

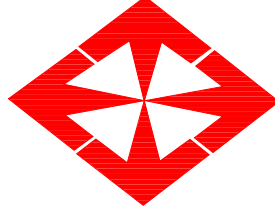
1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA SEKONDER HİPERPARATİROİDİZM
NEDENİYLE PARATİROİDEKTOMİ YAPILAN OLGULARIN TANI
VE TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN İRDELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Özgür ÇAĞLAR**

ANKARA, 2010



1993

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA SEKONDER HİPERPARATİROİDİZM
NEDENİYLE PARATİROİDEKTOMİ YAPILAN OLGULARIN TANI
VE TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN İRDELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgür ÇAĞLAR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Akgün HİÇSÖNMEZ

Yrd. Doç. Dr. İbrahim ÖTGÜN

ANKARA, 2010

TEŞEKKÜR

Çocuk Cerrahisi uzmanlık eğitimimi beklentilerim doğrultusunda en iyi şekilde tamamlamamı sağlamak için tanımış oldukları imkan ve yapmış oldukları değerli katkılarından dolayı başta anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Akgün Hiçsönmez olmak üzere, değerli hocalarım Prof. Dr. Selçuk Yücesan, Doç. Dr. Pelin Oğuzkurt, Yrd. Doç. Dr. İbrahim Ötgün'e teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tezimin oluşmasında emeği olan, sağladığı yardımlardan dolayı Prof. Dr. Esra Baskın'a, Doç. Dr. E. Arzu Gençöglu'na, Doç. Dr. A. Ebru Sakallıoğlu'na, Dr. İshak Akıllıoğlu'na, Dr. Tuğba Acer'e ve çok değerli katkılarından dolayı, istatistik çalışmalarımı yapan Dr. Uğur Topçiçek'e teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, eğitim süresi boyunca bana önemli katkıları olan tüm asistan arkadaşlarıma, desteklerini hep yanımda hissettiğim anneme, babama, kızlarım Defne, Başak ve eşim Ayşın'a teşekkür ederim.

Dr.Özgür Çağlar

ÖZET

Çocukluklarda son dönem böbrek yetmezliğinde sekonder hiperparatiroidizm nedeniyle paratiroidektomi yapılan olgular literatürde az sayıda bildirilmiştir. Başkent Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastaneleri; bir transplantasyon merkezi olması nedeniyle son dönem böbrek yetmezliği olgu sayıları diğer merkezlere oranla daha fazladır. Bu çalışmada, merkezimizde son dönem böbrek yetmezliğine sekonder hiperparatiroidizm tanısı ile paratiroidektomi yapılan olguların tanı ve tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya Başkent Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastaneleri Çocuk Cerrahisi kliniklerinde, 1999-2010 yılları arasında, sekonder hiperparatiroidizm tanısı ile ameliyat edilmiş 16 çocuk hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri, ameliyat öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları, görüntüleme yöntemleri incelendi. Ameliyat sırasında paratiroid bezlerinin bulunması için Tc-99m-MIBI (Teknesyum-99m-Metoksiizobütilizonitril) verilmesi sonrası yapılan gama prob ile dedeksiyon işleminin bütün paratiroid bezlerinin bulunmasına olan katkısı değerlendirildi.

Paratiroid sintigrafisi ve ultrasonografisinin %75 olguda paratiroid patolojisini tanımlarken ayırıcı tanıda yetersiz olduğu görüldü. Ameliyatta olgulardan 9'unda 4 paratiroid bezi de bulunurken, 7'sinde 3 paratiroid bezi bulundu. Ameliyat sırasında gama prob kullanılan 11 olgunun 8'inde (%73) 4 paratiroid bezi, 3'nde de 3 paratiroid bezi bulundu. Dört bezi de bulunan 1 hastaya subtotal paratiroidektomi, geri kalan 8 hastaya ise total paratiroidektomi ve paratiroid ototransplantasyonu yapıldı. Histopatolojik inceleme ile tüm hastalar paratiroid hiperplazisi tanısı aldı. Ameliyat öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında, paratiroid hormon düzeyindeki düşme ile kalsiyum düzeyindeki düşme ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Sekonder hiperparatiroidizmli hastaların en etkili ve güvenli tedavi yöntemi; total paratiroidektomi ve paratiroid ototransplantasyonudur. Ameliyat sırasında cerraha yardımcı olması için gama prob ile dedeksiyon yapılabilir. Bu işlem cerrahın tecrübesinden sonra ameliyat başarısı ve süresinin kısaltılmasında önemli bir etmendir.

Anahtar kelimeler: Sekonder hiperparatiroidizm, gama prob, Tc-99m-MIBI.

ABSTRACT

Analysis of Diagnostic and Therapeutic Modalities in Parathyroidectomy Cases Due to Secondary Hyperparathyroidism in Childhood

There are few reports about parathyroidectomy due to secondary hyperparathyroidism in patients with end stage renal failure in literature. Baskent University Research Center-a transplant center-had more patients with end stage renal failure than the other centers In this report, we aimed to assess the diagnosis and treatment methods of secondary hyperparathyroidism due to the end stage renal failure patients in our center.

16 patients made surgical treatment for secondary hyperparathyroidism between 1999-2010 years in Baskent University Research Center Pediatric Surgery Clinic included into the study. Demographical data, laboratory findings before and after the surgery and imaging methods were all examined. Effect of the Technetium 99m methoxyisobutylisonitrile (Tc-99m-MIBI) probe sensitive to gamma rays detection was also evaluated to locate and identify all of the parathyroid glands during the operation.

In 75% cases, parathyroid scintigraphy and ultrasonography imaging methods determined the parathyroid pathology, however; they were insufficient for differential diagnosis. All of the four parathyroid glands were identified in the four of nine patients, and there were three parathyroid glands were identified in the other patients. During the operation, four parathyroid glands were located eight cases of 11 patients (73%) and three parathyroid glands were located in other three patients using probe sensitive to gamma rays detection. Subtotal thyroidectomy was made to one of four patients who had located four glands and total thyroidectomy and parathyroid autoimplantation was done the other eight patients. All patients had a diagnosis of parathyroid hyperplasia after the histopathological examination. The comparison of laboratory findings before and after the surgery, there was a significant relation between the decrease of serum parathyroid hormone and calcium levels ($p<0,05$).

Total parathyroidectomy and parathyroid autoimplantation is the most efficient and safe management for the secondary parathyroidism patients. During the surgery using probe sensitive to gamma rays detection may also help the surgeon. This procedure have an important role on shortening the time and the success of the surgery apart from the surgeon's experience.

Key words: Secondary parathyroidism, gamma probe, Tc-99m-MIBI.

İÇİNDEKİLER

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR ve SİMGELER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Embriyoloji	3
2.2 Anatomi	4
2.3 Histoloji	8
2.4 Fizyoloji	8
2.4.1 Paratiroid Hormon	8
2.4.2 D Vitamini Kalsiyum ve Fosfat Metabolizması	9
2.4.3 PTH' un Kalsiyum ve Fosfat Metabolizmasına Etkisi	10
2.4.4 Kalsitonin	11
2.5 Paratiroid Bezi Hastalıkları	11
2.5.1 Primer Hiperparatiroidizm	11
2.5.2 Sekonder Hiperparatiroidizm	12
2.5.3 Tersiyer Hiperparatiroidizm	13
2.6 Paratiroid Bezi Hastalıklarında Kullanılan Tanı Yöntemleri	13
2.6.1 Fizik İnceleme	13
2.6.2 Laboratuvar Bulguları	14
2.6.3 Görüntüleme Yöntemleri	14
2.7 Paratiroid Patolojilerinde Cerrahi Tedavi	16
2.7.1 Cerrahi Yöntem	16
2.7.2 Cerrahiye Yardımcı Yöntemler	17
2.7.3 Ameliyat Sonrası Bakım ve Komplikasyonlar	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1 Hastalar	21
3.2 Laboratuvar Bulguları	21
3.3 Lezyonun Görüntülenmesi	22
3.4 Paratiroidektomi	22
3.5 Histopatolojik İnceleme	24
3.6 İstatistiksel Analiz	24
4. BULGULAR	25
4.1 Hastaların Özellikleri	25
4.2 Ameliyat Öncesi Laboratuvar Değerleri	26
4.3 Radyoloji ve Nükleer Tıp Değerlendirme Bulguları	27
4.4 Ameliyat Yöntemi ve Ameliyat Bulguları	29
4.5 Ameliyat Sonrası Bulgular ve İzlem	30
4.6 Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması	32
4.7 Histopatolojik İnceleme	34
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	43
7. KAYNAKÇA	44

KISALTMALAR ve SİMGELER

PTH	Paratiroidhormon
Tc-99m-MIBI	Teknesyum-99m-Metoksiizobütilizonitril
IV	İntravenöz
US	Ultrasonografi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
SPECT	Single Photon Emission Computurized Tomography
FDG	2-18F-floro-2-deoksi-D-glukoz
PET	Pozitron Emission Tomografisi
mCi	Miliküri
Rad	Alınan Radyasyon Dozu (Radiation Absorbed Dose)
MIP	Minimal invazif Paratiroidektomi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1	Faringeal yarık ve ceplerden paratiroid bezlerinin gelişimi.....	3
Şekil 2.2	Paratiroid bezlerinin göçü	4
Şekil 2.3	Paratiroid bezlerinin en sık yerleşim yerlerinin şematik görünümü	5
Şekil 2.4	Ektopik paratiroid bezlerinin lokalizasyonları.....	6
Şekil 2.5	Paratiroid bezlerinin arteriyel kanlanması ve rekürren laringeal sinirin arkadan şematik görünümü	7
Şekil 2.6	Paratiroid bezlerinin venöz drenajının şematik görünümü	7
Şekil 3.1	Ameliyat sırasında kullanılan gama prob	22
Şekil 3.2	Radyoaktif madde sayımında kullanılan dedektörler	22
Şekil 3.3	Ameliyata başlamadan önce gama prob ile yapılan dedeksiyon	23
Şekil 4.1	Hastalardan birine ait paratiroid sintigrafi görüntüsü	28
Şekil 4.2	Serum kalsiyum değerlerinin ameliyat öncesi, sonrası ve geç dönem karşılaştırması	33
Şekil 4.3	Serum fosfor değerlerinin ameliyat öncesi, sonrası ve geç dönem karşılaştırması	33
Şekil 4.4	Serum PTH değerlerinin ameliyat öncesi, sonrası ve geç dönem karşılaştırması	34

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1	Paratiroid bezlerinin sağlıklı kişilerdeki lokalizasyonları	5
Tablo 2.2	D ₃ vitamininin aktivasyonu ve plazma kalsiyum konsantrasyonunun düzenlenmesi	10
Tablo 4.1	Hastaların demografik verileri	25
Tablo 4.2	Hastaların ameliyat öncesi laboratuvar değerleri.....	27
Tablo 4.3	Hastaların paratiroid sintigrafi ve US sonuçları	29
Tablo 4.4	Gama prob kullanımı ve paratiroid bezlerinin çıkarılma durumu	29
Tablo 4.5	Çıkarılamayan paratiroid bezlerinin lokalizasyonları.....	30
Tablo 4.6	Ameliyat sonrası IV Ca ⁺² - glukonat ihtiyacı	31
Tablo 4.7	Hastaların çıkarılan paratiroid bezi sayıları ve serum PTH düzeyleri	32

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hiperparatiroidizm; paratiroid bezlerinin fazla çalışması sonucunda paratiroidhormon (PTH) düzeyinin yükselmesidir. Çocukluk yaş grubunda nadir görülür. Primer, sekonder ve tersiyer olmak üzere üç farklı klinik tipi vardır. Primer hiperparatiroidizm, paratiroid adenomu, ya da paratiroid hiperplazisi sonucunda oluşur. Sekonder hiperparatiroidizm, sıklıkla son dönem böbrek hastalığı, daha nadir olarak da rikets, osteomalazi ve intestinal malabsorpsiyon durumlarında oluşur. Tersiyer hiperparatiroidizm ise son dönem böbrek yetmezliğine ikincil gelişen sekonder hiperparatiroidizm olgularında böbrek transplantasyonundan sonra da hiperkalsemi ve paratiroid hiperplazisinin devam etmesidir.

Hiperparatiroidizm olgularında klinik semptomlar, hiperkalsemiye bağlı iştahsızlık, halsizlik, huzursuzluk, karın ağrıları gibi nonspesifik bulgulardır.

Sekonder hiperparatiroidizmde son dönem böbrek yetmezliğine bağlı olarak 1, 25-dihidroksi vitamin D₃ yapımı bozulur. Buna bağlı olarak gelişen kronik hipokalsemiyi kompanze edebilmek için PTH seviyesi yükselir. Paratiroid bezlerde hiperplazi sonucu artan PTH, kemiklerden kalsiyumu mobilize ederek serum kalsiyum düzeyini artırır. Paratiroid hiperplazisi tanısı, klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleriyle konulur. Görüntüleme yöntemlerinden, sıklıkla ultrasonografi ve paratiroid sintigrafisi kullanılır.

Son dönem böbrek hastalığına sekonder hiperparatiroidizm olgularında paratiroidektomi ile PTH düzeyinin hızlı düşmesi sonucunda kalsiyum seviyesi düşer. Bunu önlemek için paratiroid ototransplantasyonu yapılır ve serum kalsiyum düzeylerinin regüle olması sağlanır. Ameliyat sırasında paratiroid bezlerinin lokalizasyonunu belirlemede zorluk yaşanabilir. Paratiroid bezlerinin yerlerini belirlemede, ameliyat sırasında gama prob kullanılması son yıllarda giderek yaygınlaşmaktadır. Bu amaçla hastaya ameliyat öncesi Teknesyum-99m-Metoksiizobütilizonitril (Tc-99m-MIBI) intravenöz (IV) yoldan verilerek ameliyat sırasında gama prob ile dedeksiyon yapılmaktadır. Bu yöntem ile özellikle çocuklarda daha güç olan paratiroid bezlerinin bulunması daha kolay ve hızlı olabilmektedir.

Yapılan incelemede, literatürde çocuklarda sekonder hiperparatiroidizm nedeniyle paratiroidektomi yapılan olgu sayılarının az olduğu ve daha çok erişkin cerrahları tarafından yapıldığı görülmüştür. Erişkin cerrahlarının deneyimleri çocuklarla ilgili tedavi ve izlem yöntemlerini tam olarak yansıtmamaktadır. Aynı zamanda bir transplantasyon merkezi olması nedeniyle, Başkent Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastaneler’inde

son dönem böbrek yetmezliği tanısıyla izlenen olgu sayıları diğer merkezlere oranla daha fazladır. Bu alışma ile; son dönem böbrek yetmezliğine sekonder hiperparatiroidizm tanısı ile başvuran ve paratiroidektomi yapılan oldukça fazla sayıdaki olgunun, tanı ve tedavi yöntemlerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

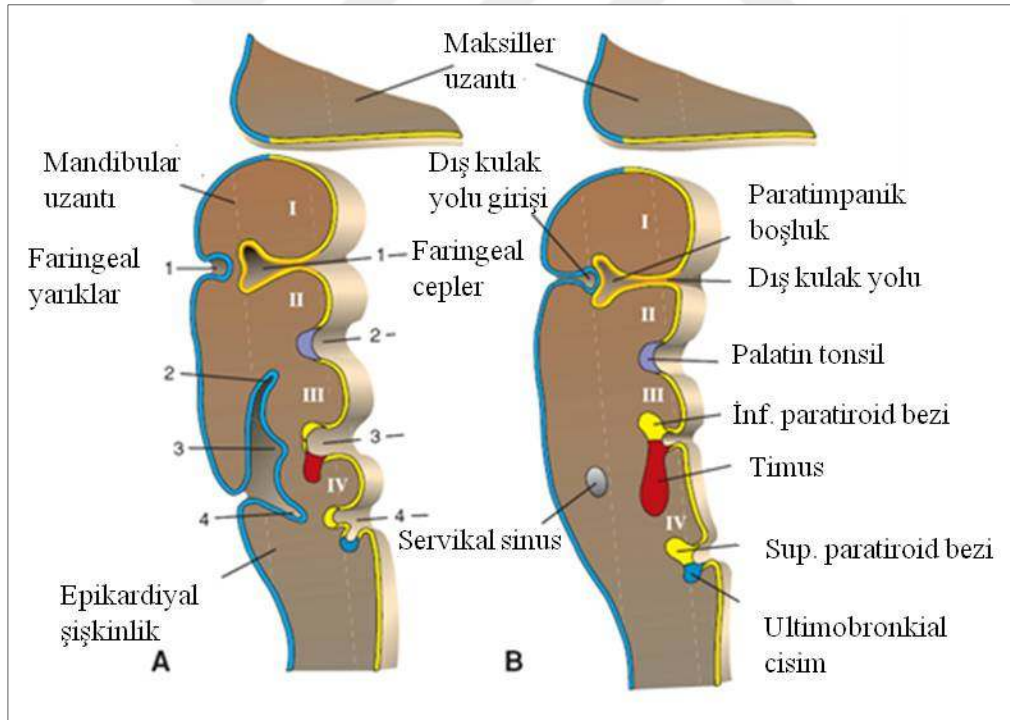


2. GENEL BİLGİLER

2.1 Embriyoloji

İnsanlarda 4 adet paratiroid bezi vardır. Her bir bez yaklaşık olarak 5-6 mm uzunluğunda, 3-4 mm genişliğinde, 1-2 mm kalınlığında ve yaklaşık 30-50 mg ağırlığında, oval biçimli ve multilobüle görünümündedir (1). Yapılan araştırmada çocuklarda yaşa göre paratiroid bezi boyutlarıyla ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır.

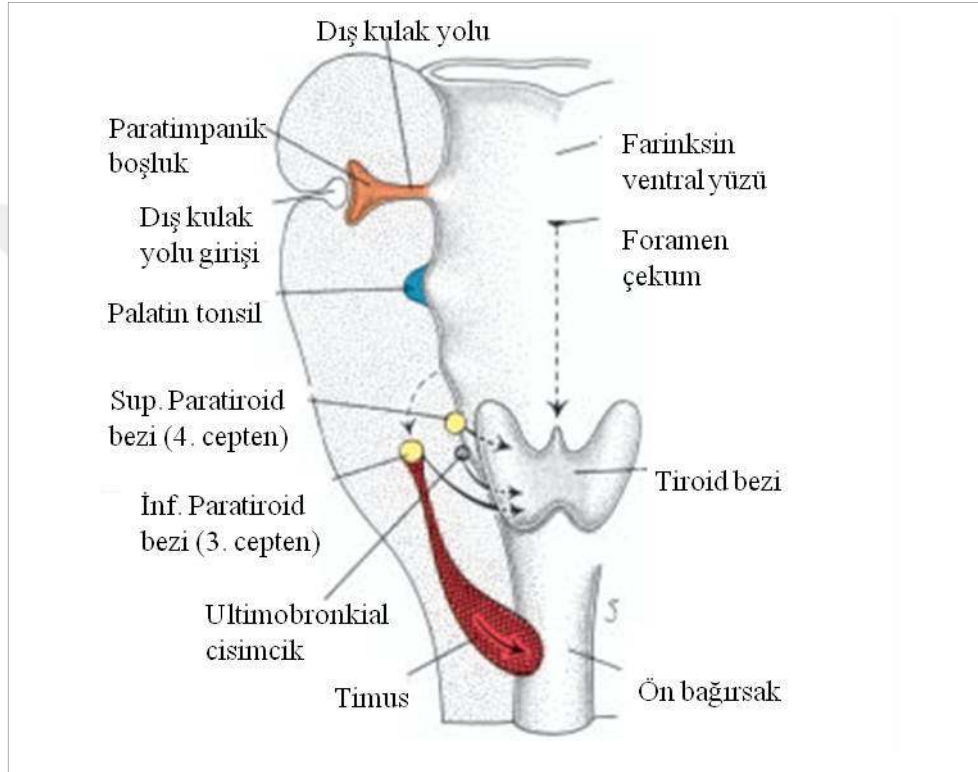
Paratiroid bezleri gestasyonun 5. haftasında üçüncü ve dördüncü faringeal ceplerin arkasında belirmeye başlar (2, 3, 4). Üçüncü faringeal cep endoderminden inferior paratiroid bezi, dördüncü faringeal cep endoderminden de superior paratiroid bezi oluşur. Beşinci haftada üçüncü faringeal cebe ait dorsal kanadın epiteli inferior paratiroid bezini, ventral kanat ise timusu oluşturur. Paratiroid bezlerinin embriyolojik gelişimi Şekil 2.1 de görülmektedir.



Şekil 2.1. Faringeal yarık ve ceplerden paratiroid bezlerinin gelişimi
(Langman's Medical Embryology, Maryland, Williams Wilkins. 1995)

Timus beraberinde inferior paratiroid bezini de çekerek, kaudal ve mediale göç eder. Inferior paratiroid bezleri tiroid bezinin alt posterolateral yüzeyine yerleşir. Dördüncü

faringeal cebin dorsal kanadının epiteli süperior paratiroid bezini oluşturur. Süperior paratiroid bezleri farinks arka duvarıyla bağlantısını kaybettiğinde kaudale göç eden tiroid bezine tutunarak kaudale ilerler ve tiroid bezinin üst posterolateral yüzeyine yerleşirler. Paratiroid bezlerinin göçü Şekil 2.2’de görülmektedir. Beşinci farigeal cep ultimobrankial cismi meydana getirir. Ultimobrankial cisim, tiroid bezinin parafoliküler C hücrelerini oluşturur. Bu hücrelerden de serum kalsiyum seviyesinin düzenlenmesinde rol alan kalsitonin salgılanır.



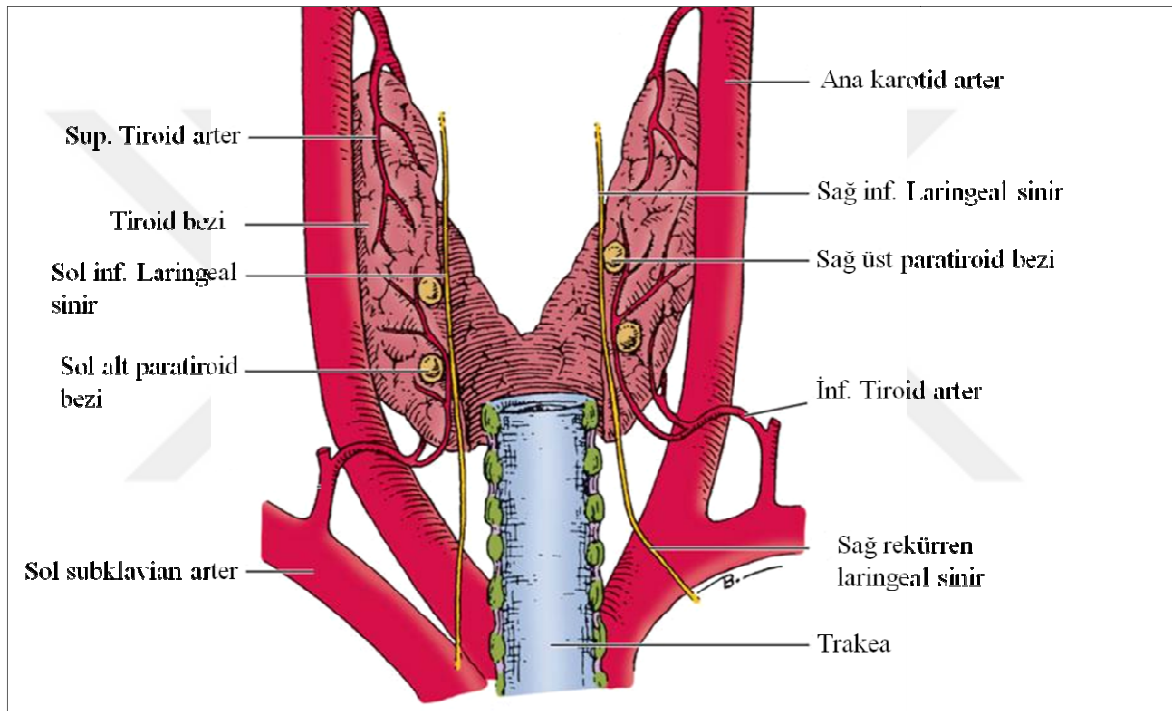
Şekil 2.2. Paratiroid bezlerinin göçü
(Langman’s Medical Embryology, Maryland, Williams Wilkins. 1995)

2.2 Anatomi

Paratiroid bezlerinin ikisi tiroid bezi üst posterolaterinde (*glandula parathyroidea superior*) ve diğer ikisi de sıklıkla tiroid bezi alt posterolateralinde (*glandula parathyroidea inferior*) yer alır. Paratiroid bezlerinin arkadan görünümü şematik olarak Şekil 2.3’deki gibidir. Gray ve arkadaşları, inceledikledikleri 50 kadavradaki paratroid bezlerinin erişkin pozisyonunu araştırmışlar ve normal olarak değerlendirilen lokalizasyonları Tablo 2.1’ deki gibi özetlemişlerdir (5).

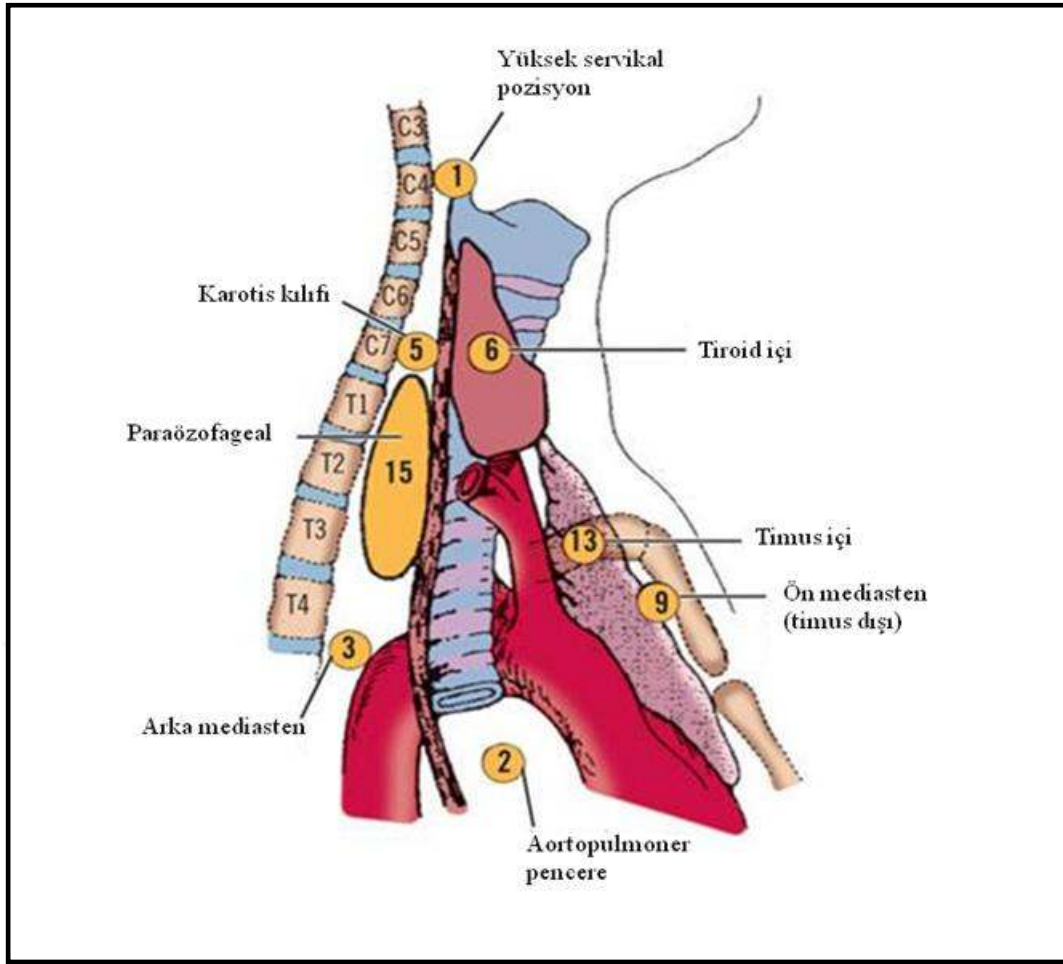
Tablo 2.1. Paratiroid bezlerinin sağlıklı kişilerdeki lokalizasyonları

Tiroid bezi üzerindeki yeri	Süperior paratiroidler %	İnferior paratiroidler %
Üst 1/3	8	2
Orta 1/3	80	12
Alt 1/3	12	86
Toplam	100	100



Şekil 2.3. Paratiroid bezlerinin en sık yerleşim yerlerinin şematik görünümü
(Surgical Anatomy-Skandalakis, Ankara, Palme. 2008)

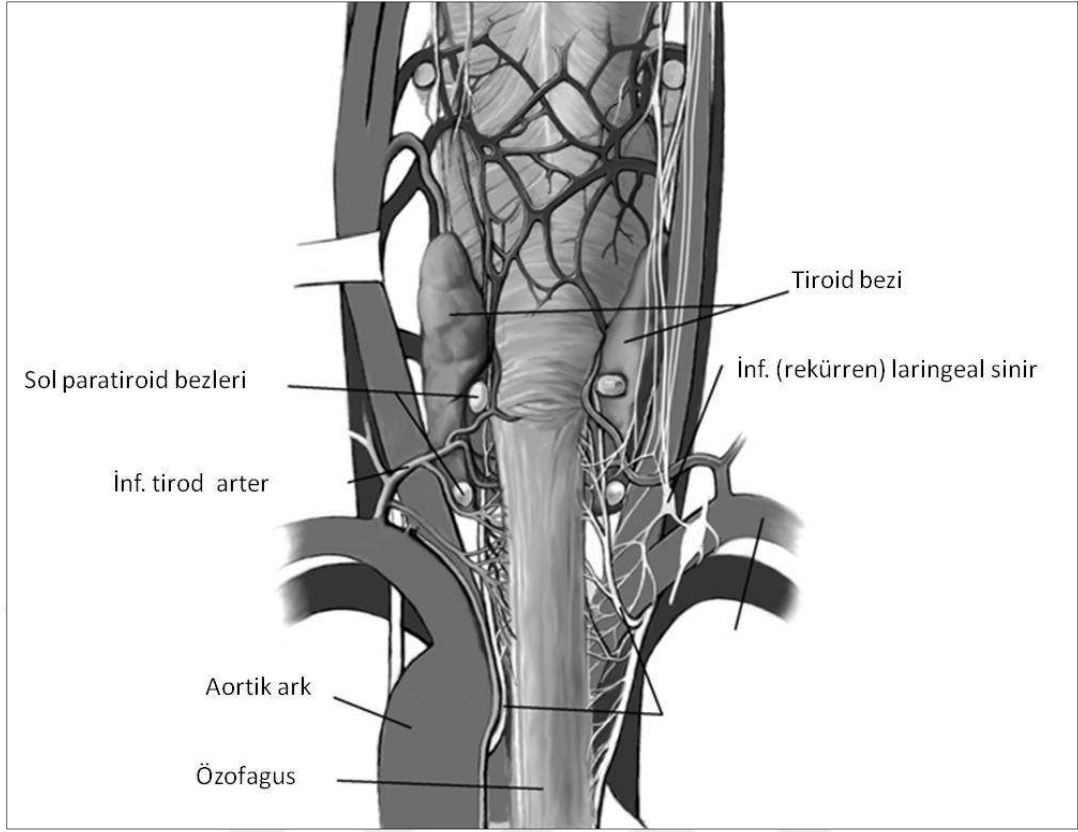
Yapılan otopsi çalışmalarında, insanların yaklaşık %13'ünde dörtten fazla normal veya ektopik yerleşimli paratiroid bezinin varlığı, % 1 oranda ise 4 den az sayıda paratiroid bezi olduğu gösterilmiştir (6, 1). Üst paratiroid bezleri %99 oranında normal yerleşim yerinde bulunurken, alt paratiroid bezleri; tiroid alt polü, timus alt polü, mediasten veya diğer ektopik yerlerde bulunabilir. Shen ve arkadaşları bir çalışmada ektopik paratiroid bezlerinin lokalizasyonlarını göstermişlerdir (7). Ektopik paratiroid bezlerinin lokalizasyonları şekil 2.4'de görülmektedir.



Şekil 2.4. Ektopik paratiroid bezlerinin lokalizasyonları
(Sugical Anatomy-Skandalakis, Ankara, Palme. 2008)

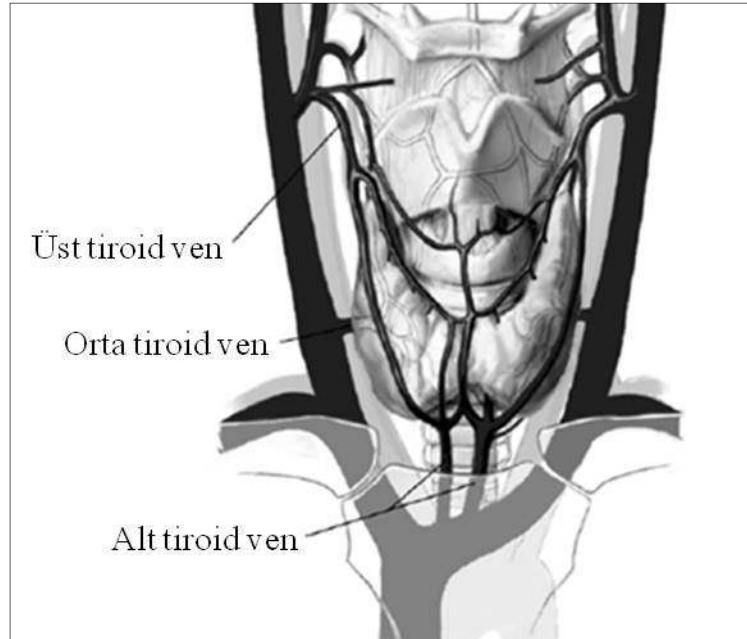
Süperior ve inferior paratiroid bezlerinin kanlanması genellikle arteria tiroidea inferiordan ayrılan dallarla olmaktadır (3, 8). Farklı çalışmalarda değişik sonuçlar verilmekle birlikte Delatre ve arkadaşlarının çalışmasına göre; Süperior paratiroid bezleri % 77,1 inferior tiroid arter, %15,3 inferior ve süperior tiroid arterleri arasındaki anastomozlar ile, inferior paratiroid bezleri de %90,3 inferior tiroid arteri ile beslenmektedir (9). Paratiroid bezlerinin arteriyel kanlanması şematik olarak Şekil 2.5’de görülmektedir.

Venöz ve lenfatik dolaşım da tiroid bezi venleri (üst, orta, alt tiroid venleri) ve lenfatikleri ile dolaşıma katılır (Şekil 2.6). Paratiroid bezlerinin inervasyonu ya doğrudan üst ya da orta servikal ganglionlardan ya da arkalarındaki fasya içinde yer alan pleksustan gelir (3). Rekürren laringeal sinir komşuluğu nedeniyle tiroid ameliyatlarında olduğu gibi paratiroid cerrahisi sırasında da rekürren laringeal sinir hasarı oluşabilir (8).



Şekil 2.5. Paratiroid bezlerinin arteriyel kanlanması ve rekürren laringeal sinirin arkadan şematik görünümü

(Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands, Springer Verlag. 2007)



Şekil 2.6. Paratiroid bezlerinin venöz drenajının şematik görünümü

(Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands, Springer Verlag. 2007)

2.3 Histoloji

Paratiroid bezleri histolojik olarak ince fibröz stroma içinde solid organlardır. Her bez bir bağ dokusu kapsülü ile sarılmıştır. Bu kapsülden bez parankimine septumlar ilerler. Hücreleri destekleyen retiküler lifler bu septumlarla birleşir. Yaşla birlikte fibröz septasyonlar artar ve bez nodüler-lobuler görünüm alır. Paratiroid bezinin büyük bölümü esas hücrelerden, daha küçük bölümü de oksifil hücreler, şeffaf hücreler ve transizyonel hücrelerden oluşur (1, 6, 10).

Esas hücreler: Paratiroid bezinde fonksiyondan primer sorumlu ve sayıca en fazla bulunan hücrelerdir. Sitoplazmasında yağ damlacıkları, salgı granülleri bulunur ve PTH salgırlar.

Oksifil hücreler: Yaşla birlikte sayıları artan hücrelerdir. Yetişkinlerde tüm parankim hücrelerinin %6'sını oluştururlar. PTH salgılayabilirler. Bu hücreler nodül oluşturmaya eğilimlidirler. Histopatolojik olarak tiroid bezindeki Hurtle hücreleri gibi oksifilik boyanırlar.

Şeffaf hücreler: Çok geniş, şeffaf sitoplazmalı inaktif hücrelerdir. PTH salgılama kapasiteleri yoktur.

Transizyonel hücreler: Paratiroid bezinde hücre oluşum sürecinde oksifil veya esas hücrelere farklılaşabilen geçiş dönemi hücreleri olup PTH salgılayabilirler.

2.4 Fizyoloji

2.4.1 Paratiroid Hormon

PTH paratiroid bezinde önce 110 aminoasit zincirinden ibaret polipeptid olan preprohormon halinde ribozomlarda sentez edilir. Daha sonra endoplazmik retikulum ve golgi apereyinde önce 90 aminoasitlik prohormona, sonra da 84 aminoasitlik hormona parçalanarak sitoplazmada salgı granülleri halinde paketlenir. PTH son şekliyle 9500 dalton molekül ağırlığında ve 84 aminoasitten oluşur. Paratiroid bezlerden molekülün N-terminal ucuna yakın 34 aminoasitlik, PTH aktivitesine sahip bileşikler elde edilmiştir. Böbrekler 84 aminoasitlik büyük hormonu dakikalar içerisinde uzaklaştırırken, küçük moleküllü bileşikler saatler içinde bile uzaklaştıramazlar. Bu nedenle hormonal aktivitenin büyük çoğunluğundan bu küçük molekül sorumludur (11). PTH'un temel görevi serum kalsiyum seviyesini düzenlemektir.

Kalsiyum konsantrasyonunun artması başlıca iki etkiye bağlıdır. Birincisi; PTH'un kemikten kalsiyum ve fosfat mobilizasyonuna neden olması, ikincisi de PTH'un hızlı etkisiyle böbreklerden kalsiyum atılımının azalmasıdır. Fosfat konsantrasyonunun azalması ise böbreklerden fosfat atılımını artırması ile olur. Böbreklerden fosfat atılımının artması, kemikten olan fosfat mobilizasyonu artışından daha baskın olduğundan sonuç etkisi fosfat konsantrasyonunun azalması şeklindedir (11). Ayrıca PTH 1, 25-dihidroksikolekalsiferol yapımını artırarak kalsiyum ve fosfatın her ikisinin birden bağırsaktan emilimini artırır.

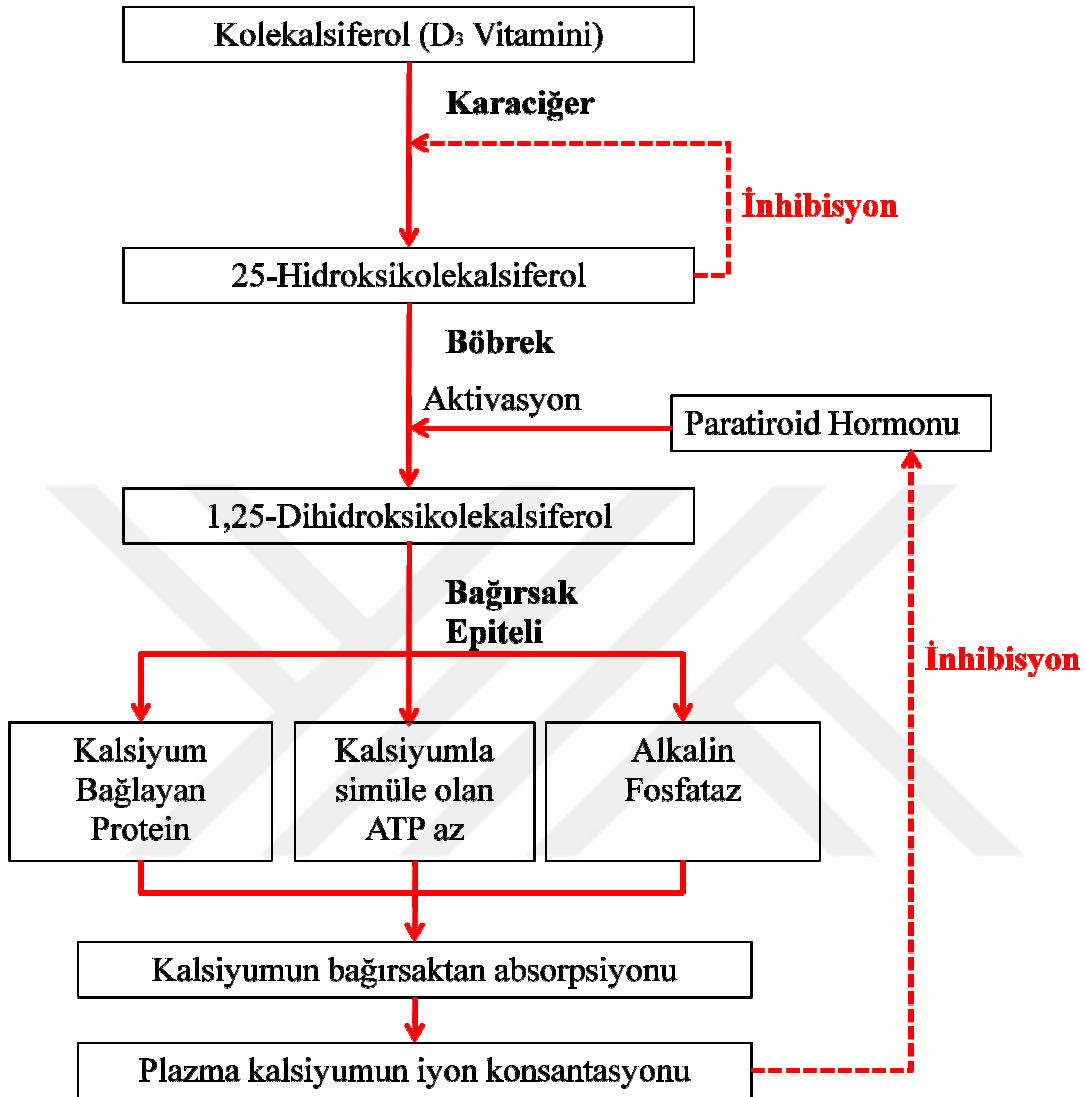
2.4.2 D Vitamini, Kalsiyum ve Fosfat Metabolizması

D vitamininin bağırsaktan kalsiyum ve fosfat emilimi, kemikte kalsiyum depolanması ve rezorbsiyonu üzerinde güçlü etkileri vardır. Fakat D vitamininin bu etkileri yapabilmesi için önce karaciğer sonra da böbreklerde aktif formu olan 1, 25- dihidroksi vitamin D₃'e dönüşmesi gerekir. Bu dönüşümün böbrekte olan son basamağı PTH etkisiyle olmaktadır. Aktive olan 1, 25-dihidroksi vitamin D₃ bağırsaktan kalsiyum ve fosfat emilimini artırır. Bu etkiyi; kalsiyum bağlayan protein yapımını artırarak, kalsiyumla uyarılan ATP'az oluşumu ve epitelyum hücrelerinde alkalen fosfataz yapımı olmak üzere 3 ayrı mekanizma ile yapar (11). Fosfat genellikle bağırsaktan kolay emilmekle birlikte D vitamini bu işlemi de hızlandırmaktadır. Vitamin D₃'ün aktivasyonu ve plazma kalsiyum konsantrasyonunun düzenlenmesi Tablo 2.2'de görülmektedir.

Serum kalsiyum seviyesindeki azalma sonucunda PTH salınımı artar. Böbreklerden fosfor atılımı ve kalsiyum geri emilimi başlar. Kalsiyum geri emilimi, esas olarak distal tubulusların son kısımları, toplayıcı tubuluslar ve toplayıcı kanalların ilk bölümlerinde olur. Fosfat seviyesi ise proksimal tubuluslarda geri emiliminin azalması sonucunda düşer. Sonuçta PTH salınımının artması ile serum kalsiyum seviyesi artar, fosfat seviyesi düşer.

Son dönem böbrek yetmezliğinde, özellikle tübüler fonksiyonları bozan böbrek hastalıklarında D vitamininin böbrekte olan 25 hidroksilasyonunu katalize eden hidroksilaz enzimi azaldığından ve yine böbrek yetmezliğinde gelişen hiperfosfatemi direkt olarak bu enzimi inhibe ettiği için aktif D vitamini oluşamaz ve bağırsaklardan kalsiyum emilimi azalarak hipokalsemi oluşur. Sonuçta serum kalsiyum seviyesini artırmak için paratiroid hormon düzeyi artar. Uzun süre bu etki ile çalışan paratiroid bezlerinde hiperplazi gelişerek sekonder hiperparatiroidizm tablosu gelişir.

Tablo 2.2. D₃ vitamininin aktivasyonu ve plazma kalsiyum konsantrasyonunun düzenlenmesi



2.4.3 PTH' un Kalsiyum ve Fosfat Metabolizmasına Etkisi

PTH'un kemikler üzerinde hem anabolik hem de katabolik etkileri vardır. Bunlar, erken ve geç fazlar olarak ikiye ayrılır. Erken fazda, kalsiyumun kemiklerden mobilizasyonu ile ekstrasellüler sıvılarda dengelenmesine, geç fazda ise kemiklerde lizozomal enzimler gibi enzimlerin sentezinin arttırılarak reabsorbsiyona ve kemiğin tekrar modellenmesine yardımcı olur (12).

Osteoblastlar PTH ile doğrudan ilişkili primer kemik hücreleri iken, osteoklastlar PTH reseptörlerinden yoksun gibidirler. PTH osteoblastları inhibe eder ve osteoklast aracılı

kemik resorbsiyonunu stimüle eder. Alkalen fosfataz ve idrar hidroksiprolininin (kemik matriks yıkımının göstergeleri) artmasına neden olur (12).

2.4.4 Kalsitonin

Kalsitonin, tiroidin parafolliküler C hücreleri tarafından salgılanan, 32 aminoasitten oluşan bir proteindir. Kalsiyumun kanda artışına yanıt olarak salgılanır. Kemikte osteoklast aktivitesini inhibe edip, böbreklerden kalsiyum atılımını arttırarak serum kalsiyum seviyesini düşürür. Serum kalsiyum düzeyine etkisi PTH'un tam tersidir. Kemik resorbsiyonunu inhibe ederek serum kalsiyum düzeyini geçici olarak azaltır. Uzun dönemde ise osteoklast oluşumunu azaltarak etki eder. Bir süre sonra osteoklastik aktiviteyle birlikte osteoblastik aktivite de azalır, böylece uzun sürede serum kalsiyum düzeyi üzerine önemli bir etkisi olmadığı düşünülmektedir. Diğer yandan çocuklarda kemiğin yeniden şekillenmesi daha hızlı olduğundan kalsitonin etkisi erişkinlere göre daha belirgindir (11).

2.5 Paratiroid Bezi Hastalıkları

2.5.1 Primer Hiperparatiroidizm

Primer hiperparatiroidizm paratiroid adenomu veya hiperplazisi sonucu ortaya çıkar. Hastalık bezlerin tek birinden olabileceği gibi tümünden de kaynaklanıyor olabilir (4, 13, 14). Çocuklarda çok nadir görülür, insidansı 2-5/100.000, kadın/erkek oranı 3/2'dir (14, 15). Üç ayrı klinik alt tipi vardır. Bunlar: 1) Yaşamı tehdit eden hiperkalsemiyle seyreden neonatal hiperparatiroidizm, 2) Familial sendromlarla ilişkili diffüz paratiroid hiperplazisi, 3) Daha çok adolesan yaş grubunda görülen soliter paratiroid adenomlarıdır.

Primer neonatal hiperparatiroidizm; çok nadir görülür. semptomlar doğumdan hemen sonra ortaya çıkmasına rağmen tanı konulması genellikle birkaç ayı bulabilir. Belirgin semptomları, hipotoni, letarji, solunum sıkıntısı, irritabilite ve poliüridir. Erken tanı konulup tedavi edilirse bebek normal gelişimini sürdürebilir (14). Tanı konulup tedavi edilmez ise ölümle sonuçlanır.

Paratiroid adenomu puberte öncesinde nadir görülür. Sebebi tam olarak bilinmemekle beraber, olguların bir kısmında daha önce başka nedenlerle baş boyun bölgesine radyoterapi veya radyoaktif iyot verilme öyküsü olabilir (4). Tedavide; adenomlarda adenomun eksizyonu, diğer durumlarda 3 bezin total olarak bir bezin de yarısının

çıkarılması ya da total paratiroidektomi ile birlikte paratiroid ototransplantasyonu yapılmalıdır (4, 13, 14).

2.5.2 Sekonder Hiperparatiroidizm

Böbrek fonksiyonlarının azalması, fosfor atılımının azalmasına, oluşan hiperfosfatemide, serum kalsiyum seviyesinin düşmesine neden olur. Özellikle tübüler fonksiyonları bozan böbrek hastalıklarında daha belirgin olmak üzere, böbreklerde aktif D vitamini yapımı da bozulacağından, bağırsaklardan kalsiyum Emilimi bozulur ve sonuçta hipokalsemi oluşur. Hipokalsemiye cevap olarak PTH salınımı uyarılır ve fosforun idrarla atılması ile serum kalsiyum seviyesi normal sınırlarda tutulmaya çalışılır. Fakat böbrek fonksiyonlarının giderek bozulması durumunda, hipokalseminin önlenmesi için kemiklerden kalsiyumun mobilize olması gerekir. Kemikten kalsiyum mobilize olması sonucunda kemik kırıkları ve metastatik kalsifikasyonlarla seyreden renal osteodistrofi tablosu oluşur (14). PTH salınımının bu şekilde kompanse edilebilir amaçlı artmasına sekonder hiperparatiroidizm denir (4, 13, 14). Sekonder hiperparatiroidizm tablosu, son dönem böbrek yetmezliği dışında; rikets, osteomalazi ve intestinal malabsorpsiyon sendromlarında da oluşabilir. Yüksek PTH düzeyinin sağlanabilmesi için paratiroid bezlerinin aşırı çalışması sonucunda, bezlerde hipertrofi ve/veya hiperplazi gelişir (16). Hiperplazi genellikle diffüz olmakla beraber, nodüler hiperplazi şeklinde de olabilir.

Tedavide yapılan paratiroidektomi ve paratiroid ototransplantasyonunun, son dönem böbrek hastalığına sekonder hiperparatiroidizm olgularında faydalı iken, diğer nedenlere bağlı sekonder hiperparatiroidizm olgularında etkisiz olduğu görülmüştür (4).

Tedavi; son dönem böbrek hastalığına sekonder hiperparatiroidizm tedavisinde öncelikle patogeneze önemli rol oynayan hiperfosfatemide kontrol edilmeye çalışılır. Protein kısıtlamasıyla fosfat da kısıtlanmaktadır. Ayrıca süt ve süt ürünleri de kısıtlanınca vücutta giren fosfat miktarı yaklaşık %40 azalır. Diyet tedavisinin yeterli olmadığı durumlarda enteral yoldan alınan fosfatın Emiliminin azaltılması için kalsiyum karbonat veya alüminyum hidroksit gibi fosfat bağlayıcılar kullanılır. Bu tedaviler sırasında serum fosfat düzeyi yakından takip edilmelidir. Çünkü fosfat düzeyinin normalin altına inmesi osteomalaziye, fazla alüminyum alınması da alüminyum intoksikasyonu ve ensefalopatiye neden olabilir. Böbrek hastalığında aktif vitamin D₃ yapımı azaldığından bağırsaktan kalsiyum Emilimi azalır, ayrıca fosfor alımını kısıtlamak için yapılan süt ve süt ürünleri kısıtlaması ile de kalsiyum alımı azaltıldığı için hipokalsemi oluşabilir. Dolayısıyla

hastalara gerektiğinde vitamin D ve kalsiyum tedavisi de verilmelidir. Ayrıca tedaviye dirençli ve paratiroidektomi düşünülen olgularda verilen IV kalsitriol, hiperplastik paratiroid hücrelerine bağlanarak, mRNA transkripsiyonunu suprese eder ve PTH salınımını engeller. Ayrıca osteoblast sayı ve fonksiyonunu azaltarak kemik turnover'ını azaltır.

Medikal tedavilere rağmen hiperparatiroidizmin devam etmesi, PTH düzeyinin 500 pg/ml'den yüksek olması, paratiroid bezlerinin çok büyük (Ultrasonografi (US) ile ölçümde 500 milimetreküpten fazla) olması, hiperkalsemi ve klinik bulgularının olması, yumuşak doku kalsifikasyonları, radyolojik olarak osteitis fibroza varlığı paratiroidektomi endikasyonlarından (8, 17).

Hiperparatiroidizmin cerrahi tedavisinde ilk olarak 3 bez total, 4'üncü bezin yarısının çıkarılması işlemi yapılmıştır. Fakat ikincil cerrahinin gerekmesi durumunda, cerrahinin güç olması, rekürren laringeal sinir hasarlanma olasılığının fazla olması ve zaten küçük olan paratiroid bezin bulunmasının güç olması nedeniyle, günümüzde daha çok kabul gören yaklaşım; total paratiroidektomi ve paratiroid ototransplantasyonudur (4, 7, 8, 13, 14). Paratiroid ototransplantasyonunda sıklıkla önkol ya da sternokleidomastoid kasa paratiroid bezinden alınan parçanın yerleştirilmesi tercih edilmekle birlikte, subkütan enjeksiyon yönteminin kullanılabileceğini bildiren yayınlar da vardır (18).

2.5.3 Tersiyer Hiperparatiroidizm

Böbrek yetmezliğine bağlı sekonder hiperparatiroidizmi olan olgularda, böbrek transplantasyonunu takiben paratiroid hiperplazisinin devam etmesi durumuna tersiyer hiperparatiroidizm denir. Tedavide total paratiroidektomi ve paratiroid ototransplantasyonu önerilir.

2.6 Paratiroid Bezi Hastalıklarında Kullanılan Tanı Yöntemleri

2.6.1 Fizik İnceleme

Paratiroid bezi hastalıklarında, fizik inceleme ile bezlerin hemen hemen hiçbirisi palpe edilemez. Hiperparatiroidizmde sıklıkla ortaya çıkan belirti ve bulgular; zayıflık, bitkinlik, kemik ve eklem ağrıları, kabızlık, iştahsızlık, bulantı, kaşıntı ve psişik yakınmalardır. Hiperkalsemik çocuklarda, renal tubuluslardan aşırı kalsiyum geçişine bağlı oluşan osmotik diürez nedeniyle poliüri ve polidipsi oluşur. Kalsiyum iyonunun, hücre membranının stabilizasyonunda, sodyumun hücre içine giriş ve çıkışının düzenlenmesinde

ve nöromusküler iletimde önemli rolü vardır. Bu nedenle, hiperkalsemik çocuklar hipotonik ve letarjiktir, ayrıca motor gelişmeleri de geridir. Diğer nedenlerle hipotonik olan çocuklardan farklı olarak derin tendon refleksleri artmıştır. EKG’de bradikardi ve Q-T kısalığı vardır.

2.6.2 Laboratuvar Bulguları

Hiperparatiroidizm tanısı, PTH’nun C-terminal parçasının serum seviyesinin radyoimmünassay yöntemiyle ölçülmesiyle konulur. Serum kalsiyum düzeyini yükselten birçok neden vardır, hiperparatiroidizmde kalsiyum ve PTH düzeyi birlikte artar. Oysa diğer nedenlerle olan hiperkalsemide, serum kalsiyum seviyesi yüksek iken PTH düzeyi düşüktür. Primer hiperparatiroidizm; hiperkalsemi, hipofosfatemi ve PTH seviyesinin yüksekliği ile seyrederek. Hiperparatiroidizm öntanısıyla tetkik edilen hastalarda, total ve iyonize kalsiyum, fosfor, total protein, albumin, üre, kreatinin, alkalen fosfataz ve PTH düzeyleri çalışılmalıdır. Familiyal hipokalsiürik hiperkalsemi’de renal tübüllerde kalsiyum geri emilimi %99’dan fazla olduğundan, 24 saatlik idrarda kalsiyum miktarı azalmıştır. Bu hastalar paratiroidektomiden fayda görmeyeceklerinden öykü alırken dikkatli olunmalıdır.

Sekonder hiperparatiroidizmde daha önceden de belirtildiği gibi, başlangıçta hiperfosfatemi, normokalsemi veya hipokalsemi olur. D vitamini düzeyi azalır. Artan PTH etkisiyle ileri dönemlerde serum kalsiyum seviyeleri artar. Kemik demineralizasyonu, osteoklastik aktivite artışından dolayı kemik grafilerinde subperiostal resorbsiyon, kemik kistleri (Brown kisti) ve patolojik kırıklar görülebilir.

2.6.3 Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi (US)

Paratiroid patolojilerinin görüntülenmesinde en sık kullanılan radyolojik yöntem US’dur. Kolay ulaşılabilir olması, maliyetinin düşük ve noninvazif olması, radyasyon yükünün olmaması önemli avantajları iken, en önemli dezavantajı, işlemi yapan kişiye son derece bağımlı olmasıdır. US işlemi yapan kişiye bağımlı olduğundan adenomları lokalize etmedeki doğruluk oranları % 34-92 gibi geniş bir aralıktadır (8, 19, 20). Normal olan paratiroid bezleri US ile görüntülenemeyebilir. Patolojik olan bezlerde, ekojenite (homojen, heterojen ekojenite ve kalsifikasyon) ve bezlerin boyutları tanımlanmalıdır (21). Normal anatomik yerleşimindeki paratiroid bezlerinin patolojilerinin gösterilmesinde US’nin duyarlılığı yüksektir. Buna karşılık, medial yerleşimli üst paratiroid bezleri (trakea

ve larinks kapattığı için), parafaringeal veya retrofaringeal, retrotrakeal, retroözefageal, mediastinal yerleşimli ve karotid bifurkasyonunun kapattığı bölgelerdeki ektopik yerleşimli paratiroid patolojilerinin görüntülenmesi oldukça güçtür (8, 22).

Paratiroid adenomları homojen, hipoeoik, oval, ekstratiroidal kitle şeklinde görülürler. Birden çok bezin hastalığında, multipl adenom veya hiperplazi olabilir. Dört paratiroid bezinin de büyümüş olduğu durumda olası tanı paratiroid hiperplazisidir. Genellikle bezler asimetrik olarak büyümüşlerdir (8). Tüm bezlerin net olarak her zaman görüntülenememesi, özellikle çocuklarda, paratiroid bezi büyüklüğü ile ilgili veri olmamasından dolayı, bezlerin patolojik olduğuna karar vermek güç olabilmektedir. Bu nedenle paratiroid adenomu ve hiperplazi ayırımından çok paratiroid patolojisi olarak tanımlama yapılmaktadır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG)

BT ve MRG preoperatif incelemelerde rutin olarak kullanılmazlar. Özellikle ektopik bez olasılığının yüksek olduğu, rekürren hiperparatiroidizm olgularında kullanılmaktadır. BT'nin preoperatif olarak, hiperplazik paratiroid bezlerini bulmadaki duyarlılığı %46-80 arasındadır. Geçirilmiş cerrahiye bağlı yapışıklılar, granülasyon dokuları, kullanılan klipslere bağlı artefaktlar BT'nin duyarlılığını düşürmektedir (23, 24).

Bazı araştırmacılar, paratiroid lezyonlarının lokalizasyonunda MRG ve paratiroid sintigrafisinin birlikte kullanılmasının doğruluk oranını artıracakını belirtmektedirler (25, 26). Fakat tiroid nodülleri ve büyümüş lenf nodları, paratiroid adenomları ile aynı özellikte görüntü verebildiğinden (26), hastanın solunum ve yutkunma hareketleri MRG'de artefakta neden olduğundan (27), patolojik paratiroid bezlerinin MRG ile görüntülenmesi her zaman mümkün olmamaktadır (28).

Paratiroid Sintigrafisi

Paratiroid sintigrafisi için günümüzde en çok kullanılan yöntem, Tc-99m-MIBI dual faz paratiroid sintigrafisidir. Tc-99m-MIBI paratiroid dokusunda mitokondride akümüle olmaktadır. Hiperplazik paratiroid bezi veya adenomlarda toplam uptake; mitokondri aktivitesine, bezin büyüklüğüne ve kan akımına bağlıdır (29). Tc-99m-MIBI IV enjeksiyondan sonra dakikalar içerisinde, hem paratiroid hem de tiroid dokusunda akümüle olmaktadır. İlk olarak Taillefer ve ark.'nın tarif etmiş olduğu tek ajan dual faz sintigrafi tekniği; 15-25 miliküri (mCi) dozunda Tc-99m-MIBI'nin IV enjeksiyonu sonrası erken dönemde normal tiroid ve paratiroid, hiperplazik ya da adenomatöz tiroid ve

paratiroid dokularının tümünde tutulmasına rağmen, 2-3 saat sonraki geç dönemde farmasötiğin çeşitli dokulardaki farklı temizlenme hızına bağlı olarak, normal tiroid ve paratiroid dokusundan atılırken, patolojik paratiroid dokusundan atılmayıp retansiyona uğramasına dayanmaktadır (30).

Tc-99m-MIBI görüntülemesinde tanısal doğruluğu etkileyen faktörler; paratiroid bezlerinin kan akımı, bezlerin büyüklüğü ve fonksiyonel aktivitesi, hücre döngü fazı ve mitokondriden zengin oksifil hücrelerin yaygınlığıdır (31, 32). 100 mg kadar küçük hiperfonksiyone paratiroid bezleri bile uygun teknik kullanılarak görüntülenebilir (33, 34).

SPECT (*Single photon emission computerized tomography*) paratiroid dokusu ve tiroid nodüllerinde fokal MIBI retansiyonunun ayrımını daha iyi yapar. SPECT daha sıklıkla mediasten bölgesindeki ektopik paratiroid bezlerinin görüntülenmesinde ve rekürren hiperparatiroidizm olgularında tercih edilmektedir (35, 36, 37, 38).

Son zamanlarda özellikle nükleer onkoloji alanında çok çalışılan 2-18F-floro-2-deoksi-D-glukoz (FDG) ile pozitron emission tomografisi (PET) görüntülemeleri paratiroid patolojilerinde de başarılı bulunmaktadır (39). FDG-PET maliyetinin azalması ve kolay ulaşılabilir olması durumunda, paratiroid patolojilerinde daha sık kullanılacağı düşünülmektedir.

2.7 Paratiroid Patolojilerinde Cerrahi Tedavi

2.7.1 Cerrahi Yöntem

İlk başarılı paratiroidektomi ameliyatı, 1928'de paratiroid adenomu için Isaac Y. Olch tarafından Amerika'da, sonrasında da 1932'de Cope ve Churchill tarafından bilateral boyun eksplorasyonu şeklinde yapılmıştır (8). Preoperatif görüntüleme yapılmadığında, tek bez ya da birden çok bezin hastalığının tespit edilebilmesi, ancak tüm bezlerin makroskobik olarak cerrah tarafından değerlendirilmesi ile mümkün olduğundan bilateral boyun eksplorasyonu gereklidir. Tecrübeli cerrahlar bezlerin boyut, biçim ve rengini değerlendirerek patolojik olanları ayırt edebilmektedirler. Frozen imkanlarının kısıtlı olduğu, preoperatif değerlendirmenin olmadığı, intraoperatif yardımcı tekniklerin olmadığı dönemlerde, şüphesiz ki cerrahın tecrübesi, ameliyatın başarısı için tek belirleyicidir.

Paratiroid cerrahisinin diğer bir zor yanı da adenom ve hiperplazi ayrımını yapmaktır. Bu ayrım bazen histopatolojik olarak da güç olabilmektedir. Eğer eksplorasyonda bir bezin

anormal yapıda, diğerlerinin ise normal yapıda olduğu görülürse adenom düşünülür. Frozen inceleme bu konuda cerraha yardımcı olabilir.

Paratiroid bezlerinin bulunmasında güçlükle karşılaşıldığında bazı yazarlar tarafından izlenecek adımlar tanımlanmıştır (3, 40, 41, 42, 43). Bu adımlar sırasıyla şöyledir; 1) Tiroid bezinin superioru ortaya çıkarılır, orta tiroid venleri bağlanır, loblar mediale ve anteriora ekarte edilerek rekürren laringeal sinir bulunur. 2) Üst mediasten olabildiğince explore edilerek, özellikle manibrium arkasında bulunabilecek timus ve kalıntılarına dikkat edilir. 3) Tiroid bezinin üst kutbunun üzerinde kalan alan, hyoid kemik düzeyine kadar araştırılır. 4) Retrofaringeal ve retrotrakeal alanlar araştırılır. Subtotal tiroidektomi ve ikinci bir ameliyatla mediastinotomi yapılması önceleri önerilmiş olsa da artık kullanılmamakta ya da son çare olarak başvurulmaktadır.

Paratiroid adenomlarında patolojik olan bez çıkarılırken, paratiroid hiperplazilerinde 3 bez ve dördüncü bezin yarısı çıkarılır ya da 4 bez de çıkarılıp paratiroid ototransplantasyonu yapılır. Rekürrens nedeniyle ikincil cerrahi gerektiğinde, ilk cerrahiye bağlı yapışıklıklar nedeniyle kalan paratiroid bezini bulmak güç olduğundan, daha çok sternokleidomastoid kas, önkol kasları ya da subkütan enjeksiyon ile ototransplantasyon tercih edilmektedir. Zaraca ve ark. total paratiroidektomi ve ototransplantasyon yaptıkları sekonder hiperparatiroidili 19 olguda semptomların düzeldiğini ve nüks oranlarının düşük olduğunu bildirmişlerdir (44).

2.7.2 Cerrahiye Yardımcı Yöntemler

Paratiroid bezlerinin ameliyat öncesi tespit edilmesi, ameliyat sırasında kolay bulunması hem cerrah hem de hasta için çok önemlidir. Bu nedenle cerrahlar sürekli bir arayış içerisinde olmuşlardır. Sonuçta cerrahi sırasında paratiroid bezlerinin bulunmasında her dönemde bazı yardımcı yöntemler kullanılmıştır.

Cerrahi Vital Boyalar

Paratiroid patolojilerinin lokalizasyonunda cerrahi vital boyalar uzun zaman önce kullanıma sunulmuştur. Bunların arasında en bilineni, paratiroid patolojilerini spesifik olarak boyayan Toluidine-Blue-o boyasıdır. Toluidine-Blue-o ile anormal paratiroid dokusu mavi-mor boyanırken, normal paratiroid lacivert, tiroid dokusu ise açık mavi olarak boyanır. Ayrıca, paratiroid patolojilerinde boya 30 dakikadan daha fazla bir süre dokuda kalırken, normal tiroid ve paratiroid dokusundan kısa sürede temizlenir. Bu yöntemle yapılan lokalizasyon çalışmalarında 1978 yıllarında duyarlılık %66-80 (45)

bulunurken, 1987 yılında Zwas ve ark. tarafından tetkikin duyarlılığı %93 olarak bildirilmiştir (46). Ancak bu boya, sistemik yoldan verildiğinde ciddi toksik etkilere yol açabildiğinden, paratiroid patolojisi lokalizasyonunda rutin kullanıma girememiştir (47).

Paratiroid patolojilerinin lokalizasyonu amacıyla kullanımı gündeme gelen bir başka vital boya da Metilen Mavisidir. Metilen Mavis, Toluidine-Blue-o gibi tek başına sadece vital boya olarak intraoperatif veya I-123 radyoizotopu ile bağlanarak preoperatif dönemde verilebilir. Literatürde, paratiroid patolojisi lokalizasyonunda Metilen Mavis ile ilgili başarılı yayınlar bulunsa da henüz rutin kullanıma girmemiştir (48, 49).

Tc-99m-MIBI ile Gama Prob Kullanılarak İntraoperatif Paratiroid Dedeksiyonu

İlk olarak Ubhi ve ark. tarafından gama prob kılavuzluğunda paratiroidektomi uygulaması literatüre sunulmuştur (50). Günümüzde intraoperatif olarak paratiroid bezlerini belirlemede en çok kullanılan radyofarmasötik ajan Tc-99m-MIBI'dir. Bu yöntem tiroid ve paratiroid bezlerinde Tc-99m-MIBI'nin farklı kinetiklerine dayanır. Ameliyattan 3 saat önce 15 mCi, Tc-99m-MIBI enjeksiyonu yapıldıktan sonra gama prob ile dedeksiyon yapıp, alınan değerler kaydedilir. Adenom için lezyon yeri tespit edilmesi yeterli iken sekonder hiperparatiroidizm olgularında bütün bezlerin yerlerinin belirlenmesi için her dört kadranın da sayılması gerekir. Eksize edilen lezyonun ex-vivo sayımı ve zemin aktivite sayımları eşitlendiğinde lezyonun doğru çıkarıldığı kabul edilir (51). Bu yöntem ile adenomlar %90-95 oranında tespit edilebilmektedir (52, 53).

Bu yöntemin dezavantajları; 2-3 saatlik bekleme periyodu olması, hastanın, cerrah ve ameliyathane personeli tarafından alınan radyasyon dozunun (Rad: *Radiation absorbed dose*), kabul edilebilir sınırlarda olmakla birlikte, göreceli olarak yüksek olmasıdır. Yüksek doz (15 mCi) Tc-99m-MIBI enjeksiyonundan sonra, cerrahın aldığı radyasyon dozu yaklaşık 3 mRad, hastanın aldığı radyasyon dozu ise 250 mRad'dır (51).

Yüksek doz uygulamanın dezavantajları nedeniyle, cerrahiden hemen önce düşük doz (1 mCi) Tc-99m-MIBI kullanılarak dedeksiyon tekniği de kullanılmaya başlamıştır (54, 55). Böylece hem ameliyat öncesi bekleme periyodu kısaltmakta hem de hasta ve ameliyat ekibinin aldığı radyasyon dozu göreceli olarak daha düşük olmaktadır.

Minimal İnvazif Paratiroidektomi

Preoperatif olarak paratiroid adenomunu bulma ve lokalize etmede Tc-99m-MIBI sintigrafisinin tanımlanması, minimal invazif paratiroidektomi (MIP) başlatmıştır (8).

MIP paratiroid adenomu tedavisinde, geleneksel 4 bez eksplorasyonu yerine artık birçok merkezde tercih edilir hale gelmiştir (56, 57).

Uygunlanmakta olan MIP protokölü; TC-99-m-MIBI verilmesinden 2-3 saat sonra gama prob eşliğinde ameliyata başlanır. Anestezi indüksiyonundan sonra, gama prob ile tarama yapılarak adenomun yeri belirlenir. Böylece geniş bir kesi ve tüm bezlerin eksplere edilmesi yerine küçük bir kesiden patolojik beze yönelik işlem yapılmış olur. Kozmetik sonuçlarının iyi olması, ameliyat süresinin ve hastanede kalış süresinin kısa olması en önemli avantajlarıdır.

Video-Assisted Paratiroidektomi ve Endoskopik Girişim

Özellikle preoperatif lokalizasyonu net olarak belirlenmiş ve tekli adenomu olan hastalarda birçok cerrahi alanında olduğu gibi paratiroid cerrahisinde de minimal invazif ameliyat yöntemleri gündemdedir. Videoskopik paratiroidektominin komplikasyonları açık cerrahi yöntemden farklı olmamakla birlikte kozmetik sonucu daha üstündür. Ancak ameliyat öncesi lokalizasyonu tam olarak yapılamamış veya multiple bez tutulumu şüphesi olan hastalarda bilateral eksplorasyon vazgeçilmez yöntemdir. (58, 59)

2.7.3 Ameliyat Sonrası Bakım ve Komplikasyonlar

Başarılı bir paratiroidektomiden sonra PTH seviyesinin düşmesine bağlı olarak serum kalsiyum düzeyi de düşer. Hastada tetani gelişip, Chvostek ve Trousseau bulguları görülebilir. Tipik EKG bulgusu olarak Q-T aralığında uzama olur. Semptomatik hipokalsemi gelişen hastalarda IV kalsiyum glukonat (1 mg/kg) infüzyonu yapılmalıdır (8). Kalsiyum infüzyonu tecihen büyük damarlardan ve bire bir serum fizyolojikle sulandırılarak yapılmalıdır. Kalsiyum, damar dışına çıkması durumunda dokuda nekroza neden olabilir. Doz aralığı ihtiyaca göre saate bir uygulamaya kadar inebilir (8). Serum kalsiyum seviyesi ameliyat sonrası ilk iki gün 6-12 saate bir kontrol edilmelidir. Ağızdan kalsiyum desteğine mümkün olduğunca erken dönemde başlanmalıdır. Önerilen doz günde iki kez 1.000 mg'dır. Bağırsaklardan kalsiyum absorpsiyonunu artırmak için D vitamini ve kalsitriol başlanmalıdır.

Ameliyat sonrası yakın dönemde tiroid ve diğer nedenlerle yapılan boyun cerrahilerinde olduğu gibi, rekürren laringeal sinir hasarına bağlı vokal kord paralizisi, ameliyat sahasında biriken hematoma bağlı trakea basısı, yara yeri enfeksiyonu gibi komplikasyonlar olabilir. Bu nedenle hasta yakından takip edilmeli ve gerekli müdahaleler yapılmalıdır. Olası bir hematoma bağlı trakea basısı hayati tehlike doğurabileceğinden,

hematomu boşaltmak için gerekli bir cerrahi set kolay ulaşılabilir durumda olmalıdır. Geç dönemde görülebilecek en önemli komplikasyon ise kalıcı hipoparatiroidizmdir.

Hiperparatiroidizmin tekrarlaması, cerrahi sırasında tüm bezlerin bulunamaması ektopik paratiroid bezi varlığı veya transplante edilen dokunun hipertrofiye olması durumunda hastanın bulguları tekrarlayabilir ya da hiç düzelmeyebilir. Bu nedenle ameliyat sonrası belirli aralıklarla serum kalsiyum, fosfor ve PTH düzeyleri kontrol edilmelidir. Hiperparatiroidizm bulgularının devam etmesi durumunda hasta ikinci ameliyat için değerlendirilmelidir.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Başkent Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastaneleri Çocuk Cerrahisi kliniklerinde, 1999-2010 yılları arasında, son dönem böbrek yetmezliği tanısı ile izlenen hastalar arasından, klinik, laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemleriyle sekonder hiperparatroidizm tanısı alarak ameliyat edilmiş olan, toplam 16 hasta dahil edildi.

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: KA 10/80) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

3.1 Hastalar

Bu çalışma, sekonder hiperparatiroidizm tanısı ile ameliyat edilen yaşları 1-20 arasında değişen 16 hastada yapıldı. Hastaların tümü pediatrik nefroloji bölümü tarafından takipli, sekonder hiperparatiroidizm tanısı almış ve çocuk cerrahisi bölümü ile birlikte değerlendirilip tedavi seçeneği olarak cerrahi planlanan hastalardı. Hastaların bilgileri geriye dönük olarak tarandı. Hastaların demografik verileri, ameliyat öncesi dönemde son dönem böbrek yetmezliği tanısı ile izlem süreleri, laboratuvar bulguları, tanı yöntemleri, hangi yöntemle (hemodiyaliz/ periton diyalizi) diyaliz yapıldığı, ameliyat sırasında gama prob kullanma durumu, paratiroid bezlerinin çıkarılma durumu ve ameliyat sonrası izlem süreleri kaydedildi.

3.2 Laboratuvar Bulguları

Ameliyat öncesi laboratuvar bulguları incelenerek, serum kalsiyum, fosfor, paratiroid hormon ve hemoglobin değerleri kaydedildi. Ameliyat sonrası dönemde bakılan kalsiyum, fosfor ve PTH değerleri de; erken post-operatif ve geç post-operatif dönem olarak iki gruba ayrıldı. Post-operatif olarak alınan değerler; kalsiyum için IV verilen kalsiyumdan bağımsız olan değerler tercih edildi, PTH için ise birinci ya da üçüncü gün değerleri alındı. Geç dönem kontrolleri ise hastanın en son geldiği kontrol tarihi olarak alındı ve bu süreler de kaydedildi. Fosfor değerleri ise kalsiyumla aynı anda alınan kan örneklerinden çalışılan değerler olarak alındı.

3.3 Lezyonun Görüntülenmesi

Çalışmaya alınan bütün hastaların radyoloji bölümü tarafından yapılan boyun US sonuçları incelenerek, tanımlanan lezyonlar; adenom, hiperplazi, tanımlanamayan paratiroid bezi patolojisi, patoloji yok şeklinde sınıflanarak kaydedildi.

Çalışmaya alınan bütün hastaların nükleer tıp bölümü tarafından, ameliyat öncesi Tc-99m-MIBI ile yapılan dual faz paratiroid paratiroid sintigrafisi tetkikleri incelendi. Paratiroid sintigrafisi ile tanımlanan lezyonlar; adenom, hiperplazi, tanımlanamayan paratiroid bezi patolojisi ve patoloji yok şeklinde sınıflanarak kaydedildi.

Bir hastaya tanı amaçlı yapılan boyun MR tetkikinin de sonuçları incelenerek kaydedildi. Boyun BT tetkiki hiçbir hastada kullanılmadı.

3.4 Paratiroidektomi

Hastaların tümü intratrakeal genel anestezi ile ameliyat edildi. Ameliyat sırasında cerrahiye yardımcı olarak kullanılan gama prob Şekil 3.1’de radyoaktif madde sayımı yapan dedektörler de Şekil 3.2’de görülmektedir.



Şekil 3.1. Ameliyat sırasında kullanılan gama prob



Şekil 3.2. Radyoaktif madde sayımında kullanılan dedektörler

Gama prob kullanılan 11 hastaya, ameliyat öncesi Tc99-m-MIBI verildikten sonra anestezi indüksiyonu sırasında her dört kadrandan da gama prob ile dedeksiyon yapılarak sayımlar kaydedildi (Şekil 3.3). Tüm hastalarda Kocher insizyonu kullanılarak bilateral eksplorasyon yapıldı. Gama prob ile dedeksiyon işlemi, ameliyat sırasında paratiroid bezi olduğu düşünülen yerlerden de yapıp, alınan sayımlar ameliyat öncesi sayımlarla karşılaştırıldı ve paratiroid bezlerinin lokalizasyonları tespit edildi. Çıkarılan lezyonun eksizyon öncesi sayımları, eksizyon sonrasında ameliyat sahası dışındaki sayımları ve çıkarıldığı zeminin sayımları kaydedildi. Paratiroid bezi ve zemin sayımı birbirine oranlandığında elde edilen değerler, zeminde tiroid dokusu olan bölgelerde 1,5, tiroid dokusu olmayan bölgelerde 2,5 ve üstünde olması durumunda çıkarılan lezyonun paratiroid dokusu olduğu düşünüldü.



Şekil 3.3. Ameliyata başlamadan önce gama prob ile yapılan dedeksiyon

Dört paratiroid bezinin de çıkarıldığı hastalara bir paratiroid bezinin 1/3' ü dilimlenerek sternokleidomastoid kasa içine implante edildi. İmplantasyon yapılan doku olası ikinci cerrahi işlemde kolay bulunması için prolon dikişle bağlanarak belirlendi. Ameliyat bitiminde cerrahın tercihinə göre, penröz veya hemovak dren kullanıldı ya da hiç dren kullanılmadı.

Ameliyat tekniği yukarıda özetlenen hastaların geriye dönük incelenmesinde ameliyat sırasında gama prob kullanılma durumu, çıkarılan bez sayısı, kas içine implantasyon yapılması ve dren kullanılma durumu tespit edilerek kaydedildi.

3.5 Histopatolojik İnceleme

Ameliyat sırasında iki hasta haricindeki tüm hastalardan çıkarılan doku örnekleri, frozen incelemeye tabi tutuldu. Böylece çıkarılan lezyonların paratiroid dokusu oldukları histopatolojik olarak da doğrulandı. Frozen incelemeye tabi tutulan ve tutulmayan tüm doku örnekleri formalinle fikse edilip, parafin bloklara gömüldü. Hematoksilen-eozin ile boyama sonrası hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ışığında mikroskopik değerlendirme yapıldı.

3.6 İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 15.0 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde; en küçük, en büyük ve ortalama değer kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk, Kolmogorov Smirnov testi ile yapıldı.

Sürekli verilerin karşılaştırılmasında; normal dağılıma uygun olması durumunda T-test, normal dağılıma uygun olmaması durumunda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Kesikli verilerin analizinde; bağımlı gruplarda Mc Nemar testi, bağımsız gruplarda ise Ki kare testi, grup içi sayının yetersiz olması durumunda da Fisher Exact testi kullanıldı. Kullanılan tüm istatistiksel testler için anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların Özellikleri

Çalışmaya alınan sekonder hiperparatiroidizm tanılı 16 hastanın, 11'i (%69) erkek, 5'i (%31) kadındı. Ortalama yaş $11,4\pm5,4$, ortalama kilo $25,9\pm1,3$ olup demografik veriler Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların demografik verileri

Sıra	Cinsiyet	Yaş(yıl)	Kilo(kg)
1	Erkek	12	27
2	Kadın	14	34
3	Kadın	9	22
4	Erkek	16	35
5	Erkek	16	36
6	Kadın	16	21
7	Erkek	4	37
8	Erkek	13	26
9	Erkek	20	45
10	Erkek	13	28
11	Erkek	14	21
12	Kadın	2	7,8
13	Erkek	1	7,5
14	Kadın	12	22
15	Erkek	6	16
16	Erkek	14	29
Ortalama	-	$11,4\pm5,4$	$25,9\pm1,3$

Hastaların ameliyat öncesi dönemde, son dönem böbrek yetmezliği tanısı ile izlem süresi 1-11 (ortalama $4,9 \pm 2,5$) yıldır. Onbir hasta hipertansiyon, iki hasta ailevi akdeniz ateşi tanısı, bir hasta akciğer tüberkülozu öntanısı ile tedavi alıyordu. Bir hastada epilepsi öyküsü vardı. 2 Hasta HCV RNA pozitifliğine bağlı kronik hepatit tanısıyla interferon tedavisi almıştı. Bütün hastalar pediatrik kardiyoloji bölümü tarafından ekokardiyografi ile değerlendirildi. Değişik derecelerde kapak yetmezliği tespit edilen hastalardan bir tanesinde dilate kardiyomyopati olup ejeksiyon fraksiyonu %41'di. Bu hasta aynı zamanda ailevi akdeniz ateşi tanısıyla tedavi alan hastaydı ve öncesinde babadan renal transplantasyon yapıp 1 ay sonra rejeksiyon olmuştu.

Son dönem böbrek yetmezliğinin sebebi; 3 hastada vezikoüreteral reflü, 2 hastada polikistik böbrek hastalığı, 2 hastada oksalozis, 1 hastada nefrolitiazis, 1 hastada üreterovezikal darlık iken, 7 hastada bilinmiyordu. Ameliyat yapıldığı dönemde 6 hasta hemodiyaliz, 10 hasta da periton diyalizi programında izlenmekteydi.

Hastalardan bir tanesi, daha önce başka bir merkezde sekonder hiperparatiroidizm nedeniyle ameliyat edilerek, 2 paratiroid bezi çıkarılmıştı, bu hastaya merkezimizde tamamlayıcı paratiroidektomi yapıldı. Diğer hastaların ilk ameliyatları merkezimizde yapıldı.

4.2 Ameliyat Öncesi Laboratuvar Değerleri

Ameliyat öncesi tüm hastaların, tam kan sayımı, rutin biyokimya, PTH düzeyi, hepatit markerları ve kanama parametreleri değerlendirildi. Ameliyat öncesi hemoglobin, kalsiyum (Normal aralık: 8.5-10.2 mg/dl), fosfor (Normal aralık: 3-6 mg/dl) ve PTH (Normal aralık: 12-72 pg/ml) değerleri Tablo 4.2'de görülmektedir. Üç hastada Anti-HCV pozitifliği tespit edildi, bunlardan iki tanesi ameliyat öncesi dönemde HCV-RNA pozitifliği ve karaciğer biyopsisinde hepatit bulguları olup interferon tedavisi aldılar. Hiçbir hastada Anti-HIV ve HBS-Ag pozitifliği tespit edilmedi. Anti-HBS 12 hastada pozitif, 4 hastada negatifti.

Tablo 4.2. Hastaların ameliyat öncesi laboratuvar değerleri

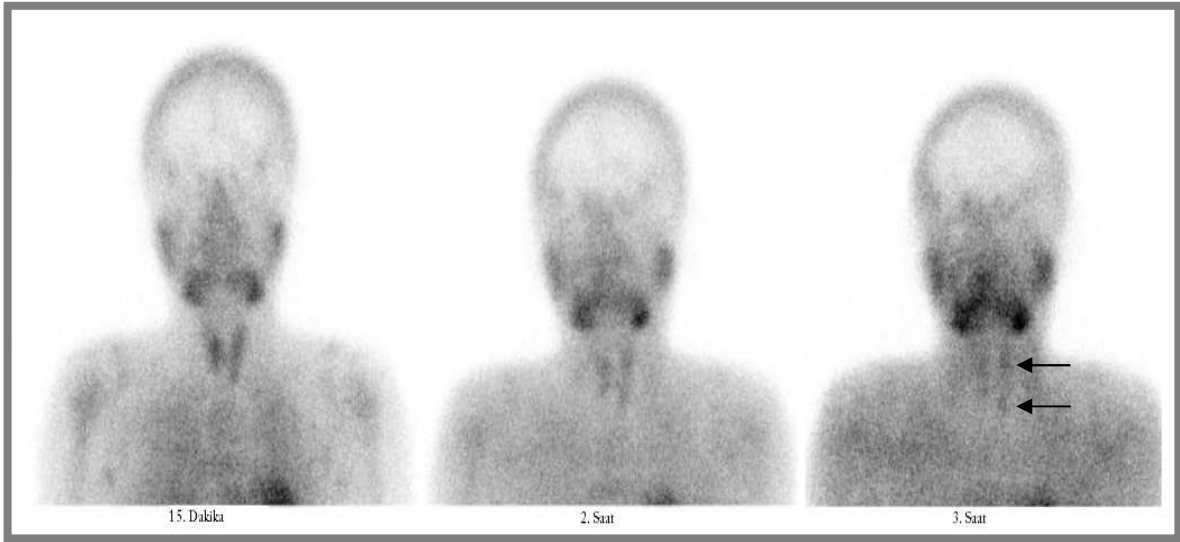
Sıra	Hemoglobin (gr/dl)	Kalsiyum (mg/dl)	Fosfor (mg/dl)	PTH (pg/ml)
1	12,3	9,9	7,6	1874
2	7,5	9,5	6,1	3530
3	8,2	7,7	3,2	1438
4	7,3	8,0	9,9	4540
5	7,8	10,2	7,9	2201
6	7,7	8,1	6,1	2500
7	10,9	9,1	7,2	734
8	7,9	8,9	6,5	1143
9	7,9	10,6	7,2	2080
10	9,7	9,8	7,6	2130
11	8,0	9,5	7,5	2149
12	8,2	8,4	5,6	1607
13	6,2	5,2	9,1	1988
14	10,5	9,9	13,5	2500
15	11,5	8,8	5,2	1420
16	8,1	10,6	6,1	2500
Ortalama	8,7 ± 1,7	9,0± 1,4	7,3± 2,2	2145,9± 910,9

4.3 Radyoloji ve Nükleer Tıp Değerlendirme Bulguları

Tüm hastalara ameliyat öncesi radyoloji bölümü tarafından paratiroid US ve nükleer tıp bölümü tarafından paratiroid sintigrafisi yapıldı. US ile hastaların %75'inde bir paratiroid patolojisi olduğu tespit edilebilmiş, fakat bunların %62,5'i adenom öntanısı konulmuş,

%12,5'inde paratiroid bezlerinde sadece patoloji olduğu tespit edilebilmiş, hiperplazi ve adenom ayrımı yapılamamıştır.

Paratiroid sintigrafisi ile de hastaların %75'inde bir paratiroid patolojisi olduğu tespit edilebilmiş, bunların %6,3'üne paratiroid hiperplazisi öntanısı doğru olarak verilirken, %6,3'ü adenom öntanısı verilmiştir. Sintigrafi ile hastaların %62,4'inde paratiroid bezlerinde patoloji olduğu tespit edilmiş, fakat adenom ve hiperplazi ayrımı yapılamamıştır. Hastalardan birine (16 nolu hasta) ait paratiroid sintigrafi görüntüsü Şekil 4.1'de görülmektedir.



Şekil 4.1. Hastalardan birine ait paratiroid sintigrafi görüntüsü

Her iki tetkik ile de hastaların %25'nde herhangi bir paratiroid patolojisi olmadığı raporlanmıştır. US ile paratiroid patolojisi olmadığı raporlanan 4 hastanın 2'sinde sintigrafi ile paratiroid patolojisi tespit edilmiş fakat ayırıcı yanı yapılamamış, diğer 2'sinde ise patoloji olmadığı raporlanmış. Paratiroid US ve sintigrafisi birlikte değerlendirildiğinde 16 hastanın 14'ündeki mevcut paratiroid patolojisi tespit edilmiş, 2 hastada ise tespit edilememiştir. Paratiroid US ve sintigrafi sonuçları Tablo 4.3'de görülmektedir.

Bir hastaya boyun MRG tetkiki yapıldı ve tiroid sağ lobu posteriorunda, paratiroid lojuna uyan adenom ile uyumlu bölgede, 11x5 mm boyutlarında şüpheli paratiroid adenomu tespit edildi. Kemik lezyonlarını değerlendirmek için 11 hasta kemik mineral dansitometrisi ile değerlendirilmiş ve 10 hastada kemik lezyonu tespit edilmiş, 1 hastada herhangi bir kemik patolojisi tespit edilmemiş. Bir hasta patolojik tibia kırığı nedeniyle tedavi edilmişti.

Tablo 4.3. Hastaların paratiroid sintigrafi ve US sonuçları

Tanımlanan Lezyon	Sintigrafi Bulguları		US Bulguları	
	Hasta Sayısı	%	Hasta Sayısı	%
Paratroid Adenomu	1	6,3	10	62,5
Paratroid Hiperplazisi	1	6,3	0	0
Paratroid Patolojisi Tanımsız	10	62,5	2	12,5
Paratroid Patolojisi Yok	4	25	4	25
Toplam	16	100	16	100

4.4 Ameliyat Yöntemi ve Ameliyat Bulguları

Hastaların tümüne Kocher insizyonu yapılarak bilateral boyun eksplorasyonu yapıldı. Hastaların 11'ine ameliyat öncesinde IV Tc-99m MIBI verilerek ameliyat sırasında gama prob ile dedeksiyon yapıldı. Beş hastada gama prob kullanılmadı. Gama prob kullanılan 11 hastadan 8'inde (%72,7) dört paratiroid bezi de çıkarılırken 3 hastada (%27,3) ancak üç paratiroid bezi çıkarılabildi, biri bulunamadı. Gama prob kullanılmayan 5 hastadan 1'nde dört paratiroid bezi de çıkarılırken, 4'ünde üç paratiroid bezi bulunarak çıkarılabildi. Tüm paratiroid bezlerinin çıkarılamadığı 7 hastadan 3'ünde (%43) gama prob kullanılmış, diğer 4'ünde (%57) ise kullanılmamıştı. Ameliyatta gama prob kullanılmasının, tüm paratiroid bezlerinin bulunarak çıkarılabilmesine olan katkısı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). Gama prob kullanılması ve paratiroid bezlerinin çıkarılma durumu Tablo 4.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Gama prob kullanımı ve paratiroid bezlerinin çıkarılma durumu

Çıkarılan bez sayısı	Gama Prob Kullanımı		Toplam
	Yok	Var	
4 bez	1	8	9
3 bez	4	3	7
Toplam	5	11	16

Paratiroid bezlerinin tümünün çıkarılamadığı 6 hastada çıkarılamayan paratiroid bezlerinin lokalizasyonu Tablo 4.5’de görülmektedir. Bir hastanın ise geriye dönük yapılan ameliyat notu ve histopatoloji raporlarının incelemesinde, tüm bölgelerden şüpheli görülen lezyonların çıkarıldığı, fakat histopatolojik inceleme sonucunda 3 lezyonun paratiroid dokusuna ait olduğu belirtilirken, çıkarılamayan bezin hangi bölgede olduğu kayıtlardan tespit edilemedi. Bu hastada ameliyat sırasında gama prob kullanılmamış, US kullanılmıştı. Hastanın hiperparatiroidizm bulgularının devam etmesi nedeniyle ilk ameliyatından 7 yıl sonra yapılan ikinci ameliyatında da paratiroid bezi bulunamadı.

Tablo 4.5. Çıkarılamayan paratiroid bezlerinin lokalizasyonları

Operasyon Sonrası Kalan Bez Lokalizasyonu	Hasta Sayısı
Sağ alt	2
Sağ üst	2
Sol alt	2
Sol üst	0

Hastalardan 8’ine total paratiroidektomi ile birlikte, çıkarılan paratiroid bezlerinden birinin 1/3’ü sternokleidomastoid kasa implante edilerek paratiroid ototransplantasyonu yapıldı. Bir hastaya subtotal paratiroidektomi yapıldı. Yedi hastada ise 3 paratiroid bezi çıkarıldığından ototransplantasyon yapılmadı. Ameliyat sonunda cerrahların tercihinine göre 4 hastada penröz dren, 8 hastada hemovak dren kullanılırken 4 hastada hiç dren kullanılmadı. Ameliyat sonrası dönemde hiçbir hastada yara yeri enfeksiyonu, hematoma birikmesi ya da rekürren laringeal sinir hasarı gibi bir komplikasyon gelişmedi.

4.5 Ameliyat Sonrası Bulgular ve İzlem

Hastalar ameliyat sonrası dönemde hipokalsemi bulguları yönünden yakından takip edildi. Hipokalsemi bulguları gelişen hastalara IV Ca^{+2} - glukonat (1 cc/kg/doz) serum fizyolojik ile bire bir sulandırılarak verildi. Doz aralığı hastanın kliniği ve kontrol edilen serum kalsiyum seviyesine göre ayarlandı. Hastaların kalsiyum glukonat ihtiyaçları

Tablo 4.6’da gösterilmiştir. IV Ca^{+2} - glukonat ihtiyacı 1-30 (ortalama $8,6 \pm 8,5$) gün oldu. Hastalar enteral yoldan beslenmeye başlandıktan sonra tedaviye oral kalsiyum laktat eklendi.

Tablo 4.6. Ameliyat sonrası IV Ca⁺² - glukonat ihtiyacı

Ca ⁺² -glukonat dozu	Hasta Sayısı	%
4x1cc/kg	6	37,5
3x1cc/kg	5	31,3
Günde dörtten fazla	2	12,5
İhtiyaç duyulmadı	3	18,7
Toplam	16	100

Ameliyat sonrası takip süreleri 1-74 ay (ortalama 18 ay) olan hastalara takip süresinde, ameliyat gününden itibaren her gün; kalsiyum, fosfor ve diğer rutin biyokimya tetkikleri ile 3. gün PTH düzeyi bakıldı. Geç dönem takiplerinde de yine rutin biyokimyasal tetkikleri ile birlikte PTH düzeyi de bakıldı. Paratiroid bezlerinin tümünün çıkarılamadığı 7 hastanın 6'sında PTH değerlerindeki düşme yeterli düzeyde olmazken 1 hastada (1 nolu hasta) 26 pg/ml'ye geriledi. Çıkarılan paratiroid bezi sayıları ve serum PTH düzeyleri Tablo 4.7'da gösterilmiştir.

PTH düzeyi normalin üzerinde seyreden hastalar, serum kalsiyum seviyelerinin düşmesi, klinik olarak hiperparatiroidizm bulgularının gerilemesi nedeniyle izleme alındı. Bu hastalardan sadece ikisinde hiperparatiroidizm bulgularının oluşması nedeniyle, ikinci kez ameliyat edilmesine karar verildi. Birinde (10 nolu hasta) ilk ameliyatından 1 yıl sonra, gama prob yardımıyla dedeksiyon yapılarak 4. paratiroid bezi bulunup, lezyon üzerinden yapılan mini insizyonla çıkarıldı. Diğer hasta da (15 nolu hasta) ilk ameliyatından 7 yıl sonra ameliyat edilerek bilateral eksplorasyon yapıldı, fakat daha önce de belirtildiği gibi 4. paratiroid bezi bulunamadı. Fakat birinci (10 nolu) hastanın 2. ameliyatından sonra geç dönemde bakılan paratiroid hormon değeri 184, ikinci (15 nolu) hastanın 2. ameliyatından sonra geç dönemde bakılan paratiroid hormon değeri 137 pg/ml olarak bulundu. Her iki hastanın da son kontrollerinde klinik olarak hiperparatiroidizm bulgusu saptanmadı. Üç paratiroid bezinin çıkarıldığı diğer beş hasta, klinik bulgularının gerilemesi nedeniyle ikinci ameliyata gerek olmadan izlenmektedir. Bir hastada (7 nolu hasta) kalsiyum tedavisine uyumsuzluk nedeniyle ameliyattan 2 ay sonra hipokalsemik tetani gelişti. Bir hastamız da ameliyattan 2 yıl sonra cerrahi dışı nedenlerle kaybedildi.

Tablo 4.7. Hastaların çıkarılan paratiroid bezi sayıları ve serum PTH düzeyleri

Sıra	Çıkarılan Bez Sayısı	Preoperatif PTH (pg/ml)	Erken Postoperatif PTH (pg/ml)	Geç Postoperatif PTH (pg/ml)
1	3bez	1874	7	26
2	4bez	3530	20	60
3	3bez	1438	402	361
4	3bez	4540	694	694
5	4bez	2201	111	200
6	4bez	2500	29	51
7	4bez	734	15	15
8	4bez	1143	9	67
9	4bez	2080	7	26
10*	3bez	2130	910	2330
11**	4bez	2149	411	510
12	3bez	1607	488	751
13	3bez	1988	492	492
14	4bez	2500	68	20
15*	3bez	1420	227	1911
16	4bez	2500	12	14

* Laboratuvar ve klinik bulgularının tekrarlaması nedeniyle ikinci kez ameliyat edildi

** Subtotal paratiroidektomi yapıldı

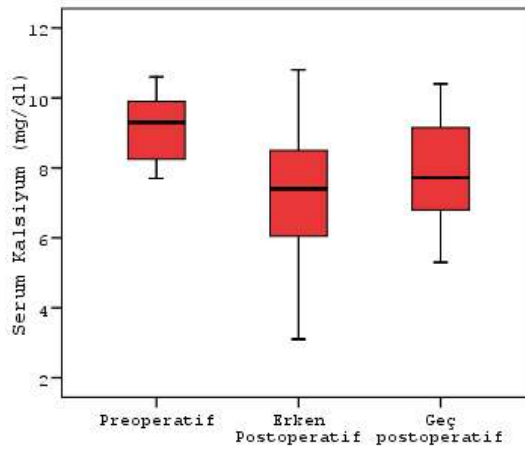
4.6 Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

Serum kalsiyum değerleri; ameliyat öncesi dönemde ortalama $9,0 \pm 1,4$ mg/dl, ameliyat sonrası erken dönemde ortalama $7,2 \pm 1,9$ mg/dl ve ameliyat sonrası geç dönemde ortalama $7,9 \pm 1,6$ mg/dl olarak bulundu. Serum fosfor değerleri; ameliyat öncesi dönemde ortalama $7,3 \pm 2,2$ mg/dl, ameliyat sonrası erken dönemde ortalama $6,0 \pm 2,1$ mg/dl ve ameliyat sonrası geç dönemde ortalama $5,9 \pm 2,3$ mg/dl olarak bulundu. Serum PTH değerleri; ameliyat öncesi dönemde ortalama 2145 ± 910 pg/ml (734-4540 pg/ml), ameliyat sonrası

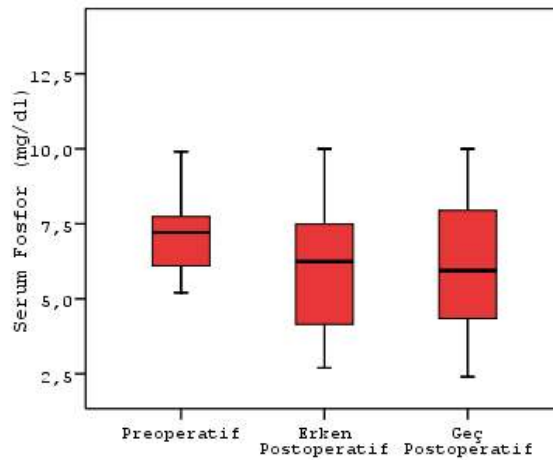
erken dönemde ortalama 243 ± 287 pg/ml (6,5-910 pg/ml) ve ameliyat sonrası geç dönemde ortalama 470 ± 696 pg/ml (14-2330 pg/ml) olarak bulundu.

Serum kalsiyum değerlerinin ameliyat öncesi, ameliyat sonrası ve geç dönem karşılaştırmaları Şekil 4.2’de, serum fosfor değerlerinin ameliyat öncesi, ameliyat sonrası ve geç dönem karşılaştırmaları Şekil 4.3’de, serum PTH değerlerinin ameliyat öncesi, ameliyat sonrası ve geç dönem karşılaştırmaları Şekil 4.4’te gösterilmiştir.

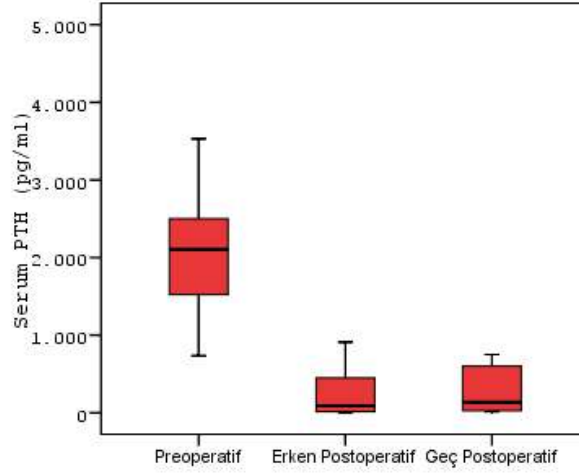
Ortalama PTH düzeyleri ameliyat öncesi dönemde 2145 pg/ml, ameliyat sonrası dönemde 243,8 pg/ml, ameliyat sonrası geç dönemde 470 pg/ml olarak bulundu. Preoperatif, erken ve geç postoperatif değerler karşılaştırıldığında; serum PTH düzeyindeki düşme ile kalsiyum düzeyindeki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).



Şekil 4.2. Serum kalsiyum değerlerinin ameliyat öncesi, sonrası ve geç dönem karşılaştırması



Şekil 4.3. Serum fosfor değerlerinin ameliyat öncesi, sonrası ve geç dönem karşılaştırması



Şekil 4.4. Serum PTH değerlerinin ameliyat öncesi, sonrası ve geç dönem karşılaştırması

4.7 Histopatolojik İnceleme

Ameliyat sırasında çıkarılan lezyonlar 14 hastada frozen inceleme ile değerlendirilirken 2 hastadan çıkarılan lezyonlara frozen inceleme yapılmadı. Çıkarılan tüm lezyonlar kalıcı (parafin) kesitlerde de değerlendirildi. Histopatolojik inceleme sonucunda bütün hastalarda çıkarılan lezyonların paratiroid hiperplazisi olduğu tespit edildi.

5. TARTIŞMA

Son dönem böbrek yetmezliği sonucunda gelişen sekonder hiperparatiroidizm tablosu çocuk ve adolesanlarda nadir görülür. Böbrek yetmezliği görülme sıklığı erişkinlerde, milyonda 40-70 iken çocuklarda bu oran milyonda 0,5-12 olarak bildirilmiştir (60, 61, 62). Literatürde cinsiyet dağılımına ilişkin bir veri bulunamamakla birlikte; bizim olgularımızın %69'u (11 hasta) erkek, %31'i (5 hasta) kadın olup, erkek olgu sayısı belirgin bir şekilde fazladır.

Böbrek yetmezliği olan hastaların büyük çoğunluğunda, serum fosfor miktarının artmasına ve D vitamini yapımının bozulmasına bağlı gelişen kronik hipokalsemiyi kompanze edebilmek için, paratiroid bezleri normalden fazla çalışarak, kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler. Sonuçta normalden fazla çalışan paratiroid bezlerinde hiperplazi gelişir. Çocuk nefrologları tarafından uzun süre, diyet önlemleri, etkili diyaliz programı, oral fosfat tutucular ve kalsitriol ile konservatif tedaviye rağmen sonuçta hiperparatiroidizm, hiperkalsemi ve renal osteodistrofi tablosu oluşur. Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında renal osteodistrofi gelişme oranı % 79 olarak bildirilmiştir (63). Çocuk ve adolesanlar, renal osteodistrofi tablosundan erişkinlere göre daha fazla etkilenmektedirler. Özellikle büyüme döneminde yeterince erken veya uygun tedavi edilmeyen olgularda, kemik deformiteleri ve büyüme/gelişme bozuklukları meydana gelir. Bizim olgularımızın böbrek yetmezliği tanısı konulması ile paratiroidektomi yapılmasını gerektirecek hiperparatiroidizm tablosu oluşması arasındaki izlem süresi 1-11 (ortalama $4,9 \pm 2,5$) yıldır. Hiperparatiroidizm ve büyüme gelişme geriliği gibi olumsuz sonuçlarının geciktirilebilmesi için koruyucu önlemlere dikkatle uyulması gerekmektedir.

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında hipertansiyon başta olmak üzere, ek hastalıklar sık görülmektedir. Ayrıca hemodiyaliz programında olan hastalar sıklıkla HCV gibi, kan ile bulaşan enfeksiyon ajanlarına maruz kalmaktadırlar. Bizim olgularımız ek hastalıklar yönünden incelendiğinde; 11 hastada hipertansiyon, 2 hastada ailevi akdeniz ateşi, 1 hastada akciğer tüberkülozu, 1 hastada epilepsi, 1 hastada dilate kardiyomyopati olduğu tespit edildi. İki hastamız HCV RNA pozitifliğine bağlı kronik hepatit tanısı ile ameliyat öncesi dönemde interferon tedavisi almıştı. Ek hastalıkların olması, zaten kronik bir hastalıkla uğraşan metabolizmayı olumsuz etkilemekte, koruyucu önlemlere uyumu azaltıp cerrahi tedaviye giden süreci kısaltabilmektedir. Son dönem böbrek yetmezliğinin önemli sonuçlarından birisi de kronik anemidir. Bizim olgularımızın ameliyat öncesi ortalama Hb değeri $8,7 \pm 1,7$ gr/dl' dir.

Son dönem böbrek yetmezliğine ikincil gelişen hiperparatiroidizm olguları, konservatif tedavilerle belirli bir süre izlenebilse de, özellikle çocuklarda büyüme gelişmenin olumsuz etkilerinden korunmak için ameliyat edilmelidir. Ameliyatta amaç; hiperplazi gelişmiş olan paratiroid dokularının tamamının çıkartılmasıdır. Bu nedenle paratiroid bezlerinin ameliyat öncesi ve ameliyat sırasında yerinin tespit edilmesi, özellikle ektopik yerleşimli bezlerin bulunabilmesinde önemlidir. Olaizola ve ark. sekonder hiperparatiroidizm olgularında, tüm bezlerin çıkarılması için zaten bilateral eksplorasyon yapıldığından, ameliyat öncesi lokalizasyon çalışmalarının, özellikle paratiroid sintigrafisinin duyarlılığının düşük olması nedeniyle gereksiz olduğunu belirtmektedirler (64). Önceden ameliyat geçirmemiş olan hastaların servikal eksplorasyonlarının daha başarılı olduğuna dayanılarak ortaya atılan bu öneride, şüphesiz ki; ektopik yerleşimli ve dörtten fazla paratiroid bezi bulunan hastalar gözardı edilmiştir. Sekonder hiperparatiroidizmde etkili tedavi, tüm paratiroid bezlerinin bulunup çıkarılabilmesine dayanmaktadır. Diğer yandan, ameliyat öncesi ve ameliyat sırasında yeterli lokalizasyon çalışması yapılmayan olgularda; bazı hiperplazik bezlerin beklenenden küçük olması, 4'den fazla ve/veya ektopik bez olması durumlarında, ameliyat sırasında gözden kaçırılan bezler, tablonun hiç düzelmemesine ya da tekrarlamasına neden olur. Bu nedenle birçok yazarın önerdiği genel yaklaşım; ektopik bezlerin tespit edilmesi ve şüpheli olduğu düşünülen bölgelere daha fazla dikkat edilmesi için, ameliyat öncesi dönemde US, paratiroid sintigrafisi, BT ya da MR gibi görüntüleme yöntemleri ile paratiroid bezlerinin yerlerinin tespit edilmesidir (8, 19, 20, 21, 17, 65, 66). Bu amaçla en çok kullanılan yöntem US ve paratiroid sintigrafisidir. US bu konuda uzmanlaşmış kişiler tarafından yapıldığında duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olan non-invazif bir yöntemdir.

Bizim olgularımızın tümü ameliyat öncesi dönemde paratiroid US ve paratiroid sintigrafisi ile değerlendirildi. Her iki tetkikin de ayrı ayrı paratiroid patolojilerini tespit etme oranı % 75 olup, bu literatürle uyumluydu. Yalancı negatiflik oranı yine her iki tetkikte de %25 olarak bulundu. Yalancı negatif tanı alan bu hastalardan 2'si (%12,5) aynı hasta iken, diğer ikisi farklı hastalardı. Yani US ve sintigrafi birlikte değerlendirildiğinde 16 hastadan 14'ünde (%87,5) paratiroid patolojisi tespit edilmiştir. Paratiroid sintigrafisi ile 1 hasta paratiroid hiperplazisi, 1 hasta paratiroid adenomu öntanısı alırken, 10 hastada (%62,5) paratiroid patolojisi tespit edilmiş fakat adenom-hiperplazi ayrımı yapılamamıştır.

US ile paratiroid patolojisi tespit edilen hastalardan 10 tanesi (%62,5), paratiroid adenomu öntanısı alırken, 2 tanesinde (%12,5) patoloji olduğu tespit edilmiş, fakat

tanımlanamamıştır. Hiçbir hastaya US ile paratiroid hiperplazisi tanısı konulmamıştır. Bu durum literatür ile uyumlu gözükmemektedir. Fuster ve ark'nın yaptığı bir çalışmada (21) US'nin duyarlılığı %55, özgüllüğü %67, sintigrafinin duyarlılığı %72, özgüllüğü %95 olarak bildirilmiştir. İshibashi ve ark'nın yapmış olduğu bir başka çalışmada (67) US'nin duyarlılığı %30 olarak bildirilmiştir. Kawata ve ark.'nın yaptığı sekonder hiperparatiroidizmli hastalarda paratiroid bezlerinin büyüklüğü ve ameliyat öncesi yerlerinin tespit edilmesinde US'nin kullanımıyla ilgili bir çalışmada doğru tanı oranı %63.6 bulunmuştur (17). Bizim çalışmamızda ve literatürde US ile doğru tanı koyma oranlarının oldukça geniş bir aralıkta olduğu görülmüştür. Bu sonucun en önemli nedeni, tüm US değerlendirmelerinin bu konuda özelleşmiş tek bir uygulayıcı tarafından değil de, rutin uygulamada sıradan radyolog ya da araştırma görevlileri tarafından yapılmış olmasına bağlıdır. Yeterli tecrübeye sahip olmayan uygulayıcılar, tüm paratiroid bezlerini, özellikle ektopik yerleşimli olanları görüntülemekte, birden çok bezin etkilenmesi durumunda multipl paratiroid adenomu ve paratiroid hiperplazisi ayrımını yapmakta güçlüklerle karşılaşabilirler. Çocuklarda paratiroid bezlerinin yaşa göre boyutlarıyla ilgili veri bulunmadığından dolayı, görüntülenen bezlerin patolojik olduğuna karar vermek de güç olabilmektedir. Sekonder hiperparatiroidizm olgularında bütün paratiroid bezleri büyür, fakat büyüme miktarları eşit oranda olmadığından ameliyat öncesi tüm bezlerin yerini ve tanıyı belirlemek her zaman kolay değildir (17). Sonuçta patolojik olduğu düşünülen paratiroid bezleri için, adenom ve hiperplazi ayrımından çok paratiroid patolojisi tanımı kullanılmaktadır. Sekonder hiperparatiroidizm tanısı da klinik olarak konulmaktadır. Bu nedenle paratiroid patolojisine yönelik yapılan US, bu konuda yeterli tecrübeye sahip merkezlerde, belirli radyologlar tarafından yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Tc-99-m MIBI sintigrafisi, günümüzde hastalıklı paratiroid bezlerine ait lezyonların görüntülenmesinde yüksek duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle sık kullanılan bir yöntemdir. Sintigrafinin en önemli avantajları minimal invaziv bir işlem olması ve ektopik adenomların tespitinde duyarlılığının yüksek olmasıdır. Tek adenom varlığında Tc-99-m MIBI sintigrafisinin duyarlılığı %90 civarında iken ikili-üçlü adenom, hiperplazi veya tiroid bezinde nodül varlığında duyarlılığı düşmektedir (68). Sonuçta paratiroid sintigrafisi ve US paratiroid patolojisini saptamada yeterli iken, ayırıcı tanıda yetersiz kalmaktadır.

BT ve MRG paratiroid bezlerinin görüntülenmesinde rutin olarak önerilmemektedir. Hastanın solunum ve yutkunma hareketleri MRG'de artefakta neden olduğundan patolojik

paratiroid bezlerinin MRG ile görüntülenmesi her zaman mümkün olmamaktadır (27, 28). Bizim olgularımızdan hiçbirine boyun BT yapılmadı, bir tanesine US ve sintigrafisi ile paratiroid patolojisi net olarak ayırt edilemediğinden, boyun MR tetkiki yapıldı. Fakat US ve sintigrafiye ek bir bilgi elde edilemedi. Dolayısıyla bu hastaların tanısında BT'de radyasyon yükünün fazla olması, MR'da ise özellikle küçük yaşlarda anestezi gerektirmesi ve diğer tetkiklere ilave olarak bir bilgi sağlamaması nedeniyle bu tetkiklerin rutin uygulamalarda kullanılmasına gerek yoktur.

Son dönem böbrek yetmezliğine bağlı sekonder hiperparatiroidizm olgularında tüm paratiroid bezlerinde hipertrofi olduğundan, komplikasyonları önlemek için bilateral ekplorasyon ile bütün bezlerin bulunarak çıkartılması gerekir. Apatiroidizmi önlemek için önceki yıllarda bir miktar paratiroid dokusunun yerinde bırakıldığı subtotal paratiroidektomi yapılmıyordu. Bizim bir olgumuzda subtotal paratiroidektomi yapıldı ve klinik bulguları gerilese de serum PTH düzeyi beklenenden yüksek seyretti. Günümüzde daha çok kabul gören yöntem, bizim de önerdiğimiz total paratiroidektomiyle birlikte paratiroid ototransplantasyonudur. Çünkü geride bırakılan paratiroid dokusunda hastalığın tekrarlama durumu, ikinci cerrahi işlem oldukça güç olmakta ve rekürren laringeal sinir hasarı gibi önemli komplikasyon oranları artmaktadır. Paratiroid ototransplantasyonu yapıldığında, ikinci bir cerrahi işlem sırasında, kalan paratiroid dokusunu kolayca bulmak için titan klips veya prolen dikişler kullanılarak işaretleme yapılmaktadır. Paratiroid ototransplantasyonu için sıklıkla sternokleidomastoid kas veya önkol kasları kullanılmakla birlikte, önkola deri altı enjeksiyon tekniği de erişkin hastalarda kullanılmaya başlamıştır (18).

Paratiroidektominin tarihi gelişimine bakacak olursak; Frier 1972'de iskelet deformitesine bağlı ağrıları azaltmak için subtotal paratiroidektomi yaptığı 6 çocuk olguyu bildirmiştir (69). Demeure 1990'da tesiyer hiperparatiroidizm nedeniyle subtotal paratiroidektomi ile tedavi ettiği 7 hastalık serisini yayınlamıştır. Çocuklarda ilk total paratiroidektomi ve paratiroid ototransplantasyonu Talwalker tarafından 1979'da raporlanmıştır (70). Moazam 1984'de renal osteodistrofi nedeniyle, total paratiroidektomi ve paratiroid ototransplantasyonu yaptığı en genç iki hastayı (24 ve 28 aylık) bildirmiştir (63). Kievit ve ark. ise total paratiroidektomi ve paratiroid ototransplantasyonu ile tedavi ettikleri 8 çocuk hastayı, aynı şekilde tedavi edilen erişkin hastalarla karşılaştırmış ve sonuçları benzer bulmuşlardır (60). Berard ve ark. 1989'da sekonder hiperparatiroidizm nedeniyle paratiroidektomi yaptıkları 17 çocuk ve adolesandan oluşan, nisbeten geniş bir seri

yayınlanmışlardır (71). Bu 17 hastadan 10 tanesine subtotal paratiroidektomi, 7 tanesine de total paratiroidektomi ve paratiroid ototransplantasyonu yapılmıştır. Subtotal paratiroidektomi yapılan 10 hastadan 3'üne ikinci bir ameliyat gerekmiştir. Schlosser ve ark. renal hiperparatiroidizm nedeniyle ameliyat ettikleri 23 çocuk ve adolesan (1-22 yaş arası) hastayı bildirmişlerdir (61). Bu hastalardan 18'ine total paratiroidektomi ve paratiroid ototransplantasyonu yapılmış, 3 hastada 4'den az paratiroid bezi tanımlandığından ototransplantasyon yapılmamış, 2 hasta hastalığın tekrarlaması nedeniyle ikinci kez ameliyat edilmiştir (61).

Bizim olgularımızın tümüne bilateral boyun eksplorasyonu yapıldı. Sekiz hastaya total paratiroidektomi ve paratiroid ototransplantasyonu, 1 hastaya subtotal paratiroidektomi yapıldı. Yedi hastada ise 3 paratiroid bezi çıkarıldığından ototransplantasyon yapılmadı. Hastalarımızın yaşları 1-20 yıl (ortalama 11,4 yıl) arasında, en küçük yaştaki iki hastamız 17 ve 21 aylıktı.

Son dönem böbrek yetmezliğine bağlı sekonder hiperparatiroidizmde tedavi, tüm paratiroid bezlerinin çıkarılması ve paratiroidizm gelişmesini engellemek için de bir miktar dokunun bırakılması ile mümkün olduğundan, paratiroidektomi sırasında bütün paratiroid bezlerinin bulunabilmesi için yardımcı yöntemlere ihtiyaç vardır. Bu nedenle ameliyat sırasında US ile paratiroid bezlerinin yeri tespit edilebilir. Diğer bir yöntem de ameliyattan önce IV Tc-99-m-MIBI verilerek, ameliyat sırasında gama prob ile dedeksiyon yapılmasıdır. Gama prob ile dedeksiyon yapılması daha sıklıkla erişkin cerrahlar tarafından, paratiroid adenomlarında minimal invazif cerrahi yapmak için kullanılmaktadır. Sekonder hiperparatiroidizimli çocuk hastalarda kullanımına ilişkin yayınlar oldukça azdır (21, 65). Sekonder hiperparatiroidizimli çocuk hastada ameliyat sırasında gama prob kullanımı, ilk olarak 1995'de Deborah ve ark.tarafından yayınlanmıştır (65). Yayınladıkları 3 olgudan sadece bir tanesi son dönem böbrek yetmezliğine bağlı paratiroid hiperplazisi, diğer ikisi paratiroid adenomudur.

Biz, hastalarımızdan 11 tanesinde ameliyat sırasında gama prob kullandık. Bu hastaların 8'inde (%72,7) 4 paratiroid bezi bulunurken, 3'ünde (%27,3) 3 bez bulunabildi. Toplamda 16 hastanın 9'unda (%56,2) 4 paratiroid bezi bulunurken 7 hastada 3 bez bulunarak çıkartılabildi. Tüm paratiroid bezlerinin bulunamadığı 7 hastadan 3'ünde gama prob kullandı, 4'ünde kullanılmadı. Tüm hastaların istatistiksel analizi sonucunda, tüm paratiroid bezlerinin bulunmasında, gama prob kullanılması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$). Fakat tek çocuk cerrahı ve tek nükleer tıp uzmanı tarafından gama

proben kullanıldığı 7 hastanın tümünde (%100) 4 paratiroid bezi de bulundu. Paratiroid bezine komşu organlar, özellikle de radyoaktif maddeyi büyük ölçüde tutan kalp ile boyun dolayısıyla da paratiroid bezlerinin çok yakın olması nedeniyle, sayımlarda yanlışlıklar olup cerrah farklı bölgelere yönlendirilebilir. Bu nedenle ameliyat sırasında gama prob kullanılmasında da tecrübenin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Schlosser ve ark.'nın yaptığı çalışmada (61) 23 çocuk ve adolesan hastanın 18'inde (%78,2) tüm paratiroid bezleri çıkarılmış iken, bizim çalışmamızda ameliyat sırasında gama prob kullanılan 11 hastanın 8'inde (%73) tüm paratiroid bezleri çıkartıldı. Schlosser ve ark.'nın çalışmasında cerrahi teknikte, paratiroid bezlerinin bulunmasında yardımcı bir teknik kullanılmasına dair bilgi yoktur. Bu durum paratiroid cerrahisinde tecrübenin önemini bir kez daha vurguluyor gibi görülmektedir. Fakat bizim çalışmamızda ve diğer çalışmalarda, sekonder hiperparatiroidizm olgularında ameliyat sırasında gama prob kullanılımasının, ameliyat süresine etkisi karşılaştırmalı olarak irdelenmemiştir. Primer hiperparatiroidizmlili erişkin hastalarda, gama prob kullanımı ile bilateral eksplorasyon yerine, küçük bir insizyondan yapılan minimal invazif cerrahi yöntem ameliyat süresini kısaltmaktadır. Ameliyat sırasında tüm paratiroid bezlerinin bulunmasına yardımcı olmasının yanında, ameliyat süresini de kısaltması intraoperatif gama prob kullanımının önemli bir avantajıdır. Bu nedenle sekonder hiperparatiroidizm olgularında da, ameliyat süresiyle ilgili net verilerin olduğu, karşılaştırmalı ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ameliyat sahasına dren konulması ile ilgili verilerin yapılan yayınlarda paylaşılmadığı görüldü. Bizim hastalarımızdan 4 tanesi (%25) ameliyat sahasına dren konulmadan izlendi. Dört hastada penröz dren, 8 hastada hemovac dren kullanıldı. Hiçbir hastada ameliyat yerinde kanama, enfeksiyon olmadı. Kanama bozukluğu olmayan ve ameliyat sonrası bakımda sorun beklenmeyen hastalarda dren kullanılmaması hastanın ameliyat sonrası konforunu artıracaktır.

Ameliyat sonrası izlemde rekürren laringeal sinir hasarına bağlı vokal kord paralizi, kanama ve enfeksiyon gibi lokal komplikasyonlar özenli bir cerrahi çalışma ile önlenabilir. Literatürde ve bizim olgularımızda bu tür komplikasyonlara rastlanmamıştır.

Son dönem böbrek yetmezliğine bağlı hiperparatiroidizm olgularında, total paratiroidektomi ve paratiroid ototransplantasyonu ile klinik ve biyokimyasal bulgular etkili bir şekilde tedavi edilebilmektedir.

Çocuk hastalar küçük erişkinler gibi düşünülemezler, tedavi şekli aynı gibi gözükse de, ameliyat sonrası izlemde ciddi farklılıklar vardır. Çocuk ve erişkin hastaların karşılaştırmalı olarak incelendiği çalışmalarda (61, 60), çocukların ameliyat sonrası dönemde erişkinlere göre daha uzun süre IV kalsiyum tedavisine ihtiyaçları olmuştur. Bizim olgularımızdan 3'ünde IV kalsiyum ihtiyacı olmazken, diğerlerinde 1-30 gün (ortalama $8,6 \pm 8,5$ gün) farklı dozlarda IV kalsiyum ihtiyacı olmuştur. IV kalsiyum ihtiyacı olmayan hastalar sadece 3 bezin çıkarılabildiği ve PTH düzeyinde yeterli düşme olmayan hastalardı. Paratiroidektomi sonrası hızlı PTH düşüşüne bağlı, kemiğe ani kalsiyum girişi olarak tanımlanan aç kemik sendromu da çocuklarda daha sık görülmektedir (61). Ayrıca haftalarca kemiğe kalsiyum uptake'i devam edeceğinden hasta ve aileleri hipokalsemi bulguları açısından bilgilendirilmeli ve yakından takip edilmelidir. Taburcu olduktan sonra önerilen tedaviye uyumsuz olan bir hasta, hipokalsemiye bağlı tetani nedeniyle acil ünitesine başvurdu. Diğer hastalarda böyle bir sorunla karşılaşılmadı. Ameliyat sonrası dönemde fosfor düzeyinde de düşme olur. Fakat sürekli fosfat verilmesi hipokalsemiyi artıracığından IV fosfat desteğinden kaçınılmalıdır. Bizim olgularımızda IV fosfat ihtiyacı olmamıştır.

Ameliyat sonrası elde edilmek istenen sonuç; PTH düzeyinin düşerek kalsiyum seviyesinin dengeye girmesi ve hastanın klinik bulgularının düzelmesidir. Bizim olgularımızdan 8 tanesinin PTH düzeyi normal sınırlara gerilerken, 6 tanesi 500 pg/ml'nin altında, 2 tanesi de 500 pg/ml'nin üzerindedir. Total paratiroidektomi ve paratiroid ototransplantasyonu yapılan 8 hastadan 7'sinde PTH düzeyi normal seviyeye (7-68 pg/ml), bir hastada 111 pg/ml'ye geriledi. Bu hastaların tümünde klinik bulgular düzeldi. Subtotal paratiroidektomi yapılan bir hastanın ameliyat sonrası PTH değeri 411 pg/ml'ye geriledi. Bu nedenle 4 paratiroid bezinin de bulunabildiği olgularda subtotal paratiroidektomi yerine, en iyi sonuçların elde edildiği, total paratiroidektomi ve paratiroid ototransplantasyonu yapılması tercih edilmelidir. Üç bezin çıkarıldığı 7 hastanın birinde PTH düzeyi 26 pg/ml, diğerlerinde ise 220 pg/ml'nin üzerinde bulundu. Üç bezin çıkarılması ile klinik ve laboratuvar olarak tam iyileşme sağlanan bir hastada aparatiroidizm tablosu oluşmadığından, 4'den az paratiroid bezine sahip olduğu düşünülmeli. Üç bezin çıkarıldığı hastalardan PTH düzeyi 500 pg/ml'nin üzerinde seyreden ve klinik bulguları tekrarlayan 2 hasta tekrar ameliyat edildi. Diğer hastalar, PTH düzeyi 500 pg/ml'nin altında olduğu ve klinik bulguları gerilediğinden takibe alındı.

Hastaların ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası kalsiyum ve PTH düzeyleri karşılaştırıldığında; PTH düzeyindeki düşme ile kalsiyum düzeyindeki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Yapılan tedavi yöntemleri irdelendiğinde, klinik ve laboratuvar düzelmenin sağlanmasında en iyi sonuçların, total paratiroidektomi ve paratiroid ototransplantasyonu ile elde edildiği görülmektedir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Son dönem böbrek yetmezliğine ikincil gelişen hiperparatiroidizm sıklıkla klinik olarak konulan bir tanıdır. Bizim olgularımızda ve literatürdeki ameliyat öncesi tanı çalışmalarından US ve paratiroid sintigrafisinin duyarlılığı beklenenden düşük olmasına rağmen, ameliyat ve takip açısından görüntüleme yöntemleri kullanılmalı ve tanı histopatolojik olarak doğrulanmalıdır.
2. Paratiroid sintigrafisi ve US paratiroid patolojisini tespit etmede yeterli iken, ayırıcı tanı yapmada yetersizdir.
3. Ameliyat öncesi tanı çalışmalarından US, uygulayıcıya çok bağımlı olduğundan, bu işlem konu ile ilgili kişiler tarafından yapılmalıdır. Yeterli tecrübe sağlanıp hastalara yararlı olunabilmesi için, bu hastaların belirli merkezlerde izlenmesi gereklidir.
4. Son dönem böbrek yetmezliğine ikincil gelişen hiperparatiroidizmli çocuk hastaların klinik ve biyokimyasal bulguları, total paratiroidektomi ve paratiroid ototransplantasyonu ile güvenli ve etkili bir şekilde tedavi edilebilir.
5. Paratiroidektomi sırasında cerraha yardımcı olması için ameliyat sırasında gama prob ile dedeksiyon yapılabilir. Bu işlem cerrahın tecrübesinden sonra ameliyat başarısında önemli bir etmendir.
6. Ameliyat sonrası dönemde hastalar hipokalsemi açısından yakından izlenmeli, gerektiğinde IV kalsiyum desteğinde bulunulmalıdır. Gerekli hastalar oral kalsiyum tedavisi ile taburcu edilirken, hasta ve aileleri hipokalsemi bulguları açısından bilgilendirilmelidir.
7. Çocuk ve adolesanlar genç erişkinler gibi düşünülemezler, hiperparatiroidizmden daha fazla etkilenirler, büyüme gelişme bozuklukları olur ve ameliyat sonrası izlemde de erişkinlerden daha fazla hipokalsemi gelişir. Bu nedenle çocuk ve adolesanlar, bu konuda yeterli tecrübeye sahip olan çocuk cerrahisi merkezlerinde takip ve tedavi edilmelidir.

7. KAYNAKÇA

1. Rosai J, Mosby M.D. Parathyroid glands. Ackerman' s Surgical Pathology. 9th edition. Mosby Company, China. 595-608, 2004.
2. Sadler T.V. Special Embryology, Head and Neck Embryology. Langman's Medical Embryology. 7th edition. Maryland, Williams Wilkins. 363-401, 1995.
3. Skandalakis JE, Paratiroid bezleri. Skandalakis' Cerrahi Anatomi (Başaklar C, ed). Cilt 1, Ankara, Palme. 74-116, 2008.
4. Başaklar AC. Hiperparatiroidizm. Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları, 1. baskı, Ankara, Palme. Cilt 2. 2147-2155, 2006.
5. Gray SW, Skandalakis JE, Akin TJ Jr, Droulias C, Vohman MD, Parathyroid glands. Am Surg 42:653-656, 1976.
6. Akerstrom G, Grimelius L, Johansson H, et al. The parenchymal cell mass in normal human parathyroid glands. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 89(A):367-370, 1981.
7. Shen W, Düren M, Morita E, Higgins C, Duh QY, Siperstein AE, Clark OH. Reoperation for persistant or recurrent primary hyperparathyroidism. Arch Surg 131:861-869, 1996.
8. Daniel O, Odelsman R. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. Springer Verlag, 2007.
9. Delattre JF, Flament JB, Palot JB, Pluot M, Variations in the parathyroid glands. Number, stuation and arterial vascularization. Anatomical study and surgical application. J Chir (Paris) 119:633-635, 1982.
10. Ross MH, Pawlina W. Parathyroid and thyroid glands. Histology A Text and Atlas With Correlated Cell and molecular Biology. 5th edition, Philadelphia, Williams Wilkins, 722-723, 2006.
11. Guyton AC, Hall JE. Paratiroid hormonu, kalsitonin, kalsiyum ve fosfat metabolizması. Tıbbi fizyoloji. Dokuzuncu baskı (Çavuşoğlu H, ed). İstanbul, Nobel. 985-1002,1996.
12. Khan A, Bilezikian J. Primary hyperparathyroidism: pathophysiology and impact on bone. CMAJ 163(2):184-187, 2000.
13. Grosfeld JL, O'Neill JA, Fonkalsrud EW, Coran AG. Surgical disease of the thyroid and parathyroid glands. Pediatric Surgery. Vol 1. 8th edition, Philadelphia, Elsevier, 850-860,2006.
14. Shawn D. Safford, MD, Michael A. Skinner, MD. Thyroid and parathyroid disease in children. Seminars in Pediatric Surgery 15:85-91, 2006.
15. Kollars J, Zarroug A, Heerden JV, Lteif A, Stablo P, Saurez L, Moir C, İshitani M, Rodeberg D. Primary Hyperparathyroidism in Pediatric Patients. Pediatrics. 115:974-980, 2005.
16. Masafumi F, Junichiro JK, Takashi S. Management of patients with advanced secondary hyperparathyroidism: the Japanese approach. Nephrol Dial Transplant. 17: 1553–1557, 2002.
17. Ryo K, Lee K, Atsuko T, Katsuhiro Y, Hiroshi T. Ultrasonography for preoperative localization of enlarged parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. Auris Nasus Larynx 36:461–465, 2009.
18. Yoon JH, Nam KH, Chang HS, Chung WY, Park CS. Total Parathyroidectomy and Autotransplantation by the Subcutaneous Injection Tecnique in Secondary Hyperparathyroidism. Surg Today. 36:304-307, 2006.

19. Ammori BJ, Madan M, Gopichandran TD, et al. Ultrasound guided unilateral neck exploration for sporadic primary hyperparathyroidism: is it worthwhile? *Ann R Coll Surg Engl* 80:433-437, 1998.
20. Geatti O, Shapiro B, Orsolon P, et al. Localization of parathyroid enlargement: experience with technetium 99m methoxyisobutylisonitrile and thallium-201 scintigraphy, ultrasound and computed tomography. *Eur J Nucl Med* 21:17-23, 1994.
21. Davit F, Juan Y, Jaime O, Jose VT, Rosa G, Xavier S, Pilar P, Joan D, Francesca P. Role of pre-operative imaging using 99 m Tc-MIBI and neck ultrasound in patients with secondary hyperparathyroidism who are candidates for subtotal parathyroidectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33:467-473, 2006.
22. Tomasella G. Diagnostic imaging in primary hyperparathyroidism. *Radiological Techniques: US-CAT-MR. Minerva Endocrinol* 26:3-12, 2001.
23. Weber AL, Randolph G, Aksoy FG. The thyroid and parathyroid glands: CT and MR imaging and correlation with pathology and clinical findings. *Radiol Clin North Am* 38:1105-1129, 2000.
24. Koong HN, Choong LH, Soo KC. The role of preoperative localisation techniques in surgery for hyperparathyroidism. *Ann Acad Med Singapore* 27:192-195, 1998.
25. Gotway MB, Reddy GP, Webb WR, Morita ET, Clark OH, Higgins CB. Comparison between MR imaging and 99mTc-MIBI scintigraphy in the evaluation of recurrent or persistent hyperparathyroidism. *Radiology* 218:783-790, 2001.
26. Lee VS, Spritzer CE, Coleman RE, et al. The complementary roles of fast spin-echo MR imaging and double-phase Tc-99m-MIBI scintigraphy for localization of hyperplastic parathyroid glands. *Am J Roentgenol* 167:1555-1562, 1996.
27. Lee VS, Spritzer CE. MR imaging of abnormal parathyroid glands. *Am J Roentgenol* 170:1097-1103, 1998.
28. McDermott VG, Mendez Fernandez RJ, Meaken TJ, et al. Preoperative MR imaging in hyperparathyroidism: results and factors affecting parathyroid detection. *Am J Roentgenol* 166:705-710, 1996.
29. Hetrakul N, Civelek AC, Stag CA, Udelsman R. In vitro accumulation of technetium-99m sestamibi in human parathyroid mitochondria. *Surgery* 130:1011-1018, 2001.
30. Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, et al. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double phase study). *J Nucl Med* 33:1801-1807, 1992.
31. Carpentier A, Jeannotte S, Verreault J, et al. Preoperative localization of parathyroid lesions in hyperparathyroidism: relationship between technetium-99m- MIBI uptake and oxyphil cell content. *J Nucl Med* 39:1441-1444, 1998.
32. Torregrosa JV, Fernandez-Cruz L, Canaleyo A, et al. 99mTc-Sestamibi scintigraphy and cell cycle in parathyroid glands of secondary hyperparathyroidism. *World J Surg* 24:1386-1390, 2000.
33. Rubello D, Casara D, Giannini S, et al. Importance of radio-guide minimally invasive parathyroidectomy using hand-held gamma probe and low 99mTc-MIBI dose: technical considerations and long-term clinical results. *Q J Nucl Med* 47:129-138, 2003.
34. Sfakianakis GN, Irvin GL, Foss J, et al. Efficient parathyroidectomy guided by SPECT-MIBI and hormonal measurements. *J Nucl Med* 37:798-804, 1996.
35. Lloyd MN, Lees WR, Milroy EJG. Preoperative localisation in primary hyperparathyroidism. *Clin Radiol* 41:239-243, 1990.

36. Uden P, Aspelin P, Berglund J. Preoperative localization in unilateral parathyroid surgery: a cost-benefit study on ultrasound, computed tomography and scintigraphy. *Acta Chir Scand* 156:29–35, 1990.
37. Sfakianakis GN, Irvin GL, Foss J, et al. Efficient parathyroidectomy guided by SPECT-MIBI and hormonal measurements. *J Nucl Med* 37:798-804, 1996.
38. Moka D, Voth E, Dietlein M, Larean-Avellanda A, Schicha H. Technetium 99m-MIBI-SPECT: a highly sensitive diagnostic tool for localization of parathyroid adenomas. *Surgery* 128:29-35, 2000.
39. Neumann DR, Esselstyn CB, MacIntyre WJ, et al. Comparison of FDG-PET and sestamibi-SPECT in primary hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 37:1809-1815, 1996.
40. HD, Adams. Parathyroid adenoma: problems of diagnosis and localization. *Surg Clin North Am* 48:483-486, 1968.
41. B. Cady. Neck exploration for hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am.* 53:301-305, 1973
42. J. McGarity WC. Bostwick. Tecnique of Parathyroidectomy. *Am Surg.* 42:657-661, 1976.
43. AJ, Edis. Surgical anathomy and tecnique of neck exploration for primary hyperparathyroidism. *Surg Clin North Am.* 57:495-499, 1977.
44. Zacara F, Mazzaferro S, Catarci M, Saputelli A, Alo P, Carboni M. Prospective evaluation of total parathyroidectomy and autotransplantation for the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Arch Surg.* 134:68-72, 1999.
45. Skretting A, Aas M, Normann E, Sodal G, Lindegaard MW. Clinical results with 131I-toluidine blue and triple radionuclide subtraction for preoperative localization of enlarged parathyroid glands. *Eur J Nucl Med* 3:5-9, 1978.
46. Zwas ST, Czerniak A, Boruchowsky S, Avigad I, Wolfstein I. Preoperative parathyroid localization by superimposed iodine-131 toluidine blue and technetium-99m pertechnetate imaging. *J Nucl Med* 28:298-307, 1987.
47. Czerniak A, Zwas ST, Shustik O, et al. The use of radioiodinated toluidine blue for preoperative localization of parathyroid pathology. *Surgery* 110:832-838, 1991.
48. Blower PJ, Carter NJ. Rapid preparation of 123I-labelled methylene blue and toluidine blue: potential new agents for parathyroid scintigraphy. *Nucl Med Commun* 11:413-420, 1990.
49. Orloff LA. Methylene blue and sestamibi: complementary tools for localizing parathyroids. *Laryngoscope* 111:1901-1904, 2001.
50. Ubhi CS, Hardy JG, Pegg CA. Mediastinal parathyroid adenoma: a new method of localization. *Br J Surg* 71:859-860, 1984.
51. Norman JG, Chheda H. Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping. *Surgery* 122:998-1004, 1997.
52. Baskies AM, Mayer P, Holaday WJ, et al. Intraoperative radio-guided identification of parathyroid adenomas with the gamma probe: initial experience in a community hospital. *The American Surgeon* 65:766-769, 1999.
53. Norman J, Denham D. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy in the reoperative neck. *Surgery* 124:1088-1093, 1998.
54. Rubello D, Pelizzo MR, Boni G ve ark. Radioguided surgery of primary hyperparathyroidism using the low-dose 99mTc-sestamibi protocol: multi-institutional experience from the Italian Study Group on Radioguided Surgery and Immunoscintigraphy (GISCRIS). *J Nuc Med* 46: 198-199, 2005.
55. Casara D, Rubello D, Piotto A, Pelizzo MR. 99mTc-MIBI radio-guided minimally invasive parathyroid surgery planned on the basis of a preoperative combined 99mTc-

- perchnetate/^{99m}Tc-MIBI and ultrasound imaging protocol. *Eur J Nucl Med* 27:1300-1304, 2000.
56. Rubello D, Pelizzo MR, Casara D. Nuclear medicine and minimally invasive surgery of parathyroid adenomas: a fair marriage. *Eur J Nucl Med* 30:189-192, 2003.
 57. Sackett WR, Barraclough B, Reeve TS, Delbridge LW. Worldwide trends in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg* 137:1055-1059, 2002.
 58. De Pasquale L, Bianchi P, Borabino M, Bestetti A, Bastagli A. Radi-guided video assisted parathyroidectomy a preliminary report. *Surgery Endoscopy* 15 (12):1456-1463, 2001.
 59. Okido M, Shimizu S, Kuroki S, Yokohata K, Uchiyama A, Tanaka M. Videoassisted parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: a new approach involving a skin-lifting method. *Surgical Endoscopy* 15 (10):1120-1123, 2001.
 60. Kievit AJ, Tinnemans JGM, Idu MM, Groothoff JW, Surachno S, Aronson DC. Outcome of total parathyroidectomy and autotransplantation as treatment of secondary and tertiary hyperparathyroidism in children and adults. *World Journal of Surgery* 34:993-1000, 2010.
 61. Schlosser K, Schmitt CP, Bartholomaeus JE, Suchan KL, Buchler MW, Rothmund M, Weber T. Parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism in children and adolescents. *World Journal of Surgery* 32:801-806, 2008.
 62. Haberal M, Cuhadaroglu S, Velidedeoglu E, Buyukpamukcu N, Bilgin N, Arslan G, Turan M, Ekici E, Karamehmetoglu M, Demirbas A. Pediatric kidney transplantation. *Transplant Proc* 26:185-186, 1994.
 63. Moazam F, Orak JK, Fennell RS, Richard GA, Talbert JL. Total parathyroidectomy and autotransplantation for tertiary hyperparathyroidism in children with chronic renal failure. *Journal of Pediatric Surgery* 19:389-393, 1984.
 64. Olaizola I, Zingraff J, Heuguerot C, Fajardo L, Leger A, Lopez J. Tc-99m Sestamibi parathyroid scintigraphy in chronic haemodialysis patient: static and dynamic explorations. *Nephrol Dial Transpl* 15:1201-1206, 2000.
 65. Martinez DA, King DR, Romshe C, Lozano RA, Morris JD, Dorisio MS, Martin E. Intraoperative identification of parathyroid gland pathology: a new approach. *Journal of Pediatric Surgery* 30:1306-1309, 1995.
 66. Zachariou Z, Buhr H, Herbay AV, Klaus G. Preoperative diagnostics and surgical management of tertiary hyperparathyroidism after chronic renal failure in a child. *Eur J Pediatr Surg* 5:288-291, 1995.
 67. Ishibashi M, Nishida H, Hiromatsu Y, Kojima K, Tabuchi E, Hayabuchi N. Comparison of technetium-99m-MIBI, technetium 99m-tetrofosmin, ultrasound and MRI for localization of abnormal parathyroid glands. *J. Nucl Med* 39:320-324, 1998.
 68. Arici C, Cheah WK, Ituarte PH, Morita E, Lynch TC, Siperstein AE. Can localization studies be used to direct focused parathyroid operations? *Surgery* 129:720-729, 2001.
 69. Frior HV, Moore ES, Levitsky LL. Parathyroidectomy in children with chronic renal failure. *Journal of Pediatric Surgery* 7:565-572, 1972.
 70. Talwalker YB, Puri HC, Hawker CC. Parathyroid autotransplantation in renal osteodystrophy. *Am J Dis Child* 78:34-44, 1979.
 71. Berard E, Crosca G, Broyar M. Parathyroidectomy in children with renal failure. Retrospective study of 17 cases. *Arch Fr Pediatr* 46:417-424, 1989.