



Derleme

Primer Hiperparatiroidizmde Cerrahi Tedavi: Kime Hangi Tedavi?

Nurcihan Aygün, Mehmet Uludağ

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul

Özet

Primer hiperparatiroidizm (pHPT) bir veya birden fazla paratiroid bezinden uygunsuz olarak otonom fazla paratiroid hormon (PTH) üretimine bağlı olarak kalsiyum (Ca) metabolizmasının regülasyonunda bozukluk sonucunda PTH ve Ca düzeylerinde artış veya bunlardan birinin (Ca, PTH) uygunsuz olarak normal olması ile karakterizedir. pHPT'nin %90-95'i ailesel öykü ve diğer endokrin organ tümörleri ile ilişkisi olmayan sporadik tip olup, %5-10'u herediterdir. pHPT'nin %80-85'ine tek paratiroid adenomu, %4-5'ine çift adenom, %10-15'ine çoklu bez hiperplazisi ve %1'den azına paratiroid kanseri neden olmaktadır. pHPT'nin tanısı biyokimyasal olarak koyulur. pHPT'nin tek küratif tedavisi cerrahidir. pHPT'de ameliyat tercihi hastada herediter HPT olup olmamasına, cerrahi tedavi gerektirecek tiroid hastalığı olup olmamasına, yapılan preoperatif lokalizasyon çalışmalarına ve bu çalışmalardaki bulgulara göre, intraoperatif PTH kullanıma olanaklarına, cerrahin tercihine bağlı olarak değişebilir. Mükemmel sonucu alabilmek için preoperatif belirlenen cerrahi strateji, gerektiğinde intraoperatif bulgulara göre revize edilebilir. pHPT'nin cerrahi tedavisinde 2 temel yaklaşım, BBE ve MİP yöntemleridir. BBE, pHPT'nin cerrahi tedavisinde mükemmel sonuçlara sahip, altın standart olarak kabul edilen ve sürekli geçerli bir opsiyon olmasına rağmen, günümüzde MİP klinik ve radyolojik olarak tek bez hastalığı düşünülen seçilmiş hastalarda ideal yaklaşımdır. Görüntülemenin negatif olması cerrahi endikasyonun olup olmadığını belirleyen kriter olmayıp paratiroid cerrahisi için kontrendikasyon değildir. Sporadik pHPT'nin cerrahi tedavisinde her iki yöntem de güvenli ve etkili yöntemler olmasına rağmen, her iki yöntemin etkinliği ile ilgili tartışmalar halen devam etmektedir. Temel olarak yapılan cerrahi girişim risk yarar dengesini iyi kurmalı, persistan ve reküren hastalık riskini minimize ederek en yüksek kür oranını sağlamalı, komplikasyon riskini de arttırmamalıdır. Kür oranını azaltan herhangi bir yöntem persistan ve reküren hastalığa bağlı olarak ikincil paratiroidektomi riskini arttırmaktadır. Deneyimli cerrahlar tarafından yapılan ikincil paratiroidektomilerde başarı oranı %90'ın üzerinde olmasına rağmen, hastanın en düşük komplikasyonla en yüksek kür oranı ilk cerrahide elde edilebilir. Ayrıca ikincil cerrahide komplikasyon oranları daha yüksektir. İkincil girişimlerde mümkün olduğunca görüntüleme klavuzluğunda selektif cerrahi uygulanmalıdır. En az diseksiyonla ve en az morbidite ile en yüksek kürün sağlanabileceği cerrahi strateji belirlenmelidir. Bu çalışmada pHPT tanılı hastalarda kime hangi cerrahi tedavinin uygulanabileceğini değerlendirmeyi amaçladık.

Anahtar sözcükler: Bilateral boyun eksplorasyonu; minimal invaziv paratiroidektomi; primer hiperparatiroidizm; tek taraflı boyun eksplorasyonu.

Please cite this article as "Aygün N, Uludağ M. Surgical Treatment of Primary Hyperparathyroidism: Which Therapy to Whom? Med Bull Sisli Etfal Hosp 2019;53(3):201-214".

Yazışma Adresi: Nurcihan Aygün, MD. Sisli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey

Telefon: +90 553 277 95 78 **E-posta:** nurcihanaygun@hotmail.com

Başvuru Tarihi: 17.06.2019 **Kabul Tarihi:** 17.06.2019 **Online Yayınlanma Tarihi:** 27.08.2019

©Telif hakkı 2019 Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni - Çevrimiçi erişim www.sislietfaltip.org

OPEN ACCESS This is an open access article under the CC BY-NC license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



Primer hiperparatiroidizm (pHPT) bir veya birden fazla paratiroid bezinden uygunsuz olarak otonom fazla paratiroid hormon (PTH) üretimine bağlı olarak kalsiyum (Ca) metabolizmasının regülasyonunda bozukluk sonucunda PTH ve Ca düzeylerinde artış veya bunlardan birinin (Ca, PTH) uygunsuz olarak normal olması ile karakterizedir.^[1, 2]

pHPT, diabetes mellitus ve tiroid hastalıklarından sonra üçüncü en sık endokrin hastalıktır.^[3] Ayaktan hiperkalseminin en sık nedenidir.^[4]

pHPT 20. yüzyılın başlarında tanımlandıktan sonra 50 yıl boyunca genellikle ciddi hiperkalsemi ve ciddi iskelet ve renal semptomlarla tanı koyulmaktaydı. 1970 yıllarda analizörün gelişimi ve yaygın serum Ca ölçümü ile hastaların birçoğu insidental olarak saptanan hiperkalsemi ile tanı almakta olan asemptomatik hastalardır.^[1] Bu gelişime bağlı olarak pHPT prevalansı giderek artmakta olup, ABD'deki prevalansı 1995 ile 2010 yılları arasında üçe katlanmıştır.^[5] Gerçek prevalansın geleneksel çalışmalardan daha yüksek olduğu düşünülmektedir.^[6] pHPT'nin insidansının her 100000 kişide 0.4-82 vaka olarak geniş bir aralıkta olduğu tahmin edilmektedir.^[1] Kadınlar, erkeklerden 3 kat daha fazla görülür. Her yaşta görülebilmesine rağmen, her iki cinstede insidans yaşla artar ve 50 yaşından sonra dramatik olarak yükselir.^[5]

pHPT'nin %90-95'i ailesel öykü ve diğer endokrin organ tümörleri ile ilişkisi olmayan sporadik tip olup, %5-10'u herediterdir. Herediter hiperparatiroidizm multipl endokrin neoplazi (MEN) 1, 2A, 4, pHPT komponenti ile birlikte olan ailesel sendromlar; multipl endokrin neoplazi MEN I, MEN IIA, MEN4, hiperparatiroidizm-çene tümörü sendromu (hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome), familial izole hiperparatiroidizm, otozomal dominant ılımlı (moderate) hiperparatiroidizm ve şiddetli neonatal hiperparatiroidizmdir. Herediter pHPT sporadik olandan daha erken yaşta görülür. Gen penetrasyonu değişir.^[7] Sporadik PrHPT'nin gelişimi ile ilgili bazı risk faktörleri bilinmesine rağmen, hastaların büyük bölümünde altta yatan sebep bilinmemektedir. Uzun süre lityum tedavisi, daha önce boyuna eksternal radyasyon öyküsü veya tiroid hastalığı nedeni ile radyoaktif iyot tedavisi sporadik pHPT için risk faktörüdür.^[1, 3] Kronik düşük doz kalsiyum kullanımı, yüksek vücut ağırlığı, çölyak hastalığı, hipertansiyon, furosemid kullanımının da sporadik pHPT gelişiminde risk faktörü olabileceği bildirilmiştir.^[1] pHPT'nin %80-85'ine tek paratiroid adenomu, %4-5'ine çift adenom, %10-15'ine çoklu bez hiperplazisi ve %1'den azına paratiroid kanseri neden olmaktadır.^[8]

Diagnosis

pHPT'nin tanısı biyokimyasal olarak koyulur. pHPT'den şüphelenildiğinde yapılması gereken ilk standart biyokimyasal paneli; serum total Ca, PTH, fosfor, kreatinin,

albumin, 25-OH vitamin D (nonklasik prezentasyon ya da şüpheli D vitamin yetersizliği) ve 24 saatlik idrar kalsiyum ekskresyonunu (familial hipokalsiürik hiperkalsemi düşündürülen aile öyküsü için) içerir.^[2] Normokalsemik hiperparatiroididen şüphelenildiğinde veya hipoalbumenik hastalarda iyonize kalsiyum bakılmalıdır.^[9, 10] pHPT paratiroid bezi(lerinin) otonomi kazanmasına bağlı olarak serum kalsiyum düzeyinin düzenlenmesindeki negative feedback yolu bozulur. Bunun sonucu olarak klasik pHPT'de hiperkalsemi ve yüksek PTH değeri saptanır. pHPT'nin tanı oranının artması sonucu olarak biyokimyasal olarak öngörülmeleyen tipler ortaya çıktı. Bu tipler biyokimyasal değerlendirmede karmaşık bulgulara neden olabilir. Nonklasik pHPT (normohormonal or nonsüprese) adlandırılan tipte serum Ca değeri yüksek veya referans aralığının üst sınırına yakinken, PTH değeri uygunsuz negatif inhibisyona bağlı olarak baskılanmayıp normal sınırlar içindedir.^[5] Normokalsemik HPT'de ise normal 25 (OH) vit D3 değerine rağmen PTH yüksek, serum düzeltilmiş Ca ve iyonize Ca değeri normaldir.^[10]

pHPT tanısını koyarken; böbrek yetmezliği, D vitamini eksikliği, intestinal emilim anormallikleri ve renal kaçış sendromu gibi sekonder HPT'nin yaygın nedenleri dışlanmalıdır. Ayrıca 24 saatlik idrar Ca ile familial hipokalsiürik hiperkalsemi dışlanmalıdır.^[2] Tanı anında herediter pHPT olabileceği de dikkate alınmalıdır. 45 yaş altında genç hastalarda, birinci derece akrabalarında pHPT varlığı, erkek cinsiyet, çoklu bez hastalığı varlığı, MEN 1, hiperparatiroidizm-çene tümörü sendromunun diğer klinik özelliklerinden birinin varlığında genetik test (MEN1, CASR, CDKN1A, CDKN1B, CDKN2B, CDKN2C, RET genleri) yapılması önerilmektedir.^[11]

Cerrahi Endikasyonlar

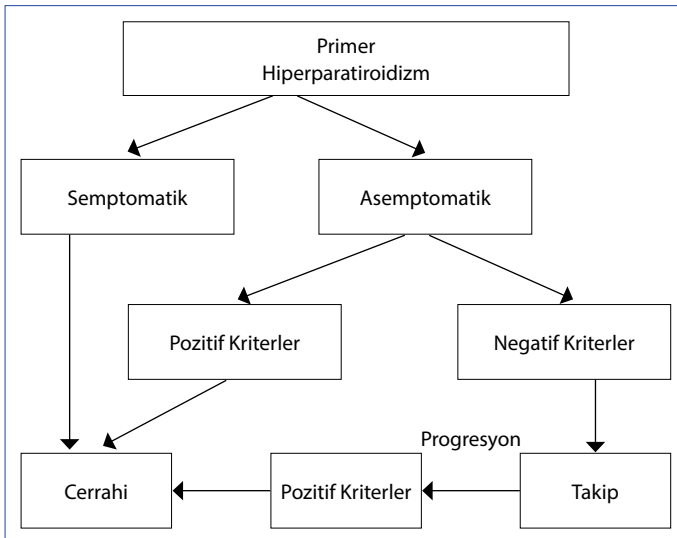
pHPT'nin tek küratif tedavisi cerrahidir. Paratiroidektomi renal ve kemik bulgularına sahip semptomatik olan tüm hastalarda endikedir.^[12] Bununla birlikte cerrahiye engel komorbiditeler, cerrahi kontrendikasyonlar ya da önceki başarısız boyun eksplorasyonu nedeniyle klinisyenleri tarafından paratiroidektomi önerilmeyen, semptomatik pHPT'li hastalar ve paratiroidektomi reddeden hastaların medikal olarak tedavisi düşünülebilir.^[2] Asemptomatik pHPT'nin tedavisi hakkındaki dördüncü uluslararası çalıştay sonrası yayınlanan klavuzda önerilen cerrahi endikasyonlar 2014 yılında güncellenmiştir. Bu kriterler; hastanın 50 yaşından genç olması, serum Ca'unun üst sınırının 1 mg/dL'den (>0.25 mmol/L) fazla Ca düzeyi, lomber omurga, total kalça, femur boynu veya 1/3 radius alt uç kemik bölgelerinden herhangi birinde kemik mineral yoğunluğunun T skorunun -2.5'un altında olması veya herhangi bir görüntüleme yöntemi ile asemptomatik vertebra fraktürü

saptanması, kreatinin klirensinin <60cc/dk'nın altında olması, 24 saatlik idrar kalsiyumunun 400 mg/gün'den (<10 mmol/gün) fazla olması ile birlikte biyokimyasal taş risk analizi ile artmış böbrek taşı riski, görüntüleme yöntemleri ile saptanan asemptomatik nefrolithiazis veya nefrokalsinozis varlığıdır. Bu kriterlerden birinin varlığı cerrahi endikasyon için yeterlidir. Kriterleri taşımadığı için takip edilen hastaların takiplerinde progresyon olup bu kriterlerin biri olduğunda bu hastalarda da cerrahi endikasyon mevcuttur.^[13]

Bununla birlikte cerrahi endikasyon için kriterleri taşımayan asemptomatik hastalarda bile cerrahi her zaman bir seçenektir, çünkü pHPT'nin tek kesin tedavisidir.^[13]

Normokalsemik pHPT'de normokalsemi devam etse bile eğer hastalar osteoporoz, kırılabilirliğin artmasına bağlı fraktürler ya da renal kalküller gibi pHPT'nin progresyon bulgularına ya da kötüleşen komplikasyonlarına sahipse, cerrahiye referans edilmeleri tavsiye edilmektedir.^[13]

Tanı anında komplikasyonsuz asemptomatik hastalar hastalık progresyonu için izlenebilirler. Paratiroidektomi nefrolithiazis ve fraktür riskini azaltır, ve kemik mineral yoğunluğunu artırır. Normokalsemik pHPT'deki sınırlı veriler bile paratiroidektominin kemik mineral yoğunluğunu arttırabileceğini düşündürmektedir.^[1] Ayrıca çalışmalarda paratiroidektomi sonrası uykusuzluğun düzeldiği, klinik dispepsi şikayetlerinin azaldığı, yaşam kalitesinin arttığı, nöropsikiyatrik semptomların düzeldiği, kardiyovasküler risklerin azaldığı, survinin arttığı gösterilmiştir.^[4] Bu nedenle birçok yazar cerrahi tedavinin, minimal perioperatif riske sahip ve yeterli yaşam beklentisine sahip asemptomatik pHPT'li tüm hastalarda kronolojik yaşta bağımsız olarak düşünülmesi gerektiğine inanır (Şekil 1).^[14]



Şekil 1. Primer hiperparatiroidizmde tedavi.

Paratiroidektomide Tarihçe

İlk başarılı paratiroidektomi 1925 yılında, osteitis fibroza sistikalı hastada Avusturya'da Felix Mandel tarafından lokal anestezi ile bilateral boyun eksplorasyonu (bilateral neck exploration) (BBE) uygulandı. Hastada 3 normal bez ve bir büyümüş bez saptanarak, büyümüş bez çıkarıldı. Hastanın hastalıkla ilişkili şiddetli semptomları, operasyondan sonra düzeldi. Bu başarılı ilk ameliyat hiperparatiroidizmin tedavisi için olan pratik dogmayı değiştirdi.^[15] 1933 yılına kadar paratiroid adenoma dışındaki diğer patolojik antiteler tanımlanmadı. 1934 yılında Albright ve ark. tarafından 4 bezi de tutan paratiroid hiperplazisi tanımlandı.^[16] Birçok hastada dominant adenomun çıkarılmasından sonra persistan hastalık görülmesi nedeniyle subtotal paratiroidektomi veya ototransplantasyonla birlikte total paratiroidektomi önerildi.^[17] Cope ve ark. 1958 yılında 200 vakalılık serilerinde vakaların %80'i tek adenom olmasına rağmen, 4 bez hiperplazisini ve çift adenomunu farklı antiteler olarak tanımladılar.^[18] pHPT'de BBE tüm patolojik bezlerin belirlenip çıkarılmasına olanak sağladığından tercih edilen cerrahi yaklaşım haline geldi. Cope 1966'da cerrahin tanıdan emine olabilmesi için tek yolun en az 2 bezi görmesi gerektiğini, 4 bezin de ortaya koyulup görülmesinin daha yardımcı olacağını ifade etmiştir.^[19] pHPT'nin tedavisinde genel anestezi altında uygulanan BBE altın standart tedavi haline geldi. Bu yaklaşım deneyimli merkezlerde %95'in üzerinde başarı oranı ile uygulanabilmektedir.^[20, 21] Bununla birlikte pHPT'lerin %80-85'i tek adenoma bağlı olduğundan, sadece bu bezin çıkarılması kür sağlayabilecektir.^[22] Bu durum dikkate alınarak 1970'lerin sonunda cerrahi strateji olarak soliter paratiroid adenomunun çıkarıldığı ve aynı taraftaki normal paratiroidin eksplere edildiği tek taraflı (unilateral) eksplorasyon yöntemi öne sürüldü.^[23]

Tibblin ve ark., çoklu bez hastalığı olup olmadığını belirlemek için kırmızı yağ boyama (oil red O) tekniği ile intraoperatif boyama ile frozen inceleme yapılarak makroskopik olarak normal görünen bezde multiglandüler hastalık olup olmadığını güvenli bir şekilde belirlenebileceğini bildirmişlerdir. Çalışmacılar 102 ardışık hastada uyguladıkları bu teknikte 43 hastada anormal bez ilk eksplere edilen tarafta bulunmuş, ilk tarafta normal bezlerin bulunduğu 45 hastada karşı taraf eksplorasyonu uygulanmış olup, bu teknikte ilk taraf eksplorasyonunda adenom belirlendiğinde tek taraflı eksplorasyonu yapılmasını önermişlerdir.^[24] Dennison ve ark. 1985'te bilateral perkütan subklavian venöz örnekleme ile hiperfonksiyone bezin preoperatif lateralize edilerek tek taraflı Tibblin stratejisi unilateral paratiroidektominin uygulanabileceğini bildirmişlerdir.^[25] Tek taraflı boyun eksplorasyonu temeline dayanan bu yöntemde diğer tarafta ikincil adenom olma olasılığı vardır. Bu yöntemde diğer taraftaki 2

paratiroid bezi etkilenmediği için postoperatif hipokalsemi riski düşük, ayrıca karşı reküren laringeal sinir (RLS) paralizisi riskinin önüne geçilmiş olmaktadır. Daha düşük komplikasyon riski düşüncesi bu konudaki yeni girişimler için cesaret verici görüş olmuş, odaklanmış paratiroidektominin temelini oluşturan çalışmalardan biri olmuştur.^[22]

Paratiroid sintigrafisi ise ilk 1983 yılında Young ve ark. tarafından talyum (Ta) 201-Tc99m substraksiyon sintigrafisi olarak bildirildi.^[26]

1985-1988 yılları arasında preoperatif Ta-201-Tc99m substraksiyon sintigrafisi çekilen ve ilk defa boyun eksplorasyonu uygulanacak 90 hastaya görüntüleme klavuzluğunda tek taraflı eksplorasyon uygulanmıştır. Sintigrafide tek odakta tutulum olan hastalarda aynı tarafta patolojik bez bulunursa çıkarılmış ve aynı taraftaki normal olan diğer bezden biyopsi alınıp, diğer taraf explore edilmemiştir. 48 hastaya tek taraflı eksplorasyon, 42 hastaya ise bilateral servikal eksplorasyon uygulanmıştır. Operasyon zamanı tek taraflı eksplorasyonda, bilateral eksplorasyona göre daha kısa bulunmuştur (sırasıyla 71 dakika vs 97 dakika, $p < 0.001$). Ortalama 17 aylık takipte tek taraflı eksplorasyon uygulanan soliter paratiroid adenomlu hastalarda persistan ve reküren hastalık saptanmamıştır.^[27] 1989'da paratiroid görüntüleme anormal paratiroid dokusundaki mitokondriden zengin oksifil hücrelerinde biriken lipofilik sestamibinin kullanıldığı Tc99m sestamibi sintigrafisi bildirildi.^[28] Bu ajan sintigrafinin sensitivitesini büyük oranda arttırmıştır, günümüzde halen paratiroid sintigrafisinde tercih edilen temel ajandır.

Preoperatif görüntüleme ile ilgili paratiroid ultrasonografisi (USG) 1975 yılında Arima ve ark. tarafından bildirildi.^[29]

1989-1996 tarihleri arasında paratiroid USG'si ile ilgilenen radyoloji uzmanınca preoperatif paratiroid USG uygulanan ve USG'de tek bez hastalığı düşünülen 77 hastada USG klavuzluğunda tek taraflı eksplorasyon değerlendirilmiştir. 46 hastaya tek taraflı 31 hastaya bilateral boyun eksplorasyonu uygulanmıştır. Operasyon bulguları USG ile uyumlu ise ve aynı tarafta normal bez görülürse tek taraflı eksplorasyon, aynı tarafta normal bez görülmezse veya hiperplazi şüphesi varsa bilateral eksplorasyon uygulanmıştır. Bu hastaların 69'unda USG ile operasyon bulguları uyumlu olup, USG'nin uygunluğu %90 olarak bulunmuştur. Tek taraflı eksplorasyonun bilateral eksplorasyona göre ameliyat zamanı daha kısa, total komplikasyon oranı (sırasıyla; %22 vs %45, $p=0.04$) ise daha düşük bulunmuştur. Komplikasyonların büyük bölümü asemptomatik ve semptomatik hipokalsemi olup, bilateral eksplorasyon uygulanan 2 hastada geçici ses kısıklığı olmuştur. Çalışmacılar preoperatif noninvaziv USG ile kriterlere uyan hastalarda daha düşük komplikasyon oranı ve kısa ameliyat süresi nedeni ile tek taraflı eksplorasyon uygulanabileceğini bildirmişlerdir.^[30]

Bununla birlikte 1988'de Nussbaum ve ark. hiperfonksiyone paratiroid bezi çıkarıldıktan sonra rezeksiyonun uygunluğunu göstermek için intraoperatif PTH ölçümünü tanımladılar.^[31] Irvin ve ark., 1991 yılında, intraoperatif hızlı PTH (quick PTH) ölçümünü bildirdiler.^[32] Ultrasonografik teknolojideki gelişme ve bu konuda deneyim oldukça arttı. Sestamibi sintigrafisinin kullanıma girmesi, SPECT (single photon emission tomography)'nin uygulamaya girmesi, SPECT görüntüleriyle bilgisayarlı tomografi (CT) görüntülerinin birleştirilmesi SPECT/CT (füzyon görüntüler) ile yöntemin duyarlılığında önemli artış olmuştur.^[33] Bu cesaret verici çalışmalar ve gelişmeler, paratiroid cerrahisinde sadece patolojik bezin çıkarıldığı ve aynı taraftaki normal bezin görülmeye çalışılmadığı odaklanmış (selektif) paratiroidektominin temelini oluşturdu. pHPT'nin büyük bölümünde hastalığın etkeninin tek bez hastalığı olması, ek olarak görüntüleme yöntemlerinin ve intraoperatif PTH ölçümünün de katkısı ile cerrahi tedavide tek taraflı eksplorasyonun yerini aşamalı odaklanmış (selektif) paratiroidektomi almıştır.^[33-37]

İki bin yıldan sonra prHPT'nin tedavisinde odaklanmış cerrahi cerrahlar arasında favori yaklaşım haline gelmiştir.^[38]

Primer Hiperparatiroidide Cerrahi Tedavisinde BBE veya MİP

pHPT'nin cerrahi tedavisinde başarı oranı deneyimli cerrahların elinde preoperatif lokalizasyon çalışması ve cerrahi teknikten bağımsız olarak %95'in üzerindedir.^[38] pHPT'nin cerrahi tedavisinde 2 temel yaklaşım, BBE ve MİP yöntemleridir. Günümüzde pHPT'nin tedavisinde görüntüleme pozitif olan seçilmiş hastalarda MİP standart tedavi haline gelmiştir. BBE ise pHPT'nin cerrahi tedavisinde halen altın standart tedavidir.^[39] Sporadik pHPT'nin cerrahi tedavisinde her iki yöntem de güvenli ve etkili yöntemler olmasına rağmen, her iki yöntemi etkinliği ile ilgili tartışmalar halen devam etmektedir.^[38] Temel olarak yapılan cerrahi girişim risk yarar dengesini iyi kurmalı, persistan ve reküren hastalık riskini minimize ederek en yüksek kür oranını sağlamalı, komplikasyon riskini de arttırmamalıdır. BBE savunular, bu teknik %95'in üzerinde başarı ve %1'in altında kalıcı komplikasyon oranı ile uygulanabildiğinden bu tekniğin tercih edilmesini önermektedirler.^[38] Kür oranını azaltan herhangi bir yöntem persistan ve reküren hastalığa bağlı olarak ikincil paratiroidektomi riskini arttırmaktadır. Deneyimli cerrahlar tarafından yapılan ikincil paratiroidektomilerde başarı oranı %90'ın üzerinde olmasına rağmen, hastanın en düşük komplikasyonla en yüksek kür oranı ilk cerrahide elde edilebilir. Ayrıca ikincil cerrahide komplikasyon oranları daha yüksektir.^[38] Bununla birlikte seçilmiş hastalarda odaklanmış cerrahi ile BBE'ye benzer kür oranları elde edilebilmektedir.^[40]

BBE'nin avantajı ile ilgili temel argümanlardan birisi, preoperatif lokalizasyon çalışmaları ve intraoperatif ek yöntemlerin uygulanmasının zorunlu olmamasıdır. Bunlar uygulanmadan BBE yüksek kür ve düşük komplikasyon oranı ile uygulanabilmektedir. Bu yöntemin preoperatif çalışmalarla ilgili maliyeti azalttığı ifade edilmektedir.^[38, 40]

Preoperatif USG ve sintigrafi uygulanan hastalarda, görüntüleme çalışması uygulanmayan ve standart BBE uygulanan hastalara göre fiyat %21 daha yüksek bulunmuştur.^[41]

Bununla birlikte odaklanmış cerrahi taraftarları bu girişimin bölgesel anestezi ve gününbirlik cerrahi ile uygulanabileceğini, total hastane ücretlerinin BBE yerine odaklanmış cerrahi ile %50 düşürebileceğini ifade etmişlerdir.^[34] Postoperatif dönemde BBE uygulanan hastaların daha yüksek oranda hastaneye geri başvurma olasılıkları da dikkate alındığında bunun da hastane fiyatlarını arttıracak temel faktörlerden birisi olduğu ifade edilmektedir.^[40]

Biyokimyasal olarak pHPT tanısı koyulmuş hastalardan; cerrahi endikasyonu olmayan veya cerrahi uygulanamayacak olanlarda görüntülemenin yeri yoktur. Cerrahi endikasyon koyulduktan sonra hasta cerrahiye, tercihen deneyimli cerraha refere edilir. Cerrahi merkezde ameliyat planını belirlemek için merkezin şartlarına, cerrahin tercihine göre paratiroid görüntüleme yapılmalıdır. Günümüzde pHPT'li hastaların %80-90'ında preoperatif görüntüleme yöntemleri ile patolojik paratiroid bezleri lokalize edilebilmekte ve odaklanmış cerrahi uygulanabilmektedir.^[33] Fakat endokrinologların %90'ı hastayı cerraha refere etmeden önce bir veya birden fazla görüntüleme yöntemi yaptırmaktadır. Endokrinologların %79'unda MIP uygulanabilirliği cerrahi için refere edilen hasta sayısını arttırmaktadır.^[42] Görüntülemenin negatif olması cerrahi endikasyonun olup olmadığını belirleyen kriter olmayıp paratiroid cerrahisi için kontrendikasyon değildir.^[43] Negatif sintigrafi varlığı hastanın cerrahiye refere edilme oranını azaltmakta ve refere edilmesini median 25 ay geciktirmektedir.^[44]

BBE görüntüleme yöntemleri uygulanmadan yapılabilmesine rağmen, günümüzde cerrahi endikasyonu olan pHPT'li hastalarda paratiroid görüntüleme rutin hale gelmiştir. pHPT'li hastaların yaklaşık %10-20'sinde noninvaziv yöntemlerle patolojik bez lokalize edilememektedir. Negatif görüntülemeli hastalar arasında çoklu bez hastalığı oranı (%22-32) daha yüksek olmasına rağmen, bu durumda da en sık neden tek bez hastalığıdır.^[45]

Görüntüleme yöntemlerinde gelişmeye ve intraoperatif ek gelişmelere rağmen persistan ve reküren hastalığın temel sebeplerinden birisi çoklu bez hastalığıdır (multiglandular disease (MGD)).^[46] Sporadik pHPT'de gerçek çoklu bez hastalığını ön görmek güç olmasına rağmen, literatürde %7-33 arasında çoklu bez hastalığı bildirilmektedir. Bunu etkileyen

faktörlerden biri cerrahinin genişliğidir.^[47] Çoklu bez hastalığı, BBE ile odaklanmış cerrahiye göre daha iyi saptanabilmektedir.^[40] BBE yapılan çalışmalarda, tek taraflı eksplorasyon veya odaklanmış cerrahi uygulananlara göre çoklu bez hastalığı daha yüksektir (%19.3 vs %5.3, p<0.001).^[48] Sınırlı eksplorasyonla ilgili çekincelerden biri eksplore edilmeyen tarafta veya bölgede büyümüş bezin bırakılma olasılığının daha yüksek olmasıdır. Siperstein ve ark. preoperatif sintigrafi, USG ve intraoperatif PTH eşliğinde sınırlı eksplorasyon uygulayıp, devamında standart bilateral eksplorasyon uyguladıkları prospektif çalışmalarında geride bırakılabilecek büyümüş bez oranını değerlendirmişlerdir. USG ve MIBI uyumlu olduğunda odaklanmış cerrahi uygulandığında, BBE'de %20 büyümüş ek bez saptanmıştır.^[21] Uygun intraoperatif PTH düşmesi eklendiğinde ek büyümüş bez saptanma oranı %16'ya düşürülebilmektedir. Çalışmacılar lokalizasyon çalışmaları ve intraoperatif PTH ile saptanamayan en az %16 hastada büyümüş bu bezlerin rekürens için risk olabileceğini öne sürmüşlerdir.^[21]

Sınırlı eksplorasyonla geride bırakılabilecek büyümüş paratiroid bezi bırakma olasılığı daha yüksek olmasına rağmen, bunun önemi bilinmemektedir.^[21, 48] Paratiroid bezi boyutu ve morfolojisi ile PTH sekresyonu arasında korelasyon olmayıp, büyümüş her paratiroid bezi fazla PTH salgılamayabilir ve bu bezlerin eksizeyonu gerekemeyebilir.^[49] Bu sınırlı cerrahi eksplorasyonla normal sekresyon yapan büyük paratiroidlerin yerinde bırakılmasının rekürens oranını arttırmayacağını düşündürmektedir.^[50]

Geniş vaka serisinde tek taraflı eksplorasyonda BBE'ye göre rekürens oranının 11 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir.^[51] Bununla birlikte diğer bir çalışmada ameliyat tipi rekürens hastalık için bağımsız öngörü faktörü değildir.^[52]

Son yıllarda yapılan ve 19 çalışmadan 12743 hastanın değerlendirildiği meta analizde odaklanmış cerrahi ile BBE karşılaştırılmıştır. BBE grubunda odaklanmış cerrahiye göre çoklu bez hastalığı yüksek olmasına rağmen (%16.4 vs %5.7), iki grup arasında persistan hastalık (%2.4 vs %2.3), rekürens hastalık (%0.8 vs %1.25), toplam başarısızlık (%3.3 vs %3.6), reoperasyon oranı (%1.3 vs %2.2) benzer bulunmuştur.^[53]

BBE grubunda çoklu bez hastalığı oranının yüksek olması ameliyat tipleri için hasta seçimi ile ilgilidir. Odaklanmış cerrahi görüntüleme pozitif seçilmiş hastalarda uygulanmaktadır. BBE grubunda çoklu bez oranının yüksek olması, preoperatif görüntüleme yöntemlerinde negatif ve uyumsuz görüntülemeli hastalarda çoklu bez hastalığının yüksek olup, bu hastalarda BBE yapılması ve intraoperatif PTH'da %50'den fazla yeterli düşme olmamasına bağlı BBE'ye dönüşmesi ile ilgilidir.^[53]

Odaklanmış cerrahi grubunda toplam komplikasyon ora-

nı BBE'ye göre daha düşük bulunmuştur (%3.7 vs % 17.1, $p=0.02$). Bu fark özellikle geçici hipokalseminin daha düşük olmasına (%1.6 vs %13.2) bağlanabilir. Kalıcı hipoparatiroidi oranı düşük olup (Odaklanmış cerrahi: %0.05 vs BBE: %0.2) benzerdir. Diğer komplikasyon oranları da benzer bulunmuştur. Ameliyat süresi odaklanmış cerrahi grubunda (ort: 64 dakika), BBE'ye (ort: 103 dk) göre daha kısadır.^[53]

Ayrıca MİP uygulanan hastalarda BBE'ye göre daha düşük postoperatif ağrı, daha az analjezik ihtiyacı, daha kısa hastanede kalış süresi ve erken dönemde daha iyi kozmetik memnuniyet, daha iyi kozmetik sonuç ve daha az fibrozis olduğu bildirilmiştir.^[54]

Son olarak MİP uygulanan 1 yıl veya daha fazla takip süresi olan 14 çalışmadan 5282 hastayı içeren metaanalizde ortalama 33.5 aylık takipte ortalama kür ve rekürens oranları sırası ile %96.9 (%95.5-100), %1.6 (%0-3.5) saptanmıştır. Ayrıca intraoperatif PTH bakılmayan hastalarda intraoperatif PTH bakılanlara göre kür oranı daha yüksek (%99.3 vs %98.1, $p<0.001$), rekürens oranı daha düşük (%0.2 vs %1.5, $p<0.001$) bulunmuştur. İntraoperatif PTH bakılmayanların yaklaşık %95'inin iki uyumlu görüntüleme yöntemi olan hastalardan, intraoperatif PTH bakılan hastaların ise yaklaşık 2/3'ünün görüntüleme yöntemleri uyumsuz veya iki görüntülemenin negatif olduğu hastalardan oluştuğu dikkat çekmektedir ve bunun sonuca etki eden temel faktör olduğu görülmektedir.^[55]

MİP ancak seçilmiş, tek bez hastalığı olan olgularda uygulanabilmektedir. Bazı özel durumlarda BBE yapmak gerekebilir. Özellikle görüntüleme negatif olan hastalarda çoklu bez hastalığı belirgin olarak daha yüksek olduğu için BBE yapmak gerekmektedir (Tablo 1).^[40]

Preoperatif Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi ve Sintigrafi

Preoperatif büyümüş bezin lokalizasyonu MİP yapılması olanağını sağlamakta olup, BBE ihtiyacını arttırmamaktadır. pHPT'de primer girişim öncesi preoperatif görüntüleme

en sık kullanılan yöntemler USG ve sintigrafik yöntemlerdir. Birçok merkezde rutin olarak bu 2 görüntüleme yöntemi kombine edilmektedir.^[33] USG ile sintigrafik yöntemlerin kombinasyonu, duyarlılığı arttırmaktadır.^[56] İlk girişim öncesi SPECT veya SPECT/CT ile deneyimli ultrasonografinin yapacağı USG kombinasyonu optimal kombine seçenek olarak görülmektedir.^[33]

4 Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi (4D-CT)

4D-CT, dinamik fazlı bir bilgisayarlı tomografi (CT) görüntüleme yöntemidir. Çoklu bez hastalığında sensitivitesi sınırlı olmasına rağmen, kullanımı giderek artan bir görüntüleme yöntemidir.^[43] Rölaf olarak yüksek radyasyon dozu varlığı ve bazı radyologların bu teknik konusunda deneyiminin az olması temel dezavantajlarıdır.^[57] Bazı merkezlerde 4D-CT primer vakalarda ilk lokalizasyon çalışmaları arasında kullanılmasına rağmen, birçok merkezde problemler primer vakalarda ikincil veya doğrulayıcı çalışma veya reoperatif vakalardaki görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır.^[33, 58]

Magnetik Rezonans Görüntüleme

Magnetik rezonans görüntülemenin (MRG) uygunluğu USG ve sintigrafik yöntemlerle benzer olduğu için daha az sıklıkta kullanılmaktadır. 4D-CT'ye benzer olarak problem çözmek için ikincil görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda 4D-BT gibi paratiroid perfüzyon özelliklerinin değerlendirilmesi temeline dayanan dinamik multifaz 4D-MRG paratiroid lezyonlarını değerlendirmede kullanılmaktadır. Bu teknik özellikle zor vakalarda, radyasyonun kontrendike olduğu hastalarda 4D-CT yerine düşünülebilir.^[33]

PET/CT

Son yıllarda özellikle zor olgularda patolojik bezin görüntülenmesi için 18F-fluorocholine ve 11C-metionin ile yapılan PET/CT çalışmaları umut vericidir. Görüntüleme negatif, reoperasyon planlanan persistan veya rekürens hastalarda florokolinli PET/CT invaziv girişimlerden önce düşünülebilir.

Tablo 1. İki ameliyat yönteminin avantajları^[38-40]

| BBE Avantajları | MİP Avantajları |
|--|---|
| Küçük insizyonla yapılabilir. | Daha küçük insizyon |
| Daha yüksek kür oranı sağlanabilir. | BBE'ye eşit kür oranı |
| Preoperatif görüntüleme veya intraoperatif PTH gerekmez. | Birçok hastada patolojik bez lokalize edilebilir. |
| Çoklu bez hastalığı daha fazla saptanabilir. | Daha düşük komplikasyon oranı. |
| Bazı durumlarda BBE zorunlu uygulanmalıdır. | Daha kısa ameliyat süresi. |
| Daha düşük maliyet. | Daha düşük maliyet. |
| | Günübirlik uygulanabilir. |
| | Daha düşük postoperatif ağrı. |

lecek yöntemlerden biri olarak paratiroid görüntüleme yerini almaya başlamıştır.^[33]

İnvaziv Lokalizasyon Çalışmaları

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi İle Parathormon Ölçümü

Bazı durumlarda paratiroid şüpheli nodülün paratiroid olup olmadığını doğrulamak gerekebilir. Sintigrafi negatif reoperatif olgularda USG'de şüpheli lezyonların doğrulanmasını sağlayarak, odaklanmış cerrahi yapılmasına olanak sağlayabilir.^[33]

Bilateral Juguler Ven Örnekleme İle Parathormon Ölçümü

Bu yöntem patolojik bezin lateralizasyonu amacı ile USG eşliğinde her iki internal juguler venden boynun mümkün olduğunca en alt seviyesinden kan alınarak PTH bakılmasıdır. PTH bir tarafta %10 daha yüksek ise test pozitif kabul edilir. Bu yöntemin primer vakalarda katkısı sorgulanabilir. Bununla birlikte persistan veya reküren vakalarda daha komplike selektif venöz örnekleme gibi tekniklerden önce veya bu tekniklerin yapılamadığı durumlarda düşünülebilir.^[33]

Selektif Venöz Örnekleme (SVÖ)

SVÖ'de venöz anjiyografi yapılarak brakiosefalik ven, internal juguler ven ve tiroid venlerinin internal juguler vene döküldüğü noktalardan alınan kandan PTH bakılarak artmış PTH düzeyleri saptanmaya çalışılır.

Selektif venöz örnekleme (SVÖ) invaziv bir girişim olup, hemen her zaman persistan veya reküren hiperparatiroidili hastalarda non-invaziv görüntüleme yöntemlerinin negatif veya uyumsuz olduğu hastalarda uygulanmaktadır.

İntraoperatif Paratiroid Hormon Ölçümü

İntraoperatif PTH monitörizasyonu, paratiroidektomide biyokimyasal kürü doğrulamak için yarı ömrü 3-5 dakika olan PTH'nın intraoperatif belirli aralıklarla ölçülerek düşmesinin gösterilmesi temeline dayanmaktadır. İntraoperatif PTH monitörizasyonunda tedavi başarısını öngörebilmek için en yaygın olarak kullanılan kriterler Miami kriterleridir.^[37] Preinsizyon veya preeksizyon en yüksek PTH değerine göre şüpheli bezin eksizyonunun 10. dakikasında %50'den fazla düşme olması yeterli düşme değeri olarak kabul edilir.^[59]

İntraoperatif hızlı (quick) hormon ölçümü için ameliyathaneye kurulabilen immünoKemulüsan yöntem geliştirilmiş olup, ameliyathanede yaklaşık 10 dakikada sonuç alınabilmektedir. Fakat bu yöntem merkezi laboratuvarda PTH bakılmasına göre daha pahalı bir yöntemdir. Ülkemizde ve Dünya'da birçok merkezde uygulanamamaktadır. Bununla birlikte ameliyatta alınan kan örneklerinin merkezi labora-

tuvara gönderilerek PTH ölçümü yapılması, ameliyathanedeki portabl hızlı PTH ölçümüne alternatif yöntem olarak kullanılabilir. Bu yöntemin sensitivite, spesifite ve uygunluğu ameliyathanede bakılan hızlı PTH ölçümlerine benzer olup en önemli dezavantajı sonuç almak için bekleme süresinin ortalama 25-30 dakika olmasıdır.^[33]

Diğer İntraoperatif Ek Yöntemler

Bazı merkezlerde preoperatif intravenöz Tc99m sestamibi yapılarak, intraoperatif gama prob yardımıyla paratiroidektomi uygulanmaktadır. Bu yöntemle MİP'in başarı ile uygulanabileceği bildirilmektedir.^[4] Paratiroidektomide gama prob kullanımı konusunda net görüş birliği yoktur. Preoperatif görüntülemenin ve intraoperatif PTH monitörizasyonunun geliştiği ve yaygın kullanıldığı günümüzde gama prob kullanımı yaygın değildir. Rutin kullanan merkezler dışında, ektopik paratiroidektomili hastalarda, daha önce tiroidektomi geçirmiş hastalarda, ikincil girişimlerde düşünülebileceği ifade edilmektedir.^[60] Reoperatif olgularda gama prob yardımı ile patolojik bez intraoperatif olarak lokalize edilerek; fragil olan, fibrotik değişikliklerin ve yoğun skar dokusunun bulunduğu alanda minimal diseksiyonla çıkarılmasına olanak sağladığı bildirilmektedir.^[61]

Bunun dışında rezeke edilen dokunun paratiroid olup olmadığını belirlemek için frozen kesit inceleme, paratiroid dokusunda yapılan aspirattan PTH bakılması gibi yöntemler kullanılmaktadır; ancak bunlar dokuyu tanımakta yardımcı olmakla birlikte intraoperatif kürü gösteren yöntemler değildir. Rutin kullanımı önerilmemektedir.^[39]

Preoperatif negatif ve uyumsuz görüntülemeli hastalarda tek taraflı eksplorasyon oranını arttırmak için bilateral juguler venöz örnekleme ile PTH ölçümü yapılarak intraoperatif lateralizasyon yapılabilir.^[62] İndosiyanın yeşili floresan görüntüleme ile ikincil girişim yapılan pHPT'li hastalarda patolojik bezin başarılı bir şekilde görüntülenebildiği bildirilmiştir.^[63]

İntraoperatif biyokimyasal kürü en iyi gösteren yöntem ioPTH'dir.^[58]

Sporadik Primer Hiperparatiroidizmde Cerrahi Seçim: İlk Cerrahi

pHPT'de ameliyat tercihi hastada herediter HPT olup olmamasına, cerrahi tedavi gerektirecek tiroid hastalığı olup olmamasına, yapılan preoperatif lokalizasyon çalışmalarına ve bu çalışmalardaki bulgulara göre, intraoperatif PTH kullanıma olanaklarına, cerrahın tercihinine bağlı olarak değişebilir.^[23] Mükemmel sonucu alabilmek için preoperatif belirlenen cerrahi strateji, gerektiğinde intraoperatif bulgulara göre revize edilebilir. BBE, pHPT'nin cerrahi tedavisinde mükemmel sonuçlara sahip, altın standart olarak ka-

bul edilen ve sürekli geçerli bir opsiyon olmasına rağmen, günümüzde MİP klinik ve radyolojik olarak tek bez hastalığı düşünülen seçilmiş hastalarda ideal yaklaşımdır. Çoklu bez hastalığı olduğu bilinen veya çoklu bez hastalığı için yüksek şüpheli klinik ve radyolojik bulguları olan hastalarda MİP rutin olarak önerilmemektedir.^[43] MİP sırasında çoklu bez hastalığı saptanması, eksplere edilen tarafta 2 normal bez görülmesi veya büyümüş bezin bulunamaması, intraoperatif PTH'da yeterli düşme olmadığında BBE'ye dönülmelidir.^[64] Preoperatif görüntülemenin negatif olduğu hastalar, MEN-1 sendromu varlığı kesin planlı BBE endikasyonları olarak bildirilmekte olup bu konuda pek tartışma yoktur. Planlı BBE için hastada MEN-2 sendromu olması, izole familial pHPT varlığı, lityum tedavisine bağlı hiperparatiroidi, baş boyun bölgesine radyasyon öyküsü olması, görüntüleme yöntemlerinin uyumsuz olması rölatif endikasyonlar olarak sayılabilir. Bazı çalışmalarda, bu durumlarda preoperatif görüntüleme yöntemleri ve intraoperatif PTH yardımı ile MİP uygulanabileceği ifade edilmektedir.^[47, 65]

Eğer sporadik pHPT olduğu düşünülen hastada bir veya birden fazla büyümüş paratiroid adenom varsa, tedavi büyümüş bir veya birden fazla adenomun çıkarılmasıdır.^[4] Çift adenomlar genelde senkron olup, gerçek çift adenom varlığında cerrahi sonrası rekürens nadirdir. Bununla birlikte ameliyatta cerrah çift adenom saptadığında bu hastalarda intraoperatif ve postoperatif 4 bez hastalığını da (asimetrik hiperplazi veya asenkron hiperplazi) akılda bulundurmalıdır.^[47] Eğer 4 bez hiperplazisi varsa vasküler pediküllü 40-60 mg remnant bırakılarak subtotal tiroidektomi yapılmalıdır. Eğer uygunsa daha anteriorda lokalize olan inferior glandlardan remnant bırakılması daha uygun olup persistan veya reküren hastalık varlığında reoperasyonda daha kolay ulaşılabilir.^[4]

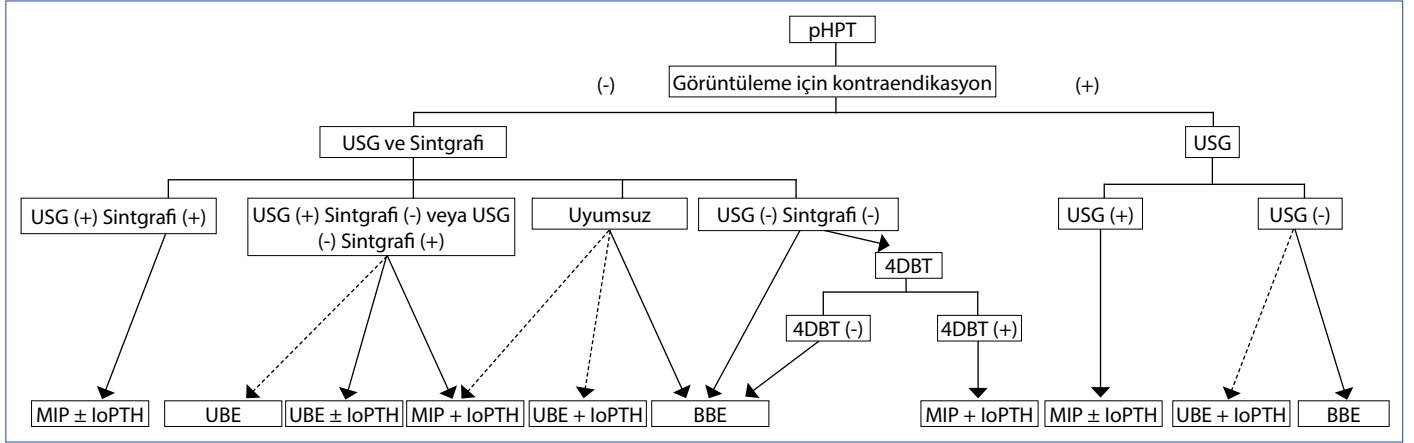
Günümüzde görüntüleme yöntemleri rutin uygulanmaktadır. Cerrahi endikasyonu olan hastalarda USG ve sintigrafi kombine olarak uygulanır.^[23] Eğer her ki görüntüleme yöntemi uyumlu ve aynı bezi gösteriyorsa MİP uygulanabilir. Bazı çalışmalarda ioPTH ölçümünün katkısının olacağı bildirilmesine rağmen, bu katkı marjinaldir.^[66, 67] Bu nedenle 2 görüntülemenin pozitif ve uyumlu olduğu hastalarda ioPTH kullanılmadan MİP yapılması genel olarak kabul edilen görüştür. Bu 2 görüntüleme yöntemlerinden biri pozitif biri negatif olduğunda veya ikisi de pozitif olup uyumsuz olduklarında çoklu bez hastalığı yaklaşık %20'dir.^[39] Tek görüntülemenin pozitif olduğunda ioPTH'nın ek katkısı yaklaşık %20'dir.^[68] Bu nedenle tek görüntülemenin pozitif olduğu hastalarda MİP uygulanacaksa ioPTH kullanılması önerilmektedir. Bu hastalarda ioPTH ile MİP veya tek taraflı eksplorasyon uygulanabilir. Eğer ioPTH bakıla-

mıyorsa tek taraflı eksplorasyonda pozitif görüntüleme ile uyumlu büyük bir bez ve aynı taraftaki diğer bezin normal olduğu görülürse tek taraflı eksplorasyonla ameliyat sonlandırılabilir. Bununla birlikte bu ioPTH kullanımı kadar güvenli bir yöntem değildir. Birbiri ile uyumsuz 2 pozitif görüntüleme varlığında BBE tercih edilmelidir. Bununla birlikte MİP veya tek taraflı eksplorasyon yapılacaksa ioPTH eşliğinde yapılmalıdır. Eğer ilk tarafta büyük bez çıkarıldıktan sonra ioPTH'da yeterli düşme sağlanırsa ameliyat sonlandırılabilir.^[69] Eğer her iki görüntüleme yöntemi de negatifse, çoklu bez hastalığı olasılığı yüksek olduğundan BBE tercih edilmelidir.^[39, 47, 65, 69] Bazı merkezlerde 2 görüntüleme yöntemi negatif olduğunda ek olarak 4D-BT yapılması önerilmektedir. Eğer 4D-BT pozitifse ioPTH ile MİP, negatifse BBE önerilmektedir.^[58]

Eğer negatif görüntülemeli hastada ilk taraf eksplere edildiğinde bir büyük ve bir normal paratiroid varsa, büyük bez çıkarıldıktan sonra ioPTH ile yeterli PTH düşmesi görülürse karşı taraf eksplere edilmeyebilir. Bu şekilde iki görüntüleme yöntemi negatif olan hastalarda %30'a kadar tek taraflı eksplorasyonla kür sağlanabileceği bildirilmiştir.^[70] Sadece USG yapılabilen, radyasyon içeren görüntülemelerin yapılamadığı hamile hastalarda USG pozitifse tercihen ioPTH klavuzluğunda MİP önerilmektedir. Eğer USG negatifse BBE önerilmektedir. Eğer ilk taraf eksplorasyonunda patolojik bez saptanıp çıkarıldıktan sonra ioPTH ile yeterli PTH düşmesi saptanırsa ameliyat sonlandırılabilir (Şekil 2).^[58]

Hereditör pHPT'de çoklu bez tutulumu sık olup, gen penetrasyonu değişiklik gösterir ve bazı tiplerinde metakron tutulum olabilir. Hereditör pHPT'de teorik olarak kesin kür sağlayabilmek için tüm paratiroid dokusunun çıkarıldığı total paratiroidektomi uygulamak gerekir. Fakat bunun sonucunda oluşacak kalıcı hipoparatiroidizm istenen sonuç değildir. Bu nedenle, hereditör pHPT'deki cerrahinin amacı basit bir cerrahi kür sağlamak değil, özellikle kalıcı hipoparatiroidiyi minimize ederek, normokalsemi sağlayacak ve mümkün olan en uzun süre sürdürebilecek, gelecekte gelişebilecek reküren hastalıkta cerrahi uygulanmasına olanak veren veya kolaylaştıran bir yaklaşım tercih edilmelidir. Hereditör pHPT'de genetik farklı olduğu için, cerrahi yaklaşım genetik tutulumu göre hastanın tercihi ve cerrahin deneyimi de dikkate alınarak belirlenmelidir.^[71]

MEN 1'de BBE ile servikal timektomi ile birlikte subtotal paratiroidektomi veya total paratiroidektomi ve ototransplantasyon önerilmektedir.^[71] MEN 2A'da tüm paratiroid bezleri büyümüşse subtotal paratiroidektomi veya total paratiroidektomi ve ototransplantasyon önerilmektedir. Eğer makroskopik olarak 4 bezin hepsi büyümemişse, sadece büyümüş bezlerin çıkarıldığı selektif paratiroidektomi ile



Şekil 2. Daha önce tiroid veya paratiroid cerrahisi geçirmeyen pHPT'li hastalarda cerrahi algoritma (pHPT: Primer hiperparatiroidi, USG: Ultrasonografi, 4D-BT:+ boyutlu bilgisayarlı tomografi, BBE: Bilateral boyun eksplorasyonu, UBE: Unilateral boyun eksplorasyonu, MIP: Minimal invaziv paratiroidektomi, ioPTH: İntraoperatif parathormon) (Düz oklar ilk tercih, kesikli oklar 2. Tercih).

uzun süre normokalsemi sağlanabilir. Literatürde MEN 2A'lı hastalarda timektominin rolü ile ilgili bir kanıt yoktur. MEN 2A'lı hastalarda medüller kanser için profilaktik tiroidektomi yapıldığında pHPT yoksa paratiroid bezleri çıkarılmamalı, korunmalıdır.^[71]

Hiperparatiroidizm-çene tümörü sendromunda optimal tedavi halen tartışmalıdır. Geçmişte görüntüleme yöntemleri negatif olduğunda BBE ile subtotal paratiroidektomi veya otoplastasyonlu veya otoplastasyonsuz total paratiroidektomi önerilmiştir. Bu hastalarda paratiroid kanseri riski de olduğu için otoplastasyonun ekilme veya paratiroid kanserinin yayılması açısından riskli olabileceği bildirilmektedir. Son zamanlardaki çalışmalarda hastalarda sıklıkla tek bez hastalığı olduğundan, preoperatif lokalizasyon çalışmalarında tek bez hastalığı düşünülüyorsa selektif paratiroidektomi önerilmektedir. Bu hastalar paratiroid kanseri gelişimi ve rekürens açısından 6 aylık aralarla düzenli takip edilmelidir. Eğer paratiroid kanseri şüphesi varsa o taraftaki tiroid dokusu ve komşu yağlı doku ile birlikte blok rezeksiyon önerilmektedir. Lenf nodu tutulumu şüphesi durumunda santral diseksiyon gerekebilir.^[71] İzole familial HPT, otozomal ilımlı HPT, MEN 4 HPT ile ilgili literatürde sınırlı sayıda vakalar olup, bu olgularda vaka spesifik yaklaşım önerilmektedir.^[71] Neonatal ciddi HPT'de hiperkalsemik kriz varsa acil otoplastasyonsuz total paratiroidektomi önerilmektedir.^[71]

Persistan veya Rekürens Hiperparatiroidizmde Cerrahi

Persistan pHPT (P-pHPT) ameliyattan sonra 6 ay içinde hiperkalseminin persiste etmesi veya tekrar ortaya çıkmasıdır. Rekürens pHPT (R-pHPT) ise ilk ameliyatta normokalsemi sağlandıktan 6 ay sonrasında hiperkalseminin tekrarlamasıdır. Reoperatif paratiroid cerrahisi tanımı persistan, rekürens

hastalık için uygulanan cerrahi ile birlikte daha önce ön boyun cerrahisi (özellikle tiroidektomi) uygulanmış hastalarda uygulanan paratiroid cerrahisini içermektedir.^[58] pHPT'de persistan hastalık daha sık olup, literatürde %2-22 persistan ve %1-10 rekürens pHPT bildirilmektedir.^[46] Persistan veya rekürens hastalık; ilk tanının yanlış olması, paratiroid adenomunun bulunamaması, çoklu bez hastalığının tanınmaması, super numara paratiroid bezi veya ektopik paratiroid bezi varlığı, ilk subtotal rezeksiyon sonrası bırakılan veya otoplastante edilen remnanttan rekürens ve cerrahin deneyimsizliğidir.^[72] İlk ameliyatta başarısızlığın temel sebebi deneyimsiz cerrah tarafından yapılan başarısız eksplorasyon olup, yılda 10'dan az paratiroid ameliyatı yapan cerrahlarda %30'lara çıkmaktadır.^[23] Yapılan çalışmalarda hasta yaşının 70'in üzerinde olması, obezite, ASA-3, düşük volumlü hastane (<50 vaka/yıl), cerrahin deneyimsizliği, şüpheli sestamibi sintigrafi bulguları, ilk paratiroid patolojisi (tek adenoma< çift adenoma< hiperplazi), cerrahi strateji (anormal bezin bulunamaması, yetersiz ioPTH düşmesine rağmen BBE uygulanmaması) P-pHPT ve R-pHPT için prediktif faktörler olarak belirlenmiştir.^[73]

Persistan ve rekürens hastalık için değerlendirilen hastada reoperasyon öncesinde tanı doğruluğu, cerrahi endikasyon, aile öyküsü, ilk preoperatif görüntüleme tetkikleri, ilk ameliyat verileri değerlendirilmelidir.

Tanının Doğrulanması: Tanının doğrulanması son derece önemlidir. Lityum ve tiazid grubu diüretikleri gibi bazı ilaçlar kalsiyum (Ca) metabolizmasını değiştirerek PTH salgısını uyarabilir. Bunun yanında böbrek yetmezliğinde renal Ca kaçağı, D vitamini yetmezliği, gastrointestinal anormalliklere bağlı hafif derecede sekonder HPT PTH artışına sebep olabilir. Familial hipokalsiürik hiperkalsemi dışlanmalıdır. Ayrıca bazı hastalarda ameliyat sonrası Ca değeri normal

veya düşük olmasına rağmen izole PTH yükseliği görülebilir. Familial hipokalsiürik hiperkalsemi dışlanmalıdır. Hastanın yeni biyokimyasal tetkikleri ile bu durumlar dikkate alınarak pHPT tanısı doğrulanmalıdır.^[73, 74]

Cerrahi Endikasyon: İkincil girişimler ilk ameliyata bağlı doku planları bozulduğundan ve gelişen skar dokusu nedeni ile daha zor, hipoparatiroidizm ve vokal kord paralizisi riski daha yüksek olduğu için ameliyat endikasyonu ile ilgili karar verirken risk yarar ilişkisinde bu özellikler de dikkate alınmalıdır. Belirgin semptomatik olan hastalarda reeksplorasyon gerekir. Hafif semptomlu veya asemptomatik hastalar ise takip edilebilir.^[73, 74] Tüm paratiroid ameliyatlarında deneyimli cerrah başarı için önemli olmakla birlikte özellikle ikincil cerrahiler deneyimli cerrahlar tarafından uygulanmalıdır. Ameliyat stratejisinde önemli olan vokal kord fonksiyonunun preoperatif vokal kord muayenesi ile değerlendirilmesidir.^[75]

İlk Ameliyat Bulgularının Değerlendirilmesi: Cerrahi strateji için ilk görüntülemelerin, ameliyat notu veya çizimlerin, patoloji raporlarının incelenmesi son derece önemlidir. Ameliyat notundan diseksiyon genişliği, çıkarılan lezyonun büyüklüğü öğrenilebilir. Ayrıca patoloji raporundan çıkan dokunun paratiroid olup olmadığı, paratiroidse normal paratiroid mi patolojik bez mi olduğu anlaşılabilir. Patolojide paratiroid bezi yoksa veya normal paratiroid bezi varsa ilk görüntülemelerdeki patolojik lezyon temel sebep olabilir. İlk patolojide patolojik bez varlığında çoklu bez hastalığı düşünülmelidir. Eğer ilk ameliyatta subtotal paratiroidektomi yapılmışsa, remnant veya süpernumara beze bağlı rekürrens veya persistan olmuş olabilir.

Preoperatif Görüntüleme: Görüntüleme yöntemi uygulanmadan kör ekplorasyon uygulanmamalıdır.^[74] Tüm paratiroid ameliyatlarında deneyimli cerrah başarı için önemli olmakla birlikte özellikle ilk ameliyatta görüntüleme yöntemleri negatif bile olsa ikincil girişimler öncesi görüntüleme yöntemleri tekrarlanmalıdır. Görüntüleme yöntemi uygulanmadan kör ekplorasyon uygulanmamalıdır.^[4] Mümkün olduğunca görüntüleme klavuzluğunda selektif paratiroidektomi uygulanmalıdır. İlk görüntüleme yöntemleri noninvaziv tetkikler olmalıdır. İkinci girişim öncesi de SPECT veya SPECT/CT ile deneyimli ultrasonografistin yapacağı USG kombinasyonu optimal kombine seçenek olarak görülmektedir.^[33, 73] Sintigrafi negatif ve USG'de şüpheli lezyon varlığında USG klavuzluğunda aspiratta PTH bakılması lezyonun doğrulanması için uygun bir yöntemdir.^[33, 74] Bu 2 görüntüleme pozitif ve uyumlu ise hastada görüntüleme klavuzluğunda selektif paratiroidektomi uygulanabilir.^[73] Sintigrafide mediastinal ektopik tutulum olan lezyonu doğrulamak için, USG ve sintigrafinin negatif veya uyumsuz olan hastalarda toraks

ve boynu içeren BT tercihen de dinamik 4D-BT yapılmalıdır. Ayrıca radyasyondan çekinilen hastalarda BT yerine MRG, tercihen de 4D-MRG yapılmalıdır.^[73] Bu aşamaya kadar patolojik bezin odaklanmadığı hastalarda 11C-metionin veya florokolinli PET/CT çalışmaları da invaziv girişimlerden önce uygulanabilir.^[33] Noninvaziv yöntemlerin uygulanmadığı hastalarda yapılabiliriyorsa selektif venöz örnekleme uygulanmalıdır (Şekil 3).

İkincil cerrahilerden önce yapılan bütün görüntüleme yöntemlerinin güvenilirliği primer vakalara göre daha düşük olup, yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçların daha sık olduğu unutulmamalıdır.^[74] Noninvaziv görüntüleme yöntemlerinin negatif olduğu veya selektif venöz örnekleme gibi anjiyografik işlemlerin yapılmadığı hastalarda preoperatif USG eşliğinde veya intraoperatif bilateral jugular ven örnekleme ile PTH bakılarak lezyonun lateralizasyonu yapılabilir.^[33]

İntraoperatif Katkı Sağlayacak Ek Yöntemler

Ayrıca ikincil cerrahilerde intraoperatif sinir monitörisasyonu kullanılmalıdır.^[75] Özellikle ikincil girişimlerde ioPTH kullanımını önerilmektedir.^[58] İntraoperatif USG ameliyatta katkı sağlayabilir. Gama prob yardımı ile radio-guided cerrahinin sintigrafi negatif hastalarda bile katkı sağlayabileceği bildirilmektedir.^[61] Preoperatif USG ile tipik paratiroid patolojisi olan lezyonlarda veya şüpheli görüntülemelerde PTH washout yapılarak paratiroid olduğu teyit edilen hastalarda preoperatif okkült lezyon işaretlemesi (Radioguided Occult Lesion Localization) (ROLL) yapılarak gama proba fibrotik alanda daha az diseksiyonla MIP paratiroidektomi uygulanabileceği bildirilmiştir.^[76]

İndosiyenin yeşili floresan görüntüleme ile ekplorasyonun erken döneminde patolojik bezin görüntülenmesi ile daha az diseksiyonla odaklanmış cerrahi yapılabileceği ifade edilmektedir.^[63]

İntraoperatif biyokimyasal kuru en iyi gösteren yöntem ioPTH'dir.^[58]

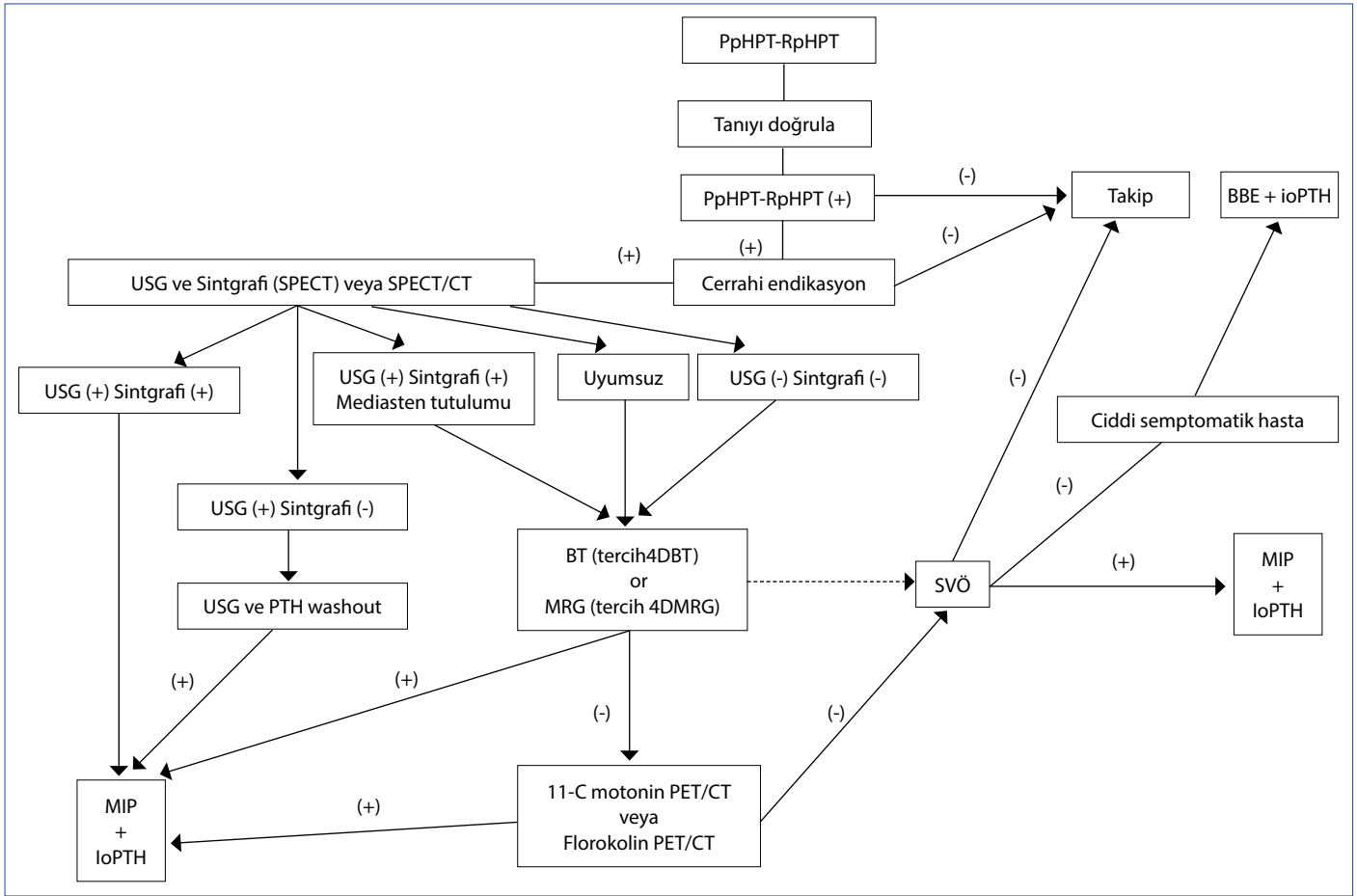
Hangi Cerrahi Yaklaşım

Reeksplorasyondan önce 2 uyumlu çalışmanın olması tercih edilmelidir. İkincil girişimlerde mümkün olduğunca görüntüleme klavuzluğunda selektif cerrahi uygulanmalıdır.^[23] En az diseksiyonla ve en az morbidite ile en yüksek kürün sağlanabileceği cerrahi strateji belirlenmelidir.

Bütün lokalizasyon çalışmalarının negatif olduğu hastalarda kör reeksplorasyon hayatı tehdit eden hastalarda uygulanmalıdır.^[58]

Paratiromatozis

Paratiromatozis paratiroid bezinin iyatrojenik rüptürüne



Şekil 3. Persistan pHPT (PpHPT) ve reküren pHPT (RpHPT)'de değerlendirme ve tedavi algoritması (Düz oklar ilk tercih, kesikli oklar 2. Tercih). USG: Ultrasonografi, SPECT: Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi, 4D-BT: 4 boyutlu bilgisayarlı tomografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, 4D-MRG: 4 boyutlu manyetik rezonans görüntüleme, SVÖ:Selektif venöz örnekleme, PET: Pozitron Emisyon tomografi, BBE: Bilateral boyun eksplorasyonu, UBE: Unilateral boyun eksplorasyonu, MİP: Minimal invaziv paratiroidektomi, ioPTH: İntraoperatif parathormon.

bağlı paratiroid hücrelerinin boyuna ekilmesi ile ilgili nadir bir durumdur. Paratiromatozis genelde sekonder hiperparatiroidi için yapılan cerrahiden sonra gelişmekte olup, pHPT cerrahisinde kapsül rüptüründen sonra hastaların çok büyük bölümünde oluşmamaktadır. Paratiromatozise genelde reoperatif boyun eksplorasyonu sırasında küçük nodüler yapılar şeklinde tanı koyulmaktadır.^[58] Bütün paratiroid dokusunun blok rezeksiyonu küratif rezeksiyonu sağlayabilir. Fakat skar dokusu içindeki tüm ekilmiş odakları saptamak ve hepsini çıkarmak zordur.^[58, 73]

Paratiroid Kanseri

Paratiroid kanseri pHPT'li vakaların %1'inden azını oluşturmaktadır olup, bunların %20'si herediter HPT ile ilişkilidir. Paratiroid kanseri tanısını preoperatif koymak zor olmakla birlikte vakaların %45'inde palpabl kitle vardır. Operasyonda paratiroid kanseri tipik gri-beyaz renkte, sert, tiroide yoğun yapışıktır. Aynı taraftaki tiroid dokusu ve yumuşak doku ile birlikte blok rezeksiyon yapılmalıdır.^[58]

Açıklamalar

Hakemli: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Yazarlık Katkıları: Konsept – N.A., M.U.; Tasarım – N.A., M.U.; Kontrol – M.U.; Materyal – N.A.; Veri toplama ve/veya işleme – N.A.; Analiz ve/veya yorumlama – N.A., M.U.; Kaynak taraması – N.A., M.U.; Yazan – N.A.; Kritik revizyon – M.U.

Kaynaklar

- Walker MD, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism: recent advances. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:427–39.
- Uludag M, Aygun N. Primary hyperparathyroidism: Current situation in the clinical and biochemical presentation. *Med Bull Sisli Etfal Hosp* 2016;50:171–80.
- Madkhali T, Alhefthi A, Chen H, Elfenbein D. Primary hyperparathyroidism. *Ulus Cerrahi Derg* 2016;32:58–66.
- Mallick R, Chen H. Diagnosis and Management of Hyperparathyroidism. *Adv Surg* 2018;52:137–53.
- Yeh MW, Ituarte PH, Zhou HC, Nishimoto S, Liu IL, Harari A, et al.

- Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1122–9.
6. 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.
 7. Iacobone M, Carnaille B, Palazzo FF, Vriens M. Hereditary hyperparathyroidism—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg* 2015;400:867–86.
 8. Felger EA, Kandil E. Primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:417–32.
 9. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3570–9.
 10. Uludağ M. Normocalcemic hyperparathyroidism: A new clinical type of primary hyperparathyroidism. *Med Bull Sisli Etfal Hosp* 2014;48:264–73.
 11. Machado NN, Wilhelm SM. Diagnosis and Evaluation of Primary Hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am* 2019;99:649–66.
 12. Callender GG, Udelsman R. Surgery for primary hyperparathyroidism. *Cancer* 2014;120:3602–16.
 13. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3561–9.
 14. Wu JX, Yeh MW. Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Diagnostic Pitfalls and Surgical Intervention. *Surg Oncol Clin N Am* 2016;25:77–90.
 15. Mandl F. Versuch bei Ostitis fibrosa generalisata mittels Exstirpation eines Epithelkörperchen Tumors. *Wien Klin Wehnschr* 1925;50:1343.
 16. Albright F, Aub JC, Bauer W. A Common And Polymorphic Condition As Illustrated By Seventeen Proved Cases From One Clinic. *JAMA* 1934;102:1276–87.
 17. Churchill ED, Cope O. The Surgical Treatment Of Hyperparathyroidism: Based On 30 Cases confirmed By Operation. *Ann Surg* 1936;104:9–35.
 18. Cope O, Keynes WM, Roth SI, Castleman B. Primary chief-cell hyperplasia of the parathyroid glands: a new entity in the surgery of hyperparathyroidism. *Ann Surg* 1958;148:375–88.
 19. Cope O. The study of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1966;274:1174–82.
 20. Allendorf J, DiGorgi M, Spanknebel K, Inabnet W, Chabot J, Logerfo P. 1112 consecutive bilateral neck explorations for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2007;31:2075–80.
 21. Siperstein A, Berber E, Barbosa GF, Tsinberg M, Greene AB, Mitchell J, et al. Predicting the success of limited exploration for primary hyperparathyroidism using ultrasound, sestamibi, and intraoperative parathyroid hormone: analysis of 1158 cases. *Ann Surg* 2008;248:420–8.
 22. Kunstman JW, Udelsman R. Superiority of minimally invasive parathyroidectomy. *Adv Surg* 2012;46:171–89.
 23. Mihai R, Barczynski M, Iacobone M, Sitges-Serra A. Surgical strategy for sporadic primary hyperparathyroidism an evidence-based approach to surgical strategy, patient selection, surgical access, and reoperations. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:785–98.
 24. Tibblin S, Bondeson AG, Ljungberg O. Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to single adenoma. *Ann Surg* 1982;195:245–52.
 25. Dennison A, Ball M, Dudley N. Preoperative percutaneous localisation of parathyroid tumours: a preliminary report. *Ann R Coll Surg Engl* 1985;67:276–8.
 26. Young AE, Gaunt JI, Croft DN, Collins RE, Wells CP, Coakley AJ. Location of parathyroid adenomas by thallium-201 and technetium-99m subtraction scanning. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:1384–6.
 27. Russell CF, Laird JD, Ferguson WR. Scan-directed unilateral cervical exploration for parathyroid adenoma: a legitimate approach? *World J Surg* 1990;14:406–9.
 28. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collins RE. 99Tcm sestamibi—a new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun* 1989;10:791–4.
 29. Arima M, Yokoi H, Sonoda T. Preoperative identification of tumor of the parathyroid by ultrasonotomography. *Surg Gynecol Obstet* 1975;141:242–4.
 30. Vogel LM, Lucas R, Czako P. Unilateral parathyroid exploration. *Am Surg* 1998;64:693–6.
 31. Nussbaum SR, Thompson AR, Hutcheson KA, Gaz RD, Wang CA. Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. *Surgery* 1988;104:1121–7.
 32. Irvin GL 3rd, Dembrow VD, Prudhomme DL. Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction. *Am J Surg* 1991;162:299–302.
 33. Uludağ M. Preoperative Localization Studies in Primary Hyperparathyroidism. *Med Bull Sisli Etfal Hosp* 2019;53:7–15.
 34. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2002;235:665–70.
 35. Inabnet WB 3rd, Dakin GF, Haber RS, Rubino F, Diamond EJ, Gagner M. Targeted parathyroidectomy in the era of intraoperative parathormone monitoring. *World J Surg* 2002;26:921–8.
 36. Jacobson SR, van Heerden JA, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Mullan BP, et al. Focused cervical exploration for primary hyperparathyroidism without intraoperative parathyroid hormone monitoring or use of the gamma probe. *World J Surg* 2004;28:1127–31.
 37. Aygun N, Uludag M. Primer hiperparatiroidizmde intraoperatif yardımcı yöntemler. *Med Bull Sisli Etfal Hosp* 2019 [Epub], doi:

- 10.14744/SEMB.2019.93457.
38. Elaraj D, Sturgeon C. Operative treatment of primary hyperparathyroidism: balancing cost-effectiveness with successful outcomes. *Surg Clin North Am* 2014;94:607–23.
39. Egan RJ, Scott-Coombes DM. The surgical management of sporadic primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2018;32:847–59.
40. Laird AM, Libutti SK. Minimally Invasive Parathyroidectomy Versus Bilateral Neck Exploration for Primary Hyperparathyroidism. *Surg Oncol Clin N Am* 2016;25:103–18.
41. Aarum S, Nordenström J, Reihner E, Zedenius J, Jacobsson H, Danielsson R, et al. Operation for primary hyperparathyroidism: the new versus the old order. A randomised controlled trial of preoperative localisation. *Scand J Surg* 2007;96:26–30.
42. Gallagher SF, Denham DW, Murr MM, Norman JG. The impact of minimally invasive parathyroidectomy on the way endocrinologists treat primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2003;134:910–7.
43. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg* 2016;151:959–68.
44. Krishnamurthy VD, Sound S, Okoh AK, Yazici P, Yigitbas H, Neumann D, et al. The utility of repeat sestamibi scans in patients with primary hyperparathyroidism after an initial negative scan. *Surgery* 2017;161:1651–8.
45. Bunch PM, Kelly HR. Preoperative Imaging Techniques in Primary Hyperparathyroidism: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;144:929–37.
46. Kartal AC, Çitgez B, Öden S, Yetkin SG, Mihmanlı M, Aygün N, et al. Risk factors in the occurrence of persistent primary hyperparathyroidism. *Med Bull Sisli Etfal Hosp* 2014;48:213–26.
47. Barczyński M, Bränström R, Dionigi G, Mihai R. Sporadic multiple parathyroid gland disease—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg* 2015;400:887–905.
48. Lee NC, Norton JA. Multiple-gland disease in primary hyperparathyroidism: a function of operative approach? *Arch Surg* 2002;137:896–9.
49. Mun HC, Conigrave A, Wilkinson M, Delbridge L. Surgery for hyperparathyroidism: does morphology or function matter most? *Surgery* 2005;138:1111–20.
50. Lew JI, Solorzano CC. Surgical management of primary hyperparathyroidism: state of the art. *Surg Clin North Am* 2009;89:1205–25.
51. Norman J, Lopez J, Politz D. Abandoning unilateral parathyroidectomy: why we reversed our position after 15,000 parathyroid operations. *J Am Coll Surg* 2012;214:260–9.
52. Schneider DF, Mazeh H, Chen H, Sippel RS. Predictors of recurrence in primary hyperparathyroidism: an analysis of 1386 cases. *Ann Surg* 2014;259:563–8.
53. Jinih M, O'Connell E, O'Leary DP, Liew A, Redmond HP. Focused Versus Bilateral Parathyroid Exploration for Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2017;24:1924–34.
54. Slepavicius A, Beisa V, Janusonis V, Strupas K. Focused versus conventional parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized, blinded trial. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:659–66.
55. Ishii H, Mihai R, Watkinson JC, Kim DS. Systematic review of cure and recurrence rates following minimally invasive parathyroidectomy. *BJS Open* 2018;2:364–70.
56. Tunca F, Akici M, İşcan Y, Cem Sormaz I, Giles Senyurek Y, Terzioğlu T. The impact of combined interpretation of localization studies on image-guided surgical approaches for primary hyperparathyroidism. *Minerva Endocrinol* 2017;42:213–22.
57. Bunch PM, Kelly HR. Preoperative Imaging Techniques in Primary Hyperparathyroidism: A Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;144:929–37.
58. Callender GG, Udelsman R. Surgery for primary hyperparathyroidism. *Cancer* 2014;120:3602–16.
59. Irvin GL 3rd, Solorzano CC, Carneiro DM. Quick intraoperative parathyroid hormone assay: surgical adjunct to allow limited parathyroidectomy, improve success rate, and predict outcome. *World J Surg* 2004;28:1287–92.
60. Noureldine SI, Gooi Z, Tufano RP. Minimally invasive parathyroid surgery. *Gland Surg* 2015;4:410–9.
61. Pitt SC, Panneerselvam R, Sippel RS, Chen H. Radioguided parathyroidectomy for hyperparathyroidism in the reoperative neck. *Surgery* 2009;146:592–8.
62. Barczynski M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Cichon S, Nowak W. Utility of intraoperative bilateral internal jugular venous sampling with rapid parathyroid hormone testing in guiding patients with a negative sestamibi scan for minimally invasive parathyroidectomy—a randomized controlled trial. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:827–35.
63. Sound S, Okoh A, Yigitbas H, Yazici P, Berber E. Utility of Indocyanine Green Fluorescence Imaging for Intraoperative Localization in Reoperative Parathyroid Surgery. *Surg Innov* 2015 Oct 27 [Epub ahead of print], pii: 1553350615613450.
64. Gasparri G. Updates in primary hyperparathyroidism. *Updates Surg* 2017;69:217–23.
65. Moalem J, Guerrero M, Kebebew E. Bilateral neck exploration in primary hyperparathyroidism—when is it selected and how is it performed? *World J Surg* 2009;33:2282–91.
66. Bobanga ID, McHenry CR. Is intraoperative parathyroid hormone monitoring necessary for primary hyperparathyroidism with concordant preoperative imaging? *Am J Surg* 2017;213:484–8.
67. Morris LF, Zanocco K, Ituarte PH, Ro K, Duh QY, Sturgeon C, et al. The value of intraoperative parathyroid hormone monitoring in localized primary hyperparathyroidism: a cost analysis. *Ann Surg Oncol* 2010;17:679–85.

68. Barczynski M, Konturek A, Cichon S, Hubalewska-Dydejczyk A, Golkowski F, Huszno B. Intraoperative parathyroid hormone assay improves outcomes of minimally invasive parathyroidectomy mainly in patients with a presumed solitary parathyroid adenoma and missing concordance of preoperative imaging. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:878–85.
69. Mihai R, Simon D, Hellman P. Imaging for primary hyperparathyroidism—an evidence-based analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394:765–84.
70. Scott-Coombes DM, Rees J, Jones G, Stechman MJ. Is Unilateral Neck Surgery Feasible in Patients with Sporadic Primary Hyperparathyroidism and Double Negative Localisation? *World J Surg* 2017;41:1494–9.
71. Iacobone M, Carnaille B, Palazzo FF, Vriens M. Hereditary hyperparathyroidism—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg* 2015;400:867–86.
72. Wang TS, Udelsman R. Remedial surgery for primary hyperparathyroidism. *Adv Surg* 2007;41:1-15.
73. Guerin C, Paladino NC, Lowery A, Castinetti F, Taieb D, Sebag F. Persistent and recurrent hyperparathyroidism. *Updates Surg* 2017;69:161–9.
74. Udelsman R. Approach to the patient with persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2950–8.
75. Aygün A, Besler E, Yetkin G, Mihmanlı M, Işgör A, Uludağ M. Complication Risk in Secondary Thyroid Surgery. *Med Bull Sisli Etfal Hosp* 2018;52:19–25.
76. Terzioğlu T, Senyurek YG, Tunca F, Türkmen C, Mudun A, Salmalıoğlu A, et al. Excision efficiency of radioguided occult lesion localization in reoperative thyroid and parathyroid surgery. *Thyroid* 2010;20:1271–8.