

Yirmi yıllık primer hiperparatiroidi deneyimi: 202 hastanın tedavi sonuçları

Twenty years primary hyperparathyroidism experience: treatment outcomes of 202 patients

Hakan Yabanoğlu¹, Murat Kuş¹, Gülay Şimşek Bağır², Ramazan Sarı¹, İsmail İslam Çolak¹, İlker Murat Arer¹

¹Başkent Üniversitesi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Adana

²Başkent Üniversitesi, Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları, Adana

Özet

Giriş: Primer hiperparatiroidi en sık görülen 3. endokrin hastalıktır ve ayaktan hiperkalseminin en sık nedenidir. Primer hiperparatiroidi ve hiperkalseminin en sık nedeni ise paratiroid adenomlarıdır. Semptomatik ve bir kısım asemptomatik primer hiperparatiroidinin tedavisi cerrahidir. Bu çalışmada primer hiperparatiroidi tanısı ile ameliyat edilen hastalarımızın klinik ve cerrahi tedavi sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Ocak 1999 ve Şubat 2019 tarihleri arasında primer hiperparatiroidi nedeni ile ameliyat edilen 202 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastalar klinik ve demografik özelliklerine göre değerlendirildi. Hastalar primer hiperparatiroidinin klinik ve biyokimyasal prezentasyonuna göre sınıflandırıldı.

Bulgular: Hastaların 165 (%81.7)'i kadın, 37 (%18.3)'si erkek ve ortalama yaşları 52 (17-82) idi. En sık görülen semptom kas-iskelet sistemine ait idi. Primer hiperparatiroidinin klinik prezentasyonuna göre hastaların 141 (%69.8)'i semptomatik, 54 (%26.7)'ü asemptomatik, 5 (%2.5)'i normokalsemik ve 2 (%1)'si hafif tip olarak sınıflandırıldı. Biyokimyasal prezentasyona göre hastaların 194 (%96)'ü klasik, 5 (%2.5)'nu normokalsemik ve 3 (%1.4)'ü non-klasik grupta idi. Ameliyat öncesi 192 hastaya sintigrafi, 186 hastaya ultrasonografi ve 12 hastaya magnetik rezonans incelemesi yapılmıştı. İki (%0.5) hastada MEN sendromu tespit edildi. Kırküç (%21.3) hastaya ameliyat

Abstract

Objective: Primary hyperthyroidism is the 3rd most common endocrine disease and the most common cause of hypercalcemia in outpatients. The most common cause of primary hyperthyroidism and hypercalcemia is parathyroid adenoma. Surgery is the treatment of choice for all symptomatic and in some cases of asymptomatic primary hyperparathyroidism. In this study we intend to present clinical outcomes of patients managed surgically for primary hyperparathyroidism.

Material and methods: We retrospectively studied files of 202 patients who underwent surgery for primary hyperthyroidism between January 1999 and February 2019. The patients clinical and demographic characteristics were analyzed. The patients were then classified based on clinical and biochemical presentation for primary hyperthyroidism.

Results: There were 165 (81.7%) female and 37 (18.3%) male patients, with overall mean age of 52 (17-82). The most common presenting symptom was musculoskeletal pain. According to their clinical presentation 141 (69.8%) patients were symptomatic whereas 54 (26.7%) were asymptomatic, 5 (2.5%) were normocalcemic and 2 (1%) patients were mildly hypercalcemic. According to biochemical presentation 194 (96%) patients were classic, 5 (2.5%) patients were normocalcemic and 3 (1.4%) patients were classified as non-classic group. Preoperative ultraso-

Yazışma Adresi | Correspondence: Hakan Yabanoğlu, Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı, Dadaloğlu Mahallesi, 2591. Sk. 4/A, 01240 Yüreğir/Adana
e-posta: drhyabanoglu@gmail.com

Başvuru tarihi | Submitted on: 09.06.2019

Kabul tarihi | Accepted on: 13.07.2019

öncesi hiperkalsemi için medikal tedavi uygulandı. Hastaların 139 (%68.8)'u minimal invaziv yöntem ile ameliyat edildi. Kırk üç (%21.3) hastada eş zamanlı tiroidektomi uygulandı. Eş zamanlı tiroidektomi uygulanan 4 (%2) hastada hematoma görüldü. 19 (%9.4) hastada rekürren (7 hasta takipten çıkmış, 3 hasta reopere edildi ve klinik düzeldi, 9 hasta medikal izleme alındı), 10 (%4.9) hastada persistan (8 hastada medikal izlem seçildi, 2 hastanın takibi yok) pHPT görüldü. Patoloji sonucunda hastaların 189 (%93.5)'da adenom, 7 (%3.5)'de hiperplazi ve 6 (%3)'da karsinom görüldü.

Tartışma: Primer hiperparatiroidi tedavi edilmediği zaman ciddi medikal ve sosyal sorunlara yol açmaktadır. Primer hiperparatiroidi ameliyat öncesi lokalizasyon çalışmalarının uygun yapılabileceği ve multidisipliner çalışan ekiplerin olduğu merkezlerde düşük morbidite ile tedavi edilebilmektedir.

Anahtar kelimeler: Primer hiperparatiroidi, hiperkalsemi, paratiroidektomi

nography was performed in 186, scintigraphy in 192 and preoperative magnetic resonance study performed in 12 patients. Forty-three (21.3%) patients received medical treatment for hypercalcemia prior to surgery. Minimal invasive surgery was carried out on 139 (68.8%) patients. Forty-three (21.3%) patients underwent simultaneous thyroidectomy. Hematoma was seen in 4 (2%) patients who underwent simultaneous thyroidectomy. Recurrence was reported in 19 (9.4%) patients (7 discontinued treatment at our centre, 3 successfully underwent reoperation while 9 were maintained on medical management) where as persistent pHPT was reported in 10 (4.9%) patients (8 were maintained on medical treatment and follow-up, 2 were discontinued follow-up at our centre). Based on pathological study reports 189 (93.5%) patients had adenoma, 7 (3.5%) had hyperplasia while 6 (3%) had carcinoma.

Discussion: Primary hyperthyroidism poses serious medical and social risks if not treated. In high-volume centres with necessary multidisciplinary team and facilities that allow proper preoperative localization primary hyperthyroidism is treated with resultant low morbidity.

Key words: Primary hyperparathyroidism, hypercalcemia, parathyroidectomy

Giriş

Primer hiperparatiroidi (pHPT), günümüzde klinik ve biyokimyasal prezentasyonları¹ detaylandırılmış olmakla beraber genel olarak; parathormonun (PTH) aşırı salınımı ile karakterize olan, kalsiyum (Ca) metabolizmasının düzenlenmesinde bozukluk ile sonuçlanan bir endokrin hastalıktır. En sık görülen 3. endokrin hastalık olan pHPT; ayakta hiperkalseminde en sık nedenidir². pHPT'nin görülme prevalansı %0.86'dır. Kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden 4 kat fazladır ve postmenapozal dönemde görülme sıklığı artmaktadır^{3,4}. pHPT'nin etyolojik nedenleri arasında baş boyun bölgesine alınan eksternal radyasyon, lityum, diüretik ilaçlar ve genetik hastalıklar (Multipl Endokrin Neoplazi (MEN), Çene Tümör Sendromu vb.) yer almaktadır. pHPT sıklıkla sporadik formda (%90<) görülmekle birlikte; germline mutasyonlara bağlı olarak oluşan herediter formlarda da görülmektedir⁵. pHPT'nin patolojik nedenlerine bakıldığında ise hastaların %80-85'inde adenom, %15-20'de hiperplazi ve %1> karsinom olduğu görülmektedir. Nadiren birden fazla adenomda görülebilmektedir⁵.

Paratiroid bezlerin anatomik, fizyolojik ve klinik tanımlamalarının başlandığı 1800 yılların sonlarından itibaren; bu alanda tanı ve tedavide önemli ilerlemeler olmuştur. Geçmişte birçok hastaya, pHPT'nin ilerlemiş semptom ve bulguları ile tanı konulurken; günümüzde otomatik kan analizatörlerinin icadı ve yaygın kullanımı ile semptomatik hasta başvurularında önemli ölçüde azalmalar olmuştur.

Ayrıca farklı nedenlerle yapılan kan tetkiklerinde insidental olarak saptanan Ca ve PTH yüksekliklerinin tespiti ile asemptomatik pHPT sayısında belirgin artış görülmektedir. Tüm bu gelişmelere paralel olarak günümüzde tanı anında hastaların sadece %20-30'da klinik semptomlar görülmektedir⁵⁻⁷.

Semptomatik ve bir kısım asemptomatik primer hiperparatiroidinin tedavisi cerrahidir. Cerrahi tedavideki temel amaç; hastalığın semptomlarının ortadan kaldırılması, hastalığın klinik ilerlemesinin durdurulması ve nükslerin önlenmesidir. Bu nedenle; pHPT tanısı konulan hastalarda öncelikle hastalığın klinik ve biyokimyasal prezentasyonunun ne olduğu belirlenmeli takip ve tedavi planı buna göre yapılmalıdır. Çünkü asemptomatik formda olan hastaların ilk tanı anında cerrahi endikasyonları olmasa bile; özellikle takiplerde 8 ve 15. yıllar arasında cerrahi endikasyonlara neden olan semptomlar görülebilmektedir⁸. Ayrıca non-klasik (non-hormonal) tip pHPT'de hiperplazi olasılığı daha fazla olup olası diğer hastalık odakları gözden kaçabilmektedir. Bu nedenle pHPT hastalığını tek bir hastalık tipinde değerlendirmek ve tedavi etmek çeşitli sorunları beraberinde getirecektir.

Bu amaçla çalışmamızda; pHPT tanısı konulan, klinik ve biyokimyasal prezentasyonlarına göre sınıflandırdığımız ve ameliyat ettiğimiz hastalarımızın takip ve tedavi sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Tablo 1. pHPT'nin klinik prezentasyonları ve tanımları

Terimler	Tanım
Semptomatik pHPT	Hastalar hiperkalsemi ya da PTH fazlalığı ile birlikte kemik, renal, gastrointestinal ya da nöromüs küler bozuklukları içeren klinik semptom ve bulgularla prezente olurlar.
Asemtomatik pHPT	Hastalar hiperkalsemi ve/veya PTH fazlalığı ile prezente olmalarına rağmen, hiperkalsemi ya da PTH fazlalığıyla ilişkili klinik semptom ve bulgular yoktur.
Normokalsemik pHPT	Yüksek PTH konsantrasyonlarına yol açacak sekonder nedenlerin yokluğunda, sürekli yüksek PTH ile normal total ve iyonize serum kalsiyum konsantrasyonları ile karakterizedir.
Hafif pHPT	Güncellenmiş uluslararası kılavuzlar tarafından düzenlenen cerrahi kriterleri karşılamayan asemtomatik hastaların hastalığıdır.

Kısaltmalar: **pHPT:** primer hiperparatiroidizm, **PTH:** paratiroid hormon

Gereç ve yöntem

Çalışmamızda Ocak 1999 ve Şubat 2019 tarihleri arasında pHPT nedeni ile ameliyat edilen 202 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastalar klinik ve demografik özelliklerine göre değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, klinik semptom, fizik muayene bulguları, yandaş hastalıklar, radyolojik tanı yöntemi (ultrasonografi (USG), Teknesyum 99 m Sestamibi, MIBI, SPECT/CT, kemik mineral dansitometresi (KMD), DXA, magnetik rezonans (MR) vb.), laboratuvar sonuçları (PTH, Ca, fosfor, kreatinin, 24h. idrar Ca düzeyi, 25-OH vit. D3) yapılan cerrahi girişim (minimal invaziv girişim, boyun ekspolasyonu), eş zamanlı cerrahi girişim (tiroidektomi), frozen inceleme, anestezi tipi, gama prob kullanımı, introperatif sinir nöromonitörizasyonu, cerrahi öncesi medikal tedavi, patolojik tanı, herediter hastalık varlığı, rekürren ve persistan hastalık varlığı, yapılan ikincil girişimler, komplikasyon cerrahi tedavi ve takip sonuçları kaydedildi. Elde edilen verilerle hastalar pHPT'nin klinik ve biyokimyasal prezentasyonuna göre sınıflandırıldı (**Tablo 1 ve 2**)¹.

Hastalarda normal laboratuvar değerleri Ca: 8.8-10 mg/dl, fosfor: 2.3-4.7 mg/dl, PTH: 18-68 pg/ml, 24 saatlik idrarda Ca düzeyi: 100-400 mg/dl olarak belirlendi. Bu referans değerlerinin dışında olan sonuçlar Endokrin ve Me-

tabolizma Hastalıkları Bölümü tarafından değerlendirildi. pHPT tanısı alan hastalara MEN ve diğer herediter hastalıklarla ilişkili değerlendirmeler yapıldı ve cerrahi endikasyonu olan hastalar kliniğimize konsülte edildi.

Ameliyatların neredeyse tamamı genel anestezi altında, baş ekstansiyonda ve Kocher'in kolye kesisi veya minimal invaziv girişim ile yapıldı. Ameliyat öncesi belirlenmiş tiroid patolojisi olan hastalara tek taraflı ya da iki taraflı total tiroidektomi uygulandı. Gerekli durumlarda frozen çalışıldı. Bazı vakalarda peroperatif gama prob ve intraoperatif nöromonitörizasyon kullanıldı. Hastaların hemostaz durumuna göre tiroidektomi veya paratiroidektomi lojuna 1 adet dren konuldu ve postoperatif 1. gün çekildi. Her hastada ameliyat sonrası 1. günde serum Ca ve PTH düzeyleri ölçüldü. Hastalar taburculuk sonrası 1. haftada poliklinik kontrolüne çağrıldı. Takiplerinde sorun olmayan hastaların takibi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğince yapıldı. Ameliyat sonrası ilk 6 ayda Ca ve PTH düzeyi düşmeyen hastalar persistan, ameliyat sonrası ilk 6 ayda Ca ve PTH düzeyi düşen ancak 6. aydan sonra yükselen hastalar rekürren pHPT olarak değerlendirildi. Bu hastalarla ilgili ileri radyolojik lokalizasyon çalışmaları yapıldı ve bazıları reopere edildi. Bazı hastalar kendi istekleri ile cerrahi girişimleri kabul etmediler. Bazı hastalar ise klinik durum veya risk faktörleri göz önünde bulundurularak takip edildiler.

Tablo 2. pHPT'nin biyokimyasal prezentasyonu

pHPT	Ca	PTH
Klasik pHPT	Yüksek	Yüksekl
Normokalsemik pHPT	Normal	Yüksek
Nonklasik pHPT (Normohormonal or nonsüprese)	Yüksek	Normal

Kısaltmalar: **pHPT:** primer hiperparatiroidizm, **PTH:** paratiroid hormon, **Ca:** kalsiyum

Klinik ve demografik verilerinin değerlendirilmesinde ve sonuçların yorumlanmasında istatistiksel analiz için The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 17.0 programı kullanıldı.

Bulgular:

Hastaların 165 (%81.7)'i kadın, 37 (%18.3)'si erkek ve ortalama yaşları 52 (17-82) idi. En sık görülen semptom kas-iskelet sistemine ait idi. pHPT'nin klinik prezentasyonuna göre hastaların 141 (%69.8)'i semptomatik, 54 (%26.7)'ü asemptomatik, 5 (%2.5)'i normokalsemik ve 2 (%1)'si hafif tip olarak sınıflandırıldı. Biyokimyasal prezentasyona göre hastaların 194 (%96)'ü klasik, 5 (%2.5)'nu normokalsemik ve 3 (%1.4)'ü non-klasik grupta idi. Ameliyat öncesi 192 hastaya sintigrafi (Tc 99m MIBI, SPECT/CT), 186 hastaya USG ve 12 hastaya MR incelemesi yapılmıştı. İki (%0.5) hastada MEN sendromu tespit edildi. Kırkükç (%21.3) hastaya ameliyat öncesi hiperkalsemi için medikal tedavi uygulandı. 201 hasta genel anestezi ile, 1 hasta lokal anestezi ile ameliyat edildi. Hastaların 139 (%68.8)'u minimal invaziv yöntem ile 63 (%32.2)'ü boyun ekspolasyonu ile ameliyat edildi. Kırkükç (%21.3) hastada eş zamanlı tiroidektomi uygulandı. 33 hastaya iki taraflı total, 10 hastaya tek taraflı total tiroidektomi yapıldı. Eş zamanlı iki taraflı tiroidektomi uygulanan 4 (%2) hastada ve genel toplamda 8 (%4) hastada hematoma görüldü. Hematomlar için cerrahi girişim uygulanmadı ve takiplerde sorun izlenmedi. 12 (%5.9) hastada ektopik odak mevcuttu. 19 (%9.4) hastada rekürren (9 hasta medikal izleme alındı, 7 hasta takipten çıkmış, 3 hasta reopere edildi ve klinik düzeldi), 10 (%4.9) hastada persistan (8 hastada medikal izleme seçildi, 2 hastanın takibi yok) pHPT görüldü. Patoloji sonucunda hastaların 189 (%93.5)'da adenom (182 hastada tek, 7 hastada 2 adenom), 7 (%3.5)'de hiperplazi (2 hasta non-klasik tipte) ve 6 (%3)'da karsinom görüldü.

Tartışma

İlk kez 1930 yılların başında Albright tarafından⁹ kemik hastalığı ve renal taş oluşumu olarak tanımlanan hiperparatiroidi hastalığı; Albright'dan sonraki yıllarda farklı klinik ve biyokimyasal şekillerde tanımlanıp tedavi edilse bile hasarın en çok görüldüğü hedef organların kemik ve üriner sistem olduğu ortaya konulmuştur. pHPT bir veya daha fazla paratiroid bezinin hiperfonksiyonu sonucu; PTH'nin normal veya yüksek olmasına eşlik eden hiperkalsemi, hipofosfatem, normokalsemiye eşlik eden PTH yüksekliği ile karakterize klinik bir durumdur. Hiperfonksiyone bezlere bağlı olarak başta iskelet ve üriner sistem olmak üzere; vücuttaki birçok sistemde tedavi ile düzelebilen ya da tedaviye rağmen düzelmeyen ciddi sorunlar ortaya çıkmaktadır. Ancak günümüzde asemptomatik pHPT tanısının artışı ile birlikte doku ve organ hasarları daha erken dö-

nemde fark edilip tedavi edilmektedir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak^{3,4,8} pHPT'nin kadınlarda görülme sıklığı erkeklerden 4 kat daha fazla ve hastalar genellikle 50 yaş üstünde idi. Ayrıca yine literatür ile uyumlu⁵ olarak en sık patolojik neden paratiroid adenomları (%93) idi. Genellikle sporadik vakalar şeklinde görülen pHPT olguları bazen germ line mutasyonlara bağlı olarak bazı genetik hastalıklara eşlik edebilmektedir. Çalışmamızda da 2 (%0.5) hastamızda MEN-1 tespit edildi. Hastalar diğer endokrin bozuklukları ile beraber değerlendirilip cerrahi olarak tedavi edildi.

pHPT hastalığında semptomlar sıklıkla Ca metabolizmasının etkilediği organlar üzerinde yoğunlaşmaktadır. Hastalığın farklı dönemlerinde ve şiddetine bağlı olarak üriner semptom ve bulgular (%15-20 nefrolitiazis, poliüri, hiperkalsüri, böbrek yetmezliği vb.), kemik hastalıkları (ağrı, kırık, osteotik fibroza sistika, demineralizasyon, KMD'de azalma vb) ve eklem ağrıları, gastrointestinal sistem bozuklukları (ülser, pankreatit, kusma, kabızlık vb.), romatolojik hastalıklar (gut, psedogut vb), kardiyovasküler hastalıklar (hipertansiyon, ritim bozuklukları vb.) ve nöropsikiyatrik bozukluklar görülebilmektedir. Çalışmamızda semptomatik hastalarda en sık görülen başvuru şikayeti iskelet-kas sistemine ait olup, asemptomatik hasta grubumuzda en sık cerrahi endikasyon nedeni üriner taş ve KMD'de azalma idi. Çalışmamızda semptomatik ve asemptomatik hasta gruplarındaki cerrahi endikasyon, semptom ve bulgular literatür ile paralellik göstermektedir. Ancak batı literatüründen⁸ farklı olarak hala semptomatik pHPT tanısı alan hasta sayısı (%69) oldukça yüksektir. Ancak bu oranın Türkiye'de ki genel hasta başvuru oranını yansıttığını söylemek mümkün değildir. Çünkü hastanemiz referans bir hastane ve 3. basamak hizmet veren bir kurum olduğu için; hastaların birçoğu dışarda tanı almış ve başlangıçta asemptomatik olup uzun yıllar takip edilmiş hastaları içermekte idi. Ayrıca özellikle lokalizasyon çalışmalarının iyi yapılamadığı ve komorbiditesi yüksek olan hastalarda genellikle takip protokolünün izlenmesinin hastalardaki semptomatik başvuru şikayetlerini arttırdığını düşünmekteyiz.

pHPT'de hastalık genel olarak semptomatik ve asemptomatik olarak iki klinik prezentasyonda incelenmektedir. Ancak son zamanlarda hem biyokimyasal tanımlamalar gündeme gelmiş hem de klinik prezentasyonlara normokalsemik ve hafif pHPT tanımlamaları eklenmiştir¹. Semptomatik pHPT'de tanımlama ve tedavi konusunda genel anlamda sınırlar çizilmiş ve tartışma yaşanmamaktadır. Asemptomatik pHPT'de de tanı anında cerrahi tedavi endikasyonları 2013 yılında kabul edilen ve 2014 yılında yayınlanan kılavuzda belirtilmiştir¹⁰ (Tablo 3). Ancak kılavuzlara göre başlangıçta cerrahi tedavi endikasyonu olmayan bazı asemptomatik pHPT hastalarının uzun süre klinik takiplerine bakıldığında bu hastalarda cerrahi endikasyonların ortaya çıktığı görülmüştür^{11,12}. Bu çalışmalar paralelinde acaba hastalara pHPT tanısı konuldu-

Tablo 3. Asemptomatik pHPTli hastalarda cerrahi için 2013 önerileri

Ölçüm	Cerrahi Endikasyon ^{a,b}
Yaş	<50 yaş
Serum Ca (normalin üst sınırı)	>1 mg/dL (>0.25 mmol/L) normalin üst sınırının üzerinde
İskelet	A. DXA ile BMD: T-skoru < -2.5; lomber omurga, total kalça, femur boynu ya da distal 1/3 radius ^b B. X-ray, BT, MRG, ya da VFA'da vertebra fraktürü
Renal	A. Kreatinin klirensi <60 cc/dk B. 24-h idrar kalsiyumu >400 mg/d (>10 mmol/d) ve biyokimyasal taş risk analizi ^c ile yükselmiş taş riski C. X-ray, ultrason ya da BT ile nefrolitiazis ya da nefrokalsinozis varlığı

Kısaltmalar: **BT:** bilgisayarlı tomografi, **MRG:** manyetik rezonans görüntüleme, **VFA:** vertebral fraktür değerlendirmesi, **BMD:** kemik mineral yoğunluğu, **DXA:** dual enerjili X-ray absorpsiyometri. Hastalara, paratiroid cerrahisinin tavsiye edilebilmesi için bu kriterlerden sadece bir tanesini karşılamaları gerekmektedir. Birden fazlasını karşılamalarına gerek yoktur.

^aCerrahi ayrıca medikal izlemin istenmediği ya da mümkün olmadığı ve cerrahiye tercih eden hastalarda, herhangi bir kriterin karşılanmadığı durumlarda, medikal kontrendikasyon olmadığı sürece endikedir.

^bUluslararası Klinik Dansitometri Derneği'nin (ISCD) belirttiği duruma uyumlu olarak, premenopozal kadınlarda ve 50 yaşından genç erkeklerde T-skoru yerine Z-skorunun kullanılması önerilmektedir.

^cBirçok klinisyen, öncelikle 24-saatlik idrar kalsiyum ekskresyonunu alacaktır. Eğer belirgin hiperkalsiüri mevcutsa (>400 mg/d [>10 mmol/d]), birçok ticari laboratuvarında mevcut olan üriner biyokimyasal taş riski profili aracılığıyla kalsiyum içeren taş riskinin ileri kanıtları araştırılmalıdır. Yüksek kalsiyum içeren taş riski ve belirgin hiperkalsiüriyi gösteren anormal bulguların varlığında, cerrahi için öneri oluşturan bir kriterdir

ğunda hastalar asemptomatik olsalar bile paratiroidektomi yapılmalı mı? sorusunu akıllara getirmektedir. Çünkü asemptomatik hastaların birçoğunda kılavuzda yer almayan ancak hastaların sosyal yaşantılarından soyutlanmalarına neden olan yorgunluk, halsizlik, güçsüzlük, hafif depresyon, hafif bilişsel veya nöromusküler bozukluklar gibi nonspesifik nöropsikiyatrik belirtiler vardır¹³. Ayrıca semptomatik pHPT hastaları cerrahi olarak tedavi edilse

bile; bu hastalarda bazı sistemlere ait hasarlar (nöropsikolojik ve bilişsel bozukluklar, hipertansiyon, vasküler sorunlar vb) geri dönmemektedir¹⁴. Ancak günümüzde asemptomatik pHPT'de kabul edilen cerrahi tedavi endikasyonları¹⁰ dışında olan hastalar belli takip protokolleri (**Tablo 4**) ile izlenmekte ve takip sırasında endikasyon gerekliliği durumunda paratiroidektomi işlemi yapılmaktadır. Normokalsemik tip pHPT yaklaşık yarım yüzyıldır bi-

Tablo 4. Paratiroid cerrahisi geçirmeyecek olan asemptomatik pHPT'li hastaların izlemi için 2013 kriterleri

Ölçüm	Sıklık
Serum Ca	Yıllık
İskelet	Eğer klinik olarak endike ise (örneğin yükseklik kaybı, sırt ağrısı), her 1-2 yıl (3 bölge) ^a x-ray ya da omurganın VFA'sı
Renal	eGFR, yıllık; serum kreatinin, yıllık. Eğer renal kalkülden şüpheleniliyor ise, 24-h biyokimyasal taş profili, x-ray, ultrason ya da BT ile renal görüntüleme.

Kısaltmalar: **eGFR,** tahmini glomeruler filtrasyon oranı, **VFA,** vertebra fraktür değerlendirmesi, **BT:** bilgisayarlı tomografi.

^aBu öneri, klinik durum uygun ise daha sık izlem gereksinimi kadar ülkeye spesifik önerileri içerir.

linen bir klinik/biyokimyasal tanımlama olmasına rağmen; ilk kez 2003 yılında klinik olarak tanımlanmış ve 2009 yılından itibaren kılavuzlarda yerini almaya başlamıştır¹⁵⁻¹⁷. Normokalsemik pHPT; PTH yüksekliğine neden olabilecek sekonder nedenler dışlandıktan sonra, sürekli PTH yüksekliği ve normal total-iyonize Ca konsantrasyonu olarak tanımlanmaktadır. Prospektif bir çalışmada normokalsemik pHPT tanımlaması; GFR'nin 60 ml/dk<, 25-OH vitamin D3 düzeyinin 30 ng/dl<, PTH yüksekliği ve normal Ca düzeyinin birlikteliği olarak tanımlanmaktadır¹⁸. Hastalarda ki Ca düzeyi normal olsa bile semptomatik hasta gruplarındakine benzer şekilde klinik semptomlar görülebilmektedir. PTH yüksek iken; Ca düzeyinin neden yükselmediği net olarak açıklanamamakla beraber hiperkalsemik pHPT'nin erken evresi olduğu, beraberinde tanı konulamayan vitamin D eksikliği olduğu ya da PTH'ya hedef organlarda parsiyel direnç olduğuna dair hipotezler ileri sürülmektedir¹⁹. Normokalsemik tip pHPT takip sürecinde hiperkalsemik tip pHPT'e progresse olabilir ya da olmayabilir²⁰. Ayrıca hastalar semptomatik veya asemptomatik formlarda karşımıza çıkabilirler²¹. Optimal tedavi stratejisi belirgin olmamakla beraber semptomatik olan hastalarda paratiroidektomi, asemptomatik olan hastalarda genel takip protokolü izlenebilir¹. Çalışmamızda 5 hastamızda normokalsemik pHPT görüldü ve tüm hastalar semptomatik idi. Hastalara paratiroidektomi uygulandı.

Hafif tip pHPT aslında asemptomatik pHPT ile sınırları net olarak ayırt edilemeyen bir tanımlamadır. Ancak günümüzde kılavuzlarda yerini "cerrahi kriterleri karşılamayan asemptomatik hastaların hastalığı" olarak almıştır¹⁰.

Biyokimyasal prezentasyonlara bakıldığında klasik (hiperkalsemik) pHPT ve normokalsemik pHPT'e ek olarak non-klasik (normohormonal) pHPT tanımlanmıştır. Bu formu diğer tiplerden ayıran ilginç özellikler mevcuttur. Klasik tiplere göre daha az semptom ve bulgu vermekte, bez ağırlığı daha düşük olmakta, hiperplazi sıklığı (%19) çok daha fazla görülmekte ve lokalizasyon çalışmalarında başarı oranları çok daha düşük olmaktadır²². Bu formda hiperplazi sıklığının fazla olması, lokalizasyon çalışmalarının başarı oranının düşük olması paratiroidektomi sonrası persistan ve rekürren hastalık sıklığını arttırmaktadır. Çalışmamızda da 3 hastamızda non-klasik tip pHPT görüldü ve bu hastaların 2 (%66)'de hiperplazi mevcuttu. Bu hastalarda hiperplazi sıklığının yüksek olması nedeni ile (özellikle lokalizasyon çalışmasında yeri tam olarak belirlenememiş paratiroid bezlerin varlığında) boyun eksplorasyonu planlanmalıdır.

Klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirme sonucunda pHPT tanısı olan hastalarda lokalizasyon çalışmaları önemli bir yer tutmaktadır. Çünkü hastalarda birden fazla adenom, hiperplazi ve/veya ektopik yerleşimli paratiroid bezi bulunabilmektedir. Bu durumlar önceden belirlemez ise cerrahi sonrası persistan ve rekürren hastalığın karşımıza çıkmasına neden olmaktadır. Her iki durumda da yapılacak cerrahi işlemler daha ciddi komplikasyon ihtimalini

ortaya koymaktadır ve başarı oranı ilk cerrahiye göre daha düşük olacaktır. Literatürde lokalizasyon çalışmaları ile ilgili olarak USG, Tc 99m sestamibi, MIBI-SPECT, CT, 4 boyutlu CT, MR, F18-choline PET/CT kullanılmaktadır²³⁻²⁵. Çalışmamızda lokalizasyon çalışması için USG, Tc 99m sestamibi, MIBI-SPECT, MR kullanıldı.

pHPT tanısı alan hastalar için mutlaka iyi bir lokalizasyon çalışması yapılmalı ve hastalık klinik ve biyokimyasal prezentasyonuna göre sınıflandırılmalıdır. Çünkü uygun şekilde yapılamayan lokalizasyon çalışmaları, olası hiperplazi olasılığının yüksek olduğu (nonhormonal tip) vakalarda minimal invaziv yöntemlerin seçilerek tek odak paratiroid bezinin çıkarılması persistan ve rekürren hastalık olasılığını arttıracaktır. Çalışmamızda 19 (%9.4) hastada rekürren, 10 (%4.9) hastada persistan pHPT görüldü. Rekürren hastalık görülen 3 hastada hastalar yeniden değerlendirildi ve opere edildi. Klinik olarak hastalar düzeldi. Geriye kalan 26 hastada (rekürren ve persistan hastalık) kendi istekleri ile takipten çıkma, yeniden yapılan lokalizasyon çalışmalarında başarısız olunması ve hastaların yeni işlemleri istememesi nedeni ile klinik başarı elde edilemedi.

Tüm hastalar multidisipliner çalışan merkezlerde, uygun laboratuvar ve radyolojik incelemeler sonucunda değerlendirilmelidir. Cerrahi morbiditesi ve mortalitesi son derece düşük olan paratiroidektomi işlemi için ameliyat öncesi titiz bir hazırlık oldukça önemlidir. Tekrarlayan cerrahi girişimler daha yüksek komplikasyon, maliyet artışı ve daha az başarılı sonuçlar ile karşımıza çıkacaktır.

Kaynaklar

1. Uludağ M, Aygün N. Primer Hiperparatiroidi: Klinik ve Biyokimyasal Bulguların Güncel Durumu. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni 2016;50(3):171-180.
2. Felger EA, Kandil E. Primary hyperparathyroidism. Otolaryngol. Clin North Am 2010;43:417-32.
3. Wermers R, Clarke B. Epidemiology of Primary Hyperparathyroidism. In: Bilezikian J, Marcus R, Levine MA, Marcocci C, Silverberg SJ, Potts JT, Jr., editors. The Parathyroids. 3rd ed. UK and USA: Elsevier; 2015. p. 297-308.
4. Press DM, Siperstein AE, Berber E, Shin JJ, Metzger R, Monteiro R, et al. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: a population-based analysis from the electronic medical record. Surgery 2013;154:1232-7; discussion 7-8.
5. Silva BC, Cusano NE, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2018 Sep 28. pii: S1521-690X(18)30113-1.
6. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, Melton LJ 3rd. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. J Bone Miner Res 2006 Jan;21(1):171-7. Epub 2005 Sep 19.
7. Marcocci C, Cetani F. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. N Engl J Med. 2011 Dec 22;365(25):2389-97. doi: 10.1056/NEJMcp1106636. Review. No abstract available. Erratum in: N Engl J Med 2012 May 31;366(22):2138. PMID: 22187986
8. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathy-

- roidism. *Lancet* 2018 Jan 13;391(10116):168-178. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31430-7. Epub 2017 Sep 17.
9. Albright F, Aub JC, Bauer W. Hyperparathyroidism: a common and polymorphic condition as illustrated by seventeen proved cases from one clinic. *J Am Med Assoc* 1934;102:1276-87.
 10. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3561-3569.
 11. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3462-70.
 12. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med* 1999;341:1249-55.
 13. Güler SA, Cantürk NZ. Primer Hiperparatiroidi. *Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics* 2016;9(3):44-52.
 14. Chiodini I, Cairolì E, Palmieri S, Pepe J, Walker MD. Non classical complications of primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018 Dec;32(6):805-820. doi: 10.1016/j.beem.2018.06.006. Epub 2018 Jun 18.
 15. Silverberg SJ, Bilezikian JP. "Incipient" primary hyperparathyroidism: a "forme fruste" of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5348-5352.
 16. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:351-365.
 17. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013;16:33-9.
 18. Rosário PW, Calsolari MR. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism in Adults Without a History of Nephrolithiasis or Fractures: A Prospective Study. *Horm Metab Res* 2019 Apr;51(4):243-247. doi: 10.1055/a-0859-1020. Epub 2019 Mar 6.
 19. Anastasilakis DA, Makras P, Polyzos SA, Anastasilakis AD; Part of the COMBO ENDO TEAM: 2017. Asymptomatic and normocalcemic hyperparathyroidism, the silent attack: a combo-endocrinology overview. *Hormones (Athens)* 2019 Mar;18(1):65-70. doi: 10.1007/s42000-018-0069-6. Epub 2018 Sep 25.
 20. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporosis International: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.* 2017;28:1-19.
 21. Cusano N, Silverberg SJ, Bilezikian J. Normocalcemic PHPT. In: Bilezikian J, Marcus R, Levine MA, Marcocci C, Silverberg SJ, Potts JT Jr, eds. *The parathyroids*, 3rd edn. USA: Elsevier, 2015:331-37.
 22. Applewhite MK, White MG, Tseng J, et al. Normohormonal primary hyperparathyroidism is a distinct form of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2017 Jan;161(1):62-69. doi: 10.1016/j.surg.2016.03.038. Epub 2016 Nov 17.
 23. Kedarisetty S, Fundakowski C, Ramakrishnan K, Dadparvar S. Clinical Value of Tc99m-MIBI SPECT/CT Versus 4D-CT or US in Management of Patients With Hyperparathyroidism. *Ear Nose Throat* 2019 Mar;98(3):149-157. doi: 10.1177/0145561319828668. Epub 2019 Feb 19.
 24. Zafereo M, Yu J, Angelos P, et al. American Head and Neck Society Endocrine Surgery Section update on parathyroid imaging for surgical candidates with primary hyperparathyroidism. *Head Neck* 2019 Jul;41(7):2398-2409. doi: 10.1002/hed.25781. Epub 2019 Apr 19.
 25. Quak E, Blanchard D, Houdu B, et al. F18- choline PET/CT guided surgery in primary hyperparathyroidism when ultrasound and MIBISPECT/CT are negative or inconclusive: the APACH1 study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018 Apr;45(4):658-666. doi: 10.1007/s00259-017-3911-1. Epub 2017 Dec 22.

