarak BT kullanılmaması nedeniyle MGD skoru bizim çalışmamızda uygulanamamıştır. Bundan sonraki yapılacak çalışmalarda prospektif olarak bu skorun uygulanması denenebilir.

Paratiroid cerrahisinde genel anestezi halen yaygın olarak kullanılmakla beraber, özellikle belirgin kardiyo-pulmoner hastalığı bulunanlarda lokal anestezi uygun bir seçenektir. Lokal anestezi servikal blokaj veya infiltrasyon şeklinde, sedasyonlu veya sedasyonsuz uygulanabilir. Servikal sinir blokajı derin, yüzeysel veya birlikte olabilir. Ülkemizde çoğunlukla genel anestezi tercih edilmekte, lokal anestezi daha sınırlı kullanılmaktadır (85). Bizim çalışmamızda opere edilen 18 hastaya lokal anestezi ve sedasyon eşliğinde operasyona başlanmış, 3 hastada intolerans gelişmesi veya paratiroid adenomun lokalize edilememesi nedeniyle genel anesteziye geçilmiştir.

Bilateral boyun eksplorasyonu ve dört bezin değerlendirilmesi primer hiperparatiroidinin cerrahi tedavisinde geleneksel yaklaşımdır. Eğer preoperatif lokalizasyon belirlemede MİBİ kılavuz olarak kullanılırsa tek taraflı değerlendirme için emin bir yaklaşım olur(84). MIP seçilmiş hastalarda iki taraflı eksplorasyona alternatif, emin ve ucuz bir işlemdir(86). MIP adenomun 2.5 cm'den daha küçük bir kesi ile çıkarılmasıdır. Kür oranları bilateral boyun eksplorasyonuna denktir.

Bizim çalışmamızda tekli bez hastalığı nedeniyle opere edilen hastaların 70'i MIP ile opere edilirken, 82'sinde Bilateral boyun eksplorasyonu tercih edilmiştir. Hastaların insizyonuna göre gruplandırılarak yapılan değerlendirmede yaş, cinsiyet, biyokimyasal parametrelerde istatistiksel olarak bir fark gözlenmemiştir. Her iki gruptaki hastalarda Pth değeri %50'nin üstünde düşmüş ve 6 aylık takiplerinde ökalsemi hali saptanmıştır. MIP ile opere edilen hastalarda patoloji piyesinin boyut ve ağırlık olarak çoklu bez hastalarına göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu durum lokalizasyon çalışmalarının yön gösterdiği ve tekli bez hastalığı düşündüğümüz hastalarda MIP ile güvenli olarak odaklanmış paratiroid cerrahisi uygulanmasının güvenilirliğini ortaya koymuştur. Böylece odaklanmış cerrahi yapılabilecek tüm bezlerin eksplorasyonuna bağlı gelişebilecek komplikasyonlar azalacaktır (34,80).

Paratiroid adenomları genellikle alt paratiroidlerde daha sık gelişir (34,53,88). Bizim çalışmamızda yer alan hastaların paratiroid adenom lokalizasyonları ise; 16 hastada(%10.5) sol üst, 18 hastada (%11,8) sağ üst, 68 hastada (%44,7) sol alt ve 50 hastada (%32.9) sağ alt bölgede lokalize olarak saptanmış olup mevcut literatürle uyumlu olduğu görülmüştür (26,63).

Alt ve üst bölge ayrımı yapılmadan lokalize edilen paratiroid adenomlu hastaların 84'ünde patoloji sağ tarafta, 68'inde sol tarafta olduğu saptanmış ve anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Endokrinoloji uzmanının olmadığı yıllarda düşük olan primer hiperparatiroidili hasta sayısı, endokrinoloji uzmanlarının sayısının artması ile 10 katına kadar artabilmektedir. Aynı şekilde nükleer tıp uzmanlığı ve ünitesinin olmaması da paratiroid cerrahisini olumsuz etkilemektedir. Paratiroid hastalıklarının tanı ve tedavisinde multidisipliner yaklaşım gerekli olup; endokrin cerrahisi ile endokrinoloji işbirliği tanı ve tedavi oranını artırır (87). Gerek ameliyat öncesi lokalizasyon belirleme çalışmalarında, gerek MIP cerrahisinde başarıyı etkileyen en önemli faktör, nükleer tıp uzmanları ve endokrin cerrahlarını içeren deneyimli ve

uyumlu bir ekibin beraber çalışmasıdır (89). Hastanemiz bünyesinde Genel Cerrahi, Endokrinoloji, Radyoloji ve Nükleer Tıp uzmanlarının katıldığı “Endokrin Cerrahi Konseyi” toplantıları yapılmaktadır. Bu toplantılar primer hiperparatiroidizm tanı ve tedavisi için gerekli olan multidisipliner yaklaşımın daha hızlı ve efektif bir şekilde çalışmasını sağlamaktadır. Yapılan bu konseyler sayesinde hasta sayımız göreceli olarak deneyimli merkez hasta sayılarına yakın seyretmektedir. Kurumda yeterli alt yapı ve ekip bulunursa deneyimli ellerde paratiroid cerrahisi kolay bir uygulamadır. Ancak bir halkanın eksik olması uygulamayı ciddi olarak aksatmaktadır.



SONUÇ

Primer hiperparatiroidizm cerrahisinde karar verilmesi gereken esas nokta; tekli bez ile çoklu bez hastalığı ayrımı yapılmasıdır. Bu konuda biyokimyasal parametreler, bezin boyutu, ağırlığı ve görüntüleme yöntemlerinin korelasyonuna dayalı oluşturulmaya çalışılan skorlama sistemleri ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu skorlama sistemlerinden CaPTHUS bizim çalışmamıza uygulandığında faydalı olacağı ortaya konmuşken; Wisconsin indeksi ise gruplar arasında sayısal olarak faydalı olabileceği ortaya konup, hasta sayısının azlığından dolayı istatistiksel olarak anlamlandırılmamıştır. Bazı skorlama sistemleri ise kullanılan görüntüleme yöntemlerinin bizim hasta popülasyonunda kullanılmaması nedeniyle uygulanamamıştır. Bu yüzden tekli bez ile çoklu bez hastalığı ayrımı kolaylaştırmak için daha geniş ve prospektif çalışmaların gerekliliği söz konusudur. Minimal insizyon ile bilateral boyun eksplorasyonu karşılaştırmasında ise MIP güvenilir olduğu ortaya konmuştur. Ameliyat öncesi görüntüleme yöntemlerinde boyut olarak büyük olan ve ameliyat esnasında ölçülen piyes ağırlığının yüksek çıkması tekli bez hastalığına yönlendirip, yapılan cerrahinin yeterli olduğuna yardımcı olacaktır. Bu şekilde odaklanmış cerrahi uygulanıp ameliyat sürelerini kısaltarak ameliyat odasının daha efektif kullanılması ve odaklanmış cerrahiye bağlı olarak hipoparatiroidi ve vokal kord paralizi gibi komplikasyonların azaltılması sağlanacaktır.

KAYNAKLAR

1. Lundgren E, Rastad J. Diagnosis, Natural History And Intervention In Sporadic Primary Hyperparathyroidism. In: Surgical Endocrinology 2001
2. Cope O. The Study Of Hyperparathyroidism At The Massachusetts General Hospital. N Engl J Med 1966;274:1174.
3. Stevens JC. Lateral Approach For Exploration Of The Parathyroid Gland. Surg Gynecol Obstet 1979;148:431.
4. Norman J, Chheda H: Minimally Invasive Parathyroidectomy Facilitated By Intraoperative Nuclear Mapping. Surgery 122:998-1004, 1997.
5. Gagner M. Endoscopic Subtotal Parathyroidectomy In Patients With Primary Hyperparathyroidism. Br J Surg. 1996 Jun;83(6):875.
6. Kebebew E, Hwang J, Reiff E, et al. Predictors of single-gland vs multigland parathyroid disease in primary hyperparathyroidism: a simple and accurate scoring model. Arch Surg 2006;141:777– 82; discussion 782
7. Mazeh H, Chen H, Leverson G, et al. Creation of a “Wisconsin index” nomogram to predict the likelihood of additional hyperfunctioning parathyroid glands during parathyroidectomy. Ann Surg 2013;257:138–41
8. Seiple C. On a New Gland in Man and Several Mammals(Glandulae parathyroideae). Sandström I, Baltimore: John Hopkins Press; 1938
9. Organ CH Jr. The history of parathyroid surgery, 1850-1996: The Excelsior Surgical Society 1998 Edward D Churchill Lecture. J Am Coll Surg 2000;191:284-99.
10. Michie W., Duncan T, Hodges D.W., Bewsher R.D., Pegg A.S. Mechanism OfHypocalcemia After Thyrotoxicosis, The Lancet 1971, 13:508-513
11. Halsted W. S., Evans.H.M.: The Parathyroid Glandules, Their Blood Supply And Their Preservation In Operation Upon The Thyroid Gland, Ann. Of Surg. 1907,46(4): 489-506.
12. Kay DJ , Goldsmith A. Embryology of the thyroid and parathyroids. E-Medicine Specialities, Otolaryngology and Facial Plastic Surgery, Embryology. 2010 emedicine.medscape.com

13. Collins P. Embryology and development. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, et al., Editors. Grays Anatomy 38th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999. P. 176
14. Özarmağan S, Tezelman S,: “Paratiroid hastalıkları”, G. Kalaycı, (editör): Genel Cerrahi cilt 1. sayfa: 467-480, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul , 2002
15. Åkerström G, Hellman P. Primary hyperparathyroidism. Curr Opin Oncol 2003;16:1-7
16. Thompson NW, Eckhauser FE, Harness JK. The anatomy of primary hyperparathyroidism. Surgery 1982;92:814-21.
17. Shaha AR. Parathyroid re-exploration. Otolaryngol Clin North Am 200;37:833-43, x.
18. Katz AD, Hopp D. Parathyroidectomy. Review of 338 consecutive cases for histology, location, and reoperation. Am J Surg 1982;144:411-5.
19. Ronald A. De Lellis: “Tumors of The Parathyroid Gland”. Armed Forces Institute of Pathology Atlas of Tumor Pathology. Third Series, Fascicle 6, Maryland, 1993, pp: 114,95-98.
20. Ronald A. De Lellis, Williams ED: “Thyroid And Parathyroid Tumours. Pathology And Genetics Of Tumours Of Endocrin Organs”. World Health Organization. Iarc Pres. Lyon, 2004. 124-133
21. Maitra A., Abbas Abul K: The Endocrine System. Robins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th Edition. Elsevier Saunders Company China 2005,1183-1189.
22. Rosai J.: Parathyroid Glands. Rosai and Ackerman’s Surgical Pathology. Ninth Edition. Mosby Company. China. 2004, 595-608
23. Lore JM JR. Farrell M, Castillo NB. Endocrine surgery. In: Lore JM Jr, Medina JE, Editors. An atlas of Head & Neck Surgery Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. Chapter 18, p892-1002
24. Miller FR. Surgical anatomy of the thyroid and parathyroid glands. Otolaryngol Clin North Am 2003; 36:1-7
25. Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1. 2001;86:485-93.

26. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. 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 1999;86:538- 44.
27. Clerici T, Brandle M, Lange J, et al. Impact of intraoperative parathyroid hormone monitoring on the prediction of multiglandular parathyroid disease. World J Surg 2004;28:187-92.
28. De Francisco ALM, Fresnedo GM, Rodrigo E, et al. Parathyroidectomy in dialysis patients. Kidney Int 2002;61(Suppl 80):161-6.
29. Lal G, Clark OH. Primary hyperparathyroidism: controversies in surgical management. Trends Endocrinol Metab 2003;14:417-22.
30. Tanakol R, Editör: Sencer E, Endokrinoloji beslenme ve metabolizma hastalıkları Nobel tıp kitabevi , İstanbul , 2001
31. Correa P, Lundgren E, Rastad J, Akerstrom G, Westin G, Carling T. MEN I polymorphism D418D is associated with sporadic primary hyperparathroidism. Surgery 132 (3): 450-5,2002
32. 19. Bayraktar M,: Asemptomatik hiperparatiroidizmde cerrahi gerekli mi ?: Yeni Tıp Dergisi 17 (1): 6-7, 2000
33. 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
34. Gregory P. Sadler, Orlo H. Clak, Jon A.van Heerden, David R.Farley. Thyroid and Parathyroid. 8th Edition. Principles of Surgery Chapter 36 the Parathyroid glands 1694-1710, 1999
35. Mozzon M, Mortier P, Jacob PM, et al. Surgical management of primary hyperparathyroidism. The case for giving up for intraoperative PTH assay in favor of routine PTH measurement the morning after. Ann Surg 2004;240:949-54.
36. Kearns AE, Thompson GB. Medical and surgical management of hyperparathyroidism. Mayo Clin Proc 2002;77:87-91.
37. Sato H, Abe K, Oshima N, Kawashima A, Moritani M, Mak R, İstihara S, Adachi K,: Primary hyperparathyroidism with duodenal ulcer and H.pylori infection. Internal Medicine 41 (5): 377-380 , 2002

38. Huis M, Balijs M, Lonja-Funtak I, Stulhofer M,: Acute pancreatitis in the Zabok General Hospital. *Acta med Croatica* 55 (2):81-5 , 2001
39. Jansson S., Grimby G., Hange I., Hedman I, Tissel LE,: Muscle structure and function before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *European Journal of Surgery* 157: (13-16) , 1991
40. Joborn C., Joborn H., Rastad J, Akerstrom G, Ljunghall S,: Maximal isokinetic muscle strength in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery. *British Journal of Surgery* 75: 77-80 , 1988
41. Joborn C, Rastad J, Stalberg E, Akerstrom G, Ljunghall S,: Muscle function in patients with primary hyperparathyroidism. *Muscle & Nerve* 12:87-94, 1989
42. Colliander B.E., Strigard K., Westblad P, Rolf C, Nordenstrom J,: Muscle strength and endurance after surgery for primary hyperparathyroidism. *European Journal of Surgery* 164: 489-494, 1998
43. Soren R. Deutch, Martin B. Jensen, Peer M, Hessel I,: Muscular performance and fatigue in primary hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery* 24: 102-107 , 2000
44. Chan AK, Duh QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH,: Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case – control study. *Ann. Surg.*; 222 (3): 402-12 , 1995
45. Goyal A, Chumber S, Tandon N, Lal R, Srivastava A, Gupta S,: Neuropsychiatric manifestation in patients of primary hyperparathyroidism and outcome following surgery. *Indian Journal of Medical Sci.* 55 (12): 677-86 ,2001
46. Udelsman R. Primary hyperparathyroidism. *Curr Treat Options Oncol.* 2 (4):365,2001
47. Bohm BO. Clinical and biochemical diagnosis of PHPT and SHPT, surgical indications from the internal medicine viewpoint. *Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr.* 118:224;2001
48. Finkelstein JS. The parathyroid glands, hypercalcemia and hypocalcemia In: *Cecil Essentials of Medicine*. Eds: Andreoli TE, et al. W.B Saunders Company 2011, 8th edition. P: 657
49. Stephen A, Hodin R. Intraoperative parathyroid hormone measurement. *Point Care* 2004;3:115-8.

50. Elaraj DM, Remaley AT, Simonds WF et al. Utility of rapid intraoperative parathyroid hormone assay to predict severe postoperative hypocalcemia after reoperation for hyperparathyroidism. *Surgery* 2002;132:1028-34.
51. Hajioff D, Iyngkaran T, Panagamuwa C, et al. Preoperative localisation of parathyroid adenomas: ultrasonography, sestamibi scintigraphy, or both. *Clin Otolaryngol* 2004;29:549-52.
52. Haber RS, Kim CK, Inabnet WB. Ultrasonography for preoperative localisation of enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with 99m technetium sestamibi scintigraphy. *Clin Endocrinol* 2002;57:241-9.
53. Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid imaging: technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:1706-15.
54. Maser C, Donovan P, Santos F, et al. Sonographically guided fine needle aspiration with rapid parathyroid hormone assay. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1690-5.
55. van Dalen A, Smit CP, van Vroonhoven, et al. Minimally invasive surgery for solitary parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism: role of US with supplemental CT. *Radiology* 2001;220:631-9.
56. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:359-72 .
57. Lumachi F, Zucchetta P, Marzola MC, et al. Advantages of combined technetium- 99m-sestamibi scintigraphy and high-resolution ultrasonography in parathyroid localization: comparative study in 91 patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2000;143:755-60. 152 Sönmezolu, K
58. Siperstein A, Berber E, Mackey R, et al. Prospective evaluation of sestamibi scan, ultrasonography, and rapid PTH to predict the success of limited exploration for sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2004;136:872-80.
59. Sugg SL, Krzywda EA, Demeure MJ, et al. Detection of multiple gland primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Surgery* 2004;136:1303-9.

60. Slater A, Gleeson FV. Increased sensitivity and confidence of SPECT over planar imaging in dual-phase sestamibi for parathyroid adenoma detection. Clin Nucl Med 2005;30:1-3.
61. Blezikian JP, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: diagnosis, evaluation and management. Curr Opin Endocrinol Diabetes 2004;11:345-52.
62. Talpos GB, Bone GH 3 rd, Kleerekoper M, Phillips ER ve ark.: Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: patient description and effects on the SF-36 Healty survey. Surgery; 128 (6):1013-20,2000
63. Quiros RM, Alioto J, Wilhelm SM, et al. An algorithm to maximize use of minimally invasive parathyroidectomy. Arch Surg 2004;139:501-7.
64. Fugakawa M, Tominaga Y, Kitaoka M, et al. Medical and surgical aspects of parathroidectomy. Kidney Int 1999;56(Suppl 73):65-9.
65. Agarwal G, Barraclough BH, Reeve TS, et al. Minimally invasive parathyroidectomy using the “focused” lateral approach. II. Surgical technique. ANZ J Surg 2002;72:147-51.
66. Lal G, Clark OH. Primary hyperparathyroidism: controversies in surgical management. Trends Endocrinol Metab 2003;14:417-22.
67. Agarwal G, Barraclough BH, Reeve TS, et al. Minimally invasive parathyroidectomy using the “focused” lateral approach. II. Surgical technique. ANZ J Surg 2002;72:147-51.
68. Kacker A, Komisar A,: Unilateral versus bilateral neck exploration in parathyroid surgery: an assessment of 55 cases. Ear nose Throat Journal 80(8):530-2, 534 , 2001
69. Lorenz K, Phuong N, Dralle H,: Diversificiation of minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: Minimally invasive video- assisted parathyroidectomy and minimally invasive open videoscopically magnified parathyroidectomy with local anesthesia. World Journal of Surgery, 26 (8): 1066-70 , 2002
70. Rubello D, Casara D, Shapiro B,: Recent advances in preoperative and intraoperative nuclear medicine procedures in patients with primary hyperparahtyroidism. Panminerva Medica. 44(2): 99-105 , 2002

71. John H. Yim, Gerard M. Doherty. Surgical Endocrinology, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 2001, Section 12 Operative Strategies in Primary Hiperparathyroidism, 163-172
72. Doherty GM, Doppman JL, Miller DL, et al. Results of a multidisciplinary strategy for management of mediastinal parathyroid adenoma as a cause of persistent primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 1992;215:101-106
73. Terris DJ, Gourin CG: Thyroid and Parathyroid Diseases. Medical and Surgical Management. New York: Thieme; 2008.
74. Cheung CC, Rotstein L, Asa SL. Parathyroid pathology: a practical approach. *Pathology Case Reviews* 2003;8:35-41.
75. Gopinath P, Sadler GP, Mihai R. Persistent symptomatic improvement in the majority of patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395:941-6.
76. Hsieh TM, Sun CK, Chou FF. The experience of parathyroidectomy when treating primary parathyroid hyperplasia. *Chang Gung Med J* 2010;33:397-406.
77. Bennedbaek FN, Karstrup S, Hegedus L.: Ultrasound guided laser ablation of a parathyroid adenoma. *British Journal of Radiology* 74(886): 905-907 , 2001
78. Howell P, Kariampuzha S, Kipgen W, Baker MZ, Tytle TL, Williams GR, Scofield RH.: Non-surgical therapy of primary hyperparathyroidism. *J. Okla State Med Assoc* 94 (12): 561-565 , 2001
79. Erbil Y., Paratiroidektomi, Ed. Özmen M. M., Sayek İ. Chassin'ın Genel Cerrahide Ameliyat Stratejileri Genişletilmiş Teknik Atlas, 3. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 2006: 906-911.
80. Skandalakis John E.: Surgical anatomy and technique. sayfa: 68-77 , 2014
81. Sheldon DG, Lee FT, Neil NJ, Ryan JA. Surgical treatment of hyperparathyroidism improves health-related quality of life. *Arch Surg* 2002;137:1022-1028.
82. Palazzo F., Sadler G. P. Minimally invasive parathyroidectomy, heralds a new era in the treatment of primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2004;328:849-850.
83. Kukar M, Platz TA, Schaffner TJ, et al. The use of modified four-dimensional computed tomography in patients with primary hyperparathyroidism: an argument for the abandonment of routine sestamibi single-positron emission computed tomography (SPECT). *Ann Surg Oncol* 2015;22:139-45

84. A.R. Sepahdari, M. Bahl, A. Harari, H.J. Kim, M.W. Yeh, and J.K. Hoang Predictors of Multigland Disease in Primary Hyperparathyroidism: A Scoring System with 4D-CT Imaging and Biochemical Markers Published January 2, 2015
85. Kocamanoğlu İS, Şener B, Tür A, Malazgirt Z. Paratiroidektomi ameliyatında bilateral superfisyel servikal pleksus blok uygulaması. Türk Anest Rean Cem Mecmuası 2002;30:430-432.
86. Korukluoğlu B, Kıyak G, Çelik A, Ucar AE, Ergül E, Kuşdemir A. Paratiroid Adenomlarına cerrahi yaklaşımımız ve lokalizasyon çalışmalarının rolü. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008; 28:24-29.
87. Kotan Ç, Sümer A, Öztürk M, Algün E ve ark. Primer hiperparatroidi: Van deneyimi, 149 Olgunun Değerlendirilmesi. Endokrinolojide Diyalog 2008;2:27-32.
88. Udelsman R, Pasieka JL, Sturgeon C, Young JE, Clark OH. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:366-72.
89. Karakayalı FY, Ekici Y, Aliosmanoğlu İ ve ark. Primer hiperparatiroidide ameliyat sırasında İPTH testi kullanılmadan yapılan minimal invazif paratiroidektomi sonuçlarımız. Ulusal Cerrahi Dergisi, 2008,24:27-32.

ÖZGEÇMİŞ

Dr. Ahmet Cem Esmer

1984	Bursa’da doğdum
1990-1994	Kayseri Atatürk İlkokulu’nda Eğitim
1994-1995	Elazığ Dumlupınar İlkokulu’nda Eğitim
1995-1997	Elazığ Anadolu Lisesi’nde Eğitim
1997-2002	ÇEAŞ Seyhan Anadolu Lisesi’nde Eğitim
2002-2009	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde Eğitim
2009-2010	Artvin Borçka Devlet Hastanesi’nde Pratisyen Hekimlik
2011-	Halen Okmeydanı E. A. Hastanesi’nde Genel Cerrahi asistanı olarak eğitim görmekteyim