



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

PRİMER HİPERPARATİROİDİLİ OLGULARDA VÜCUT KİTLE
İNDEKSİNİN LABORATUVAR, GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ ve AMELİYAT
SONUÇLARINA ETKİSİ

Dr. Nazım Serhat PARLAK

GENEL CERRAHİ UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2016



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

PRİMER HİPERPARATİROİDİLİ OLGULARDA VÜCUT KİTLE
İNDEKSİNİN LABORATUVAR, GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ ve AMELİYAT
SONUÇLARINA ETKİSİ

Dr .Nazım Serhat PARLAK

GENEL CERRAHİ UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Türkay KIRDAK

BURSA – 2016

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	21
Bulgular.....	24
Tartışma	35
Sonuç.....	39
Tablolar.....	40
Kısaltmalar.....	41
Kaynakça.....	42
Teşekkür.....	51
Özgeçmiş.....	53

ÖZET

Primer hiperparatiroidi (PHPT) günümüzde diabetes ve tiroid hastalıklarından sonra en sık görülen endokrin hastalıktır. Parathormon (PTH) nedeni ile gelişen hiperkalsemi sonucu ortaya çıkan bir dizi spesifik semptomlar ile karakteristiktir. PHPT hipertansiyon, insülin direnci, dislipidemi, kardiyovasküler mortalite ve artmış kanser prevalansı ile ilişkilendirilmiştir. Obezite günümüzde görülme sıklığı hızla artan, vücutta yağ birikimidir. Obezlerde normal kilolulara göre PTH değerinin yüksek olduğu, kalsiyum metabolizmasının farklı olduğu tesbit edilmiştir. PHPT ile obezite arasında anlamlı ilişkiler olduğu saptanmıştır. Literatürdeki veriler obezitenin PHPT üzerine etkisini açıklamak için yetersizdir. Çalışmamızda vücut kitle indeksi (VKİ)'nin PHPT hastalarının tetkiklerine, ameliyat bulgularına ve tedavilerine olan etkisi araştırılmıştır.

Çalışmaya merkezimizde PHPT nedeniyle ameliyat edilen 385'i kadın 61'i erkek toplam 446 hasta dahil edilmiştir. Hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Grup-1; VKİ < 25 kg/m² 'normal kilolu', Grup-2; 25≤VKİ<30 'fazla kilolu' ve Grup -3; VKİ≥30 'obez' hasta grubu olarak ayrılmıştır. Olguların VKİ'lerinin preoperatif laboratuvar sonuçlarına, görüntüleme yöntemlerine, kemik mineral yoğunluklarına, ameliyat bulgularına ve postoperatif komplikasyonlara etkisi incelenmiştir.

Çalışmaya dahil olan kadın hastaların sayısı erkek hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p<0.05). Obez hastalarda normal kilolu hastalara göre postoperatif 1. gün sabah kalsiyum değerinin preoperatif kalsiyum değerine göre düşüşü anlamlı olarak düşük saptanmıştır (p<0.05). Preoperatif kemik dansitometri ölçümlerinde obez hastaların kemik mineralizasyonu normal kilolu hastalara göre daha yüksek saptanmıştır (p<0.05). Postoperatif geçici hipokalsemi normal kilolu hastalarda obez hastalara göre daha fazla bulunmuştur (p<0.05). Diğer yandan, VKİ'nin PHPT'li olgularda preoperatif laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin sonuçlarına, ameliyat bulgularına, intraoperatif parathormon (İOPTH) ölçümlerine belirgin etkisi yoktur.

Literatürdeki farklı sonuçlar coğrafi, genetik, etnik, iklimsel ve sosyokültürel farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

ABSTRACT

Primary hyperparathyroidism is the most common endocrine disease, after diabetes and thyroid disease. Primary Hyperparathyroidism is characterized by specific symptoms because of the increasing PTH caused hypercalcemia. PHP is association with hypertension, dislipidemia, cardiovascular mortality, insulin resistance and increasing of cancer prevalence. The rapidly increasing incidence of obesity is simply fat accumulation in the body. Obese patients have a higher value of parathyroid hormone levels and differences in calcium metabolism than non-obese individuals. PHP is found to be significantly related to obesity. There are limitations about effects of obesity on PHP in the literature. In our work we want to find the impact of obesity on PHP patients preoperative laboratory, operation findings and management.

In this study there are 446 patients includes 385 female and 61 male which were operated in our university because of PHP. Patients divided in to 3 groups. Group-1; BMI < 25kg/m² named 'normal weight', Group-2; 25≤BMI<30 named 'over weight' and Group-3 named 'obese'. Our aim was the effect of BMI on the preoperative laboratory results, imaging techniques, bone mineral density, operative findings and postoperative complications.

Female patients are significantly much more than male patients (p<0.05). Normal weight patients changes calcium (falling of calcium value from preoperative findings to postoperative first day) is significantly more than obese patients (p<0.05). Preoperative bone mineral density results in obese patients is significantly better than normal weight patients (p<0.05). Postoperative fleeting hypocalcemia is significantly more seen in normal weight patients. There are no differences in preoperative laboratory findings imaging techniques, operative findings, intraoperative parathyroid hormone results between groups.

Different findings in literature is about geographical, genetic, ethnic, climate and socio-cultural results.

GİRİŞ

Obezite bütün toplumlarda çığ gibi artan, dünya çapında 300 milyondan fazla insanda görülen çağımızın epidemisi sayılan bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Diabetes mellitus, hipertansiyon ve osteoartrit gibi birçok sağlık problemleri riski obez olan kişilerde obez olmayanlara göre artmıştır. Önceki çalışmalarda obez hastalarda kolektomi ve pankreatikoduodenektomi gibi özellikle major abdominal cerrahi girişimleri takiben artmış morbidite ve mortalite riski gösterilmiştir (1,2). Ancak primer hiperparatiroidi (PHPT) ve cerrahisi üzerine obezitenin etkisi henüz yeterince incelenmemiştir (3,4).

Primer hiperparatiroidi günümüzde diabet ve tiroid hastalıklarından sonra 3. en sık görülen endokrin hastalıktır (4). PHPT, parathormon düzeyinin artışı ile ilişkili olarak kan kalsiyum düzeyinin artması olarak tanımlanır (5). Parathormon yüksekliği ile obezite ilişkilendirilmiştir. Bu ilişki başlangıçta asemptomatik PHPT' li postmenapozal kadınlarda artmış vücut ağırlığının gözlemlenmesi ile ortaya konulmuştur (6). Bunu takip eden çeşitli çalışmalarla tüm yaş grup ve cinsiyetlerde bu ilişki gösterilmiştir (4). PHPT ile obezite arasındaki ilişki gösterilmesine rağmen altta yatan mekanizma halen bilinmemektedir.

PHPT' nin şiddeti ve seyri ile ilişkili faktörler tam olarak anlaşılmamıştır. PHPT sıklıkla asemptomatik olmasına rağmen artmış hipertansiyon, insulin direnci, dislipidemi, kardiovasküler mortalite ve kanserin artmış prevalansı ile ilişkilidir (4,7,8,9,10). Ancak vücut ağırlığındaki artış ile hipertansiyon, insulin direnci, dislipidemi ve kardiovasküler hastalıkların da ilişkili olduğu bilinir (11). Artmış vücut ağırlığı PHPT' nin bu diğer birlikteliklerine neden olur. Bu yüzden 'vücut ağırlığındaki artış primer hiperparatiroidiye sekonder değildir ve paratiroid cerrahisinden etkilenmesi olası değildir' görüşü ortaya atılmıştır (12,13). Mevcut veriler hipertansiyon, dislipidemi veya kardiovasküler hastalık insidansını paratiroidektominin

etkilemediğini ileri sürer (10). PHPT ve artmış vücut ağırlığı arasındaki olası ilişkiyi onun sadece etyoloji bakımından değil de aynı zamanda morbidite ve optimal tedavisi yönünden anlamak esastır.

PHPT'nin obezite ile ilişkili olduğu hakkında ipuçları olmasına rağmen, vücut kitle indeksi (VKİ)'nin PHPT'li olgularda tetkik ve tedavi sonuçlarını etkileyip etkilemediği ile ilgili literatürde yeterli veri yoktur. Bu çalışmanın amacı PHPT'li, olgularda VKİ'nin klinik bulgu, laboratuvar, kemik mineral yoğunluğu, görüntüleme yöntemleri ve cerrahi sonuçlar üzerine etkisini incelemektir.

1.Genel bilgiler

1.a.Tarihçe

Londra Hayvanat Bahçeleri Müdürü olan Sir Richard Owen, 1849 yılında Hindistan gergedanının otopsi incelemesi sırasında normal paratiroid bezlerinin ilk doğru tanımını yapmıştır. Total tiroidektomi yapılan hastada gelişen tetani tablosu 1879' da Anton Wölfler ve C.A. Theodor Billroth tarafından belgelenmiştir. Yine aynı sene İsveçli Ivar Sandström paratiroidleri makroskopik ve mikroskopik olarak tanımlamış ve 'glandulae parathyroideae' adını vermiştir. von Recklinghausen hiperparatiroidizm ile osteitis fibroza sistika arasındaki ilişkiyi 1903' de ortaya koymuştur. 1909 yılında serum kalsiyum düzeylerinin ölçülmeye başlamasıyla paratiroid bezleri ile kalsiyum arasındaki ilişki açığa çıkarılmıştır. Felix Mandl tarafından Viyana'da 1925' de ilk başarılı bilateral boyun eksplorasyonu ve paratiroidektomi osteitis fibroza sistikalı bir primer hiperparatiroidi vakasına uygulanmış ve modern paratiroid cerrahisinin temelleri atılmıştır (14,15).

Dr. Fuller Albright 1940' larda hiperparatiroidizm fenomenini ilk kez ortaya atmıştır (14). Hiperparatiroidi tanısında en değerli tanı yöntemi olan parathormon (PTH) ölçümü, 1963 yılında Berson ve arkadaşlarının kandaki

küçük miktarda hormonun ölçülebildiği özel radyoimmunoassay metodunu ortaya koymaları ile mümkün oldu (16). 1970' lerde rutin kalsiyum ölçümünün yapılmaya başlanması ile erken dönem PHPT vakaları saptanmaya başlandı (14).

Minimal invazif gama prob yardımcı paratiroidektomi 1996 yılında Norman ve Chheda tarafından geliştirilmiştir (17). Endoskopik paratiroidektomi ilk kez 1997 yılında Michael Gagner tarafından ailesel hiperkalsemisi olan bir hastaya uygulanmıştır (18).

1.b. Embriyoloji

Paratiroid bezleri endoderm orijinlidir. Gebeliğin 5-14. haftalarında brankiyal poşların 3. ve 4. çiftlerinden gelişirler ve boynun ventral kısmına göç ederek tiroide çok yakın bir komşulukla yerleşirler. Üst paratiroid bezleri ve tiroid dokusu dördüncü brankial keseden, alt paratiroid bezleri timus dokusu ile beraber üçüncü brankial keseden oluşur ve timusla beraber kaudal migrasyona uğrarlar (20).

Üst paratiroid bezlerinin büyük çoğunluğu (%80) krikoid kıkırdak düzeyinde üst ve orta tiroid loblarının posterior komşuluklarında bulunmaktadır. Üst paratiroid bezlerinin % 1'i paraözofageal yada retroözofageal boşlukta bulunurlar. Gerçek ektopik üst paratiroid bezleri nadir görülür ve genellikle aorta-pulmoner pencerede orta yada posterior mediastinumda bulunabilir (19,20).

Alt paratiroid bezlerin en sık görüldüğü yer inferior tiroid arter ve rekürren laringeal sinirin kesiştiği noktanın 1 cm uzağında bulunurlar. Alt bezlerin yaklaşık % 15' i timusta bulunur. Alt paratiroid bezlerinin göç yolunun uzun olması nedeni ile ektopik olarak bulunması daha sıktır. Kafatası tabanı kenarında mandibula açısında süperior bezlerin daha üstünde bulunabilir.

Intratiroidal bez görülme sıklığı %0,7 ile % 3,6 arasında değişmektedir (21,22).

1.c.Anatomi

İnsanlarda ikisi altta ikisi üstte olmak üzere dört adet paratiroid bezi bulunur. Nadiren beş veyadaha fazla (%0,6) veya dörtten az sayıda olabilir. Embriyolojik gelişiminden dolayı paratiroid bezleri çeneden mediastinuma kadar çok geniş bir alanda bulunabilmektedir. Üst bezler genellikle rekürren laringeal sinirin dorsalinde, alt bezler genelde sinirin ventralinde bulunurlar. Normal paratiroid bezlerinin rengi gri yada açık sarıdır. Büyüklükleri 5 – 7 mm her biri yaklaşık 40-50 mg ağırlığındadır.

Bezler kanlanmalarının büyük çoğunluğunu inferior tiroideal arterden alırlar. Paratiroidin beslenmesi genellikle ana tiroid arterlerinden gelen tek bir terminal dal ile sağlanır. Alt paratiroid %90 oranında inferior tiroid arter, %10 oranında süperior tiroid arter veya bu iki sistem arasındaki anastomozlardan gelen dal veya inferior tiroid arterin olmadığı durumlarda Neubauer arteri ile beslenir (19). Tirotimik ligament veya timusun üst kutbunda yerleşen paratiroidler, hemen her zaman inferior tiroid arter tarafından beslenir. Alt paratiroidler, kapsülden gelen damarlarla da beslenebilir. Üst paratiroidlerin %80'i inferior tiroid arter, %15'i süperior tiroid arter dalı veya %5 oranında bu iki arter sisteminden oluşan anastomozlardan beslenir. Paratiroidlerin venöz drenajı tiroid kapsülündeki venöz ağ ve/veya tiroidin ana venlerince sağlanır (19). Paratiroidlerin lenfi ise glanda ait lenfatikler ve paratrakeal lenf nodülleri yolu ile internal jugüler lenf zincirine oradan da duktus torasikus'a dökülür (23-24).

1.c.1.Ektopik paratiroid lokalizasyonları

Gilmour 527 otopsi ile çalışıldığı bir seride; vakaların % 80'inde 4 paratiroid bezi, % 23'ünde 3 bez ve % 6'sında 5 bez tespit ettiğini bildirmiştir (25). Wang 160 otopside % 1,9 oranında 5 bez ve % 0,6 oranında 6 bez tespit etmiştir (26). Alveryd 354 otopsi tetkiki sonucu % 90,6 oranında 4 bez ve % 3,7 oranında 5 bez bulmuştur (27). Ayrıca mediasten gibi ektopik yerleşimde görülebilir (28). Ektopik lokalizasyondaki paratiroid bezleri % 16 olguda görülmekle birlikte genellikle mediastende timus içerisinde paratrakeal

paraözofageal alanda ve intratiroidal olarak bulunabilir. Bu nedenle cerrahi eksplorasyonda üst paratiroid bezi bulunamaz ise tiroid içi yerleşimden şüphelenilmeli ve aynı taraftaki tiroid nodülü aksi ispatlanmadıkça paratiroid bezi olarak kabul edilmelidir. Alt paratiroid bezleri üsttekilere göre daha geniş bir alanda bulunabileceğinden, cerrahi eksplorasyonu da daha zor olabilir. Üst paratiroid bezler, kadavrada yapılan disseksiyonlarda en sık olarak (% 77) krikotiroid köşenin arkasında veya tiroid üst polünün arkasında (% 22) bulunmuştur. Paratiroid bezleri ile nervus rekürrens arasındaki komşuluk ilişkisi önemlidir. Tiroid lobu mediale devrildikten sonra üst sınırı tiroidin en sefalad kısmı, alt sınırı trakea üzerinde tiroid alt polünden 4 cm uzakta bir nokta, arkada özofagus, önde tiroid lobu olan hayali bir üçgen oluşturulduğunda nervus rekürrens bu üçgeni iki eşit parçaya böler. Üst paratiroid glandlar sinirin posteriyor-superiyorunda, alt paratiroidler de sinirin anteriyorunda yer alırlar. Boyun orta hattı, trakea arkası, farenks veya çene köşesi gibi ektopik yerleşimleri çok nadir (% 1) saptanmıştır.

1.d. Histoloji

Erişkin paratiroid bezi iki tipte hücre ve stromal yapı içerir. Hücresel komponenti esas (chief cells) ve saydam hücreler (oxyphil cells ve clear cells), stromayı da büyük oranda yağ dokusu oluşturur. Esas hücre, bezin hormonal fonksiyonundan sorumlu başlıca yapıdır. Saydam hücreler, puberte çağında görülmeye başlar ve artan yaşla birlikte sayıları da artar. Mitokondriden zengin olup hormonal fonksiyonları olup olmadığı halen tartışmalıdır. 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. Hiperparatiroidizmde stromal yağ büyük oranda azalır veya tamamen kaybolur, buna karşın normal bezde artar. Paratiroid bezleri histolojik olarak fibröz stroma, yağ dokusu ve epitelyal hücrelerden oluşur. Her bir bez ince bir konnektif doku kapsülü ile çevrilidir. Bu bağ dokusu, parankim içinde lobüller oluşturan fibröz septasyonlar olarak devamlılık gösterir (29).

1.e. Fizyoloji

Vücutta kalsiyum homeostazisinin asıl düzenleyicisi olan parathormon (PTH), paratiroid bezinin şef hücrelerinden salgılanır. Düşük serum iyonize kalsiyum seviyesine cevap olarak PTH üretimi ve sekresyonu artar. PTH kemik ve böbrek üzerine doğrudan, 1,25-dihidroksivitamin D₃ sentezi üzerinden barsakta indirekt etki göstererek serum kalsiyum konsantrasyonunu artırır (30). PTH distal renal tübül hücrelerinden kalsiyum geri emilimini, osteoklastik aktiviteyi stimüle ederek kemik rezorpsiyonunu, gastrointestinal traktan kalsiyumun emililimini artıran 25-hidroksivitamin D₃'ün 1,25-dihidroksivitamin D₃'e dönüşümünü sağlayarak etki eder (31).

PTH serum kalsiyum konsantrasyonu ile yakın ilişki ile hücre dışı kalsiyum konsantrasyonunu düzenler. PTH ile serum kalsiyum konsantrasyonu arasında negatif feed back ilişkisi dik sigmoidal bir grafik şeklindedir. Eğrinin nispeten dik olan kısmı normal serum kalsiyum değeri arasına denk gelmektedir. Böylelikle serum iyonize kalsiyum seviyeleri belli bir aralıkta tutulabilmektedir. PTH kemikte bulunan osteoklastik ve osteoblastik hücreleri yönetir, pulsatil olarak PTH uyarımı daha çok osteoblastik aktivitede artışa neden olurken, primer hiperparatiroidide olduğu gibi devamlı olarak parathormona maruziyet osteoklastik aktiviteyi artırır ve hiperkalsemiye neden olur (32).

D vitamini yetmezliği, böbrek yetmezliği, ilaç kullanımı (tiazid grubu diüretikler, bifosfonatlar, denosumab, lityum), böbrekten kalsiyum kaybına neden olan idiopatik hiperkalisüri, loop diüretikleri ve gastrointestinal istemden kalsiyum absorpsiyununun azalması ile çöliak hastalığı, glüten enteropatisi ve bariatrik cerrahi gibi sekonder nedenler PTH artışına sebep olabilirler (33,34,35).

1.f.Primer hiperparatiroidizm :

Primer hiperparatiroidizm her yıl yaklaşık erkeklerde 1/2000 ve kadınlarda 1/500 oranında yaygın görülen bir endokrin hastalıktır. En sık yaşamın 5-7. dekatları arasında görülmektedir (36). PHPT, parathormon düzeyinin artışı ile ilişkili olarak kan kalsiyum düzeyinin artması olarak

tanımlanır (5). Hiperkalseminin en sık nedenidir. Serum kalsiyum düzeylerinin rutin bakılması ile PHPT tanısı ve asemptomatik hastalık görülme sıklığı artmıştır (37). Büyük çoğunluğu (%75-85) tek paratiroid adenomuna bağlı olmakla beraber geriye kalan kısmında hastalıktan birden fazla adenom sorumludur (5). Hiperparatiroidi cerrahisinde amaç, patolojik paratiroid bezinin veya bezlerinin çıkarılmasıdır. Bilateral boyun eksplorasyonu, PHPT'nin cerrahi tedavisinde uzun yıllardan beri altın standart olarak kabul edilmektedir (14). Preoperatif görüntülemeler yardımı ile adenomun yerinin tesbiti ile minimal invaziv prosedürlerin başarısı artmıştır. Ancak normokalseminin sağlanamadığı % 10–20 hastada birden çok paratiroid bezi hastalığı göz önünde bulundurulmalıdır (36).

1.f.1 Etiyopatogenez

Primer hiperparatiroidi günümüzde diabetes ve tiroid hastalıklarından sonra 3. en sık görülen endokrin hastalıktır (3). İnsidansı 1/1000'dir (38). Her yaşta görülmekle birlikte 50 yaş üzeri hastalarda daha fazla görülmektedir. Genele bakıldığında kadınlarda daha çok (%74) görülmektedir ancak 45 yaş altı kadın erkek hasta sayısı birbirine yakındır (39).

PHPT'ye %80 bir adenom veya %2-4 daha fazla sayıda adenom, %15 hiperplazi ve %0,5-1 karsinom neden olmaktadır. %16 olguda adenomlar ektopik yerleşimli görülmektedir (genellikle timus, trakeo-özofageal oluk, mediasten ve tiroid) (39,40).

Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar çocukluk çağında boynun radyasyona maruz kalmasını etiyolojik neden olarak göstermektedir. Paratiroid adenomları ile ilgili genetik çalışmalarda cyclin D1 (PRAD-1) onkogeni belirlenmiştir. Kromozom 11q13' de bulunan bu onkogenin sporadik paratiroid adenomlarının bazılarının etiyolojisinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (41).

PHPT olgularının çoğu sporadik (%85) olmakla beraber multipl endokrin neoplazi (MEN-1 ve MEN-2A), familyal hiperkalsiürik hiperkalsemi, izole familyal hiperparatiroidizm, familyal hiperparatiroidizm-çene tümör sendromu, neonatal şiddetli hiperparatiroidizm gibi bir dizi kalıtsal

bozuklukla birlikte de görülebilirler (35). Bu sendromların tümü otozomal dominant geçişlidir. MEN-1'de PHPT daha genç yaşta ortaya çıkar ve geçiş %100'e yakındır. MEN-2A içinde PHPT daha nadir olarak (%20-30) görülmektedir (39,42).

Psikiyatride kullanılan Lityum, kalsiyum duyarlı reseptörlerin kalsiyuma olan duyarlılığını ve ayrıca idrardan kalsiyum atılımını da azaltarak paratiroid hiperplazisine neden olmaktadır. Tiazid grubu diüretikler idrar kalsiyum atılımını azaltarak PTH'dan bağımsız hiperkalsemiye neden olabilir. Altta yatan PHPT'i ortaya çıkarabilir (35).

1.f.2 Klinik

Hastalık semptomatik hiperkalsemi, insidental olarak saptanan asemptomatik hiperkalsemi veya normokalsemik hiperparatiroidi şeklinde görülebilir. Günümüzde PHPT hastalarının büyük çoğunluğu eskiden olduğu şekilde şiddetli kemik hastalığı veya böbrek taşlarının klasik semptomları yerine rutin biyokimyasal testlerde saptanan kalsiyum değerinin yüksek olması nedeniyle ile başvurur. PHPT'nin klinik belirtileri hiperkalsemi ile ilişkilidir. Hastalığın klinik bulguları farklı sistemlerde kendini gösterir. Bunlar; iskelet sistemi, böbrek, gastrointestinal sistem ve kardiovasküler sistem bulguları, nöromusküler bulgular, psikiyatrik bulgulardır (14,35).

Kemik hastalıkları: PHPT hastalarının %15'inde osteopeni, osteoporoz, osteitis fibrosa sistica gibi iskelet sistemi etkileri görülür. Yaygın demineralizasyon, kemik ağrıları ve tipik rayolojik bulgular (distal ve orta falankstaki subperiostal kemik rezorbsiyonu, subkondral rezorbsiyon nedeniyle distal klavikulada sivrileşme, kafatası kemiklerinde tuz-biber görünümü, kemik kistleri ve uzun kemiklerde Brown tümörü) ile karakterize 'Osteitis fibroza sistica' adıyla bilinen şiddetli kemik hastalığı % 5' ten az olguda görülmektedir. Artmış kemik metabolizmasına bağlı kanda alkalin fosfataz yüksekliği görülür. Azalmış kemik mineral dansitesi ve artmış kırık riski daha yaygın olarak görülmektedir (43-45).

Böbrek Hastalıkları: 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. PHPT hastalarının yaklaşık %80' inde belirli derecelerde böbrek disfonksiyonu ve üriner sistem ile ilişkili şikayetleri görülmektedir. Böbrek taşları %80' lere kadar rapor edilmiş çalışmalar mevcutken günümüzde %20' den daha az görülmektedir. Taşlar tipik olarak kalsiyum oksalat veya kalsiyum fosfat karışımıdır. Nefrolitiazisle başvuran hastaların sadece % 3' ü, nefrokalsinozisli hastaların ise % 5' i PHPT ile ilişkilidir. Kronik hiperkalsemi aynı zamanda böbreğin konsantrasyon mekanizmasını bozarak poliüri, polidipsi ve noktüriye sebebiyet verir. Hipertansiyon insidansı değişkenlik göstermekle beraber daha çok yaşlı hastalarda olan %50' den fazla PHPT hastasında bulunduğu rapor edilmiştir (25).

Gastrointestinal hastalıklar: Genel popülasyonla benzer şekilde PHPT hastalarının da % 10' unda peptik ülser görülmektedir. MEN-1 hastalığında % 40 gastrinoma eşlik etmesi nedeni ile MEN-1 komponenti olan PHPT hastalarında peptik ülser insidansı daha fazladır. Bu hastalarda PHPT' nin neden olduğu hiperkalsemi nedeni ile daha ciddi klinik tablo oluşturmaktadır (40). Hiperkalseminin akut pankreatit gelişimine neden olmasına rağmen birçok seride hiperkalsemiye bağlı pankreatit insidansı artışı gösterilmemiştir. Mayo klinikte 1950-1975 yılları arasında yapılan çalışmada PHPT ye bağlı pankreatit insidansı %1,5 olarak rapor edilmiştir (46).

Kardiovasküler Hastalıklar: Hipertansiyon, EKG değişiklikleri (QT kısalığı), sol ventrikül hipertrofisi, diastolik disfonksiyon veya artmış ortalama karotis intima-media kalınlığı gibi bozukluklar PHPT hastalarında karşılaşılabılır. Semptomatik PHPT hastalarında kardiovasküler ölüm riski artmıştır (40, 47).

Nöropsikiyatrik Hastalıklar: Şiddetli hiperkalsemiye bağlı kognitif disfonksiyon, depresyon, letarji, psikozis ve koma görülebilir (44).

Nöromusküler Hastalıklar: Özellikle proksimal kas gruplarında görülen güçsüzlük kas zayıflığı ile karakterize semptomlardır (44,45).

Paratiroid Kriz: PHPT ile ilişkili, nadir görülen ciddi hiperkalsemiye sekonder (3,8 mm/L üzeri) gelişen özellikle sinir sistemi disfonksiyonu bulgularının (psikoz koma) ön planda olduğu ciddi karın ağrısı, bulantı, peptik ülser ve pankreatitin de görülebildiği bir durumdur (44).

Asemptomatik PHPT: Asemptomatik hiperparatiroidizm yüksek PTH ve hiperkalsemiye özgü klinik semptom ve bulguların olmadığı durumdur (48). Rochester, Minnesota' da PHPT' nin yıllık insidansı, 1965-1974 yılları arasında 0,15/1000 kişi iken, 1975 yılında 1,12/1000 kişi olarak artış göstermiştir (49). Bu durum biyokimyasal testlerin rutin uygulanmasına bağlanmıştır. Biyokimyasal testlerin rutin uygulanması sonucunda asemptomatik hastaların tespit edilme sıklığında ciddi artışlar izlenmektedir. Bu hastalarda serum kalsiyum konsantrasyonu genellikle en fazla 1 mg / dl artış gösterir. Ya hiç semptom yoktur yada yorgunluk, güçsüzlük, orta düzeyde depresyon ve orta düzeyde kognitif veya nöromusküler disfonksiyonlar gibi non-spesifik semptomlarla karşılaşılabılır. Asemptomatik ile semptomatik primer hiperparatiroidizm arasındaki ayırım her zaman mümkün olamamaktadır (11). Asemptomatik hastalarda tedavi protokolü tartışmalıdır. Takip veya cerrahi tedavi kararı için yıllar içerisinde endikasyonlar değişmiştir.

1.f.3. Tanı

Öykü ve Fizik Muayene: Hiperkalsemi ile başvuran hastada ayrıntılı anamnez alınmalı semptomatolojide anlatıldığı gibi hastaya sistematik sorgulama yapılmalıdır. Herediter formların sorgulaması için aile hikayesi sorulmalı ve aile anamnezi olan özellikle 50 yaş altı hastalarda MEN sendromu için genetik testler yapılmalıdır. Hastalara anamnez sırasında sorulması gereken en önemli sorulardan biri kullandığı ilaçlardır. Özellikle en çok karşılaşılan PTH'dan bağımsız hiperkalsemiye sebep olan tiyazid grubu diüretikler ve kronik kullanımda PHPT ye sebep olan lityum sorgulanmalıdır (14).

Laboratuvar testleri:

PHPT'deki biyokimyasal değişiklikler tablo-1' de özetlenmiştir.

Kalsiyum: Parathormon yüksekliği ile birlikte hiperkalsemi saptanması PHPT için biyokimyasal olarak altın standart kabul edilmektedir (14). Serum kalsiyum değeri genellikle üst sınırın 1 mg/dl üzerine çıkmamıştır yada normalin üst sınırındadır (43).

PHPT'de serum total kalsiyum değeri yükselir. Hipoalbuminemide serum kalsiyumunun önemli bir bölümü albümin tarafından taşındığından yanlış sonuçlarla karşılaşılabılır. Bunu önlemek için düzeltilmiş kalsiyum değeri hesaplanır. [Düzeltilmiş kalsiyum = Ölçülen kalsiyum + (40-Ölçülen albumin) x 0.02] (39).

Serum iyonize kalsiyum; serbest kalsiyum konsantrasyonunu gösterir. Yalancı hiperkalsemileri dışlanmasına yardımcı olur.

İdrar Kalsiyumu: İdrar kalsiyumu en iyi 24 saatlik idrarda yada spot idrarda bakılır ve kalsiyum kreatinin oranı ölçülebilir. Düşük idrar kalsiyumunun kreatinin klirensine oranı PHPT ile Familial hipokalsiürik hiperkalsemiyi, birbirinden ayrılmasına yardımcıdır. Oranın 0,01'den küçük olması Familial hipokalsiürik hiperkalsemi lehinedir.

Üriner kalsiyum atılımı tipik olarak normalin üst sınırında seyreder. % 40 hastada aşikar hiperkalsiüri vardır (43).

Parathormon: PHPT'de hiperkalsemi ile birlikte yüksek PTH değerleri tipiktir. Ancak serum PTH değerleri normal yada hiperkalsemi nedeniyle baskılanmış olduğu için normalin üst sınırında olabilir (14). PTH tayini için en yeni ve en hassas yöntemler IRMA (immunoradiometric assay) veya ICMA (Two-site immunochemiluminescent assay)' dir. IRMA ile intakt PTH'nın biyolojik aktif, tam uzun formu (1-84) ölçümü güvenilir yöntem olarak bulunmaktadır [normal değer 10-65 pg/ml (ng/L)] (33).

Yalnızca parathormon düzeyi yüksekliği tanı için yeterli değildir ancak hiperkalsemi ile birlikte olması tanısal önem taşır. Hiperkalsemi ile beraber hiperparatiroidi olmaması durumunda malignite düşünölmelidir. Parathormon düzeyi ile hiperkalsemi derecesi ve patolojik paratiroid kitlesi arasında bir ilişki bulunur (27,49).

Fosfat: Serum fosfat değerleri düşük yada alt sınırdaki düşük idrar fosfat atılımı yüksektir (PTH'nın fosfatürük etkisi).

25-hidroksivitamin D3: PHPT hastalarında 25 hidroksivitamin D3 değerleri normaldir. Eğer 25 hidroksivitamin D3 değeri düşükse bir yetersizlik söz konusudur ve bu hastalarda hipokalsiüri görülebilir ve sekonder hiperparatiroidizme bağlı eksiklikten bahsedilir. PHPT hastasında d vitamini replasmanı idrar kalsiyum atılımını artırır eğer düşük kalmaya devam ederse familial hiperkalsiürik hiperkalsemi akla gelmelidir.

1,25-dihidroksivitamin D3: Üst sınıra yakın yada yükselmiş olarak bulunabilir.

Tablo-1: Primer hiperparatiroidizmde biyokimyasal değişiklikler

Biyokimyasal Değerler	Değişiklikler
Kalsiyum	Yüksek (normokalsemik hiperparatiroidiler hariç)
i-PTH	Yüksek veya uygunsuz yüksek
Klor	Yüksek veya üst sınırdaki yüksek
Fosfor	Düşük veya alt sınırdaki düşük
Klor fosfor oranı	Yüksek
Magnezyum	Değişmemiş veya yüksek(osteitis fibroza sistikalı hastalarda)
Ürik asit	Normal veya yüksek
Alkale Fosfataz	Normal veya yüksek (yüksek kemik metabolizması durumunda)
Asit Baz dengesi	Orta derecede hiperkloremik metabolik asidoz
Kalsiyum kreatinin oranı	>0.02 (<0.01 familial hiperkalsiürik hiperkalsemide)
24 saatlik idrarda Ca ⁺⁺	Normal veya azalmış

Görüntüleme Yöntemleri:

Primer hiperparatiroidi hastalarında görüntüleme yöntemleri her zaman tartışma konusu olmuştur. Görüntüleme yapılmadan bilateral boyun eksplorasyonu ile bir PHPT hastasının kür şansı % 95-%98 arasındadır (50). Pozitif görüntüleme çalışmaları PHPT tanısının doğrulanmasında yararlı olmadığı gibi negatif görüntüleme çalışmaları da PHPT tanısını ortadan

kaldırmaz. Farklı oranlarda yanlış pozitiflik veya negatiflik, bu yöntemlerin en önemli dezavantajıdır (51). Bu nedenle preoperatif paratiroid görüntüleme çalışması yapılacak tüm hastalarda biyokimyasal PHPT tanısı kanıtlanmış olmalıdır.

Minimal invaziv cerrahi başarısı için ve boyun kitlelerinin yada ektopik odakların tesbitinde görüntüleme yöntemlerinin önemi büyüktür (50,52,53). Görüntüleme yöntemleri daha çok reoperasyon gerektiren persistan ve rekürren hiperparatiroidi nedeni ile tekrar ameliyat gereken hastalar ile daha önce boyun cerrahisi geçiren (boyun diseksiyonu yada tiroidektomi), boyun anatomisi zorlu olan (obez kısa boyunlu hastalar) ve ameliyatı yüksek riskli olan hastalarda preoperatif görüntüleme yöntemleri ayrıca önem kazanmaktadır (50). Preoperatif lokalizasyon yöntemleri hem ameliyat süresinde kısılma sağlamaktadır ve morbiditeyi azaltmaktadır. Buna karşın maliyeti artırmaktadırlar. Tablo-2'de PHPT tanısındaki görüntüleme yöntemlerinin sensitivitesi gösterilmiştir (54).

Tablo-2: Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin sensitiviteeleri

Radyolojik Teknik	Sensitivite
SestaMIBI	%68-95
Ultrason	%72-89
Bilgisayarlı Tomografi	%76-83
PET	%86
MR	%70-100
SestaMIBI ve Ultrason	%95
Bilgisayarlı Tomografi ve SestaMIBI	%100
PET ve Bilgisayarlı Tomografi	%92

Ultrasonografi: Ağrısız, noninvaziv ve ucuz olması; radyasyon verilmemesi; ve ameliyat sırasında tekrarlanabilir olması gibi özellikleri nedeniyle PHPT tanısında ultrasonografi tercih edilen yöntemlerden biridir. Ultrasonografi eş zamanlı tiroid patolojisini tanımlayabilir ve intratiroidal paratiroid adenomlarını saptamada kullanılabilir. Ultrasonografinin soliter adenomlar üzerindeki sensitivitesi % 72 ile % 89 arasında değişmektedir.

Paratiroid adenomları homojen hipoekoik karakterdedir ve genellikle 10 mm'nin altında zor görünürler. Doppler ultrasonografi ile nadiren periferik kenar kanlanma seçilebilir. Normal paratiroidler küçüktür (yaklaşık 5 mm) ve çok nadiren ultrasonografi ile değerlendirilebilirler. Hiperplazik paratiroid dokuları genellikle belirli bir boyutun üzerine çıkmadan ultrasonografi ile tanı alamazlar. Retrotrakeal ve mediastinal ektopik paratiroid dokuların gösterilmesinde sensitivitesi düşüktür (52).

Servikal lenf nodlarını da paratiroidlerden ayırmak zordur. Lenf nodlarının tipik özelliği yağlı bir hilus ve küçük hiler damarsallaşma mevcuttur. Tiroid nodülleri özellikle posterior yerleşimli olanların paratiroid dokularından ayırmak zordur ve tiroid nodüllerinde tipik kanlanma paterni yoktur. Aynı şekilde intratiroidal paratiroidlerinde de tiroid nodülerinden ayrılması zordur (52). İnce iğne aspirasyon biopsisi ile paratiroid dokusunu diğer boyun kitlelerinden ayırmak için kullanılır (55). Tablo-3'de ultrasonografinin PHPT tanısındaki avantaj ve dezavantajları özetlenmiştir.

Tablo-3: Ultrasonografinin PHPT tanısındaki avantaj ve dezavantajları

Avantajları	Dezavantajları
Anatomik hakimiyeti sağlar	Normal bezleri görüntülemekte güçlük
Eşzamanlı tiroid patolojilerini ayırt etmede yardımcı olur	Tiroid nodülünden ve lenf nodlarından ayırmada zorluk
İntraoperatif kullanılabilir	Multigland hastalıkta tanısında zorluk

SestaMIBI Sintigrafisi: SestaMIBI sintigrafisi günümüzde paratiroid adenomların görüntülenmesinde kullanılan en sensitif noninvaziv paratiroid lokalizasyon yöntemidir. Paratiroid bezlerin sintigrafik görüntülenmesinde kullanılan ilk radyofarmasötik 1965 yılında selenyum-75 selenometiyonin'dir. Duyarlılığının düşük olması ve görüntü kalitesinin kötü olması nedeni ile kısa zamanda kullanımdan kalkmıştır (56). Cobalt 57-vitamin B12, Cesium-131 de

sintigrafik görüntülemeler için kullanılmış ancak benzer sebepler nedeni ile kısa süre sonra bırakılmıştır. Paratiroid sintigrafisinde yaygın olarak kullanılan ilk teknik Tl-201 / Tc-99m perteknetat çıkarma sintigrafisidir (57).

SestaMIBI sintigrafisinin doğruluk oranı % 80 pozitif prediktif değeri % 89 olarak not edilmiştir (50). Soliter adenomlar üzerindeki sensitivitesi % 68-95 arasında rapor edilmiştir (52). Double adenomlarda başarısı % 30 lara kadar düşmektedir. Tiroid nodülleri lenf nodülleri ve kahverengi yağ dokusu varlığında yanlış pozitif sonuçlar verebilmektedir (58). SestaMIBI sintigrafisinin en önemli avantajı, diğer görüntüleme yöntemlerinden farklı olarak, sadece anatomik değil, aynı zamanda bezin fizyolojik fonksiyonlarını da göstermesidir. SestaMIBI'nin en önemli avantajları minimal invaziv bir girişim olması ve mediastende lokalize ektopik adenomların tespitinde sensitivitesinin yüksek olmasıdır (59).

SestaMIBI sintigrafisinin preoperatif lokalizasyonda kullanılması PHPT hastalarının tedavi ile kür şansını arttırdığı, ameliyat süresini kısaltmakta ve minimal invaziv paratiroidektomiye olanak sağlamaktadır. SestaMIBI sintigrafi sonucu negatif olan hastalar ile bariz sintigrafik sonuç veren hastalar arasında cerrahi sonrası kür açısından fark vardır (60). Serum kalsiyum, PTH değerleri, oksifilik konsantrasyon ve D vitamini eksikliği arasında sestaMIBI sintigrafisinin pozitif olması arasında anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır. Kalsiyum kanal blokeri kullanan hastalarda sestaMIBI sintigrafi sonucu daha çok negatif sonuçlanacağı düşünülmektedir (58). Tablo-4' de PHPT tanısındaki sestamibi sintigrafisinin avantaj ve dezavantajları özetlenmiştir.

Ultrasonografi ve SestaMIBI sintigrafisi doğruluk oranı tekil kullanımlarda düşük olmasına rağmen kullanıldıklarında soliter adenomda %95 ile %98 arasında doğruluk oranları bildirilmiştir (53).

Tablo-4: SestaMIBI sintigrafisinin PHPT tanısındaki avantaj ve dezavantajları

Avantajları	Dezavantajları
Tek adenomlarda en yüksek sensitivite	Tiroid nodülleri, lenf nodları, kahverengi yağ dokusu yanlış negatif sonuçlara neden olmaktadır
Pozitif sonuçları yüksek kür şansını mümkün kılar	
Tek adenomlarda minimal invaziv cerrahiye olanak sağlar	Kalsiyum kanal blokleri kullanan, yüksek p-glikoprotein (ilaç rezistans geni) içeren hastalarda yanlış negatif sonuçlar oluşabilir

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Boyun ve özellikle mediastinal tomografik değerlendirmelerin paratiroid patolojilerinde sensitivitesi (%76-83) diğer yöntemlerden daha düşük olduğundan olduğundan rekürren yada persistant hiperparatiroidilerde kullanılmaktadır. Yüksek doğruluk oranına rağmen i.v. kontrast madde kullanımı ve radyasyona maruziyet nedeni ile nadir kullanılmaktadır. Ultrason ile saptanamamış paratiroid bezlerini saptayabilmektedir (61). BT ile sintigrafinin kombinasyonu ile %100' e yakın sonuç elde edebilmektedir (61).

SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT/CT): Gelişen teknoloji ile yeni kullanılmaya başlanan SPECT/CT, daha iyi sintigrafik görüntü sağlayabilmektedir ve adenomlara olan sensitivitesi %88'dir (62). Ektopik paratiroid odakları bulmak için oldukça yardımcı ve daha önce geçirilmiş boyun cerrahisine bağlı anatomik değişiklikleri olan hastalarda sestaMIBI sintigrafisi yerine daha güvenli olarak kullanılabilir (63).

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET): PET'in yeni bir formu olan FDG-PET [(18 F) 2 florodeoksiglukoz] paratiroid görüntülemelerinde oldukça iyi sonuçlar vermektedir. İşaretli metionin ile hiperfonksiyone paratiroid dokularının arasındaki sensitiviteye bağlı olarak çalışmaktadır. Diğer görüntüleme yöntemleri ile negatif sonuç alınan veya reoperasyon gereken

hastalarda kullanılması önerilmektedir. Sensitivitesi % 86 civarındadır ancak BT ile kombine edildiğinde % 92' lere kadar ulaşabilmektedir (58).

Manyetik Rezonans (MR): MR, PHPT hastalarında BT gibi kullanılabilen bir çeşit görüntüleme yöntemidir. Sık kullanılmamaktadır ve pahalı bir yöntemdir. Sensitivitesi % 71 ile % 100 arasında değişmektedir. SestaMIBI sintigrafisi ile kombine edilip kullanılabilir. Ancak bu şekilde bir kullanma protokolü geliştirilmemiştir (58).

Selektif Venöz Kateterizasyon İle PTH Ölçümü ve Anjiyografi:

Daha önceden boyun ameliyatı geçiren diğer yapılan görüntüleme tetkikleri ile pozitif sonuç alınamayan nüks primer hiperparatiroidi vakalarında kullanılan bir yöntemdir. Kateterizasyon bölgesindeki venöz parathormon değerinin periferik PTH değerinden 2 katından daha fazla olması tanıda anlamlıdır.

İntraoperatif Ultrasonografi: Özellikle nüks ve persistan hiperparatiroidi vakalarında cerrahi esnasında preoperatif görüntüleme yöntemlerine ek olarak kullanılabilir. Ameliyat esnasında adenomun yerinin daha kolay bulunmasını sağlar ve ameliyat süresini kısaltabilir. Mediasten içi yerleşimlerde yarar sağlamaz ancak intratiroidal yerleşimlerde katkısı bulunabilir (64).

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB): Paratiroid lezyonlarının BT veya USG eşliğinde yapılan İİAB ile sitolojik inceleme yada PTH tayini yapılabilir. Paratiroidi lenf nodundan ve tiroid nodülünden ayırmada kullanılabilir (65.-66).

İntraoperatif Gama Prob Uygulaması: Bu yöntem, preoperatif sintigrafisi pozitif olan hastalarda ameliyattan hemen önce sestaMIBI verilerek intraoperatif gamma probe yardımıyla adenomların bulunması esasına dayanır. Reoperatif girişimlerde gamma probe kullanımının eksplorasyon süresi ve genişliğini azaltmaktadır. Gamma probe kullanımı için en uygun durum, preoperatif yöntemlerle lokalize edilen tek adenomu minimal bir cerrahi girişimle çıkarmak için intraoperatif PTH uygulaması ile birlikte uygulanmasıdır (67).

İntraoperatif PTH ölçümü (iOPTH): Operasyon esnasında patolojik paratiroid bezi çıkarıldıktan 10 dakika sonra ölçülen PTH değerinin preoperatif PTH değerine göre % 50 oranında azalması başka anormal bez olmadığını belirtir. Preoperatif lokalizasyon çalışmalarında tek adenom lokalize edilen hastalarda iOPTH tayini tek taraflı veya minimal invaziv cerrahi girişimlere yardımcı olur. Tek paratiroid adenomu olan hastalarda sensitivitesi yüksek olmakla birlikte, multiglandüler tutulumu olan hastalarda sensitivitesi düşüktür (68).

1.f.6 Tedavi

PHPT için standart cerrahi tedavi; bilateral servikal eksplorasyon ile tüm paratiroid bezlerinin görülmesi ve hastalıklı bez yada bezlerin çıkarılmasıdır. Son yıllarda PHPT cerrahisinde bilateral boyun eksplorasyonundan odaklanmış paratiroidektomiye doğru anlamlı bir değişim gözlenmektedir (69). Başlangıçta sestaMIBI sintigrafisi olmak üzere görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılması, intraoperatif PTH kullanımı, ameliyatların lokal yada rejyonel anestezi altında yapılabilmesi, intraoperatif gama prob kullanımı ve hastalardan minimal invaziv girişim yönünde artan talepler hem ameliyat ve hastanede kalış süresini kısaltmak hem de postoperatif komplikasyonları azaltmak amacı ile tek taraflı boyun eksplorasyonu yada minimal invaziv cerrahi olarak isimlendirilen direkt olarak paratiroid adenomuna yönelik bir cerrahi tedaviyi önerenlerin sayısı artmıştır.

Preoperatif görüntülemeler yardımı ile adenomun yerinin tesbiti minimal invaziv prosedürlerin başarısını artırmıştır. Ancak normokalseminin sağlanamadığı %10–20 hastada birden çok paratiroid gland hastalığından bahsedilir. Hastaların ~ %85-90' ında PHPT nedeninin tek bir adenom olması sebebi ile rutin bilateral servikal eksplorasyon ancak küçük bir hasta grubunda gerekli olmaktadır. Aynı şekilde tek taraflı boyun eksplorasyonu yapıp patolojik gland saptanamaması veya intraoperatif biyokimyasal parametrelerde anlamlı değişim saptanamaması durumunda bilateral boyun eksplorasyonuna dönlür. Bilateral boyun eksplorasyonunun %95 oranında başarı mevcuttur (14).

Preoperatif görüntülemelerdeki gelişmeler sayesinde hastalığın en çok görülen formu olan tek soliter adenomun saptanması neticesinde ameliyat tekniklerinde değişiklikler olmuştur. Lokal anestezi altında ameliyat esnasında paratiroidektomi öncesi ve sonrası hızlı parathormon ölçümü ve minimal invaziv paratiroidektomi çoğu cerrahın tercihi olmakla beraber halen tekniğin tartışmalarına devam edilmektedir. Minimal invaziv paratiroidektominin başarısı tamamen preoperatif görüntüleme yöntemlerinin adenomu bulma başarısına bağlıdır. Paratiroidektomi sonrası hızlı çalışılan PTH düzeyi normal sınırdan veya eksizyon öncesi değerinden % 50' den daha fazla azalma olması durumunda ameliyat sonlandırılır. Ancak PTH değeri %50' den daha az azalırsa yada azalma olmazsa o zaman boyun eksplorasyonu yapılması gerekmektedir (43).

Minimal invaziv paratiroidektomi, klasik boyun eksplorasyonu ile dört bezin de görülmesi gibi % 90'ın üzerinde başarı oranlarına sahiptir. Minimal invaziv tekniğin ameliyat süresinin kısa olması ve hastaların genel anestezi almaması nedeni ile iyileşme süreci daha çabuk olmaktadır (43). Birçok merkezde hastalar ameliyat günü taburcu olmaktadır. Paratiroid hiperplazisi saptanması durumunda 3,5-paratiroidektomi yada total paratiroidektomi ve paratiroid ototransplantasyonu önerilmektedir. Bu teknik daha çok dört paratiroid bezinin de hiperplaziye uğradığı ailevi hiperparatiroidilerde uygulanmaktadır (43).

Odaklanmış paratiroidektomi, tek taraflı boyun eksplorasyonu, endoskopik paratiroidektomi ve Da Vinci yardımcı paratiroidektomi yöntemleri minimal invaziv paratiroidektomi yöntemleri arasında sayılabilir.

1.g.Obezite

Obezite birçok gelişmiş ülkede ciddi bir sağlık problemi haline gelmiştir. Dünya sağlık örgütünün verilerinde 2008'de obezite ve fazla kilonun global sıklığı 1.5 milyar ve 500 milyon erişkin olarak belirlenmiştir. Mortalite ve bazı kanser tipleri, kardiyovasküler hastalık, tip-2 Diabetes Mellitus sıklığında artış ile ilişkilidir (7,70).

Ulusal sağlık enstitüsü (NIH)' nün obeziteyi; vücut kitle indexi 30 kg/m² ve üzeri obez, 25-30 kg/m² arası fazla kilolu olarak tanımlanmıştır. 35 kg/m² üzeri olan kişiler ise morbid obez olarak kabul edilir (70).



GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna 11 Kasım 2015' te yapılan başvuru neticesinde 24 Kasım 2015' te yayımlanan 2015-20/27 karar no' lu onayı ile başlandı. Kliniğimizde 2004-2015 yıllarında primer hiperparatiroidi nedeni ile ameliyat edilen hastaların klinik, laboratuvar, görüntüleme sonuçları, ameliyat bulgularına ait kayıtları incelendi.

Çalışmamız Primer Hiperparatiroidi nedeni ile ameliyat edilen 446 hastanın verilerini içermektedir. Sekonder ve tersiyer hiperparatiroidi tanısı alan hastalar, kreatinin değeri 1,4 mg/dl nin üzerinde olan hastalar, MEN sendromu hastalar, persistant hiperparatiroidi nedeni ile ameliyat edilen hastalar ve VKİ verisi bilinmeyen olgular çalışma dışı bırakıldı. PHPT nedeni ile ameliyat edilen 446 hasta vücut kitle indekslerine göre 3 grup altında toplandı. $VKİ = \frac{Kilo(kg)}{[boy(m) \times boy(m)]}$ olarak hesaplandı. $VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ 'den düşük olan hastalar Grup 1, $25 \leq VKİ < 30 \text{ kg/m}^2$ arasında olan hastalar Grup 2, $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olan hastalar Grup 3 olarak adlandırıldı. Olguların preoperatif, peroperatif ve postoperatif bulguları oluşturulan gruplar içerisinde anlamlılık açısından değerlendirildi.

Preoperatif belirteçler arasında laboratuvar değerleri (kalsiyum, PTH, fosfor, ALP, 24 saatlik idrarda kalsiyum, D-vitamini), görüntüleme yöntemleri (Ultrasonografi, SestaMIBI sintigrafisi), kemik mineral yoğunlukları (lomber Z ve T , femur Z ve T değerleri) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık esasına göre karşılaştırıldı. Laboratuvar değerleri median ve mean \pm standart hataları hesaplanmıştır. Preoperatif PTH düzeyleri ile postoperatif 1. Gün sabah bakılan PTH düzeyleri karşılaştırılmış, VKİ'nin PTH yüzde değişimine etkisi araştırılmıştır. Preoperatif kan kalsiyum düzeyi ile postoperatif gece ve postoperatif 1. Gün sabah kan kalsiyum düzeyleri karşılaştırılmış ve aynı şekilde VKİ'nin kan kalsiyum yüzde değişimine etkisi değerlendirilmiştir. Görüntüleme yöntemlerinden USG ve MIBI sintigrafisinin sonuçları ameliyat bulguları ile karşılaştırılmış ve VKİ' nin elde edilmiş bulgular üzerindeki etkisi

değerlendirilmiş. ultrasonografi ve MIBI-sintigrafisindeki lokalizasyon bulguları ameliyat bulguları ile karşılaştırılmış ve peroperatif aynı bulguları vermesi durumunda 'başarılı' olarak tanımlanmıştır. Ameliyat bulguları ile aynı sonuçların görüntüleme yöntemlerinde olmaması durumunda görüntüleme yönteminin sonucu 'başarısız' olarak tanımlanmıştır. Görüntüleme yönteminde bir adenom saptandığı halde, ameliyat sırasında birden fazla adenom saptanması durumunda görüntüleme yönteminin 'kısmen başarılı' olduğu kabul edilmiştir. Bu başarı tanımlarına VKİ' nin etkileri değerlendirilmiştir. Kemik mineral yoğunluk değerleri ameliyat öncesi ölçülen kemik dansitometrisi (DEXA) sonuçları kullanılarak lomber-T, lomber-Z, femur-T, femur-Z değerleri median ve mean \pm standart hataları hesaplanmış ve gruplar arasında fark olup olmadığı değerlendirilmiştir. Kemik mineral yoğunluğu değerlendirilirken T skoru -1.0' in üstü normal, -1.0 - 2,5 arası osteopeni -2,5 altı osteoporoz olarak değerlendirilmiştir.

VKİ' ye göre sınıflandırılan çalışma gruplarında adenom boyutu, adenom sayısı, eş zamanlı tiroidektomi oranları, intraoperatif PTH değişiklikleri, ameliyat süreleri gibi ameliyat bulguları karşılaştırılmıştır.

Postoperatif komplikasyonların VKİ' ye bağlı olup olmadığı, ameliyat sonrası PTH ve kalsiyum değerlerinin yüksek kaldığı hastalar gruplar arasında değerlendirilmiştir. VKİ' nin aynı zamanda ameliyat öncesi ve sonrası PTH ve kalsiyum değerlerindeki (kalsiyum hem postoperatif akşam bakılan hem de postoperatif 1. gün sabah bakılan) yüzde değişime etkisi incelenmiştir.

Hastaların laboratuvar değerleri değerlendirilirken normal sınırlar; PTH 15-68pg/ml, Total Kalsiyum 8.4-10.2 mg/dl, Fosfor2,4-4,4 mg/dl, Alkalem Fosfataz 40-150 μ /L, idrar kalsiyumu >400 mg/gün, Vitamin D 15-100 g/ml olarak kabul edilmiştir. Retrospektif olan bu çalışmada bazı hastalarda incelenen tüm parametreler mevcut olmadığı için bulgular kısmında tablolar verilirken o parametreye ait hasta sayıları ayrı ayrı verilmiştir.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu

Shapiro Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, Frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin ikiden fazla grup arası değerlendirmelerinde Tek yönlü ANOVA testi, farklılığa neden olan grubun tespitinde ise Tukey HSD ve Tamhane T2 testleri kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test, farklılığa neden olan grubun tespitinde ise Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi, Continuity (Yates) Düzeltmesi ve Fisher's Exact test kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma 2004-2015 tarihlerinde 385' i (%86.3) kadın, 61' i (%13.7) erkek olmak üzere toplam 446 hasta ile yapılmıştır. Hastaların yaşları 19 ile 88 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 52.76 ± 12.34 yıldır. Hastaların vücut kitle indeksleri 14.84 ile 46.48 kg/m^2 arasında değişmekte olup, ortalaması 28.03 ± 5.15 kg/m^2 'dir. Hastaların 130' unun (%29.1) vücut kitle indeksi 25 kg/m^2 'den düşük, 166'sının (%37.2) 25-30 kg/m^2 arasında ve 150'sinin (%33.6) 30 kg/m^2 ve üzerindedir.

Gruplar arasında cinsiyet dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.022$; $p<0.05$). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 3'teki kadınların oranı (%91.3), Grup 1'den (%80) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p:0.011$; $p<0.05$). Diğer gruplar arasında cinsiyet dağılımları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo-5).

Tablo 5: Gruplara göre olgulara ilişkin genel özelliklerin değerlendirilmesi

	Grup 1 (VKİ<25) n=130	Grup 2 (25≤VKİ<30) n=166	Grup 3 (VKİ≥30) n=150	p
Cinsiyet				
Kadın	104 (%80)	144 (%86,7)	137 (%91,3)	¹0,022*
Erkek	26 (%20)	22 (%13,3)	13 (%8,7)	
Yaş (yıl)	49,42±1,35	53,06±0,90	55,33±0,76	²0,001**
VKİ (kg/m²)	22,23±0,19	27,41±0,11	33,73±0,26	²0,001**

¹Ki-Kare Test

²Student t Test

* $p<0.05$

** $p<0.01$

Sonuçlar n (%) ve Ort±SH olarak sunulmuştur. 52.76 ± 12.34 52.76 ± 12.34

Gruplar arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.01$). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 3'ün yaş ortalaması, Grup 1'den anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur

(p:0.001; p<0.01). Diğer gruplar arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplar arasında vücut kitle indeksleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.001; p<0.01). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 3'ün vücut kitle indeksi ortalaması, Grup 1 (p:0.001) ve Grup 2'den (p:0.001) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0.01). Grup 2'nin vücut kitle indeksi ortalaması, Grup 1'den anlamlı şekilde yüksektir (p:0.001; p<0.01) (Tablo-5)

Gruplar arasında ameliyat öncesi ölçülen kan PTH, total kalsiyum, fosfor,ALP, vitamin-D ve 24 saatlik idrarda kalsiyum düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. (p>0.05) (Tablo 6).

Tablo 6: Gruplara göre preoperatif laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi

	Grup 1 (VKİ<25)	Grup 2 (25≤VKİ<30)	Grup 3 (VKİ≥30)	P
Preoperatif PTH (pg/ml)	246 (60,2-4262)	230 (71-3000)	230,7 (72-2094)	
n	130	166	150	¹ 0,418
Preoperatif Ca (mg/dl)	11,28±0,10	11,12±0,07	11,21±0,08	
n	130	166	150	² 0,386
Preoperatif P (mg/ml)	2,54±0,08	2,63±0,07	2,58±0,05	
n	91	117	106	² 0,599
Preoperatif ALP (U/l)	107 (28-1665)	100 (10-416)	110 (18-701)	
n	63	68	71	¹ 0,711
Preoperatif 24 saat idrar Ca (mg/gün)	314,25 (5,74-2033)	332,5 (1-4074)	273,9 (4,36-6000)	
n	68	90	87	¹ 0,292
Preoperatif D vitamini (µg/l)	13,95 (4-338)	14,8 (2,8-68,9)	12,45 (4-47)	
n	90	119	98	¹ 0,404
Preoperatif ALP				
Normal	47 (%74,6)	49 (%72,1)	50 (%70,4)	
Yüksek	16 (%25,4)	19 (%27,9)	21 (%29,6)	³ 0,863
Preoperatif D vitamini eksikliği				
Var	59 (%64,8)	78 (%65,5)	74 (%75,5)	
Yok	32 (%35,2)	41 (%34,5)	24 (%24,5)	³ 0,194
Preoperatif 24 saat idrar Ca				
Normal	32 (%29,2)	38 (%45,2)	49 (%57,6)	
Yüksek	33 (%50,8)	46 (%54,8)	36 (%42,4)	³ 0,260

¹Tek Yönlü ANOVA Test

²Kruskall Wallis Test

³Ki-Kare Test

Sonuçlar Ort±SH, Medyan (Min-Maks) ve n (%) olarak sunulmuştur.

Gruplar arasında ameliyatta adenom saptanmama (negatif eksplorasyon) oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup 1'deki olguların %94.6' sında, Grup 2' deki olguların %96.4' ünde ve Grup 3' teki olguların %98.7' sinde ameliyatta adenom tespit edilmiştir.

Gruplar arasında USG başarı dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup 1' deki olguların %84'ünde, Grup 2' deki olguların %70'inde ve Grup 3' teki olguların %81.2'sinde USG adenomu doğru olarak tesbit etmiştir.

Gruplar arasında MIBI-sintigrafisi başarı dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Grup 1' deki olguların %84.3' ünde, Grup 2'deki olguların %78.2' sinde ve Grup 3' teki olguların %84.3' ünde MIBI-sintigrafisi adenomu doğru olarak tesbit etmiştir.

Gruplar arasında hem ultrasonografi hem de MIBI başarısızlığı birlikte görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında multiple adenom sayısı dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında multiple adenomda USG başarısı görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında multiple adenomda MIBI başarısı görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). (Tablo-7).

Tablo 7: PHPT'li olgularda ultrasonografi ve sintigrafi sonuçlarının VKİ'ne göre değerlendirilmesi

		Grup 1 (VKİ<25)	Grup 2 (25≤VKİ<30)	Grup 3 (VKİ≥30)	P
Negatif eksplorasyon	Yok	123 (%94,6)	160 (%96,4)	148 (%98,7)	0,168
	Var	7 (%5,4)	6 (%3,6)	2 (%1,3)	
USG	Başarısız	10 (%12,3)	15 (%16,7)	12 (%14,1)	0,079
	Başarılı	68 (%84)	63 (%70)	69 (%81,2)	
	Kısmen başarılı	3 (%3,7)	12 (%13,3)	4 (%4,7)	
MIBI-sintigrafisi	Başarısız	12 (%11,1)	15 (%12,5)	14 (%11)	0,548
	Başarılı	91 (%84,3)	94 (%78,3)	107 (%84,3)	
	Kısmen başarılı	5 (%4,6)	11 (%9,2)	6 (%4,7)	
USG ve MIBI başarısızlığı		3 (%4,5)	4 (%5,9)	4 (%5,6)	0,930
	n	67	68	72	
Multiple adenom sayısı	1 adenom	114 (%92,7)	137 (%85,6)	134 (%90,5)	0,137
	1'den fazla adenom	9 (%7,3)	23 (%14,4)	14 (%9,5)	
Double adenomda (1'den fazla adenomda) USG başarısızlığı		5 (%71,4)	12 (%80)	6 (%66,7)	0,756
	n	7	12	9	
Double adenomda (1'den fazla adenomda) MIBI başarısızlığı		5 (%71,4)	10 (%58,8)	8 (%72,7)	0,705
	n	7	17	11	

Ki-Kare Test

Sonuçlar n (%) olarak sunulmuştur.

†Double adenom hastalarında USG ve MIBI'deki "kısmen başarılı" değerlendirilenler, "başarılı" olarak değerlendirildi.

Gruplar arasında kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinde saptanan osteopeni osteoporoz oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında KMY, lomber-T skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında KMY, lomber Z skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.021$; $p<0.05$). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in lomber-Z skorları, Grup 2 ($p:0.033$) ve Grup 3'ten ($p:0.008$) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0.05$; $p<0.01$). Grup 2 ve Grup 3 arasında

KMY, lomber-Z skorları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında KMY, femur-T skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.01$). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in femur-T skorları, Grup 2 ($p:0.007$) ve Grup 3'ten ($p:0.001$) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0.01$). Grup 2 ve Grup 3 arasında KMY, femur-T skorları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında KMY, femur-Z skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p:0.001$; $p<0.01$). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in femur-Z skorları, Grup 2 ($p:0.001$) ve Grup 3'ten ($p:0.001$) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0.01$). Grup 2 ve Grup 3 arasında KMY, femur-Z skorları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$) (Tablo-8).

Tablo 8: PHPT'li olgularda ameliyat öncesi kemik mineral yoğunluğu ölçüm (DEXA) sonuçlarının VKİ'ye göre değerlendirilmesi

	Grup 1 (VKİ<25)	Grup 2 (25≤VKİ<30)	Grup 3 (VKİ≥30)	p
DEXA				
Normal	12 (%11,8)	15 (%11,5)	21 (%17,1)	
Osteopeni	38 (%37,8)	69 (%53,1)	54 (%42,9)	¹ 0,072
Osteoporoz	52 (%51)	46 (%35,4)	48 (%39)	
Lomber-T skoru	-2,2 (-5,4-3,4)	-2 (-5,1-3,7)	-2 (-5,2-2,8)	² 0,219
n	82	117	107	
Lomber-Z skoru	-1,4 (-4,8-3,4)	-1,1 (-4,5-4,2)	-1 (-4,4-4)	² 0,021
N	77	113	106	*
Femur-T skoru	-1,6 (-3,9-2,1)	-1,3 (-3,2-1,9)	-0,9 (-6,3-2)	² 0,001
N	77	106	100	**
Femur-Z skoru	-0,9 (-3,6-2,2)	-0,3 (-3-4,2)	-0,1 (-5,5-3)	² 0,001
N	73	104	99	**

¹Ki-Kare Test

²Kruskall Wallis Test

* $p<0.05$

** $p<0.01$

Sonuçlar n (%) ve Medyan (Min-Maks) olarak sunulmuştur.

Gruplar arasında intraoperatif PTH-preekksiyon düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında intraoperatif PTH-posteksizyon düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında posteksizyon PTH düzeylerinin yüksek kalma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında ameliyat başında (indüksiyon sonrası) ölçülen İOPTH düzeylerine göre adenom çıkarıldıktan 10 dakika sonra ölçülen İOPTH düzeylerinde azalma miktarları açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo-9).

Tablo 9 : Gruplara göre intraoperatif PTH düzeylerinin değerlendirilmesi

	Grup 1 (VKİ<25)	Grup 2 (25≤VKİ<30)	Grup 3 (VKİ≥30)	P
Intraoperatif PTH-Preekksiyon (pg/ml)	238,55 (35,9-2995)	223 (56,69-3000)	244,6 (34,88-1944)	
n	100	100	98	¹ 0,446
Intraoperatif PTH-Posteksizyon (pg/ml)	52,62 (3,6-933)	45,4 (1,6-401)	53 (3-320)	
n	137	142	136	¹ 0,250
Posteksizyon PTH yüksek kalan hasta	18 (%16,4)	23 (%16,4)	21 (%16,7)	² 0,998
Intraoperatif PTH yüzde değişim†	-82,31 (-98,73-15,88)	-80,32 (-99,19-44,31)	-80,89 (-98,48-16,43)	¹ 0,920
n	110	140	126	

¹Kruskall Wallis Test

²Ki-Kare Test

Sonuçlar Medyan (Min-Maks) ve n (%) olarak sunulmuştur.

†Olguların anestezi aldıktan sonra adenom çıkarılmadan önce ve çıkarıldıktan 10.dakika sonraki PTH değerlerindeki yüzde değişimleri

Gruplar arasında ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 1.gün PTH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında ameliyat öncesi, ameliyat sonrası gece ve 1.gün sabah kalsiyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası 1.gündeki PTH düzeylerinde görülen yüzdelerinde düşüş miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Gruplar arasında ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası 1.gündeki kalsiyum düzeylerinde görülen yüzde düşüş miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.008; p<0.01). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'in ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası 1.gündeki kalsiyum düzeylerinde görülen düşüş yüzdeleri, Grup 3'ten anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p:0.005; p<0.01). Diğer gruplar arasında öncesine göre ameliyat sonrası 1.gündeki kalsiyum düzeylerinde görülen yüzde düşüş miktarları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05) (Tablo-10).

Tablo 10 : Gruplara göre laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi

	Grup 1 (VKİ<25)	Grup 2 (25≤VKİ<30)	Grup 3 (VKİ≥30)	p
Preoperatif PTH (pg/ml)	246 (60,2-4262)	230 (71-3000)	230,7 (72-2094)	
n	127	164	147	¹ 0,418
Postoperatif 1.gün PTH (pg/ml)	21,5 (1,40-810)	25,8 (1,6-558)	25,56 (2,09-282,4)	
n	118	155	136	¹ 0,289
Preoperatif Ca ⁺⁺ (mg/dl)	11,28±0,10	11,12±0,07	11,21±0,08	
n	127	163	148	² 0,386
Postoperatif ilk 12 saat Ca ⁺⁺ (mg/dl)	8,63±0,10	8,68±0,07	8,89±0,07	
n	122	160	145	² 0,055
Postoperatif 1.gün sabah Ca ⁺⁺ (mg/dl)	9,14±0,11	9,07±0,07	9,32±0,07	
n	116	148	137	² 0,101
PTH yüzde değişim†	-92,69 (-99,86-42,19)	-89,38 (-99,64-50,66)	-90,99 (-99,8-10,1)	¹ 0,117
Ca ⁺⁺ yüzde değişim‡	-23,50±0,76	-21,52±0,67	-20,41±0,60	² 0,008**

¹Kruskall Wallis Test

²Tek Yönlü ANOVA Test

**p<0.01

Sonuçlar Medyan (Min-Maks) ve Ort±SH olarak sunulmuştur.

†Ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası 1.gündeki PTH yüzde değişimi

‡Ameliyat öncesine göre ameliyat sonrası 1.gündeki kalsiyum yüzde değişimi

Gruplar arasında aynı seansta tiroidektomi yapılan olgu sayısı, ameliyat ve hastanede kalış süreleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo-11).

Tablo 11: Gruplara göre hastalara ilişkin diğer özelliklerin değerlendirilmesi

	Grup 1 (VKİ<25) (n=128)	Grup 2 (25≤VKİ<30) n=163	Grup 3 (VKİ≥30) n=149	P
Ameliyat süreleri (dk)	60 (20-200)	65,5 (20-210)	70 (21-300)	² 0,385
Adenom boyutu (mm)	20 (6-60)	20 (5-50)	20 (7-60)	² 0,215
Tiroidektomi*	23 (%18,1)	35 (%21,7)	31 (%21,7)	¹ 0,702
Hastanede kalış süresi (gün)	1 (1-8)	1 (0-18)	1 (0-6)	² 0,064

¹Ki-Kare Test²Kruskal Wallis Test

Sonuçlar n (%) ve Medyan (Min-Maks) olarak sunulmuştur.

*Paratiroidektomi ile beraber tiroidektomi yapılan hastalar

Gruplar arasında çıkarılan adenom sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05) (Tablo-12).

Tablo 12: VKİ'ye göre çıkarılan adenom sayıları

Çıkarılan adenom sayısı	Grup 1 (VKİ<25)	Grup 2 (25≤VKİ<30)	Grup 3 (VKİ≥30)	p
1	114 (%87,7)	137 (%82,5)	134 (%89,3)	0,200
2	6 (%4,6)	19 (%11,4)	12 (%8)	
3	3 (%2,3)	4 (%2,4)	2 (%1,3)	
Negatif exploration	7 (%5,4)	6 (%3,6)	2 (%1,3)	

Ki-Kare Test

Sonuçlar n (%) olarak sunulmuştur.

Gruplar arasında reoperasyon gerektiren kanama görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

Gruplar arasında semptomatik geçici hipokalsemi görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p:0.014; p<0.05). Farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; Grup 1'de semptomatik geçici hipokalsemi görülme oranı (%10.2), Grup 3'ten (%2) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p:0.009; p<0.01). Diğer gruplar arasında semptomatik geçici hipokalsemi görülme oranları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0.05) (Tablo-13).

Tablo 13: Gruplara göre postoperatif komplikasyon değerlendirmesi

	Grup 1 (VKİ<25) n=130	Grup 2 (25≤VKİ<30) n=166	Grup 3 (VKİ≥30) n=150	p
Reoperasyon gerektiren kanama	1 (%0,8)	0 (%0)	1 (%0,7)	0,546
Semptomatik geçici hipokalsemi	13 (%10,2)	9 (%5,5)	3 (%2)	0,014*

Ki-Kare Test

**p<0.05*

Sonuçlar n (%) olarak sunulmuştur.



TARTIŞMA

Obezitenin dünya çapındaki epidemisiyle obez hastalar ile ilgili yapılan çalışmalar artmıştır. Bir çok çalışmada majör abdominal ve kardiyak cerrahi için obez hastalardaki artmış cerrahi riskler gösterilmiştir (5,42,71-74). Ancak primer hiperparatiroidili hastaların klinik laboratuvar bulguları ve ameliyat sonuçları üzerine obezitenin etkisi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır (3). Ayrıca obez ve morbid obezlerdeki kalsiyum metabolizmasındaki bozukluklar da göz önüne alındığında VKİ' nin PHPT' li olguların preoperatif ve postoperatif değerlendirmesinde önemi ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada obez ve fazla kilolu PHPT hastalarla normal kilolu PHPT hastaların klinik laboratuvar görüntüleme sonuçları ve ameliyat bulgu ve sonuçları karşılaştırılmıştır.

Primer hiperparatiroidi 100 yılı aşkın süredir bilinen, rutin kalsiyum testlerinin bakılması ile kliniği ve tedavisi son dekatlarda değişiklik gösteren sık karşılaşılan bir endokrin hastalıktır (75-76). PHPT'nin sebebi halen tam olarak açığa kavuşturulamamıştır. Fakat bilinen birkaç risk faktörü vardır. Uzun süreli Lityum kullanımı, boyun bölgesine radyasyon yada tiroid patalojisine bağlı alınmış radyoaktif iyot, PRAD1, cyclin D1 genindeki ve HPRT ve MEN 1 genindeki bozukluklar gibi etkenler sorumludur (77-79). Obezite de PHPT ile ilişkilendirilmiştir. Bu ilişki başlangıçta asemptomatik primer PHPT' li postmenapozal kadınlarda artmış vücut ağırlığının gözlemlenmesi ile ortaya konulmuştur (72). Bunu takip eden çeşitli çalışmalarla tüm yaş grup ve cinsiyetlerde bu ilişki gösterilmiştir. 17 çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde PHPT hastaları kontrol gruplarına göre daha yüksek vücut ağırlık ve vücut kitle indeksine sahip oldukları saptanmıştır (3). Bizim çalışmamızda da tüm olguların ortalama VKİ'si $27,55\text{kg/m}^2$ bulunması ve normal kiloda ($< 25\text{kg/m}^2$) olan olguların oranının sadece % 29 olması literatür ile uyumludur. PHPT ile obezite arasındaki ilişki gösterilmesine rağmen altta yatan mekanizma halen bilinmemektedir.

PHPT normal popülasyonda kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmektedir (39,40). Çalışmamızda kadın hastaların oranı %86.3 erkek hastaların oranı %13.7' dir. Literatürle uyumlu şekilde kadın hasta sayısı erkeklere göre fazla saptanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda diğer çalışmalara göre kadınların oranı 2 kat daha yüksek bulunmuştur.

PHPT' li hastaların kontrol gruplarına göre daha kilolu olduğu gösterilmiştir (3). Çalışmamızda PHPT' li 446 hastanın VKİ medyan değeri 27,55 kg/m²'dir ve VKİ<30 kg/m² olan 296 (%66.3) , VKİ≥30 kg/m² olan 150 (%33.6) hasta vardır. Glenn ve ark. (80) 1305 PHPT'li hastada VKİ medyan değerini 28.9 kg/m², VKİ<30 kg/m² olan 731 (56%), VKİ≥30 kg/m² olan 574 (%44) hasta olarak yayınlamışlardır. Bizim hastalarımızın vücut kitle indeksine göre dağılımı %29,1'i normal ve düşük kilolu, %37,2' si fazla kilolu, %33,6'sı obez ve morbid obez sınıfında olduğu görüldü. 819 hasta sayısı ile Susan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya kıyasla ise Susan ve ark. (70), VKİ≥30 kg/m² olan hasta yüzdesini %52.8 bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda hastalarımızın daha çok fazla kilolu ve normal kilolu sınıfında olduğunu obez ve morbid obez sınıfının Susan ve ark. (70) göre yaklaşık % 20 daha az olduğu görülmüştür.

Primer hiperparatiroidi hastalığı daha çok 5-7. dekatları arasında postmenapozal kadın hastalarda görülmektedir (36,47). Çalışmamızda değerlendirdiğimiz hastaların ortalama yaş değeri 52.76±12.34 dür. Yaş ve cinsiyet bakımından verilerimiz global literatürlerle örtüşmektedir. Ancak gruplara baktığımızda VKİ arttıkça ortalama yaş artmaktadır veya yaşlı nüfus daha obez olarak görülmektedir. Bu oranlar Türkiye Diyabet Endokrin Prevalans çalışma grubunun (TURDEP-2) yapmış olduğu Türkiye geneli VKİ yaş dağılımına uymaktadır. Susan ve ark. (70) çalışmasında ise obezite ve morbid obezite daha çok genç yaş hastalarda görülmektedir (47). Sonuçlardaki farklılıklar, değişik ülke ve coğrafyadaki obezite-yaş dağılımının farklılığına bağlanabilir. Bu farkın çalışmalar arasındaki sonuçları etkileyeceği görüşündeyiz.

Literatürde obezlerde ve metabolik sendromlu hastalarda artmış parathormon düzeylerinden bahsedilir (81,82). Bunun tersini gösteren

çalışmalarda vardır (83). 213 morbid obez ile yapılan bir çalışmada; 65 pg/ml üzeri PTH değeri olguların % 25'inde görülürken, kalsiyum anormalliği nadir saptanmıştır (82).

Bizim çalışmamızda; preoperatif PTH değerleri incelendiğinde gruplar arasından anlamlı farklılık saptanmamış ancak literatüre göre PTH değerleri yüksektir ($p=0.418$). Glenn ve ark. (80)' nın verilerinde obezite arttıkça ortalama PTH değerleri artış göstermektedir. Silverberg ve ark. çalışmalarında 1984-2000 yılları arasında PTH ortalaması 121 mg/dl iken Cusano ve ark. 2010-2012 yılları arasındaki bildirisinde PTH ortalaması 74 olarak raporlanmış bu da PHPT hastalarında erken tanı ve asemptomatik hastalık görülme sıklığındaki artışı desteklemektedir (43). Ancak bizim hasta popülasyonumuzda halen tanıda gecikme ve daha çok semptomatik hastaların cerrahisinin yapıldığının bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür.

Kalsiyum metabolizmasındaki bozukluk morbid obezlerde çeşitli komorbiditelerden biridir. Şiddetli vitamin D eksikliği sıklıkla gözlenir ve VKİ ve PTH arasında pozitif korelasyon vardır. Birçok obez kişide kalsiyum normal olmasına rağmen bu anormallikler sekonder hiperparatiroidinin formu olarak kabul edilir. Ancak vitamin D eksikliğinin altında yatan nedeni obez popülasyonda açık değildir (82). Çalışmamızda obez PHPT hastaları ile obez olmayan PHPT hastaları arasında yapılan karşılaştırmada preoperatif ve postoperatif kalsiyum değerlerinin VKİ ile bağlantısı saptanamamıştır. Ancak kalsiyum yüzde değişim olarak bakıldığında ameliyat öncesi Ca^{++} değerlerine göre postoperatif ilk 12 saatte kalsiyum değeri ile postoperatif 1. gün kalsiyum değeri yüzde değişimi arasında VKİ' ne göre fark saptanmıştır. Bu da VKİ arttıkça kalsiyum metabolizmasının hızlandığının bir göstergesi olabilir.

Obezite, vitamin D eksikliğine bağlı otonomik stimülasyon ve paratiroid bezinin büyümesinden dolayı PHPT gelişimine katkıda bulunabilir. PHPT'in de obezite gelişimine katkıda bulunduğu öne sürülür. Gerçekte PHPT'li hastalarda yüksek obezite sıklığı gözlemlenmiş olup bazı otörler obeziteyi PHPT'nin bir özelliği gibi kabul ederler (72). Çalışmamızda D vitamini değerleri açısından karşılaştırıldığında VKİ ile arasında bir ilişki

saptanmamıştır. Obez hastalarda 1-25 OH D vit fazla saptanmıştır. 25 OH D vit düşük saptandığı çalışmalarda mevcuttur. Çalışmamızdaki D vitamini değerlendirilmesi hastaların D-vit replasman alıp almadığı göz önünde bulundurulmadığından anlam yüklenmemiştir.

Preoperatif laboratuvar değerlerinden; 24 saatlik idrarda kalsiyum, kan ALP, ve fosfor değerlerinin VKİ' ne göre ayrılan gruplar arasında değerlendirildiğinde belirli fark saptanmıştır.

Intraoperatif PTH değişikliklerinin değerlendirilmesinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Son yapılan çalışmalarla bizim çalışmamız arasındaki farklılıklardan biri İOPTH değerlerinde VKİ'ne göre anlamlı farklılık bulunmamış olmasıdır. Dış merkezli çalışmalarda özellikle morbid obezite ile beraber görülen PHPT vakalarında preoperatif PTH değeri ile beraber İOPTH değeri de yüksek saptanmıştır. Çalışmamız literatürdeki diğer çalışmalarla bu parametrede farklılık göstermektedir. Bizim çalışmamızda İOPTH preeksizyon ve posteksizyon değerlerinde VKİ'ne bağlı fark yoktur. Aynı zamanda intraoperatif preeksizyon ve posteksizyon değerler arasında yüzde değişim değerlendirilmesi yapılmıştır ve yine obez hastaların diğer hastalardan farkı saptanmamıştır. Bu parametre obez hastalarda VKİ'si normal olan hastalara göre daha yüksek saptanan PTH değerinin obezite ile ilişkili değil, tamamen hasta bezin kendisine ait bir sonuç olduğunu akla getirmektedir.

Obez hastalarda preoperatif görüntüleme yöntemlerinden sadece MIBI sintigrafisinin adenom bulma açısından başarısı karşılaştırılmıştır. Ultrasonun paratiroid adenomlarını saptamada obeziteden ne kadar etkilendiğine dair herhangi bir çalışma yoktur. Ultrasonun soliter adenomlar üzerinde sensitivitesi %72-89 arasında bildirilmiştir (52). Çalışmamızda ultrasonun doğruluk oranı %78,1'dir. VKİ'ne göre yapılan gruplarda obez hastalar ile diğer hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

MIBI sintigrafisi üzerinde yapılan çalışmalarda Shaha ve arkadaşları %80 doğruluk %89 pozitif prediktif değer belirtmişler, Johnson ve arkadaşlarına göre soliter adenomları ayırmadaki sensitivitesi %68 ile %95 arasında saptanmıştır (50,52). Çalışmamızda MIBI-sintigrafisinde başarı

%82.3 olarak saptanmıştır. Birden fazla hastalıklı bez olması durumunda hem ultrasonun hem de MIBI sintigrafisinin doğruluk oranı azalmaktadır. Obez hastalarda diğer hastalara kıyasla görüntülemelerde anlamlı farklılık saptanmamıştır. VKİ arttıkça özellikle abdominal obezite ve cilt altı yağ dokusu artmaktadır ancak boyunda cilt altı yağ dokusunun görüntülemeyi etkilemediği düşünülmüştür.

PHPT hastalarında ve obez hastalarda en çok etkilenen sistemlerden biri de iskelet sistemi elemanlarından kemik dokusudur. Kalsiyum metabolizmasının bozulması ile ileri bir PHPT hastasında kemik mineral yoğunluğundaki azalma neredeyse kaçınılmazdır. Olgularımızın preoperatif değerlendirmesinde % 85 osteopeni ve osteoporoz saptanmıştır. DEXA ölçümlerinde Femur T ve Z skorlarında ve lomber Z skorlarında anlamlı olarak gruplar arasında farklılık tesbit edilmiştir. Obez hastalarda kemik mineral yoğunluğunun daha yüksek olduğu tesbit edilmiştir. Literatürde de obez hastalar ile obez olmayan hastaların kıyaslanmasında obezlerde kemik mineral dansitesinin daha iyi olduğu tesbit edilmiştir.

Çalışmamızda paratiroidektomi yapılan hastalarda bir paratiroidektomi yapılan hasta sayısı 385 (%89,3) birden fazla paratiroidektomi yapılan hasta sayısı 46(%10,7) olarak saptanmıştır ve literatür bilgileri ile koreledir. Ancak VKİ'nin hem tek adenom hem de birden fazla adenom görülme oranına etkisi saptanmamıştır. Bu durum Glenn ve ark.(80)' nın yaptığı çalışma ile uyuşmamaktadır. Glenn ve arkadaşları özellikle obez ve morbid obez hastalarda birden fazla adenom için cerrahları uyarmakta ve bilateral boyun eksplorasyonu yapılmasını önermektedir. Ancak bizim çalışmamızda birden fazla adenom tesbit edilen hastalar ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Postoperatif semptomatik geçici hipokalsemi oranları serilere göre farklılık göstermekle beraber %10 ile %35 arasında değişmektedir. Bizim olgularımızda bu oran yüzde 10 un altında saptanmıştır ve VKİ yüksek olan hasta grubunda anlamlı olarak daha az görülmüştür.

Paratiroid patolojisi ile beraber değerlendirilen tiroid patolojileri %20 ile %60 arasında görülmektedir (84-86). Primer hiperparatiroidi ile birlikte eş

zamanlı tiroid kanseri varlığı ilk olarak Ogburn ve arkadaşları tarafından 1956 yılında rapor edilmiştir (87). Ardından pek çok çalışmada %1,3 ile %17,6 arasında değişen oranlarda papiller kanser ile birliktelik gösterilmiştir. (84-86). Literatürde PHPT ile beraber benign tiroid patolojileri % 17–66 arasında değişmektedir (88). Çalışmamızda paratiroidektomi ile beraber tiroidektomi yapılan hastalarımız bulunmaktadır. 446 hastadan 89 hastaya (% 20) tiroidektomi yapılmıştır. Sadece bir olguya adenomun lokalize edilememesi nedeni ile hemitiroidektomi yapılmıştır. Diğer hastalara tiroid patolojileri nedeni ile total yada hemitiroidektomi uygulanmıştır.

PHPT nedeni ile paratiroidektomi yapılan hastalarda adenom ağırlığının VKİ ile korele olarak arttığından bahsedilmektedir (70,89). Çalışmamızda adenom ağırlığı değil adenomun uzun eksen boyutu göz önüne alınmış ve VKİ'ne göre karşılaştırmalar yapılmıştır. Ancak diğer benzer literatürler gibi korelasyon tesbit edilememiştir. VKİ ile adenom boyutu arasında anlamlı bir birliktelik saptanamamıştır.

Postoperatif hastanede kalış süresi açısından bakıldığında tüm gruplarda median değer 1 gün olduğu görülmektedir. Her 3 grupta da postoperatif takip açısından 1 günden fazla yatış hikayesi mevcuttur. Susan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada non-obez ve obez hastaların %25–35 oranında 1 gece hastanede kaldığı not edilmiştir. Çalışmamızdaki oranlarla karşılaştırıldığında diğer çalışmada hastanede yatış süresinin daha az olduğu görülmektedir. Mevcut farkın kurumumuzda genellikle genel anestezi altında paratiroidektomi yapılması nedeni ile 1 gece takip edilmektedir.

Toplamda 13 hastamıza lokal anestezi ile cerrahi yapılmıştır. Minimal invaziv tekniğin yaygınlaştığı ve preoperatif lokalizasyon yöntemlerinin geliştiği göz önünde bulundurulduğunda dünya literatürüne kıyasla kliniğimizde daha az oranda lokal anestezi ile paratiroidektomi yaptığımızı söyleyebiliriz. Bu uygulama cerrahların tercihi ilişkilidir. Yine Susan ve ark. (70)' nin çalışmasında ameliyat süreleri bakımından anlamlı farklılık olmamakla beraber VKİ arttıkça ameliyat sürelerinde uzama olduğu göze çarpmaktadır.

SONUÇ

Sonuç olarak; normal kilolu olgularda kemik mineral yoğunluğu ölçümlerine göre femur-T ve Z skorları, lomber-Z skorları kilolu ve obez olgulara göre daha düşüktür.

Normal kilolu olgularda paratiroidektomi sonrası 1. Gün ölçülen kan Ca⁺⁺ değerlerinde azalma yönünde değişim (preoperatif ölçülen bazal Ca⁺⁺ değerlerine göre) kilolu ve obez olgulara göre daha belirgindir ve bu grupta geçici semptomatik hipokalsemi daha sıktır. Diğer yandan, VKİ'nin PHPT'li olgularda preoperatif laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin sonuçlarına, ameliyat bulgularına, İOPTH ölçümlerine belirgin etkisi yoktur. Literatürdeki farklı sonuçlar coğrafi, genetik, etnik, iklimsel ve sosyokültürel farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

TABLULAR

Tablo-1 Primer hiperparatiroidizmde biyokimyasal değişiklikler

Tablo-2 Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin sensitiviteleeri

Tablo-3 Ultrasonografinin PHPT tanısındaki avantaj ve dezavantajları

Tablo-4 Sestamibi sintigrafisinin PHPT tanısındaki avantaj ve dezavantajları

Tablo 5: Gruplara göre olgulara ilişkin genel özelliklerin değerlendirilmesi

Tablo 6: Gruplara göre preoperatif laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi

Tablo 7: PHPT'li olgularda ultrasonografi ve sintigrafi sonuçlarının VKİ'ne göre değerlendirilmesi

Tablo 8: PHPT'li olgularda ameliyat öncesi kemik mineral yoğunluğu ölçüm (DEXA) sonuçlarının VKİ'ye göre değerlendirilmesi

Tablo 9 : Gruplara göre intraoperatif PTH düzeylerinin değerlendirilmesi

Tablo 10 : Gruplara göre laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi

Tablo 11: Gruplara göre hastalara ilişkin diğer özelliklerin değerlendirilmesi

Tablo 12: VKİ'ye göre çıkarılan adenom sayıları

Tablo 13: Gruplara göre postoperatif komplikasyon değerlendirmesi

KISALTMALAR

PHPT: Primer hiperparatiroidi

VKİ : Vücut kitle indeksi

PTH : Parathormon

MEN : Multipl endokrin neoplazi

IRMA :İmmunoradiometric assey

ICMA : Two-site immunochemiluminescent assey

BT/CT: Bilgisayarlı Tomografi

MR: Manyetik rezonans

SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography

PET : Pozitron Emisyon Tomografisi

USG: Ultrasonografi

İİAB : İnce İğne Aspirason Biyopsisi

iOPHT : İntrooperatif PTH ölçümü

NIH : Ulusal sağlık enstitüsü

ALP: Alkalen fosfataz

DEXA: Kemik dansitometrisi

Ca: Kalsiyum

KMY : Kemik mineral yoğunluğu

TURDEP-2: Türkiye Diyabet Endokrin Prevalans çalışma grubu

KAYNAKÇA

- 1.Merkow R, Bilimoria K, McCarter M, et al. Effect of body mass index on short-term outcomes after colectomy for cancer. *J Am Coll Surg* 2009;208(1):53–61.
- 2.Williams T, Rosato E, Kennedy E, et al. Impact of obesity on perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2009;208(2):210–7.
- 3.Bolland M, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Association between primary hyperparathyroidism and increased body weight: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(3):1525–30.
- 4.Norman J, Aronson K. Outpatient parathyroid surgery and the differences seen in the morbidly obese. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136(2):282–6.
- 5.Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009;374(9684):145-58.
- 6.Grey AB, Evans MC, Stapleton JP, Reid IR. Body weight and bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med* 1994;121(10):745–49.
- 7.Guasch A, Bullo M, Rabassa A, et al. Plasma vitamin D and parathormone are associated with obesity and atherogenic dyslipidemia: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2012;11:1-49.
- 8.Cvijovic G, Micic D, Kendereski A, et al. The effect of parathyroidectomy on insulin sensitivity in patients with primary hyperparathyroidism-an never ending story? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2015;123(06):336-341.
- 9.Procopio M, Barale M, Bertaina S, et al. Cardiovascular risk and metabolic syndrome in primary hyperparathyroidism and their correlation to different clinical forms. *Endocrine* 2014;47(2):581-89.
- 10.García-Martín A, Reyes-García R, García-Castro JM et al. Cardiovascular risk factors in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Nutr*. 2014;61(10):516-22.

11. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, et al. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):351-65.
12. Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, et al. Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2003;27:216–222.
13. Valdemarsson S, Lindblom P, Bergenfelz A. Metabolic abnormalities related to cardiovascular risk in primary hyperparathyroidism: effects of surgical treatment. *J Intern Med.* 1998;244:241–9.
14. Madkhali T, Alhefdhi A, Chen H et al. Primary hyperparathyroidism. *Ulus Cerrahi Derg.* 2016;32(1):58-66.
15. Norton JA. History of endocrine surgery. IN: Norton JA et al (Eds), *Surgery*, Springer Verlag, New York. 2001: 849-55.
16. Hackett DA, Kauffman GL. Historical perspective of parathyroid disease. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004, 37(4): 689-700.
17. Norman J, Chheda H. Minimally Invasive Parathyroidectomy Facilitated By Intraoperative Nuclear Mapping. *Surgery* 1997;122(6):998-1004.
18. Gagner M. Endoscopic Subtotal Parathyroidectomy In Patients With Primary Hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 1996;83(6):875.
19. Mohebatl A, Shaha AR. Anatomy of Thyroid and Parathyroid Glands and Neurovascular Relations. *Clinical Anatomy.* 2012;25:19–31.
20. Sadler TW, Langman J. *Langman's Medical Embryology.* 10th Ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2006; p274.
21. Bahar G, Feinmesser R, Joshua BZ, et al. Hyperfunctioning intrathyroid parathyroid gland: a potential cause of failure in parathyroidectomy. *Surgery* 2006 139:821–826.
22. Goodman A, Politz D, Lopez J, et al. Intrathyroid parathyroid adenoma: Incidence and location—The case against thyroid lobectomy. *Otolaryngl Head Neck Surg .* 2011;144:867–871.
23. Falk SA. Metabolic Complications of thyroid surgery: Hypocalcemia and hypoparathyroidism; hypocalcitonemia; and hypothyroidism and

- hyperthyroidism. In: Ed. Falk SA, Thyroid Disease 2nd ed. NewYork: Lippincott – Raven Publishers. 1997, Chap: 39, p:717-38.
- 24.Sayek İ, Altaca G, Onat D. Temel cerrahi. Tiroidektomi komplikasyonları. Üçüncü baskı, Ankara. Güneş kitabevi 2004; 172:1621-31.
- 25.Gilmour JR. Gross anatomy of the parathyroid glands. J Pathol Bacteriol. 1938; 46: 133-49.
- 26.Wang CA.The anatomic basis of parathyroid surgery. Ann Surg. 1976 ; 183:271- 5.
- 27.Alveryd A. Parathyroid glands in thyroid surgery I. Anatomy of parathyroid glands. II. Postoperative hypoparathyroidism-identification and autotransplantation of parathyroid glands. Acta Chir Scand Suppl.1968;389:1-120.
- 28.Özarmağan S, Tezelman S. Paratiroid hastalıkları. Genel Cerrahi cilt 1 İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi. 2002;467-480.
- 29.Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS. Anatomical Complieations in General Surgery. New York: McGraw-Hill Book Comp. 1986:2-36.
- 30.Fauci SF. Harrison's principles of internal medicine. In: Holick MF et al editors. Calcium, phosphorus, and bone metabolism: Calcium regulating hormones USA, Mc Graw Hill 1998, 2214-2227.
- 31.Khan A, Bilezikian J. Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone. CMAJ 2000;163(2):184-7.
- 32.Brown EM. Four-parameter model of the sigmoidal relationship between parathyroid hormone release and extracellular calcium concentration in normal and abnormal parathyroid tissue. J Clin Endocrinol Metab 1983;56(3):572-81.
- 33.Estell R, Arnold A, Brandi ML, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94(2): 340-350
- 34.Applewhite MK, Schneider DF. Mild primary hyperparathyroidism: a literature review. Oncologist. 2014;19(9):919-29

35. Pallan S, Khan A. Primary hyperparathyroidism: Update on presentation, diagnosis, and management in primary care. *Can Fam Physician* 2011;57(2):184-9.
36. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132(3):359-72
37. Bilezikian JP, Potts JT, Fuleihan GE, et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(12): 5353-61.
38. Tran H, Grange J.S, Adams-Huet B et al . The Impact of Obesity on Presentation of Primary Hyperparathyroidism *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 ; 99(7) : 2359-64.
39. Pallan S, Rahman MO, Khan AA. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *BMJ*. 2012;344(e1013):1-8
40. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: New concepts in clinical, densitometric and biochemical features. *J Intern Med* 2005;257(1):6-17
41. Arnold A, Shattuck TM, Mallya SM, et al. Molecular pathogenesis of primary hyperparathyroidism. *Bone Miner Res*. 2002;17 Suppl 2:N30-6.
42. Merkow R, Bilimoria K, McCarter M, et al. Effect of body mass index on short-term outcomes after colectomy for cancer. *J Am Coll Surg*. 2009;208(1):53–61.
43. Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2012;18(5):781-90.
44. Gasser RW. Clinical aspects of primary hyperparathyroidism: clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Wien Med Wochenschr*. 2013;163(17-18):397-402.
45. Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, et al. Principles of Surgery Chapter 38 the Thyroid, Parathyroid and Adrenal. *Schwartz's Principles of Surgery, Ninth Edition*. 2009;1377-1378.
46. Bess MA, Edis AJ, van Heerden JA. Hyperparathyroidism and pancreatitis. Chance or a causal association? *JAMA* 1980;243: 246–7.

47. Marcocci C, Cetani F. Primary Hyperparathyroidism *N Engl J Med* 2011; 365:2389-2397
48. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop 2014;99(10):3561-9.
49. Weber CJ, Sewell CW, McGarity WC. Persistent and recurrent sporadic primary hyperparathyroidism: histopathology, complications and results of reoperation. *Surgery*, 1994;116(6):991-8.
50. Shaha AR, Sarkar S, Strashun A, et al. SestaMIBI scan for preoperative localization in primary hyperparathyroidism. *Head Neck*. 1997; 19: 87–91.
51. Duh QY, Uden P, Clark OH. Unilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: Analysis of a controversy using a mathematical model. *World J Surg* 1992; 16: 654-662.
52. Johnson, NA. Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid imaging: Technique and role in the preoperative evaluation of primary hyperparathyroidism. *AJR*, 2007;188(6): 1706-15.
53. Lumachi F, Zucchetta P, Marzola MC, et al. Advantages of combined technetium- 99m – sesta MIBI scintigraphy and high-resolution ultrasonography in parathyroid localization: comparative study in 91 patients with primary hyperparathyroidism. *European Journal of Endocrinology* 2000; 143: 755-760.
54. Rose J, Guerrero MA. Management of Primary Hyperparathyroidism, Thyroid and Parathyroid Diseases - Chapter 14 -New Insights into Some Old and Some New Issues, Dr. Laura Ward (Ed.), InTech,Arizona 2012;203-20.
55. Dimashkieh H, Krishnamurthy S. Ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of parathyroid glands and lesions. *Cytojournal*. 2006;3: 6.
56. Ziessman HA, Malley JP, Thrall JH. The requisites: Nuclear Medicine. Third edition. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2006; 10-105
57. Palestro CJ, Tomas MB, Tronco GG. Radionuclide imaging of the parathyroid glands. *Semin Nucl Med*. 2005 Oct;35(4):266-76.

58. Mihai R, Simon D, Hellman P. Imaging for primary hyperparathyroidism - an evidence-based analysis. *Langenbeck's Arch Surg*, 2009; 394(5):765–84.
59. Arıcı C, Cheat K, Ituarte PH, Clark OH. Can localization studies be used to direct focused parathyroid operations? *Surgery* 2001; 129(6): 720- 29.
60. Allendorf J, Kim L, Chabot J, et al. The impact of SestaMIBI scanning on the outcome of parathyroid surgery. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88(7): 3015-18.
61. Lumachi F, Tregnaghi A, Zucchetta P, et al. Technetium-99m sestaMIBI scintigraphy and helical CT together in patients with primary hyperparathyroidism: a prospective clinical study. *BJR*, 2004; 77(914): 100-3.
62. Neumann, DR. Obuchowski NA. DiFilippo FP. Pre-operative 123I/99mTc-SestaMIBI subtraction SPECT and SPECT/CT in primary hyperparathyroidism. *Nucl Med* 2008; 49(12):2012–2017.
63. Krausz Y, Bettman L, Guralnik L, et al. Technetium-99m-MIBI SPECT/CT in primary hyperparathyroidism. *World J Surg*, 2006; 30(1): 76–83.
64. Kim CK, Haber RS. SestaMIBI Scintigraphy and Ultrasonography in Primary Hyperparathyroidism, IN, Schwartz AE (Ed), *Endocrine Surgery*, Marcel Dekker Inc, New York, 2004, pp:231-242.
65. Doppman JL, Krudy AG, Marx SJ, et al. Aspiration of enlarged parathyroid glands for parathyroid hormone assay. *Radiology* 1983; 148(1): 31–35.
66. Abati A, Skarulis MC, Shawker TS, Solomon D. Ultrasound guided fine needle aspiration of parathyroid lesions: A morphological and immunocytochemical approach. *Hum Pathol*; 1995; 26(3): 338-43.
67. Rubello D, Casara D, Giannini S, et al. Importance of radio-guided minimally invasive parathyroidectomy using hand-held gamma probe and low (99m) Tc-MIBI dose. Technical considerations and long-term clinical results. *Q J Nucl Med*. 2003;47(2):129-138.
68. Miura D, Wada N, Arici C, et al. Does intraoperative quick parathyroid hormone assay improve the results of parathyroidectomy? *World J Surg*. 2002;26(8):926-30.

- 69.Laird AM, Libutti SK. Minimally Invasive Parathyroidectomy Versus Bilateral Neck Exploration for Primary Hyperparathyroidism. *Surg Oncol Clin N Am* 2016;25(1):103–18.
- 70.Pitt SC, Panneerselvan R, Sippel RS, et al. Influence of Morbid Obesity on Parathyroidectomy Outcomes in Primary Hyperparathyroidism. *Am J Surg* 2010;199(3):410-15.
- 71.Williams T, Rosato E, Kennedy E, et al. Impact of obesity on perioperative morbidity and mortality after pancreaticoduodenectomy. *J Am Coll Surg* 2009;208(2):210–7.
- 72.Grey AB, Evans MC, Stapleton JP, et.al.. Body weight and bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med* 1994;121(10):745–9
- 73.Adam MA, Untch BR, Danko ME, et al. Severe Obesity Is Associated with Symptomatic Presentation, Higher Parathyroid Hormone Levels, and Increased Gland Weight in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010;95(11):4917–24.
- 74.Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and not 1,25-dihydroxy vitamin D is associated with parathyroid adenoma secretion in primary hyperparathyroidism: a cross-sectional study. *Eur J Endocrinol* 2006;155:237–244.
- 75.Bilezikian J. Approach to parathyroid disorders. In: Rosen CJ, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 8th ed. Ames: Wiley-Blackwell & American Society for Bone and Mineral Research; 2013. p. 537-42.
- 76.Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, et al. Current issues in the presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3580-94
- 77.Gopinath P, Mihai R. Hyperparathyroidism. *Surgery* 2011; 29(9): 451- 8.
- 78.Westin G, Bjorklund P, Akerstrom G. Molecular genetics of parathyroid disease. *World J Surg* 2009; 33: 2224-33.

- 79.Colaco SM, Si M, Reiff E, et al. Hyperparathyroidism after radioactive iodine therapy. *Am J Surg* 2007; 194(3): 323-27.
- 80.Glenn JA, Yen TW, Javorsky BR, et al. Association between body mass index and multigland primary hyperparathyroidism. *journal of surgical research* 2016; 202(1) :132-8
- 81.Hultin H, Edfeldt K, Sundbom M, et al. Left-shifted relation between calcium and parathyroid hormone in obesity. *Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(8):3973-81.
- 82.Hamoui N, Anthone G, Crookes PF. Calcium metabolism in the morbidly obese. *Obes Surg* 2004;14(1):9-12.
- 83.Rueda S, Fernández-Fernández C, Romero F, et al. Vitamin D, PTH, and the metabolic syndrome in severely obese subjects. *Obes Surg.* 2008;18(2):151-4.
- 84.Fedorak IJ, Salti G, Fulton N, Straus FH, Kaplan EL. Increased incidence of thyroid cancer in patients with primary hyperparathyroidism: a continuing dilemma. *Am Surg* 1994; 60(6): 427-431.
- 85.Morita SY, Somervell H, Umbricht CB, Dackiw AP, Zeiger MA. Evaluation for concomitant thyroid nodules and primary hyperparathyroidism in patients undergoing parathyroidectomy or thyroidectomy. *Surgery* 2008;144(6):862-7.
- 86.Nishiyama RH, Farhi D, Thompson NW. Radiation exposure and the simultaneous occurrence of primary hyperparathyroidism and thyroid nodules. *Surg Clin North Am* 1979; 59(1): 65-75. Sadece adı var
- 87.Ogburn P, Black B. Primary hyperparathyroidism and papillary adenocarcinoma of the thyroid: Report of four cases. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1956; 31: 295-298
- 88.Köseme M, Algün E, Kotan Ç, et al. Coexistent thyroid pathologies and high rate of papillary cancer in patients with primary hyperparathyroidism controversies about minimal invasive parathyroid surgery. *Acta chir belg.* 2004;104;568-71
- 89.Adam MA, Untch BR, Danko ME, et al. Severe Obesity Is Associated with Symptomatic Presentation, Higher Parathyroid Hormone Levels, and

Increased Gland Weight in Primary Hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab, 2010;95(11):4917–24.



TEŞEKKÜR

2010 yılında başladığım cerrahi hayatım inşallah son nefesime kadar doğru yol üzere devam eder. Herşeyden önce bana bu günleri gösteren Allah'ıma çok şükür ediyorum.

Babam H.Emin Parlak, annem Cemile Parlak'a ve kardeşim N.Sedat Parlak'a bu zamana kadar hiçbir zaman yardımlarını esirgemedikleri, her zaman bir nefes kadar yakın oldukları ve bu günlere gelmemde bana her türlü desteği sağladıkları için, ailem oldukları için şükranlarımı sunarım. Allah'ın onlara daha uzun hayırlı ömür nasip etmesini dilerim.

2011 yılında çocuk cerrahisinin uzun soluklu genel cerrahi rotasyonu vesilesi ile tanışıp hayatımı birleştirdiğim, bir ömür boyu beraber olmaya yemin ettiğim, yol arkadaşım, meslekdaşım Ayşe Parlak'a her zamanki desteğini fazlası ile hissettiğim için teşekkür ederim. Her vakit yan yana olmayı Allah'ımdan dilerim.

Cerrahi eğitimimde bana her alanda yardımcı olan deneyimlerini aktaran nerede ne yapılması gerektiğini, nerede ne yapılmaması gerektiğini öğreten, hocadan çok kimi zaman baba kimi zaman abilik yapan başta Genel Cerrahi AD. Başkanı Sayın Prof.Dr.Ekrem Kaya' ya, tez danışmanım Sayın Doç.Dr.Türkay Kırdak' a, hocalarımla hocası Sayın Prof.Dr.Halil BİLGEL' e, Sayın Prof.Dr.Nusret KORUN'a, Sayın Prof.Dr.Yılmaz ÖZEN'e, Sayın Prof.Dr.Sadık KILIÇTURGAY'a, Sayın Prof.Dr.Tuncay YILMAZLAR'a, Sayın Prof.Dr.Şehsuvar GÖKGÖZ'e, Sayın Doç.Dr.Ersin ÖZTÜRK'e ve yakın zamanda emekli olan Sayın Prof.Dr.İsmet Taşdelen'e teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca kliniğimize benden sonra başlayan ama her biri ailenin temel taşları, olmazsa olmazı olan, çalışmayı, bilgiyi, şevkati, öğreten ablam Sayın Uzm.Dr.Pınar SARKUT'a ve abilerim Sayın Uzm.Dr.Halit Ziya DüNDAR'a ve Uzm.Dr.Özgen IŞIK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Kliniğimize geldiğim günden beri nasıl çalışılması gerektiğini öğrendiğim, řu an herbiri Türkiye'nin çeşitli yerlerinde çalışan, iř arkadaşlığından çok bana abilik yapan kıdemlilerime çok teşekkür ederim.

Çalışma arkadaşlarımdan burada ismini tek tek zikretmek istediğim bir çok arkadaşım var. Klinik, yoğun bakım, ameliyatane ve poliklinik hemşire arkadaşlarıma, sekreter arkadaşlarıma, personel arkadaşlarıma hastanenin herbir alanında hizmet veren çalışma arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilir burada isimlerini tek tek yazamadığım için özür dilerim. Dostluğumuzun, arkadaşlığımızın daim olmasını dilerim.



ÖZGEÇMİŞ

20 ağustos 1985 de Konya doğumluyum. İlk öğrenimime 1992 yılında Konya Mümtaz Kuru İlköğretim Okulu'nda başladım.1995 yılında Barbaros İlkokulu'na nakil oldum.1997 yılında Konya Karatay Anadolu Lisesi'ne başladım.2000 yılında İzmir Özel Yamanlar Fen Lisesi' ne başladım.2003 yılında mezun oldum ve aynı sene İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesinde 6 yıl tıp fakültesi okudum.2010 yılından itibaren Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde genel cerrahi asistanlığı yapmaktayım.