

Persistan Primer Hiperparatiroidi Gelişiminde Etkili Risk Faktörleri

Abdülcabbar Kartal¹, Bülent Çitgez², Süleyman Öden³, Sıtkı Gürkan Yetkin², Mehmet Mihmanlı², Nurcihan Aygün², Mehmet Uludağ²

ÖZET:

Persistan primer hiperparatiroidi gelişiminde etkili risk faktörleri

Amaç: Başarısız paratiroidektomi sonucu gelişen persistan primer hiperparatiroidi seyrek, fakat yüksek komplikasyon ve oranlı reoperasyonu nedeni ile oranlarına sahip olduğu için zorlu bir problemdir. Bu çalışmanın amacı, persistan hiperparatiroidizmde sorumlu risk faktörlerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Cerrahi Kliniğimizde 2000-2010 yılları arasında primer hiperparatiroidi nedeniyle paratiroidektomi yapılan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. İlk paratiroidektomi sonrası en az 6 ay takip edilen hastalar çalışmaya dahil edildi ve hastalar persistan olup olmadığına bakılarak iki gruba ayrıldı. Grup 1'de persistan olmayan, grup 2'de persistan olan hastalar yer aldı. Gruplar yaş, operasyon tipi, ektopik bez varlığı, multipl bez ve nodüler tiroid hastalığı açısından Ki kare ve Fisher'in Kesinlik testi ile karşılaştırıldı. Rölatif risk hesaplandı.

Bulgular: On yıllık dönemde kliniğimizde primer hiperparatiroidi nedeniyle 159 paratiroid ameliyatı yapıldı. Toplam kriterlere uygun 132 hasta çalışmaya dahil edildi ve seride toplam başarı oranı %97.72 idi. Hastaların yaş ortalaması 54.8±12.8 yıl olup, %81.1'i kadındı. Birinci grupta yer alan 124 hastada (93.9%) persistan hastalık yoktu. İkinci grupta yer alan 8 hastada (%6.1) persistan hastalık vardı. Ektopik bez varlığı, multipl bez hastalığı 1. gruba oranla 2. grupta (sırasıyla p=0.001, p=0.0001) anlamlı olarak yüksekti. Persistan hastalık riski ektopik bezi olan hastalarda 11.81 kat, tek adenoma olanlara göre çift adenomu olan hastalarda 32.29 kat daha fazla idi. Operatif yaklaşım ve guatrın persistan hastalık üzerinde bir etkisi yoktu.

Sonuç: Primer hiperparatiroidinin başarılı cerrahi tedavisine rağmen, kabul edilebilir oranda persistan hastalık gelişebilmektedir. Çoklu bez hastalığı, özellikle de çift adenom ve ektopik yerleşim, persistan hastalık için en önemli risk faktörleridir. Persistan hastalık gelişen hastaların ameliyat öncesi dönemde dikkatli değerlendirilmesi ve uygulanan görüntüleme yöntemleri ile ikincil ameliyatlarda tatminkar oranda kür sağlanabilir.

Anahtar kelimeler: Çift adenom, ektopik bez, persistan hiperparatiroidi, primer hiperparatiroidi

ABSTRACT:

Risk factors in the occurrence of persistent primary hyperparathyroidism

Objective: Persistent primary hyperparathyroidism due to failed parathyroidectomy is an uncommon but challenging problem as re-operation carries higher complication and failure rates. The purpose of this study was to evaluate the risk factors responsible for persistent hyperparathyroidism.

Material and Method: A retrospective analysis was performed on patients with primary hyperparathyroidism of whom underwent parathyroidectomy in our surgical department between 2000 and 2010. Patients underwent initial parathyroidectomy with at least 6 months of follow-up were included and were divided into two groups according to whether or not persistent disease. Patients in group 1 were not persistent, patients in group 2 were persistent.

Both groups were compared in terms of sex, operation type, presence of ectopia, multipl gland disease and the presence of nodular thyroid disease. Groups were compared with Chi-square and Fisher's exact tests. Relative risk was calculated.

Results: In the period of past 10-year, 159 parathyroid operations for primary hyperparathyroidism were performed in our department. In total, 132 patients met inclusion criteria, and the total success rate of parathyroidectomy was 97.72%. The mean age was 54.8±12.8 year and 81.1% were female. Among them, 124 patients (93.9%) (group 1) had no persistent disease, and 8 patients (6.1%) (group 2) had persistent disease. Ectopic glands and multigland disease were significantly higher in group 2 (p=0.001, p=0.0001 respectively) than group 1. The risk for persistent disease was increased 11.81-fold for patients who had ectopic gland and 32.29-fold for patients with double adenoma compared with patients with single adenoma. Operative approach and goiter did not have an impact on persistent disease.

Conclusion: Despite successful surgical treatment of primary hyperparathyroidism, acceptable rate of persistent disease may develop. Multiple gland disease, especially double adenoma and ectopic placement are the most important risk factors for persistent disease. Secondary surgery can be cured at a satisfactory rate with careful preoperative evaluation and imaging methods applied of patients with persistent disease.

Key words: Double adenoma, ectopic gland, persistent hyperparathyroidism, primary parathyroidism

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2014;48(3):213-26



¹Siverek Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Urfa-Türkiye

²Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul-Türkiye

³Batman Bölge Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Batman-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Bülent Çitgez,
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-373-5000

E-posta / E-mail:
bcitgez@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
12 Aralık 2013 / December 12, 2013

Kabul tarihi / Date of acceptance:
6 Ağustos 2014 / August 6, 2014

GİRİŞ

Primer hiperparatiroidi (pHPT) endokrin hastalıklar arasında 3. sıklıkta görülmekte olup, tek küratif tedavisi cerrahidir (1). Primer hiperparatiroidide oluşabilecek komplikasyon riskini en az indirerek, en yüksek kür oranına ilk cerrahi girişimde ulaşılabılır (2-5). Fakat deneyimli merkezlerde bile bazı hastalarda persisten veya rekürren hastalık nedeni ile ikincil girişimler gerekli olmaktadır (6,7). Paratiridektomi deneyimli merkezlerde %95'in üzerinde operatif başarı oranı ile yapılabilmektedir (2,5,8). Bununla birlikte primer hiperparatiroidide %1-10 rekürrens, %2-22 persistan hastalık bildirilmektedir (2,7,9-14).

Ameliyattan sonra 6 ay içinde hiperkalsemi ve yüksek PTH değerlerinin tekrar ortaya çıkması persistan hiperparatiroidi, ameliyattan 6 aydan sonra tekrar hiperkalsemi ve yüksek PTH seviyesinin ortaya çıkması ise rekürren hiperparatiroidi olarak tanımlanmaktadır (2). Ameliyat sonrası 6 aylık normokalsemiyi sağlanması kür olarak kabul edilmektedir (9). Persistan hastalık genelde ilk ameliyatta var olup çıkarılmayan paratiroid bez patolojisi ile ilgilidir. Rekürren hastalık ise genelde yeni gelişen paratiroid bez patolojisi ile ilgilidir (6,7). İkincil ameliyatların %70'i persistan hastalık nedeni ile yapılmaktadır (7). Bu nedenle persistan hastalık ameliyatla ilgili başarısızlığı tanımlamaktadır.

pHPT'li hastalarda persistan ve rekürren hastalık için ikincil cerrahi girişimler gerekebilmektedir. İkincil cerrahi girişimlerde ilk ameliyata göre komplikasyon riski daha yüksek, kür oranı ise daha düşük olabilmektedir (15-17).

Bu çalışmada kliniğimizde sporadik pHPT'li hastalarda persistan hastalık gelişimi ve ilgili faktörleri değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

2000-2010 tarihleri arasında Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Genel Cerrahi Kliniği'nde primer hiperparatiroidi nedeni ile paratiroidektomi uygulanan 159 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastalardan ailesel ve herediter hiperparatiroidili 3 hasta, paratiroid kanserli 1 hasta, postoperatif 6 aydan az süre takip edilip

sonrasında takipten çıkan 23 hasta çalışma dışı bırakıldı. Altı aydan uzun süre takibi olan 132 hasta çalışmaya alındı.

Tüm hastalara primer hiperparatiroidi tanısı biyokimyasal olarak konuldu. Preoperatif görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografi ve/veya sintigrafi yapıldı. Hastaların preoperatif biyokimyasal değerleri, preoperatif görüntüleme yöntemleri, uygulanan ameliyat yöntemi, frozen ve histopatolojik inceleme sonuçları, postoperatif Ca, PTH ve 6. ay sonrasındaki Ca değerleri değerlendirildi.

Tüm ameliyatlar genel anestezi altında uygulandı. Hastalara bilateral veya unilateral servikal eksplorasyon uygulandı. Bilateral servikal eksplorasyon standart Kocher'in kolye insizyonu ile yapıldı. Unilateral servikal eksplorasyon iki farklı cilt insizyonu ile yapıldı. Standart Kocher'in kolye insizyonu ile orta hattan veya sternokleidomastoid (SCM) kasın ön sınırından girilerek lateral yaklaşımla unilateral eksplorasyon uygulandı. Diğer yaklaşımda ise SCM kasın ön kenarından 2-3 cm odaklanmış cerrahi için cilt insizyonu yapıp lateralden tiroid lojuna girildi. Büyümüş paratiroid bezi çıkarıldı ve patoloji kliniğinde frozen inceleme yapıldı. Hızlı PTH bakılmadığı için odaklanmış cerrahide kalınmayıp, bu insizyondan da unilateral eksplorasyon uygulandı. Unilateral eksplorasyon uygulanan hastalarda eksplore edilen tarafta büyümüş paratiroid bezi bulunmaz veya 2 büyümüş paratiroid bezi bulunur ise bilateral eksplorasyona geçildi.

Çalışmaya alınan 132 hasta; persistan hiperparatiroidi gelişmeyen (Grup 1) (124 hasta) ve persistan hiperparatiroidi gelişen (Grup 2) (8 hasta) olarak 2 gruba ayrıldı. 2 grup arasında yaş, preoperatif PTH, preoperatif Ca, postoperatif PTH, postoperatif Ca ve takip süreleri karşılaştırıldı. Persistan hiperparatiroidi üzerine yaş, cinsiyet, ameliyat tipi, ektopi varlığı, çoklu bez hastalığı, nodüler tiroid hastalığı varlığının etkisi ve bu faktörlerin persistan hastalık üzerine rölatif riskleri değerlendirildi.

İstatistik Değerlendirme

Grupların yaş, preoperatif ve postoperatif kalsiyum, PTH değerleri, takip süreleri Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Cinsiyet, ameliyat tipi, ektopi

varlığı, çoklu bez hastalığı, nodüler tiroid hastalığı varlığı açısından karşılaştırılmaları Ki-kare, Fisher'in Kesinlik testi ile yapıldı. Bu özellikler açısından rölatif risk hesaplandı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 132 hastanın 107'si kadın

(%81.1), 25'i erkek olup (%18.9), yaş ortalaması 54.8 ± 12.8 (20-96) idi. Grup 1 ve 2'deki hastaların yaş, cinsiyet, preoperatif ve postoperatif Ca, PTH değerleri, takip süreleri Tablo 1'de özetlenmiş olup, bu özellikler açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Patolojik tanısı olan 131 hastadan 114 (%87) tek adenom, 6'sı (%4.6) çift adenom, 11'i (%8.4) hiperplazi idi.

Tablo 1: Persistan gelişen ve gelişmeyen hastaların genel özellikleri

| | Genel | Grup 1 (n: 124) | Grup 2 (n: 8) | p değeri |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------|
| Yaş Ort±SS (min-mak) | 54.8±12.8 (20-96) | 55.2±12.8 (20-96) | 49.9±12.6 (29-72) | 0.196 |
| Preop PTH Ort±SS (min-mak) | 354.5±385.3 (92-2798) | 340.6±365.8 (92-2798) | 532±585.3 (180-1829) | 0.227 |
| Preop Ca Ort±SS (min-mak) | 11.7±1.1 (9.3-15.9) | 11.7±1.1 (9.3-15.9) | 12.1±1.3 (10.7+14.9) | 0.298 |
| Postop PTH Ort±SS (min-mak) | 69±43.4 (1.7-229) | 67.3±40.4 (2.1-203) | 92.4±74.6 (1.7-229) | 0.410 |
| Postop Ca Ort±SS (min-mak) | 9.7±0.6 (7.4-11.4) | 9.7±0.6 (7.4-11.4) | 9.4±0.6 (8.6-10.2) | 0.084 |
| Takip süresi (ay) Ort±SS (min-mak) | 29.2±20.8 (6-96) | 29.7±21.3 (6-96) | 23.3±12.6 (12-48) | 0.599 |

(Ort.: ortalama, SS: standart sapma, min: minimum, mak: maksimum)

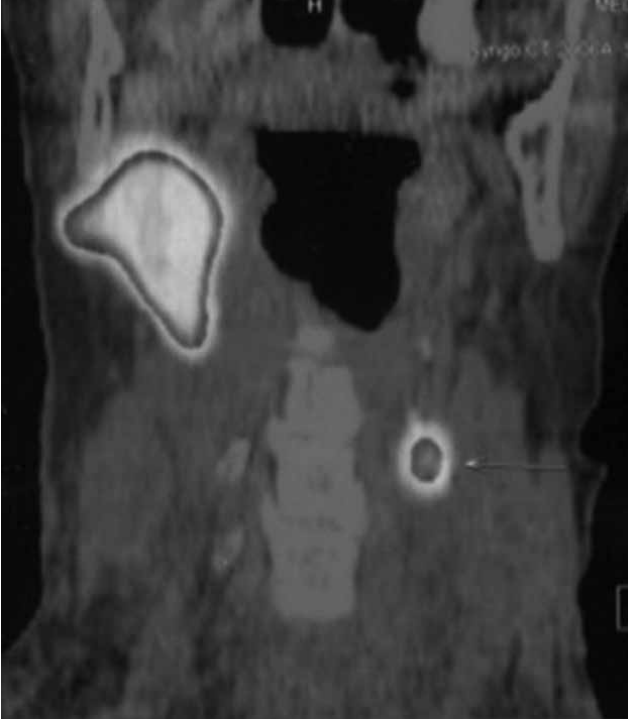
Tablo 2: Grup 2'deki persistan hiperparatiroidili olguların özellikleri

| Has no | sintigrafi | USG | İlk op | İlk op'da yapılan ve persistan nedeni | Post op tetkik | İkinci op | Final patoloji |
|---------------|------------|---------|---------------------------------|--|--|------------------------------------|---|
| 1 29y K | Sağ alt | Sağ alt | Tek taraflı | Çıkarılan sağ alt bez frozen incelemede yanılma Lenf bezi+ | - | - | - |
| 2 50y K | negatif | negatif | bilateral | Normal 5 bez | SPECT: Mediastende 6. bez adenomu | Parsiel sternotomi | Ektopik süpernumara adenom |
| 3 | Sağ alt | Sağ alt | Tek taraflı | Çıkarılan tiroid içi nodülde frozen incelemede yanılma | Sint: sağ alt USG: sağ alt | Tek taraflı | Timus içi ektopik adenom |
| 4 | negatif | negatif | bilateral | Sağ alt adenom timus içinden eksize edildi Sol üst ikinci adenom | SPECT/CT: Sol üst adenom karotis kılıfı içinde | Tek taraflı | Karotis kılıfı içi ektopik ikinci paratiroid adenomu |
| 5 | Sol üst | Sol üst | Tek taraflı lateral yaklaşım | Sol üst adenom eksizyonu Sağ üst ikinci adenom | Sin: sağ üst MR: sağ üst | Tek taraflı orta hat | Sağ üst ikinci adenom eksizyonu |
| 6 | Sol üst | negatif | Tek taraflı lateral yaklaşım | Yanlış pozitif sintigrafi ve frozen incelemede paratiroid ve tiroid (foliküler kanser) ayrımı yapılamaması | Sint: sağ alt | Tek taraflı orta hat | Sağ alt paratiroid adenomu |
| 7 | Sol alt | Sol alt | Tek taraflı lateral yaklaşım | Sol alt adenom eksizyonu Solda ikinci paratiroid adenomu | Sin: sol alt USG: sol alt | Tek taraflı lateral yaklaşım | Sol alttan ikinci adenom eksizyonu |
| 8 | Sağ alt | Sağ alt | Tek taraflı lateral yaklaşım | Sağ alt adenom eksizyonu Timus içinde ikinci adenom | Sin: sağ alt USG: sağ alt | Tek taraflı lateral yaklaşım | Sağ alt tmus içinden ikinci adenom eksizyonu |

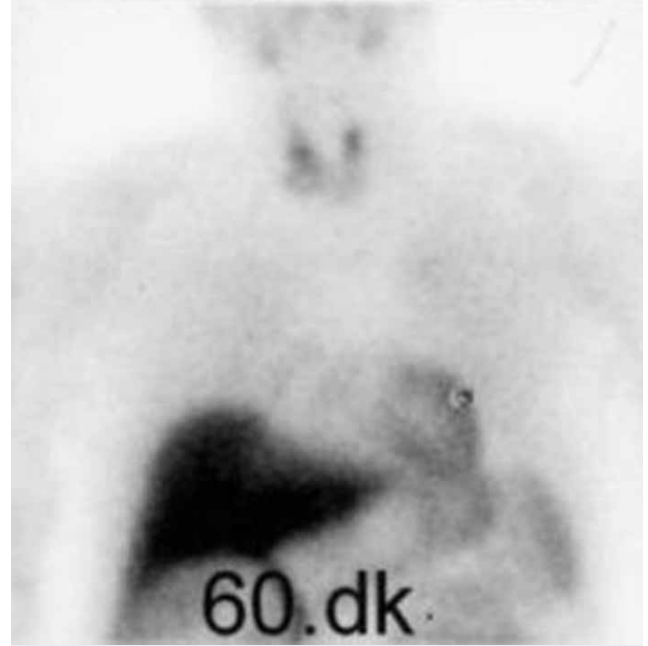
Grup 2 Olguların İrdelenmesi: Grup 2'deki olguların özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir. Bu takip süresi içinde persistan hastaların 7'si 2. ameliyat ile tedavi edildi. 1 hasta persistan kaldı.

Hastaların 5'inde (3,4,5,6,7,8. vakalar) ilk ameliyatta eksizyon öncesi, eksizyonun 10 ve 20. dakikalarında alınan PTH değerleri postoperatif dönemde değerlendirilebildi. Dört hastada anlamlı düşme olmadığı, 1 hastada (7. vaka) %50'den fazla ve normal değerlere düşme saptandı. Bu hastalara hızlı PTH bakılmış olsaydı 4'ünde katkı sağlayabilirdi.

Olgu 4: Bu hastada intraoperatif hızlı PTH ölçümü uygulanmış olsa yardımcı olabilirdi. Fakat bu hastada bilateral eksplorasyon uygulandığı için ve patolojik bir paratiroid bezi saptandığından, görülen diğer 2 paratiroid bezi normal olduğu için operasyon sonlandırıldı. 4. bezi bulmak için karotis kılıfı açılmadı. Postoperatif hiperparatiroidisi persiste eden hastanın SPECT/CT incelemesinde sol tiroid lobu üst polü superiorunda, karotis kılıfı medial komşuluğunda adenom ile uyumlu MIBI tutulumu saptandı (Resim 1). Aynı seansta karotis kılıfı açılrsa ve hızlı PTH değeri bakılabilse bu hastada persistan önlenebilirdi.



Resim 1: Olgu 4'te SPECT/CT incelemede sol tiroid üst pol komşuluğunda karotis medial komşuluğunda MIBI retansiyonu



Resim 2: 5. hastanın sol üstteki aktivite tutulumu paratiroid adenomu, sağ loba retansiyon tiroid nodülü lehine değerlendirilen sintigrafik inceleme

Olgu 5: Bu hastada USG ve sintigrafi tek bezi işaret ettiği için lateral tek taraflı girişim uygulandı. İlk sintigrafi retrospektif olarak değerlendirildiğinde, tiroid nodülüne bağlanan sağdaki MIBI retansiyonu dikkate alınıp intraoperatif hızlı PTH bakılabilir veya bilateral eksplorasyon uygulanabilirdi. Bu hastanın postoperatif değerlendirilen değerlerine göre peroperatif hızlı PTH bakılmış olsa, değerler uyarıcı olabilirdi. Fakat çift adenomda da hızlı PTH değerinin sınırlı olduğu unutulmamalıdır.

Olgu 5 ve 6'da dikkat çeken özellik tiroid nodülleridir. Olgu 5'te sağdaki zayıf aktivite tutulumu tiroid nodülüne bağlanmış (Resim 2), fakat ilk ameliyat sonrası yapılan 2. sintigrafide sağdaki aktivite tutulumu artmış ve bu tutulumun postoperatif sağdaki 2. paratiroid adenomuna bağlı olduğu görüldü (Resim 3). Altıncı olguda ise soldaki yoğun aktivite tutulumunun postoperatif foliküler tiroid kanserine bağlı olduğu görüldü (Resim 4). Bu çıkarıldıktan sonra sağ altta sintigrafide aktivite tutulumu saptandı (Resim 5). Her iki hastada da yapılacak substraksiyon sintigrafisinin aktivite tutulumunun tiroid nodülüne ait olup olmadığını ayırmada katkısı olabilirdi. Ayrıca 6. hastada bakılabilseydi intraoperatif hızlı PTH ölçümü-

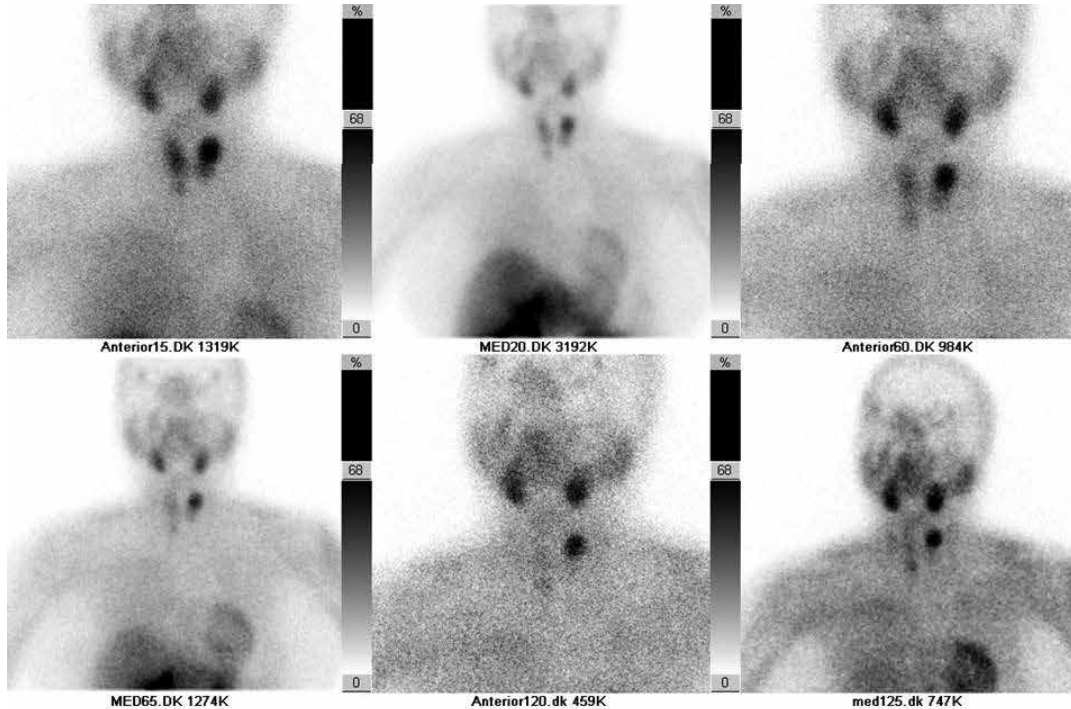


Resim 3: 5. hastanın soldaki adenomu çıkarıldıktan sonra yapılan sintigrafisinde belirgin hale gelen, sağ tiroid üst pol komşuluğunda paratiroid adenomu lehine aktivite tutulumu

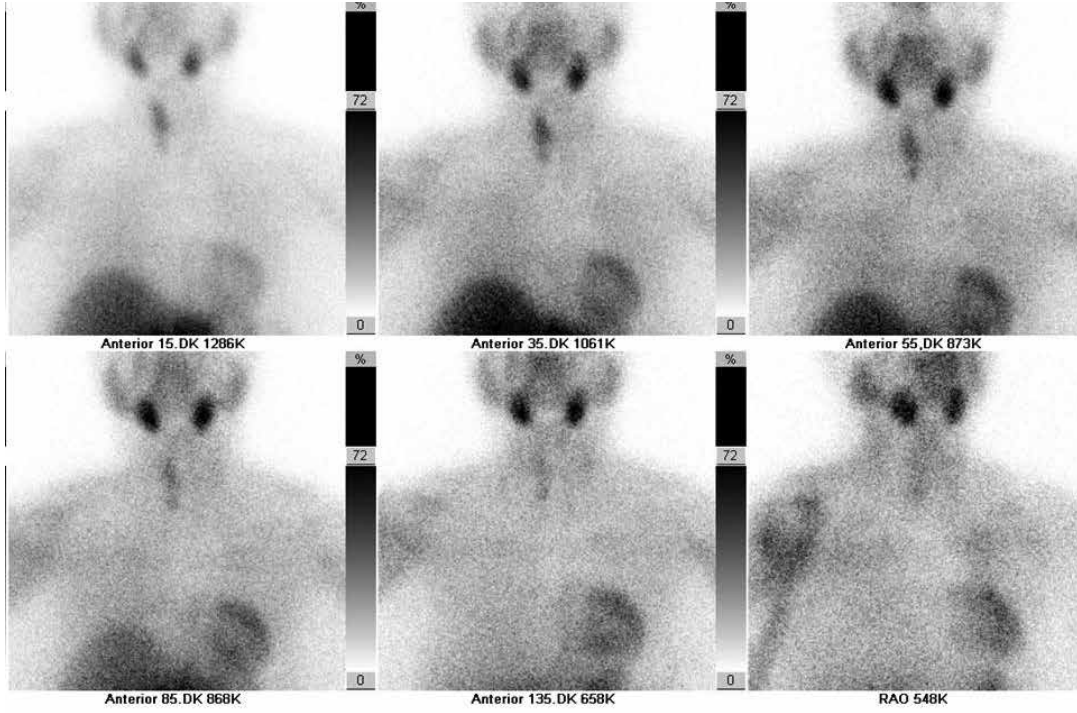
nün katkısı olabilirdi.

Olgu 3, 7, 8: Her 3 olguda da her iki görüntüleme yöntemi aynı bezi işaret ettiği için hızlı PTH ölçümü yapılmaksızın paratiroidektomi yapıldı (Resim 6,7). 3 numaralı hastada tiroid nodülü frozen incelemede paratiroid olarak değerlendirildiği için ek eksplorasyon yapılmadı. 3 ve 8 numaralı hastalarda patolojik bez timusta olduğu için bu eksplorasyonda görülemedi. Ayrıca 7. hastada hızlı PTH bakılmış olsaydı bile PTH değeri normale düştüğü için eksplorasyon bu aşamada sonlandırılacaktı.

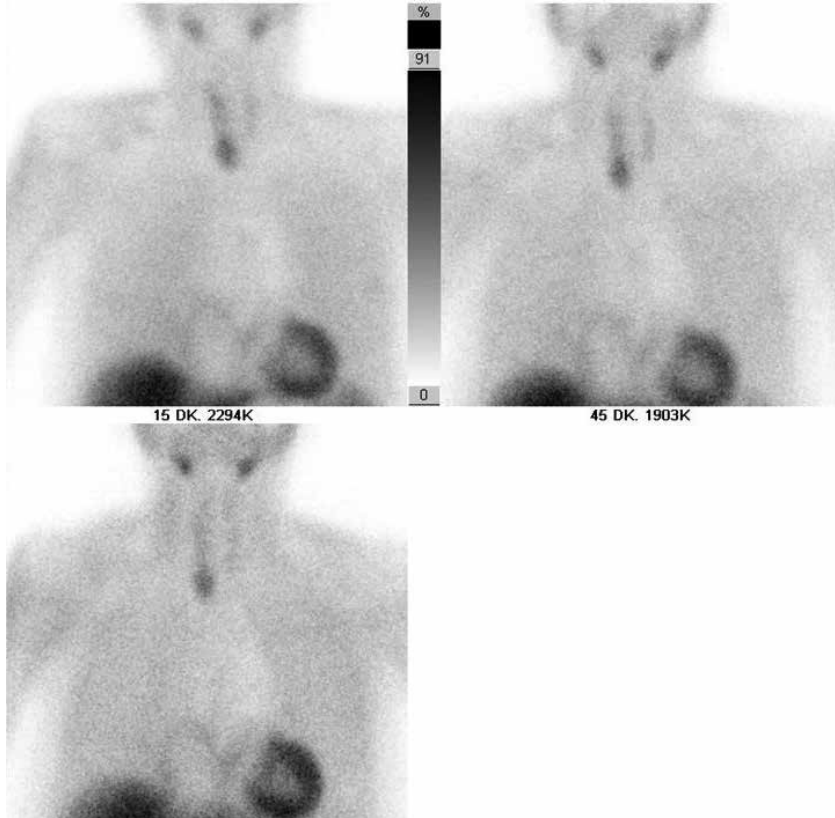
Grupların peristan gelişimi için özelliklerin istatistik karşılaştırmaları ve risk değerlendirmeleri Tablo 3'te özetlendi. İki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı. İki grup arasında uygulanan ameliyat tipi ve ek guatr varlığına göre persistan gelişimi ile ilgili de anlamlı fark saptanmadı. İstatistik fark olmamasına rağmen guatr varlığında persistan açısından rölatif risk 1.8'di. Ektopik bez varlığında persistan hiperparatiroidi oranı anlamlı olarak yüksekti ($p=0.001$). Persistans gelişimi ile ilgili ektopik bez varlığının rölatif riski 11.81 kat daha yüksek



Resim 4: Olgu 6'da erken görüntülerden itibaren geç görüntülere kadar devam eden sol üst pol komşuluğunda MIBI retansiyonu. Ayrıca erken görüntülerde sağ alt pol inferiorunda sağ tiroid lobuna göre daha düşük oranda aktivite tutulumu, geç görüntülerde tiroid aktivite tutulumu azalırken bu bölgedeki tutulum sol üste göre daha az olmasına rağmen devam etmekte



Resim 5: Olgu 6'da ilk ameliyat sonrası yapılan MIBI sintigrafide geç görüntülerde sağ tiroid lobu inferiorundaki zayıf MIBI retansiyonu paratiroid adenomu ile uyumlu aktivite tutulumu olarak değerlendirildi.



Resim 6: Olgu 8'de sintigrafide sağ alt pol komşuluğunda paratiroid adenomu ile uyumlu MIBI tutulumu.



Resim 7: Olgu 8’de postoperatif sintigrafide ilk sintigrafi ile benzer sağ alt pol komşuluğunda paratiroid adenomu ile uyumlu MIBI tutulumu

bulundu. Çoklu bez hastalığı için tek adenom, hiperplazi, çift adenom karşılaştırıldığında, persistan hastalık gelişimi çoklu bez varlığında anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.0001$). Rölatif risk değerlendirmesinde çift adenomda persistans riski tek adenoma göre 32.29 kat yüksek bulundu. Hiperplazi grubunda persistan hasta olmadığından, istatistik değerlendirmede bu sütün 0 olduğu için rölatif risk hesaplaması yapılamadı.

Takiplerin değerlendirilmesinde 2 hastada nüks saptandı. Nüks hastalardan 1’inde 42. ayda saptandı. Son kontrol için hastaya ulaşılamadığından nüks açısından tetkik edilemedi. İkinci hastanın Ca değeri 17. ay kontrolüne kadar normal sınırlarda olup, 18 ay kontrolünde 11 mg/dl, PTH düzeyinin 90 pg/ml düzeyine çıktığı saptandı. Bu hasta nüks etyolojisi için lokalizasyon çalışmalarını ve gerekirse ikinci ameliyatı kabul etmedi. İlk ameliyatta persistan kalan 1 hasta ve nüks gelişen bir hastada tek taraflı eksplorasyon,

nüks gelişen diğer hastada ise bilateral eksplorasyon uygulanmıştı. Bu çalışmadaki toplam küres oranı %97.73 olarak belirlendi (1 persistan, 2 nüks).

Tüm seride postoperatif devrede 1 hastada geçici vokal kord paralizi, 2 hastada kalıcı hipoparatiroidi, 1 hastada yara yeri enfeksiyonu, 2 hastada yara hematomu (tek taraflı olgularda) gelişti.

TARTIŞMA

Serimizde persistan hastalık açısından hastaların cinsiyet, ameliyat tipi, ektopik bez varlığı, çoklu bez hastalığı, ek guatr hastalığı değerlendirildi. Persistans gelişen hastalarda ektopik bez varlığı ve çift adenom görülmesi anlamlı olarak yüksekti. Rölatif risk değerlendirmesinde ektopik yerleşim varlığında 11.8 kat, çift adenom varlığında tek adenoma göre 32.3 kat persistans gelişme riski olduğu görüldü. Cinsiyet, ameliyat tipi, ek nodüler tiroid hastalığı açısından

Tablo 3: Persistan hastalık olan ve olmayan hastaların cinsiyet, ameliyat tipi, ektopik bez varlığı, çoklu bez hastalığı, ek guatr hastalığı açısından karşılaştırılması ve bu özelliklerin rölatif risk değerlendirmeleri

| | Grup 1 | Grup 2 | P değeri (Fisher'in Kesinlik test, Ki-kare test) | Rölatif risk | RR % 95 güven aralığı (%95 GA) (CI 95%) |
|---------------------|--------|--------|--|--------------|--|
| Cinsiyet | | | 1,000 | | |
| E (n) | 24 | 1 | | | |
| % | 96 | 4 | | | |
| K (n) | 100 | 7 | | 1,085 | 0,824-1,429 |
| % | 93.5 | 6.5 | | | |
| Ameliyat tipi | | | 1,000 | | |
| Bilateral (n) | 31 | 2 | | 1,000 | 0,290-3,450 |
| % | 93.9 | 6.1 | | | |
| Unilateral (n) | 93 | 6 | | | |
| % | 92.9 | 6.1 | | | |
| Ektopi varlığı | | | 0,001 | | |
| Var (n) | 6 | 4 | | 11,810 | 4,300-32,436 |
| % | 60 | 40 | | | |
| Yok (n) | 118 | 3 | | | |
| % | 97.52 | 2.48 | | | |
| Çoklu bez Hastalığı | | | 0,0001 | | |
| Tek adenom (n) | 111 | 3 | | | |
| % | 97.4 | 2,6 | | | |
| Çift adenom (n) | 2 | 4 | | 32,286 | 7,089-147,031* |
| % | 33.3 | 66.7 | | | |
| Hiperplazi (n) | 11 | 0 | | | ** |
| % | 100 | 0 | | | |
| Guatr | | | 0,135 | | |
| Var (n) | 42 | 5 | | 1,803 | 1,014-3,303 |
| % | 89.4 | 10.6 | | | |
| Yok (n) | 81 | 3 | | | |
| % | 96.43 | 3.57 | | | |

*Persistan hastalık açısından çift adenom varlığında tek adenoma göre rölatif risk 32.29 kat fazladır.

**Hiperplazide persistan hastalık görülmediğinden hiperplazi ile ilgili rölatif risk hesaplaması yapılamamaktadır.

istatistiki anlamlı fark saptanmamasına rağmen, persistans gelişen hastalarda nodüler tiroid hastalığı varlığı daha yüksekti. Buna bağlı olarak ek nodüler hastalık varlığında persistans riski 1.8 kat daha yüksek olarak bulundu.

Literatürü incelediğimizde persistan ve rekürren hastalığın en sık nedenleri ektopik lokalizasyon, paratiroid bezleri ve çoklu bez hastalığıdır (6,7,12,14,16,18). Tüm bu nedenler persistans gelişiminde önemli faktörler olmasına rağmen ilk operasyonda cerrahi deneyim persistan hastalık olasılığını etkileyebilen en önemli faktördür (19,20). Persistan hiperparatiroidinin toplum bazlı öngörü faktörlerinin değerlendirildiği çalışmada hasta yaşının 70'in üstünde olması öngörü faktörü, yüksek volümlü merkez (yıllık 100 vaka üstü) olması persistan hastalık gelişimine karşı önleyici öngörü faktörü olarak belirlenmiştir. Negatif veya şüpheli sintigrafi varlığının düşük

başarı oranı ile ilgili olduğu bildirilmiştir (20).

Primer hiperparatiroidizmin geleneksel cerrahi tedavisi bilateral eksplorasyon olup, deneyimli merkezlerde %95'in üzerinde operatif başarı oranı bildirilmektedir (2,5,8,9). pHPT'lerin %85-95'i tek adenoma bağlı olması ve preoperatif görüntüleme yöntemlerindeki gelişme ve intraoperatif PTH ölçümünün kullanımının artması ile birlikte dünyadaki birçok spesifik merkezde standart yaklaşım olarak bilateral eksplorasyonun yerini odaklanmış cerrahi girişimler almıştır (8,21). Unilateral ve odaklanmış cerrahi ile bilateral eksplorasyonla karşılaştırılabilir sonuçlar bildirilmiştir (9,22). Değişik çalışmalarda unilateral ve odaklanmış cerrahi ile daha küçük insizyon ve daha az diseksiyona bağlı olarak postoperatif morbidite, ameliyat süresi, hastanede kalış süresinde azalma, daha iyi kozmetik sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (8,9,22). Sınırlı cerrahi girişimlerle ilgili verile-

rin çoğu kısa süreli olmakla birlikte, bilateral eksplorasyon ile karşılaştırmanın yapıldığı çalışma sayısı giderek artmaktadır (16). Sınırlı eksplorasyonla ilgili en önemli eleştiri eksplere edilmeyen tarafta veya bölgede büyümüş bezin bırakma olasılığının daha yüksek olmasıdır. Lee ve Norton (23) 1995-2001 arasında bilateral eksplorasyon uygulanan 21 çalışmadaki 2166 hasta ile odaklanmış unilateral eksplorasyon uygulanan 31 çalışmadaki 2095 hastadaki tek adenom ve çoklu bez hastalığı oranını değerlendirmişlerdir. Tek adenom oranını sırası ile %79.7, %92.5, çoklu bez hastalığını %19.3, %5.3 olarak saptamışlardır ve bu farkın anlamlı olduğunu belirlemişlerdir. Siperstein ve ark (24) preoperatif sintigrafi, USG ve intraoperatif PTH eşliğinde sınırlı eksplorasyon uygulayıp, devamında standart bilateral eksplorasyon uygulayarak geride bırakılabilecek büyümüş bez oranını prospektif olarak değerlendirmişlerdir. USG ve MIBI uyumlu olduğunda odaklanmış cerrahi uygulandığında, %20 büyümüş bez bırakıldığını saptamışlardır. Uygun intraoperatif PTH düşmesi de bu oranı ancak %16'ya düşürebilmektedir. Çalışmacılar buna bağlı olarak erken olarak bildirilen sonuçlardan daha yüksek oranda operatif yetmezlik veya rekürrens gelişebileceğini bildirmişlerdir. Öte yandan tek bez hastalığı nedeni ile bilateral eksplorasyon ve minimal invaziv girişim yapılan hastalar açısından persistan ve 5 yıllık rekürrens hastalık açısından fark olmadığı bildirilmiştir (25). Bununla birlikte geniş 2 seride odaklanmış cerrahide kür oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (4,26). Bu çalışmalardan Irvin ve ark. (4)'nın çalışmasında odaklanmış cerrahide çoklu bez hastalığı bilateral eksplorasyon grubundakinden %7 daha düşük olup, bu fark istatistik olarak anlamlı bulunmuştur. Rekürrens oranı ise bilateral grupta ortalama 11.3 yıllık takipte %4 iken, odaklanmış cerrahi grubunda ortalama 4.2 yıllık takipte %3 olarak belirlenmiştir. Rekürrens oranı farklı olmamasına rağmen, odaklanmış cerrahi grubunda takip süresi daha kısadır (4). Tek taraflı ve bilateral eksplorasyon uygulanan hastaların karşılaştırıldığı prospektif randomize çalışmada genel operatif başarı oranı %97 olup, erken kür açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (22). Bu çalışmadaki hastaların 5 yıllık takiplerinin değerlendirildiği diğer çalışmada, rekürrens oranı tek taraflı eksplorasyonda %5, bilate-

ral eksplorasyonda %3 olarak saptanmış ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (2). Çalışmacılar tek taraflı eksplorasyonun bilateral eksplorasyon ile eşit uzun süreli sonuçlar sağladığını ve pHPT'nin cerrahi tedavisinde geçerli bir seçenek olduğunu bildirmişlerdir. Unilateral eksplorasyonda geride bırakılabilecek büyümüş paratiroid bezi bırakma olasılığı daha yüksek olmasına rağmen, günümüzde bunun önemi bilinmemektedir (23,24). Birçok çalışmada paratiroid bez boyutu ve histolojisi ile PTH sekresyonu arasında korelasyon saptanmamıştır (27-29). Büyümüş bezler hipersekresyon yapmayabilir. Bu nedenle bez büyüklüğü ve histolojisi hipersekresyon yapan bezleri saptamada güvenilir göstergeler olmayabilir. Bu bulgular unilateral veya odaklanmış cerrahi ile değişik büyüklükte normal sekresyon yapan paratiroid bezinin yerinde bırakılmasının uzun süreli rekürrens oranını arttırmayacağı düşüncesini güçlü bir şekilde desteklemektedir (8). Rekürrens hastalığın öngörü faktörlerinin değerlendirildiği geniş çalışmada bilateral eksplorasyon veya minimal invaziv paratiroidektominin rekürrens açısından bağımsız faktör olmadığı belirlenmiştir (30). Bizim çalışmamızda takip süresi ortalama 29 ay olup, bilateral ve unilateral eksplorasyon açısından persistans ve nüks gelişimi anlamlı fark yoktu. Takip süremiz diğer çalışmalardan kısa olmasına rağmen, bizim verilerimiz de tek taraflı eksplorasyonun erken dönem persistans ve nüks gelişimini arttırmayacağını destekler niteliktedir.

Çoklu bez hastalığının preoperatif saptanamaması ve ameliyatta patolojik tüm bezlerin çıkarılmaması persistan hastalığın en sık nedenlerinden biridir. Bizim çalışmamızda da çoklu bez hastalığı en yüksek rölatif risk oranına sahip olup, persistan hastalar içindeki %57 oranı persistan ve rekürren hiperparatiroid serilerinde %37-62 oranları ile benzerlik göstermektedir (6,7,12,14,18). Özellikle USG ve/veya sintigrafide patolojik bez görüntülenemediğinde persistan hastalık riski yüksektir (14,20) Bunun en önemli nedeni görüntüleme yöntemlerinin çoklu bez hastalığını saptayabilmesinin tek bez hastalığına göre sınırlı olmasıdır. Çalışmamızda 4 tane adenomu olan hiçbir hastada USG 2. adenomu birlikte saptamazken, retrospektif değerlendirildiğinde sintigrafide sadece 1 olguda 2. lezyonda zayıf aktivite tutulumu

olduğu dikkat çekmektedir. Diğer olguda ise yoğun aktivite tutan foliküler tiroid kanserinin karşı tarafındaki zayıf aktivite tutulumu patolojik olarak değerlendirilmemişti. Sestamibi sintigrafisinin preoperatif tek adenomu, çift adenomu ve hiperplaziyi saptamadaki sensitivitesi sırası ile %88, %30, %44'tür (31). Civelek ve ark. (11) bu yöntemin SPECT ile kombinasyonu ile sensitivite değerlerinin sırası ile %96, %83 ve %45'e çıktığı bildirmişlerdir. Hacıyanlı ve ark. (32) çift adenomlarda sestamibi sintigrafisi ve USG'nin tek başlarına ve kombine olarak uygunluğunu sırası ile %30, %40, %60 olarak belirlemişlerdir. Bu yöntemler kombine edilse bile çoklu bez hastalığının önemli bir bölümü preoperatif görüntüleme yöntemleri ile saptanamamaktadır. Ayrıca solid tiroid nodülleri ve bizim persistan gruptaki 6. vakamızda olduğu gibi tiroid kanserleri de yanlış pozitif sonuca neden olarak ameliyat başarısını etkileyebilmektedir (33). Preoperatif sintigrafi ve USG kombinasyonu tek tetkike göre sensitiviteyi arttırmasına rağmen, tiroid nodüllerinin varlığı sensitiviteyi düşürmektedir. Erbil ve ark. (34) sestamibi sintigrafisi, yüksek çözünürlüklü USG ve bunların kombinasyonunun sensitivitesini tiroid bezinde nodül olmadığına sırası ile %96, %100 ve %100 olarak belirlemişlerdir. Tiroid bezinde nodül varlığında ise bu oranların sırası ile %81, %84, %79'a düştüğünü bildirmişlerdir. Ayrıca tiroid bezini görüntüleyen Tc-pertechnetat veya I-123 gibi bir ajanla sestamibiye kombine ederek yapılan substraksiyon sintigrafisi SPECT ile birlikte uygulandığında tiroid nodüllerine bağlı yanlış pozitiflik azaltılabilir (35). Lorberboym ve ark. (35) multinodüler guatrla birlikte olan paratiroid patolojilerinde standart Tc-pertechnetat ve sestamibi ile substraksiyon sintigrafisi ile %68 olan sensitivitenin SPECT ile %95'e çıktığını bildirmişlerdir. Çoklu bez hastalığı olan hastaların bazıları ilk operasyonda negatif aile öyküsü ve asimetrik hiperplazi nedeni ile yanlış olarak sporadik hiperparatiroidi olarak değerlendirilebilmektedir (19).

Yetersiz ilk cerrahiye bağlı persistan hastalık gelişimi ile ilgili diğer önemli bir sebep ise ektopik lokalizasyondur. En sık yerleşim timus içi olup, nadiren mediastende, intratiroidal ve karotis kılıfı içinde de ektopik adenomlara rastlanabilir. Ektopik yerleşim yanında, %2-15 oranında görülen çift paratiroid ade-

nomu varlığı da göz önünde bulundurulmalıdır (36,37). Bizim 4 çift adenomlu persistan olgumuzun ikinci adenomları birinde karotis kılıfı, diğerinde ise timus içinde idi. Persiste hastalarımız arasındaki toplam ektopi oranı ise %57 idi. USG'nin ektopik yerleşimli bezleri saptamadaki yeteneği sınırlı olmasına rağmen, sestamibi sintigrafisi ektopik lokalizasyondaki paratiroid patolojilerini tespit edebilir (38). Sestamibi sintigrafisinin SPECT ile uygulanması ektopik yerleşimli bezlerde, çift adenomlarda, küçük adenomlarda sensitiviteyi arttırmaktadır (39,40). SPECT ile bilgisayarlı tomografi yönteminin birleştirilerek elde edilen (SPECT/CT) hibrid görüntülemenin sensitivitesi değişmezken, SPECT/CT ile anatomik lokalizasyonun sensitivitesi %48'den %96'ya çıktığı bildirilmektedir (40).

Serimizdeki persistan 8 vakanın 5'inde guatr, saptandı. Aynı anda tiroid nodülleri olan 2 hastanın ilk sintigrafilerinde karşı taraftaki zayıf aktivite tutulumu USG'de saptanan tiroid nodülüne bağlandı. Bu hastalardan olgu 5'in zayıf aktivite tutan ikinci lezyonunun ikinci adenoma bağlı olduğu saptandı. Bu olguda ikinci lezyon ilk sintigrafide tiroid nodülü nedeni ile yanlış negatif olarak değerlendirilmişti. Olgu 6'da ise ilk sintigrafideki yüksek aktivite tutan soldaki lezyonun tiroid foliküler kansere bağlı yanlış pozitiflik olduğu görüldü. Ayrıca ilk sintigrafisi retrospektif olarak dikkatli incelendiğinde sağ altta zayıf bir aktivite tutulumu olması nedeni ile bu patolojik tutulum olarak değerlendirilmemişti. Literatür dikkate alındığında, özellikle patolojik aktivite tutulumu olan lokalizasyonlarda belirgin tiroid tutulumu olan bu hastalarda substraksiyon sintigrafisi ile birlikte yapılacak SPECT preoperatif devrede yardımcı olabilirdi. Sintigrafi ve USG'si uyumlu olan 2'si tek, diğer ikisi çift adenomlu olan 4 hastada ise ek görüntüleme yapılması literatürde de genel olarak düşünülmediğinden, ek görüntüleme düşünülmezdi. Sintigrafisi negatif olan 2 hastaya da zaten bilateral eksplorasyon uygulanmıştı.

Paratiroid cerrahisinde özellikle odaklanmış veya unilateral cerrahide persistans oranını azaltıp, kür oranını arttırmak için intraoperatif hızlı PTH ölçümü önerilmektedir (9,41,42). Bununla birlikte diğer çalışmacılar ise uygun seçilmiş hastalarda intraoperatif hızlı PTH ölçümünün kür oranını arttırmadığını

bildirmişlerdir (43,44). İntraoperatif hızlı PTH ölçümü ihtiyacı cerrahinin tipine ve preoperatif lokalizasyon çalışmalarının sonuçlarına bağlıdır (19). Preoperatif sintigrafi ve USG tek bez için uyumlu ise %98 başarı ile uygulanabilir. İntraoperatif hızlı PTH ölçümünün sonuca anlamlı katkısı olmayacağından, intraoperatif hızlı PTH ölçümü yapılmaksızın odaklanmış cerrahi uygulanabilir. Bir test pozitif ise intraoperatif hızlı PTH ölçümü ile odaklanmış cerrahi yapılabilir. İki test uyumsuz ise bilateral eksplorasyon ya da alternatif olarak intraoperatif hızlı PTH ölçümü ile odaklanmış cerrahi uygulanabilir (19,45). Odaklanmış cerrahinin en önemli noktalarından biri preoperatif görüntüleme yöntemlerine bağlı olarak çoklu bez hastalığının gözden kaçmasıdır. İntraoperatif hızlı PTH ölçümünün tüm hastalarda aynı katkıyı sağlamamakla birlikte preoperatif görüntüleme yöntemleri ile kombine edildiğinde başarı oranını arttırmaktadır MIBI'de tek bez görüldüğünde başarı oranı %83'den %92'ye çıkmaktadır. USG tek bezi gösterdiğinde ise intraoperatif hızlı PTH ölçümü ile başarı %71'den %86'ya çıkmaktadır. Bu çalışmada intraoperatif hızlı PTH ölçümünün toplam uygunluğu %80 olmasına rağmen, tek bez hastalığında %87, çoklu bez hastalığında ise %58'dir (46). MIBI'nin tek odak gösterdiği çoklu bez hastalığı olan hastaların %87'sinde intraoperatif hızlı PTH ölçümü çoklu bez hastalığını saptayabildiği bildirilmektedir. Ayrıca bu çalışmada intraoperatif hızlı PTH ölçümünün tüm hastaların %17'sinde operatif tedaviyi değiştirip, operatif başarıyı %97'ye çıkardığı bildirilmektedir (47). Bununla birlikte odaklanmış cerrahi uygulanan hastalarda intraoperatif hızlı PTH ölçümü çoklu bez hastalığı oranını varolandan daha düşük saptanmasına neden olabilir. İntraoperatif hızlı PTH ölçümünün çift adenomlu hastaların %43-45 hastada ilk bez çıkarıldıktan sonra %50'den az düşme olup, diğer bezi gösterilebilmiştir (32,48). Hacıyanlı ve ark (32) çift bezi saptamada MIBI, USG ve intraoperatif hızlı PTH ölçümünün üçünün kombinasyonunun uygunluğu %80 olarak saptamışlardır. Bir diğer çalışmada ise intraoperatif hızlı PTH ölçümü hastaların %83'de, 3 testin kombinasyonu ise %89 hastada çoklu bez hastalığını saptayabilmiştir (49). Ayrıca bu iki çalışmada da çift adenomda intraoperatif hızlı PTH ölçümünün yanlış negatiflik oranı yüksek olup, %55-57 oranında

bildirilmektedir (32,48). Yanlış pozitiflik oranı adenomların boyutu arasındaki farkla ilgili olabilir. Sitges-Serra ve ark. (50) çift adenomlu hastaların 2/3'de çift adenomların ilki çıkarıldıktan sonra yanlış pozitif sonuç elde edilmiştir. Bu ilk adenom ikinciden daha büyük olduğunda oluşmaktadır. Diğer çalışmada da yanlış pozitifliği öngörmeye çıkarılan ilk adenomun büyüklüğü istatistik olarak anlamlı bulunmuştur (48). Siperstein ve ark. (24) rutin bilateral eksplorasyon uygulandığında preoperatif görüntüleme yöntemlerinin tek bez gösterdiği hastaların %22'sinde çoklu bez hastalığı saptamışlardır. İntraoperatif hızlı PTH ölçümü bu hastaların sadece %22'de çoklu bez hastalığını öngörebilmiştir. Bizim çalışmamızda persistan hastaların 5'inde ilk ameliyatta eksizyon öncesi, eksizyonun 10 ve 20. dakikalarında alınan PTH değerleri postoperatif dönemde değerlendirilebilir. Dört hastada anlamlı düşme olmadığı, 1 hastada %50'den fazla ve normal değerler düşme saptandı. Bu hastalara hızlı PTH bakılmış olsaydı 4'ünde katkı sağlayabilirdi.

Paratiroid cerrahisinde frozen inceleme paratiroid dokusunu diğer dokulardan ayırmakta kullanılmaktadır (45). Westra ve ark. (51) 1579 olguluk seride paratiroid dokusunun belirlenmesinde frozen incelemenin uygunluğunu %99.2 olarak belirlemişlerdir. Paratiroid ameliyatlarında doku tipini belirlemede güvenilir bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte frozenda düşük yanlış pozitiflik oranlarına rağmen, yanlış tanılabilmektedir (52). Paratiroid dokusunu frozen işleminde yağ, lenf nodu ve tiroid dokusundan ayırt etmek güç olabilir. Özellikle esas hücrelerden zengin adenomatöz nodüllerde, esas hücre tipi paratiroidin diğer 2 tip hücresinden daha küçük olduğu için, bunlardan oluşan lezyonlar frozen kesitlerde lenfoid doku ile karışabilir. Paratiroid bezinin oksifil hücrelerden zengin nodülleri de, tiroid bezinin hurthle (onkositik) hücreleri lezyonlarına benzediği için frozen kesitlerde, nodül çevresinde normal paratiroid veya tiroid dokusu görülüyorsa dokunun tiroid, paratiroid kökeni ayırt edilemeyebilir veya tanı karışıklığına yol açabilir. Ancak parafin takip sonucunda, parathormon, TTF1 veya tiroglobulin antikoları ile yapılan immunohistokimyasal çalışma ile dokunun natürü belirlenebilir (53,54). Bizim çalışmamızda da 1 hastada lenf bezi, 1 hastada da

foliküler adenom frozen incelemede paratiroid olarak rapor edilmişti. Bir hastada da paratiroid ve tiroid ayrımı yapılamamıştı. Bu olgular dışındaki bu dönemde opere ettiğimiz tüm olgularımızda paratiroid ayrımı yapılabildi.

Persistan ve rekürren hastalarda reeksplorasyon güçtür. İlk amelyata bağlı doku planları kaybolduğundan ve gelişen skar dokusu nedeni ile hipoparatiroidizm ve rekürren larengeal sinir yaralanması riski yüksektir (8). Persistan ve rekürren olduğu biyokimyasal olarak kanıtlanan ve cerrahi kararı verilen hastalarda ameliyat planını yapabilmek için preoperatif devrede ilk ameliyat bulguları değerlendirilmeli, vokal kord muayenesi yapılmalı ve preoperatif görüntüleme yöntemleri ile patolojik odak araştırılmalıdır (8). İlk görüntüleme yöntemleri noninvaziv ve ucuz tetkikler olmalıdır. Pahalı ve/veya invaziv tetkikler bu tetkiklerin lokalize edemediği olgular için rezerve edilmelidir (38). En sık kullanılan tetkikler sintigrafi ve USG'dir. Sintigrafinin sensitivitesi SPECT ile kombine edildiğinde önemli oranda artmaktadır (35). Literatürde ikincil vakalarda SPECT'in sensitivitesi %50-90 arasında değişmektedir. USG'nin sensitivitesi ise %57-72 arasında bildirilmektedir (6,55). USG'nin derin servikal dokuda ve mediastende lezyonu saptama yeteneği sınırlıdır (19). Bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans inceleme de ikincil girişimlerden önce kullanılabilen olup, bunların

özellikle USG'nin görüntüleyemediği ektopik ve mediastinal lokalizasyondaki lezyonları saptamada katkısı olabilir. Bu yöntemlerin sensitivitesi %29-88 arasında geniş bir aralıkta bildirilmektedir (6,9,55). Bu yöntemlerin fonksiyonel sintigrafik görüntülerle kombinasyonu lokalizasyon oranlarını anlamlı olarak arttırmaktadır (1,40). Noninvaziv yöntemlerle sonuç alınamayan hastalarda selektif venöz örnekleme uygulanabilir (55). Reoperasyon öncesi USG ve sintigrafinin toplam uygunluğu %85'in üzerinde bildirilmektedir (19).

Bizim olgularımızdan mediastinal adenomlu olguda SPECT ile, karotis kılıfında lokalize ikinci adenom SPECT/CT ile saptandı. Çift adenomlu bir olgumuzda ise MR ile lezyon teyit edildi. Bunun dışındaki olgularda USG ve sintigrafi yeterli oldu. Sonuç olarak tüm hastalarda noninvaziv tetkiklerle preoperatif lezyon lokalize edildi. Tedaviyi kabul eden tüm olgularda persistan hastalık başarılı olarak tedavi edildi.

Sonuç olarak primer hiperparatiroidinin başarılı cerrahi tedavisine rağmen, kabul edilebilir oranda persistan hastalık gelişebilmektedir. Çoklu bez hastalığı, özellikle de çift adenom ve ektopik yerleşim persistan hastalık için en önemli risk faktörleridir. Persistan hastalık gelişen hastalar preoperatif dikkatli değerlendirilmesi ve uygulanan görüntüleme yöntemleri ile ikincil ameliyatlarda tatminkar oranda kür sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Gotway MB, Reddy GP, Webb WR, Morita ET, Clark OH, Higgins CB. Comparison between MR imaging and 99mTc MIBI scintigraphy in the evaluation of recurrent of persistent hyperparathyroidism. Comparison between MR imaging and 99mTc MIBI scintigraphy in the evaluation of recurrent of persistent hyperparathyroidism. *Radiology* 2001; 218: 783-90.
2. Westerdahl J, Bergenfelz A. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: five-year follow-up of a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2007; 246: 976-80.
3. Tibblin S, Bondeson AG, Ljungberg O. Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to single adenoma. *Ann Surg*. 1982; 195: 245-52.
4. Irvin GL 3rd, Carneiro DM, Solorzano CC. Progress in the operative management of sporadic primary hyperparathyroidism over 34 years. *Ann Surg* 2004; 239: 704-8.
5. 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.
6. Shen W, Düren M, Morita E, Higgins C, Duh QY, Siperstein AE, et al. Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1996; 131: 861-7.
7. Mariette C, Pellissier L, Combemale F, Quievreux JL, Carnaille B, Proye C. Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *Langenbechs Arch Surg*1998; 383: 174-9.
8. Lew JI, Solorzano CC. Surgical management of primary hyperparathyroidism: state of the art. *Surg Clin North Am* 2009; 89: 1205-25.
9. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2002; 235: 665-70.
10. Chapuis Y, Fulla Y, Bonnichon P, Tarla E, Abboud B, Pitre J, et al. Values of ultrasonography, sestamibi scintigraphy, and intraoperative measurement of 1-84 PTH for unilateral neck exploration of primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 1996; 20: 835-9.
11. Civelek AC, Ozalp E, Donovan P, Udelsman R. Prospective evaluation of delayed technetium-99m sestamibi SPECT scintigraphy for preoperative localization of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2002; 131: 149-57.
12. Alhelfdhi A, Schneider DF, Sippel R, Chen H. Recurrent and persistence primary hyperparathyroidism occurs more frequently in patients with double adenomas. *J Surg Res* 2014; 190: 198-202.

13. Tezelman S, Shen W, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Persistent or recurrent hyperparathyroidism in patients with double adenomas. *Surgery* 1995; 118: 1115-22.
14. Bagul A, Patel HP, Chadwick D, Harrison BJ, Balasubramanian SP. Primary hyperparathyroidism: an analysis of failure of parathyroidectomy. *World J Surg* 2014; 38: 534-41.
15. Karakas E, Müller HH, Schlosshauer T, Rothmund M, Bartsch DK. Reoperations for primary hyperparathyroidism--improvement of outcome over two decades. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398: 99-106.
16. Elaraj D, Sturgeon C. Operative treatment of primary hyperparathyroidism: balancing cost-effectiveness with successful outcomes. *Surg Clin North Am* 2014; 94: 607-23.
17. Richards ML, Thompson GB, Farley DR, Grant CS. Reoperative parathyroidectomy in 228 patients during the era of minimal-access surgery and intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Am J Surg* 2008; 196: 937-42.
18. Gough I. Reoperative parathyroid surgery: the importance of ectopic location and multigland disease. *ANZ J Surg* 2006; 76: 1048-50.
19. 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.
20. Yeh MW, Wiseman JE, Chu SD, Ituarte PH, Liu IL, Young KL, et al. Population-level predictors of persistent hyperparathyroidism. *Surgery* 2011; 150: 1113-9.
21. Sackett WR, Barraclough B, Reeve TS, Delbridge LW. Worldwide trends in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg* 2002; 137: 1055-9.
22. Bergenfelz A, Lindblom P, Tibblin S, Westerdahl J. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: a prospective randomized controlled trial. *AnnSurg* 2002; 236: 543-51.
23. Lee NC, Norton JA. Multiple-gland disease in primary hyperparathyroidism: a function of operative approach? *Ann Surg* 2002; 137: 896-10.
24. 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.
25. Schneider DF, Mazeh H, Sippel RS, Chen H. Is minimally invasive parathyroidectomy associated with greater recurrence compared to bilateral exploration? Analysis of more than 1,000 cases. *Surgery* 2012; 152: 1008-15.
26. Udelsman R, Lin Z, Donovan P. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2011; 253: 585-91.
27. Mun HC, Conigrave A, Wilkinson M, Delbridge L. Surgery for hyperparathyroidism: does morphology or function matter most? *Surgery* 2005; 138: 1111-20.
28. Elliott DD, Monroe DP, Perrier ND. Parathyroid histopathology: is it of any value today? *J Am Coll Surg* 2006; 203: 758-65.
29. Carneiro-Pla DM, Romaguera R, Nadji M, Lew JI, Solorzano CC, Irvin GL 3rd. Does histopathology predict parathyroid hypersecretion and influence correctly the extent of parathyroidectomy in patients with sporadic primary hyperparathyroidism? *Surgery* 2007; 142: 930-5.
30. 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.
31. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 359-72.
32. Hacıyanlı M, Lal G, Morita E, Duh QY, Kebebew E, Clark OH. Accuracy of preoperative localization studies and intraoperative parathyroid hormone assay in patients with primary hyperparathyroidism and double adenoma. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 739-46.
33. Palestro CJ, Tomas MB, Tronco GG. Radionuclide imaging of the parathyroid glands. *Semin Nucl Med* 2005; 35: 266-76.
34. Erbil Y, Barbaros U, Yanik BT, Salmalıoğlu A, Tunacı M, Adalet I, et al. Impact of gland morphology and concomitant thyroid nodules on preoperative localization of parathyroid adenomas. *Laryngoscope* 2006; 116: 580-5.
35. Lorberboym M, Ezri T, Schachter PP. Preoperative technetium Tc 99m sestamibi SPECT imaging in the management of primary hyperparathyroidism in patients with concomitant multinodular goiter. *Arch Surg* 2005; 140: 656-60.
36. Rodriguez JM, Tezelman S, Siperstein AE, Duh QY, Higgins C, Morita E, et al. Localization procedures in patients with persistent or recurrent hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1994; 129: 870-5.
37. Rodriguez JM, Parilla P. Localization studies in persistent or recurrent hyperparathyroidism. *Textbook of Endocrine Surgery*. In: Clark OH, Duh Q-Y, Kebebew E (eds). Second edition, Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005.p.430-8.
38. Prescott JD, Udelsman R. Remedial operation for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2009; 33: 2324-34.
39. Schachter PP, Issa N, Shimonov M, Czerniak A, Lorberboym M. Early, postinjection MIBI-SPECT as the only preoperative localizing study for minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg* 2004; 139: 433-7.
40. Moka D, Voth E, Dietlein M, Larena-Avellaneda A, Schicha H. Technetium 99m-MIBI-SPECT: A highly sensitive diagnostic tool for localization of parathyroid adenomas. *Surgery* 2000; 128: 29-35.
41. Grant CS, Thompson G, Farley D, van Heerden J. Primary hyperparathyroidism surgical management since the introduction of minimally invasive parathyroidectomy: Mayo Clinic experience. *Arch Surg* 2005; 140: 472-8.
42. Westerdahl J, Lindblom P, Bergenfelz A. Measurement of intraoperative parathyroid hormone predicts long-term operative success. *Arch Surg* 2002; 137: 186-90.
43. Pang T, Stalberg P, Sidhu S, Sywak M, Wilkinson M, Reeve TS, et al. Minimally invasive parathyroidectomy using the lateral focused mini-incision technique without intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Br J Surg* 2007; 94: 315-9.
44. Stalberg P, Sidhu S, Sywak M, Robinson B, Wilkinson M, Delbridge L. Intraoperative parathyroid hormone measurement during minimally invasive parathyroidectomy: does it "value-add" to decision-making? *J Am Coll Surg* 2006; 203: 1-6.
45. Harrison BJ, Triponez F. Intraoperative adjuncts in surgery for primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394: 799-809.
46. Miura D, Wada N, Arici C, Morita E, Duh QY, Clark OH. Does intraoperative quick parathyroid hormone assay improve the results of parathyroidectomy? *World J Surg* 2002; 26: 926-30.
47. Carneiro-Pla DM, Solorzano CC, Irvin GL 3rd. Consequences of targeted parathyroidectomy guided by localization studies without intraoperative parathyroid hormone monitoring. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 715-22.
48. Gauger PG, Agarwal G, England BG, Delbridge LW, Matz KA, Wilkinson M, et al. Intraoperative parathyroid hormone monitoring fails to detect double parathyroid adenomas: a 2-institution experience. *Surgery* 2001; 130: 1005-10.

49. Sugg SL, Krzywda EA, Demeure MJ, Wilson SD. Detection of multiple gland primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Surgery* 2004; 136: 1303-9.
50. Sítges-Serra A, Díaz-Aguirregoitia FJ, de la Quintana A, Gil-Sánchez J, Jimeno J, Prieto R, Sancho JJ. Weight difference between double parathyroid adenomas is the cause of false-positive IOPTH test after resection of the first lesion. *World J Surg* 2010; 34: 1337-42.
51. Westra WH, Pritchett DD, Udelsman R. Intraoperative confirmation of parathyroid tissue during parathyroid exploration: a retrospective evaluation of the frozen section. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 538-44.
52. Boggs JE, Irvin GL 3rd, Carneiro DM, Molinari AS. The evolution of parathyroidectomy failures. *Surgery* 1999; 126: 998-1002.
53. Anton RC, Wheeler TM. Frozen section of thyroid and parathyroid specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 1575-84.
54. Baloch ZW, LiVolsi VA. Intraoperative assessment of thyroid and parathyroid lesions. *Semin Diagn Pathol* 2002; 19: 219-26.
55. Hessman O, Stålberg P, Sundin A, Garske U, Rudberg C, Eriksson LG, Hellman P, Akerström G. High success rate of parathyroid reoperation may be achieved with improved localization diagnosis *World J Surg* 2008; 32: 774-81.