

TC
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI

**Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp
Fakültesinde Paratiroidektomi Olan Kronik Böbrek
Yetmezliği Hastalarının Retrospektif
Değerlendirilmesi**

DR MELİH ANIL

NEFROLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

KONYA 2013

TC
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEFROLOJİ BİLİM DALI

**Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp
Fakültesinde Paratiroidektomi Olan Kronik Böbrek
Yetmezliği Hastalarının Retrospektif
Değerlendirilmesi**

DR MELİH ANIL

NEFROLOJİ YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF DR SÜLEYMAN TÜRK

KONYA 2013

Teşekkür

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı nefroloji yan dal uzmanlığı eğitimi ve bu tezin hazırlanması aşamasında yardım ve ilgilerini esirgemeyen tez danışmanı Prof Dr Süleyman Türk'e, İç Hastalıkları ABD başkanı Prof Dr Nedim Yılmaz Selçuk'a, Nefroloji BD başkanı Prof Dr Zeki Tonbul'a, Prof Dr Mehdi Yeksan'a, genel cerrahi bölümünde opere olan hastaların değerlendirilmesinde izinleri ve katkıları nedeniyle Genel Cerrahi ABD başkanı Prof Dr Adil Kartal'a ve Doç Dr Mehmet Erikoğlu'na, istatistikleri yapmamda yardımını esirgemeyen kardeşim Merih Anıl Gürpınar'a, bu tezi yaparken verdiği destek nedeniyle eşim Seyhan Anıl'a teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Kronik böbrek yetmezliği ve buna bağlı renal replasman tedavisi ihtiyacı gören hastaların insidansı ve prevalansı artış göstermektedir. Son dönem böbrek yetmezliğinin önemli bir komplikasyonu olan hiperparatiroidizm artmış morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. Sekonder hiperparatiroidi nedeniyle Meram Tıp Fakültesi hastanesinde paratiroidektomi olan hastaların sekonder hiperparatiroidizm açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2006- Haziran 2013 tarihleri arasında Meram Tıp Fakültesi, genel cerrahi kliniğinde paratiroidektomi olan renal replasman tedavisi altındaki hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların parathormon ve rutin laboratuvar tetkikleri elde edilmiş, operasyon öncesi yapılan boyun ultrasonu, boyun manyetik rezonans görüntüleme ve paratiroid sintigrafi sonuçları, çıkarılan paratiroid bezlerinin biyopsi sonuçları kaydedilmiştir. Bulgular SPSS 16 istatistik programı ile uygun testler yapılarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Toplam 76 hasta paratiroidektomi ameliyatı olmuş, 3 hasta iki kez opere olmuştur. Çıkarılan biyopsi materyalleri 35 hastada adenom (%44.3), 40 hastada hiperplazi (%50.6), 4 hastada normal (%5.1) olarak rapor edilmiştir. Postoperatif 53 hastada hipokalsemi görülmüş, düşük ameliyat yaşı ve preoperatif ve postoperatif parathormon düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Toplam 76 hasta içinde sadece 4 hastada diyabet mevcuttu. Görüntüleme yöntemleri içerisinde paratiroid patolojiyi belirlemede ultrasonun hassasiyeti diğer yöntemlere göre yüksek bulunmuştur (%85.5).

Sonuç: Paratiroidektomi olan hastalarımızda adenom oranları yüksek bulunmuştur. Paratiroid adenom medikal tedaviye dirençli kabul edilmektedir, bu nedenle sekonder hiperparatiroidizm hastalarında paratiroidektomi uygulanması, medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda öncelikle düşünülmelidir. Sinakalset tedavisi son 1-2 yıldır uygulanmaya başlanması nedeni ile paratiroidektomi endikasyonu üzerindeki etkisi araştırılmaya ihtiyaç göstermektedir.

SUMMARY

Background: Incidence and prevalence of chronic renal failure and patients in need of renal replacement therapy increase. An important complication of end stage renal failure is hyperparathyroidism and it is associated with increased morbidity and mortality. In this study we aimed to study parathyroidectomy cases due to secondary hyperparathyroidism in Meram Faculty of Medicine.

Materials and Methods: Files of patients who were undergone parathyroidectomy operations due to secondary hyperparathyroidism in the department of surgery of Meram Faculty of Medicine between January 2006 and July 2013 were retrospectively investigated. Parathyroid hormone levels and other routine laboratory values, preoperative imaging studies and pathological examinations of the removed materials were recorded. Findings were analyzed using SPSS 16 statistical program.

Results: A total of 76 patients had parathyroidectomy operations, 3 of them were reoperated. Thirty five patients had adenomas (44.3%), 40 patients had hyperplasia (50.6%) and 4 had normal results (5.1%). Postoperatively 53 patients had hypocalcemia which was found to be associated with lower age, higher preoperative and lower postoperative PTH levels. Only 4 patients were found as diabetic. Sensitivity of neck ultrasonography was found to be better (85.5%) compared to other imaging technics.

Conclusion: We found higher adenoma rates which are considered resistant to medical therapy. Parathyroidectomy should be suggested to patients who do not respond to medical therapy. Effect of newly introduced cinacalcet therapy for the parathyroidectomy indications need to be further investigated. Ultrasound should be preferred for the preoperative investigation of the secondary hyperparathyroidism.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Özet.....	iv
Summary.....	v
İçindekiler.....	vi
Tablo dizini.....	vii
Şekiller Dizini.....	viii
Kısaltmalar.....	ix
Giriş.....	1
Genel Bilgiler.....	3
Gereç ve Yöntem.....	34
Bulgular.....	38
Tartışma.....	48
Sonuç ve Öneriler.....	59
Kaynaklar.....	61

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: GFR'ye göre KBH sınıflanması, GFR kategorisi	sayfa 3
Tablo 2: Albuminuriye göre KBH sınıflaması	sayfa 3
Tablo 3: Üç nesil PTH assaylerinin özellikleri, klinik kullanımları	sayfa 13
Tablo 4 : Türk nefroloji derneği yıllık registry kayıtlarında bildirilen, hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında sinakalset kullanım oranları	sayfa 25
Tablo 5: SHPT'de paratiroidektomi endikasyonları	sayfa 26
Tablo 6: Çalışmada değerlendirilen hastaların, yaş, cinsiyet, diyaliz türü, diyaliz ve KBH süresine ve eşlik eden diyabete göre değerlendirilmesi	sayfa 38
Tablo 7: Hastaların preoperatif ve postoperatif PTH, serum kalsiyum, fosfor değerleri ile preoperatif ALP, kalsiyum-fosfor çarpanı sonuçları. Postoperatif Ca<8.0 mg/dl olan hipokalsemik hasta oranları	sayfa 40
Tablo 8: Yapılan korelasyon analizlerinden, istatistiksel olarak anlamlı bulunan karşılaştırmalar. Ameliyat yaşı, preoperatif ve postoperatif PTH ile korelasyon gösteren laboratuvar değerleri	sayfa 41
Tablo 9: Patoloji sonuçlarına göre hastalar adenom, hiperplazi ve normal olarak gruplara ayrıldığında, vakaların preoperatif ve postoperatif laboratuvar parametreleri	sayfa 43
Tablo 10: Preoperatif boyun ultrasonu, paratiroid sintigrafisi ve boyun MR sonuçlarının, paratiroidde patolojik büyümeyi göstermede hassasiyet ve pozitif belirleyici değerleri	sayfa 46
Tablo 11: Boyun ultrasonu, paratiroid sintigrafisi ve MR görüntülemenin adenom veya hiperplazisi olan hastalarda patolojiyi belirlemedeki hassasiyet yüzdeleri	sayfa 46

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1:** PTH sentezi ve sekresyonunun şematik özeti sayfa 8
- Şekil 2:** Sekonder hiperparatiroidizmin patojenezi sayfa 20
- Şekil 3:** Paratiroid hiperplazinin ilerlemesinin ve mevcut tedavilerin şematik gösterimi sayfa 21

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşti Devletleri
ACR	Albumin- kreatinin oranı (albumin-to-creatinine ratio)
AER	Albumin atılım oranı (albumin excretion rate)
ALP	Alkalen fosfotaz
BT	Bilgisayarlı tomografi
Ca	Kalsiyum
CaSR	Kalsiyum duyarlı reseptörler (calcium sensing receptors)
C-terminal	Karboksi-terminal
DM	Diyabetes mellitus
FGF23	Fibroblastik büyüme faktörü 23 (fibroblastic growth factor 23)
FGFR	Klotho-FGF reseptörü
GFR	Glomerular filtrasyon oranı (glomerular filtration rate)
HD	Hemodiyaliz
IMA	İmmunometrik assaylar
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
MR	Manyetik rezonans
mRNA	Mesenger ribo nukleik asit
N-terminal	Azot terminal
P	Fosfor
PD	Periton diyalizi
PHPT	Primer hiperparatiroidizm
PTH	Parathormon
RIA	Radioimmunoassay
SHPT	Sekonder hiperparatiroidizm
SPECT	Single photon emission computed tomography- tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi
THPT	Tersiyer (üçüncül) hiperparatiroidizm
US	Ultrason
VDR	Vitamin D reseptörü

1. GİRİŞ

Böbrek hastalığı, böbrek yapısı veya fonksiyonunda bir bozukluk olarak tanımlanır, üç aydan fazla sürerse kronik olarak kabul edilir. Böbrek hastalığı, altta yatan hastalığa bağlı olarak farklı klinik belirti ve seyir ile kendini gösterir, artmış morbidite ve mortaliteye neden olan pek çok sorunlar ortaya çıkar. Hemodiyaliz, periton diyalizi veya böbrek nakli gibi bir renal replasman tedavisi uygulanan hastalar son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) hastaları olarak adlandırılırlar.

ABD’nde 2009 yılında, yıllık SDBY insidansı her 1 milyon kişi-yılında 354, prevalansı ise her 1 milyon nüfusa 1665’dir. Türkiye’de ise 2011 yılında insidans 236/1 milyon, prevalans 809/1 milyon olarak bildirilmiştir. Türkiye’de 2011 sonunda 49404 hemodiyaliz, 5105 periton diyalizi ve 5934 renal transplant hastası, toplam 60443 SDBY hastası bulunmaktaydı, bu sayılar da her geçen yıl artmaktadır.

Prediyaiz safhada kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda, böbrek fonksiyonundaki bozulma ile beraber 1 α -hidroksilaz aktivitesi ve buna bağlı 1,25-dihidroksi vitamin D düzeyi azalır. Fosfor ve kalsiyum metabolizması bozulur. Fosfatürük bir hormon olan fibroblastik büyüme faktörü 23 (fibroblastic growth factor 23- FGF23), parathormon (PTH) sentezi ve sekresyonunu azaltır, fakat aynı zamanda hipokalsemiye ve 1,25-dihidroksi vitamin D düzeylerinde azalmaya neden olur. Böbrek hastalığı ilerledikçe PTH düzeyleri artar, hiperparatiroidizm gelişir.

PTH sentezi ve sekresyonundan sorumlu paratiroid bezlerinde adaptif değişiklikler ortaya çıkar, hiperplazi gelişir, bazen adenom da görülebilir, bir süre sonra paratiroid bezleri otonomi de kazanabilir; vücutta kalsiyum düzeyleri, vitamin D düzeylerinden bağımsız olarak PTH üretmeye devam edebilir.

KBH olan hastalarda, özellikle SDBY hastalarında hiperparatiroidizmin önemli sonuçları vardır; kas ve kemik ağrısı, dengesizlik, kırık riski, halsizlik, kaşıntı, rezidüel renal fonksiyonda bozulma, yüksek döngülü kemik hastalığı, kemik iliği fibrozu ve buna bağlı anemi, hiperkalsemi, kalsifilaksi, kardiyovasküler hastalık, nöromusküler bozukluklar ve artmış mortalite bunlar arasındadır.

SDBY hastalarında hiperparatiroidizmi önleyip etkili tedavi etmek gereklidir. Medikal tedavinin yeterli olmadığı, hiperplazi veya adenom bulunan olgularda cerrahi girişimle

paratiroidektomi yapmak gerekir. Cerrahi işlem öncesi patolojik bezin lokalizasyonu ve ektopik glandların belirlenmesi amacıyla boyun ultrasonu, boynun MR görüntülemesi, paratiroid sintigrafi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılabilir.

Medikal tedavi olarak fosfor bağlayıcılar ve aktif D vitamini preparatları kullanılır. Son yıllarda kullanımına başlanan sinakalset adlı bir preparat ile ileri hiperparatiroidizmde bile başarılı sonuçlar alınabileceği, paratiroidektomi ihtiyacının azalabileceği düşünülmektedir. İleri derecede hiperparatiroidide otonomi kazanmış paratiroid bezlerinin medikal tedaviye cevapta önemli olduğu düşünülen difüz hiperplazi, nodüler hiperplazi, adenom ayırımının iyi yapılması, bu durumların oranının belirlenmesi, medikal tedavi şansının fazla olduğu bu durumların belirlenmesi ile paratiroidektomi endikasyonlarının daha sağlıklı konulabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, renal replasman tedavisi alan (hemodiyaliz, periton diyalizi, renal transplantasyon) ve Ocak 2006 ile Haziran 2013 tarihleri arasında, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, genel cerrahi bölümünde paratiroidektomi olmuş hastalar retrospektif olarak araştırılmış, demografik bilgileri, laboratuvar tetkikleri, cerrahi eksizyon materyalinin biyopsi sonuçları, görüntüleme yöntemleri incelenmiştir. Öncelikle hastanemizde opere olan hastaların paratiroid adenom veya hiperplazi mi oldukları, patoloji sonuçları ile ilişkili faktörler, preoperatif görüntüleme yöntemlerinin başarısı, ameliyat sonrası komplikasyon varlığı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Son Dönem Böbrek Yetmezliği

Böbrek hastalığı, böbrek yapısı veya fonksiyonunda bir bozukluk olarak tanımlanır, üç aydan fazla sürerse kronik olarak kabul edilir. Böbrek hastalığı, altta yatan hastalığa bağlı olarak farklı klinik belirti ve seyir ile kendini gösterir (1).

Kronik böbrek hastalığı (KBH), glomerular filtrasyon oranı (GFR- glomerular filtration rate) ve albuminuri mevcudiyetine göre sınıflandırılır. Tablo 1 ve 2’de GFR ve albuminuri oranına göre KBH sınıflaması görülmektedir (1).

GFR Kategorisi (evre)	GFR (ml/dk/1.73 m ²)	Tanım
E1	≥90	Normal veya yüksek*
E2	60-89	Hafif azalmış**
E3a	45-59	Hafif-orta azalmış
E3b	30-44	Orta- ağır azalmış
E4	15-29	Ağır azalmış
E5***	<15	Böbrek yetmezliği

Tablo 1: GFR’ye göre KBH sınıflandırılması, GFR kategorisi (1).

* Böbrek hasarını gösteren kanıtlar olmalıdır. **Genç erişikine göre. ***Diyaliz tedavisi altındaki hastalar E5D olarak adlandırılır.

Kategori	AER mg/24sa	ACR (yaklaşık eşdeğeri) mg/mmol	mg/g	Tanım
A1	<30	<3	<30	Normal-hafif artmış
A2	30-300	3-30	30-300	Orta derecede artmış*
A3	>300	>30	>300	Ağır derecede artmış**

Tablo 2: Albuminuriye göre KBH sınıflandırılması (1). AER, albumin atılım oranı (albumin excretion rate); ACR, albumin- kreatinin oranı (albumin-to-creatinine ratio).

*Genç erişikine göre.

** Nefrotik sendrom dahil (albumin atılımı genelde >2200 mg/24sa)

KBH dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur. GFR<60 ml/dk/1.73 m² ise azalmış GFR, <15 ml/dk/1.73 m² ise böbrek yetmezliği olarak adlandırılır. KBH'nda ilaç toksisiteleri, endokrin ve metabolik komplikasyonlar, artmış kardiyovasküler hastalık riski, enfeksiyonlar, kognitif değişiklikler gibi pek çok komplikasyonlar ve artmış ölüm riski görülebilir (1).

Evre 5 KBH olan hastaların hepsi henüz bir replasman tedavisine başlamamış olabilirler. Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) herhangi bir renal replasman tedavisi (hemodiyaliz, periton diyalizi veya böbrek nakli) alan hastalar için kullanılır (2). SDBY için belli bir GFR düzeyi tanımlanmamıştır. SDBY tüm dünyada giderek artan, hastalara, toplumlara ve devletlere ciddi yükler getiren bir sorundur. ABD'nde 2009 yılında, SDBY yıllık insidansı her 1 milyon kişi-yılında 354'tür (2). Aynı dönemde SDBY prevalansı ise her 1 milyon nüfusa 1665'dir.

Ülkemizde de SDBY önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Ülkemizde yayımlanan 2011 registry raporlarına göre SDBY insidansı milyon nüfus başına 236, prevalansı ise milyon nüfus başına 809'dur (3). Türkiye'de 31 Aralık 2011 itibarıyla toplam 49404 hemodiyaliz, 5105 periton diyalizi ve 5934 renal transplant hastası vardır (toplam 60443 SDBY hastası).

SDBY hastalarında görülen çeşitli sorunların başında mineral ve kemik bozukluğu gelmektedir. Burada sadece renal osteodistrofi değil, artmış vasküler kalsifikasyon ve buna bağlı artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite görülür (4). Hiperfosfatemi, hiperkalsemi, hiperparatiroidizm SDBY'nde sık görülen, tedavi edilmesi gereken sorunlardandır. SDBY'nde hiperparatiroidizm geliştiğinde çeşitli medikal tedaviler uygulamak gerekir, buna rağmen bazı hastalarda paratiroid bezleri otonomi kazanır, hiperplazi veya adenom gelişebilir. Medikal tedaviye yanıt vermeyen durumlarda da cerrahi veya perkütan girişimlerle tedavi uygulanması gerekebilir.

2.2 Paratiroid Bezi

2.2.1 Embriyoloji

Paratiroid bezleri gestasyonun 5. Haftasında, 8-10 mm embriyo aşamasında üçüncü ve dördüncü brankiyal poşlardan gelişirler. Üst paratiroidler dördüncü, alt paratiroidler üçüncü poşdan gelişir. Üçüncü poşdan timusla beraber gelişen paratiroidler uzun bir migrasyon gösterir, timustan ayrılır, tiroidlerin alt pollerine yakın yerleşirler. Bu durum alt paratiroidlerin anatomik yerleşimlerinin çok değişken olabilmesine neden olur. Üst paratiroidler daha kısa migrasyon gösterir, daha medialdir, bu nedenle genelde daha istikrarlı

bir yerleşim gösterirler. Genelde paratiroidlerin kesin olmamakla beraber endodermal bölgeden köken aldıkları kabul edilir. Embriyoda, paratiroid bezler muhtemelen 14 haftalıktan itibaren fonksiyon göstermeye başlarlar (5,6).

2.2.2 Anatomi

Paratiroid bezlerinin sayısı ve yerleşimleri bazı anatomik farklılıklar gösterebilir. Bu nedenle hiperparatiroidi nedeni ile operasyon planlanan hastalarda, patolojik paratiroid bezini belirlemek güç olabilir (5).

Hastaların %90-97'sinde dört paratiroid bezi vardır. Bu sayı 2 ile 12 arasında değişebilir. Dörtten fazla paratiroid bezi erişkinlerin %2-6.5'inde bulunur, bunlar çoğunlukla intratimik olup, bir veya daha fazla bezin embriyonik bölünmesinden meydana gelir. Dörtten az paratiroid bezi nadirdir (5, 7).

Üst paratiroid bezler (dördüncü poştan oluşan) en sık (%77) krikotiroid birleşkede posterior olarak veya reküren laringeal sinirle inferior tiroid arterin kesişme bölgesinin hemen üzerinde yer alır. İkinci en sık yerleşim yeri (%22) tiroidin üst polünün hemen arkasıdır, burada sıklıkla tiroid kapsülün içerisinde yer alır. Diğer nadir yerleşim yerleri arasında inferior tiroid arterin kaudal kısmı, retrofarinjeal veya retroözefageal yerleşimler veya daha da nadiren tiroid parankimi sayılabilir (5,6).

Alt paratiroid bezler (üçüncü poştan oluşan) daha farklı yerleşimler gösterebilir. En sık bulunduğu yerler tiroid alt polü ile timus arasındadır. Alt bezler boyunda hiyoid kemik seviyesi kadar yüksekte, perikardiyum seviyesi kadar aşağıda bulunabilir. Vakaların %42-61'inde alt tiroidin iki yanında veya jukstatiroidal bölgede bulunur. Hastaların %80'inde paratiroid bezleri simetrik bulunur (5).

Erişkin bir paratiroid bezi ortalama 0.9X0.4X0.2 cm boyutlardadır. Bir bezin ortalama ağırlığı 40 mg'dır (8). Bezler yassı, keskin sınırlı, oval, pankek ya da mercimek şeklindedirler. Stromal yağ içeriği, oksifil hücre sayıları ve vaskülaritesine bağlı olarak rengi sarı- turuncu arasındadır. Bezler yumuşaktır, fakat cerrahi manupilasyona bağlı kanama olursa sert, şişmiş ve koyu kırmızı olabilir. Anormal bezler daha yuvarlak, daha sert ve koyu kırmızı renge sahiptir.

2.2.3 Histoloji

Paratiroid bezinin histopatolojik değerlendirmesinde bezin ağırlığı önemli bir parametredir. Cerrahi olarak çıkarılmış paratiroid bezleri hassas bir şekilde tartılmalıdır.

Toplam paratiroid ağırlığı embriyonik hayatta düzenli olarak artar, doğum sonrası üçüncü ayda 5-9 mg ağırlığa ulaşır. Paratiroidlerin toplam ağırlığı 3. ve 4. dekadlara kadar düzenli artar, erkeklerde 120 mg civarında, kadınlarda ise 142 mg civarında olur. Tek bir bezin ağırlığı 30-70 mg arasında değişir (ortalama 35-55 mg arası) (6, 8). Alt paratiroid bezleri üsttekilerden daha ağırdır. Sekonder hiperparatiroidizmde (SHPT) ile paratiroid bezlerin ağırlığı artma eğilimindedir.

Tiroid veya timus içinde bulunmayan, normal lokalizasyonunda bulunan paratiroid bezleri, parankim içerisine uzanarak bezi lobüllere bölen bir septa oluşturan, ince bir fibroz doku ile çevrilidir, fakat gerçek bir anatomik kapsülü yoktur (6,8). Vasküler kutupta bir arter ve ven bulunur ve fibroz doku ile çevrilidirler. Paratiroid bezinde zengin bir kapiller damar yapısı vardır, bu nedenle kesildiğinde kolayca kanar. Bu durum bir cerrahın kesildiğinde aşırı kanamayan lenf nodu, adipoz doku, timus ve tiroid ile paratiroidleri ayırt edebilmesine yardımcı olur. Esas (chief) hücelere yakın sinir lifleri bulunur, bu da otonomik inervasyonun bulunduğunu gösterir (6).

Erişkin bir insanda paratiroid bezi yaklaşık %50 oranında yağ içerir (8). Yağ içeriği yaş, cinsiyet, nutrisyon durumu, eşlik eden hastalıklar (kronik hastalıklar, malinite) ve genetik özelliklere bağlı olarak değişir. Stromal yağ en fazla 3-5. dekadlar arasında bulunur. Kadınlarda paratiroid bezi yağ oranı daha fazladır. Stromal yağ, bez içinde homojen dağılım göstermez, bezin bir bölümünde fazla olabilir, aynı kişide farklı paratiroidlerde yağ dağılımı farklılık gösterebilir (8). Bezin fonksiyonu arttıkça yağ miktarı azalır, aktif esas hücrelerde intraselüler lipit azalmıştır. Esas hücrelerin intraselüler yağ içeriğine bakarak normal, adenomatöz veya hiperplastik paratiroid doku ayırımı yapılabilir. Fakat görülen bu geniş farklılıklar nedeniyle, glandın yağ içeriğine bakarak fonksiyon değerlendirmesi yapmak güçtür (6).

Erişkinde paratiroid epitelyum hücreleri esas hücreler, oksifil hücreler, clear (açık) hücrelerdir, bunların aynı parenkimal hücrenin değişik morfolojik ekspresyonları olduğu düşünülmektedir. Esas hücreler intraselüler yağ içerir. Clear hücreler sitoplazmasında fazla miktarda glikojen bulunan esas hücrelerdir. Oksifil hücreler, puberteden sonra görülür, çocuklukta paratiroidde hemen hemen hiç yoktur (6).

Esas hücreler, paratiroid hormonun (PTH) üretimi ve sekresyonundan sorumludurlar. Aktif bir esas hücrede golgi aygıtı ve endoplazmik retikulum belirgindir (5). Diğer bir hücre çeşidi, oksifil hücreler, esas hücrelerden köken alır, tek tek, katmanlar halinde veya nodüller

halinde bulunabilir. Fonksiyonları belli değildir, PTH üretimi ve sekresyonu yapmazlar, bol miktarda mitokondri içerirler.

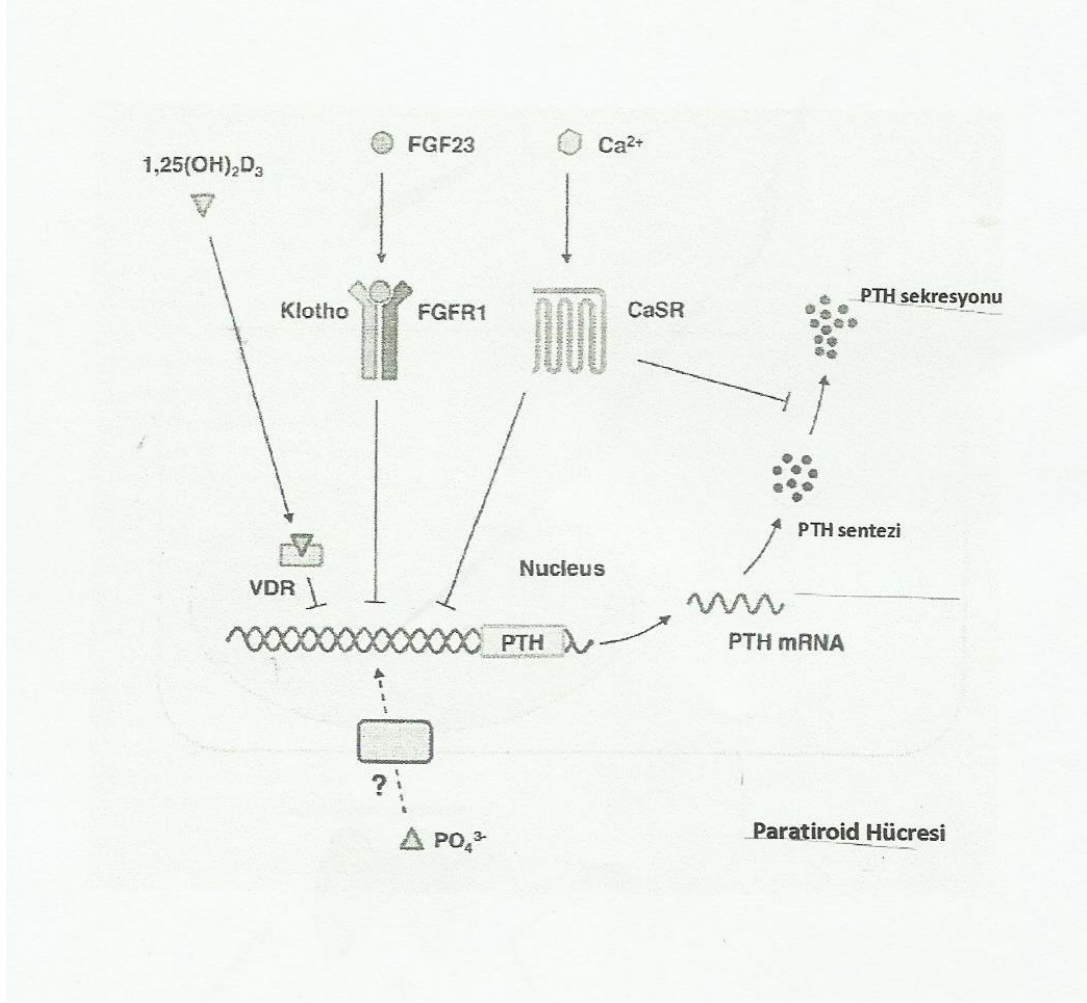
2.2.4 Parathormon

PTH, kalsiyum ve fosfor homeostazını, diğer bir deyişle mineral homeostazını kalsitriolle (1,25-dihidroksivitamin D) beraber sağlayan iki ana hormondan biridir. PTH, iyonize kalsiyum düzeylerinin çok dar bir aralıkta tutulması amacıyla kısa sürede etki gösterir, kandaki yarılanma ömrü 2-4 dakikadır (4, 9).

PTH, paratiroid hücrelerinin sekretuar granüllerinde bulunur, 84 aminoasitten oluşan bir proteindir, dolaşıma katıldıktan sonra 2-4 dakikada azot terminal (N-terminal), karboksi-terminal (C-terminal) ve orta bölge fragmanlarına, parçalarına ayrılır, karaciğer ve böbrekte metabolize olur (9).

PTH, kemik resorpsiyonunu artırarak kalsiyum ve fosfor artışını sağlar, böbrekler üzerinde etki ederek kalsiyumun tubuler reabsorpsiyonunu artırır, fosforun reabsorpsiyonunu azaltır. Ayrıca renal 1α -hidroksilaz aktivitesini artırarak, 1,25-dihidroksi vitamin D'nin renal üretimini uyarır, kalsiyum ve fosforun gastrointestinal emilimini artırır (4, 9).

PTH'un sekresyonu bazı faktörlerce yakından düzenlenir. PTH sekresyonu, kalsiyum hassas reseptörler (calcium sensing receptors- CaSR) tarafından algılanan ekstraselüler iyonize Ca düzeyleri ile yakından regüle edilir, hiperkalsemi CaSR tarafından algılanır, PTH sekresyonu azalır. Hipokalsemi geliştiğinde ise saniyeler içinde cevap gelişir, PTH sekresyonu artar, 1,25-dihidroksi vitamin D, paratiroid dokusunda vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak PTH mRNA sentezini inhibe eder (4, 9). Fosfor da PTH sekresyonunu regüle eder, fakat kesin mekanizması henüz belli değildir. Son zamanlarda bulunan, kemik kökenli bir fosfatürik hormon olan fibroblastik büyüme faktörü 23 (fibroblastic growth factor 23- FGF23), paratiroid dokuya Klotho-FGF reseptörü (FGFR) üzerinden etki ederek PTH sentezi ve sekresyonunu azaltır (4). Şekil 1'de PTH sekresyonunun regülasyonu gösterilmektedir.



Şekil 1: PTH sentezi ve sekresyonunun şematik özeti. PTH sekresyonu, ekstraselüler iyonize kalsiyum (Ca^{2+}) tarafından kalsiyum hassas reseptörler (Ca sensing receptor-CaSR) yoluyla yakından kontrol edilir. Ca^{2+} artarsa PTH mRNA sentezi azalır. PTH'un diğer bir önemli düzenleyicisi VDR'ye bağlanarak PTH mRNA sentezini baskılayan 1,25-dihidroksi vitamin D'dir. FGF23 Klotho-FGFR1 reseptör kompleksi yoluyla PTH sentezi ve sekresyonunu inhibe eder. Fosfat, paratiroid doku üzerinden doğrudan etki ederek PTH sekresyonunu artırır, fakat bu etkinin mekanizmaları bilinmemektedir (4).

2.3 Paratiroid Hastalıkları

2.3.1 Primer Hiperparatiroidizm

Primer hiperparatiroidizm bilinen bir uyarıcı neden yokken, paratiroid bezinin aşırı PTH sentezlemesi ve salgılamasıdır. PTH düzeylerinde artış ile karakterizedir. Son üç dekada, PTH ölçümünün kolaylaşması ve yaygınlaşmasıyla daha sık primer hiperparatiroidizm tanısı konulabilmektedir. Hiperkalsemi sık görülür, serum kalsiyumu 11-18 mg/dl arasında bulunur. Primer hiperparatiroidi insidansı 100,000'de 17.7'dir ve prevalansı her 1,000 erişkinde 1-5 arasındadır (6, 10). Kadın erkek oranı 3:1'dir, tüm yaşlarda olabilmekle beraber 50-60 yaşlarında daha siktir. Çoğu hasta asemptomatik olup, rutin incelemelerde tesadüfen

hiperkalsemi belirlenerek teşhis edilirler. Etiyoloji bilinmemektedir, bazı hastalarda genetik yatkınlık (MEN-multipl endokrin neoplazi sendromları), boyun bölgesine radyoterapi uygulanma hikayesi bulunabilir (6, 10).

Primer hiperparatiroidizm üç şekilde görülebilir: Paratiroid adenom, multigland paratiroid hiperplazi ve nadiren paratiroid karsinom. Bu üç patolojiyi ayırmak zordur, çünkü normal paratiroid dokusu morfolojik ve histolojik olarak büyük varyasyonlar gösterir (8).

2.3.1.1 Paratiroid Adenom

Paratiroid adenomlar primer hiperparatiroid vakalarının yaklaşık %75-80'ini oluştururlar. Ailesel olmayan adenomların monoklonal kaynaklı tümörler olduğu gösterilmiştir (6).

Paratiroid adenomlar aşağı bezlerde daha sık görülür, çoğunlukla tek bir bezde görülür. Adenomlar tipik olarak oval veya yuvarlak, kırmızı-kahverengi, yumuşak, homojen ve enkapsüledir, hemoraji alanları ve büyümüşse sistik dejenerasyon görülebilir. Ağırlıkları 300 mg'dan birkaç grama değişebilir, boyutları <1 cm'den 3 cm'e kadar olabilir (6, 10).

Mikroskopik olarak adenomlar paratiroid esas hücrelerden oluşan, enkapsüle, genelde stromal yağ içermeyen, zengin bir kapiller ağı olan, bazen lobule veya nodüler olabilen lezyonlardır. Adenom kapsülü dışında normal veya atrofik paratiroid dokusu görülebilir, normal dokunun görülmesi adenom lehinedir. Normal bir dokunun görülmemesi adenomu dışlamaz, çünkü çok büyük adenomlar normal dokuyu yok edebilir veya cerrahi rezeksiyon sırasında normal doku kaybedilebilir (6, 8, 10).

Büyük adenomlarda hemoraji, hemosiderin, bazen kalsifikasyonlar, fibroz alanları, nadiren lenfositler görülür. Timus dokuları adenomla ilişkili olabilir, bazen adenomun kendisi timus içinde olabilir. Adenomlarda folliküller görülebilir, bu da tiroid dokusu ile karıştırılmasına neden olabilir. Adenomdaki hücreler normal veya atipik olabilir, genelde küçük, tekdüze, koyu çekirdekleri vardır. Başka bir malignite kriteri olmadan pleomorfik nükleus bulunması bir malignite olarak kabul edilmemelidir. Mitotik aktivite görülmesi bir malign neoplazmi düşündürmelidir. Adenom olmayan paratiroid bezlerinde sitoplazmik yağ içeriği normal veya artmış olabilir, histolojik görünüm ve ağırlıkları normaldir. Oksifilik adenomlar da görülebilir, bunlar daha büyük olma eğilimindedirler. Adenomlar ektopik yerleşimli de olabilir (örneğin mediastende, tiroid içinde, retroözefageal alanda, nadiren perikardiyumda, vagus sinirinde) (10).

Ektopik paratiroid adenomlar nadirdir, literatürde primer hiperparatiroidizm vakalarının %5-10'u arasında olduğu bildirilmiştir. Yakın zamanda İngiltere'de 656 primer hiperparatiroidi hastasında ektopik paratiroid adenom sıklığı daha önceden bildirilenlere göre daha az olup, %1.4 olarak bulunmuştur (11).

Paratiroid adenom bir hastada çoğunlukla bir adet olarak bulunur. Bir kişide aynı anda iki adenom (çift adenom) bildirilen vakalar, genelde bütün bezlerde hiperplazi olan vakalardır. Literatürde çift adenom çok nadir bildirilmiştir. Çift adenom kabul edilmesi için iki bezin büyük ve histolojik olarak anormal olması, diğer bezlerin normal olması, ailesel paratiroid hastalığı bulunmaması ve eksizyon sonrası kalıcı iyileşme olması gerekir (6). Nadiren oksifilik, clear hücre adenomları, lipoadenomlar, atipik adenomlar görülebilir.

2.3.1.2 Primer Paratiroid Hiperplazi

Primer paratiroid hiperplazi (PHPT) iki ana gruba ayrılır: Esas hücre hiperplazisi, water clear hücre hiperplazisi. Çoğu çalışmada esas hücre hiperplazisi, primer hiperparatiroidizm vakalarının %15'ini oluştururken, %50'ye varan rakamlar da bildirilmiştir. Bu farklılığın nedenleri arasında patolojik değerlendirme zorluğu olabilir (6).

Esas hücre hiperplazisi olan hastaların yaklaşık %30'unda ailesel hiperparatiroidizm veya MEN sendromlarından biri vardır. Paratiroid bezleri eşit büyüklükte veya farklı boyutlarda olabilir. Boyutlar farklı ise, genelde alt bezler daha büyüktür. Bazen adenomu düşündürecek şekilde bir asimetrik büyüklük olabilir (6). Mikroskopik olarak esas hücrelerin difüz veya nodüler olarak artmış bulunduğu, minimal veya hiç yağ bulunmadığı görülür. Oksifil hücreler nadirdir. Genelde normal paratiroid dokusu bulunmaz. Clear hücre hiperplazisi nadirdir, üst paratiroid bezler alttakilerden büyüktür.

Paratiroid proliferasyonu olduğunda kalsiyum sensing reseptör (CaSR) ve vitamin D reseptör (VDR) ekspresyonu azalır, belki de bu reseptörlerin ekspresyonunun azalması paratiroid hiperplaziye yol açmaktadır (12, 13).

2.3.1.3 Paratiroid Karsinom

Paratiroid karsinom primer hiperparatiroidizm vakalarının yaklaşık %1-2'sini oluşturur. Paratiroid adenom ve hiperplazi kadınlarda daha fazla görülürken, karsinom iki cinste eşit görülür. Benign hiperparatiroidizm sıklığı yaşla artarken, karsinom daha çok genç yaşlarda görülür. Nadiren ailesel endokrin hastalıklarla ilişkilidir (6, 10).

Karsinom hastaları çoğunlukla yüksek kalsiyum düzeyleriyle (yaklaşık 15 mg/dl) semptomatiktir. Poliüri, polidipsi, bulantı, kusma, kilo kaybı, konstipasyon, kemik ağrısı, böbrek taşı görülebilir. Fizik muayene ile boyunda, tiroid nodülü ile de karıştırılabilen bir kitle görülebilir (6, 10).

Paratiroid karsinom genellikle büyük olma eğilimindedir (12 gr). Tümör hücreleri trabeküler bir yapı oluşturur, kalın fibröz bantlarla ayrılır, kapsüle ve kan damarlarına invazyon gösterir. Mitozun görülmesi adenomdan ziyade karsinom lehinedir, yine de ayırım net değildir. Kapsüler invazyon da mutlak malignite göstergesi değildir. Vasküler invazyonun değerlendirilmesi güçtür. Karsinom lehine en önemli bulgu cerrahın ameliyat sırasında lokal yapılara adhezyon veya invazyon görmesidir. Metastazlar başlangıçta nadirdir, bölgesel lenf nodlarında, kemik, akciğer ve karaciğerde metastaz bulunabilir. Yine de prognoz kötü değildir, 15-20 yıl sonra bile multipl rekürensler bildirilmiştir. Primer ve sekonder hiperplazide karsinom gelişimi nadirdir (6, 10).

2.3.1.4 MEN Sendromları

MEN tip I'de (Wermer sendromu) adenomatöz veya psödoadenomatöz esas hücre hiperplazisi görülür. MEN tip II'de paratiroidlerde difüz hiperplazi görülür, bazen bu hiperplazi tek bezde olur ve adenomla karıştırılır (6).

2.3.2 Sekonder Hiperparatiroidizm

Kronik böbrek hastalığına bağlı ortaya çıkan PTH artışıdır. Genellikle hiperplazi şeklinde görülür. Başlangıçta fosfat retansiyonu ve buna bağlı hipokalseminin buna neden olduğu düşünülmüştür, ama bu durumun SHPT'yi tam olarak açıklamadığı görülmüştür (14). Azalmış 1,25-dihidroksivitamin D (kalsitriol) üretiminin SHPT nedenlerinden biri olduğu belirlenmiştir. Son zamanlarda bulunmuş olan FGF23 adlı bir peptidin, SHPT patojenezinde önemli bir rol oynadığı görülmüştür (14). SHPT histopatolojisi PHPT ile benzerdir (6). SHPT'de mitotik aktivite biraz daha fazla görülebilir.

2.4 Paratiroid Patolojilerinin Belirlenmesi

2.4.1 PTH Ölçülmesi

Paratiroid patolojilerinde tanı PTH düzeylerinde yükselme ile konulur. Ayrıca PTH ölçümü tedavinin başarısını ve rekürensleri takip etmek için de kullanılır.

2.4.2 Radioimmunoassayler

PTH, ilk defa, ağırlıklı olarak hormonun orta veya karboksil terminal kısmındaki epitoplara yönelik, poliklonal antikorların kullanıldığı radioimmunoassay (RIA) yöntemiyle ölçülmüştür ve bu yöntem birinci nesil assay olarak adlandırılır. Bu yöntemle PTH fonksiyonlarını göstermeyen, biyolojik olarak aktif olmayan PTH fragmanları da ölçülür. Bu yöntemin hassasiyeti düşüktür, diğer hormon parçaları ile kros-reaktivite gösterir, bu yüzden artık tercih edilmemektedir (4).

2.4.3 PTH Tesbiti İçin İmmunometrik Assaylar (IMA)

Sandviç assaylar olarak ta adlandırılır, RIA'ya göre daha hassas ve özgüdür. Bu yöntemle iki farklı antikor kullanılır. C-terminalde bir bölgeye yönelik bir antikor ile dolaşımdaki 1-84 PTH ve PTH fragmanları belirlenir. İkinci bir antikor da biyolojik olarak aktif bir N-terminal epitopuna yöneliktir. Bu yöntem intakt PTH assay (iPTH) ya da ikinci nesil assay olarak bilinir. Sadece PTH 1-84'ü ölçüp, C-terminal PTH fragmanlarını ölçmeyen yöntem ise biyoaktif veya biyointakt PTH assay olarak adlandırılır ve üçüncü nesil assaylardandır. Üçüncü nesil testler karmaşık manuel işlemler gerektirir, henüz otomatize yöntemi yoktur. Bu nedenle günlük pratikte ikinci nesil testler kullanılmaktadır (4).

IMA'larda toplumda %11 kadar bir oranda bulunabilen heterofilik antikorlarla interferans olabilir, böylece yanlış pozitif sonuçlar elde edilebilir. Çeşitli endikasyonlarla monoklonal antikor kullanımında artış olması bu durumun daha sık görülmesine neden olabilir (4).

Paratiroid hormon ölçüm metodlarındaki farklılıklara bağlı olarak, çeşitli PTH fragmanlarının ölçülüp ölçülmemesinin klinik anlamı açık değildir. Biyolojik olarak aktif PTH ölçümü çok az ilave klinik bilgi verir. Kronik böbrek hastalığında 1-84 PTH ve fragmanlarının düzeyi ile kemik histolojisi ve kemik döngüsü arasındaki ilişki açık değildir (4).

PTH ölçüm metodları, hangi parathormon epitopunu ölçtüğü ve klinik anlamları tablo 3'te gösterilmiştir.

Test nesli	Assayın adı	İlk Antikor epitopu	İkinci Antikor epitopu	Belirlenen PTH molekülü	Yorum
Birinci	C-PTH Orta-PTH	53-84 44-68	Yok	1-84 PTH ve multipl PTH fragmanları	Klinik faydası sınırlı
İkinci	İntakt PTH	39-84	13-34	1-84 ve 7-84 PTH	7-84PTH ile çapraz reaksiyon göstermesine rağmen en sık kullanılan yöntem.
Üçüncü	Tüm, biyointakt PTH	39-84	1-4 1-5	1-84 PTH ve N-PTH	1-84PTH için en spesifik test Zorlu manuel prosedürler nedeni ile sınırlı kullanım

Tablo 3: Üç nesil PTH assaylerinin özellikleri, klinik kullanımları (4).

2.4.4 Paratiroid Patolojilerin Radyolojik ve Sintigrafik Yöntemlerle Belirlenmesi

2.4.4.1 Ultrasonografi

Boyun ultrasonu (US) hiperparatiroidizmin belirlenmesinde en yaygın kullanılan yöntemlerdendir. Homojen olması, hipoekojenite ve doplerde tiroid dışı damar yapısı ile periferel vaskülarite göstermeleri paratiroid adenomların sonografik özellikleri arasındadır. US invazif olmayan, ucuz, kolay uygulanabilen, deneyimli ellerde oldukça yüksek hassasiyete sahip bir yöntemdir. US'un sestamibi sintigrafisi ile beraber uygulandığında, tek bir paratiroid adenomunu belirlemede tanı değerinin, hassasiyetinin arttığını gösteren yayınlar mevcuttur (%79-95), fakat bu yine de arzu edilen seviyede değildir (15- 17). Fakat bu iki yöntemin beraber kullanımı, diğer görüntüleme yöntemlerinde de olduğu gibi, çoklu paratiroid bezi patolojisi tanısında yeterli değildir.

Sintigrafik yöntemlerde olduğu gibi tiroid nodülü olan hastalarda US'un paratiroid adenomu lokalizasyonu için hassasiyeti azalmaktadır. Primer hiperparatiroidi hastalarının %30'unda aynı zamanda bir tiroid patolojisi bulunması nedeniyle, tiroidlerin ve boynun genel bir değerlendirilmesi açısından faydalı olacaktır (15).

US'nin dezavantajları arasında uygulayıcının deneyimine bağlı olması, küçük paratiroid bezlerinde, obezlerde ve mediastinal ektopik patolojilerde görüntüleme güçlüğü sayılabilir (15).

2.4.4.2 Paratiroid Sintigrafisi

Paratiroid sintigrafisi hiperparatiroidizm teşhisi konulması amacıyla yapılmaz. Sintigrafi sadece biyokimyasal olarak hiperparatiroidi teşhisi konulmuş hastalarda uygulanmalıdır (15).

Lipofilik bir madde olan metoksiizobutilizonitril (MIBI) ^{99m}Tc ile işaretlenir. Teknezyum-99-sestamibi veya sadece MIBI olarak ta adlandırılabilir. Ajan intravenöz yolla verildikten sonra hızla ve pasif olarak metabolik olarak aktif olan hücrelerin mitokondrilerinde birikir, farklı dokulardan farklı oranlarda temizlenirler. Sintigrafik görüntüleme için değişik protokoller vardır:

- 1) **Dual-faz protokolü:** Bu yaklaşım paratiroid ve tiroid dokularında MIBI retansiyonunun ayırılmasına dayanır. Enjeksiyon sonrası, MIBI hiperfonksiyone paratiroid dokularında uzun süre bulunurken, normal tiroid dokusundan daha kısa sürede temizlenir (washout). Bu retansiyon, muhtemelen paratiroid lezyonlarda metabolik yönden aktif mitokondrilerden zengin oksifilik hücrelerin daha çok bulunmasına bağlıdır (15, 16). Görüntüler, erken dönemde (enjeksiyondan 15 dakika sonra) ve geç dönemde (tiroid temizlenmesine bağlı olarak 1-3 saatte) alınır. Paratiroid lezyonlarının görülmesi paratiroid/tiroid aktivite oranına ve tümör lokalizasyonuna bağlıdır.

Bu yöntem kolay ve basittir, fakat hızlı MIBI klirensi olan paratiroid adenomlarında yetersiz olabilir. Tiroid nodülleri ile paratiroid lezyonlarının ayırımı güç olabilir. Bu teknikle paratiroid hiperplaziye bağlı çoklu paratiroid bezi patolojilerinde hassasiyet düşüktür. (15).

Parathormon düzeyleri ile ^{99m}Tc -MIBI sintigrafi sonuçları arasında bir korelasyon görülmüştür. Hem PHPT hem de SHPT olan hastalarda, parathormon düzeyleri arttıkça ^{99m}Tc -MIBI sintigrafisi ile pozitif sonuç elde etme oranı, işlemin hassasiyeti artmış bulunmuştur (18).

- 2) **Substraksiyon protokolü:** Bu protokolle ^{99m}Tc -MIBI ile beraber tiroide spesifik olan $^{99m}\text{TcO}_4^-$ veya ^{123}I kullanılır. ^{123}I oral olarak MIBI enjeksiyonundan 2-4 saat önce verilir. $^{99m}\text{TcO}_4^-$ MIBI'den önce veya sonra intravenöz olarak verilebilir. Elde edilen görüntülerden MIBI imajlarından tiroid imajları dijital olarak çıkarılır. İki farklı izotopla görüntü alınırken hastanın hareketine bağlı artefaklar hatalı pozitif sonuçlara neden olabilir. Tiroid replasman tedavisi alan hastalarda (sintigrafiden en az 2 hafta önce tiroid hormonları kesilmelidir) veya son 6 hafta içerisinde iyotlu

kontrast maddelerle bilgisayarlı tomografi çekilen hastalarda $^{99m}\text{TcO}_4^-$ veya ^{123}I tiroid dokuya yetersiz geçer, buna bağlı yetersiz görüntü önemli bir engelleyici durumdur. Görüntüler ektopik paratiroid patolojileri belirlemek için boyunu ve mediasteni içerecek şekilde alınmalıdır. Substraksiyon protokolü ile (^{123}I kullanılarak) paratiroid patolojisi belirlemede dual faz protokole göre daha yüksek hassasiyet bildirilmiştir (19).

- 3) **Tomosintigrafi (SPECT ve SPECT/BT):** Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (single photon emission computed tomography- SPECT) üç boyutlu bir tarama ile yüksek rezolüsyonlu ve üç boyutlu görüntü sağlayarak sestamibinin performansını artıran bir yöntemdir (15). MIBI sintigrafisi ile anatomik bilgiler elde edilemezken, bu yöntemle patolojik paratiroid dokunun lokalizasyonu, tiroide göre konumu belirlenebilir. SPECT her merkezde mevcut olan bir yöntem değildir.

2.4.4.3 Manyetik Rezonans (MR) Görüntüleme

Paratiroid adenomlar MR görüntüleme ile T1 kesitlerde orta-düşük sinyal yoğunluğunda, T2 kesitlerde yüksek yoğunlukta görülürler. Servikal lenf nodları da aynı görüntüleme özelliklerini gösterdiklerinden MR görüntülemenin faydasını azaltırlar (19). Ayrıca tiroid nodülleri ve lenfadenitte yalancı pozitif sonuçlara yol açabilir. MR görüntüleme invazif olmayan, iyotlu kontrast gerektirmeyen bir yöntemdir. Anormal paratiroid dokuyu belirlemede hassasiyeti %40-85 arasındadır, US ve sintigrafiye göre bir üstünlüğü gösterilmemiştir (19). Üremik hastalarda gadolinum preparatları kullanma gereği ilave sakınca yaratabilir.

2.4.4.4 Diğer

Pozitron emisyon tomografisi ile BT'nin birlikte kullanımı, selektif venöz örnekleme ve arteriyografi gibi invazif yöntemler de paratiroid patolojisini belirlemede kullanılabilen yöntemlerdir (15).

SPECT ile planar sestamibi sintigrafisinin karşılaştırıldığı çalışmalarda anormal paratiroid bezlerini belirlemede hassasiyetin %71-79'dan %92-98'e çıktığı görülmüştür (19). Primer hiperparatiroidizmi olan 338 hasta prospektif takip edildiğinde SPECT ile soliter adenomların %96'sı, çift adenomların %83'ü başarılı olarak belirlenmişken, çoklu hiperplazi olgularının sadece %45'i teşhis edilebilmiştir (20). SPECT ile çoklu paratiroid patolojiler atlanabildiği için, operasyon sırasında bu durum göz önüne alınmalıdır. SPECT'in üstün

olmadığını, MIBI sintigrafisi ile benzer hassasiyete sahip olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (16).

Bilgisayarlı tomografi tek başına paratiroid adenomların belirlenmesinde yeterli değildir. SPECT ile bilgisayarlı tomografi (BT) kombine edildiğinde hassasiyet artırılabilen, patolojik paratiroid bezinin anatomik lokalizasyonu daha doğru belirlenebilmektedir (15). Hasta daha fazla radyasyon ve kontrast madde almaktadır.

Paratiroid cerrahisinde dört paratiroid bezin iki taraflı servikal araştırma ile incelenmesi standart bir yaklaşım olagelmıştır ve %95-98 başarı oranına sahiptir. Deneyimli ellerde en sık başarısızlık nedeni mediasteninin inferiorunda yerleşen ektopik paratiroid bezidir (<%2). Rekürrensler en sık çift adenom veya hiperplazinin bulunduğu çoklu paratiroid bezi hastalığına bağlıdır (15). PHPT veya SHPT nedeniyle yapılacak cerrahi öncesi radyolojik incelemeler yapılması hem tıbbi hem de ekonomik nedenlerden dolayı halen bir tartışma konusudur. Doğru bir lokalizasyonla minimal invazif cerrahi yapılabilir, cerrahi alanı, süresi, komplikasyonlar ve başarısızlık oranı azalabilir (16). Radyolojik ve sintigrafik yöntemlerin yeterli olmayan hassasiyeti, özellikle çoklu gland patolojilerindeki yetersizlikleri minimal cerrahinin başarı ihtimalini azaltır.

Minimal invazif cerrahi sağlamak için sintigrafisi ve US tek başlarına veya beraber kullanılabilir. Sintigrafinin önemli dezavantajlarından biri anatomik konumu kesin olarak gösterememesidir, bu sorun ultrasonografi ile beraber kullanılarak giderilmeye çalışılır (16). Ultrasonografi de kullanıcıya bağlı farklılıklar gösterebilir, görüntü alanı kısıtlıdır, ektopik patolojiler atlanabilir. Bu iki yöntem beraber kullanıldığında tek başlarına yapılarına göre daha yüksek hassasiyet sağlayabilir. Bununla ilgili hangi yaklaşımın daha geçerli olduğu henüz açık değildir. Paratiroid sintigrafisinin hassasiyeti %68-86 arasında bildirilmiştir. SPECT, özellikle posterior adenomlarda hassasiyeti artırabilir. Subtraksiyon metodları hassasiyette %5-10 ilerleme sağlar. Subtraksiyon tekniği özellikle paratiroid hiperplazisi ve çoklu paratiroid bezi patolojisini göstermede dual faza göre daha başarılıdır (15).

Literatürün sistemik bir şekilde gözden geçirildiği bir derlemede 1995-2003 arasında bildirilen toplam 20.225 PHPT hastasında ^{99m}Tc-MIBI sintigrafisi ve boyun ultrasonunun hassasiyeti soliter adenomlarda sırasıyla %88 ve %78 olarak bulunmuştur. Çoklu gland hiperplazisinde hassasiyet %44 ve %34, çift adenomda %29 ve %16 olarak bulunmuştur (21).

PHPT'de genel olarak çoklu gland hastalığı %6'dan %10-15'e değişen oranlarda bildirilmiştir (15, 21). Ultrasonografi ve sintigrafisi beraber kullanılıp tek bir bez patolojisi

belirlenirse, çoklu paratiroid bezi patolojisi ihtimali %1-2'ye düşer. MIBI negatif vakalarda çoklu paratiroid gland patolojisi ihtimali %20'den fazla olarak bildirilmiştir (15).

Yalancı pozitif sonuçların en sık nedeni tiroid nodülleridir. Tiroid nodülü olmayan hastalarda sintigrafinin spesifitesi yüksektir. Timoma, metastatik veya inflamatuvar lenf nodları, iskelet brown tümörleri diğer yalancı pozitif nedenleri arasındadır. Primer hiperparatiroidizmi olan hastaların %12-25'inde yalancı negatif sonuçlar bildirilmiştir (15). Yalancı negatif sonuçlar, küçük paratiroid lezyonlarda (200 mg'dan küçük bezler) veya sistik adenomlarda daha çok görülür. Kalsiyum kanal blokörleri, ^{99m}Tc-MIBI sintigrafisinin hassasiyetini azaltabilirler, bu nedenle sintigrafiden önce kalsiyum kanal blokerleri kesilmelidir (22).

Persistan veya reküren hiperparatiroidide sintigrafi faydalı olabilir (16). Sekonder/tersiyer hiperparatiroidide sintigrafinin yeri açık değildir. Operasyon sırasında bütün paratiroid bezlerin gözden geçirilmesi gerektiği için sintigrafinin ilave faydası tartışmalıdır (17). Yine de ektopik yerleşimli glandları belirlemede, subtotal paratiroidektomide aktivitesi daha az olan paratiroid bezinin yerinde bırakılması kararı verilmesinde faydalı olabilir.

2.5 Primer Hiperparatiroidizm ve Tedavisi

Primer hiperparatiroidizm (PHPT) normal populasyonda oldukça sık görülen endokrin hastalıklar arasındadır. Parathormon düzeylerinde artışla kendini gösterir. Çoğunlukla hiperkalsemi ile birlikte olmasına rağmen, normokalsemik hiperparatiroidi vakaları da görülebilir. Nedenleri arasında en sık paratiroid adenom yer alır (%89 tek, %4-5 iki bezde), daha seyrek olarak multipl gland hiperplazi (%5-6), paratiroid karsinom (%1-2) ve nadiren tümörlere bağlı ektopik PTH sekresyonu görülür (4). PHPT hastaları, artmış PTH sekresyonu ve hiperkalsemiye bağlı şikayetler ve bulgularla ortaya çıkarlar. Bunlar arasında en önemlisi nefrolitiazis, poliüriye bağlı hacim kaybı, nefrokalsinoz ve renal vazokonstriksiyona bağlı renal yetmezliktir. Kemik hastalığı, proksimal renal tubuler asidoz, anemi, iştahsızlık, peptik ülser hastalığı, mental değişiklikler diğer belirtilerdir. Mevcut laboratuvar imkanları ve kalsiyumun sık taranması, bu belirtilerin çoğu ortaya çıkmadan PHPT teşhisi konmasını sağlamıştır (4, 21).

PHPT'nin en önemli ayırıcı tanısı sekonder hiperparatiroidizmdir (SHPT). KBH'nda SHPT sık görülen bir komplikasyondur, fakat PHPT sporadik olarak KBH olan hastalarda da bulunabilir. PHPT'nin böbrek yetmezliğine yol açabileceği de unutulmamalıdır. Bu

nedenlerle hiperparatiroidisi olan üremik hastalarda hem PHPT hem de SHPT düşünülmelidir (4). SHPT’de genelde çoklu gland hiperplazisi görülürken, PHPT’de en sık soliter adenom görülür (21). Relatif hiperkalsemi ve hipofosfatemi PHPT düşündürükten, SHPT olan prediyaliz hastalarında kalsiyum düşük-normal, fosfor normal-yüksek beklenir. SHPT, genellikle uzun süredir diyalize giren hastalarda daha sık görülür (4).

Semptomatik PHPT hastalarına cerrahi paratiroidektomi uygulanmalıdır, bu konuda görüş birliği mevcuttur. Ameliyat sonrası hastalığın düzeldiği, hastalarda kemik mineral yoğunluğunun arttığı, kemik kırıkları ve böbrek taşı sıklığının azaldığı, kognitif fonksiyonun düzeldiği, kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin düştüğü görülmüştür (23). Fakat günümüzde çoğu PHPT hastası teşhis esnasında asemptomatiktir, bu hastalarda acil cerrahi endikasyonu yoktur, bu nedenle paratiroidektomi ihtiyacı ve zamanlaması konusunda tartışmalar mevcuttur. Asemptomatik PHPT hastalarında paratiroid cerrahisi endikasyonları 2008’de yapılan PHPT konulu uluslararası bir çalışma grubu toplantısında değerlendirilmiştir. Buna göre, serum kalsiyumu normalin üst sınırının 1.0 mg/dl üzerinde, hesaplanmış glomerüler filtrasyon oranı (eGFR) 60 ml/dk altında, 50 yaş altında, herhangi bir bölgede kemik mineral yoğunluğu T değeri -2.5 altında veya kırık hikayesi olan hastalarda bu kriterlerden en az birisinin bulunması cerrahi endikasyon olarak kabul edilmiştir. Asemptomatik PHPT takibinde daha önceki rehberlerin aksine 24 saat idrarda kalsiyum bakılması artık önerilmemektedir (23, 24).

Cerrahi operasyon geçiremeyecek hastalarla, ameliyat olmak istemeyenlere yakın takiple beraber medikal tedavi uygulanabilir. Bifosfonatlar ve sinakalset tedavileri fayda sağlar, fakat uzun dönemli sonuçları açık değildir (25).

2.6 Sekonder Hiperparatiroidizm ve Tedavisi

2.6.1 SHPT ve Patofizyolojisi

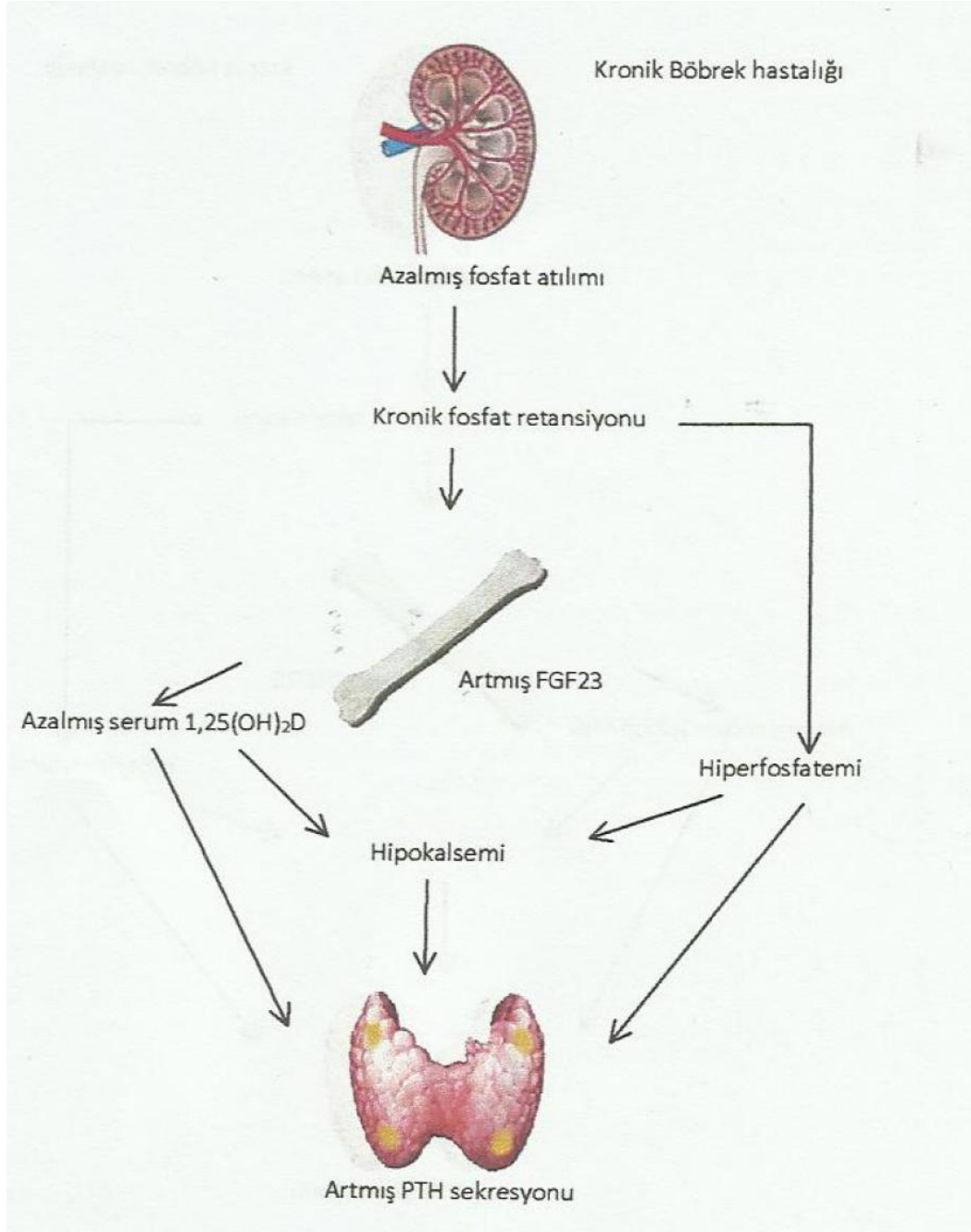
Genel olarak renal fonksiyon azaldıkça PTH sekresyonu progresif olarak artar. Bu artış başlangıçta, böbrek disfonksiyonuna bağlı hiperfosfatemi veya hipokalsemi gibi bozulmuş mineral metabolizmasına ve yetersiz 1α -hidroksilaz aktivitesine bağlı azalmış 1,25-dihidroksi vitamin D sentezine bağlıdır. Fakat progresyon arttıkça PTH hipersekresyonu otonom bir hale gelebilir (4, 14). KBY hastalarında paratiroid hücrelerin intrinsik hastalığı, örneğin primer hiperparatiroidizm bulunabilir. Ayrıca primer hiperparatiroidizmde çeşitli renal sorunlar görülebilir, bu nedenlerle primer- sekonder hiperparatiroidizm ayırımı güç olabilir (4).

Geleneksel olarak nefron kaybına bağı azalmış 1,25-dihidroksi vitamin D sentezinin ve fosfat retansiyonunun SHPT için primer mekanizma olduğu düşünölmüştür. Fakat böbrek hastalığının erken safhalarında, fosfat retansiyonu görölmeden bile 1,25-dihidroksi vitamin D azalması, patojenezde başka faktörlerin de rol oynadığını düşöndürmüştür (4).

FGF23'ün son zamanlarda keşfi, erken evrede SHPT için önemli bir ipucu sağlamıştır. Bir peptid olan FGF23, osteosit ve osteoblastlardan sekrete edilir, sodyum-fosfat ko-transporterleri engelleyerek üriner fosfat atılımını sağlar, 1 α -hidroksilazı inhibe ederek ve 24-hidroksilazı aktive ederek 1,25-dihidroksi vitamin D'nin renal üretimini baskılar (4, 14). Bu etkiler FGFR1 reseptörünü FGF23 reseptörüne dönüştüren bir membran proteini olan klotho sayesinde gerçekleşir. Erken dönem KBY'de, FGF23 artışı ile azalmış 1,25-dihidroksi vitamin D pahasına fosfat dengesi sağlanmaya çalışılır (14).

KBY ilerledikçe, FGF23'ün etkisi yetersiz gelmeye başlar ve hiperfosfatemi gelişir. Hiperfosfatemi, hipokalsemi, azalmış 1,25-dihidroksi vitamin D, PTH artışına neden olur. Paratiroid hücrelerde proliferasyon başlayarak difüz hiperplazi gelişir. Paratiroid hücreler normal fizyolojik koşullarda nadir bölünürler. Hipokalsemi, fosfat retansiyonu, kalsitriol eksikliği paratiroid hücreler üzerinde mitojenik etki gösterirler (14). Takiben monoklonal kökenli küçük nodüller ortaya çıkar (nodüler hiperplazi), bazen bir nodül tüm paratiroid bezini kaplayacak kadar büyür (4). KBH'ye bağı paratiroid hiperplazisinde aynı hastada paratiroid bezlerinin büyüklüğü ve yapısı belirgin farklılıklar gösterebilir. Paratiroid hiperplazisi geliştiğinde CaSR ve VDR progresif olarak aşağı regölasyon olur (26), transforming büyüme faktörü- α ve bunun reseptörü olan epidermal büyüme faktörü reseptörünün ekspresyonu artar, Klotho-FGF1 reseptör kompleksi progresif olarak aşağı regüle olur (4, 14). Şekil 2'de KBH'na bağı SHPT patojenezi açıklanmıştır.

Hiperplazi geliştiğinde sadece paratiroid bezinin boyutları büyümez, kalitatif değişiklikler de olur. Bir çalışmada VDR'nin dansitesinin, paratiroid bezlerinin büyüğü ve proliferatif aktivitesi ile negatif korelasyon gösterdiği görölmüştür (26). Nodüler hiperplazide bu durum çok daha belirgin olup, hiperparatiroidizmin tedaviye dirençli olmasının nedeni olabilir. Nodüler hiperplazi gelişmiş olgularda, nadiren görölen otoinfarktlar dışında düzelmeye görölmeyebilir (14).

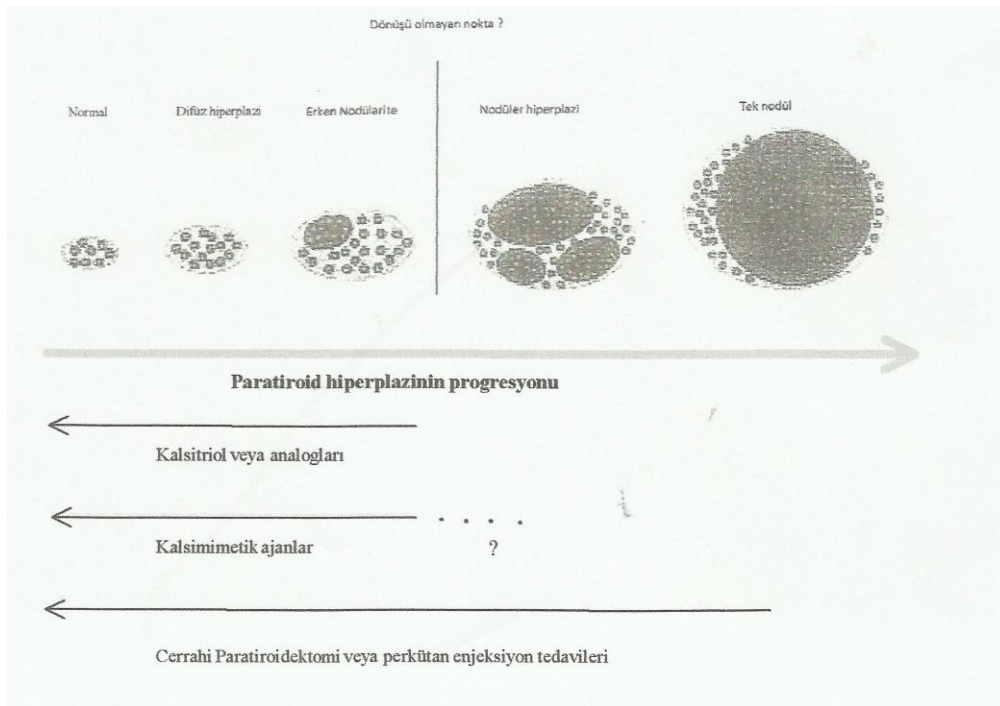


Şekil 2: Sekonder hiperparatiroidizmin patojenezi. KBH olan hastalarda, erken safhada nötral fosfat dengesi sağlamak üzere FGF23 artar, bu renal 1,25(OH)₂D üretimini baskılayarak erken SHPT gelişimine neden olur. KBH ilerlediğinde, FGF23 fosfat atılımında yetersiz olmaya başlayınca hiperfosfatemi ortaya çıkar. Hiperfosfatemi, azalmış 1,25(OH)₂D ve bunlara bağlı ortaya çıkan hipokalsemi PTH sekresyonunu artırır ve paratiroid hücre proliferasyonuna yol açar (14).

Yapılan klinik çalışmalarda paratiroid bezinin büyüklüğü arttıkça kalsitriol tedavisine direncin arttığı görülmüştür. Genel olarak paratiroid bezi hacmi 0.5 cm³ veya çapı 1 cm'den büyük olduğunda, uzun dönemde kalsitriol tedavisine dirençlidir (27). Histolojik çalışmalarda, paratiroid bezi ağırlığının 0.5 gramın üstünde olduğu durumların %85'inden fazlasında nodüler hiperplazi bulunmuştur (7). Nodüler hiperplazi gelişen vakalar medikal

tedaviye dirençli kabul edilirler, yeni kullanıma başlanan sinakalset tedavisinin nodüler hiperplazideki uzun dönemli başarısı yeni olması nedeniyle açık değildir, bazı vakalarda başarılı sonuçlar elde edilebilir, ama uzun dönem sonuçları hakkında yeterli bilgi yoktur. Bu nedenlerden dolayı medikal tedaviye yanıt vermeyen ve paratiroid hacmi 0.5cm^3 'den, çapı 1 cm'den fazla olan hastalara cerrahi girişim veya perkütan girişimsel tedaviler düşünülmelidir (28,29).

Hiperplazinin safhaları ve çeşitli ilaç tedavilerine muhtemel yanıtları şematik olarak şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3: Paratiroid hiperplazinin ilerlemesinin ve mevcut tedavilerin şematik gösterimi. Paratiroid hiperplazi ilerledikçe mikronodüller, nodüler hiperplazi ve en sonunda nodüllerin birleşmesinden oluşan tek ve büyük nodülün bulunduğu hiperplazi görülür. Nodüler hiperplazi geri dönüşü olmayan sınır olarak kabul edilebilir, yeni kalsimimetiklerin bu safhadaki etkisi için kesin bir şey söylemek erken olacaktır (29).

Kalsitriol veya analogları ile medikal tedaviye dirençli nodüler hiperplaziler cerrahi veya perkütan enjeksiyonlarla tedavi edilmelidir. Kalsimimetikler nodüler hiperplazi için yeni bir tedavi yaklaşımı olabilir, fakat bununla ilgili daha fazla deneyime ve çalışmaya ihtiyaç vardır (14, 30).

2.6.2 Medikal Tedavi

SHPT’de tek sorun renal osteodistrofi olarak ta adlandırılan metabolik kemik hastalığı değildir, vasküler kalsifikasyona bağlı artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite de göz önüne alınması gereken önemli bir sorundur. Bu nedenle artık “renal osteodistrofi” terimi yerine “KBH- mineral ve kemik bozukluğu” tanımı kullanılması önerilmektedir. Bu bakış açısı değişikliği, kemik metabolizması tedavisi yerine daha çok hasta sonlanımlarına (mortalite, kardiyovasküler hastalık, kemik kırığı gibi) odaklı yaklaşımların benimsenmesine yol açmıştır (4).

2.6.2.1 Fosfor düzenleyiciler

SHPT’nin kompleks patofizyolojisi nedeni ile değişik tedavi yaklaşımları uygulanmaktadır. Hiperfosfatemide, SHPT gelişiminde önemli rol oynar, bu nedenle bu durumun tedavisi önem taşımaktadır. Erken dönem KBH’nda diyetle fosfor kısıtlaması ve beraberinde fosfor bağlayıcılar kullanılması PTH düzeylerini düşürmüştür (31). Bu düşüş normofosfatemik hastalarda bile görülmüştür ve FGF23’ün erken SHPT’deki rolüne işaret etmektedir. Yeni yayınlanan bir çalışmada diyetle fosfor kısıtlaması ile beraber fosfor bağlayıcısı olarak lantan karbonat kullanan hastalarda FGF23 düzeylerinin düştüğü görülmüştür (32). Diyaliz tedavisi gören son dönem kronik böbrek hastalarında diyetle fosfor kısıtlaması çoğunlukla normal serum fosfor düzeylerini sağlamada yeterli olmaz ve bir oral fosfat bağlayıcısı kullanmak gerekir (4).

2.6.2.2 Aktif D vitamini

SHPT için ana yaklaşımlardan diğeri aktif vitamin D tedavisidir. Kalsitriol, fizyolojik ve ilk sentezlenen aktif D vitamini, diyaliz hastalarında PTH düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Fakat kalsitriol barsaktan kalsiyum rezorpsiyonunu artırır ve özellikle kalsiyum içeren fosfor bağlayıcıları ile kullanıldığında hiperkalsemiye yol açar. Parikalsitol ve maksakalsitol gibi yeni vitamin D reseptör aktivatörleri kalsiyum üzerine daha az etkilere sahip olmaları nedeniyle tercih edilebilirler. Aktif D vitamini başlıca SHPT’i tedavi etmek amacıyla kullanılır, yeni veriler bu ajanların mineral ve kemik metabolizması üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak survey üzerinde de faydalı etkilerinin olabileceğini göstermiştir (4).

Aktif D vitamininin (kalsitriol ve diğeri daha selektif analogları), parathormon sekresyonunu baskılayıcı etkisi paratiroid bezi büyüdükçe azalır. Ultrason ile ölçülen paratiroid bezi hacmi 500 mm³ üzeri olduğunda kalsitriole ve maksakalsitole direnç geliştiği

görülmüştür (26, 33). Bu durum, büyüyen paratiroid bezinde CaSR ve VDR ekspresyonunda azalmaya bağlı olabilir (13).

Böbreğin 1α -hidroksilasyon için majör rolü iyi bilinmektedir, buna karşın yakın zamanda yapılan çalışmalarda vitamin D₂ (ergokalsiferol) veya vitamin D₃ (kolekalsiferol) verilmesinin daha az oranda da olsa kronik böbrek hastalarında PTH düzeylerini düşürdüğü görülmüştür (4). Bu durum böbrek dışı $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ üretimine veya paratiroid dokudaki VDR reseptörlerine $25(\text{OH})\text{D}$ 'nin doğrudan etki etmesine bağlı olabilir. Yine de vitamin D verilmesinin SHPT'in standart tedavisinde yeri olup olmadığı henüz açıklığa kavuşmamıştır.

2.6.2.3 Sinakalset

Sinakalset, SHPT tedavisinde kullanılmaya başlanan en yeni ilaçtır. ABD'nde 2004 yılında kullanılmaya başlanmıştır (34). Sinakalset, paratiroid doku üzerindeki CaSR'nin allosterik aktivasyonu yoluyla PTH sentezini azaltır (30).

Sinakalset tedavisi ile hem serum PTH düzeyleri, hem de beraberinde serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri etkili oranda düşer (4). Sinakalset tek başına da, düşük doz vitamin D analogları ile beraber de kullanılabilir. Sinakalset, belirgin paratiroid hiperplazisi olan hastalarda bile etkili bulunmuştur, bu nedenle ağır SHPT'de paratiroidektomiye alternatif olarak değerlendirilebilir (35). İleri derecede hiperplazisi olanlar dahil, sinakalset tedavisi, paratiroid bezi hacmini düşürmektedir. Bu etki ya hücre hacmindeki azalmaya ya da apoptoza bağlı hücre sayısında azalmaya bağlı olabilir (4, 35). İleri derecede hiperplazinin sinakalset ile tedavisinde sürenin ne olması gerektiği, tedavi kesilince geri dönüş olup olmadığı, tedavi uzarsa maliyet etkinliğinin nasıl olacağı konusunda soru işaretleri vardır.

Retrospektif bir çalışmada paratiroid bezi $> 0.5\text{cm}^3$ olan hastalar nodüler hiperplazi olarak kabul edilmiş, paratiroid hacmi küçük olan hastalarla beraber sinakalset tedavisi almışlardır. İlk 48 saatte iki grupta da PTH düzeyleri etkili şekilde düşmüş, fakat 48-120 haftalık uzun dönemli takiplerinde, başlangıçta paratiroid bezi büyümüş olan hastalarda diğer gruba göre serum PTH, düzeltilmiş Ca ve fosfor düzeyleri ile CaXP çarpanı daha yüksek bulunmuştur (36). Bu çalışmada uzun süreli sinakalset tedavisi nodüler hiperplazisi olan hastalarda faydalı bulunmamıştır. Sinakalset tedavisi SHPT tedavisinde etkili olmakla beraber, özellikle paratiroid bezi ileri derecede büyümüş, ağır hiperplazi, nodüler hiperplazi gelişmiş hastalarda uzun dönem etkileri konusunda daha ayrıntılı araştırmalar gerekmektedir, uzun dönem sinakalset kullanımında maliyet de göz önüne alınması gereken bir faktör olacaktır (37).

Sinakalset ilk kullanılmaya başlandıktan sonra hasta prognozunda iyileşme yapıp yapmadığı, kardiyovasküler mortalite üzerindeki etkileri araştırılmaya başlandı. ABD’nde kullanılmaya başladığı 2004 yılından itibaren, intravenöz D vitamini tedavisine ek olarak, sinakalset başlanmış 5976 hasta gözlemsel olarak ortalama 26 ay süre ile izlenmiştir, sonuçta hem tüm nedenli hem de kardiyovasküler nedenlere bağlı mortalitenin anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür (38). Bu çalışma gözlemsel bir çalışma olduğu için kesin kanıt amacıyla randomize çalışmalara ihtiyaç vardı. Bunu araştırmak için EVOLVE (Evaluation of Cinacalcet Hydrochloride Therapy to Lower Cardiovascular Events) çalışması düzenlenmiş, orta-ağır sekonder hiperparatiroidisi olan 3883 hastaya random olarak sinakalset veya plasebo verilmiş, bunun dışında fosfor bağlayıcılar, D vitaminleri gibi klasik tedavilerini almaya devam etmişlerdir (29). Hastalar ortalama 64 ay izlenmiş, sonuçta sinakalset ile tedavi, diyaliz hastalarında, orta-ağır hiperparatiroidide, ölüm ve majör kardiyovasküler olayları azaltmamıştır.

Sinakalsetin, SHPT hastalarında, PTH düzeylerini etkin bir şekilde düşürdüğü, belirgin hiperplazisi olanlarda bile paratiroid bezinin boyutunu küçülttüğü, hiperplaziyi geriletmediği gösterilmiştir (34). Fakat bu olumlu etkilerin mevcut randomize çalışmalarla hasta prognozu üzerinde faydası gösterilememiş, kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltmadığı görülmüştür (29). Halbuki ağır hiperparatiroidisi olan SHPT hastalarında paratiroidektomi uzun dönemde mortaliteyi azaltmaktadır (39). SHPT hastalarında sinakalset kullanımı ile paratiroidektominin karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır, sinakalset tedavisi ile paratiroid cerrahisi ihtiyacının azalacağı beklentisi için henüz erkendir.

Sinakalset pahalı bir medikal tedavi seçeneğidir. Japonya’da yapılan bir çalışmada hastalar paratiroid cerrahi yapılabilecekler ve medikal veya kişisel nedenlerle paratiroid cerrahisi olamayacaklar şeklinde iki grupta değerlendirildiğinde, sinakalsetin paratiroidektomiye göre maliyet etkin bir tedavi yöntemi olmadığı görüldü. Sadece paratiroidektomi yapılamayacak ağır SHPT hastalarında sinakalset maliyet etkin bulunmuştur (40).

Almanya’da Ocak 2003 ve Aralık 2006 yılları arasında, bir diyaliz merkezinde, başlangıç tedavisi olarak paratiroidektomi olan hastalarla (n=91), sinakalset veya parikalsitol alan hastaların tedavi maliyetleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada 9 aydan fazla sinakalset tedavisi, 12 aydan fazla parikalsitol tedavisi cerrahinin maliyetini geçmiştir. Buna göre bu tedaviler, cerrahi öncesi geçici bir çözüm olarak değerlendirilmeli veya ameliyat yapılamayacak hastalarda uygulanmalıdır (41). Bu çalışmada dikkat çekici bir nokta 2003’de

37, 2004'de 28, 2005'de 21 ve 2006'da 6 paratiroidektomi yapılmış olmasıdır. Retrospektif olan bu çalışmada sadece 3 yıllık ameliyat sayıları kontrol edilmiş, 2007, 2008 ve 2009'da sırasıyla 12, 13 ve 20 paratiroidektomi gerçekleştirilmiştir. Parikalsitol ve sinakalset kullanılmaya başladıktan sonra paratiroidektomi sıklığı düşmüş, fakat bir süre sonra tekrar artmıştır. Bu maliyetlerle ilgili çalışmaların sinakalset yeni pazarlanmaya başladığı yıllarda yapıldığı, bu sıralarda yeni bir ilacın fiyatının da yüksek olacağı akıldan çıkarılmamalıdır.

Türkiye'de sinakalset 2007 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır (42). Türk nefroloji derneğinin yıllık registry kayıtlarına göre hemodiyaliz (HD) ve periton diyalizi (PD) hastalarında, tüm hastalar ve aktif vitamini D/kalsimimetik alan grupta sinakalset kullanım oranları tablo 4'te gösterilmiştir. Hem HD hem de PD hasta grubunda sinakalset kullanım oranı 2010'dan itibaren hızlı bir yükseliş göstermiştir.

Sinakalset kullanımı	2006 (%)	2007 (%)	2008 (%)	2009 (%)	2010 (%)	2011 (%)
HD, tüm hastalar	Kullanım yok	1.0	0.7	0.9	2.1	5.5
HD, tedavi alanlar	Kullanım yok	2.7*	1.7	2.1	4.5	10.8
PD, tüm hastalar	Kullanım yok	Belirtilmemiş	1.0	0.6	1.9	4.9
PD, tedavi alanlar	Kullanım yok	Belirtilmemiş	2.7	1.0	3.6	8.6

Tablo 4 : Türk nefroloji derneği yıllık registry kayıtlarında bildirilen, hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında sinakalset kullanım oranları. O gruptaki tüm hastalar ve aktif D vitamini/kalsimimetik tedavisi alan hastalar şeklinde iki ayrı oran hesaplanmıştır. * Yıllıkta bu oran belirtilmemiş, tedavi olan hasta oranları üzerinden hesaplanmıştır. HD, hemodiyaliz; PD, periton diyalizi (3, 42-46).

2.6.3 Cerrahi Tedavi

2.6.3.1 Paratiroidektomi endikasyonu

Ağır SHPT'i olup medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda, cerrahi paratiroidektomi son aşama tedavi şeklidir. Başarılı bir cerrahi tedavi ile kemik ağrısı, kaşıntı gibi şikayetlerde iyileşme sağlanır, kemik kırığı riski azalır, kemik mineral dansitesi artar, mortalite oranları düşer (47). Fransa'da bir hemodiyaliz merkezinde, PTH düzeyi <55 pg/ml olan hipoparatiroidi hastaları ile (bunların %77'sinde neden paratiroidektomi idi), PTH düzeyleri >200 pg/ml olan hastalar prospektif olarak 8 yıl takip edilmişlerdir. Sonuç olarak paratiroidektominin daha iyi bir survey sağladığı görülmüştür (48). ABD renal registry sisteminde kayıtlı olup ilk paratiroidektomileri sırasında hemodiyaliz veya periton diyalizi

tedavisi gören 4558 hastanın takibinde, muhtemelen ameliyata bağlı nedenlerle artmış erken dönem mortalite (ilk 30 gün) görülmüş, fakat uzun dönem takipte mortalitede azalma belirlenmiştir (39).

Sinakalset etkili bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıktıktan sonra paratiroidektomi yapılmasında azalma olmuştur ya da olması beklenmektedir (38). Cerrahinin genelde tedavinin bir parçası olmayıp hastalığın istenmeyen bir sonucu olarak değerlendirilmesi, cerrahi endikasyonu koymanın komplike bir iş olması, cerrahinin muhtemel riskleri ile karşılaşma korkusu, medikal tedavi yapmanın kolaylığı, ilaçların etkili pazarlama yöntemleri paratiroidektomiden kaçınma nedenlerindedir. Artık ekonomik şartların zorlaması, paratiroidektomi istemeyen hastaya toplumun ilaç maliyetini ödemesinin doğru olup olmadığının tartışılması, nefrologların giderek daha yoğun bir şekilde maliyeti göz önünde bulundurma zorunlulukları nedeniyle, sinakalsetin optimum kullanılması, maliyet etkinliğe dikkat edilmesi gerekmektedir (49).

KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) çalışma grubu tarafından 2009 yılında yayınlanmış KBH-mineral ve kemik bozukluğu teşhis, değerlendirme, korunma ve tedavisi rehberinde, evre 5D KBH'de PTH düzeyleri yükseliyorsa veya yüksekse (PTH düzeyleri normalin üst sınırının iki ile 9 katı arasında tutulmalı) kalsitriol, vitamin D analogları ve kalsimimetiklerin tek başına veya kombinasyon içerisinde kullanılmaları önerilmektedir (50). Medikal tedaviye cevap vermeyen ağır hiperparatiroidizmi olan evre 3-5D hastalarında paratiroidektomi yapılması önerilmektedir. Operasyon için kesin bir PTH sınırı, medikal tedavi için beklenmesi gereken bir süre verilmemektedir.

SHPT için paratiroidektomi endikasyonları tablo 5'de özetlenmiştir.

<p><u>Altı aydan daha fazla medikal tedavi alan hastalarda, tedaviye rağmen</u> Hiperkalsemi veya hiperfosfatemi PTH>800 pg/ml olması <u>Yüksek PTH düzeyleri ile beraber olan kalsifilaksi</u> <u>Osteoporoz (T skoru<-2.5), patolojik kemik kırığı</u> <u>Bulgu ve belirtiler:</u> Kaşıntı Kemik ağrısı Ağır vasküler kalsifikasyonlar Myopati</p>
--

Tablo 5: SHPT'de paratiroidektomi endikasyonları (47)

SHPT’de cerrahi endikasyonları ile ilgili kesin kriterler yoktur. Geleneksel olarak medikal tedaviye rağmen PTH düzeyleri yüksek olan, medikal tedaviye advers etki gösteren, semptomatik (kırıklar, kemik ağrısı, kaşıntı) hastalarda cerrahi düşünülmelidir (47). Cerrahi ile medikal tedaviyi karşılaştıran randomize çalışmaların eksikliği nedeniyle kesin kriterler yoktur. Medikal tedaviye rağmen hiperkalsemisi ve hiperfosfatemisi devam eden, PTH>800 pg/ml olan, yüksek PTH ile beraber kalsifilaksisi olan, semptomatik kemik hastalığı olan hastalarda paratiroidektomi önerilir (47).

Kalsifilaksi önemli bir paratiroidektomi endikasyonudur. Kalsifilakside, yüksek fosfor düzeyleri kalsiyum ile bağlanarak intravasküler ve yumuşak doku kalsifikasyonuna yol açar. Gangrene yol açabilen purpurik, ağrılı kutanöz lezyonlar ortaya çıkar, kadınlarda daha fazla görülür ve mortalite çok yüksektir. Teşhis, klinik görünüm ve biyopsi ile konulur. Yapılan retrospektif çalışmalarda, kalsifilaksisi olan hastalarda paratiroidektomi sonrası tüm hastalarda ağrıların azaldığı veya geçtiği, tüm hastalarda kısmen ya da tamamen yara iyileşmesinin görüldüğü ve mortalite oranlarında düzelleme olduğu görülmüştür (51, 52).

2.6.3.2 Cerrahi Uygulama

Ototransplantasyon ile beraber total paratiroidektomi ve subtotal paratiroidektomi karşılaştırıldığında hangisinin üstün olduğu konusunda veri yoktur (4). Total paratiroidektomi ile beraber ototransplantasyon yapıldığında bile %50 oranında hipoparatiroidizm bildirilmiştir, hipoparatiroidizm tehlikesi subtotal paratiroidektomide daha az olabilir (53). SHPT’ye bağlı total paratiroidektomi sonrası uzun dönemde kemik hastalığı kliniği olmamış, patolojik kırıklar görülmemiştir (53). Bu çalışmada total paratiroidektomi niyeti ile operasyon yapılmasına rağmen %26 oranında rekürens veya persistan hiperparatiroidizm görülmüştür. SHPT’de total paratiroidektomi yapılan hastalarda dolaşımdaki FGF23 düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. (54).

Paratiroid cerrahisi endikasyonu konulan PHPT ve SHPT hastalarında, ameliyat öncesi görüntüleme yöntemlerinin düşük hassasiyeti, küçük adenom ve hiperplastik glandların belirlenememesi, özellikle çoklu gland hastalığında yanlış negatif sonuçların fazlalığı nedeniyle tüm boyun eksplorasyonu gerekmektedir. SHPT hastalarında hiperplazinin sıklığı nedeniyle bu hasta grubunda özellikle tüm boyun intraoperatif gözden geçirilir. Subtotal paratiroidektomide 3 paratiroid bezi çıkarılır, en küçük olan, morfolojik olarak en normal görülen glandın yarısı rezeke edilir, kalan paratiroid dokusu kanama ve dolaşım kontrolü sonrası yerinde bırakılır. Total paratiroidektomide tüm paratiroid bezleri yerinden çıkarılır. Morfolojik açıdan normal görünen paratiroid bezinden doku kesitleri alınır, hastanın dominant

olmayan önkol brakioradiyal kasının arasına yerleştirilir, buna da total paratiroidektomi+ ototransplantasyon adı verilir (47, 55).

Bu üç yöntemin avantaj ve dezavantajları vardır. Subtotal paratiroidektomi ile kalıcı hipoparatiroidi önlenmeye çalışılır, fakat rekürensler sık olabilir, ikinci bir ameliyat gereği ortaya çıkabilir ve ilk ameliyat sonucu oluşan nedbe dokusu nedeniyle, bu ikinci operasyonun komplikasyon riski yüksek olabilir. Total paratiroidektomi ile kalıcı hipoparatiroidi riski vardır. Total paratiroidektomi+ ototransplantasyon ile kalıcı hipoparatiroidi riski önlenmeye çalışılır, rekürens olursa yüzeysel bulunan paratiroid dokusu kolayca çıkarılabilir, fakat bu yöntemle de rekürens gelişirse önkoldaki dokudan mı, yoksa fark edilememiş ektopik bir paratiroid bezinden mi kaynaklandığını anlamak güç olabilir (47, 55).

Öncelikle pozitif sonuç vermiş bir görüntüleme yöntemi varsa o bölgeden başlanır. Inferior tiroid arter ve laringeal rekürrens siniri lokalize edilir, bunların çaprazlaştığı yerden eksplorasyona başlanır, çoğunlukla hem superior hem de inferior paratiroid bezler bu bölgenin yakınındadır. Daha sonra tiroid lobunun üst-arka kısmı, anterior mediasten, özefagus çevresi, paravertebral fasiya araştırılır. Tercihe göre subtotal veya total paratiroidektomi yapılır. Eşlik eden tiroid patolojisi varsa endikasyona göre müdahale edilebilir. Çıkarılan dokunun lenfadenopati, yağ dokusu, tiroid veya paratiroid dokusu olup olmadığını morfolojik olarak ayırmak güç olacağı için ideal bir paratiroidektomide çıkarılan dokulara frozen incelemesi yapılmalı, çıkan dokular paratiroid değilse eksplorasyona devam edilmelidir (55). İntraoperatif sintigrafik yöntemler, ultrason kontrolü ve parathormon ölçümü gibi yöntemlerle ameliyat başarısı artırılmaya çalışılır. Tercihen operasyon odasında bulunan ve hızlı sonuç verilmesini sağlayan bir cihazla, intraoperatif total PTH ölçümü yapılır (56). Eksizyon öncesi ve sonrası PTH değerlerine bakılır, PTH düzeyleri düşerse patolojik bezin çıkarıldığı kabul edilir.

Paratiroid cerrahisi sırasında çıkarılan materyallerin “frozen” incelemesinin yapılması gerekir. Bu işlem iki ana amaçla yapılır, biri çıkarılan materyalin paratiroid olduğunu doğrulama, ikincisi herhangi bir hastalık olup olmadığını öğrenme. Çevre dokulardaki yağlar dikkatlice temizlendikten sonra paratiroid bezi üç boyutlu ölçülür ve tartılır. Bir kesit alınıp frozen için incelenir, diğer materyal normal patolojik inceleme için gönderilir (8). Frozen incelemesi ile kesin tanı zordur, sadece bir ön tanı elde edilir. Ameliyat materyalleri, özellikle tanının güç olduğu durumlarda, dokudaki ve intraselüler ortamdaki yağ içeriğini incelemek amacıyla yağ boyaları ile boyanabilir, hiperfonksiyone bir dokuda yağ içeriği azalmış beklenir, ancak daha önce vurgulandığı üzere tanı değeri sınırlıdır (8).

Bazı cerrahlar paratiroidlerin timusta da bulunabilmesi ihtimali nedeniyle timektomi de yapmayı tercih ederler. İntratimik paratiroid bezi oranı değişik çalışmalarda %14 ile %45 arasında bildirilmektedir (57). Almanya’da prospektif olarak takip edilen, SHPT nedeni ile opere olan ve rutin timektomi yapılan hastalarda %44.5 oranında intratimik paratiroid glandı bulunmuştur. Toplam hastaların %39.3’ünde (181/461) paratiroid bezi ektopikti, %6.5 hastada dörtten fazla paratiroid bezi vardı. Bu çalışmanın sonucuna göre total veya subtotal paratiroidektomi planlanan bir hastada paratiroid bezi görülemiyorsa, bulunan glandlar dörtten eksikse, bilateral servikal timektomi rutin yapılmalıdır (57).

Operasyon öncesi görüntüleme yöntemleri ile belirlenen patolojik olarak büyümüş paratiroid bezi çıkarılıp, introperatif PTH bakılması, introperatif görüntüleme yöntemleri kullanılmasıyla minimal invazif cerrahi adı verilen daha sınırlı alanda çalışılıp paratiroidektomi yapılması, daha küçük insizyon, eksplorasyon yapılmamasının başarısı açık değildir, daha çok tekli adenomun sık olduğu PHPT hastalarında denenebilir. Bir çalışmada intraoperatif PTH bakılmasının, boynun tek taraflı incelenmesinin başarısını sadece %82’ye kadar çıkarabildiği, iki taraflı eksplorasyon yapıldığında ilave %9-13 daha önceden tesbit edilememiş patolojik paratiroid bezi bulunduğu görülmüştür (56). Sebag ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ikinci kez paratiroidektomi olan PHPT hastalarında introperatif PTH bakılmasının ameliyat başarısını artırmadığını gösterilmiştir (58).

2.6.3.3 Cerrahi Komplikasyonu

Paratiroid cerrahisinin komplikasyonları arasında genel anestezi komplikasyonları, bazen trakea basısı nedeniyle hayatı tehdit edebilen ve acil müdahale gerektirebilen kanama ve hematoma gelişmesi, rekürren laringeal sinir hasarı ve buna bağlı üst solunum yolu obstrüksiyonu, superior laringeal sinir paralizisine bağlı ses kısıklığı ve aç kemik sendromu olarak ta adlandırılan hipokalsemi gelişimi ve buna bağlı kas spazmı, uyuşukluk, kasılmalar, kas ağrısı, tetaniler, kardiyak aritmiler ve hatta konvülsiyonlar görülebilir (55, 59, 60).

“Aç kemik sendromu” terimi, ağır hiperparatiroidizm nedeniyle yapılan paratiroidektomi sonrası gelişen ağır ve uzamış hipokalsemi için kullanılmaktadır, hipokalsemi riski en fazla genelde postoperatif 4-9 günde bildirilirken, minimum kalsiyum değerinin 3 hafta sonra görüldüğü vakalar da vardır (59, 60). Paratiroidektomi sonrası gelişen hipokalseminin tanısı için genel kabul görmüş bir değer yoktur. Üremik olmayan hastalarda serum kalsiyum seviyesinin <8.4 mg/dl (<2.1 mmol/l) (60), üremik hastalarda <7.5 mg/dl (61) olması veya paratiroidektomi sonrası intravenöz kalsiyum replasmanı gerekmesi (59) gibi değişik kriterler ortaya konmuştur.

Postoperatif hipokalseminin patofizyolojisi kesin değildir, ameliyat sonrası PTH değerlerinde ani düşüğe bağlı olarak kandaki kalsiyumun ani olarak kemiklere doğru yer değiştirmesine bağlıdır, osteoklastik aktivite ani düşen PTH düzeylerine bağlı olarak azalır, bunun toparlanması zaman alır, böylece kemiklerden azalan kalsiyum resorpsiyonu hipokalsemiyi dengeleyemez (60). Aç kemik sendromunu öngördürecek ilişkili faktörler kesin olarak bulunamamıştır. Postoperatif hipokalsemi hastanede yatışın uzamasına, tedavi maliyetlerinin artmasına, hayatı tehdit edebilecek sorunlara yol açabilir. Tedavi olarak yoğun bir kalsiyum replasmanı, aktif D vitamini başlanması önerilir (59).

Anestezi riski, hastanın ameliyat olmak istememesi gibi nedenlerle cerrahi girişim yapılamayacak hastalarda paratiroid doğrudan etanol veya aktif vitamin D enjeksiyonu uygulanabilir (4). Bu yöntemler, 1 adet büyümüş paratiroid bezi olan hastalarda daha etkilidir. Ultrason yardımı ile enjeksiyon yapılır. Japonya Diyaliz Tedavisi Derneği 2006 yılında yaptığı önerilerle, medikal tedavinin başarılı olamadığı durumlarda tahmini hacmi $>500 \text{ mm}^3$, çapı $>10 \text{ mm}$ olan tek bir paratiroid bezi büyümesinde, öncelikle perkütan uygulama düşünülmesini, diğer durumlarda, özellikle çoklu paratiroid patolojisinde paratiroidektominin değerlendirilmesini önermektedirler (36).

2.6.4 Perkütan Enjeksiyonlar

Perkütan etanol enjeksiyonu PTH düzeyini etkili olarak düşürebilir, anestezi gerektirmez, hipoparatiroidizm riski düşüktür. Fakat etanol enjeksiyonu ile her zaman arzu edilen PTH düşüşü elde edilemeyebilir. Özellikle ektopik yerleşimli patolojilerde yeterli bir yöntem değildir, subkutan hemoraji, çevre dokuya sızan etanol nedeni ile rekürren veya sempatik sinir paralizi, şiddetli lokal ağrı, neden olduğu yapışıklıklar yüzünden ileride yapılacak paratiroidektomileri güçleştirmek perkütan etanol uygulamasının kısıtlayıcı yönleridir. Bir çalışmada perkütan etanol enjeksiyonu uygulanıp tedavi başarısızlığı nedeniyle paratiroidektomi planlanan hastalarda, daha önce perkütan etanol tedavi yapılmadan paratiroidektomi olanlara göre daha yüksek PTH değerleri, daha fazla hiperparatiroidi görülmüştür. Bu çalışmada iki grupta da cerrahi komplikasyon oranları benzerdi. Sonuç olarak bu çalışmaya göre ileride paratiroidektomi yapılabilecek hastalara perkütan etanol tedavisi önerilmemelidir (62).

Etanole alternatif olarak perkütan aktif D vitamini enjeksiyonu uygulanmış, bazı vakalarda başarılı sonuçlar alınmıştır. Perkütan aktif D vitamini enjeksiyonunun etanole göre en önemli avantajı çevre dokularda hasar yapmaması, sinir paralizi yapmamasıdır, fakat ileri derecede hiperplazide etanole göre tedavi başarısı düşüktür (63).

2.7 Böbrek Nakli Sonrası Persistan Hiperparatiroidizm

Diyaliz hastaları böbrek nakli olduktan sonra ilk 3-6 ayda SHPT’de anlamlı iyileşmeler görülür, paratiroid bezi küçülür, PTH düzeyleri düşer, KBH’na bağlı kemik ve mineral metabolizması bozuklukları düzelir. Fakat ne yazık ki tüm hastalarda düzelme görülmez ya da kısmi düzelme görülür. Nakil sonrası PTH yüksekliği tersiyer (üçüncül) hiperparatiroidizm (THPT) olarak adlandırılır. THPT oranı son yayınlarda daha önce düşünüldüğünden daha sık olarak bildirilmiştir, nakilden bir yıl sonra persistan PTH yüksekliği %17-30 olarak bildirilmiştir. Bu oranlarda bildirilen farklılığın nedeni, çalışmalarda değişik THPT kriterleri kullanılmasına bağlıdır (47).

Persistan hiperparatiroidizm renal transplant hastalarında en sık hiperkalsemi nedenidir ve graft disfonksiyonuna ve vasküler kalsifikasyona neden olabilir (4).

Transplant öncesi ağır SHPT olan, nodüler hiperplazi gelişmiş hastalarda nakil sonrası regresyon görülme ihtimali daha düşüktür. Sinakset ile medikal tedavi denenebilir, fakat bu konuda henüz yeterli veri yoktur, çoğu ülkede renal transplant hastalarında kullanım endikasyonu yoktur (4). Böbrek nakli sonrası persistan hiperparatiroidisi olan, özellikle hiperkalsemi bulunan hastalara paratiroidektomi uygulanmalıdır. Bunun dışında diğer muhtemel paratiroidektomi endikasyonları arasında hipofosfatemi, ağır osteopeni, radyolojik yöntemlerle paratiroid bezinin >500 miligram olarak hesaplanması, halsizlik, kaşıntı, kemik ağrısı, patolojik kırıklar, peptik ülser hastalığı, nefrokalsinoz sayılabilir (47).

THPT’de paratiroid cerrahisi, geleneksel olarak nakilden sonra en az 12 ay beklenecek yapıdır. Fakat bazı yazarlar nakil sonrası PTH düşüş oranının ilk 3 ayda en yüksek olduğunu, bu nedenle 3 ay beklemenin yeterli olacağını öne sürmektedirler, ne var ki nakil sonrası cerrahinin zamanlaması ile ilgili bir çalışma yoktur (47).

Renal transplant hastalarında paratiroidektomi sonrası renal graft fonksiyonunda azalma görülebilir. Bu bozulma paratiroidektomiden hemen sonra başlar, bazal kreatinin düzeyine ilk 3 ayda dönülebilir ve bazen 12 aya kadar devam edebilir (47). Paratiroidektomi öncesi kreatinin düzeyi >2.0 mg/dl olanlarda ve PTH düzeyi yüksek olanlarda fonksiyon kaybı daha fazla olabilir (64). Graft fonksiyonundaki bu bozulma preglomeruler arterlerde vazodilatör etkisi olan PTH’nin ani düşüşüne bağlı vazodilatasyonda azalmaya bağlı olabileceği öne sürülmüştür (65, 66). Prediyaliz KBY olan hastalarda da paratiroidektomi renal fonksiyonu bozmuş, rezidü idrarı olan hemodiyaliz hastalarında idrarda azalma görülmüştür (47, 67).

Renal transplant hastalarında paratiroidektominin nasıl yapılması gerektiği açık değildir. Bu hasta grubunda çoğunlukla dört glandda hiperplazi görülür. PTH düzeylerindeki ani düşmenin etkisi göz önüne alındığında total paratiroidektomi yerine subtotal paratiroidektomi yapmak daha doğru görünmektedir, ama bunu destekleyecek çalışmalara ihtiyaç vardır (47).

Paratiroidektomi sonrası graft fonksiyonunda bozulma görülmesine rağmen, uzun dönemde bunun transplant graft surveyi üzerine olumsuz etkisini gösteren kesin kanıtlar yoktur. Bu nedenle böbrek nakili olan hastalarda paratiroidektomi yapılmaması önerisinde bulunmak doğru değildir (47).

2.8 Kronik Böbrek Hastalığında Hipoparatiroidi

Hipoparatiroidizm diyaliz hastalarında bazen görülebilen bir durumdur. En önemli nedeni SHPT nedeniyle geçirilmiş paratiroid cerrahisidir. Bunun dışında diyabetes mellitus (DM) önemli bir hipoparatiroidi nedenidir. Yüksek glukoz konsantrasyonları ve insülin eksikliğinin in vitro olarak paratiroid hücrelerden PTH sekresyonunu baskıladığı, glukozun PTH sekresyonunu doğrudan modüle ettiği görülmüştür (68). Bir gözlemsel çalışmada, son 10 yılda, hastanenin hemodiyaliz merkezinde tedaviye başlanan 162 hasta diyabet ve PTH ilişkisi açısından değerlendirilmiştir (69). Bu çalışmada 80 hastada diyabet mevcuttu, diğer hastalarda SDBY nedenleri arasında 69 kronik glomerulonefrit, 9 polikistik böbrek hastalığı ve 4 adet diğer nedenler mevcuttu. Diyabeti olanlarda, olmayanlara göre diyalize ilk başlama anında iPTH düzeyleri anlamlı olarak düşüktü. Kötü glisemik kontrolü olanlarda, iyi glisemik kontrolü olanlara göre iPTH düzeyleri daha düşüktü, ayrıca kötü kontrollü hastalarda 1 yıl sonraki takiplerde iPTH'nin daha da düştüğü görüldü. iPTH düzeyleri ile HbA1C düzeyleri arasında kuvvetli bir negatif korelasyon vardı. Ayrıca bir epidemiyolojik çalışmada, malnutrisyon-inflamasyon belirteçleri ile düşük PTH arasında bir ilişki olduğunun gösterilmesi, malnutrisyonun hipoparatiroidiye yol açabileceği görüşünü desteklemiştir (4).

Relatif hipoparatiroidizmin önemli bir komplikasyonu düşük döngülü kemik hastalığıdır (adinamik kemik hastalığı). Hipoparatiroidizm olan hastalarda fazla bir tedavi seçeneği yoktur, kalsiyum alımını azaltmak, aktif D vitamini kullanmamak veya azaltmak bunlar arasındadır. Yeni geliştirilen bir rekombinan 1-34 PTH olan teriparatid ve CaSR'yi inhibe eden yeni bir ilaç grubu olan kalsilitikler umut verici sonuçlar göstermiştir (4).

Paratiroidektomi sonrası bazı hastalarda hipoparatiroidi görülebilmektedir. Genel olarak paratiroidektomi sonrası diyaliz hastalarında hayatta kalım beklentisi uzamakla beraber (36), bu hasta grubunda PTH düzeylerindeki farklılıkların anlamı yeterli çalışılmamıştır. Evre 5

KBH olan 235 hasta 1990-2007 yılları arasında takip edilmiş, hastalar PTH düzeylerine göre 4 gruba ayrılmış, en düşük çeyrekte, PTH'nin düşük olduğu grupta artmış mortalite gözlenmiştir (70). Bu konunun daha ayrıntılı araştırılmasına ihtiyaç vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta seçimi

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesinde KBH'na bağlı SHPT tanısıyla paratiroidektomi amacıyla genel cerrahi bölümünde opere olan tüm hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastanemizde tüm hasta kayıtlarının bilgisayar sistemi üzerinden otomasyonla yapıldığı Ocak 2006'dan itibaren Haziran 2013'e kadar, paratiroid cerrahisi koduyla opere olan hastaların listesi çıkarıldı. Bu kayıtlardaki hastalar tek tek KBH ve renal replasman tedavisi olup olmadığı açısından araştırıldı. Bu arada genel cerrahi servisinde ameliyat protokol defteri paratiroid cerrahisi geçiren hastaları belirlemek amacıyla tarandı. Ayrıca paratiroid biyopsisi koduyla işleme konulmuş patoloji laboratuvar listeleri çıkarılmış, diğer listelerle çapraz kontrolü yapılmıştır.

Bazı hastaların anamnez bilgileri, laboratuvar sonuçları, ameliyat sonrası izlem sonuçları eksikti. Bazı hastaların laboratuvar tetkikleri, ameliyat öncesi radyolojik ve sintigrafik incelemeleri hastanemizde yapılmamıştı. Bu bilgilerin bir kısmı hastane otomasyon sisteminde tarayıcıdan geçirilen hasta dosyalarından, tarama belgelerinden, hastanemiz böbrek nakli polikliniğinde kayıtlı olan hastaların dosyalarından, otomasyona geçirilmemiş dosyalardan arşivde bulunabilenlerden, bazı hastaların diyaliz merkezlerinden elde edilmeye çalışıldı. Bazı hastaların ameliyat sonrası hiç hastanemize kontrole gelmediği görüldü. Bu çabalara rağmen bazı laboratuvar değerlerinde eksiklikler mevcut olup, ya bu bilgilere ulaşılamamıştır ya da zaten bu bilgiler yoktur; bu eksiklikler tablolarda belirtilmiştir. Hastaların ilaç kullanım öyküleri, geçmiş ameliyatları kayıtlı değildi.

KBH olup, SHPT nedeniyle paratiroid cerrahisi geçirdiği belirlenen hastaların hastanemiz otomasyon sisteminden ameliyat epikrizleri çıkarılmış, hastaların cinsiyet, ameliyat tarihindeki yaşı, diyalize girip girmediği, hangi tür renal replasman tedavisi aldığı, diyaliz ve KBH süresi, diyabet olup olmadığı araştırılmıştır. Ameliyat öncesi PTH, Ca, P, albumin, ALP, ameliyat sonrası PTH, Ca, P değerleri elde edilmeye çalışılmıştır. Hastaların varsa operasyon öncesi radyolojik inceleme sonuçları (ultrasonografi ve boyun MR) ve paratiroid sintigrafisi sonuçları kaydedilmiştir. Çıkarılan paratiroid bezi materyallerinin patolojik inceleme sonuçları elde edilmiştir.

Bu çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi etik kurulundan izin alınmıştır.

Paratiroidektomi olan hastalardan ameliyat sırasında alınan onamları mevcuttur.

3.2 Laboratuvar

Hastaların rutin laboratuvar incelemeleri çoğunlukla hastanemizde gerçekleştirilmiş, bazı hastaların preoperatif tetkikleri, diyaliz merkezlerinin anlaşmalı laboratuvarlarında veya başka hastanelerde yapılmıştır. Preoperatif ve postoperatif Ca, P, alkalin fosfat, albumin incelemeleri hastanemiz rutin biyokimya laboratuvarında rutin otoanalizörlerle, rutin metodlarla spektrofotometrik yöntemlerle gerçekleştirilmiştir. Son yıllarda kullanılan otoanalizör Abbott Architect C16000 modelidir.

Hastaların kalsiyum düzeyleri albumin düzeyleri göz önüne alınarak düzeltilmiştir. Serum albumin düzeyinin normali 4 mg/dl kabul edilip, albumindeki her 1 mg/dl düşüşe karşılık serum total Ca düzeyine 0.8 mg/dl eklenmiştir (9). Hesaplamalar internette bulunan programlar yardımıyla, bu formül kullanılarak bilgisayar yardımıyla yapılmıştır.

Parathormon incelemeleri ikinci nesil yöntemlerle, Beckman Coulter DXI-800 hormon otoanalizöründe kemiluminesans metoduyla yapılmış, intakt-iPTH sonucu olarak bildirilmiştir.

Hastaların preoperatif ve postoperatif tetkikleri belli bir düzende istenmemiştir. Çoğunlukla operasyondan önceki 1 hafta içinde istenmekle beraber, daha eski tetkiklerden mümkün olan en yeni tetkik sonuçları alınmıştır. Postoperatif kalsiyum ve fosfor takipleri yapılmış, fakat her hastadan postoperatif erken dönemde PTH düzeyleri bakılmamıştır. Bu durumlarda da mümkün olan en yakın sonuçlar kullanılmıştır. Postoperatif kalsiyum ölçümlerinden 2-4. gün değerleri veya daha uzun süreli takip mevcutsa en düşük düzeyler kaydedilmiştir. Postoperatif Ca değeri 8mg/dl altında olan hastalar ameliyata bağlı hipokalsemi olarak kaydedilmişlerdir.

3.3 Radyolojik incelemeler

3.3.1 Ultrason: Yüksek frekanslı lineer probalar kullanılarak, boyun ekstansiyonda iki taraflı boynun anterior kısmında ultrasonografik incelemeler yapılmıştır. Oval, hipoekoik lezyonlar paratiroid adenom-hiperplazi olarak kabul edilmişlerdir.

3.3.2 MR Görüntüleme: Boyun bölgesinin MR görüntülemesi T1 ve T2 ağırlıklı çekimlerle yapılmıştır. Bazı hastalarda kontrast madde kullanılmıştır (dozu raporlarda belirtilmemiştir).

3.3.3 Paratiroid sintigrafisi: Bazı hastalara ameliyat öncesi paratiroid sintigrafisi çekilmiştir. Bunların çoğu hastanemizde, bir kısmı başka merkezlerde gerçekleştirilmiştir. Hastanemizde çekimi yapılan tüm hastalara 20 mci ⁹⁹Tc MIBI intravenöz yoldan verilmiş, enjeksiyonu takiben 15. dakikada statik, planar görüntüler alınmıştır. Enjeksiyondan 120 dakika sonra hastalardan tekrar statik görüntüler alınmıştır. SPECT yöntemi ile yaklaşık 20 dakika süre ile hastanın boynu 360 derece olacak şekilde taranarak 3 boyutlu görüntüler alınmıştır. Görüntüler çift başlı gama kamera ile kaydedilmiş, Siemens firması tarafından üretilen gama kamerası kullanılmıştır. Statik ve SPECT görüntüleri ektopik bir paratiroid patolojisini dışlamak için mediasteni de içermiştir.

3.4 Cerrahi İşlem

Sadece Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi servisinde paratiroid cerrahisi amacıyla yatırılıp opere olmuş, renal replasman tedavisi alan hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Başka merkezlerde paratiroidektomi olmuş diyaliz hastaları çalışma dışında bırakılmıştır. Tüm hastalara geniş eksizyon açılarak paratiroid bezlerinin hepsi eksplore edilmiştir. Hastada patolojik büyümüş bir paratiroid bezi olup olmadığını bildiren bir radyolojik veya sintigrafik inceleme sonucu varsa, ilk olarak bu patoloji bildirilen bölgeden başlanmıştır. Paratiroid bezi ile tiroid dokusu, LAP ve başka bir doku ayırımı yapılamayan durumlarda intraoperatif olarak patolojiye frozen incelemesi için numune gönderilmiştir. Tüm hastalara subtotal paratiroidektomi yapılmış, en küçük veya en az patolojik görülen paratiroid bezinin yarısı veya üçte biri bırakılarak subtotal paratiroidektomi yapılmıştır. Hiçbir hastadan intraoperatif PTH çalışılmamış, hiçbir hastaya otoplastasyonlu veya otoplastasyonsuz, total paratiroidektomi yapılmamıştır. Çıkarılan tüm materyaller anatomik bölgeleri işaretlenerek patolojiye gönderilmiştir.

3.5 Patoloji

Ameliyat sırasında çıkarılan tüm materyaller, hastanemiz patoloji bölümünde değerlendirilmiştir. Bazı raporlarda çıkan materyallerin anatomik bölgeleri, işaret numaraları yazılmakla beraber, çoğu raporda anatomik yer belirtilmeden sadece patolojik tanı yazılmıştır. Bir iki rapor hariç hiperplazinin difüz veya nodüler olup olmadığı belirtilmemiştir. Paratiroid bezlerinin ağırlıkları ölçülmemiştir.

3.6 İstatistik

Toplanan veriler SPSS 16 istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Sayısal verilerin ortalamaları ve standart sapmaları hesaplandı, nominal verilerin frekansları belirlendi, gruplara göre ortalamalar ve frekanslar hesaplandı. Ortalamalar uygun olduğu yerde t-testi, ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Korelasyon, lineer regresyon analizleri yapıldı.

4. BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, genel cerrahi servisinde, Ocak 2006-Haziran 2013 tarihleri arasında KBH'na bağlı SHPT nedeniyle 72 diyaliz, 4 renal transplant hastası, toplam 76 hasta paratiroidektomi operasyonu geçirmiştir. Üç hasta ikinci kez opere olmuştur, böylece toplam paratiroidektomi vaka sayısı 79'dur. Çalışma sonuçları, hasta sayısı değil de, toplam vaka sayısı üzerinden değerlendirilmiştir. Bir hastada paratiroidektomi sonrası PTH düşmeyince, çekilen toraks MR'da mediastende şüpheli kitle görülmesi üzerine göğüs cerrahisi tarafından torakotomi ile operasyon uygulanmış, çıkarılan kitle paratiroid adenom olarak rapor edilmiştir. Bu hastada preoperatif sintigrafide ektopik paratiroid patolojisi görülmemiştir. Bu hastanın göğüs cerrahisindeki ameliyatı çalışmada değerlendirilmemiştir.

Hastaların ortalama yaş, cinsiyet, diyaliz türü ve süresi, ile ilgili bilgileri tablo 6'da gösterilmiştir.

	Vaka değerleri, ortalama	Minimum	Maximum
Yaş (yıl) (n=79)	42.2±12.8	21	69
Erkek (n=52)	42.0±13.1		
Kadın (n=27)	42.8±12.5		
Cinsiyet (n=76)	49 erkek (%64.4) 27 kadın (%35.6)		
Diyaliz türü (n=79)	Hemodiyaliz 61* (%77.2) Periton diyalizi 18 (%22.8)		
Diyaliz süresi (n=79) (yıl)	7.9±5.0	1	25
KBH süresi (n=79) (yıl)	8.5±5.0	2	25
Diyabetik hasta sayısı	4 (%5)		

Tablo 6: Çalışmada değerlendirilen hastaların, yaş, cinsiyet, diyaliz türü, diyaliz ve KBH süresine ve eşlik eden diyabete göre değerlendirilmesi.

*Dört hasta renal transplant olduktan sonra paratiroid cerrahisi geçirmiştir, nakil öncesi hemodiyalize girdikleri için analizlerde hemodiyaliz hastası olarak kabul edilmişlerdir. Üç hasta 2 kez paratiroidektomi olduğu için toplam vaka sayısı 79 üzerinden değerlendirilmiştir.

Genel cerrahi servisinde opere olan 76 hastadan 49'u (%64.4) erkek, 27'si (%35.6) kadındı. Üç erkek hasta ikinci defa paratiroid cerrahisi geçirmişlerdir. Bir kadın hasta da paratiroidektomi sonrası yapılan incelemede mediastende kitle görülmesi üzerine göğüs cerrahi servisinde opere edilmiştir. Bu operasyon verileri istatistiklere dahil edilmemiştir.

Hastaların ameliyat sırasındaki ortalama yaşları 42.2 ± 12.8 yıldır. Erkek hastaların ortalama yaşı 42.0 ± 13.1 yıl, kadın hastaların 42.8 ± 12.5 yıldır.

Hastaların 61'i hemodiyaliz hastası (%77.2), 18'i periton diyalizi hastası (%22.8) idi. Üç erkek hemodiyaliz hastası ikinci kez opere oldu, bu hastalardan biri ikinci ameliyatını böbrek nakli olduktan sonra geçirdi. Toplam dört hasta (biri kadın) böbrek nakli olduktan sonra paratiroidektomi geçirdiler. Bu hastaların dördü de renal transplant öncesi hemodiyaliz tedavisi almaktaydı, bu nedenle istatistik yapılırken hemodiyaliz hastası ve SHPT olarak kabul edildiler. Bazı hastalar hem hemodiyaliz, hem periton diyalizi, hem de renal transplant anamnezi vermekteydi. Hastalar en son hangi diyaliz türünde tedavi aldıklarına göre hemodiyaliz veya periton diyalizi hastası olarak kabul edildiler. Toplam renal replasman tedavisi süreleri diyaliz süresi, renal replasman tedavisi başlamadan önce prediyaliz safhada KBH teşhisi konulan süre de KBH hastalığı süresi olarak kabul edildi.

Hemodiyaliz hastalarının 39'u erkek (toplam 79 vaka sayısı üzerinden değerlendirildiğinde 42 erkek hemodiyaliz hastası), 19'u kadındı. Periton diyalizi hastalarının ise 10'u erkek, 8'i kadındı.

Paratiroidektomi olan hastaların renal replasman tedavisi aldıkları ortalama süre 79 vaka üzerinden değerlendirildiğinde 7.9 ± 5.0 yıldır (minimum 1 yıl, maksimum 25 yıl). Bu vakaların ortalama KBH süresi 8.5 ± 5.0 yıldır. Çoğu hastanın KBH tanısı aldığı zamanla renal replasman tedavisine başladıkları zaman aynıydı, genellikle hastalara KBH teşhisi acil diyalize başlandığı zaman konulmaktadır. Bu nedenle KBH süresi çok anlamlı kabul edilmemelidir.

Paratiroidektomi olmuş 76 hastanın dördünde (%5) DM vardı (3'ü tip 2 DM, 1'i tip 1 DM).

Paratiroid cerrahisi geçirmiş hastaların preoperatif ve postoperatif düzeltilmiş kalsiyum, fosfor, PTH değerleri tablo 7'de gösterilmiştir. Preoperatif CaXP çarpanı, ALP değerleri, operasyon sonrası görülen hipokalsemi sayısı ($Ca < 8.0$ mg/dl) aynı tabloda gösterilmiştir.

	Vaka değerleri, ortalama	Min	Max
Preoperatif PTH pg/ml (n=75)	1508±673*	158	3456
Preoperatif düzeltilmiş Ca mg/dl (n=79)	9.8±0.7*	7.6	11.3
Preoperatif P mg/dl (n=79)	5.9±1.8*	1.7	10.3
Preoperatif CaXP mg ² /dl ² (n=79)	58.4±18.2	18.1	109.0
Preoperatif ALP u/l (n=76)	315±310	57	1886
Postoperatif PTH pg/ml (n=68)	470±589*	1	2146
Postoperatif düzeltilmiş Ca mg/dl (n=79)	7.2±1.4*	4.2	10.9
Postoperatif P mg/dl (n=79)	4.9±1.5*	1.7	8.5
Postoperatif hipokalsemi sayısı (Ca<8.0 mg/dl)	53(%67.1)		

Tablo 7: Hastaların preoperatif ve postoperatif PTH, serum kalsiyum, fosfor değerleri ile preoperatif ALP, kalsiyum-fosfor çarpanı sonuçları. Postoperatif Ca<8.0 mg/dl olan hipokalsemik hasta oranları. *preoperatif ve postoperatif değerlerde anlamlı farklılık mevcut (p<0.001)

Hastaların preoperatif ve postoperatif PTH değerleri belli bir standartta bakılmamıştı. Bazı hastaların, Konya Numune Hastanesi, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi veya takip altında oldukları diyaliz merkezlerinin anlaşmalı laboratuvarlarına ait PTH sonuçları vardı. Bütün sonuçlar ikinci nesil testlerle bakılan intakt PTH sonuçları idi. Operasyon sonrası bazı hastalarda ilk hafta, bazı hastalarda birkaç ay sonra bakılan PTH sonuçları bulundu. Bazı hastaların sonuçları diyaliz merkezlerinden öğrenildi. Preoperatif PTH değerleri 1508±673 pg/ml (n=75), postoperatif PTH değerleri ise 470±589 pg/ml (n=68) olarak bulundu (p<0.001).

Paratiroid cerrahisi geçiren hastaların ameliyat öncesi ALP değerleri 315±310 u/l (n=76), albumin düzeyine göre düzeltilmiş serum kalsiyum değerleri 9.8±0.7 mg/dl, serum fosfor değerleri 5.9±1.8 mg/dl, CaXP çarpanı 58.4±18.2 mg²/dl² olarak bulundu. Operasyon sonrası düzeltilmiş serum Ca değeri 7.2±1.4 mg/dl, serum P değeri 4.9±1.5 mg/dl olarak bulundu (p<0.001). Hastaların 53'ünde (%67.1) ameliyat sonrası Ca değerleri 8.0 mg/dl altına düşmüştür. Epikrizlerden değerlendirildiği kadarı ile iki hastada yoğun bakım takibi gerektirecek ağır tetaniler görülmüştür. Hipokalsemisi olan hastalarda semptomların varlığı, hafif, orta veya şiddetli olup olmadığı konusunda bilgi yoktur. İki hastada operasyon sonrası

boyunda hematoma gelişmiş, bir hastaya dren konulmuştur. Ses kısıklığı, yara yeri enfeksiyonu, anestezi komplikasyonu veya başka bir olumsuz etki bildirilmemiştir.

Hastaların çeşitli laboratuvar değerleri ve demografik özellikleri arasında korelasyon olup olmadığı araştırılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan korelasyon analizi sonuçları tablo 8’de gösterilmiştir. Korelasyon analizi yapıldığında postoperatif hipokalsemi (Ca <8.0 mg/dl), daha düşük yaşla ilişkili bulunmuştur ($r=-0.266$, $p=0.018$). Hasta yaşı arttıkça daha yüksek Ca düzeyleri görülmüştür ($r=0.366$, $p=0.001$). Yaş ile preoperatif PTH ($r=-0.255$, $p=0.027$) ve preoperatif ALP ($r=-0.350$, $p=0.002$) arasında negatif bir korelasyon mevcuttu. Preoperatif PTH, postoperatif düzeltilmiş Ca ile negatif bir korelasyon göstermekte iken ($r=-0.352$, $p=0.002$), preoperatif ALP düzeyleri ile pozitif bir korelasyon göstermekteydi ($r=0.330$, $p=0.005$). Postoperatif PTH, postoperatif düzeltilmiş Ca ve P değerleri ile pozitif bir korelasyon göstermekteydi (sırasıyla $r=0.371$, $p=0.002$; $r=0.283$, $p=0.019$). Ayrıca postoperatif PTH düzeylerindeki düşüklük ile hipokalsemi ihtimali artmaktaydı ($r=-0.412$, $p<0.001$).

Karşılaştırma	r değeri	p değeri
Ameliyat yaşı-postoperatif düzeltilmiş Ca	0.366	0.001
Ameliyat yaşı-preoperatif PTH	-0.255	0.027
Ameliyat yaşı-postoperatif hipokalsemi (Ca<8.0 mg/dl)	-0.266	0.018
Ameliyat yaşı-preoperatif ALP	-0.350	0.002
Preoperatif PTH-postoperatif düzeltilmiş Ca	-0.352	0.002
Preoperatif PTH-preoperatif ALP	0.330	0.005
Postoperatif PTH-postoperatif düzeltilmiş Ca	0.371	0.002
Postoperatif PTH-postoperatif P	0.283	0.019
Postoperatif PTH-postoperatif hipokalsemi (Ca<8.0 mg/dl)	-0.412	<0.001

Tablo 8: Yapılan korelasyon analizlerinden, istatistiksel olarak anlamlı bulunan karşılaştırmalar. Ameliyat yaşı, preoperatif ve postoperatif PTH ile korelasyon gösteren laboratuvar değerleri.

Ameliyat sonrası elde edilen paratiroidektomi materyalleri patoloji bölümünde incelendi. Patoloji raporlarına göre 35 (%44.3) vakada adenom, 40 (%50.6) vakada hiperplazi görüldü, 4 (%5.1) vakada sonuç normal olarak raporlandı. Üç vakada nodüler hiperplazi bildirildi, bu vakalar hiperplazi olarak kabul edildi. Altı vakada adenom ve hiperplazi beraber rapor edildi, bu vakalar adenom olarak kabul edildi. Hiç paratiroid karsinom bildirilmedi.

Patoloji sonuçlarına göre hastalar adenom, hiperplazi ve normal şeklinde gruplara ayrıldığında vakaların demografik özellikleri ile bazı laboratuvar değerleri tablo 9'da gösterilmiştir.

Erkek hastaların 26'sında (%50.0), kadın hastaların 9'unda (%33.3) paratiroid adenom mevcuttu. Erkek ve kadınlarda hiperplazi oranı sırasıyla %46.2 ve %59.3 idi. Hastalar hemodiyaliz türüne göre ayrıldığında hemodiyaliz hastalarının 26'sında (%42.6), periton diyalizi hastalarının 9'unda (%50.0) adenom, hemodiyaliz hastalarının 31'inde (%50.8), periton diyalizi hastalarının 9'unda (%50.0) hiperplazi görüldü. Patoloji raporu normal olarak bildirilen 4 hasta da hemodiyaliz hastasıydı. Kalsiyum <8.0 mg/dl olarak tanımlanan hipokalsemi komplikasyonu açısından değerlendirildiğinde, komplikasyonu olan (n=53) hastaların 24'ünde (%45.3) adenom, 27'sinde (%50.9) hiperplazi görüldü. Hipokalsemi olmayan hastaların (n=26) 11'inde (%42.4) adenom, 13'ünde (%50.0) hiperplazi mevcuttu. Gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Patoloji sonucu 4 hastada normal olarak bildirildiği için, mevcut sayı istatistiksel karşılaştırma amacıyla yeterli olmadığından, analiz dışında bırakılmıştır.

Adenom ve hiperplazi vakaları sırasıyla karşılaştırıldığında yaş ortalamaları 44.0±11.7 ve 41.3±13.2 yıl, diyaliz süresi 7.8±4.3 ve 8.2±5.7 yıl, preoperatif PTH 1575±676 ve 1477±681 pg/ml, preoperatif düzeltilmiş Ca 9.8±0.6 ve 9.9±0.9 mg/dl, preoperatif P 5.8±1.8 ve 6.0±1.9 mg/dl, preoperatif CaXP 57.6±18.4 ve 59.2±18.5 mg²/dl², preoperatif ALP 303±319 ve 335±316 u/l, postoperatif düzeltilmiş Ca 7.4±1.3 ve 7.1±1.5 mg/dl, postoperatif P 5.1±1.7 ve 4.7±1.3 mg/dl, postoperatif PTH 631±663 ve 295±415 pg/ml (p<0.05) olarak bulunmuştur. Bu değerler arasında sadece postoperatif PTH değerleri adenom grubunda daha yüksek bulunmuş (p<0.05), diğer değerler arasında bir fark görülmemiştir.

Preoperatif CaXP çarpanı 55 mg²/dl² altında olan 31 vakanın 14'ünde (%45.1) adenom, 15'inde (%48.4) hiperplazi görülmüştür. Preoperatif Ca-P çarpanı 55 mg²/dl² ve üstünde olan 48 vakanın 21'inde (%43.8) adenom, 25'inde (%52.0) hiperplazi görülmüştür. Preoperatif düzeltilmiş Ca <10.5 mg/dl olan 64 vakanın 31'inde (%48.4) adenom, 29'unda (%45.3) hiperplazi görülmüşken, preoperatif düzeltilmiş Ca ≥10.5 mg/dl olan 15 vakanın 4'ünde (%26.7) adenom, 11'inde (%73.3) hiperplazi (p=0.06) bulunmuştur.

	Adenom	Hiperplazi	Normal
Vaka sayısı	35 (%44.3)	40 (%50.6)	4 (%5.1)
Cinsiyet (n=79)			
Erkek (n=52)	26 (%50.0)	24 (%46.2)	2 (%3.8)
Kadın (n=27)	9 (%33.3)	16 (%59.3)	2 (%7.4)
Hemodiyaliz türü			
Hemodiyaliz	26 (%42.6)	31 (%50.8)	4 (%6.6)
Periton diyalizi	9 (%50.0)	9 (%50.0)	
Komplikasyon (hipokalsemi)			
Var (toplam 53)	24 (%45.3)	27 (%50.9)	2 (%3.8)
Yok (toplam 26)	11 (%42.4)	13 (%50.0)	2 (%7.6)
Yaş (yıl)	44.0±11.7	41.3±13.2	36.5±19.3
Diyaliz süresi (yıl)	7.8±4.3	8.2±5.7	6.5±4.2
KBH süresi (yıl)	8.1±4.2	8.9±5.8	7.7±2.9
Preoperatif PTH pg/ml (n=75)	1575±676	1477±681	1254±655
Preoperatif düzeltilmiş Ca mg/dl (n=79)	9.8±0.6	9.9±0.9	9.7±0.1
Preoperatif P mg/dl (n=79)	5.8±1.8	6.0±1.9	5.8±1.9
Preoperatif CaXP mg ² /dl ² (n=79)	57.6±18.4	59.2±18.5	56.4±19.0
Preoperatif CaxP mg ² /dl ²			
<55 (n=31)	14 (%45.1)	15 (%48.4)	2 (%6.5)
≥55 (n=48)	21 (%43.8)	25 (%52.0)	2 (%4.2)
Preoperatif düzeltilmiş Ca mg/dl			
<10.5 (n=64)	31 (%48.4)	29 (%45.3)	4 (%6.3)
≥10.5 (n=15)	4 (%26.7)	11 (%73.3)*	0
Preoperatif ALP u/l (n=76)	303±319	335±316	230±202
Postoperatif PTH pg/ml (n=68)	631±663	295±415**	1130±1007 n=3
Postoperatif düzeltilmiş Ca mg/dl (n=79)	7.4±1.3	7.1±1.5	7.5±1.2
Postoperatif P mg/dl (n=79)	5.1±1.7	4.7±1.3	5.5±1.4

Tablo 9: Patoloji sonuçlarına göre hastalar adenom, hiperplazi ve normal olarak gruplara ayrıldığında, vakaların preoperatif ve postoperatif laboratuvar parametreleri. *p=0.06, **p<0.05

Paratiroidektomi operasyonu geçiren hastalardan dördü ameliyat öncesi böbrek nakli olmuş hastalardı. Dördü de nakilden sonraki ilk 1 yıl içerisinde paratiroidektomi ameliyatı

olmuşlardı. Böbrek nakli olan hastalar değerlendirilirken sayıları az olduğu ve nakilden sonraki ilk yılda ameliyat oldukları için diğer SHPT hastaları ile beraber değerlendirildiler. Bu hastaların diyaliz türü olarak nakil olmadan önce uyguladıkları renal replasman tedavisi göz önüne alındı.

Hastalardan birincisi, kadın hasta, 56 yaşında opere oldu. Preoperatif PTH 302 pg/ml, düzeltilmiş Ca 10.6 mg/dl idi. Hastanın preoperatif kreatinin değeri 1.05 mg/dl, postoperatif kreatinin değeri 1.03 mg/dl idi. Hastanın paratiroid bezinin patoloji sonucu adenom olarak bildirildi.

İkinci hasta, erkek, 39 yaşında opere oldu. Preoperatif PTH 3456 pg/ml, düzeltilmiş Ca 11.3 mg/dl idi. Hastanın preoperatif kreatinin değeri 0.78 mg/dl, postoperatif kreatinin değeri 1. günde 0.75 mg/dl, 1. ayda 0.79 mg/dl idi. Bu hastada paratiroid bezinin patoloji sonucu hiperplazi olarak bildirildi.

Üçüncü hasta, erkek, 32 yaşında opere oldu. Preoperatif PTH 2213 pg/ml, düzeltilmiş Ca 10.7 mg/dl idi. Hastanın preoperatif kreatinin değeri 1.4 mg/dl (MDRD ile eGFR 61 ml/dk), postoperatif kreatinin değeri 1. günde 1.8 mg/dl (MDRD ile eGFR 45 ml/dk) olarak bulundu. Bu hastada paratiroid bezinin patoloji sonucu adenom olarak bildirildi. Bu hastanın takip kreatinin değerleri yoktu.

Dördüncü hasta, erkek, 23 yaşında opere oldu. Preoperatif PTH 168 pg/ml, düzeltilmiş serum kalsiyum değeri 10.9 mg/dl idi. Hastanın preoperatif kreatinin değeri 1.1 mg/dl iken, postoperatif 2. gün kreatinin 1.09 mg/dl, postoperatif 1. ay kreatinin değeri 0.99 mg/dl idi. Hastanın paratiroidektomi materyalinin patolojik incelemesi hiperplazi olarak değerlendirildi.

Paratiroidektomi operasyonu geçiren SHPT hastalarının bazılarında ameliyat öncesi boyun ultrasonu, bazılarında paratiroid sintigrafisi, bazılarında boyun MR, bazılarında ise ikisi veya üçü birden istenmiştir. Meram Tıp Fakültesinde yapılan radyolojik ve sintigrafik incelemelerin raporları hastanemizin digital arşiv sisteminde mevcuttur. Hastanemizde yapılmayıp başka hastanelerde yapılan tetkikler hastaların dosyalarında bulunmuştur, yine de tüm tetkiklere ulaşılamamıştır ya da bazı hastalara radyolojik inceleme yapılmamıştır, bu nedenle dosyasında bulunamamıştır.

Hastalardan en çok boyun ultrasonografisi istenmiştir (79 vakadan 73'ünde). Paratiroid sintigrafisi incelemesi 65 vakada yapılmıştır. Boyun MR sonucu ise 30 vakada vardır. Sadece bir hastada preoperatif hiç bir radyolojik veya sintigrafik inceleme sonucu bulunamamıştır. Paratiroid sintigrafisi ve boyun ultrasonu beraber 61 hastada yapılmıştır, beraberinde boyun

MR sonucu da olan 25 hasta vardır. Yapılan radyolojik ve nükleer tıp incelemeleri sonucu hastaların ameliyat öncesi sonuçlarla, postoperatif patolojik sonuçlar karşılaştırıldığında, her incelemenin paratiroid glandda patolojik büyümeyi göstermede hassasiyeti (sensitivite) ve pozitif belirleyici değerleri hesaplanmıştır. Gerçek negatif görüntüleme sonuçları bulunmadığı için özgüllük (spesifite) ve negatif belirleyici değerleri hesaplanamamıştır. Bulunan değerler tablo 10'da gösterilmiştir.

Yapılan hesaplamalarda boyun ultrasonunun paratiroid bezinde bir patolojik büyümeyi belirlemede hassasiyeti % 85.5 ve pozitif belirleyici değeri % 95.1 olarak bulunmuştur. Paratiroid sintigrafisi için hassasiyet % 63.4, pozitif belirleyici değer % 95.2, boyun MR için aynı değerler sırasıyla % 59.2 ve % 84.2 olarak bulunmuştur.

Paratiroidektomi sonucu incelenen 79 vakadan 61'inde hem boyun ultrasonu ve hem de paratiroid sintigrafisi incelemesi yapılmıştır. Boyun ultrasonu veya paratiroid sintigrafisinden en az biri patolojik paratiroid bezini doğru olarak belirlemişse, bu iki tetkikin beraber değerlendirildiğinde pozitif sonuç verdiği kabul edilmiştir. Bu bakış açısıyla 53 vakada bu iki görüntüleme yöntemi pozitif sonuç vermiş olup hassasiyeti % 89.8 olarak bulunmuştur. İki hastada yalancı pozitif, 3 hastada yalancı negatif sonuç görülmüştür.

Paratiroidektomi sonucu incelenen 79 vakadan 25'inde boyun ultrasonu, paratiroid sintigrafisi ve boyun MR sonucunun üçü birden vardır. Tetkiklerden en az birinde gerçek pozitiflik varsa, patolojik paratiroidin görüntülenebildiği kabul edilip gerçek pozitif bir sonuç kabul edildiğinde 21 vakada gerçek patolojinin belirlendiği, 1 vakada yalancı pozitif sonuç elde edildiği, 3 vakada da 3 görüntülemenin de yanlış negatif sonuç verdiği görülmüştür. Bu üç görüntüleme yönteminin beraber değerlendirildiğinde hassasiyeti % 84.0 olarak hesaplanmış olup boyun ultrasonunun tek başına hassasiyetinden % 1.5 düşük bulunmuştur.

Vakaların patolojik sonuçlarına göre ultrason raporları karşılaştırılmıştır. Adenomu olan hastalarda 27 gerçek pozitif, 5 yalancı negatif, hiperplazisi olan hastalarda 32 gerçek pozitif, 5 yalancı negatif sonuç vardı. Buna göre adenomu olanlar için ultrasonun hassasiyeti %84.3, hiperplazisi olanlar için hassasiyeti %86.4 olarak bulunmuştur. Aynı şekilde paratiroid sintigrafi raporları değerlendirildiğinde adenomu olanlarda 19 gerçek pozitif, 10 yalancı negatif, hiperplazisi olanlarda 21 gerçek pozitif, 13 yalancı negatif sonuç vardı; adenom için hassasiyet %65.5, hiperplazi içinse %61.7 olarak bulundu. MR görüntüleme yapılan hastaların adenomu olanların 7'sinde gerçek pozitif, 3 yalancı negatif, hiperplazisi olanların 9'ünde gerçek pozitif, 8'inde yalancı negatif sonuç bulundu. Buna göre MR görüntülemenin adenomlar için hassasiyeti %70.0, hiperplazi için hassasiyeti ise %52.9 olarak bulundu.

Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. MR görüntüleme yöntemi ile adenomu olanlarda daha yüksek hassasiyet bulunması, daha yüksek oranda gerçek pozitiflik bulunması istatistiksel bir anlama ulaşamamıştır. Sonuçlar tablo 11’de gösterilmiştir.

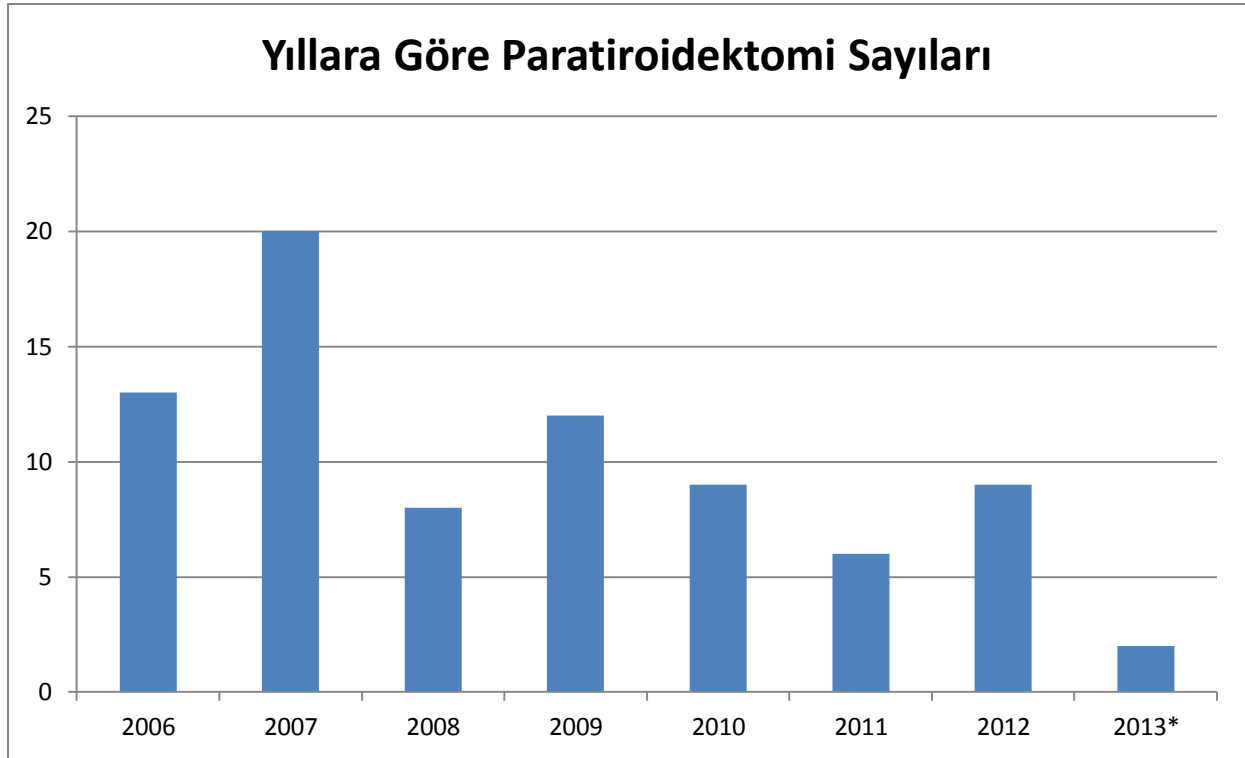
	Boyun US n=73	Paratiroid sintigrafisi n=65	Boyun MR n=30	Boyun USG+ sintigrafi n=61	Boyun USG+ boyun MR+ sintigrafi n=25
Hassasiyet (sensitivite)	% 85.5	% 63.4	% 59.2	% 89.8	% 84
Pozitif belirleyici değer (positive predictive value)	% 95.1	% 95.2	% 84.2	% 96.3	% 95.4

Tablo 10: Preoperatif boyun ultrasonu, paratiroid sintigrafisi ve boyun MR sonuçlarının, paratiroidde patolojik büyümeyi göstermede hassasiyet ve pozitif belirleyici değerleri. (US: ultrasonografi, MR: Manyetik rezonans)

	Adenom	Hiperplazi
Boyun ultrasonu	%84.3	%86.4
Paratiroid sintigrafisi	%65.5	%61.7
MR görüntüleme	%70.0	%52.9

Tablo 11: Boyun ultrasonu, paratiroid sintigrafisi ve MR görüntülemenin adenom veya hiperplazisi olan hastalarda patolojiyi belirlemedeki hassasiyet yüzdeleri.

Yıllara göre paratiroidektomi vakalarının sayıları tablo 12’de gösterilmiştir. En çok paratiroidektomi ameliyatı 2007’de yapılmıştır (20 adet). Ameliyat sayıları yıllara göre şu şekildedir: 2006’da 13, 2007’de 20, 2008’de 8, 2009’da 12, 2010’da 9, 2011’de 6, 2012’de 9, 2013 ilk 6 ayında 2 paratiroidektomi.



Tablo 12: Yıllara göre paratiroidektomi sayılarının dağılımı (toplam 79 vaka). *2013 yılı ilk 6 ay rakamlarıdır.

Çalışmamızda değerlendirilen toplam 79 vaka içerisinde 66'sının hem preoperatif, hem de postoperatif PTH sonucu mevcuttur. Paratiroidektomi başarısını, patolojik bezin çıkarılıp çıkarılmadığını değerlendirmek amacıyla hastaların preoperatif ve postoperatif PTH düzeyleri karşılaştırıldı. Postoperatif PTH değeri, preoperatif düzeyin %50 altında ise veya postoperatif PTH 150 pg/ml altına düşmüşse operasyon başarılı kabul edildi. Buna göre 66 hastadan 19'unda PTH değerleri yukarıda bahsedilen kriterlere göre yüksekti. Toplam 47 hastada (%71.2) ise PTH değerleri arzu edilen ölçüde düşmüştü. PTH düzeyleri yeterli oranda düşmeyen 3 hasta hastanemizde yeniden opere edildi, bunlardan ikisinin ikinci ameliyat sonrası PTH değerleri düştü, diğer hastanın postoperatif PTH değeri olmadığı için ikinci ameliyatla ilgili değerlendirme yapılamadı. Bir hastada da mediastende kitle görüldü, kitle çıkarıldıktan sonra PTH değerleri düştü, kitle patoloji sonucu adenom olarak geldi. PTH düzeyleri arzu edilen ölçüde düşmeyen hastalar düzenli kontrollere gelmemiş, hastanemizde bu açıdan araştırılmamışlardır. Başka merkezlerde tetkik edilip edilmedikleri konusunda bilgi yoktur.

5. TARTIŞMA

Hastanemizde yapılan paratiroidektomi sonrası eksize edilen paratiroid bezlerinin incelenmesinde 79 vakadan 35'inde (%44.3) adenom, 40'ında (%50.6) hiperplazi bulunmuştur. Dört vaka da (%5.1) normal olarak rapor edilmiştir. SHPT hastalarımızda literatürde belirtilen oranların çok üzerinde adenom bildirilmiştir. Bu durum nodüler hiperplazilerin adenom olarak rapor edildiği şüphesini akla getirmektedir. Üç hastanın biyopsi raporunda nodüler hiperplazi bildirilmiştir. Bir hastadan çıkarılan 4 paratiroid bezinin de adenom olduğunu bildiren bir patoloji raporu vardır. Bu durum adenomlar ile ileri nodüler hiperplazilerin ayrımının güç olmasına bağlı olabilir (6, 8).

Adenom veya hiperplaziye bağlı hiperparatiroidi sıklığı PHPT ve SHPT için farklı oranlarda bildirilmektedir. PHPT'de adenom oranları %75-80'in üzerinde bildirilmiştir (6). SHPT için farklı rakamlar vardır. Vulpio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 21 SHPT hastasına subtotal veya total paratiroidektomi yapılmış, toplam 78 paratiroid bezi cerrahi olarak belirlenip çıkarılmıştır (17). Bu paratiroid glandlarından 15'inde (%19) difüz hiperplazi, 63'ünde (%81) nodüler hiperplazi belirlenmiştir, adenom görülmemiştir. SHPT'de paratiroid bezinin ağırlığı 0.5 gramı aştığında %85 oranında nodüler hiperplazi görülür (7).

Paratiroid bezi patoloji raporu normal olarak bildirilen 5 yıllık bir hemodiyaliz hastasının preoperatif PTH değeri 1274 pg/ml, postoperatif PTH değeri 8 pg/ml olarak gelmiş, hem boyun ultrasonunda, hem boyun MR görüntülemesinde tiroidin sağ üst bölgesinde >1 cm muhtemel paratiroid büyümesi bildirilmiş ve ameliyat raporunda, radyolojik olarak görülen kitlenin bulunduğu, yaklaşık 2 cm çapında muhtemel paratiroid bezi çıkarıldığı yazılmaktadır. Bu nedenlerle bu hasta için patoloji raporunun doğruluğuna şüphe ile yaklaşmak gerekir.

Adenom ve hiperplazi olarak bildirilen olgular buna göre gruplandırıldığında, yaş, cinsiyet, diyaliz süresi, preoperatif PTH, Ca, P düzeyleri arasında bir farklılık bulunamamıştır. Adenom veya hiperplazi lehine bir demografik veya laboratuvar bulgusu bulunamamıştır.

KBH'na bağlı sekonder hiperparatiroidizm (SHPT) nedeniyle değerlendirilen hastalarda patolojik paratiroid bezi veya bezlerinin mevcudiyetini, lokalizasyonunu, büyüklüğünü ve ayırıcı tanıları, eşlik eden veya SHPT ile karışabilen diğer doku ve organ patolojilerini belirlemek veya dışlamak amacıyla çeşitli yöntemler kullanılır. Bunlar arasında en yaygın kullanılanlar boyun ultrasonu ve sintigrafik yöntemlerdir (15, 16). MR görüntüleme diğer

kullanılabilen yöntemlerdendir (19). Bilgisayarlı tomografi, pozitron emisyon tomografisi ile selektif venöz örnekleme ve arteriyografi gibi invazif yöntemler daha seyrek uygulanmaktadır (15).

Hastanemizde operasyon öncesi görüntüleme yöntemi olarak boyun ultrasonu, paratiroid sintigrafisi ve boyun MR incelemeleri kullanılmaktadır, diğer yöntemler hiç uygulanmamıştır. Çalışma sonucunda paratiroidektomi olan 79 vakadan 73'üne boyun ultrasonu yapılmıştır (%92.4). Ucuz ve kolay erişilebilir olması, invazif olmaması, tiroid patolojilerini de değerlendirme avantajı olması nedeniyle paratiroid patolojilerinde en çok tercih edilen yöntem boyun ultrasonudur (15-17).

Hastanemizde yapılan boyun ultrason sonuçları, ameliyat sonrası patoloji raporları ile karşılaştırılmış, gerçek ve yalancı pozitif sonuçlarla, gerçek ve yalancı negatif sonuçlar belirlenmiştir. Buna göre hastanemizde yapılan SHPT hastalarında yapılan boyun ultrasonunun bir paratiroid bezinde büyüme şeklinde kendini gösteren bir patolojiyi tesbit etmedeki hassasiyeti %85.5, pozitif belirleyici değer %95.1 olarak bulunmuştur. Gerçek negatif sonuç sadece bir adet olduğu için yanıltıcı olabileceği düşüncesi ile özgüllük hesaplaması yapılmadı.

Wakamatsu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 35'i PHPT, 4'ü KBH'na bağlı SHPT olan toplam 39 hastanın ultrason ve MR görüntüleri ile sintigrafik bulguları karşılaştırılmıştır. (19). Bu çalışmada ultrasonun patolojik paratiroid bezini belirlemedeki hassasiyeti %50.8, tek glandda patoloji olanlarda %55.2, çoklu gland patolojisinde %46.7, adenomu olanlarda %71.4 ve hiperplazisi olanlarda %50.0 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada adenomu olanlarda ultrasonun hassasiyetinin biraz daha iyi olduğu, buna karşın çoklu gland patolojilerinde ve hiperplazide hassasiyetin düşük olduğu görülmüştür.

Biyokimyasal olarak kanıtlanmış 84 PHPT hastasında ultrasonun paratiroid patolojisini belirlemede hassasiyeti %58.8, özgüllüğü %60.0, pozitif prediktif değeri %97.9 olarak bulunmuştur (16).

Sadece son dönem KBY olup hemodiyalize giren SHPT hastalarında yapılan bir çalışmada 21 hasta ultrasonografik ve sintigrafik olarak değerlendirilmiştir (17). Bu 21 hastaya subtotal veya total paratiroidektomi uygulanmış, toplam 78 paratiroid bezi belirlenerek çıkarılmıştır. Bu 78 glandın 43'ü ultrasonografi ile görülebilmektedir. Ultrasonografinin bu çalışmada hassasiyeti %55 ve özgüllüğü %95 olarak bulunmuştur. Ultrasonografik ve patolojik olarak belirlenen paratiroid bezinin büyüklüğü arasında pozitif

bir korelasyon bulunmuştur. Bekleneceği üzere ultrasonografik olarak belirlenen bezlerin çapları daha büyüktü. Bu çalışmada ultrasonla görülen bezlerin ortalama maksimum çapı 12.7 ± 0.7 mm iken, görülemeyen bezlerin ortalama maksimum çapı 9.3 ± 0.8 mm idi. Sonuç olarak bir paratiroid bezi 1 cm'nin üzerinde bir çapa sahipse görünme ihtimali artmaktadır. Ultrason ektopik yerleşimli patolojileri belirlemede yetersiz kalmıştır (17).

Bizim çalışmamızda, yukarıda belirtilen PHPT ve SHPT hastalarında yapılan çalışmalara göre patolojik paratiroid bezinin ultrasonografik görüntülemesinin hassasiyeti biraz daha yüksek bulunmuştur (%85.5). Kolay yapılması, invazif olmaması, ucuz olması gibi nedenlerle SHPT değerlendirmesinde ultrason ilk seçenek olmalıdır, ancak hassasiyetin çok yüksek olmadığı, her patolojinin, özellikle hiperplazilerin ve ektopik yerleşimli paratiroid patolojilerinin görülemeyebileceği, tiroid nodülü, lenfadenopati gibi lezyonların paratiroid bezi ile karışabileceği hatırdan çıkarılmamalıdır.

Paratiroid patolojilerinde kullanılacak diğer bir yöntem MR görüntülemesidir. Ultrasona göre daha pahalı bir yöntemdir. Bizim çalışmamızda boyun MR görüntülemesi ile patolojik bir bezin belirlenmesinin hassasiyeti %59.2, pozitif prediktif değeri %84.2 olarak bulunmuştur. Bir hastada çekilen toraks MR'da mediastende ektopik paratiroid adenom görülmüştür, bu hastada paratiroid sintigrafisi ile mediastende bir patoloji görülmediğini not etmek gerekir. Toplam 79 vaka içinde sadece 30'unda boyun MR çekilmiştir. Bu hastalarda genel olarak MR sonucu ilave bilgi vermemiştir; ultrason ve sintigrafi sonuçları ile beraber değerlendirildiğinde patolojik paratiroid bezinin belirlenmesinde MR görüntüleme hassasiyeti artırmamıştır. MR görüntüleme yöntemi ultrason veya sintigrafi ile patolojik bir görüntü elde edilemeyen veya paratiroidektomi sonrası PTH yüksekliği devam eden hastalarda ektopik bir patoloji belirlemek amacı ile yapılmalıdır.

Wakamatsu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ağırlıklı olarak PHPT hastalarında, MR görüntülemenin patolojik paratiroid bezini belirlemedeki hassasiyeti %43.41, tek glandda patoloji olanlarda %48.3, çoklu gland patolojisinde %37.5, adenomu olanlarda %50.0 ve hiperplazisi olanlarda %42.3 olarak bulunmuştur (19). Bu çalışmada da bizim sonuçlarla benzer olarak MR görüntülemenin hassasiyetinin düşük olduğu görülmüştür. Sonuç olarak SHPT nedeniyle yapılan incelemelerde, MR görüntülemenin öncelikli yeri yoktur.

Hastanemizde, nükleer tıp bölümünce yapılan paratiroid sintigrafisi çift fazlı (dual faz) yöntem kullanılarak, $^{99}\text{Tc-MIBI}$ verilmesiyle gerçekleştirilmiş, hem planar görüntüler hem de SPECT yöntemi kullanılmıştır. Çeşitli yayınlarda paratiroid sintigrafisinin paratiroid

patolojiyi belirlemede hassasiyeti değişik oranlarda bildirilmiştir, SPECT yöntemi kullanılması hassasiyeti artırsa da bu beklenen oranlarda değildir.

Toplam 65 vakada paratiroid sintigrafisi yapılmış olup işlemin hassasiyeti %63.4 olarak bulunmuştur. Pozitif belirleyici değer ise %95.2 olarak hesaplanmıştır. Gerçek negatif sonuç olmaması nedeniyle özgüllük hesaplanamamıştır.

Wakamatsu ve arkadaşlarının 35 PHPT, 4 SHPT hastasında ⁹⁹Tc-MIBI ve ¹²³I subtraksiyon sintigrafileri ile boyun MR görüntüleme ve ultrasonu karşılaştırdıkları çalışmalarında, dual faz Tc-MIBI sintigrafisinin patolojik paratiroid bezini belirlemedeki ortalama hassasiyeti %39.0, tek glandda patoloji olanlarda %44.8, çoklu gland patolojisinde %36.7, adenomu olanlarda %50.0 ve hiperplazisi olanlarda %39.7 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ¹²³I subtraksiyon sintigrafisinin hassasiyeti daha iyi bulunmakla beraber tüm patolojilerde %55.9, tek paratiroid adenomu olanlarda %71.4 olduğu görülmüştür. Sonuç olarak paratiroid sintigrafisi en iyi ihtimalle %70 civarında hassasiyete sahiptir. Bu oran da bizim çalışmamızla uyumludur. Ayrıca bu çalışmada paratiroid sintigrafisi ultrason ve MR gibi radyolojik görüntüleme yöntemlerine göre daha üstün bulunmamıştır (19).

PHPT hastalarında yapılan bir çalışmada planar ⁹⁹Tc-MIBI sintigrafisinin toplam 84 hastada paratiroid patolojisi belirlemede hassasiyeti %76.3, planar sintigrafisi+ SPECT yönteminin hassasiyeti %80.0 olarak bulunmuştur. Bu işlemlerin hassasiyeti adenomu olan hastalarda sırasıyla %84.4 ve %85.9 olmakta, hiperplazisi olan hastalarda %50.0 ve %64.3'e düşmektedir. Buna göre paratiroid sintigrafisi çekilirken planar görüntülerle beraber SPECT uygulanması tanı değerini artıracaktır (16). SPECT uygulaması ile alınan 3 boyutlu görüntüler patolojik glandın lokalizasyonu hakkında daha kesin bir bilgi verebilecektir. Daha önce ameliyat olmamış 287, ameliyat olmuş 51 PHPT hastasında ⁹⁹Tc-MIBI SPECT sintigrafisi %87 hassasiyet, %94 özgüllük ve %86 pozitif belirleyici değer ile yüksek oranda başarılı bulunmuştur. Bu çalışmada daha önce ameliyat olan hastalarla olmayanlarda sintigrafinin faydası benzerdi, hiperplazisi olanlarda hassasiyet daha düşük bulunmuştur (20).

Sintigrafik çalışmaların çoğunluğu PHPT hastalarında yapılmıştır. İtalya'da yapılmış, 2010'da yayınlanmış bir çalışmada hemodiyalize giren 21 SHPT hastasında sestamibi paratiroid sintigrafisinin hassasiyeti %62 ve %95 olarak bulunmuştur (17). Difüz hiperplazide hassasiyet %25 kadar düşük olurken, mikronodüler hiperplazide %67, makronodüler hiperplazide %100'e kadar çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda adenom ya da hiperplazinin ultrason veya sintigrafisi için yöntemin hassasiyetinde farklılığa neden olmadığı görülmüştür. MR görüntüleme yönteminde ise hiperplazisi olan hastalarda daha fazla yalancı negatiflik

görülmüş (istatistiksel anlamı yok), hassasiyet daha düşük bulunmuştur, bu durum da göreceli olarak adenomda daha yüksek, hiperplazide daha düşük hassasiyet görüldüğü bildirilen yayınlarla uyumludur (16).

Görüntüleme yöntemlerinin paratiroid patolojilerini belirlemedeki yetersizlikleri iki veya üç yöntemin beraber kullanılması düşüncesini doğurmuştur. Vulpio ve arkadaşları, SHPT hastalarında paratiroid sintigrafisi ile ultrason beraber kullanıldığında paratiroid lezyonu belirlemede hassasiyetin sintigrafi için %62'den, ultrason için %55'den %73'e çıktığını bulmuşlardır. Bu çalışmada sintigrafinin ultrasondan önce yapılması, şüpheli görülen lezyonların olduğu bölgelerin ultrasonla daha dikkatli incelenmesini sağlayacağı öne sürülmüştür (17). PHPT hastalarında yapılan bir çalışmada planar sintigrafi ve ultrasonun beraber kullanılması tek başına planar sintigrafi, SPECT veya ultrasondan daha iyi hassasiyete ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir. Planar sintigrafi+ ultrasona SPECT eklenmesi bu çalışmada ilave bir avantaj sağlamamıştır (16). Bu çalışmaların daha önce paratiroid cerrahisi, boyun cerrahisi geçirmemiş hastalarda yapıldığı hatırdan çıkarılmamalıdır.

Bizim çalışmamızda hassasiyeti en başarılı görüntüleme yöntemi olarak %85.5 oranıyla ultrason bulunmuştur. Paratiroid sintigrafisi ve boyun MR daha da düşük hassasiyettedir (sırasıyla %63.4 ve %59.2). Çalışmamızda gerçek negatif sonuç olmadığından özgüllük hesaplanamamıştır. Boyun ultrasonu ile sintigrafi beraber uygulandığında hassasiyet %89.8'e çıkmıştır, bu iki yöntem beraber değerlendirildiğinde daha başarılı sonuç vermiştir. Bu çalışma sonucuna göre SHPT nedeniyle değerlendirilen KBH olan hastalarda öncelikle boyun ultrasonu ve SPECT ile beraber ⁹⁹Tc-MIBI yapılmasının doğru olacağı kanaatine varılmıştır.

Paratiroidektomi olan hastalardan dördü renal transplant hastasıydı. Bu dört hasta da nakilden sonraki ilk 1 yıl içerisinde paratiroidektomi oldular. Sayıları az olduğu için ve postoperatif ilk yılda opere oldukları için bu hastalar SHPT olarak kabul edildiler. Literatürde renal transplant sonrası daha çok difüz paratiroid hiperplazi görüldüğü bildirilmiştir (47). Bizim çalışmamızda 4 hastanın ikisinde paratiroid adenomu görülmüştür. Açıktır ki hasta sayısının az olması bu konuda daha fazla bir yorum yapılmasını engellemektedir.

Renal transplant hastalarının dördünde de hiperkalsemi mevcuttu. İki hastada PTH değeri 168 pg/ml ve 302 pg/ml olarak bulunmuş, diğerlerinde ise 3456 pg/ml ve 2213 pg/ml olduğu görülmüştü. PTH değeri 168 pg/ml, 302 pg/ml ve 3456 pg/ml olan hastalarda preoperatif ve postoperatif kreatinin düzeyleri değişmemiş, renal graft disfonksiyonu görülmemişti. PTH düzeyi 2213 pg/ml olan hastada ise preoperatif 1.4 mg/ml olan kreatinin

düzeıı, operasyondan 1 gün sonra 1.8 mg/dl olarak bulundu. MDRD ile hesaplanan eGFR değeri 61ml/dk'dan 45 ml/dk'ya düştü. Hastanın postoperatif 1. gününde renal graft fonksiyonu %26 azaldı. Bu hasta daha sonra hastanemize takibe gelmediği için uzun süreli takipte renal graft fonksiyonu ile ilgili bilgiler mevcut değildir.

Renal transplant hastalarında paratiroidektomi sonrası renal fonksiyon kaybı olduğu bildirilmiştir (64, 65). Bu renal fonksiyonda bozulma uzun dönemde, 10 yıllık takipte, graft prognozunda bir farklılığa yol açmamıştır. Ameliyat öncesi kreatinini (>2.0 mg/dl) ve PTH düzeyleri yüksek olanlarda renal fonksiyon kaybı daha belirgindir. Schlosser ve ark. paratiroidektomi öncesi renal graft disfonksiyonu olan (serum kreatinini >2.0 mg/dl) 18 hastada, operasyon sonrası anlamlı renal fonksiyon kaybı olduğunu bulmuşlardır. Preoperatif serum kreatinini 2.0 mg/dl altında olan 17 hastada ise daha hafif düzeyde (yine de istatistiksel olarak anlamlı) renal fonksiyon kaybı görülmüştür. Total paratiroidektomi yapılanlarda, subtotal paratiroidektomi veya dörtten az paratiroid bezinin çıkarıldığı vakalara göre renal fonksiyon kaybı daha fazla idi (71). Bizim bir hastamızda renal fonksiyon kaybı görüldü. Sayı az olduğu için bir çıkarımda bulunmak güçtür, fakat bir hastamızda da görüldüğü üzere paratiroidektomi sonrası renal graft fonksiyonu kaybı konusunda dikkatli olmalıyız. Paratiroidektomi sonrası kreatinini yükselen renal transplant hastalarını, diğer renal fonksiyon kaybı nedenleri açısından değerlendirmeden önce bu durumu aklımızdan çıkarmamalıyız.

Çalışmamızda değerlendirilen 76 hasta diyabet açısından değerlendirildiğinde sadece 4 kişinin (hastaların %5'i) diyabetes mellitus olduğu görülmüştür. Paratiroidektomi olan hastalar Konya'nın farklı bölgelerinden olup, karşılaştırmak amacıyla bu bölgelerdeki diyabet oranlarını belirlemek güçtür. Türk Nefroloji Derneği Ulusal Kayıt Sistemine (Registry) göre, 2006'da hemodiyaliz hastalarının toplam %23.7'sinde (%19.7 tip 2 DM) DM mevcuttur. Periton diyalizi hastalarının %21.1'inde (%18.2 tip 2 DM) DM görülmekteydi (43). Türk Nefroloji Derneği 2011 Ulusal Kayıt Sistemi raporuna göre tüm hemodiyaliz hastalarında %32.4 (%26.8 tip 2 DM), periton diyalizi hastalarında %23.9 (%19.2'si tip 2 DM) oranlarında DM görülmektedir (3). Türkiye'de hem hemodiyaliz hem de periton diyalizi hastalarında %20'den fazla DM görüldürken, paratiroidektomi olan 76 hastamızda %5 oranında DM görülmesi, diyabetin hiperparatiroidiyle negatif bir ilişkisi olduğunu göstermektedir. Yüksek glukoz konsantrasyonlarının PTH sekresyonunu baskılaması (68) ve gözlemsel bir çalışmada, diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre, kötü glisemik kontrolü olanlarda, olmayanlara göre daha düşük PTH düzeyleri olduğunun görülmesi elde ettiğimiz bulguları desteklemektedir (69). Kant ve arkadaşları da 155 hemodiyaliz hastasında siyah ırkta

olanlarda daha yüksek, diyabeti olanlarda ise daha düşük PTH düzeyleri belirlemişlerdir (72). Bu konu ilgi çekici olup renal replasman tedavisi alan hastalarda diyabet varlığı, obezite, HbA1C düzeyleri, PTH düzeyleri, aktif vitamin D kullanım oranları ve dozları, kullanılan antidiyabetiklerle hiperparatiroidizm ilişkisi ve bunun hastalara semptomlar, kemik patolojisi, kardiyovasküler kalsifikasyonlar gibi sonlanım noktalarına etkilerini araştırmak faydalı olacaktır.

Paratiroidektomi olan 79 vakanın 53'ünde (%67.1) operasyon sonrası hipokalsemi (düzeltilmiş $Ca < 8.0$ mg/dl) görülmüştür. Epikrizlerden görüldüğü kadarı ile iki hasta ağır tetani nedeni ile yoğun bakıma devredilmiştir. Hastalara değişen dozlarda kalsiyum ampul iv infüzyonla verilmiştir. Hastaların preoperatif düzeltilmiş Ca düzeyleri 9.8 ± 0.7 mg/dl iken, ameliyat sonrası 7.2 ± 1.4 mg/dl olarak bulunmuştur ($p < 0.01$). Hastaların hipokalsemiye bağlı semptomları yeterli kayıt altına alınmadığı için değerlendirilememiştir.

Goldfarb ve arkadaşları çalışmalarında, renal nedenlere bağlı 79 SHPT hastasında, paratiroidektomi sonrası %27.8 oranında aç kemik sendromu geliştiğini bulmuşlardır (61). Bu çalışmada, aç kemik sendromu kriterleri olarak, hipokalsemiye bağlı semptomlar, intravenöz kalsiyum gereksinimi veya serum kalsiyumunun 7.5 mg/dl ve altında olması kabul edilmiştir. Aç kemik sendromu olan hastalarda düşük yaş dışında ilişkili bir faktör bulunamamış, hastaların çoğunda paratiroidektomiden sonraki ilk 18 saatte sendrom gelişmiş, hastalar daha uzun süre hastanede yatmıştır. Bu çalışmada, bizim sonuçlara göre daha az oranda hipokalsemi bildirilmesi tanı kriterlerindeki farklılığa bağlı düşünüldü.

Latus ve arkadaşları, 84 son dönem böbrek yetmezliği hastasında paratiroidektomi sonrasında %51.2 oranında aç kemik sendromu bildirmişlerdir (59). Bu çalışmada da düşük yaş ve düşük preoperatif kalsiyum değerleri dışında ilişkili bir faktör bulunamamıştır. Bazı hastalarda en düşük kalsiyum değerlerinin cerrahiden 3 hafta sonra görüldüğü belirlenmiştir, buna göre hastaların en az 3 hafta yakından kalsiyum takibi yapılması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Ameliyat öncesi D vitamini kullanımı hipokalsemiyi engelleyememiştir.

Bizim çalışmamızda da yüksek oranda hipokalsemi gelişimi görülmüştür. Postoperatif hipokalsemi gelişimi ile preoperatif PTH değerleri negatif bir korelasyon göstermiş, postoperatif PTH düzeyleri ile hipokalsemi sıklığı ve postoperatif kalsiyum düzeyleri pozitif korelasyon göstermiştir. Çalışmamızda diğer yayınlarda da belirtildiği üzere düşük yaş ile hipokalsemi arasında bir korelasyon bulunmuştur ($r = -0.266$, $p = 0.018$). Düşük yaşta ameliyat olanlarda neden hipokalseminin daha çok geliştiği açık değildir, ameliyat yaşı düşük olanlarda

paratiroidektomi sonrası daha da yakından kalsiyum takibi yapılmalıdır. Ayrıca postoperatif PTH düzeyleri düştükçe hipokalsemi ihtimali artmaktaydı ($r=-0.412$, $p<0.001$).

Primer hiperparatiroidizm hastalarında aç kemik sendromu ile ilgili yapılmış çalışmaların incelendiği bir derlemede, paratiroidektomi sonrası bu komplikasyonun gelişme oranı %25 ile %90 arasında çok farklı oranlarda bildirilmiştir (60). Tedavi uygulamaları olarak kalsiyum replasmanı, yüksek doz D vitamini kullanımı, hipomagnezeminin düzeltilmesi önerilmiş, bifosfanatlar ile ilgili yeterli kanıt olmaması nedeniyle bir öneride bulunulmamıştır.

Bizim çalışmamızda hipokalsemi dışında sadece iki hastada hematoma gelişmiştir, ses kısıklığı görülmemiştir.

SB İstanbul Eğitim Hastanesi, genel cerrahi kliniğinde, Ocak 2000 ve Ocak 2006 tarihleri arasında, hemodiyaliz hastası olup SHPT gelişmiş 17 hastaya paratiroidektomi ameliyatı yapılmıştır. Hastaların hepsinde boyun ultrasonu ve MR görüntülemesinde ve paratiroid sintigrafide patolojik bulgular görülmüştür. Bu çalışmada, patolojik görüntüleme sonucu olmayanları opere edip etmedikleri açık değildir, bu nedenle hassasiyet hesaplanmamıştır. Patolojik inceleme sonucu 15 hastada (%88.2) hiperplazi, iki hastada (%11.8) adenom bulunmuştur. Hastaların operasyon öncesi kalsiyum değerleri ortalama 10.49 ± 1.12 mg/dl iken, ameliyat sonrası 24. saatte 6.99 ± 1.09 mg/dl olmuştur ($p<0.001$). Toplam 12 (%70.6) hastada hipokalsemi gelişmiştir. bu 17 hastanın birinde hemoraji gelişmiş, yeniden opere edilmiş olup ilave bir komplikasyon görülmemiştir (55).

Meram Tıp Fakültesi genel cerrahi bölümünde Ocak 2001 ile Mart 2005 tarihleri arasında KBY nedeniyle SHPT gelişmiş 14 hastaya paratiroidektomi uygulanmıştır (73). Bu hastaların 12'si kadın, 2'si erkekti. Üç hasta devamlı periton diyalizi programında iken 11 hasta hemodiyaliz takibindeydi. Bütün hastalara subtotal paratiroidektomi yapılmış, 5 hastada adenom, diğer hastalarda hiperplazi saptanmıştır. Hipokalsemi dışında hiçbir komplikasyon görülmemiştir.

Hastanemiz genel cerrahi kliniğinde paratiroidektomi olan tüm SHPT hastalarına geniş eksplorasyon ve subtotal paratiroidektomi yapılmıştır. Bu çalışmada diğer yöntemlerle, total paratiroidektomi ve total paratiroidektomi+ otoplastasyon yöntemleri ile karşılaştırma yapmak mümkün değildir. Literatürde ve bizim çalışmada da görüldüğü üzere radyolojik ve sintigrafik görüntüleme yöntemlerinin düşük hassasiyeti, yalancı negatifliklerin çokluğu geniş eksplorasyonu haklı kılmaktadır. İmkani olan merkezlerde uygulanan, görüntüleme

yöntemlerine ilave olarak ameliyat sırasında patolojik paratiroid bezinin çıkarılmasının başarısını artırdığı gösterilen introperatif PTH ölçümünde bile en az %15 yalancı negatif sonuç verdiği gösterilmiştir (56). SHPT ve THPT hastalarında subtotal veya total (ototransplantasyon ile beraber veya değil) paratiroidektominin hangisinin daha faydalı olduğu çok kesin olmamakla beraber, subtotal paratiroidektomiye destekleyen yayınlar mevcuttur (74). Total paratiroidektomi operasyonu sonrasında bile %26 hastada rekürens veya persistan hiperparatiroidi bildirilmiştir (4'den fazla gland, ektopik gland gibi nedenlerle) (53).

Hastanemizde Ocak 2006 ile Haziran 2013 tarihleri arasında son dönem böbrek yetmezliğine bağlı SHPT nedeniyle 76 hastada 79 adet paratiroidektomi ameliyatı yapılmıştır. Yıllara göre dağılıma bakıldığında 2006'da 13, 2007'de 20, 2008'de 8, 2009'da 12, 2010'da 9, 2011'de 6, 2012'de 9, 2013 ilk 6 ayında 2 paratiroid cerrahisi yapılmıştır. En çok ameliyat 2007 yılında olmuş, 20 operasyon yapılmıştır. 2008 ve takip eden yıllarda 2006 ve 2007'ye göre daha az ameliyat yapılmış, ama sayılarda aşırı bir düşme olmamış, kısmen yatay bir seyir izlemiştir denilebilir. Yalnız 2013 ilk 6 ayda sadece 2 ameliyat olması dikkat çekicidir, ama 2013 yılını diğer yıllarla karşılaştırmak doğru değildir.

Hastanemizde Ocak 2001 ve Mart 2005 arasındaki 4 yıl 3 aylık dönemde SHPT'ye bağlı toplam 14 paratiroidektomi ameliyatı gerçekleştirilmiştir. Sadece 2006 yılında nerdeyse daha önce 4 yılda yapılan ameliyat kadar bir paratiroidektomi gerçekleştirilmiştir. İstanbul'da yoğun bir hastane olan SB İstanbul Eğitim Hastanesinde Ocak 2000-Ocak 2006 arasındaki 6 yıllık dönemde SHPT nedeniyle 17 hastaya paratiroidektomi yapılması dikkat çekicidir (55). Rakamları tam karşılaştırmak doğru olmasa da 2000'li yılların başında daha az paratiroidektomi yapılması, 2006'dan sonra hastanemizde paratiroidektomi sayısının artması, hastaların ortalama diyaliz yaşının artması, buna bağlı ağır hiperparatiroidi oranlarının artması, bu dönemde diyaliz hastalarının sayısında aşırı artma, diyaliz hekimlerinin SHPT tedavisi konusunda bilgi ve dikkat seviyelerinin artması gibi nedenler öne sürülebilir. Bunu doğrulamak için başka hastanelerde yapılan SHPT'ye paratiroidektomi sıklığı, perkütan girişimlerin oranı da araştırılmalıdır. Türk Nefroloji Derneği, "registry" raporlarında diyaliz hastalarında hiperparatiroidi tedavisi için kullanılan ilaçlar dışında, tedavi seçenekleri arasında yer alan paratiroidektomi ve perkütan girişimleri de sorgulanmalıdır.

ABD'nde 1992-2007 yılları arasında Medicare verilerine dayanılarak yıllık paratiroidektomi oranlarına bakılmıştır (34). Buna göre kalsitriolün kullanılmaya başladığı 1992 yılında paratiroidektomi oranlar yaklaşık 10/1000 hasta yılı iken, 1994'de 12/1000 hasta yılına yükselmiş, daha sonra 1998'e kadar düzenli olarak düşmüştür. 1998'de

paratiroidektomi oranları 7.0/1000 hasta yılı, 1045 ameliyat olmuş, tekrar oranlar yükselmeye başlamış, 2002'de 12.8/1000 hasta yılı, 2229 ameliyat gerçekleşmiştir. ABD'nde 1998 yılında parikalsitol kullanılmaya başlanmış, parikalsitolün yaygınlaşmaya başladığı 2002'den sonra paratiroidektomi oranları tekrar düşmeye başlamıştır. En düşük seviye 2005'de gerçekleşmiş, 1078 ameliyat ve 5.4/1000 hasta yılı olarak gerçekleşmiştir. Bu seviyeden sonra tekrar oranlar yükselmeye başlamış, 2007'de 1832 ameliyat, 8.8/1000 hasta yılı oranında gözlenmiştir. Bu arada 2004 yılında sinakalset kullanılmaya başlanmıştır. Buna göre her yeni tedavi seçeneği ortaya çıktıktan 1-2 yıl sonra paratiroidektomi oranları düşmekte, fakat uzun dönem tedavide hiperparatiroidi tekrar artmakta, başarı oranları düşmekte, paratiroidektomi ihtiyacı artmaktadır. Sinakalset kullanımı yeni olduğu için paratiroidektomi oranları üzerinde kısa ve uzun dönemdeki etkileri henüz açık değildir (34).

Ülkemizde sinakalset 2007 yılında kullanılmaya başlanmış, 2007-2009 yıllarında hem HD, hem de PD hastalarında sinakalset kullanımı %1 civarında olmuştur. Sinakalset kullanımında 2010 yılında büyük bir artış olmuş, tüm HD hastalarının %2.1'i, aktif vitamin D/kalsimimetik tedavisi alan HD hastalarının %4.5'i sinakalset kullanmıştır. Bu oran 2011'de sırasıyla %5.5 ve %10.8 olmuş, sinakalset kullanımı 2 kattan fazla artmıştır. Aynı oranlar PD hastaları için 2010'da sırasıyla %1.9 ve %3.6, 2011 yılında %4.9 ve %8.6 olarak bildirilmiştir (3, 42-46). Sinakalset ülkemizde Eylül 2010 tarihinde ruhsat almış ve geri ödeme kapsamına alınmıştır (üretici firma satış temsilcisinden sözel olarak öğrenilmiştir). Hastanemizde 2013 yılı ilk 6 ayında SHPT'ye bağlı sadece iki paratiroidektomi olması sinakalsetin yaygın kullanılmaya başlamasına bağlı olabilir. Sinakalsetin paratiroidektomi oranlarına muhtemel etkisi için yorumda bulunmak erken olacaktır, birkaç yıllık takiple ortaya çıkan rakamların geçmiş oranlarla karşılaştırılması uygun olacaktır. Sinakalset kullanımı ile ilgili dikkat çekici bir nokta da PD hastalarında, HD hastalarına göre daha az oranda sinakalset kullanılmasıdır. Bu konunun araştırılması faydalı olacaktır.

Japonya'da paratiroidektomi yaygın olarak uygulanmaktadır; 2004 yılı sonunda toplam 10216 hasta paratiroidektomi ameliyatı olmuştur (hemodiyaliz hastalarının %5.9'u) (75). On yıldan fazla hemodiyalize girenlerin yaklaşık %10'u, 20 yıldan fazla hemodiyalize girenlerin yaklaşık %30'u paratiroidektomi ameliyatı olmaktadır. Japonya'da yeni medikal tedavi olanaklarına rağmen paratiroidektomi oranları artmaktadır.

Paratiroidektominin başarılı kabul edilmesi için patolojik tüm glandların ameliyatla alınması gerekmektedir. Patolojik glandlar çıkarıldığında, PTH'nin birkaç dakikalık yarılanma ömrü de göz önüne alındığında, PTH düzeylerinin postoperatif ilk günde düşmüş

olması gerekir. PTH düzeylerinin %50'den fazla düşmesi ya da PTH'nin ameliyat sonrası <150 pg/ml olması bir kriter olarak alındığında, vakalarımızın %71.2'sinde operasyon istenen amaca ulaşmıştır. Vakaların %28.8'inde PTH düzeyleri yüksek kalmış ya da arzu edilen oranda düşmemiştir. Operasyon sonrası PTH düzeyi düşmeyen hastalarda ektopik paratiroid patolojisinin araştırılması gerekmektedir.

1. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın çeşitli kısıtlayıcı yönleri vardır. Öncelikle bu bir retrospektif çalışmadır. Hasta dosyalarında eksiklikler mevcuttu. İlaç kullanım öyküleri, daha önce paratiroidde yönelik bir girişimsel işlem ya da paratiroidektomi olup olmadığı, anamnezleri yeterli kayıt altına alınmamıştı. Hastaların laboratuvar tetkikleri çoğunlukla hastanemizde yapılmakla beraber, bazı hastaların kan biyokimyası, PTH tetkikleri, radyolojik incelemeleri, sintigrafik incelemeleri hastanemiz dışında yapılmıştı. Tetkikler rutin yöntemlerle yapılmıştır. Retrospektif tarama 7 yıllık süreye yayılması nedeni ile radyolojik ve sintigrafik incelemeler farklı kişilerce ve farklı cihazlarla gerçekleştirilmiştir. Cerrahi materyaller patoloji bölümünde değerlendirilirken hangi bölgeden çıkarıldıkları, paratiroid bezinin net boyutları, ağırlığı ölçülmemiştir, bu nedenle çıkarılan materyallerin radyolojik ve sintigrafik yöntemlerle karşılaştırılması olanağı kalmamıştır. Cerrahi sonrası bazı hastalar kontrole gelmemiş, bu nedenle özellikle postoperatif erken dönemde hipokalsem açısından takipleri yapılamamıştır, hastaların hipokalsemi ile ilgili semptomları yeterli kayıt altına alınamamıştır. Postoperatif dönemde PTH tetkikleri belli bir standartta bakılmamıştır. Postoperatif ilk birkaç günde, genel cerrahiden taburcu olmadan önce, hastaların sadece bir kısmında PTH bakılmıştır, bazı hastaların daha ileri tarihteki çalışılmış olan PTH sonuçları ile değerlendirme yapılmıştır.

Sonuç ve yorumlar aşağıda özetlenmiştir:

1. SHPT hastalarında paratiroid adenomu sık görülmektedir (%44). Adenomlar medikal tedaviye dirençli kabul edilmektedir. Bu yüksek oran medikal tedaviye yanıt vermeyen hastaların paratiroidektomi açısından değerlendirilmelerinin uygun olacağını düşündürmektedir.
2. Adenom ve hiperplazi ayırımını belirlememize yardımcı olacak bir klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemi yoktur.
3. SHPT hastalarının preoperatif değerlendirilmesinde US kabul edilebilir bir hassasiyete sahiptir, tüm hastalara boyun US yapılmalıdır.
4. MR görüntülemenin hassasiyeti düşüktür, preoperatif rutin değerlendirmede yeri yoktur. Paratiroidektomi olup PTH düşmeyen hastalarda ektopik paratiroid patolojisini değerlendirmede faydalı olabilir.
5. US ile beraber sintigrafî uygulandığında hassasiyet biraz da olsa artmaktadır, ancak bu preoperatif sintigrafinin rutin olarak önerilmesi için yeterli bir oran değildir. Preoperatif sintigrafî kontrolü yapılabilir, ama hassasiyeti iyi değildir.

6. Renal transplant sonrası paratiroidektomi olan hastalarda renal fonksiyonda geçici bir bozulma olabileceği unutulmamalıdır.
7. Diyabetik SDBY hastaları daha az oranda paratiroidektomiye ihtiyaç duymuşlardır. Diyabetik SDBY hastalarının hiperparatiroidi açısından takip ve tedavilerinin diyabetik olmayanlara göre farklılık göstermesi gerekebileceği, bunun klinik anlamının açık olmadığı, bu konuda ayrıntılı araştırmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmektedir.
8. Preoperatif PTH düzeyi yüksek olanlar, daha genç yaşta paratiroidektomi olanlar, postoperatif hipokalsemi açısından daha da dikkatli takip edilmelidirler.
9. Paratiroidektomi sonrası gönderilen numunelerin anatomik lokalizasyonuna göre patolojik raporların yazılması ilerideki çalışmalarda önemli faydalar sağlayacaktır.
10. Çıkarılan paratiroid dokuların boyutları ve ağırlıkları hassas bir şekilde ölçülmelidir.
11. Biyopsi materyalleri adenom ve nodüler hiperplazi ayırımı açısından dikkatli değerlendirilmelidir.
12. Postoperatif dönemde, hasta taburcu olmadan önce PTH kontrolü yapılmalı, PTH yeterli düşmeyenlerin ektopik patoloji araştırılması başta olmak üzere yeniden ayrıntılı incelenmeleri sağlanmalıdır.
13. Postoperatif dönemde hastalar sadece serum kalsiyum takibi değil, klinik semptomlar açısından da takip edilmeli, sorgulanmalı ve kayıt altına alınmalıdır.
14. Ulusal registry kayıtlarında sekonder hiperparatiroidi tedavisi sorgulanırken cerrahi veya perkütan girişimler de sorgulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group, Levin A, Stevens PE, co-chairs. KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.
2. Hsu C. Epidemiology of Kidney Disease, Chapter 19. In: Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu ASL, Brenner BM, editors. *Brenner and Rector's the kidney.* Saunders; 2012.p. 728-739.
3. Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N, Trabulus S. Türkiye'de nefroloji- diyaliz ve transplantasyon, Registry 2011. İstanbul: Türk nefroloji derneği yayınları; 2012.
4. Komaba H, Kakuta T, Fukagawa M. Diseases of the parathyroid gland in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2011; 15:797-809.
5. Roth SI, Abu-Jawdeh GM. Parathyroid glands. In: Sternberg SS, editor. *Histology for pathologists.* Philadelphia: Lippincott- Raven; 1997. p. 1093-1105.
6. Baloch ZW, LiVolsi VA. Pathology of thyroid and parathyroid disease. In: Mills SE, Carter D, editors. *Sternberg's diagnostic surgical pathology,* 4th ed. Philadelphia: Lippincott- Raven; 2004. p. 595-619.
7. Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, Nagasaka T, Takagi H. Histopathology, pathophysiology, and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol.* 1997;13:78-86.
8. Cheung CC, Rotstein L, Asa SL. Parathyroid Pathology: A Practical Approach. *Pathology Case Reviews.* 2003; 8:34-41.
9. Moe SM, Sprague SM. Chronic Kidney Disease- Mineral Bone Disorder, Chapter 54. In: Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu ASL, Brenner BM, editors. *Brenner and Rector's the kidney.* Saunders; 2012.p. 2021-2058.
10. Grimelius L, DeLellis RA, Bondeson L, Akerstrom G, Arnold A, Franssila KO, et al. Parathyroid adenoma. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, editors. *Pathology and genetics of tumours of endocrine organs.* Lyon: IARC Press; 2004. p.128-132.
11. Zerizer I, Parsai A, Win Z, Al-Nahhas A. Anatomical and functional localization of ectopic parathyroid adenomas: 6-year institutional experience. *Nuclear Medicine Communications.* 2011; 32:496-502.
12. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest.* 1993; 92:1436-1443.
13. Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T, Chihara K, Kobayashi A, Kitazawa S, et al. Association of decreased calcium-sensing receptor expression with proliferation of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2000; 58:1980-1986.
14. Goto S, Komaba H, Fukagawa M. Pathophysiology of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease: preclinical and clinical basis for parathyroid intervention. *NDT Plus.* 2008;1(suppl3):iii2-iii8.
15. Taieb D, Hindie E, Grassetto G, Colletti PM, Rubello D. Parathyroid scintigraphy: when, how, and why? A concise systematic review. *Clin Nucl Med.* 2012; 37:568-574.

16. Weiss M, Schmid R, Hacker M, Pfluger T. Hyperparathyroidism, how to optimize parathyroid imaging by means of Tc-99m sesta-MIBI scintigraphy and ultrasound? *The Endocrinologist*. 2007; 17:50-56.
17. Vulpio C, Bossola M, Gaetano AD, Maresca G, Bruno I, Fadda G, et al. Usefulness of the combination of ultrasonography and 99mTc-sestamibi scintigraphy in the preoperative evaluation of uremic secondary hyperparathyroidism. *Head Neck*. 2010; 32:1226-1235.
18. Hung G, Wang S, Lin W. Tc-99m MIBI parathyroid scintigraphy and intact parathyroid hormone levels in hyperparathyroidism. *Clinical Nuclear Medicine*. 2003; 28(3):180-185.
19. Wakamatsu H, Noguchi S, Yamashita H, Tamura S, Jinnouchi S, Nagamachi S, et al. Parathyroid scintigraphy with ⁹⁹Tc-MIBI and ¹²³I subtraction: a comparison with magnetic resonance imaging and ultrasonography. *Nuclear Medicine Communications*. 2003; 24:755-762.
20. 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; 131:149-157.
21. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC. A systematic review of the diagnoses and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 132(3):359-372.
22. Friedman K, Somervell H, Patel P, Melton GB, Mayer EG, Dackiw AP, et al. Effect of calcium channel blockers on the sensitivity of preoperative ^{99m}Tc-MIBI SPECT for hyperparathyroidism. *Surgery*. 2004; 136:1199-1204.
23. Udelsman R, Pasiaka JL, Sturgeon C, Young JEM, Clark OH. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:366-372.
24. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:335-339.
25. Khan A, Grey A, Shoback D. Medical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:373-381.
26. Tokumoto M, Tsuruya K, Fukuda K, Kanai H, Kuroki S, Hirakata H. Reduced p21, p27 and vitamin D receptor in the nodular hyperplasia in patients with advanced secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2002;62:1196-1207.
27. Fukagawa M, Kitaoka M, Yi H, Fukuda N, Matsumoto T, Ogata E, et al. Serial evaluation of parathyroid size by ultrasonography is another useful marker for the long-term prognosis of calcitriol pulse therapy in chronic dialysis patient. *Nephron*. 1994; 68:221-228.
28. Fukagawa M, Kazama JJ, Shigematsu T. Management of the patients with advanced secondary hyperparathyroidism: the Japanese approach. *NDT*. 2002;17:1553-1557.
29. Fukagawa M, Nakanishi S, Kazama JJ. Basic and clinical aspects of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2006;70:S3-S7.

30. Chertow G, Block GA, Rotter RC, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG, et al (Evolve trial investigators). Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2012;367:2482-2494.
31. Sprague SM, Abboud H, Qiu P, Dauphin M, Zhang P, Finn W. Lanthanum carbonate reduces phosphorus burden in patients with CKD stages 3 and 4: A randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 178-185.
32. Isakowa T, Chung AB, Enfield G, Smith K, Vargas G, Houston J, et al. Effects of dietary phosphate restriction and phosphate binders on FGF23 levels in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8(6): 1009-1018.
33. Okuno S, Ishimura E, Kitatani K, Chou H, Nagasue K, Maekawa K, et al. Relationship between parathyroid gland size and responsiveness to maxacalcitol therapy in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18:2613-2621.
34. Li S, Chen Y, Peng Y, Foley RN, Peter WL. Trends in parathyroidectomy rates in US hemodialysis patients from 1992 to 2007. *AJKD*. 2011;57:602-611.
35. Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A, Tanaka M, Shin J, Shibuya K, et al. Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone secretion and gland volume regardless of pretreatment gland size in patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:2305-2314.
36. Tanaka M, Nakanishi S, Komaba H, Itoh K, Matsushita K, Fukagawa M. Association between long-term efficacy of cinacalcet and parathyroid gland volume in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *NDT Plus*. 2008;1(Suppl 3): iii49–iii53.
37. Ogata H, Mizobuchi M, Koiwa F, Kinugasa E, Akizawa T. Clinical significance of parathyroid intervention on CKD-MBD management. *NDT Plus*. 2008; 1(Suppl 3): iii9–iii13.
38. Block GA, Zaun D, Smits G, Persky M, Brillhart S, Nieman K, et al. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2010; 78:578-589.
39. Kestenbaum B, Andress DL, Schwartz SM, Gillen DL, Seliger SL, Jadav PR, et al. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. *Kidney Int*. 2004; 66:2010-2016.
40. Komaba H, Moriwaki K, Goto S, Yamada S, Taniguchi M, Kakuta T, et al. Cost-effectiveness of cinacalcet hydrochloride for hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism in Japan. *AJKD*. 2012;60:262-271.
41. Schneider R, Kolios G, Koch BM, Fernandez ED, Bartsch DK, Schlosser K. An economic comparison of surgical and medical therapy in patients with secondary hyperparathyroidism- the German perspective. *Surgery*. 2010;148:1091-1099.
42. Ereğ E, Süleymanlar G, Serdengeçti K, Altıparmak MR, Sifil A, Seyahi N. Türkiye’de nefroloji- diyaliz ve transplantasyon, Registry 2007. İstanbul: Türk nefroloji derneği yayınları; 2008
43. Ereğ E, Süleymanlar G, Serdengeçti K, Altıparmak MR, Sifil A, Seyahi N. Türkiye’de nefroloji- diyaliz ve transplantasyon, Registry 2006. İstanbul: Türk nefroloji derneği yayınları; 2007.

44. Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N. Türkiye’de nefroloji-diyaliz ve transplantasyon, Registry 2008. İstanbul: Türk nefroloji derneği yayınları; 2009.
45. Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N. Türkiye’de nefroloji-diyaliz ve transplantasyon, Registry 2009. İstanbul: Türk nefroloji derneği yayınları; 2010.
46. Serdengeçti K, Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N. Türkiye’de nefroloji-diyaliz ve transplantasyon, Registry 2010. İstanbul: Türk nefroloji derneği yayınları; 2011.
47. Madorin C, Owen RP, Fraser WD, Pellitteri PK, Radbill B, Rinaldo A, et al. The surgical management of renal hyperparathyroidism. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269(6):1565-1576.
48. Dusso B, Morand P, Martinat C, Lombard E, Portugal H, Brunet P, et al. Influence of parathyroidectomy on mortality in hemodialysis patients: A prospective observational study.
49. Yuan CM, Nee R, Narayan R, Abbott KC. Treatment of secondary hyperparathyroidism with parathyroidectomy instead of cinacalcet: Time to pick the low-hanging fruit? (Editorial). *AJKD.* 2012;60:179-181.
50. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. Moe SM, Drüeke TB, Block GA, Cannata-Andía JB, Elder GJ, Fukagawa M, et al, collaborators. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009;113:S1-S130.
51. Duffy A, Schurr M, Warner T, Chen H. Long-term outcomes in patients with calciphylaxis from hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:96-102.
52. Giroto JA, Harmon JW, Ratner LE, Nicol TL, Wong L, Chen H. Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2001;130:645-650.
53. Stracke S, Keller F, Steinbach G, Henne-Bruns D, Wuerl P. Long-term outcome after total parathyroidectomy for the management of secondary hyperparathyroidism. *Nephron Clin Pract.* 2009;111:c102-c109.
54. Sato T, Tominaga Y, Ueki T, Goto N, Matsuoka S, Katayama A, et al. Total parathyroidectomy reduces elevated circulating fibroblast growth factor 23 in advanced secondary hyperparathyroidism. *AJKD.* 2004;44:481-487.
55. Altan M. Sekonder hiperparatiroidi ve cerrahi tedavi (genel cerrahi uzmanlık tezi). İstanbul: TC SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. Genel Cerrahi Kliniği; 2007. 65 p.
56. Siperstein A, Berber E, Mackey R, Alghoul M, Wagner K, Milas M. Prospective evaluation of sestamibi scan, ultrasonography, and rapid PTH to predict the success of limited exploration for sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2004;136:872-880.
57. Schneider R, Waldmann J, Ramaswamy A, Fernandez ED, Bartsch DK, Schlosser K. Frequency of ectopic and supernumerary intrathymic parathyroid glands in patients with renal hyperparathyroidism: Analysis of 461 patients undergoing initial

- parathyroidectomy with bilateral cervical thymectomy. *World J Surg.* 2011; 35: 1260-1265.
58. Sebag F, Shen W, Brunaud I, Kebebew E, Duh Y, Clark OH. Intraoperative parathyroid hormone assay and parathyroid reoperations. *Surgery.* 2003;134:1049-1056.
 59. Latus J, Roesel M, Fritz P, Braun N, Ulmer C, Steurer W, et al. Incidence of and risk factors for hungry bone syndrome in 84 patients with secondary hyperparathyroidism. *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease.* 2013;6:131-137.
 60. Witteveen JE, Thiel SV, Romjin JA, Hamdy NAT. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *European Journal of Endocrinology.* 2013;168:R45-R53.
 61. Goldfarb M, Gondek SS, Lim SM, Farra JC, Nose V, Lew JI. Postoperative hungry bone syndrome in patients with secondary hyperparathyroidism of renal origin. *World J Surg.* 2012;36:1314-1319.
 62. Nakamura N, Marui Y, Ubara Y, Nakanishi S, Takemoto F, Takaichi K, et al. Effects of percutaneous ethanol injection therapy on subsequent surgical parathyroidectomy. *NDT Plus.* 2008; 1(Suppl 3): iii39–iii41.
 63. Shiizaki K, Hatamura I, Negi S, Nakazawa E, Tozawa R, Izawa S, et al. Cellular changes following direct vitamin D injection into the uraemia-induced hyperplastic parathyroid gland. *NDT Plus.* 2008;1(Suppl 3): iii42–iii48.
 64. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Debruyne F, Vanrenterghem Y. Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: a single center study. *Nephrol Dial Transplant.* 2007. 22:1730-1737.
 65. Schwarz A, Rustien G, Merkel S, Radermacher J, Haller H. Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant.* 2007. 22:584-591.
 66. Massfelder T, Parekh N, Endlich K, Saussine C, Steinhausen M, Helwig JJ. Effect of intrarenally infused parathyroid hormone-related protein on renal blood flow and glomerular filtration rate in the anaesthetized rat. *Br J Pharmacol.* 1996.118:1995-2000.
 67. Tzanakis I, Alifieris E, Kagia S, Spantidakis V, Girousis N, Galis A, et al. Does parathyroidectomy affect residual diuresis in hemodialysis patients? *Nephron.* 2000;86:402-403.
 68. Sugimoto T, Ritter C, Morrissey J, Hayes C, Slatopolsky. Effects of high concentrations of glucose on PTH secretion in parathyroid cells. *Kidney Int.* 1990;37:1522-1527.
 69. Murakami R, Murakami S, Tsushima R, Ueda C, Mikami K, Ebina T, et al. Glycaemic control and serum intact parathyroid hormone levels in diabetic patients on haemodialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23: 315–320.
 70. Fotheringham J, Balasubramanian SP, Harrison B, Wilkie M. Post-parathyroidectomy parathyroid hormone levels: The impact on patient survival- a single- centre study in a stage 5 chronic kidney disease population. *Nephron Clinical Practice.* 2011; 119:c113-c120.

71. Schlosser K, Veit JA, Witte S, Fernandez ED, Victor N, Kanebel HP, et al. Comparison of total parathyroidectomy without autotransplantation and without thymectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation and with thymectomy for secondary hyperparathyroidism: TOPAR PILOT-Trial. *Trials*. 2007;8:22-33.
72. Kant KS, Cook EF, Duncan H, Freyberg R. Parathyroid hormone suppression by intravenous calcitriol: role of phosphate, calcium, race and diabetes. *Am J Med Sci*. 2002;323:210-215.
73. Erikoğlu M, Tavlı Ő, Türk S, Tekin Ő. Sekonder hiperparatiroidili hastalarda subtotal paratiroidektomi sonularımız. *Genel Tıp Derg*. 2005;15:143-146.
74. Milas M, Weber CJ. Near-total parathyroidectomy is beneficial for patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2004;136:1252-1260.
75. Tominaga Y. Current status of parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism in Japan. *NDT Plus*. 2008;1(Suppl 3): iii35–iii38.