



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

**SEKONDER HİPERPARATİROİDİZM OLGULARINDA YAPILAN
KRİYOPREZERVASYONSUZ TOTAL
PARATİROİDEKTOMİ/ÖNKOL OTOTRANSPLANTASYON
TEKNİĞİNİN UZUN DÖNEM SONUÇLARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tevfik Avcı

Ankara, 2011



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

**SEKONDER HİPERPARATİROİDİZM OLGULARINDA YAPILAN
KRİYOPREZERVASYONSUZ TOTAL
PARATİROİDEKTOMİ/ÖNKOL OTOTRANSPLANTASYON
TEKNİĞİNİN UZUN DÖNEM SONUÇLARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Tevfik Avcı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Feza Karakayalı

Ankara, 2011

TEŞEKKÜR

Cerrahi asistanlık eğitimim boyunca tecrübe ve bilgi birikimi ile bana ışık tutan, başta saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mehmet HABERAL olmak üzere, hocalarım; Prof. Dr. Esat HERSEK, Prof. Dr. Hamdi KARAKAYALI, Prof. Dr. Gökhan MORAY, Doç. Dr. Mahmut Can YAĞMURDUR, Doç. Dr. Yahya Ekici, Doç. Dr. Özgür BAŞARAN, Doç. Dr. Şinasi SEVMİŞ'e,

Sadece bilgi ve tecrübesini değil aynı zamanda iyi ve zor günlerimizde manevi desteğini de bizlerden esirgemeyen ve bu çalışmanın hayata geçirilmesinde, başından sonuna kadar bana yol gösteren Doç. Dr. Feza Y. KARAKAYALI'ya,

Genel cerrahi konusundaki engin bilgi ve tecrübelerini bana aktaran Başkent Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine,

Destek ve dostluklarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma,

Özveri ve sabırla, sevgilerini hiç eksik etmeden beni bu günlere getiren ve her zaman arkamda olan iki yüce kaleye, değerli annem ve babama,

Güveniyle, inancıyla, desteğiyle, özveriyle, anlayışıyla ve sabırla ve her zaman sevgisiyle yanımda olan canım eşime,

ve minik Can'ıma,

Teşekkür ederim.



*"Hiperparatiroidizmin ilk cerrahisinde gereksinim
duyulan tek lokalizasyon çalışması, deneyimli bir
endokrin cerrahını bulmaktır"*

Dr. John Doppman, 1986

ÖZET

Sekonder hiperparatiroidi, kronik böbrek yetmezlikli hastalarda çok sık görülen bir komplikasyondur ve hastalığın progresyonunu yavaşlatmaya yönelik uygulanan medikal tedaviye rağmen yıllık paratiroidektomi insidansı yaklaşık %2.5'tir.

Çalışmamızda, kliniğimizde sekonder hiperparatiroidizm olgularına uygulanan subtotal paratiroidektomi ve kriyoprezervasyonsuz total paratiroidektomi ve ototransplantasyon cerrahi yöntemlerinin erken ve geç dönem sonuçlarını ve etkinliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmaya 2003-2009 yılları arasında, paratiroidektomi yapılan 68 sekonder hiperparatiroidizmlili hasta dahil edildi ve hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Subtotal paratiroidektomi yapılan hastalar grup 1 olarak, total paratiroidektomi ve ototransplantasyon yapılan hastalar grup 2 olarak sınıflandırıldı. Hastaların demografik özellikleri, ameliyat süresi, hastalıklı bez sayısı, hastalara eş zamanlı uygulanan tiroidektomi ve timektomi ve frozen patoloji kullanım bilgileri ve ameliyat sonrası dönemde de, 48. saat, 1. hafta, 3., 6. ve 12. aylarda kontrol amaçlı bakılan serum kalsiyum, fosfor, parathormon ve alkalen fosfataz düzeyleri değerlendirildi.

Ameliyatta, grup 1'de 8 hastaya (%14.9), grup 2'de 17 hastaya (%76.2) eş zamanlı timektomi yapıldı. Grup 1'de görülen persistan hiperparatiroidi oranı %14.9 (n=7) iken, grup 2'de %4.8 (n=1) idi. Rekürren hiperparatiroidi grup 2'de görülmezken, grup 1'de %10.6 oranında (n=5) görüldü. Tüm hastalar değerlendirildiğinde, persistan veya rekürren hiperparatiroidi gelişen hastaların %69.2'sinde (n=9) neden, ektopik veya süpernumara bez varlığıydı.

Subtotal paratiroidektomi tekniğinde, artmış paratiromatozis ve artmış remnant doku hiperplazisi görülme sıklığı, rekürren hiperparatiroidizmden sorumludur. Seçilecek cerrahi tekniğe bilateral servikal timektominin eklenmesi, ektopik veya süpernumara bez varlığına bağlı gelişen rekürren ve persistan hiperparatiroidi insidansını azaltabilir. Son dönem böbrek yetmezlikli sekonder hiperparatiroidizm tanılı hastalara, bilateral servikal timektominin eklendiği, kriyoprezervasyonsuz total paratiroidektomi ve ototransplantasyon tekniği, güvenli ve etkili bir cerrahi seçenek olarak uygulanabilir.

Anahtar kelimeler: Sekonder hiperparatiroidi, total paratiroidektomi ve ototransplantasyon, subtotal paratiroidektomi, servikal timektomi.

ABSTRACT

Long Term Results of Total Parathyroidectomy/Auto Transplantation Without Cryopreservation in Secondary Hyperthyroidism

Secondary hyperparathyroidism, is a common complication in patients with chronic renal failure, and the incidence is 2,5 % despite the medical therapy for reducing the progression of the disease . In our study, we aimed to compare the efficacy and early-late results of subtotal parathyroidectomy and total parathyroidectomy/auto transplantation without cryopreservation.

Between 2003-2009, 68 patients with secondary hyperparathyroidism who had parathyroidectomy were analysed retrospectively. In group1 subtotal parathyroidectomy, in group2 total parathyroidectomy/auto transplantation without cryopreservation were performed in our clinic. Patients demographic characteristics, duration of the operation, number of glands with the disease, features of concurrent thyroidectomy, thymectomy and frozen pathology, and postoperative calcium, phosphor, parathormone and alkaline phosphatase levels (at the 48th hour, first week, third month, sixth month and twelfth week of the operation) were evaluated.

In group1 8 patients (14.9%), in group2 17 patients (76.2%) had concurrent thymectomies. The rates of persistant hyperparathyroidism in group1 and group2 were 14.9% (n=7), 4.8% (n=1) respectively. In group2 no recurrent hyperparathyroidism was seen, in group2 10.6% (n=5) of the patients had recurrent hyperparathyroidism. The reasons of persistant and recurrent hyperparathyroidism were ectopic or supernumerary glands in 69.2% (n=9) of the patients.

In subtotal parathyroidectomy technique, increased rate of parathyromatosis and remnant tissue hyperplasia are responsible for recurrent hyperparathyroidism. Concurrent bilateral thymectomy in surgical procedure can decrease incidence of persistant and recurrent hyperparathyroidism in the presence of ectopic and supernumerary glands. In patients with end stage renal failure and secondary hyperparathyroidism, bilateral cervical thymectomy concurrent with total parathyroidectomy/auto transplantation without cryopreservation can be applied as a safe and efficant surgical procedure.

Key words: secondary hyperparathyroidism, total parathyroidectomy/auto transplantation, subtotal parathyroidectomy, bilateral cervical thymectomy.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Teşekkür.....	i
Özet.....	iii
İngilizce Özet.....	iv
İçindekiler Dizini.....	v
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini.....	vii
Tablolar ve Grafikler Dizini.....	viii
Şekiller Dizini.....	ix
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	2
2.1. Tarihçe.....	2
2.2. Embriyoloji.....	3
2.3. Anatomi ve Histoloji.....	4
2.4. Paratiroid Bezlerinin Fizyolojisi ve Kalsiyum Homeostazisi.....	5
2.4.1. Kalsiyum.....	5
2.4.2. Kalsiyum Reseptörleri.....	6
2.4.3. Parathormon.....	7
2.4.4. Kalsitonin.....	9
2.4.5. Fosfat.....	9
2.4.6. Vitamin D.....	9
2.5. Paratiroid Bezlerinin Fizyopatolojisi.....	10
2.5.1. Hiperparatiroidizm.....	10
2.5.1.1. Primer Hiperparatiroidizm.....	10
2.5.1.2. Sekonder Hiperparatiroidizm.....	16
2.5.1.3. Tersiyer Hiperparatiroidizm.....	18

2.5.1.4. Multiple Endokrin Neoplazi Sendromları.....	18
2.5.1.5. Paratiroid Karsinomu.....	19
2.5.1.6. Görüntüleme ve Lokalizasyon Teknikleri.....	20
2.5.1.7. Hiperparatiroidizmin Cerrahi Tedavisi.....	23
2.5.2. Hipoparatiroidizm.....	31
3. Materyal ve Metod.....	32
4. Bulgular.....	35
5. Tartışma.....	51
6. Sonuç ve Öneriler.....	60
7. Kaynaklar.....	61

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

AHH.....	Ailevi Hipokalsiürik Hiperkalsemi
ALP.....	Alkalen Fosfataz
BT.....	Bilgisayarlı Tomografi
Ca.....	Kalsiyum
cAMP.....	Siklik Adenozin Monofosfat
CaSR.....	Kalsiyum Algılayıcı Reseptör
DEXA.....	Dual Enerjili X Işını Absorbsiyometrisi
FMTK.....	Ailevi Medüller Tiroid Kanseri
GFR.....	Glomerüler Filtrasyon Oranı
HCO ₃	Bikarbonat
HPT.....	Hiperparatiroidi
iPTH.....	İntakt Parathormon
KBY.....	Kronik Böbrek Yetmezliği
MEN.....	Multiple Endokrin Neoplazi
MIBI.....	Metoksiizobütizonitril
MRI.....	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NIH.....	‘National Institutes of Health’ (Ulusal Sağlık Enstitüsü)
P.....	Fosfor
pHPT.....	Primer Hiperparatiroidi
PIPLC.....	Fosfoinozid C
PKC.....	Protein Kinaz C
PTH.....	Parathormon
PTH1R.....	Parathormon Reseptörü
PTHrP.....	Parathormon İlişkili Peptid
RLN.....	Rekürren Laringeal Sinir
sHPT.....	Sekonder Hiperparatiroidi
SPECT.....	Tek Foton Emisyon Tomografisi
STPT.....	Subtotal Paratiroidektomi
TPOT.....	Total Paratiroidektomi ve Ototransplantasyon
USG.....	Ultrasonografi
VEGF.....	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

TABLÖLAR ve GRAFİKLER DİZİNİ

Tablo 2.1. NIH kılavuzuna göre asemptomatik hastalarda paratiroidektomi endikasyonları.

Tablo 2.2. Sekonder hiperparatiroidili hastalarda paratiroidektomi endikasyonları.

Tablo 2.3. Persistan veya rekürren hiperparatiroidi nedenleri.

Tablo 4.1. Grupların demografik özellikleri.

Tablo 4.2. Grupların ameliyat öncesi laboratuvar bulguları.

Tablo 4.3. Grupların ameliyat öncesi klinik değerlendirmeleri.

Tablo 4.4. Grupların ameliyat bulguları.

Tablo 4.5. Ameliyat sonrası erken komplikasyonlar.

Tablo 4.6. Ameliyat sonrası laboratuvar takibi.

Tablo 4.7. Persistan hiperparatiroidizm nedenleri.

Tablo 4.8. Persistan veya rekürren HPT gelişen hasta sayıları.

Tablo 4.9. Ameliyat süreleri ve ameliyat sonrası hastanede yatış süreleri.

Grafik 4.1. Hasta gruplarının yaş ortalaması.

Grafik 4.2. Hasta gruplarının cinsiyete göre dağılımı.

Grafik 4.3. Hasta gruplarının KBY süreleri (ay).

Grafik 4.4. Hasta gruplarının ameliyat öncesi ortalama Ca ve P düzeyleri.

Grafik 4.5. Hasta gruplarının ameliyat öncesi ortalama PTH düzeyleri.

Grafik 4.6. Hasta gruplarının ameliyat öncesi ortalama ALP düzeyleri.

Grafik 4.7. Hasta gruplarının ameliyat öncesi klinik değerlendirmeleri.

Grafik 4.8. Preoperatif ve postoperatif serum Ca düzeyleri.

Grafik 4.9. Preoperatif ve postoperatif serum PTH düzeyleri.

Grafik 4.10. Preoperatif ve postoperatif serum P düzeyleri.

Grafik 4.11. Preoperatif ve postoperatif serum ALP düzeyleri

Grafik 4.12. Paratiroid bezi lokalizasyonları

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Tiroid, paratiroid ve timusun embriyolojik gelişimi.

Şekil 2.2. Superior ve inferior paratiroid bezlerinin anatomik dağılım bölgeleri.

Şekil 2.3. Normal ve hiperplastik paratiroid histolojisi

Şekil 2.4. Kalsiyum dengesi ve akışı.

Şekil 2.5. Kalsiyum algılayan reseptör (CaSR).

Şekil 2.6. Kalsiyum homeostazisi

Şekil 2.7. (A) Brown tümörü, (B) Osteitis fibroza sistika, (C) Zimba deliği şeklinde litik lezyonlar.

Şekil 2.8. (A) Kalsifilaksis lezyonu, (B) Doku biyopsisi, dermiste kalsifikasyon alanları.

Şekil 2.9. (A) pHPT'li hastada paratiroid adenomunu gösteren boyun USG görüntüsü, (B) pHPT'li hastada Tc-99m sestamibi sintigrafisi.

Şekil 4.1. (A) Grup 1'de rekürren HPT gelişen hastanın ameliyat sonrası 12. aydaki Tc-99m sestamibi sintigrafisi görüntüsü, mediastinal ektopik bez. (B) Eksize edilen paratiroid dokusu.

Şekil 4.2. Grup 2'de ektopik bez nedeniyle persistan HPT gelişen hastanın SPECT bulguları.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hiperparatiroidi, paratiroid bezlerinin en sık görülen fonksiyon bozukluğudur ve paratiroid bezlerinden aşırı parathormon salınımı sonucu ortaya çıkan klinik bir tablodur. Önceleri seyrek görülen bir hastalık olduğu düşünülürken, günümüzde poliklinikte tespit edilen hiperkalsemilerin en sık sebebi olduğu bilinmektedir (1). Hastalık kendini; böbrek taşı, böbrek yetmezliği, osteoporoz ve patolojik kırıklar gibi ciddi renal ve iskelet sistemi belirtileri ile gösterir.

Hiperparatiroidi ilk tanımlandığında kemiklerin hastalığı olarak kabul edilmekle birlikte, daha sonra bu hastalıkta, semptomların çok geniş bir spektrum oluşturduğu saptanmıştır. Semptomlar tam olarak tanımlandıktan sonra tedavi sonuçları da olumlu yönde gelişme göstermiştir. Önceleri hastalık çok ileri evrelerde saptandığından tedavi sonuçları yüz güldürücü olmamakta iken, günümüzde teşhis edilen hiperparatiroidili olgularının çoğu asemptomatiktir. Erken teşhis modern tıbbın bir başarısı olsa da asemptomatik hastaların tedavisi terapötik bir ikilemdir.

Hiperparatiroidi, paratiroid bezlerinin aşırı hormon salgılaması sonucu primer, hipokalsemiye neden olan diğer hastalıklar nedeniyle sekonder veya paratiroid bezlerinin otonomi kazanması sonucu tersiyer hiperparatiroidi şeklinde ortaya çıkar.

Sekonder hiperparatiroidi, başka bir sebebe bağlı parathormon düzeyi yüksekliğidir. Sekonder hiperparatiroidiye en sık yol açan nedenler, vitamin D eksikliği ya da kronik böbrek yetmezliğidir. Sekonder hiperparatiroidide en iyi tedavi yöntemi; fosfor kontrolü, yeterli vitamin D desteği gibi önleyici tedavidir ancak tıbbi tedavinin başarılı olmadığı durumlarda cerrahi tedavi düşünülmektedir. Cerrahi yaklaşımlar, subtotal paratiroidektomi ya da total paratiroidektomi ve normal gözüken bir bezin sternokleidomastoid kas ya da önkol brakioradyal kası içerisine ototransplantasyonudur.

Bizim çalışmamızda, kliniğimizde sekonder hiperparatiroidi olgularına uygulanan subtotal paratiroidektomi ve kriyoprezervasyonsuz total paratiroidektomi ile ototransplantasyon cerrahi yöntemlerinin erken ve geç dönemde sonuçlarını ve etkinliklerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Ünlü İngiliz anatomist Sör Richard Owen, 1852 yılında paratiroid bezlerinin varlığını kanıtlayan ilk bilim adamıdır (2,3). İsveçli tıp öğrencisi Ivar Sandström 1877 yılında bir köpekte tiroid bezine bitişik durumda çapı küçük farklı bezlerin olduğunu açıkladı ve iki yıl içinde diğer memeli hayvanlarda da benzer bulgulara rastladı. 1880 yılında insanlarda da buna benzer bir organın varlığını açıkladı ve bu organı *"tiroidin alt kenarının her iki tarafında bulunan ve onun dış yüzeyinden başlayan, bir lenf bezi veya aksesuar bir tiroid bezi gibi gözükmeyen, histolojik incelemede alışılmadık bir yapıda olan küçük bezelye ölçülerindeki bir organ"* olarak betimledi (3).

1891 yılına kadar, Fransız fizyolog Eugene Gley tarafından paratiroid bezleri korunduğunda tiroidektomili deney hayvanlarında tetaninin olmadığı gösterilene kadar paratiroid bezlerinin muhtemel rolü bilinmemekteydi (3). 20 yıl sonra MacCallum ve Voegtlin paratiroidektomi sonrası gelişen hipokalsemiyi ve kalsiyum infüzyonunun tetaniyi önlediğini göstermişlerdir (4).

Patoloji uzmanı Friedrich Schlagenhauer, 1915 yılında hiperparatiroidili hastalara uyguladığı otopsilere dayanarak, hiperparatiroidi ile kemik hastalığı arasında bağlantı kurdu (3,5).

İlk başarılı paratiroidektomi, 1925 yılında Felix Mandl tarafından ilerlemiş kemik hastalığı olan 38 yaşında bir kadın hastada gerçekleştirildi ve bu modern paratiroid cerrahisinin başlangıcı olarak kabul edildi (5).

1927 yılında "Massachusetts General Hospital" Cerrahi Bölüm Başkanı Dr. Edward Richardson, ileri derecede paratiroid kemik hastalığı gelişmiş İngiliz gemi kaptanı olan Charles Martell'ı ameliyat etti, ancak patolojik paratiroid bezi saptamadı, 1932 yılında yine aynı hastanede Martell'ın yedinci ameliyatını Dr. Edward Churchill ve Dr. Cope, sternotomi ile yaptı ve mediastenden paratiroid adenomunu başarılı bir şekilde çıkarttı (5).

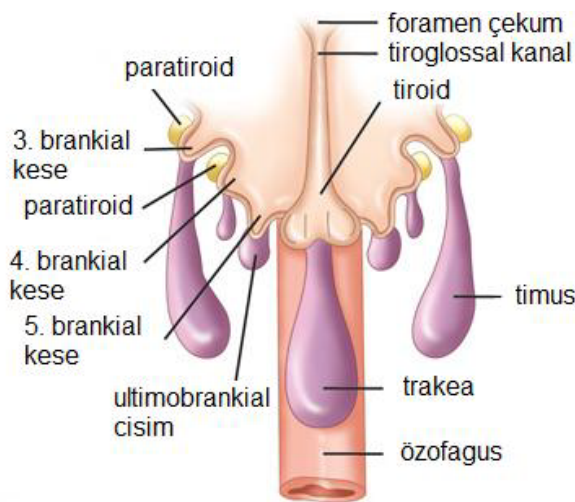
Bu yıllarda önce Hanson, daha sonra Collip sığır paratiroid bezinden saf parathormon ekstresi elde etti ve Collip bir hastaya uygulayarak tetani gelişimini önledi (6,7).

2.2. Embriyoloji

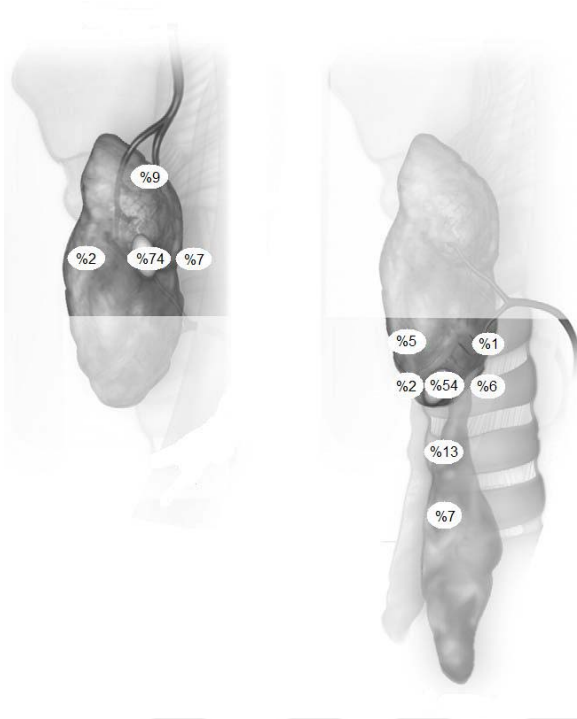
İnsanlarda superior paratiroid bezleri, tiroid bezinin de köken aldığı dördüncü brankiyal keseden gelişir. Üçüncü brankiyal keselerden ise inferior paratiroid bezler ve timus oluşur (Şekil 2.1). Superior paratiroid bezlerinin pozisyonu daha stabildir ve bu bezlerin %74'ü krikoid kıkırdak düzeyinde, üst ve orta tiroid loblarının posterior yüzünün kenarında bulunur ve rekürren laringeal sinirin dorsalinde yer alır (8) (Şekil 2.2). Ektopik superior paratiroid bezler ender görülür ancak; aortopulmoner pencerede, orta ya da posterior mediastinumda bulunabilir, superior bezlerin yaklaşık %1'i paraözofageal ya da retroözofageal boşlukta bulunur. (8).

Embriyogenez sırasında, timus ve inferior paratiroid bezler, boyunda mandibula köşesinden perikardiyuma doğru göç ederler. İnferior bezlerin pozisyonu, göç yollarının daha uzun olmasından dolayı daha değişkendir. En sık görüldüğü yer, inferior tiroid arter ve rekürren laringeal sinirin kesiştiği noktadan 1 cm uzaklıkta, rekürren laringeal sinirin ventralinde yer alır (8), %15-20'si timus içinde bulunur (Şekil 2.2). İnmemiş inferior bezler; kafatası tabanının kenarında, mandibula açısında ya da inmemiş timusla beraber superior paratiroid bezlerin daha üstünde bulunabilir.

Intratiroidal bez görülme sıklığı ise literatürde %0,5 - %3 arasında değişir. Embriyolojik ilişkinin yakınlığı nedeniyle, superior paratiroid bezlerin intratiroidal olma olasılığı daha fazladır (9).



Şekil 2.1. Tiroid, paratiroid ve timusun embriyolojik gelişimi.

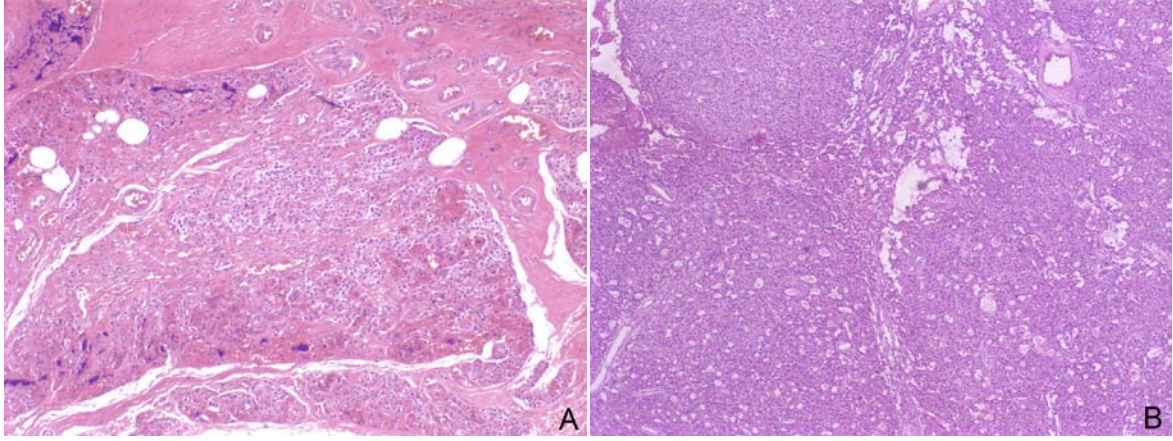


Şekil 2.2. Superior ve inferior paratiroid bezlerinin anatomik dağılım bölgeleri.

2.3. Anatomi ve Histoloji

İnsanların çoğunda dört adet paratiroid bezi bulunur. Normal paratiroid bezleri gridir ve yenidoğanlarda yarı saydamdır, erişkinlerde altın sarısı ile kahverengi görünür. Paratiroid bezlerinin rengi, selülarite, yağ içeriği ve vaskülarite gibi etmenlere bağlıdır. Normal paratiroid bezleri oval yapıdadır. Büyüklükleri 5-7 mm ve her biri 40-50 mg ağırlığındadır. Paratiroid bezleri kanlanmalarının çoğunu inferior tiroid arterin dallarından sağlamakla birlikte, superior tiroid arterden, a.tiroidea ima, trakea, farenks, özefagus ve mediasten arterlerinden veya bunlar arasındaki kollaterallerden de kanlanabilir. Paratiroid bezleri aynı taraftaki superior, orta ve inferior tiroid venlere drene olurlar.

Paratiroid bezleri esas olarak adipoz hücrelerinden oluşan bir stroma içinde, trabeküller şeklinde yer alan "esas" ve "oksifil" hücrelerden oluşmuştur (Şekil 2.3 A). Bebek ve çocukların paratiroid bezleri asıl olarak esas hücrelerden köken alır ve bunlar paratiroid hormonu (PTH) üretir. Asidofilik, mitokondriden zengin oksifil hücreler, esas hücrelerden köken alır ve erişkinlerde sayıları artar. Üçüncü hücre grubu "water-clear" hücrelerdir, bunlar da esas hücrelerden köken alır, glikojenden zengindirler. Tümü olmamakla birlikte oksifil ve water-clear hücrelerin çoğu PTH salgılayabilse de işlevsel önemleri bilinmemektedir.



Şekil 2.3. (A) Normal paratiroid histolojisi, yağ hücreleri ile birlikte esas hücreler. (B) Hiperplastik paratiroid histolojisi, stromal yağ hücreleri azalmış.

Yağ hücreleri veya stromal yağ, çocukluk çağında hiç bulunmaz, puberteden sonra belirmeye başlar. 40 yaşına kadar artarak devam eder, bu yaştan sonra kişide aynı seviyede kalır. Hiperparatiroidizmde, stromal yağ büyük oranda azalır veya tamamen kaybolur, buna karşın normal bezde artar (Şekil 2.3 B).

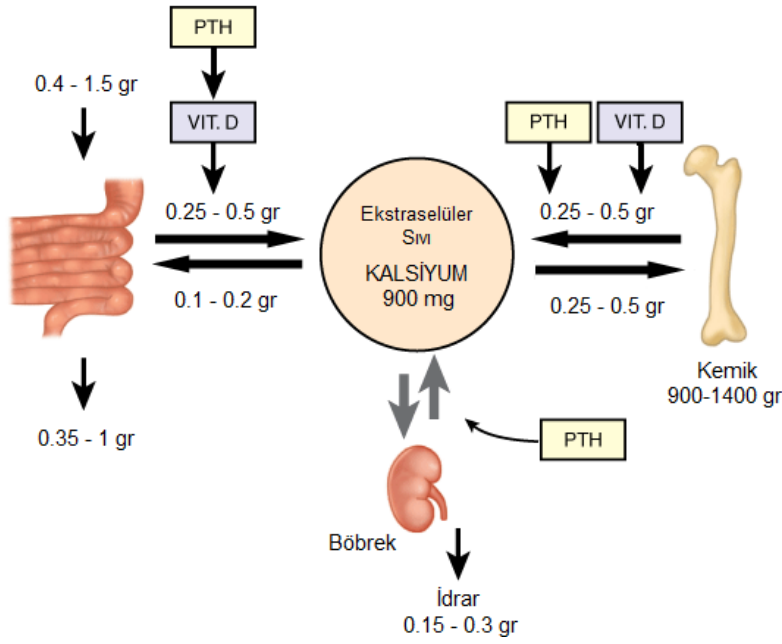
2.4. Paratiroid Bezlerinin Fizyolojisi ve Kalsiyum Homeostazisi

Kandaki bütün iyonlar, intraselüler sinyalden kasların kasılmasına kadar her faaliyette önemli rol oynarlar. Bunlardan en hassas şekilde regüle edilenlerden birisi kalsiyumdur. Serum kalsiyum değerlerindeki düşüğe tüm kompensatuar mekanizmaların yanıt vermesi nedeniyle, hiperkalsemi bulgusu olan hastalıklar, hipokalsemi bulgusu olan hastalıklara göre daha sık görülür. Belirgin klinik belirtileri veya semptomları olmayan paratiroid bez hastalıklarına daha iyi tanı koyabilmek ve bu hastalıkları daha iyi tedavi edebilmek için parathormon salgısı ve düzenlenmesinde rol alan faktörlerin net olarak bilinmesi önem taşır.

2.4.1. Kalsiyum

İnsanlarda en fazla bulunan katyon kalsiyumdur. Ekstraselüler kalsiyum düzeyleri, intraselüler kalsiyum düzeylerinden 10 000 kat daha yüksektir ve her ikisi de çok sıkı kontrol altındadır. Ekstraselüler kalsiyum; kas dokularında eksitasyon-kontraksiyon ilişkisi, sinir sisteminde sinaptik transmisyon, koagülasyon ve diğer hormonların salgılanması açısından önemlidir. İntraselüler kalsiyum ise; hücre bölünmesi, motilitesi, membran geçişi ve salgılamının düzenlenmesinde önemli ikincil habercidir.

Ekstraselüler kalsiyum, yaklaşık 900 mg'dır ve büyük çoğunluğu iskelet sisteminde tutulan kalsiyum deposunun yaklaşık %1'ini oluşturur (Şekil 2.4). Serum kalsiyumunun %50'si iyonize biçimdedir ve bu aktif bileşendir, geriye kalanlar albumine (%40) ve organik anyonlara (%10) bağlanır. Total serum kalsiyum düzeyleri 8,5 – 10,5 mg/dL (2,1 – 2,6 mmol/L) ve iyonize kalsiyum düzeyleri 4,4 – 5,2 mg/dL (1,1 – 1,3 mmol/L) arasında değişir. Total serum kalsiyum düzeyleri değerlendirilirken plazma protein düzeyleri, özellikle de serum albumin düzeyi dikkate alınmalıdır.

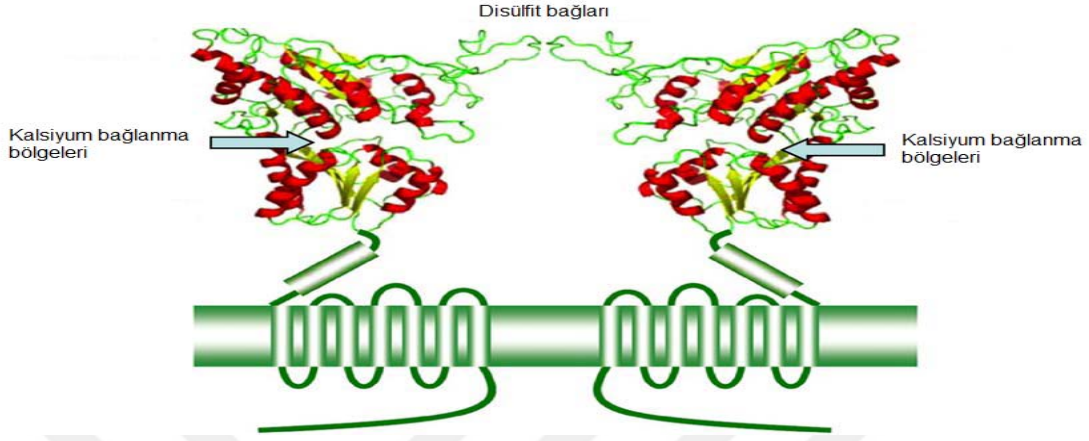


Şekil 2.4. Kalsiyum dengesi ve akışı.

2.4.2.Kalsiyum Reseptörleri

Kalsiyum, PTH sekresyonunun anahtar düzenleyicisidir ve bu sekresyonu G protein ilişkili, yedi bölümlü transmembran reseptör ailesine ait olan kalsiyum algılayan reseptör (CaSR: calcium sensing receptor) aracılığı ile yapar (10) (Şekil 2.5). Kalsiyum reseptörleri, paratiroid bezindeki esas hücrelerin yanı sıra, tiroid bezindeki C hücrelerinde, böbrek, kemik hücreleri, kartilaj, barsak, plasenta, beyin, akciğer ve keratinositlerde de bulunur (11,12). Paratiroid dokusu çok yüksek düzeylerde kalsiyum reseptörü bulundurur ve kalsiyumun reseptörlerine bağlanması, PTH salgılanmasının baskılanmasına neden olur. Bu etkiyi, fosfoinozitid C (PIPLC) ve protein kinaz C (PKC) aktivasyonu ve aynı zamanda inhibitör protein G aktivasyonu sonucu adenilat siklaz inhibisyonu ve siklik adenozin

monofosfat (cAMP) düzeylerindeki düşmeyle sağlar (13). Ca homeostazisi ve PTH'un sistemik etkileri Şekil 2.6'da gösterilmiştir.



Şekil 2.5. Kalsiyum algılayan reseptör (CaSR).

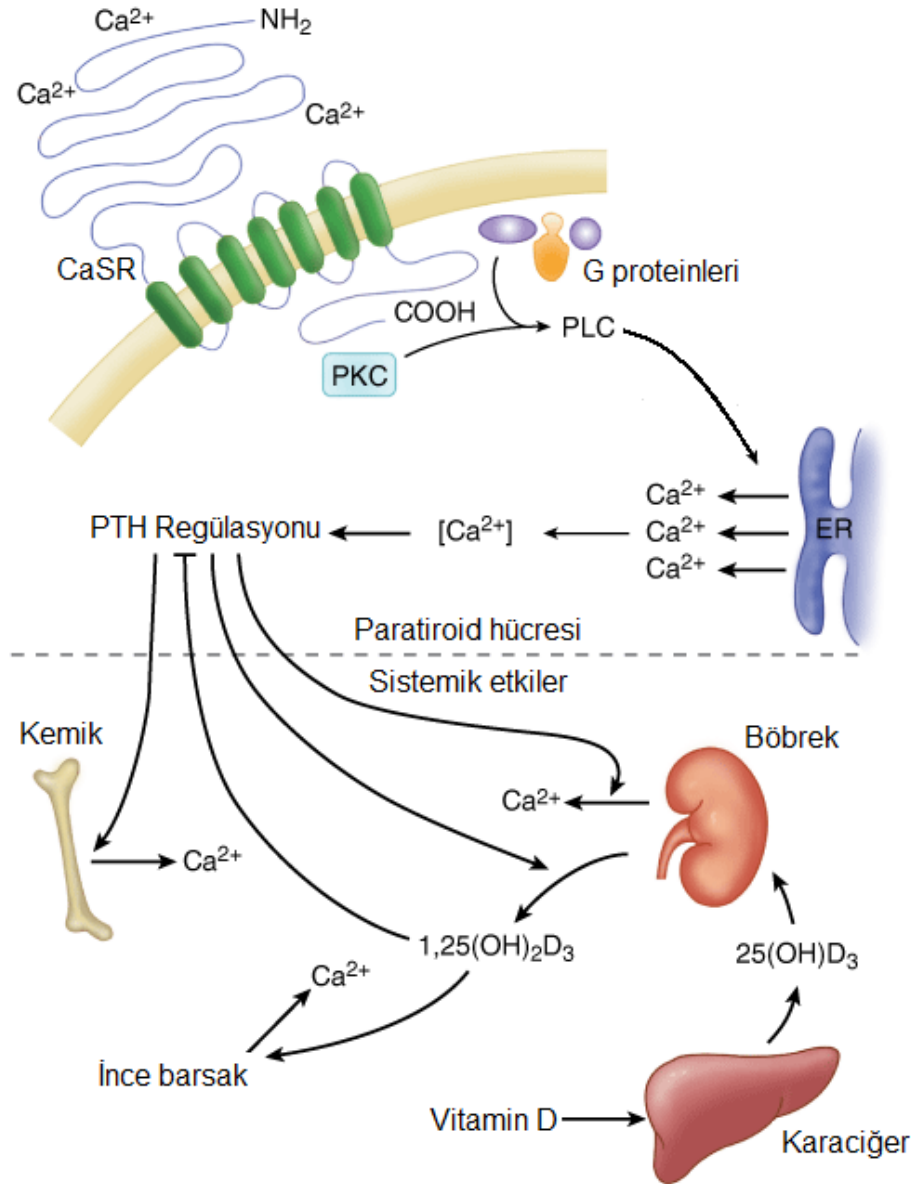
Son zamanlarda, kalsiyum reseptörlerine bağlanarak PTH salgılanmasını hem inhibe eden (kalsimimetik), hem de aktive eden (kalsilitik) bazı ilaçlar geliştirilmiştir (14,15). Kalsimimetik ilaçlar PTH sekresyonunu azalttığı için, primer veya sekonder hiperparatiroidi ve paratiroid karsinomu tedavisinde kullanılabilmektedir (16,17). Kalsilitik ilaçlar ise kalsiyumun, reseptörlerine bağlanmasını bozarak PTH sekresyonunu artırır, bu etkisiyle osteoporoz tedavisinde kullanılabilir (15).

2.4.3. Parathormon

Paratiroid bezleri, serum kalsiyum düzeyini algılayarak (CaSR aracılığı ile) PTH salgılanmasını düzenler (Şekil 2.3). Ayrıca 1,25-dihidroksi vitamin D düzeyinin azalması, katekolaminlerde azalma ve hipomagnezemi PTH salgılanmasını uyarır. PTH geni 11. kromozom üzerinde yer alır. PTH, esas hücrelerin endoplazmik retikulumunda öncelikle preprohormon (115 aminoasitli) olarak, daha sonra golgi cisimciğinde nihayi şekli olan 84 aminoasitli PTH olarak sentez edilir. PTH, karaciğerde aktif N-terminal bileşenine (1-34 amino parçası) ve görece inaktif C-terminal bileşenine (35-84 karboksi-terminal kırıkları) metabolize edilir. C-terminal bileşeni böbreklerden atılır ancak kronik böbrek yetmezliği varlığında C-terminal bileşeni vücutta birikir. PTH etkisini, G proteini ile ilişkili yedi bölümlü transmembran reseptörü (PTH1R) aracılığı ile N-terminal bileşeni ile gösterir (18).

PTH; böbrek proksimal tübülünde, fosfat (P) ve bikarbonat (HCO_3) geri Emilimini azaltır, distal tübülde kalsiyum geri Emilimini artırır ve proksimal tübül mitokondrisinde 25-hidroksi vitamin D'nin hidroksilasyonunu sağlayan $1\text{-}\alpha$ -hidroksilaz enzim aktivitesini artırır (19). Böbrekteki etkileri nedeniyle primer hiperparatiroidizmde en yaygın elektrolit bozukluğu, hipofosfatemi, hiperkalsemi ve hiperkloremik metabolik asidozduur.

PTH, osteoklastik aktiviteyi stimüle ederek kemik rezorbsiyonunu artırır ve kalsiyum ile fosfatın dolaşıma salınmasını sağlar. Diğer yandan PTH, osteoblast apoptozunu azaltarak osteoblastların sayısını ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi büyüme faktörlerinin üretimini artırır (20,21).



Şekil 2.6. Kalsiyum homeostazisi (PKC: Protein Kinaz C, PLC: Fosfolipaz C, ER: Endoplazmik Retikulum).

2.4.4. Kalsitonin

Kalsitonin, 32 aminoasitten yapılmış peptid yapıda bir hormon olup, başlıca tiroid bezinin parafoliküler C hücrelerinde üretilir. Osteoklastik aktiviteyi engelleyerek serum kalsiyum düzeyini düşürür. Kalsitonin salınımı, hiperkalsemi varlığında artar. Serum kalsitonin düzeyleri hiperkalsemiye neden olan hastalıkların pek çoğunda artmıştır. Ancak nedeni bilinmemekle birlikte primer hiperparatiroidiye bağlı hiperkalsemide normal sınırlar içerisindeydir. Ayrıca parathormondan bağımsız olarak sodyum ve fosfatın idrarla atılmasını sağlar.

2.4.5. Fosfat

Fosfat, kemiklerin ana yapısal elemanlarından birisidir. Fosfatın ekstraselüler düzeyi, sirkadyan ritme, büyüme çağına ve yemeklere bağılı olarak değişmektedir. Fosfatın hücre içine geçişine ve fosfat esterleri oluşmasına yol açtığından, karbonhidrat alınması serum fosfat düzeylerini akut olarak azaltır. Besinlerle alınan fosforun %80-90'ı sindirim sisteminden emilir. Bu nedenle gastrointestinal emilimin yetersiz oluşuna bağılı gelişen hipofosfatemi, bazı asitlerin kullanımı dışında enderdir. Serum fosfat düzeyi başlıca böbrekler tarafından ayarlanmaktadır. Glomerüllerden süzülen fosfatın %80-95'i proksimal tubuluslarda geri emilir. Bu geri emilim işlevini parathormon ve "parathormon related peptid" (PTHrP), ortak bir PTH/PTHrP reseptörü aracılığı ile düzenler. Hipofosfatemi durumunda, 1,25-dihidroksi vitamin D sentezi arttırılarak, gastrointestinal sistemden kalsiyum ve fosfat emilimi, kemik dokusundan kalsiyum ve fosfat salınımı sağlanır. Böylece serum fosfat düzeyinin normal sınırlara getirilmesine çalışılır. Hiperfosfatemi durumunda, PTH salınımı, iyonize kalsiyum düzeyindeki ve renal 1 -hidroksilaz enzim aktivitesindeki azalma sonucu artar. PTH artışı, serum fosfat düzeyini normale getirecek şekilde renal fosfat klirensini artırır (19).

2.4.6. Vitamin D

Vitamin D'nin başlıca görevi barsaklardan kalsiyum ve fosforun emilimini sağlamaktır. Vitamin D, vücuda iki kaynaktan sağlanır. Bunlardan biri bitkilerde bulunan ergosteroldür, diğeri de kolesterolün deride ultraviyole ışınların etkisiyle vitamin D'ye dönüşmesiyle oluşur. Vitamin D'nin inaktif şekli olan 25-hidroksi vitamin D'nin, aktif şekli olan 1,25-dihidroksi vitamin D'ye hidroksilasyonu, proksimal renal tubuluslarda yer alan 1 α -hidroksilaz enzimi tarafından yapılmaktadır. Bu enzimin aktivitesini, hipokalsemiye yanıt olarak artan parathormon uyarmaktadır. Artmış 1,25-dihidroksi

vitamin D, negatif geri besleme etki ile 1 α -hidroksilaz enzim aktivitesini engeller. Renal 1 α -hidroksilaz enziminin aktivitesi, ekstraselüler kalsiyum ve fosfat düzeyindeki azalma ile doğrudan da uyarılmaktadır, bu iyonların düzeyinin artışı ile de enzim aktivitesi doğrudan engellenir.

2.5. Paratiroid Bezlerinin Fizyopatolojisi

Paratiroid bezleri, parathormon salgılayan ve kalsiyum homeostazisini sağlayan endokrin bir organdır. Bu bezlerin fonksiyonları basit gözükse de, paratiroid bezlerinin fonksiyon bozukluğu olan hastaları doğru teşhis etmek ve yeterli tedavi uygulayabilmek için altta yatan fizyopatolojiyi kapsamlı olarak araştırmak gerekmektedir.

2.5.1. Hiperparatiroidizm

Paratiroid bezlerinin en sık görülen fonksiyon bozukluğu hiperparatiroidizm (HPT) adı verilen aşırı parathormon üretimidir. Hastalık kendini, böbrek taşı, böbrek yetmezliği, osteoporoz ve patolojik kırıklar gibi ciddi renal ve iskelet sistem belirtileri ile gösterir. Hiperparatiroidi, etyoloji ve eşlik eden belirtilere göre; primer, sekonder veya tersiyer olarak üçe ayrılır. Primer hiperparatiroidizm (pHPT), anormal paratiroid bezlerinden PTH üretiminin artmasından kaynaklanır ve serum kalsiyumunun normal geri besleme kontrolünün bozulması sonucu ortaya çıkar. Sekonder hiperparatiroidi, vitamin D eksikliği veya kronik böbrek yetmezliği gibi başka nedenlere bağlı olarak gelişen PTH düzeyi yüksekliğidir. Sekonder hiperparatiroididen etkilenerek otonomi kazanan ve feedback mekanizmalarıyla kontrol edilemeyen durumlar ise tersiyer hiperparatiroidi olarak adlandırılır.

2.5.1.1. Primer Hiperparatiroidizm

pHPT, disfonksiyonel bir bez ya da bezlerden aşırı PTH üretimine sekonder olarak gelişen hiperkalsemi olup ayaktan takip edilen hastalarda görülen hiperkalseminin en sık sebebidir. pHPT erişkin nüfusun yaklaşık %1'ini etkiler ve insidansı yaşla birlikte artar. Kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha fazla görülür (22-24). pHPT, tek bir adenom (olguların %80-88'i), dört bez hiperplazisi (%8-10), çift adenom (%4-6) ve nadiren paratiroid karsinomu (<%1) kökenli olabilir (25-28).

pHPT gelişimindeki gerçek faktör bilinmemektedir, ancak düşük dozda iyonize radyasyona maruz kalma, ailesel yatkınlık, beslenme biçimleri, aralıklı olarak güneşe maruz kalma, böbreklerden kalsiyum atılımının artması, yaşla böbrek işlevlerinin zayıflaması nedenler arasında sayılabilir. Ailesel olmayan paratiroid adenomlarında iki

spesifik genetik mutasyon bildirilmiştir, genetik değişikliğe sahip adenomlar, hiperselüler ve düzgün çalışmayan CaSR'e sahiptir (29). Ayrıca adenomatöz hücrelerde, hem CaSR konsantrasyonu azdır, hem de ayar noktaları farklıdır, bu da normal ya da yüksek kalsiyum seviyelerine rağmen PTH üretiminin artmasına neden olur (30).

Klinik olarak pHPT, çoklu organ sistemlerini kapsar. Hastalar önceden, böbrek taşı, kemik ağrısı, abdominal şikayetler, psişik yakınmalar ve aşırı bitkinlik gibi klasik şikayetlerle başvururken, 1970'li yılların başlarından itibaren otomatik kan analizörlerinin ortaya çıkması ve yaygın olarak kullanımıyla, daha çok asemptomatik evrede saptanmaya başlandılar. Halen hastalar, halsizlik, poliüri, polidipsi, kemik ve eklem ağrısı, kaşınma, depresyon gibi nonspesifik şikayetlerle başvurumaktadırlar.

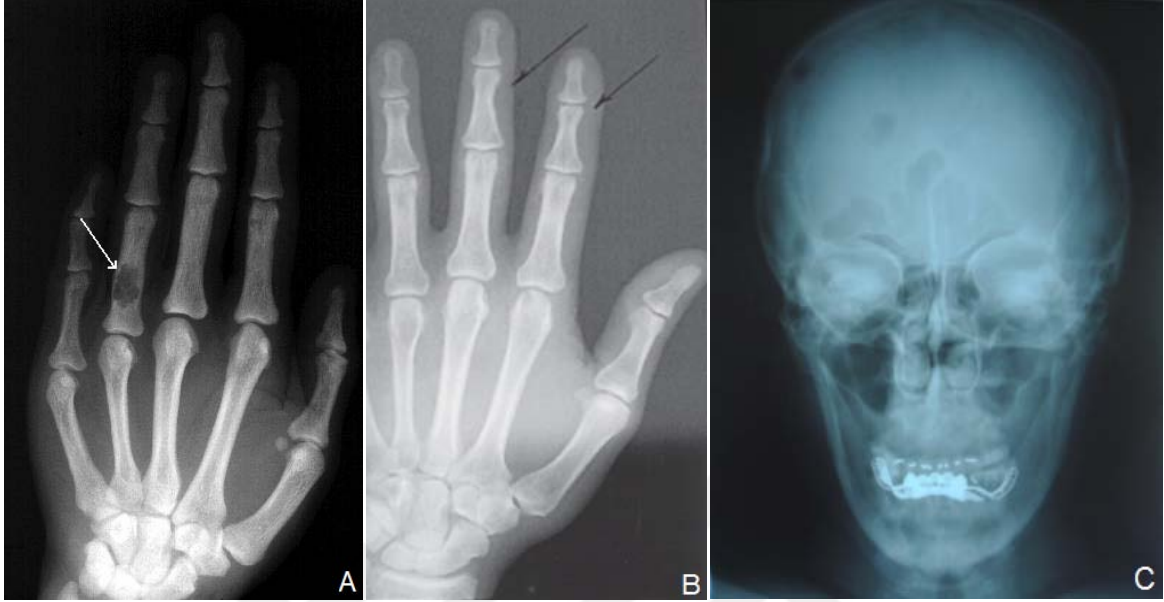
Üriner Sistem Bulguları

En sık belirtiler böbreklerle ilgili olup, önceden hastaların %80'inde belli ölçülerde böbrek işlev bozukluğu saptanırken, günümüzde %20-25 hastada böbrek belirtileri saptanmaktadır. Böbrekle ilgili komplikasyonların tamamına yakını böbrek taşları oluşturmaktadır. Hiperkalsemi nedeniyle, kalsiyumun üriner atılımı artar. Yüksek parathormon düzeyine bağlı olarak fosfat ve fosfat ürünlerinin atılımı da arttığından, üriner alkaloz oluşur. Bu iki faktör taş oluşumu için uygun bir ortam hazırlar. Hastaların %5'inde parankimal kalsifikasyon (nefrokalosinozis) mevcuttur, bu durumun böbrek işlev bozukluğuna yol açma olasılığı daha fazladır.

İskelet Sistemi Bulguları

pHPT'nin iskelet belirtileri insidans bakımından renal komplikasyonlardan sonra ikinci sıradadır. Geçmişte hiperparatiroidinin sık bulguları olan, brown tümörleri (Şekil 2.7 A), subperiostal rezorbsiyon, kemik kistleri, distal falankslarda çıkıntılar ile karakterize osteitis fibroza sistika (Şekil 2.7 B) ve kırıkların yerini günümüzde erken teşhis sayesinde, osteopeni, jeneralize kemik demineralizasyonu ve kemik ağrıları almıştır. Hiperparatiroidi, kemik yoğunluğunu kortikal kemikte, trabeküler kemiğe göre daha fazla azaltır bu yüzden en sık etkilenen kemik radyus distalidir. Plazma alkalin fosfataz düzeyinin yüksekliği, kemik yıkım ve yapımının arttığının göstergesidir. Günümüzde, erken teşhis nedeniyle direk grafilerle kemik kaybının saptanması mümkün değildir, bu yüzden kemik yoğunluğunu ölçmek amacıyla DEXA (dual enerjili X-ışını absorpsiometrisi) taraması kullanılır. Kemik yoğunluğu, T skoru şeklinde ifade edilir, bu da yoğunluğun normalden standart sapmasını gösterir ve -2.5'in altında T skoru saptanan

hastalarda osteoporozdan bahsedilebilir. Kırık, bu hastalarda çok sıktır ve paratiroidektomi sonrası kırık insidansı bir yıl sonra azalmaya başlar (22).



Şekil 2.7. (A) Brown tümörü ile uyumlu radyolüsen alan, (B) Osteitis fibroza sistika için karakteristik olan subperiostal kemik rezorbsiyonu, (C) HPT'li hastada kafatasında karakteristik olarak gözlenen zımba deliği şeklinde litik lezyonlar

Nöromusküler Bulgular

Semptomatik hiperparatiroidili hastaların önde gelen şikâyeti halsizlik, yorgunluk ve kas güçsüzlüğüdür. Kaslardaki bu fonksiyon ve güç kaybının ana sebebi olarak hiperkalsemi gösterilmektedir ve hiperkalseminin şiddeti ve devam etme süresi ile doğrudan ilişkilidir (31-33). Özellikle alt ekstremitte proksimal kas gruplarında daha belirgin olmak üzere, vücuttaki tüm kaslar hiperkalsemiden etkilenmekte, çeşitli oranlarda güç ve fonksiyon kaybı yaşanmaktadır. Bu fonksiyon kaybı, elektromyografi (EMG) ile kolaylıkla gösterilebilmektedir (34,35). Nöromusküler semptomların, paratiroidektomiye takiben gerilediği, hatta bir kısım hastada tamamen kaybolduğu bildirilmektedir (31,32,36).

Gastrointestinal Bulgular

pHPT'li hastalarda pankreatit, peptik ülser hastalığı, kabızlık, bulantı ve kusma bildirilmiştir. Peptik ülser gelişiminde hipergastrineminin serum kalsiyum düzeyinden bağımsız olarak, mideyi besleyen kan damarlarına PTH infüzyonu sonucu olduğu deney

hayvanlarında gösterilmiştir. Pankreatitin ise daha çok ciddi hiperkalsemili hastalarda olduğu görülmektedir.

Psikiyatrik Bulgular

Depresyon, algılama bozukluğu, halsizlik, bitkinlik, uyku düzensizliği, ve iritabilite gibi nonspesifik bulgular hiperparatiroidiye eşlik edebilir ve altta yatan hiperparatiroidinin düzeltilmesini takiben kaybolurlar (22,37-39).

Diğer Bulgular

Yumuşak dokuların kalsifikasyonuna bağlı olarak, ellerin proksimal falanksları arasındaki eklemlerde artralji karakteristiktir. Ayrıca ender olarak kondrokalsinoz, kaşıntı, kırılğan tırnak, kalp kalsifikasyonları, korneada bant keratopati gelişebilir.

Biyokimyasal İncelemeler

Yüksek serum kalsiyum ve yüksek intakt PTH (intact PTH: iPTH) ya da iki yanlı PTH (two-site immunochemiluminometric assay) düzeylerinin varlığı, pHPT için kesin tanı koydurucudur. Tüm hiperkalsemi olgularının %90'dan fazlasından pHPT ve maligniteler sorumludur. Toplumdaki hiperkalsemilerin ana nedeni hiperparatiroidi iken, hastanede yatan hastalarda hiperkalseminin ana nedeni malignitelerdir. Maligniteye eşlik eden hiperkalseminin nedenleri; kemik metastazları, akciğer, meme, böbrek, over gibi solid tümörlerde kemik metastazı olmaksızın ve multiple myelom gibi hematolojik kanserlerle ilişkili olabilir. Tiazid grubu diüretik kullanımı da böbrek kalsiyum klerensini azaltarak hiperkalsemiye neden olabilir.

24 saatlik idrarda kalsiyum ve kreatinin düzeylerinin ölçümü de önemlidir, çünkü hiperkalsemi ile PTH yüksekliğinin de bulunduğu ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi (AHH), hem paratiroid bezlerinde hem de renal tübüllerde bulunan CaSR'lerde defekte neden olan otozomal dominant geçişli bir hastalıktır (40,41). 24 saatlik idrarda, AHH'li hastalarda, kalsiyum atılım miktarı 100 mg'ın altında iken, pHPT'li hastalarda 200 mg'ın üzerindedir. Kalsiyum/kreatinin klerens oranı AHH'li hastalarda 0,01'in altındadır (42,43), PHPT'li hastalarda bu oran 0,02'nin üzerindedir. AHH'li hastalar paratiroidektomiden fayda görmemektedir.

İdiyopatik hiperkalsiüri hastalarda tiazid grubu diüretikler kullanılarak ayırıcı tanı yapılabilir. İdiyopatik hiperkalsiüri hastalarda, idrarla kalsiyum atılımı düşer, kan PTH

düzeylerindeki sekonder artış normale döner ancak hiperparatiroidili hastalarda idrar kalsiyum ve kan PTH düzeyleri yüksekliğini korur, kan kalsiyum düzeyi artar.

pHPT'li hastalarda, serum fosfat düzeyleri düşüktür. Hafif hiperkloremik metabolik asidoz bulunur, klor/fosfat oranı yükselmiştir. Yüksek alkalen fosfataz düzeyi hastaların yaklaşık %10'unda mevcuttur, bu da kemik yapım-yıkımının arttığı kemik hastalığının varlığının göstergesidir.

Radyolojik İncelemeler

Vitamin D yetersizliği ile ilişkili pHPT ya da ağır hiperkalsemisi bulunan ve yüksek alkalen fosfataz düzeyleri olan hastalarda el ve kafatası direk grafileri osteoitis fibroza sistikayı (Şekil 2.7 B,C) ve Brown tümörlerini (Şekil 2.7 A) ortaya koyabilir. Kemik mineral yoğunluğu incelemeleri, hiperparatiroidinin kemikler üzerindeki etkilerini değerlendirmede faydalıdır. Abdominal USG, böbrek taşlarının tespitinde kullanılabilir. Paratiroid bezlerine yönelik yapılan radyolojik incelemeler, tanıyı doğrulamaktan ziyade, bezlerin lokalizasyonunu belirlemede faydalıdır.

Tedavi

pHPT'nin klinik tablosu ilk tanımlandığı günden beri çok değişmiştir. İlk tanımlandığı dönemde hastaların büyük bölümü, böbrek taşı, kemik ağrısı, karın ağrısı, şişik yakınmalarla başvururken, günümüzde ciddi semptomu olan hastalar, tanı almış hastaların %30-40'ı olarak tahmin edilmektedir (22), geri kalan hastalar ya asemptomatiktir ya da depresyon, halsizlik, kemik ağrısı gibi nonspesifik semptomları vardır. Semptomatik hastaların tedavi edilmesi gerekliliği, kabul görmektedir ancak hangi asemptomatik hastanın tedavi edileceği ikilem yaratmaktadır. Yapılan çalışmalarda asemptomatik hastalarda, kardiyovasküler hastalık sıklığının arttığı ve hastaların %23-62'sinin 10 yıl içinde semptomatik hale geldiği gösterilmiştir (22). Bunlardan dolayı, 1990 yılında Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health) tarafından düzenlenen toplantıda, asemptomatik hiperparatiroidili hastalara yaklaşım tartışıldı ve bu toplantıda öne sürülen fikirler 2002 yılındaki toplantıda tekrar gözden geçirildi, günümüze uyarlanarak konsensus kılavuzu yayınlandı. Bu toplantı sonunda yayınlanan konsensus kılavuzundaki kriterlerden herhangi birisinin bulunması durumunda, asemptomatik hastaların tedavi edilmesi önerildi (44). Bu kriterler; serum kalsiyumunun normal sınırın 1.0 mg/dL'nin üzerinde olması, 24 saatlik idrarda 400 mg'dan fazla kalsiyum bulunması, 50 yaşından genç hastalar, normal yaşa göre kreatinin klerensinde %30 azalma olması,

hastanın takiplere gelmemesi, ciddi nöropsikiyatrik bozukluk olması, nefrokalsinoz ya da osteoporoz saptanmasıdır (Tablo 2.1).

Bu kriterler, cerrahi müdahaleye karar verme aşamasında bir bakış açısı oluştursalar da kesin ve genel kanı değildirler, ancak asemptomatik ya da nonspesifik semptomları olan hastalara uygulanan medikal tedavi ya da uzun süreli izlemin etkinliğini gösteren de bir çalışma yoktur ve bu hastalara uygulanan ilaçlar altta yatan problemi tedavi etmeden, hiperparatiroidinin etkilerini hedefler. Bu amaçla; kemik mineral yoğunluğunu arttırmak için Bifosfonatlar (45), postmenopozal kadınlarda kemik kaybını stabilize etmek için Östrojen replasmanı (46), akut olarak hiperkalsemiyi düzeltmek amacıyla Furosemid, CaSR üzerinde negatif geri besleme ile etki ederek, PTH seviyesini düşüren ve serum kalsiyum düzeyini normalleştiren Kalsimimetik ilaçlar (Cinacalcet) kullanılabilir (47). pHPT’li hastalar medikal olarak tedavi edilecekse klinik takip; senede iki defa serum kalsiyum, senelik serum kreatinin ve senelik kemik dansitometri ölçümüne gereksinim vardır. pHPT’li hastaların birkaç yıllık medikal tedavi ve takip maliyetlerinin, başarılı bir cerrahi tedavi maliyetinden daha fazla olduğu gösterilmiştir (48). Tüm bu nedenlerden ötürü yukarıdaki kriterlere uyan hastalarda, cerrahi müdahale önerilmektedir.

Tablo 2.1 2002 ‘National Institutes of Health’ (Ulusal Sağlık Enstitüsü) kılavuzuna göre asemptomatik hastalarda paratiroidektomi endikasyonları.

Parametre	Endikasyon
Serum kalsiyumu	Normal sınırın >1.0 mg/dL olması
24 saatlik idrarda kalsiyum	>400 mg/24 saat
Yaş	<50 yaş
Kreatinin klerensi	Yaşla uyumlu kontrollerdekinin %30’un altı
Osteoporoz	T skoru <-2.5 standart sapma (ön kol)
Kompliyans	Düşük uyum
Nöropsikiyatrik bulgular	Ciddi nöropsikiyatrik bozukluk
Renal komplikasyonlar	Nefrokalsinoz

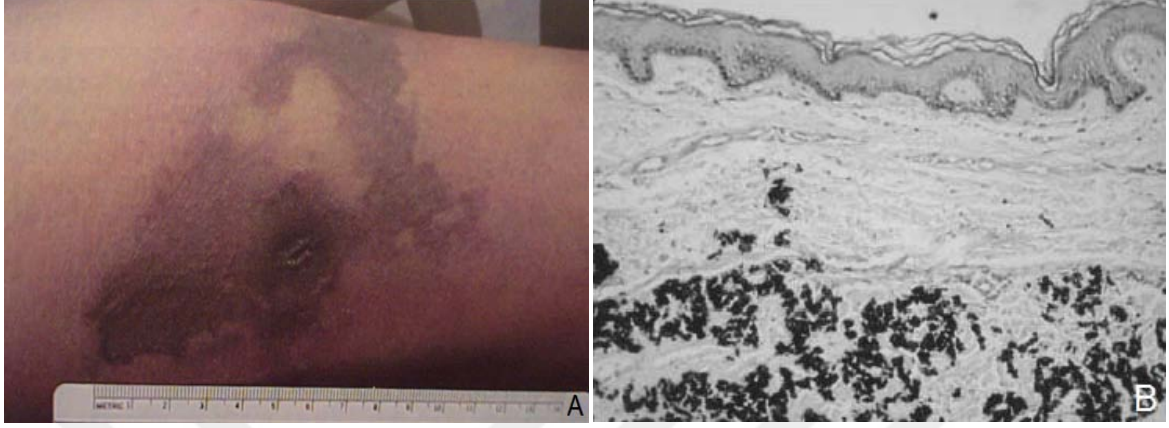
2.5.1.2. Sekonder Hiperparatiroidizm

Hipokalsemi veya vitamin D eksikliğine yol açan herhangi bir bozukluk, PTH düzeylerini yükselterek sekonder hiperparatiroidiye (sHPT) yol açar. Genel olarak bu durum, kronik böbrek yetmezliği ve buna bağlı vitamin D, fosfor ve kalsiyumdaki değişiklikler sonucu ortaya çıkar. Renal fonksiyon azaldıkça, 1α -hidroksilaz enzim kaybı olur, buna bağlı olarak 25-hidroksi vitamin D'nin hidroksilasyonu azalır, aktif vitamin D seviyesi azalır, hiperfosfatemi ve hipokalsemi gelişir. Bu durum glomerüler filtrasyon oranı (GFR) 60 ml/dk'nın altına inince söz konusu olmaya başlar, 30 ml/dk'nın altında PTH düzeylerinde ciddi yükselmeler olur, 20 ml/dk'nın altında ciddi hiperfosfatemi gelişir (44,49). Gelişen hiperfosfatemi ve vitamin D eksikliği, PTH düzeylerini daha da arttırır. Kronik uyarım, zamanla paratiroid bezlerinde hiperplaziye yol açar, sekonder hiperparatiroidili hastaların çıkarılan paratiroid bezlerinin histolojisi nodüler ya da diffüz hiperplazi ile uyumludur (49).

Hastalar genellikle, spontan fraktürler, kemik ağrıları, radyografik kemik lezyonları, iskelet dışı kalsifikasyonlar gibi belirtilerle saptanırlar. pHPT'de olduğu gibi sHPT'li hastaların da günümüzde ciddi semptomları yoktur. Kalsifilaksis, koroner arter kalsifikasyonu, psikonörolojik bozukluklar, bu hastalığın ciddi semptomları arasında sayılabilir (50).

Kalsifilaksis, sistemik bir hastalığın vasküler ve doku belirtisidir. Kalsifik üremik arteriolopati, üremik küçük damar hastalığı, üremik gangren sendromu olarak da adlandırılabilir. Asıl olarak sHPT ve KBY'li hastalarda görülür, ancak alkolik siroz, vitamin D intoksikasyonu, pHPT, multiple myelom ve malignite hiperkalsemisi gibi durumlarda da oluşabilir (51,52). Klinik olarak doku iskemisi ve nekroz söz konusudur, ağrılı, kaşıntılı nodüller ve plaklarla kendini gösterir, skar dokusu bırakan nekrotik ülserler tipiktir (Şekil 2.8 A). Prognozu belirleyen, süperenfeksiyon gelişimidir, ölüm oranı %60 – 87 arasında olup, hastalar genellikle inatçı enfeksiyonlara yenik düşerler (53). Diyaliz hastalarının %4 kadarında görülür (54). Kronik böbrek yetmezliğinde düşük vitamin D düzeyi, kalsiyumun intestinal emiliminin azalmasına, buna bağlı olarak PTH düzeylerinin artmasına, en nihayetinde artmış PTH düzeylerine cevap olarak kan kalsiyum ve fosfat düzeylerinin artmasına neden olur. Artan kalsiyum, yumuşak dokularda ve vasküler yapılarda kalsifikasyonlara neden olur. Yumuşak doku ve vasküler kalsifikasyon görülme olasılığı, kalsiyum ve fosfat çarpımı ile ilintilidir. Bu çarpımın 70'in üzerinde olması,

kalsifilaksis gelişme olasılığını arttırır (52,53,55). Doku biyopsisi ile arteriollerde, medial kalsifikasyon ve intimal hiperplazi görüldüğünde tanı kesinleşir (Şekil 2.8 B) (55).



Şekil 2.8. (A) Kalsifilaksis lezyonu, (B) Doku biyopsisi, dermiste kalsifikasyon alanları.

Kronik böbrek yetmezliğine bağlı gelişen HPT’de en iyi tedavi, önleyici tedavidir. Düşük fosforlu diyetler, emilimi önleyici fosfor bağlayıcı ilaçlar, vitamin D desteği uygulanabilir. Kemikler için toksik sayılan alüminyum içeren fosfor bağlayıcıları kullanılmamalıdır. Kalsiyum-fosfat çarpımı, 55’in altında ise kalsiyum içeren fosfor bağlayıcıları kullanılabilir, çarpım 55’in üzerine çıkarsa ve serum kalsiyum düzeyi 10,2 mg/dL’nin üzerindeyse, kalsiyum içeren bağlayıcılar yerine sevelamer (sevelamer HCl: non-aluminium, non-calcium containing hydrogel, RenaGel®) kullanılmalıdır (56). Buradaki amaç kalsiyum-fosfat çarpımını 70’in altında tutmaktır. Vitamin D analogları (kalsitriol), paratiroid bezleri üzerine etki ederek PTH düzeyini düşürebilir ancak fosfat ve kalsiyum düzeylerinin artması gibi yan etkileri bulunduğu için serum fosfat düzeyi 6 mg/mL’nin altında olduğunda önerilmektedir. Son yıllarda PTH düzeylerini hızlı düşüren ve hiperkalsemi yan etkisi daha az olan vitamin D analogları üretilmiştir (22-oxacalcitriol, parikalsitol ve doxercalciferol) (57). Kalsimimetik ilaçlar (cinacalcet), paratiroid bezlerine negatif geri besleme ile etki ederek PTH sekresyonunu azaltır, kalsiyum üzerine etkisi yoktur, ancak klinik kullanılabilirliğinin değerlendirilebilmesi için uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

sHPT’de cerrahi endikasyonlar, pHPT’deki kadar net değildir. sHPT’de, ameliyat endikasyonu için üç önemli kriter bulunmaktadır; birincisi, belirgin ölçüde PTH yüksekliği ya da PTH düzeylerinin hızlı yükselmesi, ikincisi, büyümüş paratiroid bezlerinin görüntüleme yöntemleri ile saptanması, üçüncüsü ise, direk grafilerle osteitis fibroza

sistikanın saptanması ya da yüksek kemik yapım-yıkımının (yüksek dönüşüm hızlı kemik hastalığı) laboratuvar bulgularıyla saptanması. Bu üç kriter hastalarda gösterildiyse, uygulanan medikal tedavinin sonuçları iyi değerlendirilmelidir. Hastalarda bulunan; hiperkalsemi, kontrol edilemeyen hiperfosfatemi, ciddi semptomların varlığı (kemik-eklem ağrısı, kaşıntı, kas güçsüzlüğü gibi), osteitis fibroza sistikaya bağlı ciddi kemik deformiteleri, yumuşak doku kalsifikasyonlarında artış, kemik yoğunluğunda azalma ve eritropoetine dirençli anemi varlığı tedaviye yanıtızlığın göstergeleridir. Üç majör kriterin varlığı ve medikal tedaviye rağmen yukarıdaki semptom ve bulgulardan birinin gelişmesi paratiroidektomi için endikasyon oluşturur (58) (Tablo 2.2). Yumuşak doku kalsifikasyonlarında artış, kalsifilaksis ve ciddi semptomların varlığı ameliyat endikasyonu koymada önemlidir. Hastalarda gelişen damar ve kalp kapak kalsifikasyonları, kemik yoğunluğunda masif azalma ve iskelet deformiteleri paratiroidektomi sonrası düzelmediği için ameliyatın zamanlaması sHPT'li hastalarda önemlidir.

Tablo 2.2. Sekonder hiperparatiroidili hastalarda paratiroidektomi endikasyonları.

Majör Kriterler
1. Belirgin PTH yüksekliği ya da PTH düzeylerinin hızlı yükselmesi 2. Paratiroid bezlerinin normalden büyük saptanması 3. Direk grafilerde osteitis fibroza sistika saptanması ya da yüksek dönüşüm hızlı kemik hastalığı varlığı
Medikal Tedaviye Yanıtızlık Kriterleri
1. Hiperkalsemi 2. Kontrol edilemeyen hiperfosfatemi 3. Ciddi semptomlar (kemik-eklem ağrısı, kaşıntı, kas güçsüzlüğü vb.) 4. Ciddi iskelet deformiteleri 5. Progresif kemik yoğunluğu kaybı 6. Progresif yumuşak doku kalsifikasyonu 7. Eritropoetine dirençli anemi

2.5.1.3. Tersiyer Hiperparatiroidizm

Tersiyer hiperparatiroidi nadir görülen, sıklıkla uzun süreli böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan ve başarılı böbrek nakli sonrasında da paratiroid bezlerinin otonomi kazanması sonucu HPT'nin devam etmesidir. Tersiyer hiperparatiroidi, pHPT'de olduğu gibi, patolojik kırıklar, kemik ağrısı, böbrek taşı, peptik ülser hastalığı, pankreatit ve mental durum değişiklikleri gibi semptom ve bulgulara neden olur. Hastalarda PTH, kalsiyum ve fosfat düzeyleri yüksektir. Semptomatik hastalık varlığında, böbrek naklinden sonra 1 yılı aşkın süreden beri otonom PTH salgısı söz konusuysa cerrahi tedavi endikedir.

2.5.1.4. Multiple Endokrin Neoplazi Sendromları

pHPT olgularının çoğu sporadik olmakla birlikte multiple endokrin neoplaziler (MEN) ve AHH'de olduğu gibi kalıtsal hastalıklarla da birlikte görülebilir. Bu sendromların tümü otozomal dominant geçişlidir. MEN sendromları, endokrin organların karakteristik semptomlarına yol açan hormonları üreten, fonksiyonel tümörlerle karakterizedir. MEN-I (Wermer Sendromu), MEN-IIA (Sipple Sendromu), MEN-IIB (MEN-III olarak da bilinir) olarak sınıflandırılırlar. Hiperparatiroidi, MEN-I ve MEN-IIA'da gözlenirken, MEN-IIB'nin hastalık bileşeni içinde yer almaz.

MEN-I'de, pankreatik nöroendokrin tümörler, hipofiz adenomu ve daha seyrek olarak adrenokortikal tümörler, lipomlar, deri anjiomları ve bronş, timus ve midede karsinoid tümörlere yatkınlık vardır (59). pHPT, MEN-I'e en özgü özellik olup 40 yaşına kadar bu hastaların tama yakınında pHPT semptomları ortaya çıkar, dolayısıyla hiperparatiroidi MEN-I'in en erken belirtisidir (59). Sporadik olgularda hastalık ileri yaşlarda ortaya çıkar ve daha çok tek bir adenoma bağlıdır, MEN-I'li hastalarda ise birden fazla bezde patoloji söz konusudur (60,61). Çoklu bez hiperplazisi nedeniyle MEN-I'de cerrahi yaklaşım pHPT olgularından farklıdır.

MEN-II'nin üç alt grubu vardır; MEN-IIA, MEN-IIB ve MEN-IIA'nın bir varyantı olan ailevi medüller tiroid kanseri (FMTK). Üçünün de ortak özelliği medüller tiroid karsinomudur. MEN-IIA, hiperparatiroidi, feokromasitoma ve medüller tiroid karsinomu ile karakterizedir. Hiperparatiroidi sadece MEN-IIA'da gözlenir, hastaların %10 – 25'inde mevcuttur, MEN-I'deki hiperparatiroididen daha hafif seyirli ve asemptomatiktir (62,63). MEN-I'de olduğu gibi hastalık multiglandülerdir ve cerrahi yaklaşım MEN-I ile aynıdır (64,65). MEN-IIA olgularının yaklaşık %40'ında feokromasitoma mevcuttur, medüller tiroid karsinomu saptanan ya da MEN-II tanısı alan hastalarda mutlaka serum ve idrar

katekolamin taraması yapılması gerekir, çünkü tiroidektomi ya da paratiroidektomi planlanan hastalarda feokromasitoma saptanırsa öncelikle bunun cerrahi tedavisi yapılmalıdır (66).

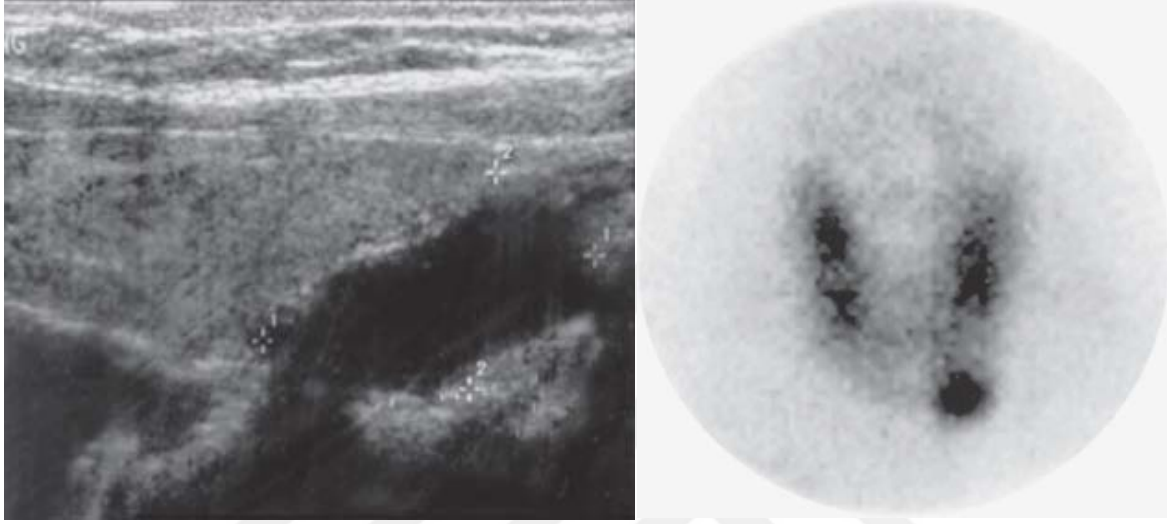
2.5.1.5. Paratiroid Karsinomu

Paratiroid karsinomu, primer hiperparatiroidi olgularının yaklaşık %1'inden sorumludur. Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür ve ortalama tanı koyulma yaşı 55'tir. Etiyoloji ve patogenezi hakkında çok az bilgi vardır, kronik böbrek yetmezliği ve diyalizle ve MEN-I ve MEN-IIA'yı içeren ailesel hiperparatiroidizm sendromları ile ilişkilendirilmiştir (67-69). Semptomlar, benign pHPT'deki gibidir ancak serum kalsiyum ve PTH düzeyleri daha yüksektir (kalsiyum >14 mg/dL, PTH 3-4 kat artmış) (70). Tümör çapı adenomlardan daha büyük olup ortalama 2-6 cm civarındadır, hastaların yarısında boyunda palpe edilebilen kitle vardır. Hastaların yaklaşık üçte birinde de servikal lenfadenopati mevcuttur. İntraoperatif olarak, çevre dokulara yapışıklık ya da invazyon, fibrozis, nodülerite, endüryasyon saptanır, tümöral dokunun sarı-kahverengi adenomdan farklı olarak gri renkte olması karsinoma özgüdür. İntraoperatif yapılan donuk kesit (frozen section) incelemesinin güvenilir olmaması, eksplorasyon bulgularının önemini daha da arttırmaktadır. Hastalığın prognozu kötü olup, beş yıllık sağ kalım %50 civarındadır, hastalar lokal rekürrens ya da metastazlardan ziyade, kontrol edilemeyen hiperkalsemi nedeniyle kaybedilirler (71).

2.5.1.6. Görüntüleme ve Lokalizasyon Teknikleri

Önceleri pHPT'nin konvansiyonel tedavisi, bilateral boyun eksplorasyonu, tüm paratiroid bezlerinin eksplorasyonu ve normal görünen paratiroid bezinden biyopsi yapılarak veya yapılmadan, patolojik büyümüş bezlerin çıkarılması şeklinde idi (72). pHPT'nin nedeninin, %85-90 oranında soliter paratiroid adenomu, %10-15 hiperplazi ve %1-2 oranında karsinom olduğu anlaşıldığından beri, adenoma bağlı pHPT'de etkilenmiş olan bezin çıkarılması yeterli olarak görülmektedir (72,73). Normal paratiroid bezlerinin gereksiz eksplorasyonundan, komplikasyon oranını arttırması nedeniyle kaçınılması gerektiği düşünülmekte, lokalizasyon çalışmaları yardımı ile unilateral cerrahi yaklaşım kabul edilmektedir (74,75). Lokalizasyon çalışmaları için kullanılan görüntüleme yöntemleri arasında; yüksek rezolüsyonlu USG, SPECT ile beraber veya tek başına sestamibi sintigrafisi, BT ve MRI sayılabilir (76). Sestamibi sintigrafisi ve USG operasyondan önce yapılması tavsiye edilen lokalizasyon çalışmalarıdır (76).

Yüksek rezolüsyonlu USG, 1 cm'den büyük adenomlarda %95 spesifite ve %75-80 sensitiviteye sahiptir (72). pHPT'li hastada paratiroid adenomunun USG görüntüsü, Şekil 2.9 A'da gösterilmiştir. USG, intratiroidal adenomların tespit edilmesinde oldukça başarılı olmasına rağmen, özellikle retrotrakeal, retroözofageal veya mediastinal yerleşimli adenomların varlığında başarısız olmaktadır (72,73). Tiroid bezi hastalıklarında özellikle multinodüler guatrda sensitivitesi ve spesifitesi azalmaktadır (72).



Şekil 2.9. (A) pHPT'li hastada paratiroid adenomunu gösteren boyun USG görüntüsü, (B) pHPT'li hastada sol altta hiperselüler paratiroid bezinde aktivite retansiyonunu gösteren Tc-99m sestamibi sintigrafisi.

Sestamibi sintigrafisinin, preoperatif paratiroid lokalizasyonu açısından altın standart olarak kabul edilmesine ve sensitivitesi %75 ve spesifitesi %90 olmasına rağmen, eş zamanlı tiroid bezi patolojilerinde sensitivite ve spesifitesinin düştüğü, multinodüler guatr varlığında yanlış negatif veya yanlış pozitif sonuçlara neden olduğu bilinmektedir (76). Doğru uygulanan sestamibinin önemli bir tiroid hastalığı yokken başarısız olması, sporadik diffüz hiperplazinin güçlü bir göstergesidir (77). Bununla birlikte ektopik lokalizasyonlu adenomları tespit etmekte oldukça başarılıdır (72,77). pHPT'li hastada, paratiroid bezinde aktivite retansiyonu izlenen Tc-99m sestamibi sintigrafi görüntüsü Şekil 2.9 B'de gösterilmiştir.

pHPT'de, BT'nin sensitivitesi %75'tir ve retroözofageal, retrotrakeal ve mediasten lokalizasyonlu adenomları tespit edebilme açısından oldukça başarılıdır (75). BT-MIBI gibi sintigrafik metodlar ile BT gibi yüksek rezolüsyonlu görüntüleme yöntemlerinin kombinasyonu doğruluk oranını arttırabilmektedir (75). BT-MIBI'nin, özellikle ektopik lokalizasyonlu adenomlar ile daha önceden geçirilmiş boyun cerrahisi nedeniyle

anatominin bozulduğu hastalarda yüksek doğruluk oranına sahip olduğu gösterilmiştir (74,75).

Bu lokalizasyon çalışmaları ile başarı sağlanamaz ise MRI yapılabilir. MRI ile 0.8 cm'lik kitleler saptanabilir, kas ve damar yapılarından, tümör ve lenfoid doku kolayca ayrılabilir, ancak doğruluk oranının %65 olması akılda tutulmalıdır (76). Eğer tüm bu lokalizasyon çalışmalarının kombinasyonu ile anormal paratiroid bezi saptanamıyorsa selektif venöz kateterizasyon yapılabilir, ancak bu invaziv yöntemin komplikasyonları olabilir ve oldukça pahalı bir yöntemdir (75).

Son on yılda sağlanan diğer bir gelişme ise, hızlı intra-operatif paratiroid hormon (iPTH) ölçümünün yapılabilmesi olmuştur (78). Bu test ile, ameliyat sırasında serum PTH düzeyi 15 dakika içinde belirlenebilmektedir. Literatürde, pHPT'li hastalarda ameliyat öncesi paratiroid lokalizasyon çalışmaları yanında, ameliyat sırasında iPTH ölçümü kullanarak yapılan tek taraflı boyun eksplorasyonunun yüksek başarı oranlarını bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (79,80). iPTH ölçümü, insizyondan hemen önce ve adenom çıkarıldıktan sonra yapılır. Eksizyon sonrası iPTH düzeyinde %50'den daha fazla bir düşüş varsa, cerrahi başarılı olarak kabul edilir, %50'den daha az düşüşün saptandığı durumda ise, bilateral boyun eksplorasyonu ile anormal paratiroid bezinin tanımlanmaya çalışılması önerilmektedir (81). iPTH kullanımı ile, minimal invaziv paratiroidektomi tekniğinde %95-100 oranında başarı bildirilmektedir (81-83). Bununla birlikte, literatürde bu testin gerekliliği de sorgulanmaktadır. Literatürde, iPTH ölçümü kullanılmadan yapılan minimal invaziv paratiroidektomi ameliyatlarında %95-98 oranında başarı bildirilmiştir (84,85). Minimal invaziv paratiroidektomi ameliyatı sırasında iPTH kullanımı, ameliyat maliyetinin artmasına ve test sonucunun beklenmesi sırasında ameliyat süresinin uzamasına neden olmaktadır. Ülkemizde hızlı iPTH ölçüm maliyeti, olgu başına ilave olarak yaklaşık 500 dolardır. Ameliyat öncesi dönemde MIBI ile lokalize edilemeyen 2. bir adenom olasılığı ve ameliyat sırasında frozen patolojide yapılabilecek yanlışlıklar iPTH testinin gerekli olduğunu düşündürebilir, fakat bunlar literatürde oldukça nadir bildirilen başarısızlık nedenleridir (85), aynı zamanda iPTH testi ile minimal invaziv paratiroidektomi cerrahisindeki başarısızlığın tamamen engellenemediği de gösterilmiştir (86).

Sonuç olarak, paratiroid adenomlarında, her ne kadar eşlik eden tiroid hastalığı varlığında USG'nin ve Tc 99m sestamibi sintigrafisinin sensitivitesi düşük olsa da, eğer USG ve sestamibi sintigrafisi aynı lokalizasyonu gösteriyorsa, başka lokalizasyon çalışmasına gerek olmadan tek taraflı cerrahi yaklaşım ve fokal eksplorasyon ile patolojik

bezin çıkarılması uygundur. Ancak persistan veya rekürren HPT olgularında SPECT ile beraber sestamibi sintigrafisi, BT ve MRI gibi ilave görüntüleme yöntemleri yapılmalıdır.

Sekonder ve tersiyer hiperparatiroidide, kronik uyarıma bağlı tüm paratiroid bezlerinde hiperplazi söz konusu olduğundan dört bezin de eksplore edilmesi gerekir, bu yüzden ameliyat öncesi lokalizasyon çalışmaları yapılmasına gerek yoktur.

2.5.1.7. Hiperparatiroidizmin Cerrahi Tedavisi

Cerrahi Strateji

Hiperparatiroidili hastalara cerrahi girişim gerektiren endikasyonlar, pHPT'li hastalar ile böbrek kaynaklı hiperparatiroidi hastaları için farklılık gösterir. Ameliyat öncesi düşünülmesi gereken en önemli faktörler, ameliyatın uzun dönem faydaları ve tedavi etkinliğidir. pHPT'li hastalarda hiperparatiroidi, büyük olasılıkla tek bir adenoma bağlı olduğu için bu hastalara uygulanan adenom eksizyonu %95'in üzerinde başarı sağlamaktadır. Hiperparatiroidi hastalarının yaklaşık %10-12'sinde primer sporadik hiperplazi görülmektedir. Hiperplazi nedeniyle ameliyat edilecek hastalara subtotal paratiroidektomi ya da total paratiroidektomi ve ototransplantasyon uygulanabilir. Subtotal paratiroidektomi uygulanan hastalarda remnant dokunun aktivite potansiyeli, total paratiroidektomi ve ototransplantasyon yapılan hastalarda transplante edilen dokunun aktivite potansiyeli bu ameliyatların uzun dönem sonucunu belirler, bu nedenle adenomlu hastalara göre başarı oranı daha düşüktür (87).

Metabolik komplikasyonları olan pHPT'li hastalarda ve medikal tedavinin yetersiz kaldığı ilerleyici sHPT'li hastalarında cerrahi müdahale kararı açıktır, ancak asemptomatik ya da minimal semptomları olan hastalarda cerrahi karar aşaması belirsizdir. Bu tür hastalarda ameliyat kararı alınırken, ortaya çıkabilecek komplikasyonların riski ve özellikle cerrahın tecrübesi göz önünde bulundurulmalıdır. Ameliyatın başarı oranı ve paratiroidektomiden sonra gelişebilecek komplikasyon olasılığı, cerrahın tecrübesine bağlı olarak büyük oranda çeşitlilik göstermektedir.

Hiperparatiroidi tedavisindeki en iyi cerrahi yaklaşım, rekürren larengeal sinirin yaralanması, ameliyat sonrasında hipokalsemi ve tekrar ameliyat gerektiren rekürren hiperparatiroidi gibi cerrahi komplikasyonların oranını en aza indiren ve normokalsemiyi sağlayan bir yaklaşımdır. Seçilen yöntem, her hastaya ve hastalığa göre ayrı ayrı düzenlenmelidir. pHPT'li hastaların çoğunda hiperfonksiyone tek bir adenom görüldüğü için ideal yaklaşım, anormal olan tek bezin en az invaziv yolla direkt olarak alınmasıdır.

Boynun tek taraflı eksplorasyonunun, iki taraflı eksplorasyona birkaç üstünlüğü vardır, bunlar; rekürren larengeal sinir hasarı ve hipoparatiroidizm gibi komplikasyonların daha az görülmesi ve ameliyat süresinin daha kısa olmasıdır (89), ancak bu yöntemin uygulanabilmesi için ameliyat öncesi lokalizasyon çalışmalarının yapıp adenomun yerinin doğru belirlenebilmesi ve ameliyat esnasında çıkarılan dokunun, paratiroid dokusu olarak doğrulanması gerekmektedir, ayrıca çift adenom varlığı ve diffüz paratiroid bezi hiperplazisi gibi çoklu bez hastalığı olasılığı akıldan çıkarılmamalıdır.

Radyo-guided paratiroidektomi tekniğinin esası, paratiroid tümörlerinin sestamibiye tutabilme yeteneğine dayanır ve bir el gama probu yardımıyla sestamibiye tutan bezin saptanması ilkesine dayanır. Birçok çalışmada bu tekniğin uygulanabilirliği gösterilmiş olmakla birlikte; ameliyat öncesi yapılan sestamibi sintigrafisine üstünlüğünün az olması, ameliyat süresini uzatması, multiglandüler hastalığın varlığını göstermede doğruluk oranının düşük olması, büyük tiroid kitlesi bulunan hastalarda, boyun ameliyatı geçirmiş ve radyoterapi almış olan hastalarda yararlı olmaması nedeniyle kullanımı sınırlıdır. En belirgin avantajı, mediastinum gibi ektopik alanlarda tümörleri bulunan hastalarda görülür (89).

İki taraflı boyun eksplorasyonu; paratiroid lokalizasyon incelemeleri ya da ameliyat sırasında parathormon ölçümü mevcut değilse, lokalizasyon çalışmaları hastalarda herhangi bir anormal paratiroid bezini saptamada başarısız kalırsa ya da birden çok anormal bez saptanırsa, iki taraflı eksplorasyonu gerektiren eş zamanlı tiroid patolojisi varsa planlanır. Tek taraflı eksplorasyonda, lokalizasyon çalışmalarıyla gösterilen bölgede minimal düzeyde anormal paratiroid bezi saptanması durumunda da iki taraflı boyun eksplorasyonuna geçilmeli veya aynı taraftaki diğer bezin normal olduğu gösterilmelidir.

Paratiroidektomi Tekniği

Paratiroidektomi genellikle genel anestezi altında gerçekleştirilir. Hasta ameliyat masasına sırt üstü yatırılır, boyun ekstansiyona getirilir, kollar her iki yanda sabitlenir. İki taraflı eksplorasyonda, krikoid kıkırdağın hemen altından yaklaşık 3-4 cm'lik kesi yapılır, bu kesi sternokleidomastoid kasların ön kenarlarını geçmemelidir. Orta hatta strep kaslar ayrıldıktan sonra eksplorasyon için boynun bir tarafı seçilir. Müdahale edilen taraftaki tiroid lobu, tiroid lobunun arkasındaki visserovertebral açı olarak bilinen potansiyel boşluğa girebilmek için anteromediale doğru çekilir. Paratiroid bezlerinin saptanabilmesi için kansız bir diseksiyon önemlidir ve tiroid bezinin retraksiyonu sırasında hemostazi

sağlayabilmek için orta tiroid venin bağlanması, visserovertebral bölgeye ulaşmayı kolaylaştırır. Tiroid bezi ve karotis kılıfını bağlayan pretrakeal fasya açılarak, paraözofageal bölgeye girilir. Bu bölgede rekürren larengeal sinir (RLN) saptanarak eksplorasyon esnasında RLN'in zedelenmesi önlenmiş olur.

Paratiroid dokusu, normal ya da kahverengi yağ dokusu, tiroid nodülleri, lenf nodları ve ektopik timus ile karıştırılabilir. Lenf nodları genellikle açık bej, beyazımsı gri renktedirler, tiroid nodülleri, damarlı, daha sert, koyu ya da kırmızımsı kahverengidir. Normal paratiroid bezleri, açık bej rengindedir ve sadece komşu yağ dokusundan biraz daha koyu ya da daha kahverengindedir. Hiperselüler paratiroid bezleri genellikle daha koyu renkli ve serttir, normal bezlerden daha damarlıdır. Hiperselüler bezlerin yağ içeriği normal bezlerden daha az olduğu için serum fizyolojik içerisinde batma eğilimindedirler.

Alt paratiroid bezlerinin pozisyonu, göç yollarının daha uzun olmasından dolayı daha değişkendir, bu yüzden yerlerini tespit etmek daha zor olabilir. Genellikle tiroid bezinin alt kutbuna yakın, inferior tiroid arter ve RLN'nin ventralinde ve medialinde yer alırlar ya da tiroidin altında tirotimik ligaman içinde bulunabilirler. Üst paratiroid bezlerin lokalizasyonu daha tutarlıdır, genellikle krikoid kıkırdak düzeyinde, tiroid bezinin üst ve orta üçte birlik kısımlarının birleşme noktasında, RLN'nin dorsalinde yerleşiktir. Ektopik superior bezler; karotis kılıfında, trakeoözofageal olukta ya da retroözofageal yerleşimli olarak bulunabilir. Paratiroid bezleri sıklıkla yağ ile kaplıdır. Paratiroid bezlerinin lokalizasyonuna uyan bölgelerdeki yağ dokusunu kaplayan zayıf fasya açılarak baskı uygulanması, paratiroid bezlerinin ortaya çıkmasını sağlar. Paratiroid bezlerinin yağ lobülleri ile çevrili olması, tiroid bezinin etrafındaki gerçek tiroid kapsülü boyunca paratiroid bezlerine hareket olanağı sağlar, bunun aksine, paratiroid bezlerine benzeyen tiroid nodülleri bu hareketliliği gösteremez ve tiroid bezi ile arasında herhangi bir klivaj ve vasküler pedikül olmadan tiroid lobuna sıkı şekilde yapışık durumdadır.

Ameliyat sırasında normal ve anormal paratiroid bezlerin vasküler anatomisine dikkat edilmelidir. Genelde inferior tiroid arterden kaynaklanan paratiroid damarlarına zarar vermekten kaçınmak amacıyla superior paratiroid bezlerin diseksiyonuna bezin lateral kenarından başlanmalıdır. Inferior paratiroid bezlerini besleyen arterler, bezlerin superiorundan girdiği için diseksiyona bezin kaudalinden başlanmalıdır.

Anormal bir bez saptandığında eksize edilir ve donuk kesit inceleme için patolojiye gönderilir. Aynı taraftaki ikinci bez aranır, bulunduğu bundan da biyopsi yapılır.

Büyümüş bez hiperselüler, ikinci bezin biyopsisi normal ya da baskılanmış gelirse, bundan sonra ameliyatın gidişini cerrahın tercihi belirler, tek taraflı eksplorasyon ya da geleneksel bilateral eksplorasyon yapılabilir. Eğer ikinci bulunan bez büyük görünür ya da biyopsi sonucu hiperselüler gelirse, bilateral eksplorasyon yapılması ve dört bezin de histolojik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu durumda olası patoloji hiperplazidir. Hemostaza dikkat edildiği sürece, normal ve hiperfonksiyone bezlerin görünümü, aralarındaki farkı tespit etmeyi sağlayabilir.

Adenom olduğundan şüphe edilen bir bezin saptanamaması ya da hiperplazi varlığında bütün bezlerin saptanamaması durumunda, ektopik yerleşimli paratiroid bezini bulmak için ayrıntılı bir diseksiyon yapmak şarttır. Hangi bezin bulunamadığını bilmek ve bu bezin olası yerleşim yerlerinin sistematik muayenesini yapmak gerekir. Cerrahi diseksiyon, üst mediastendeki timus dokusunun alınması, retroözofageal boşluğun, hiyoid kemik ile karotis kılıfının muayenesi ve eğer gerekliyse tiroid lobektomiye de içine alan servikal bir yaklaşım ile ulaşılabilecek bütün alanlara yönelik olmalıdır.

Tüm anormal yerleşimli bezlerin küçük bir bölümünü (% 0.2), mediasten içinde ve timus seviyesinin altında yer alan ektopik paratiroid bezleri oluşturur (90). Ancak reoperasyon gerektiren olgularda, mediastinal yerleşimli ektopik adenom bulunma olasılığı %18 – 20 olarak gösterilmiştir (90,91). Mediastinal yerleşimli tüm olgularda bu durum embriyolojik gelişim nedeniyle timusla ilişkilidir. Ektopik adenomun mediasten içindeki yerleşimi, seçilecek cerrahi yöntemi belirler, bu olgularda ameliyat öncesi lokalizasyonu belirleyen kombine lokalizasyon çalışmaları yapılmalıdır. Bu amaçla, sestamibi sintigrafisinin BT veya MRI gibi anatomik görüntüleme yöntemleri ile beraber kullanılması, ektopik bezin saptanmasında fayda sağlar. Mediasten yerleşimli bezlerin eksplorasyonu için kullanılan cerrahi yöntemler; üst mediastinal bezler için sternumun öne çekilmesi ile yapılan timektomiyle birlikte transservikal ve substernal yaklaşımlar, ön, orta ve arka mediastene doğrudan ulaşılabilen mediastinotomi, alt mediastinal kompartmanın arkasında yerleşen bezler için posterolateral torakotomi ve mediasten içinde selektif olarak odaklanmış eksplorasyon için endoskopik minimal invaziv torakoskopik mediastinal diseksiyondur (92-94).

Böbrek yetmezliğine bağlı hiperparatiroidide cerrahi tedavi, dört bezin bilateral eksplorasyonu, dört bez bulunduktan sonra ya morfolojik olarak normale en yakın ve kanlanması en iyi olan bezin 1/2 – 1/3'ü ve diğer üç bezin çıkarılmasıyla subtotal paratiroidektomi ya da dört bez de çıkarıldıktan sonra normale en yakın bezin otoplasti

olarak seçildiği total paratiroidektomi ve ototransplantasyondur. Subtotal tiroidektomi sonrası remnant doku, metal cerrahi klip ile işaretlenir. Subtotal paratiroidektominin başarısı, remnant dokunun canlılığına ve büyüklüğüne bağlıdır. Total paratiroidektomi yapılırsa, ototransplantasyon için seçilen bez; öncelikle +4°C soğuk serum fizyolojik içinde bekletilir, daha sonra 1 – 1,5 mm³'lük parçalar halinde 15 – 20 dilim paratiroid dokusu baskın olmayan kolun brakioradial kası içerisine, hemostaz sağlandıktan sonra yerleştirilir. Bu bölge, her iki kol antekübital veninden alınan venöz örneklerde PTH ölçümü yapılarak greft fonksiyonunu değerlendirmeye olanak sağlar. Ototransplantasyonlu total paratiroidektominin etkinliği, greft olarak kullanılan bezin nodüleritesine, implante edilen parçaların büyüklük ve sayısına ve greft dokusunun revaskülarizasyonuna bağlıdır. Anjiogenezi, paratiroid dokusunun uyardığı vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) sağlar (95). Subtotal paratiroidektominin avantajı, postoperatif hipokalsemi gelişme riskinin daha az olmasıdır, asıl dezavantajı ise remnant dokunun hiperfonksiyonel hale gelmesi ve reoperasyon gerekliliğidir, bu durumda komplikasyon oranı artmaktadır. Ototransplantasyonlu total paratiroidektominin avantajı ise, nüks olgularda brakioradial kas içine implante edilmiş dokunun, lokal anestezi ile minimal komplikasyonla parsiyel çıkarılabilmesidir (96), böylece servikal eksplorasyonun potansiyel komplikasyonları önlemiş olur. Postoperatif remnant ya da greft dokusunun fonksiyonunun belirsiz olduğu durumlarda (subtotal paratiroidektomi sonrasında intraoperatif ölçülen iPTH düzeyinin 10 pg/mL'nin altında olduğu ya da ototransplantasyonlu total paratiroidektomi sonrası normokalsemi gelişmemiş olgularda) paratiroid dokusunun kriyoprezervasyonu yardımcı bir yöntemdir. Kriyoprezervasyon yönteminde, 1 mm³'lük paratiroid parçaları, glutamin ve penisilin-streptomisin eklenmiş %80'lik RPMI 1640 (Moore ve arkadaşlarının 'Roswell Park Memorial Institute'da geliştirdiği, aminoasit ve vitamin içeren solüsyon), %10'luk otolog serum ve %10'luk dimetilsülfoksitten (DMSO) oluşan kriyoprotektif bir solüsyona yerleştirilir. Bu solüsyon dakikada 1°C olmak üzere 0°C'ye kadar soğutulularak sıvı nitrojen içerisinde saklanır. Saklanan doku ototransplantasyondan önce su küvetinde 37°C'ye ısıtılır ve transplantasyondan önce %4'lük Waymouth ortamında yıkanır. İşlevsel olarak, saklanarak ototransplante edilen dokunun %50 – 60'ında PTH salınımı azalsa da kalsiyum homeostazını sağladığı bildirilmiştir (97). Ototransplante edilmiş paratiroid dokusunun işlev kazanması birkaç hafta ile birkaç ay sürebilir, hastalara bu dönemde oral kalsiyum ve vitamin D replasmanları yapılmalıdır, bu destek fizyolojik paratiroid ve kalsiyum homeostazı sağlandıktan sonra kademeli olarak kesilebilir.

Erken yaşta saptanan hiperparatiroidi veya çoklu bez hastalığına sahip bütün olgularda MEN-I akla getirilmelidir. MEN-I'e bağlı hiperparatiroidi, dört paratiroid bezinin diffüz hiperplazisi sonucu ortaya çıkar (98), bu yüzden bilateral boyun eksplorasyonu yapılması gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda, subtotal paratiroidektomi ve total paratiroidektomi ile ototransplantasyon yapılan MEN-I'li hastalarda, sporadik dört bez hiperplazisi bulunan, subtotal paratiroidektomi ve total paratiroidektomi ile ototransplantasyon yapılmış hastalara göre daha çok nüks saptanmış, nüks insidansındaki artışın nedeninin ise subtotal paratiroidektomi yapılan hastalarda remnant dokunun, total paratiroidektomi yapılan hastalarda da greft dokusunun hiperplazisi olduğu saptanmıştır (98,99). Remnant ya da greft hiperplazisine ise MEN-I'li hastalarda humoral faktörlerin neden olabileceği düşünülmektedir (100). MEN-IIA'lı hastaların hemen tamamında medüller tiroid karsinomu vardır, hastaların %10 – 25'inde hiperparatiroidi saptanır. Hastalık MEN-I'de olduğu gibi multiglandülerdir, MEN-I'den daha hafif seyirli ve ameliyat sonrası nüks olasılığı daha düşüktür. MEN-IIA ile ilişkili hiperparatiroidide cerrahi tedavi başarı şansı çok yüksektir (101).

Paratiroid kanserinin tedavisi, tümörün ve lokal invazyon potansiyeli olan veya bölgesel metastazlı alanların bir bütün olarak çıkarılmasıyla sağlanır. Tiroid lobu, trakeoözofageal yumuşak dokular ve lenfatikleri de içeren ipsilateral santral boyun yapılarının bir bütün halinde çıkarılmasıyla yapılan diseksiyon sırasında paratiroid kapsülünün bütünlüğü korunmalıdır. RLN, özofagus duvarı ve strap kaslarda tümör invazyonu varsa bu yapılar da çıkarılmalıdır, bu işlem lokal nüksü ve tümörün yayılma riskini azaltacaktır. Nüks gelişen olgularda ağır hiperkalsemiyi önlemek amacıyla agresif rezeksiyon önerilmektedir (102).

Minimal İnvaziv Paratiroidektomi

pHPT'li hastalarda ilk girişimin şekli preoperatif lokalizasyon çalışmaları sonuçlarına, eşlik eden tiroid hastalığı veya aile öyküsü olup olmamasına ve cerrahın tercihine göre değişir. Bilateral eksplorasyonun sonuçları mükemmeldir ve her zaman cerrahi girişim için bir seçenektir, ancak minimal invaziv paratiroidektomi; ameliyat öncesi yapılan sestamibi sintigrafisi ve USG ile aynı lokalizasyonda ve tek adenomla uyumlu bulgu saptanan ve ailevi paratiroid hastalığı, cerrahi gerektiren tiroid patolojisi, lityum tedavisi, multiglandüler hastalık gibi özellikleri taşımayan hastalara uygulanabilir. Bu yöntemler; açık minimal invaziv paratiroidektomi, video yardımcı minimal invaziv paratiroidektomi, minimal invaziv endoskopik paratiroidektomidir.

Açık minimal invaziv paratiroidektomi, görüntüleme sonuçları ile saptanan adenom yerleşim yerine uygun olarak yapılan kesi ile direk görüş altında yapılır.

Video yardımcı minimal invaziv paratiroidektomi, sternal çentik hizasında yapılan 1,5 cm'lik kesiden uygulanır, ameliyat sahası künt diseksiyonla ve ekartörlerle açılır, diseksiyon endoskopik görüş altında yapılır. Tedavi sonuçları ve komplikasyon oranı, bilateral eksplorasyona göre farklı değildir, kozmetik sonuçları ise daha iyidir, ancak ameliyat esnasında fazla cerrah gereklidir, ameliyat süresi daha uzundur, öğrenme eğrisi diktir ve deneyim gerektiren işlemlerdir.

Minimal invaziv endoskopik paratiroidektomi; aksiller, servikal veya göğüs ön duvarından yapılan yaklaşımlarla uygulanabilir. Endoskopik paratiroidektominin, tedavi sonuçları ve komplikasyon oranı, bilateral eksplorasyona göre farklı değildir. Bu girişimin, hiperkarbi, subkutan amfizem gibi komplikasyonları olabilir, ameliyat süresi ve hastanede kalış süresi daha uzundur ve girişim için özel aletler gereklidir.

Minimal invaziv paratiroidektomi yöntemlerinin nüks ve komplikasyon açısından birbirine üstünlükleri yoktur, açık minimal invaziv paratiroidektomi bu yöntemler arasında en çok tercih edilen yöntemdir. Önemli olan nokta, minimal invaziv paratiroidektomi uygulanacak hasta grubunu seçerken bilateral eksplorasyon ve selektif paratiroidektomi kriterleri her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmeli, doğru hastaya doğru cerrahi girişim şekli uygulanmalıdır.

Paratiroid Cerrahisi Komplikasyonları

Paratiroid cerrahisi, deneyimli cerrahlar tarafından yapıldığında başarı oranı %95'in üzerinde, mortalite ve morbiditesi ise çok düşüktür. Komplikasyon oranları %1 kadardır. Genel komplikasyonlar; kanama, seroma, enfeksiyondur. Spesifik komplikasyonlar ise; geçici veya kalıcı vokal kord paralizi ve hipoparatiroidizmdir. Hipoparatiroidizm daha çok, bilateral boyun eksplorasyonu yapılan hastalarda, subtotal paratiroidektomi yapıp yetersiz remnant doku bırakılan hastalarda, ototransplantasyonlu total paratiroidektomi yapılan ve greft disfonksiyonu gelişen hastalarda görülür. Ameliyat öncesi yüksek dönüşüm hızlı kemik hastalığı bulunan hastalarda ameliyat sonrası hipokalsemi görülme olasılığı fazladır. RLN hasarına bağlı vokal kord paralizi görülebilir, bu durum 6 aydan fazla sürerse kalıcı olarak nitelendirilir.

Persistan ve Rekürren Hiperparatiroidi

Persistan hiperparatiroidizm, paratiroidektomiden sonra düzelmeyen hiperkalsemi olarak tanımlanır ve en az altı aylık biyokimyasal olarak belgelenmiş bir normokalsemiden sonra hiperparatiroidizm oluşmasını ifade eden rekürren hiperparatiroidizmden daha sık görülür (103). Bu iki durumun en sık nedenleri; yanlış tanı sonucu gereksiz ameliyat uygulanması, endike cerrahinin yetersiz uygulanması ve cerrahi tekniğin başarısız olmasıdır. Persistan veya rekürren hiperparatiroidi nedenleri, Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

Persistan ve rekürren hiperparatiroidizmin en sık sebebi, hastalıklı veya büyümüş bezin lokalizasyonunun saptanamaması ve çıkarılmasındaki başarısızlıktır. Persistan veya rekürren hiperparatiroidizm için reoperasyon yapılan olguların değerlendirildiği çalışmalar sonucu, hastaların % 22 – 44'ünde ektopik yerleşimli adenom olduğu tespit edilmiştir (104,105). Ektopik adenomların en yaygın yerleşim yerleri, %18 hastada mediasten ve timustur (104). %7 – 10 hastada ise intratiroidal adenom tespit edilmiştir (104,105). Persistan ve rekürren hiperparatiroidizm tanısından şüphelenildiğinde, biyokimyasal testler ile tanı doğrulanmalı ve kombine lokalizasyon çalışmaları yapılmalıdır. Tümörleri lokalizasyon çalışmaları ile belirlenemeyen ve yüksek anestezi riski taşıyan hastalar, kalsimimetik ilaçlar ya da anjiyografik embolizasyon gibi ameliyat dışı yöntemlerden fayda görebilirler. Kombine lokalizasyon çalışmalarının rekürren ya da nüks olgularda doğruluk oranının yaklaşık %85 olduğu bildirilmiştir, bu çalışmaların sonucu, kuşkulu ya da negatif gelirse selektif venöz kateterizasyon yapılabilir. Persistan veya rekürren hastalarda komplikasyon riskini azaltmak için, intraoperatif PTH ölçümü yapılmalıdır, çünkü önceki ameliyata bağlı gelişen skar dokusu, dokuların morfolojik olarak tanınmasını zorlaştıracaktır.

Tablo 2.3. Persistan veya rekürren hiperparatiroidi nedenleri.

Yanlış Tanı	Yetersiz Cerrahi	Başarısız Cerrahi
Ailevi Hipokalsiürik Hiperkalsemi	- Çoklu Bez Hiperplazisi - Birden Çok Adenom - Paratiroid Kanseri - Paratiromatozis	- Adenomun Bulunamaması - Ektopik Adenomun Bulunamaması - Normalden Fazla Sayıda Bezin Olması (Süpernumara Bez)

2.5.2. Hipoparatiroidizm

Hipokalsemi; vitamin D eksikliği, sepsis, hipoalbuminemi, flor zehirlenmesi gibi birçok farklı sebepten ötürü ortaya çıkabilir. PTH üretiminde azalma ya da PTH'ya direnç sonucu da ciddi hipokalsemi gelişebilir. Hipoparatiroidi, hiperparatiroididen çok daha sıktır ve konjenital olduğu kadar edinsel de olabilir. Timik gelişme eksikliği ve buna bağlı lenfoid sistem yokluğu ile birlikte olan DiGeorge sendromunda paratiroid bezlerin aplazisi söz konusudur (106). Gebe kadınlarda var olan hiperparatiroidizm, fetüsün paratiroid bezlerini baskılayarak yenidoğanda hipoparatiroidizme neden olabilir. Psödohipoparatiroidi; hipokalsemi ve hiperfosfatemiyeye, yüksek PTH düzeylerinin eşlik ettiği, hedef organların PTH'nın etkilerine direnç gösterdiği bir durumdur. Tüm bu durumlar hipoparatiroidiye neden olsa da en sık hipoparatiroidi nedeni, tiroid ve paratiroid cerrahisine bağlı gelişen iyatrojenik hipoparatiroidizmdir (106).

3. MATERİYAL ve METOD

Bu çalışma, Ocak 2003 ile Aralık 2009 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde, kronik böbrek yetmezliğine bağlı gelişen sHPT tanısı almış ve paratiroidektomi yapılmış hastaların, retrospektif olarak değerlendirilmesi ile yapıldı. Subtotal paratiroidektomi yapılan (Grup 1) hastalar ve kriyoprezervasyonsuz ototransplantasyonlu total paratiroidektomi yapılan (Grup 2) hastalar ayrı ayrı değerlendirildi.

sHPT tanısı, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yüksek serum PTH düzeyi varlığı ile koyuldu. Takiplerinde, yüksek dönüşüm hızlı kemik hastalığı gelişmesi nedeniyle yüksek ALP düzeyleri saptanan, yapılan USG'de büyümüş paratiroid bezleri saptanan, medikal tedaviye rağmen dirençli hiperfosfatemi, kaşıntı, kemik-eklem ağrısı, kas güçsüzlüğü gibi ciddi semptomları bulunan hastalara ameliyat endikasyonu koyuldu. Çalışmamıza subtotal paratiroidektomi (SPTP) yapılmış 47 hasta ve kriyoprezervasyonsuz ototransplantasyonlu total paratiroidektomi (TPOT) yapılmış 21 hasta dahil edildi. Hasta dosyalarından; yaş, cinsiyet, KBY süresi, varsa ameliyat öncesi hastalık semptomları, serum kalsiyum (Ca), parathormon (PTH), fosfor (P) ve alkalen fosfataz (ALP) düzeyi bilgileri edinildi. Daha sonra ameliyat notlarından tüm hastaların; ameliyat süresi, hastalıklı bez sayısı, hastalara eş zamanlı uygulanan tiroidektomi ve timektomi ve frozen patoloji kullanım bilgileri değerlendirildi. Ameliyat sonrası dönemde de, 48. saat, 1. hafta, 3., 6. ve 12. aylarda kontrol amaçlı bakılan serum Ca, P, PTH ve ALP düzeyleri bilgisayar kayıtlarından elde edildi. PTH düzeyleri 'iki yönlü kemilüminesan immünometrik' yöntemle (Immulate® 2000 Intact PTH, Siemens), Ca ve ALP düzeyleri 'kalorimetrik' yöntemle (Roche/Hitachi® Modular), P düzeyleri 'endpoint method with sample blanking' yöntemiyle (Roche/Hitachi® Modular) ölçüldü. Serum PTH düzeyleri 12–65 pg/mL (1.3–6.8 pmol/L), serum Ca düzeyleri 8.5–10.2 mg/dL, serum P düzeyleri 2.7–4.5 mg/dL, serum ALP düzeyleri 15–270 U/L arasında normal olarak kabul edildi.

Tüm hastalara USG ve Tc99m sestamibi sintigrafisi ile lokalizasyon çalışmaları yapıldı. USG (Antares, Erlangen, Siemens, 13.5 Mhz) ile, paratiroid bezlerinin şekli, yapısı ve büyüklüğü ile birlikte her iki tiroid lobu da yapısal olarak değerlendirildi. USG ile eş zamanlı tiroid hastalığı tespit edilen hastalarda, nodül büyüklüğü, hasta hikayesi ve USG

görüntüleme bulguları esas alınarak, hastalara tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanarak patolojik inceleme yapıldı.

Tc-99m metoksiizobütilizonitril (MIBI) ile dual faz paratiroid sintigrafisi için, hastalara 15 mCi Tc-99m MIBI'nin (Polatom, Polonya) intravenöz olarak enjeksiyonundan 15 dakika, 2 saat ve 3 saat sonra gamma kamera (e-Cam, Simens) ile anterior pozisyonda boyun ve mediasten bölgesinden 5'er dakikalık statik görüntüler alındı. Alınan erken ve geç görüntüler aktivite retansiyonu açısından vizüel olarak değerlendirildi.

Subtotal ya da total paratiroidektomi kararı cerrah tarafından verildi. Hastalar, ameliyat masasına alındıktan sonra tüm hastalara supin pozisyonda genel anestezi uygulandı, anestezi indüksiyonunda benzer ilaçlar kullanıldı. Hastaların başları ekstansiyona getirilerek pozisyon verildi. Krikoid kıkırdak altından yapılan 3-4 cm'lik servikal insizyonla subplatismal alan ve strep kaslar geçilerek tiroid lojuna girildi. Tiroid bezi retrakte edildikten sonra visserovertebral bölge diseksiyonu yapıldı, tüm hastalarda RLN görülerek korundu. Bilateral paratiroid bezleri eksplore edildi, makroskopik ve donuk kesit inceleme ile paratiroid bezleri tanımlandıktan sonra grup 1'deki hastalara, morfolojik olarak normale en yakın görünen ve kanlanması en iyi durumda olan bezin yaklaşık 50 mg'ı kalacak şekilde (bezin yaklaşık 1/2 - 1/3'ü) subtotal paratiroidektomi yapıldı, remnant doku metal cerrahi klip ile işaretlendi. Grup 2'deki hastalara, total paratiroidektomi uygulandı, morfolojik olarak normale en yakın görünen bez +4 °C serum fizyolojik içinde soğutulduktan sonra yaklaşık 20–30 adet, 1 mm³'lük parçalara ayrıldı, baskın olmayan önkol brakioradiyal kası içerisine yerleştirildi. Grup 1'de 24 hastaya, grup 2'de 12 hastaya tiroid bezi patolojisi nedeniyle eş zamanlı tiroidektomi, grup 1'de 8 hastaya, grup 2'de 17 hastaya eş zamanlı timektomi yapıldı.

Tüm hastalarda, serum Ca ve PTH düzeylerine ameliyat sonrası 2. günde bakıldı. Hastalar oral kalsiyum ve vitamin D (Rocaltrol®) ile taburcu edildi. İleri derecede hipokalsemi semptomları olan ve serum Ca düzeyi 7,5 mg/dL'nin altında olan hastalara intravenöz kalsiyum replasmanı yapıldı, serum Ca düzeyleri ve hipokalsemi semptomları düzelen hastalar oral kalsiyum ve vitamin D ile taburcu edildi. Tüm hastaların sonraki takipleri 3., 6. ve 12. aylarda yapıldı. PTH düzeyinin 10 pg/mL'nin altında olması ve 3 ay ve daha fazla hipokalsemi tedavisinin sürdürülmesi persistan hipoparatiroidi, 6. ayda PTH düzeyinin 300 pg/mL'nin üzerinde olması persistan hiperparatiroidi, 6 aydan sonra PTH düzeyinin tekrar 300 pg/mL'nin üzerine çıkması rekürren hiperparatiroidi olarak değerlendirildi. Persistan veya rekürren hiperparatiroidi gelişen hastalara lokalizasyon

alışmaları tekrarlandı ve bu hastalar tekrar ameliyat edildi. İkinci ameliyatında, remnant doku lokalizasyonunda çok sayıda nodüler lezyon bulunan ve bu dokuların histopatolojik olarak incelenmesi sonucu paratiroid bezi nodüler hiperplazisi saptanan, reoperasyon sonrası hiperparatiroidizm semptom ve bulguları devam eden hastalara paratiromatozis tanısı koyuldu.

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar ortalama $\pm$ SD ve yüzde olarak verildi. Grupların karşılaştırılmasında parametrik veriler için Student-T testi kullanıldı. Parametrik olmayan veriler için grupların karşılaştırılmasında Anova testi kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

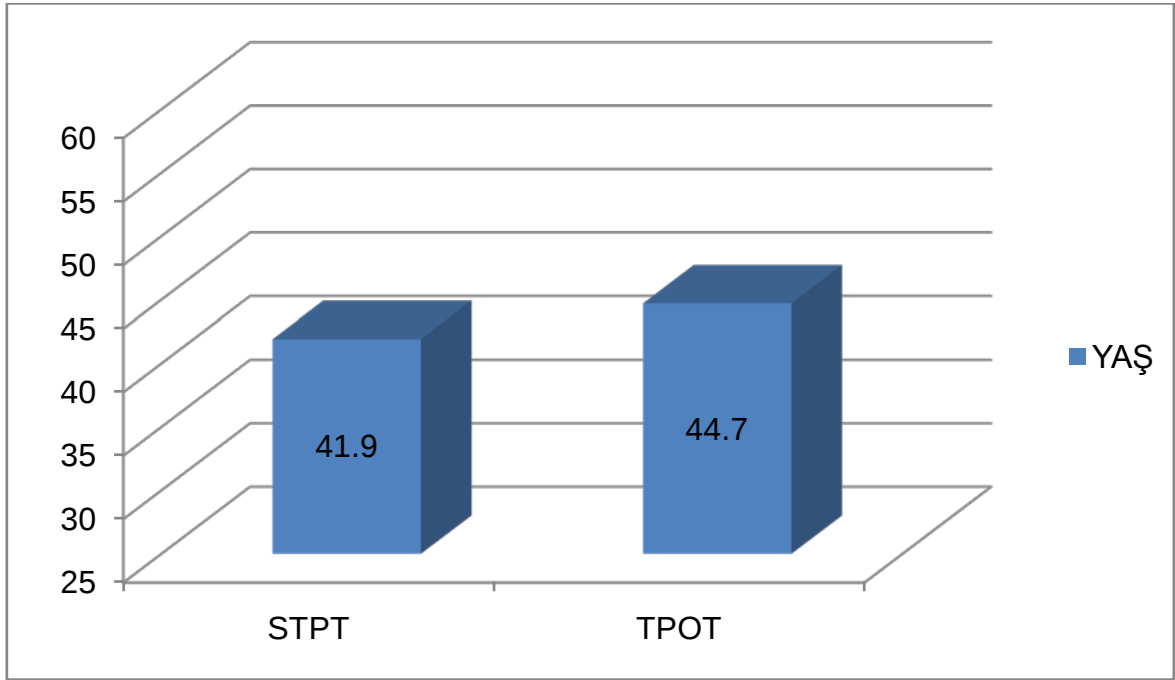
Kliniğimizde Ocak 2003 – Aralık 2009 tarihleri arasında, sHPT nedeniyle ameliyat edilen 68 hasta çalışma gruplarımızı oluşturdu. 47 hastaya subtotal paratiroidektomi (STPT) yapıldı, bu hastalar grup 1'i oluşturdu. 21 hastaya kriyoprezervasyonsuz total paratiroidektomi ve ototransplantasyon (TPOT) yapıldı, bu hastalar grup 2'yi oluşturdu. Grup 1'deki hastaların 14'ü kadın, 33'ü erkek ve ortalama yaşları 41.9 ± 15.5 , grup 2'deki hastaların 7'si kadın, 14'ü erkek ve ortalama yaşları 44.7 ± 14.6 idi (Tablo 4.1, Grafik 4.1). Grup 1'deki hastaların KBY tanısı aldıktan sonra ameliyat gününe kadar geçen ortalama süreleri 87.4 ± 43.9 ay, grup 2'deki hastaların ise ortalama 77.1 ± 42.3 aydı (Tablo 4.1, Grafik 4.3).

Tablo 4.1. Grupların demografik özellikleri.

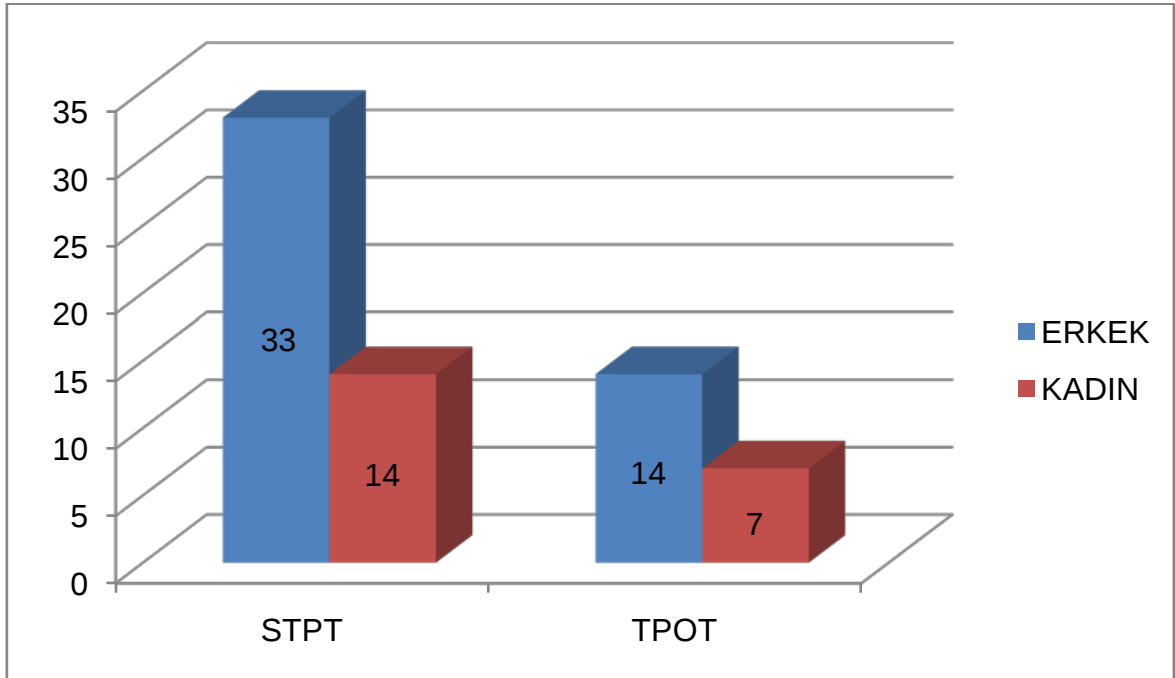
	Grup 1 (n=47)	Grup 2 (n=21)	p
Yaş	41.9 ± 15.5	44.7 ± 14.6	0.484
Cinsiyet (K/E)	14/33	7/14	0.770
KBY süresi	87.4 ± 43.9	77.1 ± 42.3	0.407

p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı.

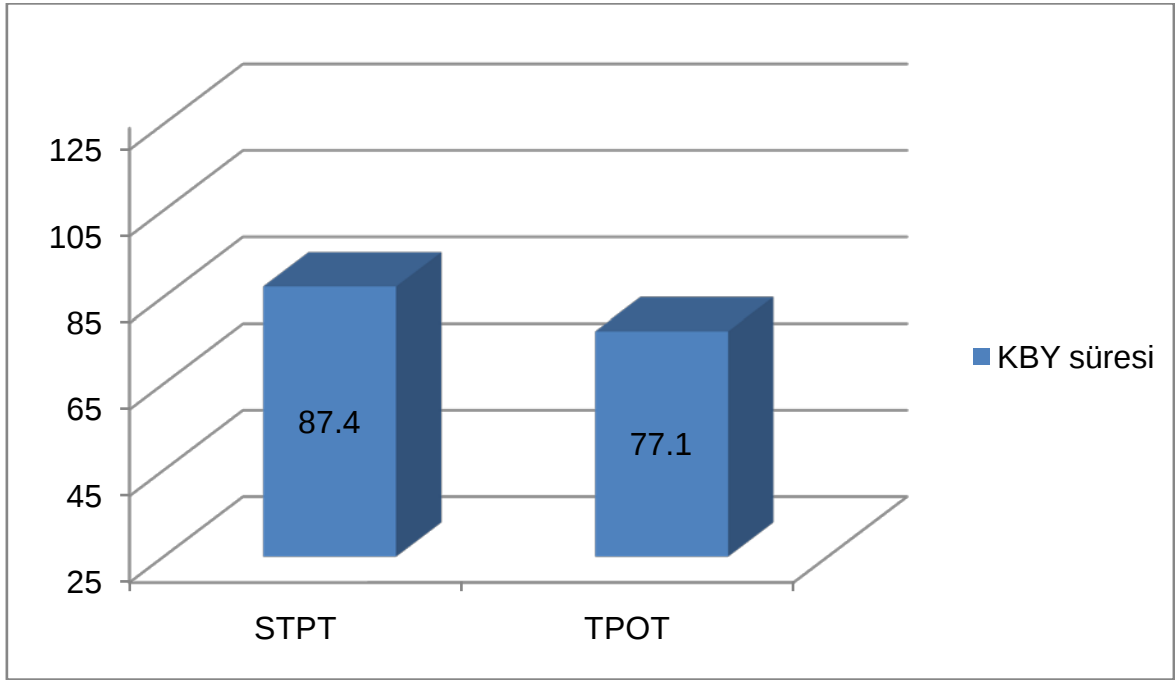
Grafik 4.1. Hasta gruplarının yaş ortalaması.



Grafik 4.2. Hasta gruplarının cinsiyete göre dağılımı.



Grafik 4.3. Hasta gruplarının KBY süreleri (ay).



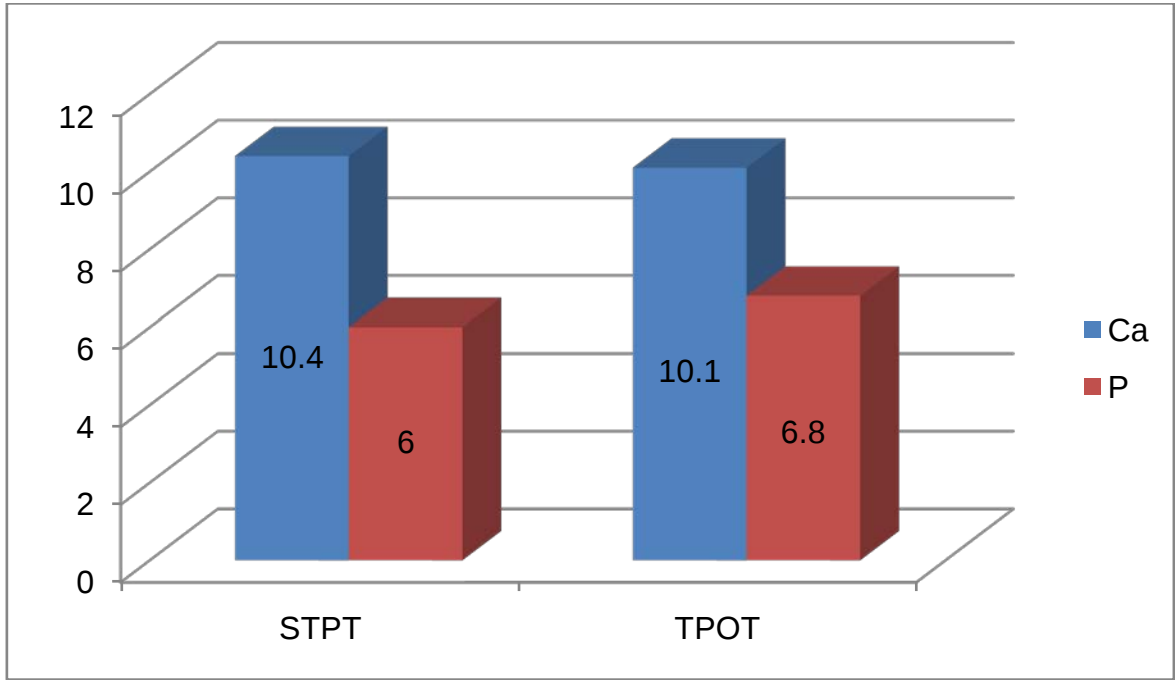
Ameliyat öncesi ortalama serum Ca düzeyleri; grup 1’de 10.4 ± 0.7 mg/dL, grup 2’de 10.1 ± 0.6 mg/dL iken, ortalama PTH düzeyleri; grup 1’de 1779.5 ± 559.4 pg/mL, grup 2’de 1963.3 ± 895.5 pg/mL idi, P düzeyleri ise; grup 1’de ortalama 6 ± 1.6 mg/dL iken, grup 2’de 6.8 ± 1.1 mg/dL idi. ALP düzeyleri; grup 1’de ortalama 662 ± 649.2 U/L olarak, grup 2’de 775.4 ± 861.4 U/L olarak ölçüldü. Grupların ameliyat öncesi laboratuvar değerleri Tablo 4.2, Grafik 4.4, Grafik 4.5, Grafik 4.6’da gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Grupların ameliyat öncesi laboratuvar bulguları.

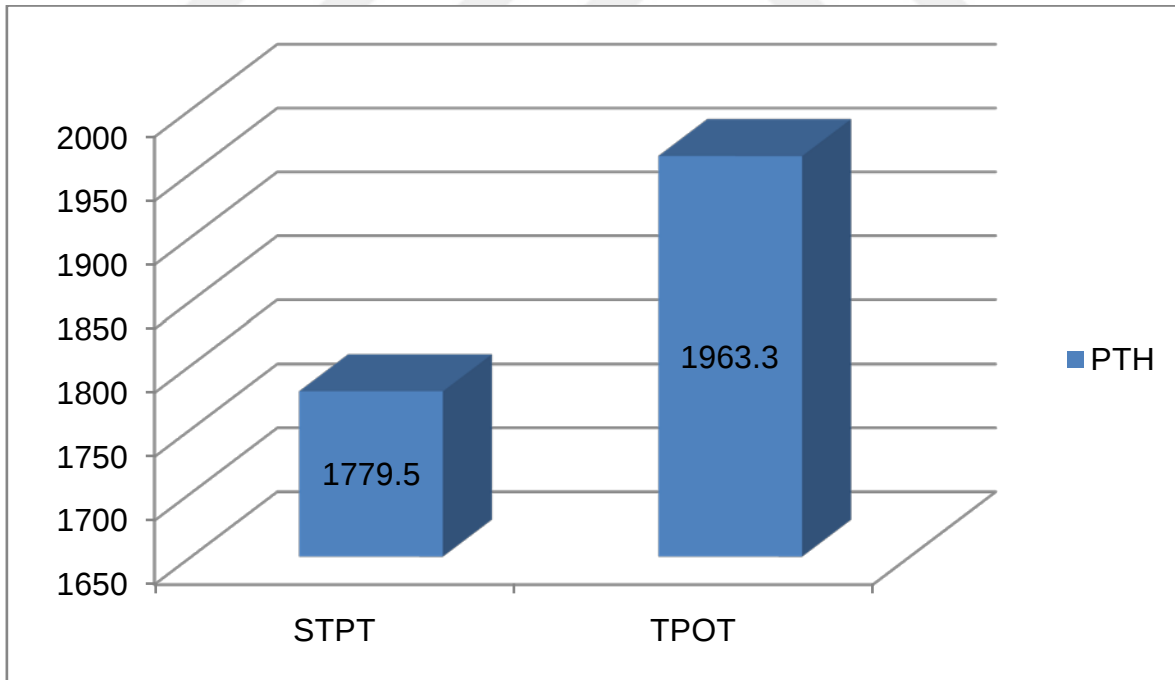
	Grup 1 (n=47)	Grup 2 (n=21)	P
Ca (mg/dL)	10.4 ± 0.7	10.1 ± 0.6	0.190
PTH (pg/mL)	1779.5 ± 559.4	1963.3 ± 895.5	0.795
P (mg/dL)	6 ± 1.6	6.8 ± 1.1	0.056
ALP (U/L)	662 ± 649.2	775.4 ± 861.4	0.770

$p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı.

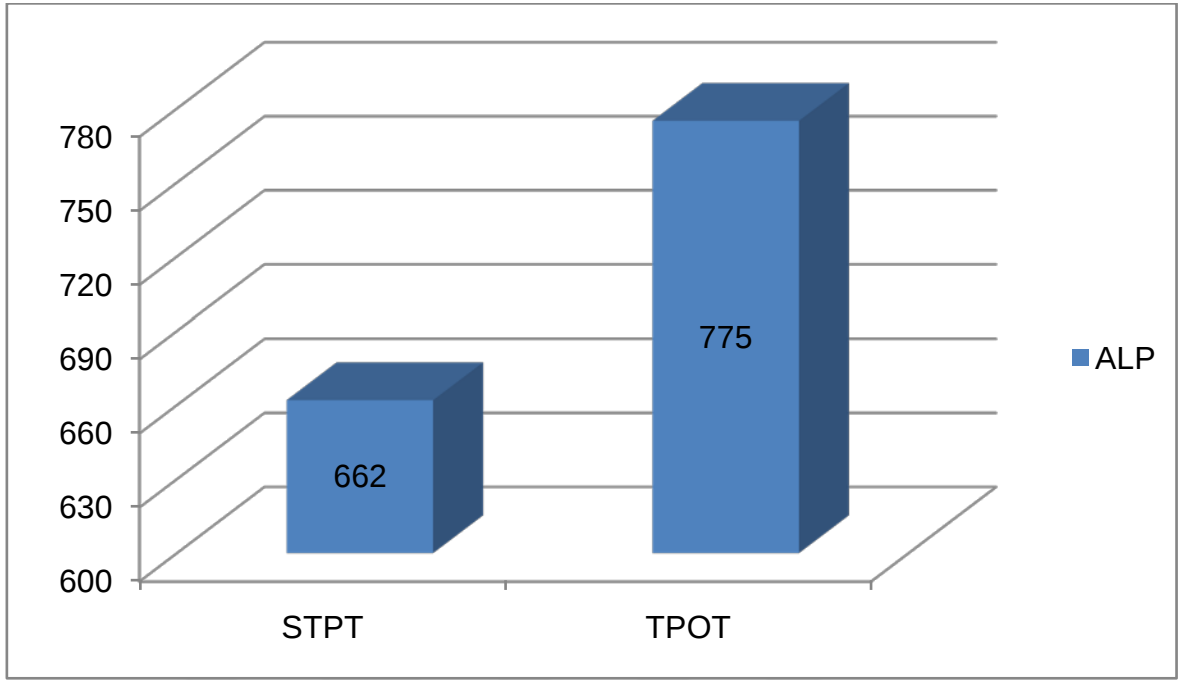
Grafik 4.4. Hasta gruplarının ameliyat öncesi ortalama Ca ve P düzeyleri.



Grafik 4.5. Hasta gruplarının ameliyat öncesi ortalama PTH düzeyleri.



Grafik 4.6. Hasta gruplarının ameliyat öncesi ortalama ALP düzeyleri.



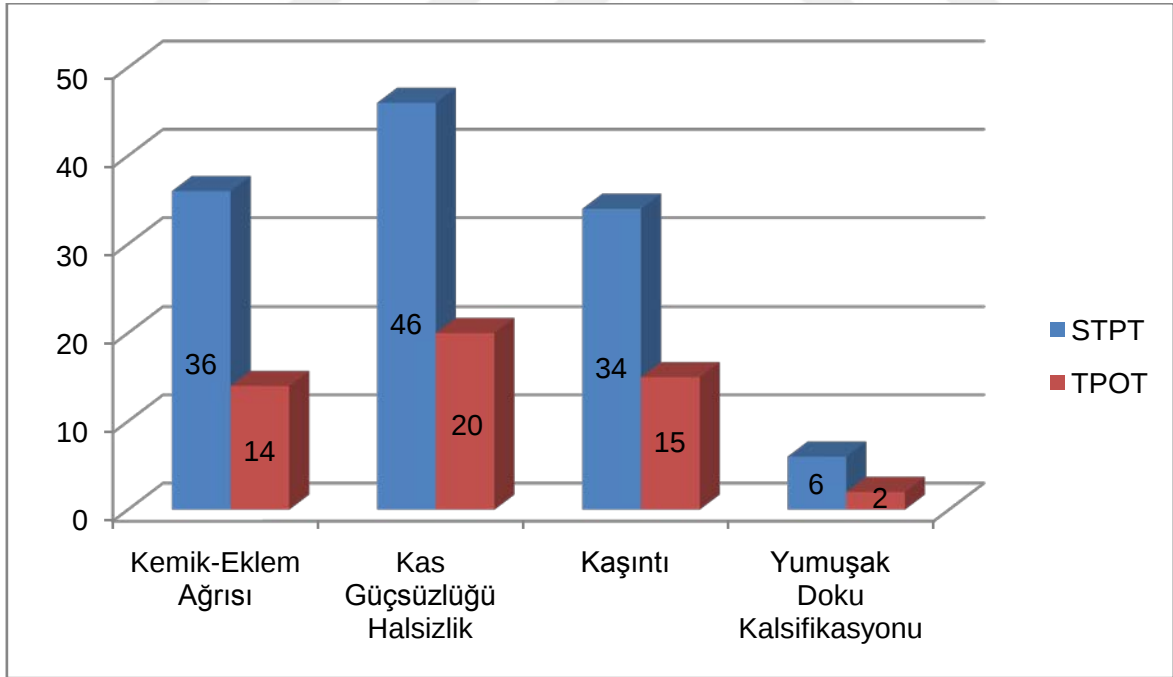
Ameliyat öncesi klinik değerlendirmede; grup 1’de 36 hastada (%76.6) kemik-eklem ağrısı varken, grup 2’de 14 hastada (%66.7) vardı, kas güçsüzlüğü-halsizlik grup 1’de 46 hastada (%97.9), grup 2’de 20 hastada (%95.2) vardı, kaşıntı grup 1’de 34 hastada (%72.3), grup 2’de 15 hastada (%71.4) vardı, yumuşak doku kalsifikasyonu ise grup 1’de 6 hastada (%12.8), grup 2’de 2 hastada (%9.5) saptandı. Hastalara ameliyat öncesi DEXA taraması yapıldı, grup 1’de ortalama T skoru -2.5 ± 1.5 saptanırken, grup 2’de ortalama T skoru -2.4 ± 1.3 olarak saptandı (Tablo 4.3, Grafik 4.7).

Tablo 4.3. Grupların ameliyat öncesi klinik değerlendirmeleri.

	Grup 1 (n=47)	Grup 2 (n=21)	P
Kemik-eklem ağrısı	36 (%76.6)	14 (%66.7)	0.391
Kas güçsüzlüğü-Halsizlik	46 (%97.9)	20 (%95.2)	0.525
Kaşıntı	34 (%72.3)	15 (%71.4)	0.938
Yumuşak doku kalsifikasyonları	6 (%12.8)	2 (%9.5)	1.0
T skoru	-2.5 ± 1.5	-2.4 ± 1.3	0.775

p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı.

Grafik 4.7. Hasta gruplarının ameliyat öncesi klinik değerlendirmeleri.



USG ve MIBI sintigrafisi çalışma gruplarımızdaki tüm hastalara yapıldı, ancak her iki görüntüleme yöntemiyle de ikiden fazla paratiroid bezi görüntülenemedi.

Grup 1'deki hastaların 24'ünde (%51.1), grup 2'deki hastaların 12'sinde (%57.1) ameliyat öncesi yapılan USG ile, eşlik eden tiroid nodülleri saptandı. Bu 36 hastanın, klinik özellikleri ve USG bulguları bir arada değerlendirildi ve eş zamanlı tiroidektomi planlandı, grup 1'de 8 hastaya total, 5 hastaya sağ lobektomi, 7 hastaya sol lobektomi, 4 hastaya subtotal tiroidektomi, grup 2'de 3 hastaya total, 3 hastaya sağ lobektomi, 2 hastaya sol lobektomi, 4 hastaya subtotal tiroidektomi yapıldı.

Ameliyat sırasında, çıkarılan tüm dokulara donuk kesit inceleme yapıldı ve hepsinin sonucu paratiroid bezi ile uyumlu olarak bildirildi. Kesin patoloji sonucunda ise, tüm spesmenler diffüz ya da nodüler hiperplazi olarak rapor edildi. Çıkarılan paratiroid bezlerinin ortalama ağırlıkları grup 1'de 3.1 (0.3 - 64) gr, grup 2'de 2.9 (0.7 - 82) gr olarak ölçüldü.

Grup 1'de, ameliyatta 5 hastada (%10.6) 3 bez, 39 hastada (%83) 4 bez, 3 hastada (%6.4) 5 bez saptandı, grup 2'de 1 hastada (%4.8) 3 bez, 17 hastada (%81) 4 bez, 3 hastada (%14.3) 5 bez saptandı, grup 1'deki 8 hastaya (%14.9) eş zamanlı timektomi uygulanırken, grup 2'deki 17 hastaya (%76.2) timektomi uygulandı (Tablo 4.4).

Ameliyat süreleri; grup 1'de ortalama 198 ± 70 dakika, grup 2'de 155 ± 64 dakika olarak saptandı (Tablo 4.8).

Tablo 4.4. Grupların ameliyat bulguları.

	Grup 1 (n=47)	Grup 2 (n=21)	P
Bulunan bez sayısı			
3	5 (%10.6)	1 (%4.8)	0.461
4	39 (%83)	17 (%81)	
5	3 (%6.4)	3 (%14.3)	
Tiroidektomi	24 (%51.1)	12 (%57.1)	0.643
Timektomi	8 (%14.9)	17 (%76.2)	<0.001

p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı

Ameliyat sonrası erken dönemde; grup 1'de 4 hastada (%8.5) seroma veya hematoma görüldü, grup 2'de 2 hastada (%9.5) görüldü, grup 1'de 3 hastada (%6.3) ses kısıklığı gelişti, grup 2'de 2 hastada (%9.5) gelişti, geçici vokal kord paralizisi grup 1'de

görülmezken, grup 2’de 1 hastada (%4.7) gelişti, kalıcı vokal kord paralizisi hiçbir hastamızda görülmedi, hipokalsemi semptomları grup 1’de 11 hastada (%23.4) görülürken, grup 2’de istatistiksel olarak anlamlı daha fazla görüldü (19 hasta (%90.4), $p<0.001$) (Tablo 4.5).

Grup 1’deki hastaların postoperatif takip süreleri 36 ± 18.3 ay idi, grup 2’deki hastaların postoperatif takip süreleri, istatistiksel olarak anlamlı, daha kısa saptandı (21.5 ± 11.1 ay ($p<0.002$)).

Tablo 4.5. Ameliyat sonrası erken komplikasyonlar.

	Grup 1 (n=47)	Grup 2 (n=21)	P
Seroma,Hematom	4 (%8.5)	2 (%9.5)	1
Ses kısıklığı	3 (%6.3)	2 (%9.5)	0.641
Vokal kord paralizisi (geçici)	0	1 (%4.7)	0.309
Semptomatik hipokalsemi	11 (%23.4)	19 (%90.4)	<0.001

$p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı.

Çalışmamızda hastaların serum Ca, P, ALP, PTH düzeylerinin, 1. hafta, 6. ay ve 12. aydaki düzeyleri dikkate alındı. Serum Ca düzeyleri grup 1’de; 1. haftada 8.14 ± 0.8 mg/dL, 6. ayda 9.2 ± 1 mg/dL, 12. ayda 10 ± 1.6 mg/dL iken, grup 2’de; 1. haftada 7.2 ± 0.8 mg/dL, 6. ayda 9 ± 0.6 mg/dL, 12. ayda 9.1 ± 0.5 mg/dL olarak ölçüldü, 1. hafta ve 12. ay düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Ortalama $\pm$ SD).

Serum PTH düzeyleri grup 1’de; 1. haftada 373.1 ± 309.7 pg/mL, 6. ayda 412.2 ± 548.7 pg/mL, 12. ayda 503.0 ± 619.2 pg/mL iken, grup 2’de; 1. haftada 73.2 ± 246.4 pg/mL, 6. Ayda 106.7 ± 316.6 pg/mL, 12. ayda 156.4 ± 530.4 pg/mL olarak ölçüldü, grup 2’de PTH’un 1.hafta, 6.ay ve 12.ay düzeylerindeki düşüş, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Ortalama $\pm$ SD).

Serum P düzeyleri grup 1’de; 1. haftada 4.3 ± 1.4 mg/dL, 6. ayda 5.4 ± 1 mg/dL, 12. ayda 4.9 ± 1.2 mg/dL iken, grup 2’de; 1. haftada 3.9 ± 0.9 mg/dL, 6. ayda 4.3 ± 0.8

mg/dL, 12. ayda 2.5 ± 0.7 mg/dL olarak ölçüldü, 6. ay ve 12. ay düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$) (Ortalama $\pm$ SD).

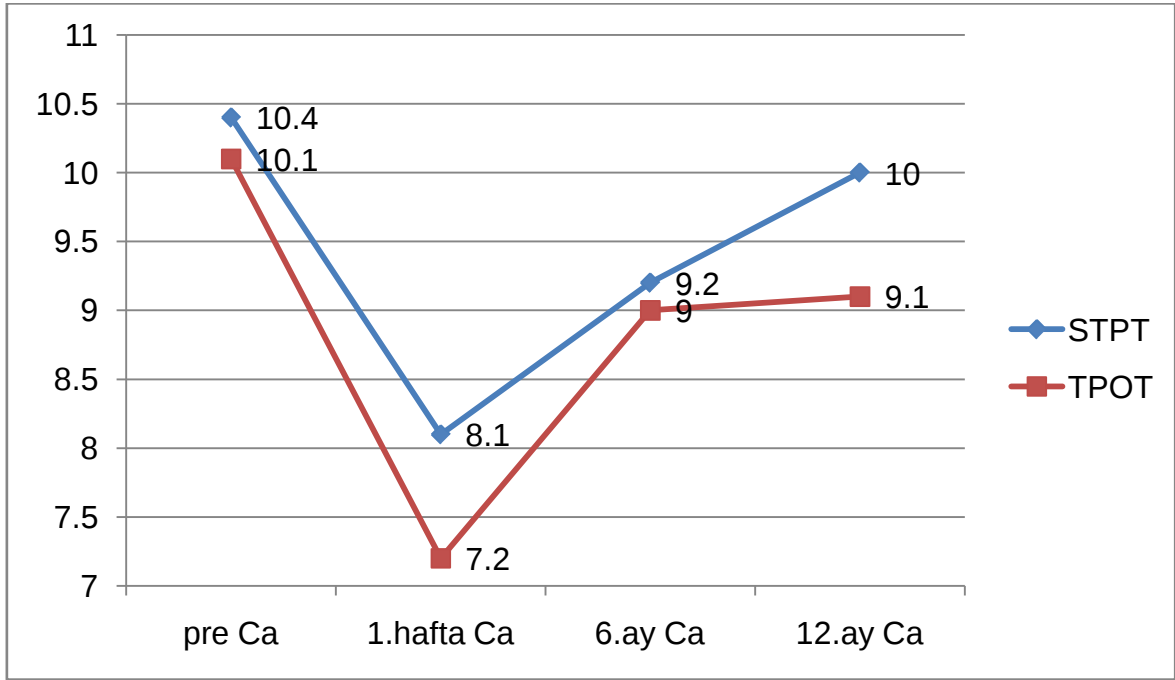
Serum ALP düzeyleri grup 1’de; 1. haftada 754.9 ± 655.7 U/L, 6. ayda 405 ± 322.5 U/L, 12. ayda 294.2 ± 306 U/L iken, grup 2’de; 1. haftada 878.9 ± 539.8 U/L, 6. ayda 278.8 ± 222.3 U/L, 12. ayda 261 ± 222.6 U/L olarak ölçüldü (Ortalama $\pm$ SD). Hastaların ameliyat sonrası laboratuvar değerleri Tablo 4.6’da, serum Ca, P, PTH, ALP düzeylerinin ameliyat öncesi ve sonrası karşılaştırmalı değerleri Grafik 4.8, Grafik 4.9, Grafik 4.10, Grafik 4.11’de gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Ameliyat sonrası laboratuvar takibi.

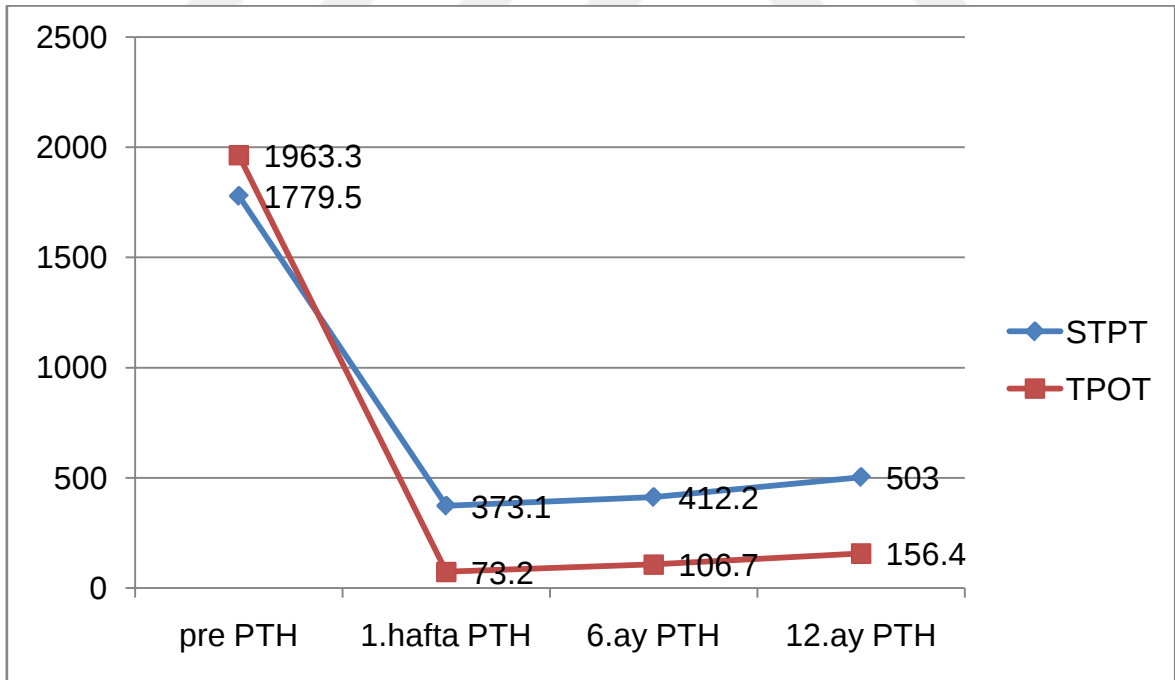
	Grup 1 (n=47)	Grup 2 (n=21)	P
Takip süresi (ay)	36 ± 18.3	21.5 ± 11.1	0.002
Kalsiyum (mg/dL)			
1.hafta	8.14 ± 0.8	7.2 ± 0.8	<0.001
6.ay	9.2 ± 1	9 ± 0.6	0.816
12.ay	10 ± 1.6	9.1 ± 0.5	<0.001
(Ortalama $\pm$ SD)			
PTH (pg/mL)			
1.hafta	373.1 ± 309.7	73.2 ± 246.4	<0.001
6.ay	412.2 ± 548.7	106.7 ± 316.6	<0.001
12.ay	503.0 ± 619.2	156.4 ± 530.4	<0.001
(Ortalama $\pm$ SD)			
Fosfor (mg/dL)			
1.hafta	4.3 ± 1.4	3.9 ± 0.9	0.391
6.ay	5.4 ± 1	4.3 ± 0.8	<0.001
12.ay	4.9 ± 1.2	2.5 ± 0.7	<0.001
(Ortalama $\pm$ SD)			
ALP (U/L)			
1.hafta	754.9 ± 655.7	878.9 ± 539.8	0.070
6.ay	405 ± 322.5	278.8 ± 222.3	0.128
12.ay	294.2 ± 306	261 ± 222.6	0.148
(Ortalama $\pm$ SD)			

$p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı

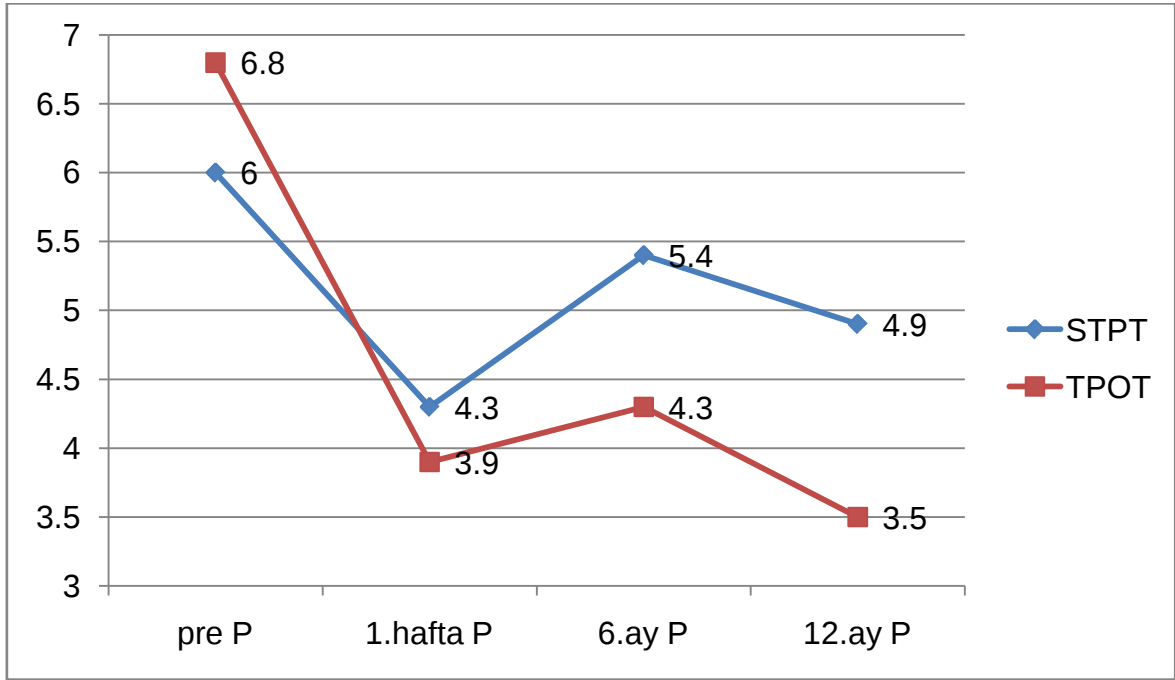
Grafik 4.8. Preoperatif ve postoperatif serum Ca düzeyleri.



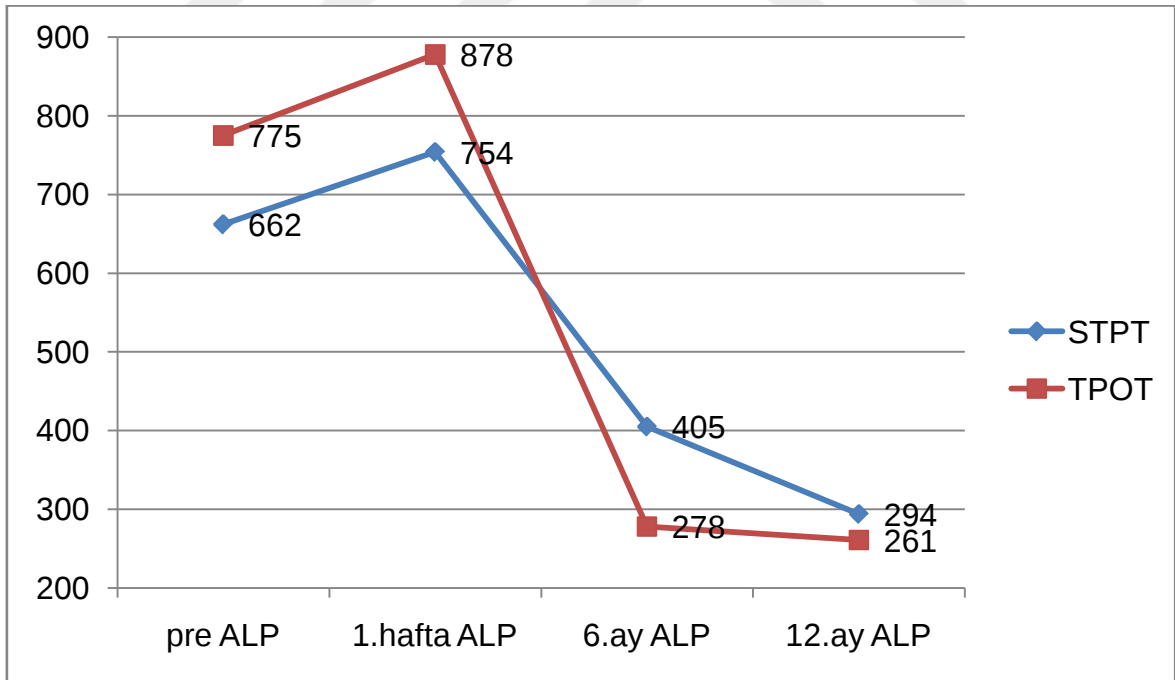
Grafik 4.9. Preoperatif ve postoperatif serum PTH düzeyleri.



Grafik 4.10. Preoperatif ve postoperatif serum P düzeyleri.



Grafik 4.11. Preoperatif ve postoperatif serum ALP düzeyleri.



Hastaların takiplerinde, grup 2'deki 2 hastada postoperatif persistan hipoparatiroidizm gelişti. Hastalardan birinin üçüncü ay kontrol PTH düzeyi 10 pg/mL, diğerinin 7 pg/mL ölçüldü, iki hastada da hipokalsemi bulgusu ortaya çıkmadı, iki hastanın

da postoperatif 12. aydaki kontrol PTH düzeyleri normal olarak saptandı. Grup 1’de hiçbir hastada persistan hipoparatiroidi gelişmedi.

Grup 1’de 5 hastada (%10.6) ektopik bez nedeniyle persistan HPT gelişti, bu hastaların tamamında ilk ameliyatta çıkarılan bez sayısı 3’tü. Grup 2’de 1 hastada (%4.8) ektopik bez nedeniyle persistan HPT gelişti, bu hastada da ilk ameliyatta çıkarılan bez sayısı 3’tü. Grup 2’de başka persistan HPT tanısı alan hasta olmazken, grup 1’de 2 hastada da (%4.2) supernumara bez nedeniyle persistan HPT gelişti (Tablo 4.7, Tablo 4.8).

Tablo 4.7. Persistan hiperparatiroidizm nedenleri.

	Grup 1 (n=47)	Grup 2 (n=21)	P
Ektopik Bez	5 (%10.6)	1 (%4.8)	0.461
Süpernumara Bez	2 (%4.2)	0	0.337

p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı.

Rekürren HPT, grup 2’de saptanmazken, grup 1’de 5 hastada (%10.6) saptandı. Rekürren HPT gelişen hastaların ikisinde tanı remnant doku hiperplazisi (hasta 1, hasta 2), birinde süpernumara bez (hasta 3), diğer ikisinde de paratiromatozisti (hasta 4, hasta 5). Remnant doku hiperplazisi nedeni ile rekürren HPT tanısı alan hastalardan birine, ameliyat sonrası 36. ayda girişimsel radyologlar tarafından alkol enjeksiyonu yapıldı, enjeksiyon sonrası PTH düzeyi 450 pg/mL’ye geriledi ancak takiplerinde tekrar yükselmeye başladı, ameliyat sonrası 51. ayda ameliyata alınarak total paratiroidektomi ve ototransplantasyon yapıldı. Hasta 2, ameliyat sonrası 32. ayda tekrar ameliyata alındı, total paratiroidektomi ve ototransplantasyon yapıldı. Hasta 3, ameliyat sonrası 12. ayda tekrar ameliyata alındı, bilateral servikal timektomi, total paratiroidektomi ve ototransplantasyon yapıldı. Paratiromatozis tanısı alan iki hastadan birinin ilk bir yıl içinde PTH düzeyi 257 pg/mL’ye geriledi ancak takip eden altı ay içinde PTH düzeyi yükselmeye başladı, 19. ayda PTH düzeyi 1320 pg/mL ölçüldü, bunun üzerine lokalizasyon çalışmaları yapıldı, başarılı olunamadı, ameliyata alındı. İlk ameliyatta sağ üst, sağ alt, sol üst paratiroid bezlerinin tamamı, sol alt paratiroid bezinin yarısı çıkarılan hastanın ikinci ameliyatında remnant paratiroid dokusunun olduğu bölgede çok sayıda nodüler lezyon saptandı. Nodüler

lezyonların, donuk kesit incelemesi histolojik olarak paratiroid dokusuyla uyumlu gelmesi üzerine bu bölge geniş olarak, remnant sol alt paratiroid dokusu, sol tiroid lobu ve timusu içerecek şekilde eksize edildi. İkinci ameliyat sonrası uygulanan kalsitriol ve sevelamer tedavilerine rağmen PTH düzeyleri yüksek seyreden hasta ilk ameliyattan 29 ay sonra üçüncü kez ameliyata alındı, benzer ameliyat bulguları saptandı, çıkarılan dokular histolojik olarak paratiroid dokusu idi ve malignite saptanmadı. Üçüncü ameliyat sonrası da PTH düzeyleri yüksek seyretmeye devam etti. Paratiromatozis tanısı alan diğer hastanın ise yaygın kemik ağrılarının tekrarlaması üzerine tetkikleri yapıldı, PTH düzeyi 1480 pg/mL ölçüldü, yapılan lokalizasyon çalışmaları başarısız oldu. İlk ameliyattan 22 ay sonra tekrar ameliyata alındı, benzer şekilde remnant paratiroid dokusunun olduğu bölgede çok sayıda nodüler lezyon mevcuttu, histolojik olarak paratiroid hiperplazisi saptandı, timusu da içerecek şekilde geniş eksize yapıldı ancak ameliyat sonrası, hastanın PTH düzeyleri yüksek seyretti. (Tablo 4.8).

Persistan veya rekürren hiperparatiroidizm tanısı ile reoperasyon yapılan toplam 13 hastanın (%19.1) takiplerinde, paratiromatozis tanısı alan 2 hasta dışında PTH düzeyleri normale döndü.

Tablo 4.8. Persistan veya rekürren HPT gelişen hasta sayıları.

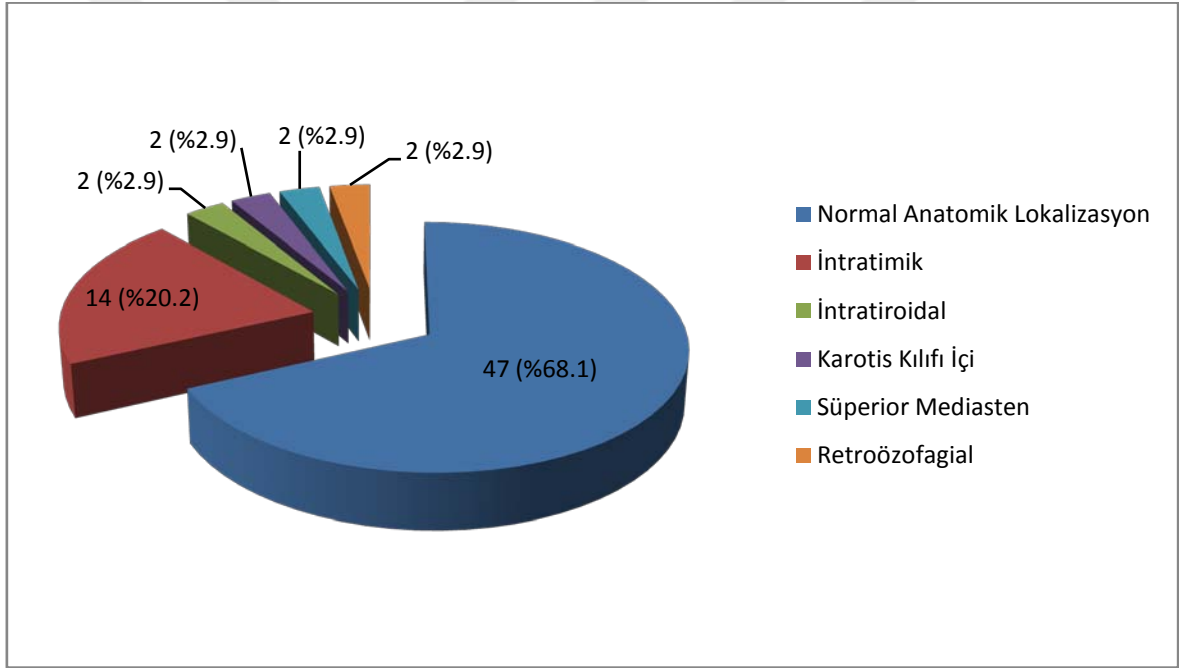
	Grup 1 (n=47)	Grup 2 (n=21)	P
Persistan HPT	7 (%14.9)	1 (%4.8)	0.419
Rekürren HPT	5 (%10.6)	0	0.314

p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı.

Çalışmamızda, hasta gruplarında ektopik bez insidansı %8.8 (n=6), süpernumara bez insidansı ise %13.2 (n=9) olarak bulundu. Grup 1’de 3 hastada (%6.4) ve grup 2’de de 3 hastada (%14.3) ilk ameliyatta 5 adet paratiroid bezi saptandı, bu süpernumara bezlerin 3 tanesi intratimik, 1 tanesi karotis kılıfı içi, 1 tanesi retroözofagial, 1 tanesi de intratiroidal yerleşimli idi. Grup 1’de 8 hastaya, grup 2’de 17 hastaya ilk ameliyatta eş zamanlı timektomi uygulandı, çıkarılan timus ve çevre dokuların histopatolojik incelemesinde toplam 7 adet intratimik yerleşimli paratiroid bezi olduğu saptandı. Rekürren ve persistan

HPT tanısı alan 13 hastanın %69.2'sinde (n=9) neden, süpernumara bez (%23) ya da ektopik bez varlığı idi (%46.2). Bu hastalara yapılan reoperasyonlarda, ektopik ya da süpernumara bezlerin lokalizasyonları; 4 hastada intratimik, 2 hastada süperior mediasten, 1 hastada intratiroidal, 1 hastada karotis kılıfı içi, 1 hastada da retroözofagial olarak saptandı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde, intratimik yerleşimli paratiroid bezi saptanan hasta sayısı 14 (%20.2), intratiroidal yerleşimli paratiroid bezi saptanan hasta sayısı 2 (%2,9), karotis kılıfı içi yerleşimli paratiroid bezi saptanan hasta sayısı 2 (%2,9), süperior mediasten yerleşimli paratiroid bezi saptanan hasta sayısı 2 (%2,9), retroözofagial yerleşimli paratiroid bezi saptanan hasta sayısı 2 (%2,9) olarak saptandı (Grafik 4.12).

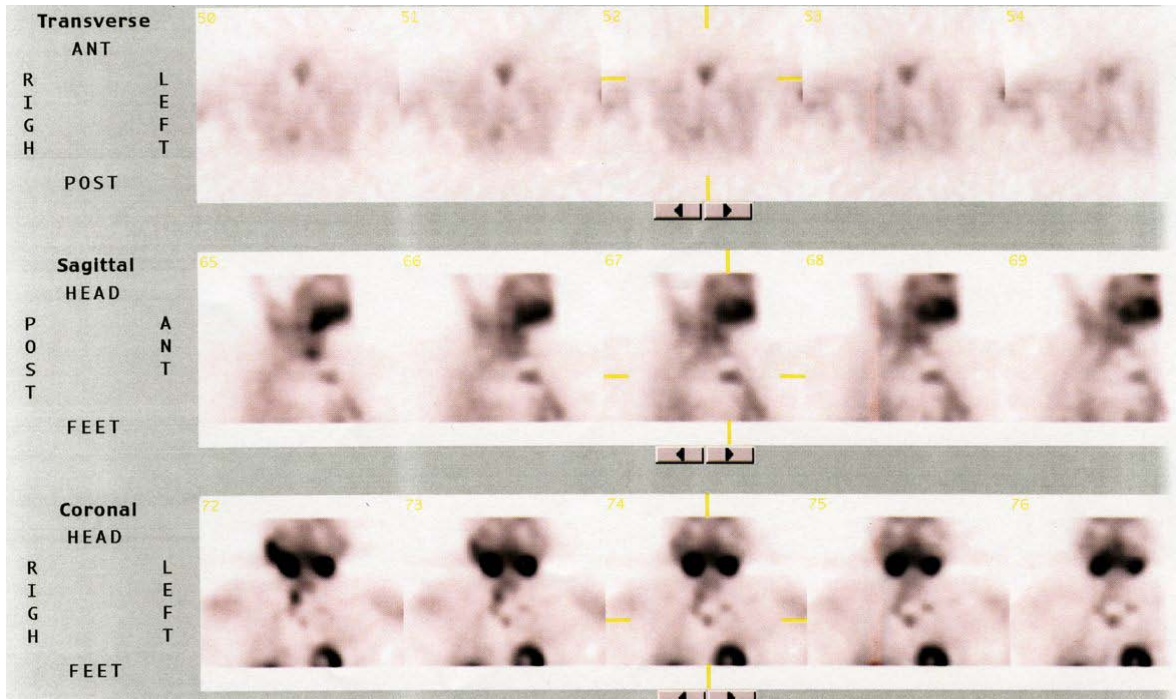
Grafik 4.12. Paratiroid bezi lokalizasyonları.



Rekürren ve persistan HPT gelişen toplam 13 hastadan 10'una ameliyat öncesi Tc-99m sestamibi sintigrafisi yapıldı, 7 hastada (%70) patolojik bezler lokalize edilebildi (Şekil 4.1), 1 hastada ise SPECT ile tanı koyuldu (Şekil 4.2). Paratiromatozis tanısı alan 2 hastada reoperasyon öncesi yapılan lokalizasyon çalışmaları başarısız oldu.



Şekil 4.1. (A) Grup 1’de rekürren HPT gelişen hastanın ameliyat sonrası 12. aydaki Tc-99m sestamibi sintigrafisi görüntüsü, mediastinal ektopik bez. (B) Eksize edilen paratiroid dokusu.



Şekil 4.2. Grup 2’de ektopik bez nedeniyle persistan HPT gelişen hastanın SPECT bulguları.

Hastaların ameliyat sonrası hastanede yatış süreleri; grup 1’de ortalama 4.8 ± 3 gün, grup 2’de 5.2 ± 2.4 gün olarak saptandı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Ameliyat ve postoperatif hastanede yatış süreleri.

	Grup 1 (n=47)	Grup 2 (n=21)	P
Ameliyat süresi (dakika)	198 ± 70	155 ± 64	0.078
Yatış süresi (gün)	4.8 ± 3	5.2 ± 2.4	0.600

p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı

5. TARTIŞMA

Paratiroid bezleri salgıladığı parathormon aracılığı ile, renal tübül hücrelerine, iskelet sistemindeki kalsiyum depolarına ve vitamin D aktivasyonu ile indirekt olarak gastrointestinal sistem üzerine etki göstererek; kas dokularında eksitasyon-kontraksiyon ilişkisi, sinir sisteminde sinaptik transmisyon, koagülasyon ve diğer hormonların salgılanması, hücre bölünmesi, motilitesi, membran geçişi ve salgılamının düzenlenmesinde önemli rolleri olan kalsiyumun homeostazisini sağlar. Aşırı parathormon üretimi ile sonuçlanan HPT, paratiroid bezlerinin en sık görülen fonksiyon bozukluğudur ve ilk olarak 1920'li yıllarda tanımlanmıştır. sHPT'nin KBY ile ilişkili olduğu ise ilk olarak 1934 yılında Albright tarafından fark edilmiştir (107). Günümüze kadar geçen zaman içinde sHPT'nin patofizyolojisi daha iyi anlaşılmıştır ve KBY olan hastalarda, böbrek yetmezliğinin doğal seyri nedeniyle sHPT'nin progresyon gösterdiği ve mortalite ve morbiditeye neden olduğu gösterilmiştir.

Hipokalsemi ve vitamin D eksikliğine yol açan herhangi bir bozukluk, PTH düzeylerini yükseltecek ve sHPT'ye neden olacaktır. Klasik olarak bu durum, KBY'ne bağlı ortaya çıkar. Böbrek fonksiyonunun azalmasıyla, 25-hidroksivitamin D'nin hidroksilasyonu azalır, aktif vitamin D seviyeleri düşer. Glomerüler filtrasyon oranı 20 mL/dakika'nın altına düştüğünde ciddi hiperfosfatemi gelişir (49). Hiperfosfatemi ve aktif vitamin D düzeyindeki düşmeye bağlı gelişen hipokalsemi, PTH düzeylerinin artmasına neden olur. Kronik uyarım, zamanla paratiroid bezlerinde hiperplaziye yol açar. sHPT nedeniyle paratiroidektomi yapılan hastaların paratiroid bezlerinin histolojik incelemesi, nodüler ya da diffüz hiperplaziyi gösterir (49). Her iki tür hiperplazide de azalmış CaSR (Calcium sensing receptor) gösterilmiştir, fakat nodüler hiperplazide bu durum daha belirgindir (40).

sHPT'in klasik belirtileri arasında; kemik yoğunluğunda azalma, spontan fraktürler, kemik ağrısı, radyolojik olarak gösterilebilen kemik lezyonları (subperiostal kemik rezorbsiyonları ve eklem erozyonları), iskelet dışı kalsifikasyonlar ve psikonörolojik bozukluklar sayılabilir. Kalsifilaksis ve koroner arter kalsifikasyonunun, artmış kalsiyum-fosfor çarpımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çarpımın $70 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ 'nin üzerinde olması, sözü edilen ölümcül komplikasyonların gelişmesinde riskin artmasına neden olur

(108). Hiperparatiroidiye bağı fosfor retansiyonu ve düşük aktif vitamin D düzeyleri, hemodiyaliz hastalarının osteoporoz patogeneğinde rol oynamaktadır (19).

sHPT, kronik böbrek yetmezliğinin en sık görülen komplikasyonudur ve hastalığın progresyonunu azaltmaya yönelik uygulanan medikal tedaviye rağmen, diyaliz programında olan KBY hastalarında, kaşıntı, kemik-eklem ağrısı, patolojik kırıklar ve metabolik komplikasyonların gelişmesi nedeniyle, yıllık paratiroidektomi insidansı yaklaşık %2.5'tir (58,110).

Stanbury ve arkadaşlarının(111) 1960 yılında subtotal paratiroidektomi (SPTP), Alveryd'in (112) de 1969 yılında total paratiroidektomi ve ototransplantasyonu (TPOT) sHPT'de tanımlamalarından günümüze, ameliyat teknikleri ve ameliyat endikasyonları daha fazla netleşmiştir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda; belirgin PTH yüksekliği ya da PTH düzeylerinin hızlı yükselmesi, paratiroid bezlerinin normalden büyük saptanması ve direk grafilerde osteitis fibroza sistika saptanması ya da yüksek dönüşüm hızlı kemik hastalığı varlığı ile birlikte medikal tedaviye yanıtızsızlık söz konusu ise paratiroidektomi gerekliliği savunulmaktadır (58). Hastalarda; hiperkalsemi, kontrol edilemeyen hiperfosfatemi ve eritropoetine dirençli anemi saptanması, ciddi semptomların varlığı (kemik-eklem ağrısı, kaşıntı, kas güçsüzlüğü vb.), ciddi iskelet deformiteleri, progresif kemik yoğunluğu kaybı ve progresif yumuşak doku kalsifikasyonlarının bulunması, medikal tedaviye yanıtızsızlık göstergeleridir. Bizim çalışmamıza dahil edilen 68 hastanın ameliyat öncesi; kemik-eklem ağrısı, kas güçsüzlüğü, halsizlik, kaşıntı gibi yakınmaları, PTH, Ca, P, ALP düzeyleri, kemik mineral dansitometre ölçümleri değerlendirildi, bu değerlendirme sonucu hastalara paratiroidektomi endikasyonu koyuldu. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların ameliyat öncesi klinik özellikleri değerlendirildiğinde, her iki grupta da en sık yakınma, kas güçsüzlüğü idi (grup 1'de %97.9 hastada, grup 2'de %95.2 hastada) ve yapılan kemik mineral dansitometre ölçümleri sonucu, grup 1'deki hastaların %57'sinde osteoporoz, %43'ünde osteopeni saptanırken, grup 2'deki hastaların %59'unda osteoporoz, %41'inde osteopeni saptandı. Spindler ve arkadaşlarının çalışmasında, hemodiyaliz hastalarında kas gücü ve kemik mineral yoğunluğu arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (109), bizim çalışmamızda da tüm hastaların kemik mineral yoğunluğunun azalmış olması ve hastalarda en sık görülen şikayetin kas güçsüzlüğü olması bu bulguyu destekler niteliktedir.

Silverberg ve arkadaşlarının, 'HPT tanılı hastalarda paratiroidektominin gerekliliği' sorusuna yanıt aradığı 10 yıllık prospektif çalışmalarında; paratiroidektomi yapılan

hastalarda biyokimyasal parametrelerin düzeldiği, kemik mineral dansitelerinde artış saptandığı ve ameliyat edilmeyen hastaların yaklaşık %25'inde hastalığın progresyon gösterdiğini vurgulamışlardır (113). Damar duvarlarında ve kalp kapakçıklarında gelişen kalsifikasyonlar, iskelet deformiteleri ve kemik yoğunluğunda masif azalma geri dönüşümsüzdür ve bu komplikasyonların geliştiği hastalar paratiroidektomiden fayda görmezler, bu yüzden paratiroidektominin zamanlaması çok önemlidir (58).

Böbrek yetmezliğine bağlı gelişen hiperparatiroidizmde uygulanacak cerrahi, primer hiperparatiroidide uygulanan, ameliyat öncesi yapılmış lokalizasyon çalışmaları ışığında gerçekleştirilen minimal invaziv operasyonların aksine dört bezin bilateral eksplorasyonudur. Ameliyat öncesi sHPT'li hastalara USG ve Tc-99m sestamibi sintigrafisi yapılabilir. Görüntüleme yöntemleri, pHPT'de adenomu lokalize etmede yüksek spesifite ve sensitiviteye sahiptir ancak, hiperplazik bezlerin görüntülenmesinde aynı başarıya sahip değildir (142). USG, çoğu zaman paratiroid bezlerinin görüntülenmesinde ek yardımcı görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. Paratiroid bezleri, yüksek rezolüsyonlu USG cihazlarında dikkatli olarak aranmadıkları takdirde, gözden kaçabilecek kadar küçük ve çok farklı şekillerde solid yapılar şeklinde görüntüler oluşturabilmektedir. İntratiroidal paratiroid bezlerinin tespitinde oldukça başarılı olmasına rağmen, özellikle retrotrakeal, retroözofageal ve mediasten lokalizasyonlu paratiroid bezlerinin varlığında başarısız olmaktadır (114,115). USG'nin diğer kullanım nedeni ise, bilindiği gibi özellikle endemik bölgelerde HPT'li hastaların %20-75'inde eşlik eden bir tiroid hastalığı olmasıdır (114). USG, bu hastalarda eşlik eden tiroid hastalıklarının tespit edilmesine, mevcut tiroid nodüllerinin malignite açısından değerlendirilmesine imkan vermektedir ve ameliyat tekniğinin belirlenmesinde önemli rolü vardır. Eşlik eden tiroid nodüllerinin bir önemi de, ameliyat öncesi uygulanan lokalizasyon çalışmalarının doğruluk oranlarında azalmaya neden olmasıdır (114). Tc-99m sestamibi sintigrafisinde temel prensip, erken görüntülerde tiroid, normal paratiroid dokusu ve patolojik paratiroid dokusunda aktivite tutulumu izlenirken, geç görüntülerde tiroid ve normal paratiroid dokusunda aktivite tutulumunun kaybolması, buna karşılık patolojik paratiroid dokusunda aktivite tutulumunun devam etmesidir. sHPT'de sintigrafinin başarısı, paratiroid bezlerinin büyüklüğüne, ağırlığına, yerleşim yerine, fonksiyon düzeyine, varsa eşlik eden tiroid hastalığında nodüllerin sayısı ve büyüklüğüne bağlı olarak değişmektedir (115,141). Gotthardt ve arkadaşlarının, sHPT'de hiperplazik paratiroid bezlerinin lokalizasyonuna yönelik yaptığı çalışmalarında, Tc-99m sestamibi sintigrafisinin sensitivitesini %39,

spesifitesini ise %40 olarak bildirmişlerdir (143). Jorna ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde, sekonder HPT tanısı ile 26 hastaya TPOT yapılmış, ameliyatta toplam 93 tane hiperplastik paratiroid bezi eksize edilmiş, ameliyat öncesi yapılan Tc-99m sestamibi sintigrafisinde ise toplam 38 tane paratiroid bezi lokalize edilebilmiş, bu bulgularla sHPT’de ameliyat öncesi yapılan sintigrafinin sensitivitesini %41 olarak bildirmişlerdir (148). Bir diğer çalışmada, eşlik eden tiroid hastalığı olanlarda, patolojik paratiroid bezlerinin lokalize edilebilmesinde doğruluk oranı; USG için %53, MIBI sintigrafi için ise %73 olarak bildirilmiştir (116). Bizim çalışmamızda, her iki grupta da ameliyat öncesi tüm hastalara USG ve MIBI sintigrafisi yapıldı. Grup 1’deki hastaların %51.1’inde, grup 2’deki hastaların %57.1’inde ameliyat öncesi yapılan USG ile, eşlik eden tiroid nodülleri saptandı ve hastalarda ikiden fazla paratiroid bezi görüntülenemedi. sHPT’de, dört bezin bilateral eksplorasyonunun gerekliliği ve lokalizasyon çalışmalarının düşük sensitivite ve spesifiteye sahip olması nedeniyle, ameliyat öncesi görüntüleme yöntemlerinin yapılması gerekmediğini düşünmekteyiz.

sHPT’de cerrahi seçenekleri; subtotal paratiroidektomi, total paratiroidektomi ile ototransplantasyon (kriyoprezervasyonlu veya kriyoprezervasyonsuz) ve total paratiroidektomidir (kriyoprezervasyonlu veya kriyoprezervasyonsuz). Subtotal paratiroidektomide, rekürren hastalık insidansının %5-20 olması nedeniyle tekrarlanacak boyun eksplorasyonunun yüksek morbiditeye sahip olması, total paratiroidektomide, ototransplante edilen greftin fonksiyon kazanmaması nedeniyle özellikle kalıcı hipoparatiroidizm gelişme riski olması, kriyoprezervasyon yönteminin özel teknik, donanım ve maliyet gereksinimi olması nedeniyle sekonder hiperparatiroidizmli hastalarda ideal cerrahi tedavi hala tartışmalıdır. Rothmund ve arkadaşları, böbrek yetmezliğine bağlı hiperparatiroidizmli olan 40 hastada yaptıkları prospektif randomize çalışmada, ototransplantasyon ile birlikte yapılan total paratiroidektominin, subtotal paratiroidektomiye göre semptomları kontrol etmede daha üstün olduğunu rapor etmişlerdir (117). Hastaların ameliyat sonrası ortalama 4 yıl boyunca takip edildiği bu çalışmada, subtotal paratiroidektomi uygulanan dört hastada nüks görülmüştür. Total paratiroidektomi ile birlikte ototransplantasyon yapılan, ameliyat öncesi kemik ağrısı şikayeti olan hastaların şikayetlerinin büyük oranda azaldığı bildirilmiştir. Retrospektif olarak yapılan farklı üç çalışmada da her iki teknik karşılaştırılmış ve benzer sonuçlar elde edilmiştir (118-120). Sadece total paratiroidektomi ameliyatı yapan merkezler ise, kalsiyum ve vitamin D tedavisi uygulandığında herhangi bir sorunla karşılaşmadığını

bildirmektedirler. Saunders ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 54 hasta ve ortalama 29 aylık izlem sonucunda total paratiroidektominin klinik ve biyokimyasal sonuçlarının oldukça tatminkar olduğunu belirtmektedirler (139). Ancak ülkemizin şartları göz önüne alındığında büyük kent merkezleri dışında bu hastaların bakımı, takip ve tedavisi oldukça zor olacağından ototransplantasyonsuz total paratiroidektomi yapılmasının uygun olmadığı kanısındayız.

STPT'nin başarısı, geride bırakılan remnant dokunun canlılığına ve büyüklüğüne bağlıdır. Remnant dokunun nodüler yapıda oluşu, nüks HPT ile daha fazla ilintilidir. STPT uygulanan hastalarda remnant dokunun fonksiyonuna devam etmesi nedeniyle hipokalsemi daha az görülür, bu durum avantaj olarak görülse de geride kalan dokunun hiperfonksiyone hale gelmesi durumunda yapılacak reoperasyonlarda komplikasyon gelişme riski daha fazladır (120,121). Ototransplantasyonla birlikte yapılan total paratiroidektominin etkinliği ise greft olarak kullanılacak dokunun nodüleritesine, implante edilecek parçaların ağırlık ve sayısına bağlıdır. STPT sonrası gelişen nükslerde olduğu gibi, TPOT uygulanan hastalarda da implante edilen dokuda, nodüler hiperplazi oluşu nüks oranını üç kat arttırmaktadır (122). TPOT tekniğinin en önemli avantajı ise HPT nüks ederse, lokal anestezi altında, implante dokuların minimum komplikasyonla eksize edilebilmesidir.

Yapılan otopsi serilerinde 3, 4 ve 4'ten fazla paratiroid bezi saptanma oranları sırasıyla %3.4, %84.4 ve %13 olarak bildirilmiştir (8), bizim sonuçlarımız da bu oranlarla benzer şekildedir (sırasıyla; %8.8, %82.3, %8.8). Tüm bezlerin histolojik incelemeleri sonucu nodüler ya da diffüz hiperplazi olarak raporlandı. Timektomi rutin olarak uygulanmadı, timektomi yapılan hastalarda; tiroid inferioru, karotis arter ve innominate arter arasındaki dokular, timus ile beraber çıkarıldı. SHPT nedeniyle yapılan ameliyatlarda, gereksiz eksplorasyon ve servikal timektominin önlenmesi, böylece ameliyat sürelerinin kısaltılması ve morbiditenin azaltılması amacıyla intraoperatif intakt PTH (iPTH) ölçümlerine dayanan çalışmalarda; Lokey ve Bossard, azalmış glomerüler filtrasyon oranının, dolaşımdaki PTH'nın yarı ömrünü uzattığını ve bu nedenle ameliyat esnasındaki ölçümlerde yanlış olarak yüksek PTH seviyelerinin ölçülmesine neden olduğunu bildirmişlerdir (123,124). Clary ve Seehofer bu sonucu eleştirmiş ve karaciğerde metabolize olan PTH'un aktif N-terminal ucunun iPTH ölçümü ile tespitinin, kalan paratiroid dokusunun fonksiyonunu başarılı bir şekilde gösterdiğini vurgulamışlardır (125,126). Bazı araştırmacılar, ameliyat öncesi değerlere kıyasla belirgin düşüş gösteren intraoperatif iPTH değerlerinin, olası ektopik ya da süpernumara bezlerin çıkarılmasını

amaçlayan geniş diseksiyon ve servikal timektomiye başarılı bir şekilde engellediğini belirtmişlerdir (127,128). Pitt ve arkadaşları, sHPT tanısı ile ameliyat edilen hastaların %94'ünde intraoperatif ölçülen iPTH seviyelerinde %50'den fazla düşüş saptamış, ancak bu düşüşün böbrek klerensindeki azalmaya bağlı olarak paratiroid bezleri çıkarıldıktan sonra 30 dakikaya kadar uzayabildiğini ve sonucun uygulanacak cerrahi stratejiyi değiştirmediğini vurgulamışlardır (141). Seçilecek cerrahi teknik ve ameliyat stratejisini değiştirmemesi, böbrek klerensinin düşük olması nedeniyle serum PTH seviyelerinin yüksek olabilmesi, ameliyat süresinde kısaltmaya neden olmaması ve maliyeti nedeniyle çalışmamızda intraoperatif iPTH ölçümü yapmadık.

Çalışmamızda postoperatif erken dönemde semptomatik hipokalsemi, grup 1'de %23.4 oranında, grup 2'de %90.4 oranında gözlemlendi, istatistiksel olarak anlamlı bu fark, STPT yapılan grupta remnant dokunun fonksiyonunun devam etmesinin ve TPOT yapılan grupta ise ototransplante edilen dokunun fonksiyonunun geç başlamasının göstergesidir. Postoperatif gelişen hipokalseminin, yapılan cerrahinin başarısını göstermediğini ancak hipokalseminin gelişmemesinin eksik rezeksiyonu gösterebileceğini, Cruz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ortaya koymuştur (129). Bizim çalışmamızda da, benzer şekilde ameliyat sonrası normokalsemik ya da hiperkalsemik seyreden hastalarda PTH düzeylerinde hızlı düşüşün olmadığı görüldü. Çalışmamızda, tüm hastalar değerlendirildiğinde; ektopik bez insidansı %9, süpernumara bez insidansı %13 olarak saptandı, persistan HPT %11.7 (grup 1'de %14.9, grup 2'de %4.8), rekürren HPT %7.3 (grup 1'de %10.6, grup 2'de %0) oranında görüldü. Tüm hastalar değerlendirildiğinde, persistan veya rekürren hiperparatiroidi gelişen hastaların %69.2'sinde (n=9) neden, ektopik veya süpernumara bez varlığıydı. Bu bulgular, ameliyat sonrası hiperkalsemik ya da normokalsemik seyreden ve PTH düzeylerinde hızlı düşüş saptanmayan hastalarda eksik rezeksiyona bağlı persistan HPT gelişebileceğini göstermektedir.

Phitayakorn ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ameliyat edilen 231 hastanın %16'sında ektopik bez saptamışlar, saptanan ektopik bezlerin %65'inin, inferior paratiroid bezleri olduğunu ve bunların %35'inin intratimik yerleşimli olduğunu bildirmişlerdir (145). Pattou ve arkadaşları ise sHPT nedeniyle ameliyat edilen 290 hastayı inceledikleri çalışmalarında, hastaların %30'unda süpernumara bez saptadıklarını ve bunların büyük çoğunluğunun intratimik yerleşimli olduğunu bildirmişlerdir (146). sHPT nedeniyle STPT veya TPOT yapılan hastalarda en sık görülen komplikasyon, rekürren ya da persistan HPT gelişmesidir ve literatürde bu komplikasyon hastaların yaklaşık %10-15'inde bildirilmiştir

(133-136). Bu oran renal transplantasyon yapılmayan hastalarda, 10 yıllık izlemde %30'a kadar çıkmaktadır (147,148). Ektopik veya süpernumara bezlerin varlığından dolayı yapılan eksik rezeksiyon, remnant doku ya da ototransplante edilen dokuların hiperplazisi ve paratiromatozis rekürren ve persistan HPT'den sorumludur. Cattan ve arkadaşları, sekonder HPT tanısı ile ameliyat edilen, persistan veya rekürren HPT tanısı almış 89 hastayı inceledikleri çalışmalarında, 36 hastaya (%40) ilk ameliyatlarında TPOT, 53 hastaya (%60) ilk ameliyatlarında STPT uygulandığını ve STPT yapılan grupta, rekürrensin başlıca nedeninin remnant doku hiperplazisine bağlı olduğunu, TPOT yapılan grubun yarısında transplante edilen dokunun hiperplazisine bağlı rekürrens geliştiğini, diğer yarısında ise ektopik ya da süpernumara bez varlığı nedeniyle persistans veya rekürrens geliştiğini bildirmişlerdir (137). Yumitama ise, TPOT sonrası gelişen rekürrensin, hastaların %80'inde greft hiperplazisine, %20'sinde ise ektopik ya da süpernumara bezlere bağlı olduğunu bildirmiştir (144). Inferior paratiroid bezlerin, embriyolojik gelişimi sırasında 3. brankial keseden timus ile beraber gelişmesi, anatomik lokalizasyonlarına kadar olan göç yollarının daha uzun oluşu nedeniyle inferior paratiroid bezlerin ektopik yerleşimli olma olasılığı daha fazladır ve ektopik veya süpernumara bezlerin intratimik yerleşimli olma olasılığı literatürde %15-50 arasında bildirilmiştir (8,130). Bizim çalışmamızda, intratimik yerleşimli paratiroid bezi saptanan hastaların oranı %20.2 olarak saptandı ve literatürle uyumlu olduğu görüldü.

Çalışmamızda, %8.8 oranında ektopik yerleşimli bez nedeniyle, %4.4 oranında süpernumara bez nedeniyle, %2.9 oranında remnant doku hiperplazisi nedeniyle, %2.9 oranında paratiromatozis nedeniyle rekürren ya da persistan HPT gelişmiştir. TPOT grubunda hastaların takipleri boyunca, greft hiperplazisine bağlı rekürrens görülmemiştir. TPOT grubunda sadece bir hastada persistan HPT görülmesi ve bu grupta servikal timektominin, istatistiksel olarak anlamlı, daha fazla yapılmış olması (grup 1'de %14.9, grup 2'de %76.2, ($p<0.001$)), seçilecek cerrahi yönetime servikal timektominin eklenmesinin, persistan HPT'nin önlenmesinde etkili olacağını göstermiştir.

Paratiromatozis, genellikle subtotal paratiroidektomi sonrası görülen, total paratiroidektomi sonrası, ototransplante edilen dokularda da gelişebilen, medikal tedavinin ve tekrarlayan cerrahilerin başarısız olduğu rekürren HPT nedenidir (138). Stehman-Breen ve arkadaşlarının paratiromatozis tanılı 5 vakalık sunumlarında, hastaların takipleri boyunca toplam 35 defa ameliyat edildiği ancak sonuç alınamadığı ve 2 hastanın paratiromatozis komplikasyonları sonucu öldüğü bildirilmiştir (138). Bizim

paratiromatozis tanısı alan 2 hastamıza da ilk ameliyatta subtotal paratiroidektomi yapıldı ve toplamda 5 kez ameliyat edildi, ancak HPT semptomları devam etti.

Hayvan çalışmalarında, remnant doku ya da transplante doku hiperplazisini süprese etmede, serum fosfor seviyelerinin kontrolü ve vitamin D replasmanının önemi belirtilmiştir (139). Çalışmamızda grup 2'deki hastaların 6. ve 12. ay fosfor düzeylerindeki azalışın istatistiksel anlamlı olması ve TPOT grubunda ortalama 21 aylık takip sürecinde rekürrens görülmemesi, uzun dönem süpresif tedavinin ve fosfor düzeyi kontrolünün, rekürrensi önleyebileceğini düşündürmektedir. Ayrıca daha önce yapılan çalışmalarda, nodüler hiperplazinin her iki cerrahi yöntemde de rekürrensten sorumlu olduğu bildirilmiştir, ancak bizim çalışmamızın sonuçları bu bulguyu destekler nitelikte değildir.

Persistan veya rekürren HPT gelişen hastalarda etyolojiye yönelik yapılan lokalizasyon çalışmaları, özellikle de MIBI sintigrafisi ayırıcı tanıda yardımcı olabilir ve sintigrafide tespit edilen yüksek aktivite tutulumu olası bir reoperasyonun gerekliliğine işaret edebilir. Richards ve arkadaşları, sHPT'de ilk ameliyat öncesi yapılan Tc-99m sestamibi sintigrafisinin sensitivite ve spesifitesinin düşük olmasına rağmen rekürren ve persistan vakalarda ikinci ameliyat öncesi USG'nin sensitivitesini %68, sintigrafinin sensitivitesini ise %84 olarak bildirmişlerdir (150). Çalışmamızda rekürren ve persistan HPT tanısı alan 13 hastada yapılan MIBI sintigrafisi ile lokalizasyon başarıları %70 idi. Bir hastada mediastinal yerleşimli ektopik paratiroid bezi SPECT ile lokalize edildi. Paratiromatozis tanısı koyulan iki hastamızda, preoperatif lokalizasyon çalışmaları başarısız oldu.

Hem geçici hem persistan hipokalsemi, STPT ya da TPOT sonrası görülebilir ve asıl olarak paratiroid bezinde oluşan iskemik hasara bağlı gelişir. Ameliyat öncesi ALP düzeylerinin çok yüksek olması, kemik yapım ve yıkımının arttığının göstergesidir ve ameliyat sonrası kemiklerde oluşan remineralizasyon nedeniyle de hipokalsemi gelişebilir. Ototransplante edilen paratiroid dokularının, PTH ürettiğini ve salgıladığını ilk olarak Wells ve arkadaşları gösterdi ve greftin %93'lük canlılık yüzdesi ile klinik, histolojik ve fizyolojik olarak ameliyat sonrası fonksiyon kazandığını yaptıkları çalışmayla doğruladı (151). Ototransplante dokuların canlılığının devamı, PTH üretimi ve kalsiyum homeostazisini sağlamaları, dokuların revaskülarizasyonuna bağlıdır ve anjiogenez, transplante dokularda birkaç hafta veya birkaç ay sürebilir (152). Bu süreçte hipokalsemi görülebilir ve medikal tedavi gerektirir. Bizim çalışmamızda, persistan hipoparatiroidizm, grup 1'de hiç görülmedi, grup 2'de %9.5 oranında görüldü. Persistan hipoparatiroidizm

gelişen iki hastada da semptomatik hipokalsemi gelişmedi ve PTH düzeyleri birinci yıl sonunda normal seviyelerde ölçüldü. Bu bulgular bize, transplante edilen dokuların fonksiyon kazanmasının uzun süreler alabileceğini düşündürdü.

Sonuç olarak, son dönem böbrek yetmezlikli, sHPT tanılı hastalarda uygulanan her iki cerrahi teknikte de benzer klinik gelişmeler olmakla beraber, STPT tekniğinde; artmış paratiromatozis riski ve uzun dönem dializ süresine bağlı remnant doku hiperplazisi gelişmesi, rekürrensten sorumlu tutulmaktadır. Ektopik ve supernumara bez varlığı her iki grupta da özellikle persistan hiperparatiroidizmden sorumlu görünmektedir. Timus, ektopik ya da süpernumara bezlerin en sık bulunduğu lokalizasyondur. TPOT grubunda persistan hiperparatiroidizmin istatistiksel olarak anlamlı daha az görülmesinin nedeni, bu grupta servikal timektominin istatistiksel olarak anlamlı daha fazla yapılmış olması olabilir. sHPT olgularına seçilecek cerrahi yöntem, bilateral servikal timektominin eklenmesi ile ektopik ya da süpernumara bez varlığına bağlı rekürren ve persistan HPT olguları önlenabilir. Hastalar ve maliyet açısından düşünüldüğünde, rekürren ve persistan HPT nedeniyle planlanan reoperasyonlar öncesi yapılacak lokalizasyon çalışmalarının yüksek ücretleri, reoperasyonların ilk ameliyata göre düşük başarı oranına ve yüksek morbiditeye sahip olmaları, sekonder HPT’de ilk ameliyatta seçilecek cerrahi tekniğin önemini daha da arttırmaktadır. Tüm bu bulgular ışığında, son dönem böbrek yetmezlikli sekonder hiperparatiroidizm tanılı hastalara, bilateral servikal timektominin eklendiği, kriyoprezervasyonsuz total paratiroidektomi ve ototransplantasyon tekniği, güvenli ve etkili bir cerrahi seçenek olarak uygulanabilir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Çalışmamıza dahil edilen sHPT olgularının bir kısmına STPT, bir kısmına ise TPOT yapılmış olup, STPT yapılan grupta persistan ve rekürren HPT daha fazla görülmüştür. Buradan hareketle;

- 1) STPT tekniğinde, paratiromatozis ve remnant doku hiperplazisi riskleri mevcuttur. Paratiromatozis ve remnant doku hiperplazisi rekürrensten sorumludur.
- 2) Ektopik ve süpernumara bezler en sık timus içinde yerleşiktir, ektopik ve süpernumara bez varlığı her iki teknikte de persistanstan sorumludur.
- 3) Servikal timektominin total paratiroidektomi grubunda daha fazla yapılmış olması, persistan HPT'nin bu grupta daha az görülmesinde etkindir.
- 4) Seçilecek cerrahi yönteme servikal timektominin eklenmesiyle, persistan ve rekürren HPT gelişme insidansı azalacaktır, bu da reoperasyonlara bağlı yüksek morbiditeyi ve yüksek ameliyat maliyetlerini azaltacaktır.
- 5) sHPT'li hastalarda ameliyat öncesi yapılacak USG ve sintigrafinin paratiroid bezlerini görüntülemeye sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür. sHPT'li hastalarda paratiroid bezlerinin lokalize edilmesindeki en önemli faktör cerrahın tecrübesidir.
- 6) Son dönem böbrek yetmezlikli sHPT tanılı hastalara uygulanan, bilateral servikal timektominin eklendiği, kriyoprezervasyonsuz total paratiroidektomi ve ototransplantasyon tekniğini, güvenli ve etkili bir cerrahi seçenek olarak görmekteyiz ancak, vaka sayıları arttırılmış çalışmalar ile bu bulgu ve sonuçlar daha da ayrıntılandırılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Rastad J, Lundgren E, Ljunghall S. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism. *The Parathyroids*. Second edition, Elsevier Inc. 2001.
2. Medvei VCA. History of endocrinology. Hingham, MA: MTP Press, 1982.
3. Modarai B, Sawyer A, Ellis H. The glands of Owen. *J R Soc Med* 97:494-495, 2004.
4. MacCallum WG, Voegtlin C. On the relation of the parathyroid to calcium metabolism and the nature of tetany. *Bull Johns Hopkins Hosp* 19:91-92, 1908.
5. Eknayan G. A History of the parathyroid glands. *Am J Kidney Dis* 26:801-807, 1995.
6. Hanson AM. An elementary chemical study of the parathyroid gland in cattle. *Mil Surgeon* 52:280-284, 1923.
7. Collip JB. The extraction of parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the level of blood calcium. *J Bioi Chem* 63:395-438, 1925.
8. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 95:14, 1984.
9. Fewins J, Simpson CB, Miller FR. Complications of thyroid and parathyroid surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 36:189, 2003.
10. Brown EM. Clinical lessons from the calcium-sensing receptor. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3:122-133, 2007.
11. Brown EM. The extracellular Ca^{+2} sensing receptor: central mediator of systemic calcium homeostasis. *Annu Rev Nutr* 20:507-533, 2000
12. Bikle DD, Ng D, Tu Cl, Oda Y, Xei Z. Calcium and vitamin D regulated keratinocyte differentiation. *Moll Cell Endocrinol* 177:161-171, 2001.
13. Makita N, Sato J, Manaka K. et al. An acquired hypocalciuric hypercalcemia autoantibody induces allosteric transition among active human Ca sensing receptor conformations. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:5443-5448, 2007.
14. Hebert SC. Therapeutic use of calcimimetics. *Annau Rev Med* 57:349-364, 2006.
15. Steddon SJ, Cunningham J. Calcimimetics and calcilytics fooling the calcium receptor. *Lancet* 365:2237-2239, 2005.
16. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 350:1516-1525, 2004.
17. Dong BJ. Cinacalcet: an oral calcimimetic agent fort the management of hyperparathyroidism. *Clin Ther* 27:1725-1751, 2005.
18. Abou-Samra AB, Juppner H, Force T, et al. Expression cloning of a common receptor parathyroid hormone and parathyroid hormone related peptide from rat osteoblast like cells: a single receptor stimulates intracellular accumulation of both cAMP and inositol trisphosphates and increases intracellular free calcium. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:2732-2736, 1992.
19. Brown EM, Juppner H. Parathyroid hormone: synthesis, secretion and action. In: Favus MJ, ed. *Primary on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Washington, DC:ASBMR, 2006.
20. Canalis E, McCarthy TL, Centrella M. Growth factors and cytokines in bone cell metabolism. *Annu Rev Med* 104:439-446, 1991.
21. Zhang M, Xuan S, Bouxsein ML, et al. Osteoblast specific knockout of the insulin like growth factor (IGF) receptor gene reveals an essential role of IGF signaling in bone matrix mineralization. *J Bioi Chem* 277:44005-44012, 2002.

22. AACE/AAES Task force on primary hyperparathyroidism. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endoc Pract* 11:49-54, 2005.
23. Heath H, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity and potential economic impact in a community. *N Engl J Med* 302:189-193, 1980.
24. Melton LJ. The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America. *J Bone Miner Res* 17:N12-N17, 2002.
25. Salti GI, Fedorak I, Yashiro T, et al. Continuing evolution in the operative management of primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 127:831-836, 1992.
26. Bartsch D, Nies C, Hasse C, Willuhn J, Rothmund M. Clinical and surgical aspects of double adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 82:926-929, 1995.
27. Wayne AG, van Heerden J, Carney JA, Fitzpatrick LA. Parathyroid carcinoma: clinical and pathologic features in 43 patients. *Medicine* 71:197-205, 1992.
28. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 132:359-372, 2005.
29. Arnold A, Shattuck TM, Mallya SM, et al. Molecular pathogenesis of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 17:N30-N36, 2002.
30. Brown EM. The pathophysiology of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 17:N24-N29, 2002.
31. Jansson S, Grimby G, Hange I, Hedman I, Tissel LE. Muscle structure and function before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *European Journal of Surgery* 157:13-16, 1991.
32. Joborn C, Joborn H, Rastad J, Akerstrom G, Ljunghall S. Maximal isokinetic muscle strength in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery. *British J of Surg* 75:77-80, 1988.
33. Joborn C, Rastad J, Stalberg E, Akerstrom G, Ljunghall S. Muscle function in patients with primary hyperparathyroidism. *Muscle & Nerve* 12:87-94, 1989.
34. Colliander B.E, Strigard K, Westbland P, Rolf C, Nordenstrom J. Muscle strength and endurance after surgery for primary hyperparathyroidism. *Europ J of Surg* 164:489-494, 1998.
35. Soren R, Deutch, Martin B, Jensen A, Peer M, Hesso I. Muscular performance and fatigue in primary hyperparathyroidism. *World J of Surg* 24:102- 07, 2000.
36. Chan AK, Duh QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case control study. *Ann. Surg* 222:402-412, 1995.
37. Clark OH, Wilkes W, Siperstein AE, Duh QY. Diagnosis and management of asymptomatic hyperparathyroidism: safety, efficacy and deficiencies in our knowledge. *J Bone Miner Res* 6:5135-5142, 1991.
38. Talpos GB, Bone HG, Kleerekoper M, et al. Randomized trial of parathyroidectomy in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: patient description and effects on the SF-36 health survey. *Surgery* 128:1013-1020, 2000.
39. Rao DS. Parathyroidectomy for asymptomatic primary hyperparathyroidism (PHPT): is it worth the risk? *J Endocrinol Invest* 24:131-134, 2001.
40. Pearce SH, Bai M, Quinn SJ, Kifor O, Brown EM, Thakker RV. Functional characterization of calcium sensing receptor mutations expressed in human embryonic kidney cells. *J Clin Invest* 98:1860-1866, 1996.

41. Bai M, Pearce SH, Kifor O, et al. In vivo and in vitro characterization of neonatal hyperparathyroidism resulting from a de novo, heterozygous mutation in the Ca^{+2} sensing receptor gene: normal maternal calcium homeostasis as a cause of secondary hyperparathyroidism in familial benign hypocalciuric hypercalcemia. *J Clin Invest* 99:88-96, 1997.
42. Marx SJ, Stock JL, Attie MF, et al. Familial hypocalciuric hypercalcemia: recognition among patients referred after unsuccessful parathyroid exploration. *Ann Intern Med* 92:351-356, 1980.
43. Heath H. Familial benign hypocalciuric syndromes. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, eds. *Principles of Bone Biology*. San Diego: Academic Press, 1996
44. Ahmad R, Hammond JM. Primary, secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am* 37:701-713, 2004.
45. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3319-3325, 2004.
46. Marcus R. The role of estrogens and related compounds in the management of primary hyperparathyroidism: *J Bone Miner Res* 17:N146-N149, 2002.
47. Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, McCary LC, Guo MD, Peacock M. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5644-5649, 2003.
48. Heath DA, Heath EM. Conservative management of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 6:5117-5120, 1991.
49. Liach F, Velasquez Forero F. Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: pathogenic and clinical aspects. *Am J Kidney Dis* 38:20-33, 2001.
50. Summers GW. Surgical management of parathyroid disorders. In cumming CW. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 3rd ed. 2519-2532, 1998
51. Beus KS, Stack BC Jr. Calciphylaxis. *Otolaryngol Clin North Am* 37:941-948, 2004
52. Kent RB, Lysterly RT. Systemic Calciphylaxis. *South Med J* 87:278-281, 1994.
53. Coates T, Kirkland GS, Dymock RB, et al. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriolopathy. *Am J Kidney Dis* 32:384-391, 1998.
54. Angelis M, Wong LL, Myers SA, Wong LM. Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. *Surgery* 122:1083-1089, 1997.
55. Janigan DT, Hirsch DJ, Klassen GA, MacDonald AS. Calcified subcutaneous arterioles with infarcts of the subcutis and skin (Calciphylaxis) in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 35:588-597, 2000.
56. Manns B, Stevens L, Miskulin D, Owen WF Jr, Winkel Mayer WC, Tonelli M. Asystematic review of sevelamer in ESRD and an analysis of its potential economic impact in Canada and The United States. *Kidney Int* 66:1239-1247, 2004.
57. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 349:446-456, 2003.
58. Tominaga Y. Management of renal hyperparathyroidism. *Biomed and Pharmacoter* 54:25-31, 2000.
59. Fitzpatrick LA. Hypercalcemia in the multiple endocrine neoplasia syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 18:741-752, 1989.
60. Schussheim DH, Skarulis MC, Agarwal SK, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1: new clinical and basic findings. *Trends Endocrinol Metab* 12:173-178, 2001.
61. Arnold A. Clinical manifestations and diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1. Eriřim: (www.uptodate.com). 2005.

62. Raue F, Frank Raue K, Grauer A. Multiple endocrine neoplasia type 2. Clinical features and screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 23:137-156, 1994.
63. Schuffenecker I, Virally Monod M, Brohet R, et al. Risk and penetrance of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A families with mutations at codon 634 of the RET protooncogene. *J Clin Endocrinol Metab* 83:487-491, 1998.
64. Dotzenrath C, Cupisti K, Goretzki PE, et al. Long term biochemical results after operative treatment of primary hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1 and 2A: is a more or less extended operation essential? *Eur J Surg* 167:173-178, 2001.
65. O'Riordain DS, O'Brien T, Grant CS, et al. Surgical management of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1 and 2. *Surgery* 114:1031-1037, 1993.
66. Wells SA, Dilley WG, Farndon JA, Leight GS, Baylin SB. Early diagnosis and treatment of medullary thyroid carcinoma. *Arch Intern Med* 145:1248-1252, 1985
67. Boyle NH, Ogg CS, Hartley RB, Owen WJ. Parathyroid carcinoma secondary to prolonged hyperplasia in chronic renal failure and in coeliac disease. *Eur J Surg Oncol* 25:100-103, 1999.
68. Miki H, Sumitomo M, Inoue H, Kita S, Monden Y. Parathyroid carcinoma in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis. *Surgery* 120:897-901, 1996.
69. Takami H, Kameyama K, Nagakubo I. Parathyroid carcinoma in a patient receiving long term hemodialysis. *Surgery* 125:239-240, 1999.
70. Robert JH, Trombetti A, Garcia A, et al. Primary hyperparathyroidism: can parathyroid carcinoma be anticipated on clinical and biochemical grounds? Report of nine cases and the review of the literature. *Ann Surg Oncol* 12:526-532, 2005.
71. Fraker DL. Update on the management of parathyroid tumors. *CUIT Opin Oncol* 12:41-48, 2000.
72. Russell CF, Dolan SJ, Laird JD. Randomized clinical trial comparing scan-directed unilateral versus bilateral cervical exploration for primary hyperparathyroidism due to solitary adenoma. *Br J Surg* 93:418-21, 2006.
73. Smit PC, Borel Rinkes IH, van Dalen A, van Vroonhoven TJ. Direct, minimally invasive adenectomy for primary hyperparathyroidism: An alternative to conventional neck exploration? *Ann Surg* 231:559-65, 2000.
74. Krausz Y, Bettman L, Guralnik L, Yosilevsky G, Keidar Z, Bar-Shalom R, et al. Technetium- 99m-MIBI SPECT/CT in primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 30:76-83, 2006.
75. Profanter C, Wetscher GJ, Gabriel M, Sauper T, Rieger M, Kovacs P, et al. CT-MIBI image fusion: A new preoperative localization technique for primary, recurrent, and persistent hyperparathyroidism. *Surgery* 135:157-62, 2004.
76. Arici C, Cheah WK, Ituarte PH, Morita E, Lynch TC, Siperstein AE, et al. Can localization studies be used to direct focused parathyroid operations? *Surgery* 129:720-729, 2001.
77. Thule P, Thakore K, Vansant J, McGarity W, Weber C, Phillips LS. Preoperative localization of parathyroid tissue with technetium-99m sestamibi 123I subtraction scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 78:77-82, 1994.
78. Irvin GL 3rd, Dembrow VD, Prudhomme DL. Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction. *Am J Surg* 162:299-302, 1991.
79. Irvin GL 3rd, Prudhomme DL, Deriso GT et al. A new approach to parathyroidectomy. *Ann Surg* 219:574-579, 1994.

80. Carty SE, Worsey J, Virji MA et al. Concise parathyroidectomy: the impact of preoperative SPECT 99mTc sestamibi scanning and intraoperative quick parathormone assay. *Surgery* 122:1107-1114, 1997.
81. Vignali E, Picone A, Materazzi G et al. A quick intraoperative parathyroid hormone assay in the surgical management of patients with primary hyperparathyroidism: a study of 206 consecutive cases. *Eur J Endocrinol* 146:783-788, 2002.
82. Sackett WR, Barraclough B, Reeve TS et al. Worldwide trends in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg* 137:1055-1059, 2002.
83. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 235:665-670, 2002.
84. Burkey SH, Van Heerden JA, Farley DR et al. Will directed parathyroidectomy utilizing the gamma probe or intraoperative parathyroid hormone assay replace bilateral cervical exploration as the preferred operation for primary hyperparathyroidism? *World J Surg* 26:914-920, 2002.
85. Ollila DW, Caudle AS, Cance WG et al. Successful minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism without using intraoperative parathyroid hormone assays. *Am J Surg* 191:52-56, 2006.
86. Gordon LL, Snyder WH 3rd et al. The validity of quick intraoperative parathyroid hormone assay: an evaluation in seventy-two patients based on gross morphologic criteria. *Surgery* 126:1030-1035, 1999.
87. Bruining HA, Birkenhager Jc, Ong GL, Lamberts SW. Causes of failure in operation for hyperparathyroidism. *Surgery* 101:562-565, 1987.
88. Udelsman R, Donovan PI, Sokol LJ. One hundred consecutive minimally invasive parathyroid explorations. *Ann Surg* 87:331-334, 2000.
89. Perrier ND, Ituarte PH, Morita E, et al. Parathyroid surgery: seperating promise from reality. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1024-1026, 2002.
90. Norton JA. Re-operation for missed parathyroid adenoma. *Adv Surg* 31:273-297, 1997.
91. Wang CA. Parathyroid re-exploration. A clinical and pathological study of 112 cases. *Ann Surg* 186:140-145, 1977.
92. Prinz RA, Lonchyna V, Carnaille B, Wurtz A, Proye C. Thoracoscopic excision of enlarged mediastinal parathyroid glands. *Surgery* 116:999-1004, 1994.
93. Miccoli P, Perti P, Materazzi G, Ambrosini CE, Fregoli L, Donatini G. Endoscopic bilateral neck exploration versus quick intraoperative parathyroid hormone assay (gPTHa) during endoscopic parathyroidectomy: a prospective randomized trial. *Surg Endosc* 22:398-400, 2008.
94. Inabnet WB, Chu CA. Transcervical endoscopy assisted mediastinal parathyroidectomy with intraoperative hormone monitoring. *Surg Endosc* 17:1678, 2003.
95. Carter WB, Uy K, Ward MD, Hoying JB. Parathyroid induced angiogenesis is VEGF dependent. *Surgery* 128:458-464, 2000.
96. Welsh CL, Taylor GW, Cattel WR, Baker LR. Parathyroid surgery in chronic in chronic renal failure: Subtotal parathyroidectomy or autotransplantaion? *Br J Surg* 71:591-592, 1984.
97. Brennan MF, Brown EM, Sears HF, Aurbach GO. Human parathyroid cryopreservation in vitro testing of function by parathyroid hormone release. *Ann Surg* 187:87-90, 1978.

98. Lee CH, Tseng LM, Chen JY, Hsiao HY, Yang AH. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1: Individualized management with low recurrence rates. *Ann Surg Oncol* 13:103-109, 2006.
99. Brandi ML, Aurbach GD, Fitzpatrick LA, et al. Parathyroid mitogenic activity in plasma from patients with familial multiple endocrine neoplasia type 1. *N Engl J Med* 314:1287-1293, 1986.
100. Mallette LE, Blevins T, Jordan PH, Noon GP. Autogenous parathyroid grafts for generalized primary hyperplasia: contrasting outcome in sporadic hyperplasia vs. multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 101:738-745, 1987.
101. Cance WG, Wells SA. Multiple endocrine neoplasia type 1A. *Curr Probl Surg* 22:1-56, 1985.
102. Favia G, Lumachi F, Polistina F, D'Amico DF. Parathyroid carcinoma: sixteen new cases and suggestions for correction management. *World J Surg* 22:1225-1230, 1998.
103. Wells SA Jr, DeBenedetti MK, Doherty GM. Recurrent or persistent hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 17:N158, 2002.
104. Jaskowiak N, Norton JA, Alexander HR, et al. A prospective trial evaluating a standard approach to reoperation for missed parathyroid adenoma. *Ann Surg* 224:308-320, 1996.
105. Thompson GB, Grant CS, Perrier NO, et al. Reoperative parathyroid surgery in the era of sestamibi scanning and intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Arch Surg* 134:699-704, 1999.
106. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 343:1863-2000, 2000.
107. Albright F, Baird PC, Cope O, Bloomberg E. Studies on the physiology of the parathyroid glands IV. Renal complications of hyperparathyroidism. *Am J Med Sci* 187:49-65, 1934.
108. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary artery calcification in young adults with end stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 342:1478-1483, 2000.
109. Spindler A, Paz S, Berman A, Lucero E, Contino N, Penalba A, et al. Muscular strength and bone mineral density in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 12:128-32, 1997.
110. Decker PA, Cohen EP, Doffek KM, Ashley BA, Bienemann ME, Zhu YR, et al. Subtotal parathyroidectomy in renal failure: still needed after all these years. *World J Surg* 25:708-12, 2001.
111. Stranbury SW, Lumb GA, Niholson WF. Elective subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism. *Lancet* 1:793-800, 1960.
112. Alveryd A. Parathyroid glands in thyroid surgery. *Acta Chir Scand Suppl* 389:1-120, 1968.
113. Shonni J, Silverberg et al.: A 10-Year Prospective Study of Primary Hyperparathyroidism with or without Parathyroid Surgery. *Engl J of Med*. 341:1249-1255, 1999.
114. Khati N, Adamson T, Johnson KS, Hill MC. Ultrasound of the thyroid and parathyroid glands. *Ultrasound Q* 19:162-176, 2003.
115. Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, Lambert R. Detection and localization of parathyroid adenoma in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with Technetium-99m sestamibi (double-phase study). *J Nucl Med* 33:1801-1817, 1992.

116. Profanter C, Wetscher GJ, Gabriel M, Sauper T, Rieger M, Kovacs P, et al. CT-MIBI image fusion: A new preoperative localization technique for primary, recurrent, and persistent hyperparathyroidism. *Surgery* 135:157-162, 2004.
117. Rothmund M, Wagner PK, Scharck C. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *World J Surg* 15:745-750, 1991.
118. Malmaeus J, Akerstrom G, Johansson H, et al. Parathyroid surgery in chronic renal insufficiency. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation in forearm. *Acta Chir Scand* 148:229-238, 1982.
119. Takagi H, Tominaga Y, Uchida K, et al. Subtotal versus total parathyroidectomy with forearm autograft for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Ann Surg* 200:18-23, 1984.
120. Welsh CL, Tylor GW, Cattell WR, Baker LR. Parathyroid surgery in chronic renal failure: Subtotal parathyroidectomy or autotransplantation? *Br J Surg* 71:591-592, 1984.
121. Ekici Y, Pehlivan S, Karakayalı F, ve ark. Sekonder hiperparatiroidizm tedavisinde subtotal paratiroidektominin etkinliği: Bir merkezin sonuçları. *Turkish J Surg* 23:41-45, 2007.
122. Delmonico FL, Wang CA, Rubin NT, et al. Parathyroid surgery in patients with renal failure. *Ann Surg* 200:644-647, 1984.
123. Brossard JH, Cloutier M, Roy L, Lepage R, Gascon-Barre M, D'Amour P. Accumulation of a non-(1-84) molecular form of parathyroid hormone (PTH) detected by intact PTH assay in renal failure and importance in the interpretation of PTH values. *J Clin Endocrinol Metab* 81:3923-3929, 1996.
124. Lokey J, Pattou F, Mondragon-Sanchez A, et al. Intraoperative decay profile of intact (1-84) parathyroid hormone in surgery for renal hyperparathyroidism: a consecutive series of 80 patients. *Surgery* 128:1029-1034, 2000.
125. Clary BM, Garner SC, Leight GS Jr. Intraoperative parathyroid hormone monitoring during parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 122:1034-1039, 1997.
126. Seehofer D, Rayes N, Ulrich F, et al. Intraoperative measurement of intact parathyroid hormone in renal hyperparathyroidism by an inexpensive routine assay. *Langenbecks Arch Surg* 386:440-443, 2001.
127. Weber T, Zeier M, Hinz U, Schilling T, Bchler MW. Impact of intraoperative parathyroid hormone levels on surgical results in patients with renal hyperparathyroidism. *World J Surg* 29:1176-1179, 2005.
128. Gioviale MC, Gambino G, Maione C, et al. Use of monitoring intraoperative parathyroid hormone during parathyroidectomy in patients on waiting list for renal transplantation. *Transplant Proc* 39:1775-1778, 2007.
129. Cruz DN, Perazella MA. Biochemical aberrations in a dialysis patient following parathyroidectomy. *Am J Kidney Dis* 29:759-762, 1997.
130. Linch DC, Watson LC, Cowie AG. Ectopic parathyroid adenomas. *J R Soc Med* 73:638-640, 1980.
131. Kara M, et al. Evaluation of intraoperative parathormone measurement for predicting successful surgery in patients undergoing subtotal/total parathyroidectomy due to secondary hyperparathyroidism. *Laryngoscope* 120:1538-1544, 2010.
132. Pattou FN, Pellissier LC, Noel C, et al. Supernumerary parathyroid glands: frequency and surgical significance in treatment of renal hyperparathyroidism. *World J Surg* 24:1330-1334, 2000.

133. Kinnaert P, Salmon I, Coster-Gervy C, Vienne A, De PL, Hooghe L, Tielemans C: Long-term results of subcutaneous parathyroid grafts in uremic patients. *Arch Surg* 135:186-190, 2000.
134. Tominaga Y, Numano M, Tanaka Y, Uchida K, Takagi H: Surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol* 13:87-96, 1997.
135. Henry JF, Denizot A, Audiffret J, France G. Results of reoperations for persistent or recurrent secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *World J Surg* 14:303-306, 1990.
136. Kinnaert P, Nagy N, Coster-Gervy C, De PL, Salmon I, Vereerstraeten P. Persistent hyperparathyroidism requiring surgical treatment after kidney transplantation. *World J Surg* 24:1391-1395, 2000.
137. Cattani P, Halimi B, Aidan K, et al. Reoperation for secondary uremic hyperparathyroidism: are technical difficulties influenced by initial surgical procedure? *Surgery* 127:562-565, 2000.
138. Daphnis E, Stylianou K, Katsipi I, Stratigis S, Karamitopoulou E, Karkavitsas N, Kyriazis J. Parathyromatosis and the challenge of treatment. *Am J Kidney Dis* 48:502-505, 2006.
139. Edis AJ, Levitt MD. Supernumerary parathyroid glands: implications for the surgical treatment of secondary hyperparathyroidism. *World J Surg* 11:398-401, 1987.
140. Saunders RN, Karoo R, Metcalfe MS, et al. Four gland parathyroidectomy without reimplantation in patients with chronic renal failure. *Postgrad Med J* 81:255-258, 2005.
141. Pitt SC, Panneerselvam R, Chen H, Sippel R. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: The utility of ioPTH monitoring. *World J Surg* 34:1343-1349, 2010.
142. de la Rosa A, Jmeno J, Membrilla E, et al. Usefulness of preoperative Tc-mibi parathyroid scintigraphy in secondary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 393:21-24, 2008.
143. Muros MA, Soto JB, Ruiz MJ, Portillo MR, Navarro AR, Guardia MB. Two-phase scintigraphy with technetium 99m-sestamibi in patients with hyperparathyroidism due to chronic renal failure. *The American Journal of Surgery* 193:438-442, 2007.
144. Yumita S. Intervention for recurrent secondary hyperparathyroidism from a residual parathyroid gland. *Nephrol Dial Transplant* 18:62-64, 2003.
145. Phitayakorn R, McHenry MC. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *The American Journal of Surgery* 191:418-423, 2006.
146. Pattou FN, Pellissier LC, Noel C, Wambergue F, Huglo DG, Proye CA. Supernumerary parathyroid glands: frequency and surgical significance in treatment of renal hyperparathyroidism. *World J Surg* 24:1330-1334, 2000.
147. Dotzenrath C, Cupisti K, Goretzki E, Mondry A, Vossough A, Grabensee B, et al. Operative treatment of renal autonomous hyperparathyroidism: cause of persistent or recurrent disease in 304 patients. *Langenbecks Arch Surg* 387:348-354, 2003.
148. Gasparri G, Camandona M, Abbona GC, Papotti M, Jeantet A, Radice E, et al. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: causes of recurrent disease after 446 parathyroidectomies. *Ann Surg* 233:65-69, 2001.
149. Jorna FH, Jager PL, Lemstra C, Wiggers T, Stegeman CA, Plukker TM. Utility of an intraoperative gamma probe in the surgical management of secondary or tertiary hyperparathyroidism. *The American Journal of Surgery* 196:13-18, 2008.
150. Richards ML, Thompson GB, Farley DR, et al. Reoperative parathyroidectomy in 228 patients during the era of minimal-access surgery and intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Am J Surg* 196:937-942, 2008.

151. Wells SA, Grunnels J, Caulie S, Schneider JO, Arthur B, Sherwood L. Transplantation of the parathyroid glands in man: clinical indications and results. *Surgery* 78:34-44, 1975.
152. Carter WB, Crowell SL, Boswell CA, Williams SK. Stimulation of angiogenesis by canine parathyroid tissue. *Surgery* 120:1089-1094, 1996.

