



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ OLGULARDA YAPILAN
RENAL TRANSPLANTASYONUN HİPERPARATİROİDİZM
ÜZERİNE ETKİLERİ VE TERSİYER HİPERPARATİROİDİZME
YAKLAŞIM**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Aka

Ankara, 2012



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİKLİ OLGULARDA YAPILAN
RENAL TRANSPLANTASYONUN HİPERPARATİROİDİZM
ÜZERİNE ETKİLERİ VE TERSİYER HİPERPARATİROİDİZME
YAKLAŞIM**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Aka

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Feza Karakayalı

Ankara, 2012

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. Sedat YILDIRIM, Doç. Dr. Yahya EKİCİ' ye

Bilimsel düşünme ve çalışmayı bizlere öğreten, bakış açısı ve duruşuyla bize her zaman örnek olan hocam Prof. Dr. Gökhan MORAY' a

Sadece bilgi ve tecrübesini değil aynı zamanda iyi ve zor günlerimizde manevi desteğini de bizlerden esirgemeyen ve bu çalışmanın hayata geçirilmesinde, bana yol gösteren Doç. Dr. Feza 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,

Güveniyle, inancıyla, anlayışıyla, sabrıyla ve her zaman sevgisiyle yanımda olan canım eşime,

ve umut kaynađım biricik ođluma,

Teşekkür ederim.

ÖZET

Kronik Böbrek Yetmezlikli Olgularda Yapılan Renal Transplantasyonun Hiperparatiroidizm Üzerine Etkileri ve Tersiyer Hiperparatiroidizme Yaklaşım

Sekonder hiperparatiroidizm (sHPT) kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda sık görülen, tedavi edilmediği takdirde ciddi komplikasyonları olan bir hastalıktır. Tersiyer hiperparatiroidizm (tHPT) nadir görülen, uzamış sHPT sonrası otonom hiperplazik paratiroid bezlerinin ortaya çıkması sonucu veya sıklıkla uzun süreli böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda, başarılı renal transplantasyon (RT) sonrasında paratiroid bezlerinin otonomi kazanması sonucu HPT'nin devam etmesidir.

Çalışmamızda, KBY olan hastalarda yapılan RT'nin sHPT üzerine etkilerini araştırmak ve tHPT insidansını belirlemek ve bu vakalara cerrahi yaklaşımı değerlendirmeyi amaçladık.

Bu çalışmada Ocak 1996- Mayıs 2011 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde, RT yapılan 840 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Bunlardan ameliyat öncesi ve sonrası tüm takip parametreleri olan ve greft sağkalımı 12 aydan uzun olan 322 hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik özellikleri, RT öncesi ve sonrası, serum parathormon (PTH), kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, kreatinin değeri, paratiroid ultrasonografisi ve MIBI sintigrafisi, kemik mineral dansitometrisi (KMD), böbrek yetmezliğinin etyolojisi ve süresi, diyaliz tipi, greft sağkalımı, RT öncesi paratiroidektomi yapılan hastalar, tHPT tanısı alan hastalar, tHPT tanısı alan hastaların RT sonrası tanı aldığı aylar, tHPT nedeniyle paratiroidektomi yapılan hastalar, birden fazla RT yapılan hastalar ve izlem süreleri kaydedildi.

RT öncesi hastaların PTH ortalama değeri $376 \pm 492,490$ (27-2669) pg/ml iken RT sonrası 3. ayda bakılan PTH ortalama $50 \pm 51,649$ (13-452) pg/ml olarak saptandı. RT sonrası KMD skorlarında belirgin artış olduğu görüldü. RT öncesi KMD sonuçlarına göre osteopeni ve osteoporoz varlığı %53 ve %22 iken RT sonrası %35 ve %14'a gerilediği görüldü. RT' den ortalama 15,5 ay sonra greft fonksiyonları iyi olan 4 hastada (%1,2) serum PTH değerleri normal sınırların üstünde bulundu [$362 \pm 63,707$ (304-452) pg/ml] tHPT tanısı konulan, kemik ve eklem ağrıları olan 1 (%0,3) hastaya ameliyat öncesi paratiroid USG' si ve MIBI sintigrafisi yapılarak minimal invaziv paratiroidektomi yapıldı. Ameliyatta patolojik paratiroid bezi, lokalizasyon çalışmalarıyla uyumlu olarak, tiroid bezi

sol lobu inferior komşuluğunda bulundu. Paratiroidektomi sonrası serum PTH ve kalsiyum değerleri normal aralıkta seyretti. Patoloji sonucu paratiroid adenomu olarak raporlandı.

RT' nin, hasta yararı ve maliyet göz önüne alındığında KBY ve sHPT için en etkili tedavi seçeneği olduğu söylenebilir.

RT sonrası gelişen tHPT' nin tedavisinde, medikal tedaviye dirençli hastalarda paratiroidektomi gerekmektedir. tHPT için genel kabul gören yaklaşım bilateral boyun eksplorasyonunu içeren ameliyatlara olsa da seçilmiş ve lokalizasyon çalışmaları yapılmış hastalarda minimal invaziv paratiroidektomi başarıyla uygulanabilir.

Anahtar kelimeler: Sekonder hiperparatiroidi, tersiyer hiperparatiroidi, renal transplantasyon ve paratiroidektomi.

ABSTRACT

Effects of Renal Transplantation on Hyperparathyroidism in Chronic Renal Failure Patients and Management Of Tertiary Hyperparathyroidism

Secondary hyperparathyroidism (SHPT) is common in chronic renal failure patients and if not treated can cause serious complications. Tertiary hyperparathyroidism (THPT) is a rare condition, resulting from autonomous hyperplastic parathyroid glands secondary to prolonged sHPT or long term renal malfunction, leading to autonomous parathyroid glands after successful renal transplantation (RT).

In our study we aim to determine, effects of renal transplantation on sHPT in chronic renal failure patients, incidence of tertiary hyperparathyroidism and surgical approach in these cases.

In our study 840 chronic renal failure (CRF) cases performed RT at Baskent University General Surgery Department were evaluated retrospectively between January 1996- May 2011. 322 of the 840 cases had over 12 months graft survival and with complete pre- and post- surgery follow up parameters were selected for study. Patients' demographic characteristics, pre- and post-RT serum PTH levels, calcium, alkaline phosphatase, creatinine level, parathyroid ultrasonography and MIBI sintigraphy, Bone Mineral Density (BMD), etiology of the renal failure and the duration of failure, type of dialysis, graft survival, pre-RT parathyroidectomy cases, tHPT diagnoses, the month of diagnoses after the RT, parathyroidectomy cases due to tHPT, cases with more than one RT and follow up durations were recorded.

The average PTH levels in pre-RT patients was $376 \pm 492,490$ (27-2669)pg/ml while average PTH levels during the 3rd month after the RT were $50 \pm 52,649$ (13-452)pg/ml. There was significant increase in BMD scores after the RT. While osteopenia and osteoporosis was seen in 53% and 22% of cases before the RT, therefore decrease was found as 35% and 14% after the RT. Serum PTH levels were elevated [362 ± 63.707 (304-452) pg/ml] in 4 (1.2%) patients with still properly functioning graft approximately 15.5 months after the RT. 1 (0.3%) patient diagnosed with tHPT, had bone and joint aches, underwent parathyroid USG and MIBI sintigraphy prior to minimally invasive parathyroidectomy. Intraoperatively, pathological parathyroid gland was found inferior to

the left lobe of thyroid gland, consequent with localization studies. Serum PTH and calcium levels were normal after parathyroidectomy. Permanent pathology report was as parathyroid adenoma. RT, can be the most effective treatment modality in chronic renal failure and sHPT patients considering cost effectivity and advantages for patients.

Medical treatment and parathyroidectomy in resistant cases is necessary in post-RT tHPT. Though bilateral neck exploration surgery is the standard approach in tHPT cases minimally invasive parathyroidectomy can be successfully done on selected localized cases.

Key words: Secondary hyperparathyroidism, tertiary hyperparathyroidism, renal transplantation and parathyroidectomy.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Teşekkür.....	i
Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
İçindekiler Dizini.....	vi
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini.....	viii
Tablolar ve Grafikler Dizini.....	x
Şekiller Dizini.....	xi
1. Giriş ve Amaç.....	1
2. Genel Bilgiler.....	2
2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Tanımı.....	2
2.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi Yaklaşımları.....	3
2.2.1. Hemodiyaliz.....	3
2.2.2. Periton Diyalizi.....	3
2.2.3. Renal Transplantasyon.....	4
2.2.3.1. Renal Transplantasyonda İmmünoloji.....	4
2.2.3.2. Renal Transplantasyonda İmmüsupresif Tedavi.....	5
2.2.3.3. Akut Rejeksiyon.....	5
2.2.3.4. Kronik Rejeksiyon.....	5
2.3. Paratiroid Hastalıkları.....	6
2.3.1. Tarihçe.....	6
2.3.2. Embriyoloji.....	6
2.3.3. Anatomi ve Histoloji.....	7
2.3.4. Paratiroid Bezlerinin Fizyolojisi ve Kalsiyum Homeostazisi.....	8
2.3.4.1. Kalsiyum.....	9

2.3.4.2. Parathormon.....	9
2.3.4.3. Kalsitonin.....	10
2.3.4.4. Fosfat.....	10
2.3.4.5. Vitamin D.....	10
2.4. Paratiroid Bezlerinin Fizyopatolojisi.....	11
2.4.1. Hiperparatiroidizm.....	11
2.4.1.1. Primer Hiperparatiroidizm.....	11
2.4.1.2. Sekonder Hiperparatiroidizm.....	14
2.4.1.3. Tersiyer Hiperparatiroidizm.....	19
2.4.2. Görüntüleme ve Lokalizasyon Teknikleri.....	20
2.4.3. Hiperparatiroidizmin Cerrahi Tedavisi.....	22
2.4.4. Paratiroid Cerrahisi Komplikasyonları.....	24
3. Materyal ve Metod.....	26
4. Bulgular.....	28
5. Tartışma.....	39
6. Sonuç ve Öneriler.....	47
7. Kaynaklar.....	48

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

AAA.....	Ailevi Akdeniz Ateşi
AHH.....	Ailevi Hipokalsiürik Hiperkalsemi
ALP.....	Alkalem Fosfataz
BT.....	Bilgisayarlı Tomografi
BYKT.....	Böbrek Yerine Koyma Tedavileri
Ca.....	Kalsiyum
CAPD.....	Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
CaSR.....	Kalsiyum Algılayıcı Reseptör
CCPD.....	Sürekli Alet Destekli Periton Diyalizi
CNI.....	Kalsinörin İnhibitörleri
CREDIT.....	Türkiyede Kronik Böbrek Hastalığı Prevalansı Araştırması
DM.....	Diabetes Mellitus
FSGS.....	Fokal Segmental Glomeruloskleroz
GFR.....	Glomerüler Filtrasyon Oranı
GN.....	Glomerulonefrit
HCO ₃	Bikarbonat
HD.....	Hemodiyaliz
HPT.....	Hiperparatiroidi
HSP.....	Henoch Schönlein Purpurası
HT.....	Hipertansiyon
ioPTH.....	Ameliyat Sırasındaki Parathormon
iPTH.....	İntakt Parathormon
İYE.....	İdrar Yolu Enfeksiyonu
KBY.....	Kronik Böbrek Yetmezliği
KDIGO.....	Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçların İyileştirilmesi
KGN.....	Kresentrik Glomerulonefrit
KMD.....	Kemik Mineral Dansitometresi
MHC.....	Major Histokompatibilite Kompleksleri
MIBI.....	Metoksiizobütizonitril
MMF.....	Mikofenolat Mofetil

MPGN.....	Mezengioproliferatif Glomerulonefrit
MRI.....	Manyetik Rezonans Görüntüleme
P.....	Fosfor
pHPT.....	Primer Hiperparatiroidi
PKBH.....	Polikistik Böbrek Hastalığı
PTH.....	Parathormon
PTH1R.....	Parathormon Reseptörü
PTHrP.....	Parathormon İlişkili Peptid
RT.....	Renal Transplantasyon
sHPT.....	Sekonder Hiperparatiroidi
SLE.....	Sistemik Lupus Eritematozus
SPECT.....	Tek Foton Emisyon Tomografisi
TBC.....	Tüberküloz
tHPT.....	Tersiyer Hiperparatiroidi
TND.....	Türk Nefroloji Derneği
TPOT.....	Total Paratiroidektomi ve Ototransplantasyon
USG.....	Ultrasonografi
VEGF.....	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
VUR.....	Vezikoüreteral Reflü

TABLULAR ve GRAFİKLER DİZİNİ

Tablo 2.1. K/DOQI klavuzuna göre KBY evrelemesi

Tablo 2.2. 2002 ‘National Institutes of Health’ (Ulusal Sağlık Enstitüsü) kılavuzuna göre asemptomatik hastalarda paratiroidektomi endikasyonları.

Tablo 2.3. sHPT’ li hastalarda paratiroidektomi endikasyonları.

Tablo 4.1. Olguların demografik ve klinik özellikler yönünden dağılımı.

Tablo 4.2. Olguların KBY etyolojileri yönünden frekans dağılımı.

Tablo 4.3. Olguların RT öncesinde ve RT sonrası 3. aydaki laboratuvar ölçümleri.

Tablo 4.4. Olguların RT öncesi ve sonrası paratiroid USG bulguları yönünden dağılımı.

Tablo 4.5. Olguların RT öncesi ve sonrası MIBI sintigrafisi bulguları yönünden dağılımı.

Tablo 4.6. tHPT tanısı alan hastaların RT öncesi, RT sonrası 3. ay ve RT’ den 1 yıl sonraki parametreleri.

Tablo 4.7. RT öncesi ve RT sonrası KMD’si olan 49 hastanın KMD skorları.

Tablo 4.8. RT öncesi ve RT sonrası KMD’si olan 49 hastanın, KMD bulguları yönünden dağılımı.

Grafik 4.1. Olguların RT öncesi ve RT sonrası 3. ayda kreatinin ortalama düzeyleri

Grafik 4.2. Olguların RT öncesi ve RT sonrası 3. ayda kalsiyum ortalama düzeyleri.

Grafik 4.3. Olguların RT öncesi ve RT sonrası 3. ayda fosfor ortalama düzeyleri.

Grafik 4.4. Olguların RT öncesi ve RT sonrası 3. ayda ortalama ALP ortalama düzeyleri

Grafik 4.5. Olguların RT öncesi ve RT sonrası 3. ayda PTH ortalama düzeyleri.

Grafik 4.6. tHPT tanısı alan 4 hastanın RT öncesi ve RT sonrası PTH düzey seyri

Grafik 4.7. Olguların RT öncesi ve sonrası ortalama osteoporoz ve osteopeni bulguları.

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Tiroid, paratiroid ve timusun embriyolojik gelişimi.

Şekil 2.2. Normal ve hiperplastik paratiroid histolojisi.

Şekil 2.3. (A) Brown tümörü, (B) Osteoitis fibroza sistika, (C) Zimba deliği şeklinde litik lezyonlar.

Şekil 2.4. (A) Kalsifilaksis lezyonu, (B) Doku biyopsisi, dermiste kalsifikasyon alanları.

Şekil 2.5. (A) pHPT'li hastada paratiroid adenomunu gösteren boyun USG görüntüsü, (B) pHPT'li hastada Tc-99m sestamibi sintigrafisi.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hiperparatiroidi (HPT), paratiroid bezlerinin en sık görülen fonksiyon bozukluğudur ve paratiroid bezlerinden aşırı parathormon (PTH) 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.

HPT, paratiroid bezlerinin aşırı hormon salgılaması sonucu primer hiperparatiroidi (pHPT), hipokalsemiye neden olan diğer hastalıklar nedeniyle sekonder hiperparatiroidi (sHPT) veya paratiroid bezlerinin otonomi kazanması sonucu tersiyer hiperparatiroidi (tHPT) şeklinde ortaya çıkar.

sHPT, PTH'nin metabolik etkilerine kısmi direnç gelişmesi sonucu PTH'nin aşırı salınımı ile ortaya çıkan bir hastalık tablosudur. sHPT'nin en sık nedenleri; kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve D vitamini eksikliğidir. sHPT'de en iyi tedavi yöntemi; fosfor kontrolü, yeterli D vitamini desteği gibi önleyici tedavidir ancak tıbbi tedavinin başarılı olmadığı durumlarda cerrahi tedavi düşünülmektedir. Cerrahi yaklaşımlar, subtotal paratiroidektomi ya da total paratiroidektomi ve normal gözükken bir bezin sternokleidomastoid kas ya da önkol brakioradyal kası içerisine ototransplantasyonudur.

KBY'ye bağlı sHPT'de tıbbi ve cerrahi tedavi etyolojiye yönelik olmadığından sonuçları da her zaman yüz güldürmemektedir. Kronik böbrek yetmezliğine bağlı hiperparatiroidizmin gerçek ve kalıcı tedavisi renal transplantasyondur.

Bizim çalışmamızda, kliniğimizde KBY'li olgularda yapılan RT'nin HPT üzerine etkilerini araştırmak ve RT sonrası gelişen tHPT insidansını ortaya koymak amaçlanmıştır.

Beklentimiz, RT planlanan HPT'li hastalara gereksiz paratiroid cerrahisini önlemek ve öncelikle RT'yi gerçekleştirmektir. Ayrıca RT sonrası gelişen tHPT insidansını belirlemek ve bu vakalara cerrahi yaklaşımı değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Tanımı

KBY üç aydan uzun süren objektif böbrek hasarı ve/veya glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 60 ml/dk/1,73m²'nin altına inmesi durumu olarak tanımlanmaktadır. 2002 yılında National Kidney Foundation tarafından KBY tanımı ve evrelemesine ilişkin K/DOQ1 (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) kılavuzu yayınlanmıştır. Bu kılavuz 2004 yılında Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) tartışma konferansında yeniden düzenlenmiştir. K/DOQ1 kılavuzlarına göre KBY'nin evreleri ve bu evrelerdeki klinik yaklaşım Tablo 2.1' de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. K/DOQI klavuzuna göre KBY evrelemesi

KBY EVRESİ	KBY TANIM	GFR (ml/dak)	SINIFLANDIRMA	KLİNİK YAKLAŞIM
1	Yüksek/normal GFR'li böbrek hasarı	≥90	Albuminüri / proteinüri hematurî	Tarama, KBY riskinin azaltılması
2	Hafif düzeyde azalmış GFR' li böbrek hasarı	60–89	Albuminüri / proteinüri / hematurî	İlerleme hızının tahmin edilmesi
3	Orta düzeyde azalmış GFR' li böbrek hasarı	30–59	Kronik böbrek yetmezliği	Komplikasyonların tanımı ve tedavisi
4	Şiddetli düzeyde azalmış GFR	15–29	Kronik-geç böbrek yetmezliği	Böbrek yerine koyma tedavisi hazırlık
5	Böbrek yetmezliği	<15	Son dönem böbrek yetmezliği, üremi	Böbrek yerine koyma tedavisi

Kronik böbrek hastalığı ve buna bağlı gelişen KBY ülkemizde ve dünyada giderek artmaktadır. Türk Nefroloji Derneği (TND)'nin Türkiye'de erişkin yaş grubunda Kronik Böbrek hastalığı prevalansını belirlemek için yaptığı CREDİT çalışmasının 2009 yılında yayınlanan raporunda KBY prevalansı; %17,6 olarak bildirilmiştir. Yine TND'nin 2009 yılı kayıt sistemi raporunda; Türkiye'de KBY etiyolojisinde; birinci sırada diabetes mellitus (%27,9), ikinci sırada hipertansiyon (%26,4) ve üçüncü sırada glomerüler hastalıklar (%8,7) yer almaktadır (2).

Akut böbrek hasarı sonrası, böbrek işlevleri tekrar kazanılabilir, ancak böbreğin kronik hastalıklarının %90'ından fazlası KBY ile sonuçlanır. Son döneme gidişi etkileyen birçok faktör vardır. Bunlar yaş, altta yatan böbrek hastalığının nedeni, aile öyküsü, etnik köken ve ırk, proteinüri, cinsiyet, alkol ve uyuşturucu bağımlılığı, analjezik kullanımı, düşük sosyo ekonomik düzey, sigara, hiperlipidemi, hipertansiyon, aneminin varlığı ve şiddeti gibi faktörlerdir. KBY böbrek fonksiyonlarının geriye dönüşümsüz kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden üremiden korunmak için hastaya devamlı olarak böbrek yerine koyma (renal replasman) tedavilerinin uygulandığı klinik bir tablodur (3).

Hayati risk oluşturan üremiden korunmak için böbrek yerine koyma tedavilerinden (BYKT) birini uygulamak gerekmektedir. Günümüzde uygulanan BYKT'leri hemodiyaliz, periton diyalizi veya RT'dir. RT, KBY'li hastalar için en iyi tedavi yöntemidir. Çünkü yeterli diyaliz alan hastalarda bile ilerleyici kardiovasküler hastalık, periferik ve otonom nöropati, kemik hastalığı, seksüel işlev bozukluğu yaygındır.

Türk Nefroloji Derneğinin 2009 yılı kayıt raporuna göre, 52827 hasta KBY nedeniyle BYKT almaktadır. Bunların %74,9'una (40264 hasta) hemodiyaliz, %9,6'sına (5774 hastada) periton diyalizi uygulandığı, %14,4'ünde RT yapıldığı bildirilmektedir (2).

2.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Tedavi Yaklaşımları

2.2.1. Hemodiyaliz

Tüm dünyada KBY'nin tedavisi için önde gelen teknik, hemodiyaliz (HD) dir. HD uygulama süresi 2.5-5 saat arasında değişmektedir. HD sırasında solütler, ekstrakorporeal bir devre içinde dolaşan kandan, diyalizör veya yapay böbrek içindeki yarı geçirgen bir membran vasıtasıyla difüzyonla arıtılırlar.

2.2.2. Periton Diyalizi

Peritonun, sıvı ve solüt geçirgenlik özelliklerinin endojen bir diyaliz membranı olarak kullanıldığı diyaliz yöntemidir. Sürekli ayaktan periton diyalizi (CAPD) ya da sürekli alet destekli periton diyalizi (CCPD) olarak yapılır. 1500-3000 ml arasında özel bir periton diyaliz sıvısı, yerçekimi etkisinde akım ile belirli süre kalmak üzere karın boşluğuna verilir. Periton yarı geçirgen diyaliz membranı işlevi görür ve solüt yükün hücre dışı sıvıdan difüzyonla periton boşluğuna geçmesine izin verir. Periton diyalizi

(PD), hemodiyalizle karşılaştırıldığında düşük molekül ağırlıklı solütlerin geçişinde daha az etkiliyken, yüksek molekül ağırlıklı solütler için daha etkili bir yöntemdir .

2.2.3. Renal Transplantasyon

RT ilk kez 23 Aralık 1954'te Amerika Birleşik Devletleri'nin Boston şehrinde Peter Bent Brigham Hastanesi'nde Dr. Joseph Murray ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu ameliyatta kronik böbrek yetmezliği olan bir hastaya ikiz kız kardeşinden alınan böbrek nakledilmiş olup, bu ameliyat Dr Murray'a Nobel ödülü kazandırmıştır (4).

Türkiye'de başarılı ilk RT, 3 Kasım 1975 yılında Dr. Mehmet Haberal ve ekibi tarafından Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nde bir anneden oğluna yapılan RT'dir. Bunu 1978 yılında aynı ekip tarafından kadavradan yapılan RT izlemiştir (5).

RT, KBY'nin en başarılı tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. RT hastalarda hem yaşam süresini, hem de yaşam kalitesini artırmaktadır. RT ile bir yıllık hasta sağ kalım oranı % 90-98, beş yıllık hasta sağ kalım oranı ise % 80-90 dur. HD hastalarında birinci ve beşinci yıl sonunda hasta sağ kalım oranları %84 ve %55 bulunmuştur. PD hastalarında ise, birinci ve beşinci yıl sonunda sağ kalım oranları %93 ve %81 olarak bulunmuştur (6). Ayrıca yapılan araştırmalar gösterilmiştir ki, ülkemizde ilk 1 yıl içinde RT maliyeti diyaliz maliyetine yakınsa, ancak daha sonraki yıllarda bu maliyet giderek azalmaktadır ve % 50 daha ucuz olmaktadır (7)

RT'de giderek artan başarıda en önemli etken yeni geliştirilen immunosupresif ilaçlardır. İmmunosupresif ilaçlar dışında başarıyı etkileyen faktörler arasında alıcının yaşı, vericinin yaşı, donörün kadavra veya canlı oluşu, HLA uyumu, kan grubu uyumu, soğuk iskemi zamanı, altta yatan hastalık sayılabilir.

2.2.3.1. Renal Transplantasyonda İmmünoloji

Bağışıklık sisteminin görevi kendinden olmayana fark etmek ve patojen olarak algılamak, kendine ait olan hücre ve proteinleri ise tanımdır. Yabancı antijenler, immun cevaba neden olurlar. RT'de en önemli immunolojik engeller şunlardır; major histokompatibilite kompleksleri (MHC), minör histokompatibilite kompleksleri, ABO kan grubu antijenleri, monosit endotelial hücre antijenleridir.

2.2.3.2. Renal Transplantasyonda İmmünesupresif Tedavi

Organ transplantasyonunda kullanılan çok sayıda immünesupresif ajan vardır. İlaçların tek başına kullanımları toksik etkilere neden olmaktadır. Farklı grup ilaçların birlikte kullanımları hem immünesupresif etkilerini arttırmakta, hem de doz azaltımını kolaylaştırarak toksik etkileri azaltmaktadır. Böylece transplant böbrek sağ kalımı ve hasta yaşam kalitesinde artış olmaktadır.

İmmünesupresif ilaçlar kullanım amaçlarına göre üç gruba ayrılır. Bunlar; 1)indüksiyon tedavisi, 2)idame tedavisi ve 3)akut rejeksiyon tedavisidir.

Bu amaçlarla kullanılan ilaçlar şunlardır;

- 1- Kortikosteroidler; prednizolon, metilprednizolon
- 2- Kalsinörin inhibitörleri; siklosporin, takrolimus
- 3- Antiproliferatif ajanlar; azatiyoprin, mikofenolat mofetil, mikofenalat sodyum
- 4- mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitörleri; sirolimus, everolimus
- 5-Antikorlar; poliklonal antikorlar (anti timosit globulini, anti lenfosit globulin), monoklonal antikorlar (muromonab-CD3, daklizumab, basiliksimab) (8).

2.2.3.3. Akut Rejeksiyon

Akut rejeksiyon, selüler (lenfosit) veya humöral (dolaşan antikorlar) mekanizmalar ile oluşan greft hasarlanmasıdır. Sellüler hasarda T-Lenfositleri primer rol alırken humöral antikor aracılıklı rejeksiyonda, anti-HLA ve damar-spesifik antikorlar yer almaktadır. Akut selüler hasar süreci steroid tedavisi ile baskılanabilmektedir. Tekrarlayan veya tedaviye yanıt vermeyen vakalarda ise anti-Tcell antikorlar, intravenöz immünglobin, plazma-“exchange” tedavileri yer almakta olup, akut rejeksiyon sürecinde önemli yol katedilmesini sağlamışlardır (9).

2.2.3.4. Kronik Rejeksiyon

Kronik rejeksiyon süreci renal intimal proliferasyon, intimal fibrozis ve damar lümeninde daralmanın oluşturduğu renal iskemi, hipertansif tübüler atrofi, interstisyel fibrozis sonucunda oluşan renal yetmezlik tablosunu kapsamaktadır. Etiyolojisinde HT, kalsinörin inhibitörleri (CNI), kronik antikor aracılığı ile oluşan rejeksiyon, enfeksiyonlar ve primer veya de novo böbrek hastalığının tekrarlanması bulunmaktadır (10). Patofizyolojik özellikleri bilinmekle birlikte, tedavisi netlik kazanmamıştır. Yavaş

seyirli greft yetersizliği gerçekleştirmekte ve RT hastalarındaki ölümlerin %50'sine neden olmaktadır.

2.3. Paratiroid Hastalıkları

2.3.1. Tarihçe

Paratiroid bezlerinin tanınması ve fonksiyonları ile ilgili bilgilerin toplanması 19. yüzyıla kadar uzanır. Ünlü İngiliz anatomist Sör Richard Owen, 1852 yılında paratiroid bezlerinin varlığını kanıtlayan ilk bilim adamıdır (10, 11).

1891 yılına kadar, Fransız fizyolog Eugene Gley tarafından paratiroid bezleri korunduğunda tiroidektomi deney hayvanlarında tetaninin olmadığı gösterilene kadar paratiroid bezlerinin muhtemel rolü bilinmemekteydi (10). 20 yıl sonra MacCallum ve Voegtlin paratiroidektomi sonrası gelişen hipokalsemiyi ve kalsiyum infüzyonunun tetaniyi önlediğini göstermişlerdir (12). 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 (13).

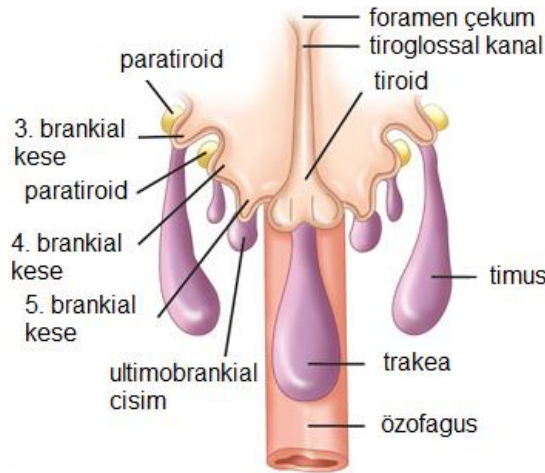
1927 yılında "Massachusetts General Hospital" Cerrahi Bölüm Başkanı Dr. Edward Richardson, ileri derecede paratiroid kemik hastalığı gelişmiş İngiliz gemi kaptanı olan Charles Martell'ı ameliyat etti, ancak patolojik paratiroid bezi saptamadı, 1932 yılında yine aynı hastanede Martell'ın yedinci ameliyatını Dr. Edward Churchill ve Dr. Cope, sternotomi ile yaptı ve mediastenden paratiroid adenomunu başarılı bir şekilde çıkarttı (13). Bu yıllarda önce Hanson, daha sonra Collip sığır paratiroid bezinden saf PTH ekstresi elde etti ve Collip bir hastaya uygulayarak tetani gelişimini önledi (14,15). 1970'li yıllarda otomatik analiz cihazlarının devreye girmesi ile kan kalsiyum düzeyinin belirlenmesi kolaylaştı. Hastaneye yatan birçok hastada kalsiyum düzeyleri araştırılmaya başlanınca pHPT insidansının sanılandan çok daha yüksek olduğu anlaşıldı ve otomatik cihazlardan önce 10–15/100.000 olan pHPT oranı kısa bir süre içinde 100/100.000'e çıktı. (16). 1980'li yıllarda intakt parathormon düzeyinin saptanabilmesi ile pHPT nin ayırıcı tanısı kolaylaştı. Ameliyat sırasında hızlı PTH ölçüm yönteminin kullanılması ile tek taraflı eksplorasyon ve minimal invaziv yöntemler kullanılmaya başlandı.

2.3.2. 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 kırıldak düzeyinde, üst ve orta tiroid loblarının posterior yüzünün kenarında bulunur ve rekürren laringeal sinirin dorsalinde yer alır (17). Alt paratiroidler normal yerlerine göç ederken daha fazla yol aldığından, daha geniş bir alan içerisinde yerleşebilmektedirler. Çoğu kez tiroid alt kutbu civarında veya tirotimik ligaman içinde bulunurlar. Alt paratiroidlerde ektopik yerleşim üst paratiroidlere göre daha sık görülebilmektedir (18). İnmemiş inferior bezler; kafatası tabanının kenarında, mandibula açısında ya da inmemiş timusla beraber superior paratiroid bezlerin daha üstünde bulunabilir.

İntratiroidal bez görülme sıklığı ise literatürde %0,5 - %3 arasında değişir. Embriyolojik ilişkinin yakınlığı nedeniyle, superior paratiroid bezlerin intratiroidal olma olasılığı daha fazladır (19).



Şekil 2.1. Tiroid, paratiroid ve timusun embriyolojik gelişimi.

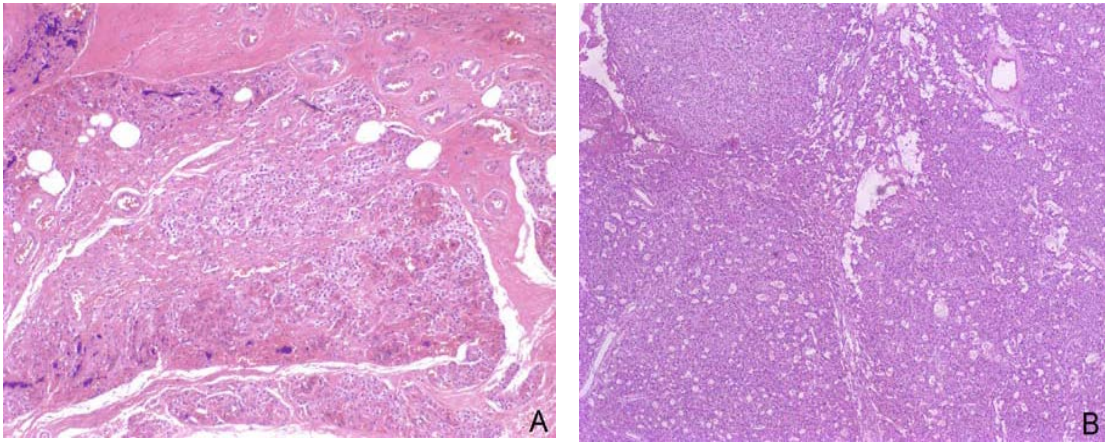
2.3.3. Anatomi ve Histoloji

İnsanların çoğunda dört adet paratiroid bezi bulunur. Normal paratiroid bezleri gridir ve yenidoğanlarda yarı saydamdır, erişkinlerde altın sarısı ile kahverengi görünür. 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.

Paratiroidin parankimal elemanları esas hücreler, onkositik (oksifil) hücreler ve transizyonel onkositik hücrelerdir (20) (Şekil 2.2 A). Bebek ve çocukların paratiroid bezleri asıl olarak esas hücrelerden köken alır ve bunlar 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.

Hiperparatiroidizmde, stromal yağ büyük oranda azalır veya tamamen kaybolur, buna karşın normal bezde artar (Şekil 2.2 B).



Şekil 2.2. (A) Normal paratiroid histolojisi, yağ hücreleri ile birlikte esas hücreler. (B) Hiperplastik paratiroid histolojisi, stromal yağ hücreleri azalmış.

2.3.4. Paratiroid Bezlerinin Fizyolojisi ve Kalsiyum Homeostazisi

Serum kalsiyum değerlerindeki düşüşe 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.

2.3.4.1. 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. 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.

2.3.4.2. Parathormon

Paratiroid bezleri, serum kalsiyum düzeyini algılayarak (CaSR aracılığı ile) PTH salgılanmasını düzenler. 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 (21). 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 1α -hidroksilaz enzim aktivitesini artırır (22).

PTH, osteoklastik aktiviteyi stimüle ederek kemik rezorpsiyonunu artırır ve kalsiyum ile fosfatın dolaşıma salınmasını sağlar. Diğer yandan PTH, osteoblast

apoptozunu azaltarak osteoblastların sayısını ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 gibi büyüme faktörlerinin üretimini artırır (23,24).

2.3.4.3. 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 içerisindedir.

2.3.4.4. Fosfat

Fosfat, kemiklerin ana yapısal elemanlarından birisidir. Fosfatın ekstraselüler düzeyi, sirkadyan ritme, büyüme çağına ve yemeklere bağlı olarak değişmektedir. 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 artırılarak, gastrointestinal sistemden kalsiyum ve fosfat emilimi, kemik dokusundan kalsiyum ve fosfat salınımı sağlanır. Hiperfosfatemi durumunda, PTH salınımı, iyonize kalsiyum düzeyindeki ve renal 1α -hidroksilaz enzim aktivitesindeki azalma sonucu artar. PTH artışı, serum fosfat düzeyini normale getirecek şekilde renal fosfat klirensini artırır (22).

2.3.4.5. 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 1α -hidroksilaz enzimi tarafından yapılmaktadır. Bu enzimin aktivitesini, hipokalsemiye yanıt olarak artan parathormon uyarılmaktadır. Artmış 1,25-dihidroksi vitamin D, negatif geri besleme etki ile 1α -hidroksilaz enzim aktivitesini engeller. Renal 1α -hidroksilaz enziminin aktivitesi, ekstraselüler kalsiyum ve fosfat

düzeyindeki azalma ile doğrudan da uyarılmaktadır, bu iyonların düzeyinin artışı ile de enzim aktivitesi doğrudan engellenir.

2.4. Paratiroid Bezlerinin Fiziopatolojisi

Paratiroid bezleri, PTH 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 fiziopatolojiyi kapsamlı olarak araştırmak gerekmektedir.

2.4.1. Hiperparatiroidizm

Paratiroid bezlerinin en sık görülen fonksiyon bozukluğu 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. HPT, etyoloji ve eşlik eden belirtilere göre; primer, sekonder veya tersiyer olarak üçe ayrılır. pHPT, anormal paratiroid bezlerinden PTH üretiminin artmasından kaynaklanır ve serum kalsiyumunun normal geri besleme kontrolünün bozulması sonucu ortaya çıkar. sHPT, vitamin D eksikliği veya kronik böbrek yetmezliği gibi başka nedenlere bağlı olarak gelişen PTH düzeyi yüksekliğidir. sHPT' den etkilenerek otonomi kazanan ve feedback mekanizmalarıyla kontrol edilemeyen durumlar ise tHPT olarak adlandırılır.

2.4.1.1. 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 (25,26). pHPT, tek bir adenom (olguların %80-88'i), dört bez hiperplazisi (%8-10), çift adenom (%4-6) ve nadiren paratiroid karsinomu (%1) kökenli olabilir (27,28).

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.

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.

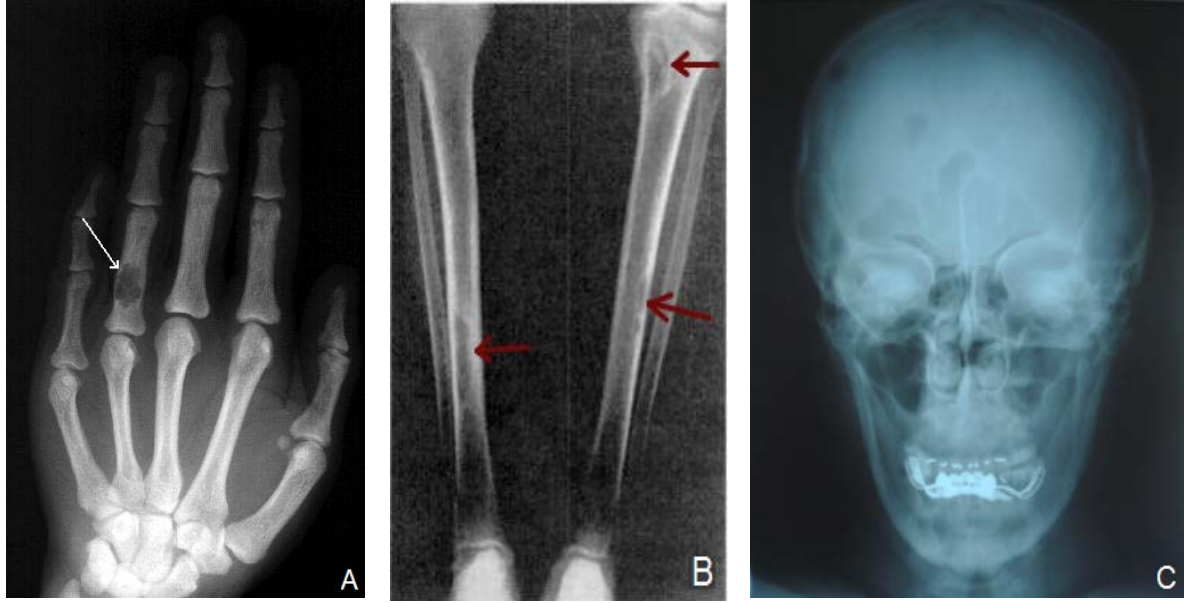
Biyokimyasal İncelemeler

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 HPT iken, hastanede yatan hastalarda hiperkalseminin ana nedeni malignitelerdir. 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 (29,30). 24 saatlik idrarda, AHH'li hastalarda, kalsiyum atılım miktarı 100 mg'ın altında iken, pHPT'li hastalarda 200 mg'ın üzerindedir. Kalsiyum/kreatinin klirens oranı AHH'li hastalarda 0,01'in altındadır (31,32). PHPT'li hastalarda bu oran 0,02'nin üzerindedir. AHH'li hastalar paratiroidektomiden fayda görmemektedir.

Radyolojik İncelemeler

Vitamin D yetersizliği ile ilişkili pHPT ya da ağır hiperkalsemisi bulunan ve yüksek alkalin fosfataz düzeyleri olan hastalarda tibia ve kafatası direk grafileri osteitis fibroza sistikayı (Şekil 2.3 B,C) ve Brown tümörlerini (Şekil 2.3 A) ortaya koyabilir. Kemik mineral yoğunluğu incelemeleri, HPT'nin kemikler üzerindeki etkilerini değerlendirmede faydalıdır. Abdominal USG, böbrek taşlarının tespitinde kullanılabilir. Paratiroid bezlerine yönelik yapılan radyolojik incelemeler, tanıyı doğrulamaktan ziyade, bezlerin lokalizasyonunu belirlemede faydalıdır.



Şekil 2.3. (A) Brown tümörü ile uyumlu radyolüsen alan, (B) Osteoitis fibroza sistika için karakteristik olan subperiostal kemik rezorbsiyonu, (C) HPT'li hastada kafatasında karakteristik olarak gözlenen zimba deliği şeklinde litik lezyonlar

Tedavi

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 (25). Bunlardan dolayı, 1990 yılında Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health) tarafından düzenlenen toplantıda, asemptomatik HPT'li 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 (33). 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 2.2).

Tablo 2.2. 2002 'National Institutes of Health' (Ulusal Sağlık Enstitüsü) kılavuzuna göre asemptomatik hastalarda paratiroidektomi endikasyonları.

Parametre	Endikasyon
Serum Ca	Normal sınırın >1.0 mg/dL olması
24 saatlik idrarda Ca	>400 mg/24 saat
Yaş	<50 yaş
Kreatinin klirensi	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

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 (34), postmenopozal kadınlarda kemik kaybını stabilize etmek için Östrojen replasmanı (35), 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 (36). pHPT'li hastaların birkaç yıllık medikal tedavi ve takip maliyetlerinin, başarılı bir cerrahi tedavi maliyetinden daha fazla olduğu gösterilmiştir (37). Tüm bu nedenlerden ötürü yukarıdaki kriterlere uyan hastalarda, cerrahi müdahale önerilmektedir.

2.4.1.2. Sekonder Hiperparatiroidizm

sHPT, paratiroid bez ya da bezlerinin eksternal bir faktör tarafından uyarılması sonucu fazla PTH salgılaması olarak tanımlanır (38). Bu uyarı sonucu genellikle tüm bezleri etkileyen glandüler hiperplazi ortaya çıkmasına karşın bazen bu bezlerin ikisi

hatta üçü etkilenmeyebilir. Bu asimetrik tutulumun nedeni bilinmemektedir. sHPT'ye yol açan çeşitli nedenler olmasına karşın en sık karşılaşılan KBY sırasında gelişen HPT'dir. Bu nedenle sHPT renal HPT olarak da adlandırılır.

sHPT ilk kez KBY hastalarında Albright ve ark. tarafından tanımlanmıştır (39). Renal tübüllerdeki fosfat absorpsiyonundaki anormalliğe bağlı olarak vücuttan fosfor atılımı azalır ve hiperfosfatemi gelişir. KBY hastalarında renal 1-alfa hidroksilaz aktivitesindeki azalma sonucu böbrekte 25-hidrokokalsiferolün 1,25-dihidroksikokalsiferole (aktif D vitamini) dönüşümündeki bozukluk da hem nefronlarda fonksiyonel azalmaya yol açar hem de kalsiyumun barsaktan emilimini azaltır. Yüksek serum fosfat düzeyi ve azalmış D vitamini üretimi hipokalsemiye, hipokalsemi de paratiroid bezlerde stimülasyona yol açar. Sonuç olarak PTH sentezi artar ve sHPT gelişir. Bu gelişimde fosfatoninin (Fibroblast büyüme faktörü-FGF23) önemli rolü olabilir (40). Yüksek serum FGF23 düzeyleri hem hastalık prognozunu hem de sağ kalımı olumsuz etkilemekte; dahası D vitamini veya D vitamini analogları ile yapılan tedaviye PTH cevabını da azaltmaktadır. Sonuçta hiperfosfatemi, düşük 1,25 (OH)₂D ve intermittan hipokalsemi sonucu sürekli olarak uyarılan paratiroid bezlerinde diffüz hiperplazi gelişir. Zamanla kalsiyum ve D vitamini reseptörlerinin ekspresyonundaki değişikliklerle nodüler hiperplazi ve adenomatöz değişiklikler ortaya çıkabilir. Hatta nadiren gerçek paratiroid adenomu da gelişebilir (41). Bu şekilde otonomi kazanan paratiroid bezleri artmış serum kalsiyum düzeyi ya da kalsitriol tedavisine yanıt vermezler. KBY hastalarının son dönem diyaliz tedavisine girenlerinin %90'ında sHPT gelişmektedir (41).

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. Kalsifikasyon, koroner arter kalsifikasyonu, psikonörolojik bozukluklar, bu hastalığın ciddi semptomları arasında sayılabilir (42).

sHPT'nin tedavisi primer olarak medikaldir. Amaç paratiroid bezlerin stimülasyonunu önlemek ya da tedavi etmektir. Serum kalsiyum ve fosfor düzeylerini kontrol etmek, serum PTH düzeylerini normal sınırlara çekmek ve dolayısı ile kemik resorpsiyonunu engellemek hedeflenir (43). Son hali 2009 yılında yayınlanan ve Türkçe'ye "Kronik böbrek hastalığı-mineral ve kemik bozuklukları tanı, değerlendirme, önleme ve tedavi uygulama kılavuzu" olarak çevrilen Böbrek Hastalıkları: Küresel

Sonuçların İyileştirilmesi (Kidney Disease Improving Global Outcomes-KDIGO) çalışma grubunun yönergesinde medikal tedavi ilkeleri kanıta dayalı olarak ayrıntılı şekilde sunulmaktadır (44). Kısaca özetlemek gerekirse medikal tedavide kullanılan ajanlar şu başlıklar altında toplanabilir:

- 1- Hiperfosfatemi kontrolü (oral fosfat alımında kısıtlama, fosfat bağlayıcılar)
- 2- Vitamin D ya da Vitamin D analogu replasmanı
- 3- Kalsimimetik ajanlar (Cinacalcet) ve kalsiyum desteği

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 (45). 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) (46). Cinacalcet tedavisi serum kalsiyumunu, PTH'yı ve kalsiyum x fosfat sonucunu düşürmede son derece etkili bulunmuştur (47). Cinacalcet paratiroid hücrelerinin ekstrasellüler kalsiyuma sensitivitesini artırmak için direkt olarak kalsiyuma duyarlı reseptörlerle etkileşir. Böylece PTH salınımını azaltır. Fosfor bağlayıcılar ve D vitamini tedavisini içeren standart tedavi ile cinacalcet'i karşılaştıran bir dizi randomize kontrollü çalışmada; standart tedavi alanların %5-6'sına karşılık cinacalcet alanların %41-43'ü PTH ve Ca x P için hedef değerlere ulaşmıştır (47,48).

sHPT hastalarının büyük bir bölümü RT olana dek diyaliz, kalsiyum ve D vitamini desteği ile tedavi edilmektelerse de 10 yıldan sonra hastaların %15'i; 20 yıldan sonra da %38'i medikal tedaviye direnç dolayısı ile paratiroidektomiye ihtiyaç duymakta idiler (49). Cinacalcet kullanımı ile bu hasta grubunda paratiroidektomiye ihtiyaç azalmıştır (50). Günümüzde her yıl sHPT hastalarının % 1-2'si paratiroidektomiye ihtiyaç duymaktadır (51).

sHPT'de cerrahi endikasyonlar, pHPT'deki kadar net değildir. sHPT'de, ameliyat endikasyonu için üç önemli kriter bulunmaktadır; birincisi, belirgin ölçüde

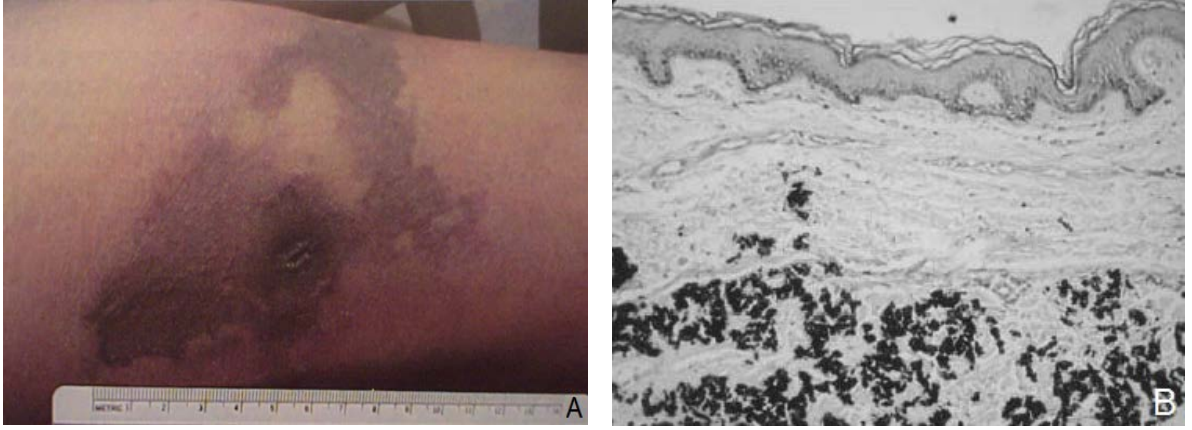
PTH yüksekliği ya da PTH düzeylerinin hızlı yükselmesi, ikincisi, büyümüş paratiroid bezlerinin görüntüleme yöntemleri ile saptanması, üçüncüsü ise, direk grafilerle osteitis fibroza sistikanın saptanması ya da yüksek kemik yapım-yıkımının (yüksek dönüşüm hızlı kemik hastalığı) laboratuvar bulgularıyla 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 (52). (Tablo 2.3). sHPT'nin cerrahi endikasyonları ile ilgili çeşitli kılavuzlar mevcuttur ve küçük farklılıklar dışında benzer ölçütler taşımaktadırlar. ABD'inde KDIGO çalışma grubunun kılavuzunda cerrahi endikasyon için evre 3-5 kronik böbrek hastalarında ciddi sHPT (PTH>800 pg/mL) varlığı ve medikal tedaviye rağmen inatçı hiperkalsemi ve/veya hiperfosfatemi olması bildirilmiőti (44). Avrupa'da ise cerrahi endikasyon için yüksek PTH düzeyi (>500 pg/mL) olması ve iki aylık tıbbi tedaviye rağmen bunun %50'den fazla düşüş göstermemesi; dirençli hiperkalsemi ve hiperfosfatemi olması; dirençli klinik semptomlar bulunması ya da görüntüleme yöntemleri ile 1 cm veya üstünde paratiroid bezi saptanmış olması ölçütü aranır (53). Japonya'da (The Japanese Society of Dialysis Therapy) ise cerrahi tedavi SHPT'nin erken evresinde önerilmektedir: Hiperparatiroidi (PTH>500 pg/mL) ve eşlik eden hiperfosfatemi (serum P>6.0 mg/dL) ve/veya hiperkalsemi (serum Ca>10.0 mg/dL) ve bunların medikal tedaviye dirençli olması gibi (54).

Tablo 2.3. sHPT' li 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 Yanıtsızlık 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

sHPT'de en akut hayatı tehdit edici durum ve öncelikli operasyon endikasyonu kalsifilaksidir (Şekil 2.4 A). Kalsiflaksi, dokuda patolojik kalsifikasyon ve iskemik doku nekrozu sonucu oluşan kaşıntılı, ağrılı, iyileşmeyen lezyonlardır; tedavi edilmezlerse ülser ya da kuru gangren şekline dönüşebilirler. Doku biyopsisi ile arteriollerde, medial kalsifikasyon ve intimal hiperplazi görüldüğünde tanı kesinleşir (Şekil 2.4 B). En çok el, parmak, alt ekstremitte ve alt abdomende görülürler (38). Üzerine eklenen sepsis önemli bir mortalite ve amputasyona dek giden morbidite kaynağıdır (55). Acil paratiroidektomi ile önüne geçilebilir ve yara iyileşmesi hızlandırılabilir (56).

Genellikle KBY'li hastalarda ortaya çıkan sHPT, çoğu hastada, başarılı RT'den sonra serum kalsiyum konsantrasyonunun normale dönmesi ve hiperplazik paratiroid bezlerinin gerilemesi ile sonuçlanır.



Şekil 2.4. (A) Kalsifilaksis lezyonu, (B) Doku biyopsisi, dermiste kalsifikasyon alanları.

2.4.1.3. Tersiyer Hiperparatiroidizm

tHPT nadir görülen, uzamış sHPT sonrası otonom hiperplazik paratiroid bezlerinin ortaya çıkması sonucu veya sıklıkla uzun süreli böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda, başarılı RT sonrasında paratiroid bezlerinin otonomi kazanması sonucu HPT'nin devam etmesidir. Paratiroid dokusu üzerinde bulunan kalsiyumu tanıyan reseptörlerin kaybının meydana getirdiği uzamış sHPT, zaman zaman nispeten otonom hiperplazik paratiroid bezlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Sonuçta, yükselmiş kalsiyum düzeyleriyle birlikte otonom olarak yükselmiş PTH konsantrasyonları görülür.

İnatçı hafif hiperkalsemi için paratiroidektomiye göze almadan önce RT sonrası en azından 6 ay beklenmelidir. Bununla beraber bazı hastalarda kronik olarak stimüle edilmiş olan paratiroid bezleri serum kalsiyumundan bağımsız olarak hareket ettiği zaman otonom paratiroid bez fonksiyonu ve belirgin hiperkalsemi gelişir. Buna tHPT denir (57,58).

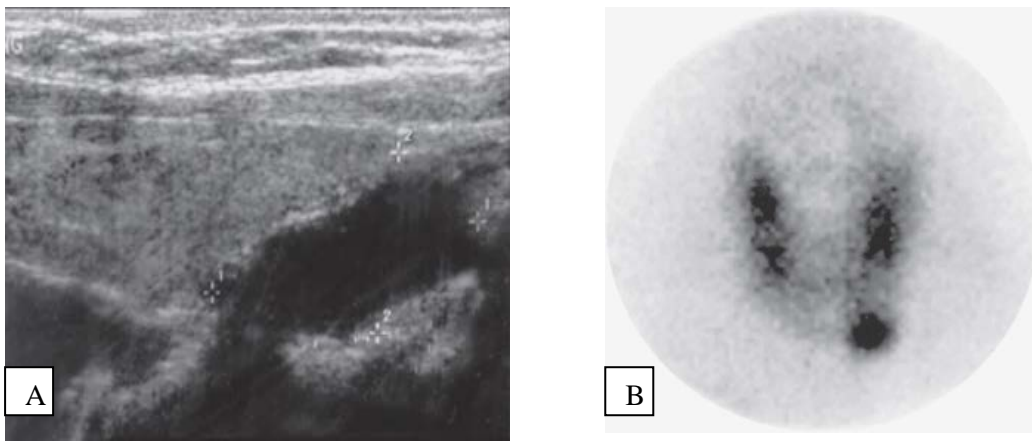
tHPT; patolojik kırıklar, kemik ağrısı, böbrek taşları, peptik ülser hastalığı, pankreatit ve mental durum değişikliği gibi problemlere neden olabilir. Semptomatik hastalık için veya asemptomatik hastalarda, başarılı bir RT'den sonra 1 yıldan fazla otonom PTH sekresyonu devam ederse operatif girişim endikedir (59).

sHPT sırasında özellikle kalsiyum ve 1,25-D₃ kesildikten sonra önemli derecede (10.5mg/dL'den yüksek) hiperkalsemi oluşursa bu durum tHPT geliştiğini gösterir. Tanı, yalnız başına cerrahi için bir endikasyondur. Osteomalazi ve renal osteodistrofi ki hastalığın uzun dönemli doğasının bir işareti olarak her zaman mevcuttur (58).

2.4.2. 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 (60). 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 (60,61). Normal paratiroid bezlerinin gereksiz eksplorasyonundan, komplikasyon oranını arttırması nedeniyle kaçınılması gerektiği düşünülmekte, lokalizasyon çalışmaları yardımı ile unilateral cerrahi yaklaşım kabul edilmektedir (62,63). Lokalizasyon çalışmaları için kullanılan görüntüleme yöntemleri arasında; yüksek rezolüsyonlu USG, SPECT (single pozitron emisyon tomografi) ile beraber veya tek başına sestamibi sintigrafisi, BT ve MRI sayılabilir. Sestamibi sintigrafisi ve USG ameliyattan önce yapılması tavsiye edilen lokalizasyon çalışmalarıdır (64).

Yüksek rezolüsyonlu USG, 1 cm'den büyük adenomlarda %95 spesifite ve %75-80 sensitiviteye sahiptir (60). pHPT'li hastada paratiroid adenomunun USG görüntüsü, Şekil 2.5 A' da gösterilmiştir. USG, intratiroidal adenomların tespit edilmesinde oldukça başarılı olmasına rağmen, özellikle retrotrakeal, retroözofageal veya mediastinal yerleşimli adenomların varlığında başarısız olmaktadır (60,61). Tiroid bezi hastalıklarında özellikle multinodüler guatrda sensitivitesi ve spesifitesi azalmaktadır (60).



Şekil 2.5. (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, ameliyat öncesi 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 (64). Doğru uygulanan sestamibinin önemli bir tiroid hastalığı yokken başarısız olması, sporadik diffüz hiperplazinin güçlü bir göstergesidir (65). Bununla birlikte ektopik lokalizasyonlu adenomları tespit etmekte oldukça başarılıdır (60,65). pHPT'li hastada, paratiroid bezinde aktivite retansiyonu izlenen Tc-99m sestamibi sintigrafi görüntüsü Şekil 2.5 B' de gösterilmiştir.

pHPT'de, BT'nin sensitivitesi %75'tir ve retroözofageal, retrotrakeal ve mediasten lokalizasyonlu adenomları tespit edebilme açısından oldukça başarılıdır (63). BT-MIBI gibi sintigrafik metodlar ile BT gibi yüksek rezolüsyonlu görüntüleme yöntemlerinin kombinasyonu doğruluk oranını arttırabilmektedir (63). BT-MIBI'nin, özellikle ektopik lokalizasyonlu adenomlar ile daha önceden geçirilmiş boyun cerrahisi nedeniyle anatominin bozulduğu hastalarda yüksek doğruluk oranına sahip olduğu gösterilmiştir (62,63).

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 (64). 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 (63).

Son on yılda sağlanan diğer bir gelişme ise, ameliyat sırasında PTH (ioPTH) ölçümünün yapılabilmesi olmuştur (66). Bu test ile, ameliyat sırasında serum PTH düzeyi 15 dakika içinde belirlenebilmektedir. Literatürde, pHPT'li hastalarda ameliyat öncesi paratiroid lokalizasyon çalışmaları yanında, ameliyat sırasında ioPTH ölçümü kullanarak yapılan tek taraflı boyun eksplorasyonunun yüksek başarı oranlarını bildiren çalışmalar yayınlanmıştır (67,68). ioPTH 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 (69). ioPTH kullanımı ile, minimal invaziv paratiroidektomi tekniğinde %95–100 oranında başarı bildirilmektedir (69,70). Bununla

birlikte, literatürde bu testin gerekliliği de sorgulanmaktadır. Literatürde, ioPTH ölçümü kullanılmadan yapılan minimal invaziv paratiroidektomi ameliyatlarında %95-98 oranında başarı bildirilmiştir (71,72).

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 eksplere edilmesi gerekir, bu yüzden ameliyat öncesi lokalizasyon çalışmaları yapılmasına gerek yoktur.

2.4.3. 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 (73).

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 otograft 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 revaskularizasyonuna bağlıdır. Anjiogenezisi, paratiroid dokusunun uyardığı vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) sağlar (74). 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 (75), böylece servikal eksplorasyonun potansiyel komplikasyonları önlemiş olur. Ameliyat sonrası remnant ya da greft dokusunun fonksiyonunun belirsiz olduğu durumlarda (subtotal paratiroidektomi sonrasında ioPTH 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 oluşan kriyoprotektif bir solüsyona yerleştirilir. Bu solüsyon dakikada 1°C olmak üzere –80°C’ye kadar soğutulurak 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 (76). 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.

tHPT'nin tedavisi cerrahidir. Kabul edilmiş olan iki ameliyat tipi vardır. 1. Subtotal paratiroidektomi 2. Heterotopik ototransplantasyonlu (dominant olmayan önkola) total paratiroidektomi. Klinik bulgularda (kaşıntı ve kas yorgunluğu), radyolojik parametrelerde düzelme olmasından dolayı ve subtotal rezeksiyon sonrasında %20 reoperasyon gerekmesine karşın ototransplantasyon ile birlikte total paratiroidektomi işleminde hiç reoperasyon gerekmemesi nedeniyle bu işleminin seçkin bir işlem olduğu kanaati oluşmuştur. Fonksiyone renal allograft'lı hastada remnant küçük bir parça paratiroid bezi kalması, parsiyel hipoparatiroidizm nedeni olabilir. Böyle bir hasta için kalacak paratiroid bez hacmi, 4 normal paratiroid bezinin hacimlerinin toplamı kadar olmalıdır. Bu, genellikle bir hiperplazik paratiroid bezinin yarısına karşılık gelir.

Literatürde uygulama konusunda ve ioPTH'ya göre başarılı paratiroidektomi tanımlamasında çelişkili sonuçlar olsa da rezeksiyon sonrası 10. dakikada ioPTH'nin baz değerinin %50'sinden aşağı düşmesi hastaların %94'ünde postoperatif kür için prediktif değer taşır (77). Bir grup hastada bu düşüşün görülmesinin KBY ve bozulmuş PTH klirensi nedeni ile eksizyon sonrası 30. dakikaya dek uzayabileceği unutulmamalıdır (41,58,77,78).

Paratiroidektomiyi takiben inatçı veya nüks HPT'nin %4 -15 arasında değiştiği bildirilmektedir. Bu oranların teknik ile değişmediği tespit edilmiştir. Tekniği göze almaksızın bir boyun hematomu veya rekürren sinir hasarı komplikasyonları %1 veya daha az olmalıdır. Semptomatik düzelme genellikle mükemmeldir. Osteodistrofi %90'dan fazla, puriritis %80'den fazla ve ektopik kalsifikasyonlar %60-80 oranında gerilemektedir.

2.4.4. 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. sHPT hastalarında

paratiroidektomi kemik mineral dansitometresini (KMD) arttırır (79). Rekürren laryngeal sinir hasarına bağlı vokal kord paralizisi görülebilir, bu durum 6 aydan fazla sürerse kalıcı olarak nitelendirilir. Bir grup sHPT hastada paratiroidektomi sonrası kaşıntıda önemli oranda azalma görülür (51).

3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada Ocak 1996- Mayıs 2011 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde, RT yapılan 840 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi. Bunlardan ameliyat öncesi ve sonrası tüm takip parametreleri olan ve greft sağkalımı 12 aydan uzun olan 322 hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik özellikleri, RT öncesi ve sonrası, serum PTH, kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalin fosfataz (ALP), kreatinin değeri, paratiroid ultrasonografisi ve MIBI sintigrafisi, kemik mineral dansitometrisi (KMD), böbrek yetmezliğinin etyolojisi ve süresi, diyaliz tipi, greft sağkalımı, RT öncesi paratiroidektomi yapılan hastalar, tHPT tanısı alan hastalar, tHPT tanısı alan hastaların RT sonrası tanı aldığı aylar, tHPT nedeniyle paratiroidektomi yapılan hastalar, birden fazla RT yapılan hastalar ve izlem süreleri kaydedildi.

RT öncesinde ve RT sonrası dönemde 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 (Immulite® 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.

RT öncesi ve RT sonrası, laboratuvar değerleri ve klinik olarak HPT olan hastalara lokalizasyon çalışmaları; Ultrasonografi (USG) (Antares, Siemens, Erlangen, 9,4 Mhz) ve Tc99m Sestamibi Sintigrafisi ile yapıldı.

Çalışmamızda tHPT tanısı, RT sonrası 1 yıldan uzun süredir serum kreatinin değeri 2,5 mg/dl'nin altında olan ve diyaliz ihtiyacı olmayan hastalara bakılan laboratuvar değerleri ve klinik bulgular ile konuldu (80). Laboratuvar değerlerinde serum PTH düzeyleri 300 pg/mL'nin, üzerindeki değerler tHPT için tanısız kabul edildi. (81,82).

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (en küçük – en büyük) olarak kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle araştırıldı. Kruskal Wallis test istatistiğinin anlamlı bulunması halinde Conover'in çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan durumlar tespit edildi. RT öncesi ile RT sonrası KMD Z ve T skorları yönünden istatistiksel olarak anlamlı değişimin olup olmadığı Bağımlı t-testi ile laboratuvar ölçümleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı değişimin olup olmadığı ise Wilcoxon İşaret testi kullanılarak değerlendirildi. Sürekli değişkenler arasında anlamlı ilişkinin olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testi kullanılarak araştırıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 322 hastanın demografik ve klinik özellikler yönünden dağılımına bakıldığında; yaşları $27,7 \pm 11,6$ (3-63) yıl ve kadın sayısı 109 (%33,9), erkek sayısı 213 (%66,1) idi. RT öncesi KBY süresi $24 \pm 41,703$ (3-300) aydı. Hastaların diyaliz tipleri değerlendirildiğinde, CAPD uygulayan 40 (%12,4) hasta, HD'ye giren 245 (%76,1) hasta, CAPD ve HD'yi birlikte kullanan 22 (%6,8) hasta olarak belirlendi. Greft sağkalımı ve izlem süresi $60 \pm 39,783$ (12-168) aydı. Birden fazla RT yapılan hasta sayısı 17 (%5,3) idi. RT' den 1 yıl sonra 4 (%1,2) hastaya tHPT tanısı konuldu. tHPT tanısı konulan 1 (%0,3) hastaya paratiroidektomi yapıldı diğer 3 hasta medikal tedavi verilerek takip edildi. RT öncesi ise sHPT nedeniyle 4 (%1,2) hastaya paratiroidektomi yapıldı (Ortalama \pm SD) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Olguların demografik ve klinik özellikler yönünden dağılımı.

Değişkenler	n=322
Yaş (yıl)	$27,7 \pm 11,6$ (3-63)
Cinsiyet	
<i>Kadın</i>	109 (%33,9)
<i>Erkek</i>	213 (%66,1)
KBY Süresi (ay)	$24 \pm 41,703$ (3-300)
Diyaliz Tipi	
<i>CAPD</i>	40 (%12,4)
<i>HD</i>	245 (%76,1)
<i>CAPD+HD</i>	22 (%6,8)
Greft Sağkalımı (ay)	$60 \pm 39,783$ (12-168)
İzlem Süresi (ay)	$60 \pm 39,783$ (12-168)
RT Sayısı >1	17 (%5,3)
tHPT Tanısı Alanlar	4 (%1,2)
tHPT Tanısı ile Paratiroidektomi Yapılanlar	1 (%0,3)
RT Sonrası tHPT Gelişme Süresi (ay)	$15,5 \pm 2,380$ (13-18)
RT Öncesi Paratiroidektomi Yapılanlar	4(%1,2)

Çalışmaya alınan 322 hastanın KBY etyolojileri yönünden frekans dağılımına bakıldığında, vezikoüreteral reflü (VUR) 39(%12,1), glomerulonefrit (GN) 33(%10,2), nefrolitiazis 27(%8,4), Alport sendromu 13(%4), pyelonefrit 12(%3,7), hipertansiyon(HT) 10(%3,1), Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) 9(%2,8), fokal segmental glomeruloskleroz (FSGS) 9(%2,8), mezengioproliferatif glomerulonefrit (MPGN) 7(%2,2), Nefrotik Sendrom 7(%2,2), polikistik böbrek hastalığı (PKBH) 7(2,2),

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) 6(%1,9), Diabetes Mellitus (DM) 5(%1,6), Kresentrik Glomerulonefrit (KGN) 4 (%1,2), Berger hastalığı 3(%0,9), postpartum KBY 3(%0,9), tüberküloz(TBC) 3(%0,9), üretral darlık 3(%0,9), amiloid nefropatisi 2(%0,6), böbrek agenezisi 1(%0,3) Fabry hastalığı(%3), Henoch Schönlein Purpurası (HSP) 1(%3), hipoplazik böbrek 1(%3), idrar yolu enfeksiyonu (İYE) 1(%0,3), postpartum hipertansiyon 1(%3), sistinozis 1 (%3) ve etyolojisi bilinmeyen 113(%35,1) hasta kaydedildi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Olguların KBY etyolojileri yönünden frekans dağılımı.

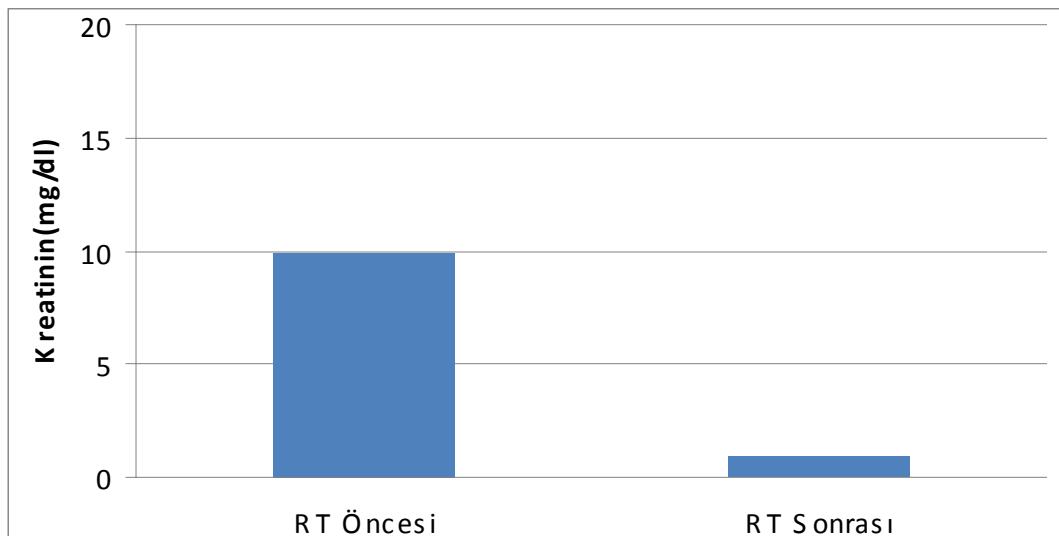
Etyoloji	Olgu Sayısı	Yüzde
VUR	39	12,1
GN	33	10,2
Nefrolitiazis	27	8,4
Alport Sendromu	13	4,0
Pyelonefrit	12	3,7
HT	10	3,1
AAA	9	2,8
FSGS	9	2,8
MPGN	7	2,2
Nefrotik Sendrom	7	2,2
PKBH	7	2,2
SLE	6	1,9
DM	5	1,6
KGN	4	1,2
Berger Hastalığı	3	0,9
Postpartum KBY	3	0,9
TBC	3	0,9
Üretral Darlık	3	0,9
Amiloid Nefropatisi	2	0,6
Böbrek Agenezisi	1	0,3
FABRY Hastalığı	1	0,3
HSP	1	0,3
Hipoplazik Böbrek	1	0,3
İYE	1	0,3
Postpartum HT	1	0,3
Sistinozis	1	0,3
Bilinmiyen	113	35,1
Toplam	322	100,0

Çalışmaya alınan 322 hastanın RT öncesinde ve RT sonrası 3. ayda bakılan laboratuvar değerlerinde, kreatinin değerinin $10 \pm 2,762$ (0,7-12) mg/dl' den $1 \pm 0,413$ (0,3-2,0) mg/dl' ye düşmesi, kalsiyum değerinin $10 \pm 0,920$ (7,9-10,7) mg/dl' den $8,8 \pm 0,840$ (7,5-10,8) mg/dl' ye düşmesi, fosfor değerinin $7,3 \pm 1,545$ (3,3-9,5) mg/dl' den $2,4 \pm 0,596$ (1,7-4,4) mg/dl' ye düşmesi, ALP değerinin $192,5 \pm 406,698$ (35-3309) U/L' den $92 \pm 105,492$ (15-693) U/L' ye düşmesi, PTH değerinin $376 \pm 492,490$ (27-2669) pg/ml' den $50 \pm 51,649$ (13-452) pg/ml' ye düşmesi, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Ortalama \pm SD) (Tablo 4.3) (Grafik 4.1, Grafik 4.2, Grafik 4.3, Grafik 4.4, Grafik 4.5).

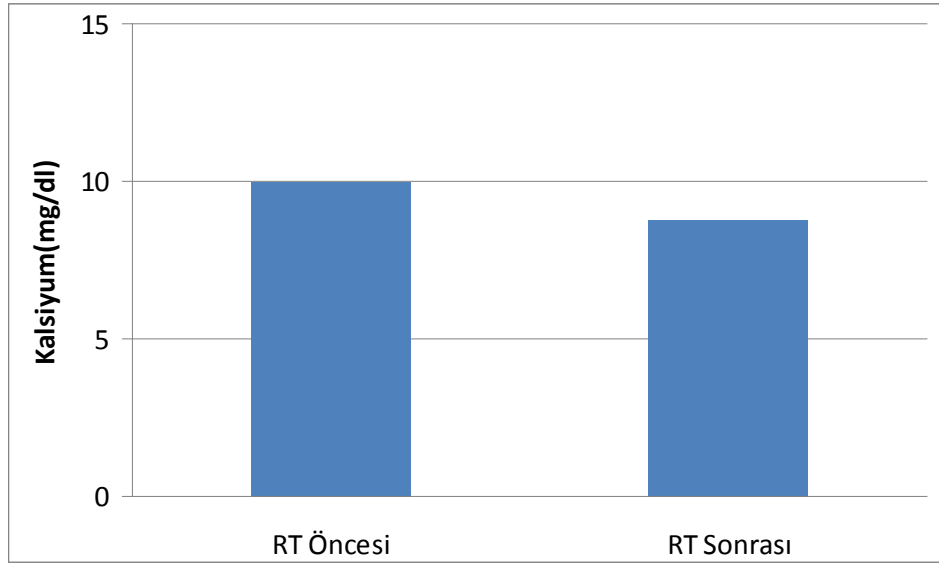
Tablo 4.3. Olguların RT öncesinde ve RT sonrası 3. aydaki laboratuvar ölçümleri.

Değişkenler	RT Öncesi	RT Sonrası 3. Ay	p-değeri
Kreatinin(mg/dl)	$10 \pm 2,762$ (0,7–12)	$1 \pm 0,413$ (0,3–2,0)	<0,001
Kalsiyum(mg/dl)	$10 \pm 0,920$ (7,9–10,7)	$8,8 \pm 0,840$ (7,5–10,8)	<0,001
Fosfor (mg/dl)	$7,3 \pm 1,545$ (3,3–9,5)	$2,4 \pm 0,596$ (1,7–4,4)	<0,001
ALP (U/L)	$192,5 \pm 406,698$ (35–3309)	$92 \pm 105,492$ (15–693)	<0,001
PTH (pg/ml)	$376 \pm 492,490$ (27–2669)	$50 \pm 51,649$ (13–452)	<0,001

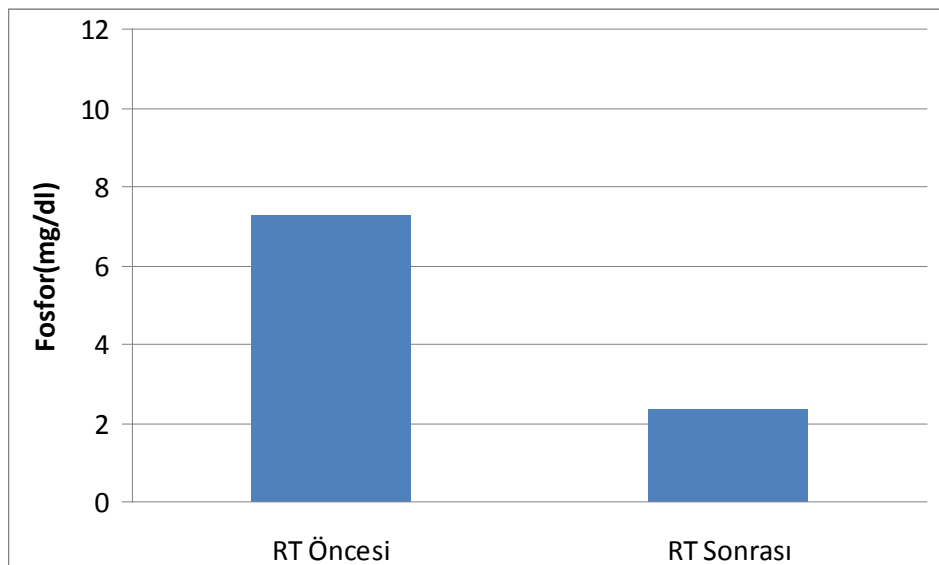
Grafik 4.1. Olguların RT öncesi ve RT sonrası 3. ayda kreatinin ortalama düzeyleri.



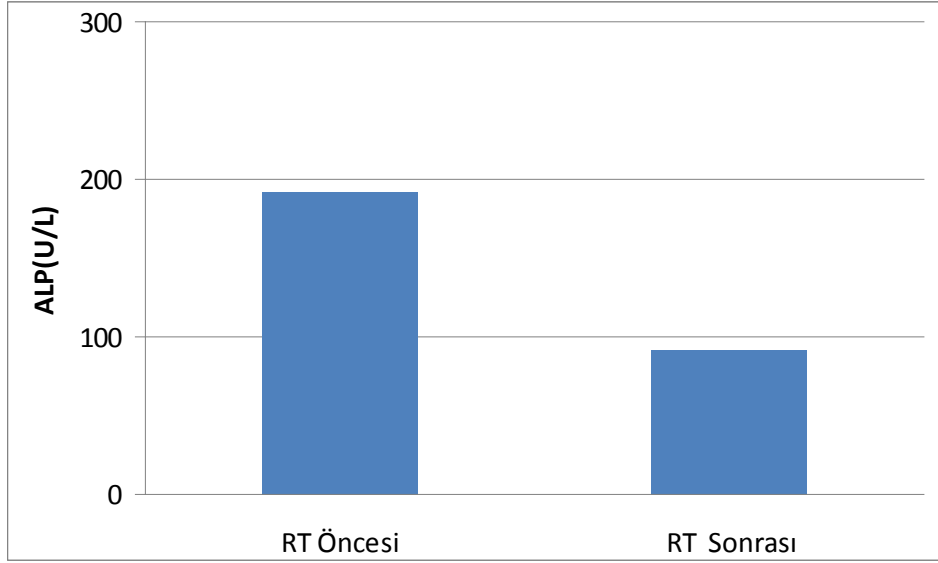
Grafik 4.2. Olguların RT öncesi ve RT sonrası 3. ayda kalsiyum ortalama düzeyleri.



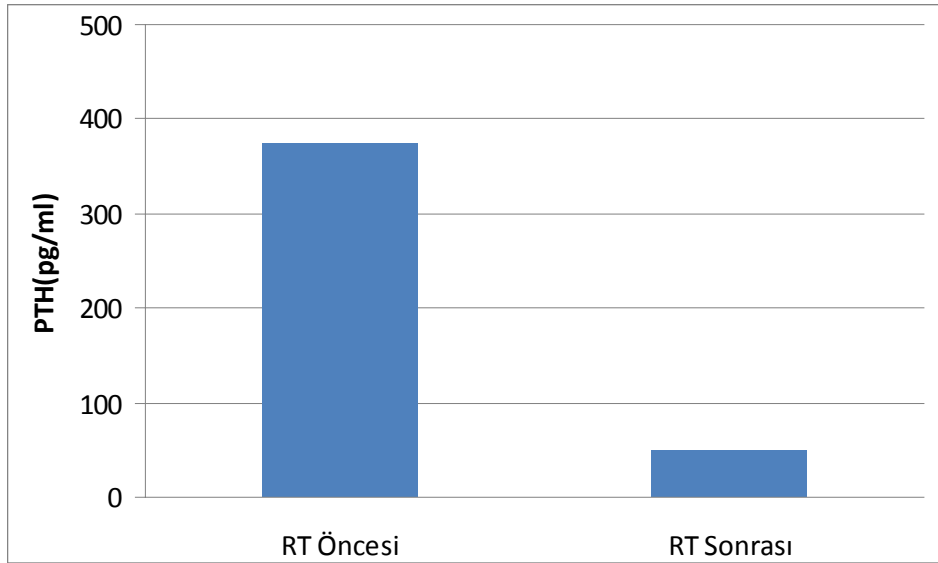
Grafik 4.3. Olguların RT öncesi ve RT sonrası 3. ayda fosfor ortalama düzeyleri.



Grafik 4.4. Olguların RT öncesi ve RT sonrası 3. ayda ortalama ALP ortalama düzeyleri



Grafik 4.5. Olguların RT öncesi ve RT sonrası 3. ayda PTH ortalama düzeyleri.



Çalışmaya alınan 322 hastanın RT öncesi ve RT sonrası laboratuvar ve klinik bulguları nedeniyle HPT şüphesi olan hastalara paratiroid USG' si yapıldı. Paratiroid USG' si RT öncesi 25(%7,7) hastaya, RT sonrası 80(%24,8) hastaya yapıldı. RT öncesi paratiroid USG' si yapılan 25 hastanın 23' ünde(%92) hipoekoik, hipervasküler, bir veya birden çok patolojik paratiroid bezi ile uyumlu solid lezyon saptanırken, 2 (%8)

hastada normal bulgular mevcuttu. RT sonrası paratiroid USG'si yapılan 80 hastanın 20'sinde(%25) hipoeoik, hipervasküler, bir veya birden çok patolojik paratiroid bezi ile uyumlu solid lezyon saptanırken, 60 (%75) hastada normal bulgular mevcuttu. (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Olguların RT öncesi ve sonrası paratiroid USG bulguları yönünden dağılımı.

Paratiroid USG	RT Öncesi (n=25)	RT Sonrası (n=80)
Normal	2 (%8)	60 (%75)
Patolojik Paratiroid Bezi ile Uyumlu Solid Lezyon Varlığı	23 (%92)	20 (%25)

Çalışmaya alınan 322 hastanın RT öncesi ve RT sonrası laboratuvar değerleri, klinik bulguları nedeniyle HPT şüphesi olan ve paratiroid USG'sinde hipoeoik, hipervasküler, bir veya birden çok patolojik paratiroid bezi ile uyumlu solid lezyon olan hastalar dikkate alınarak MIBI sintigrafisi yapıldı. RT öncesi paratiroid USG' sinde patolojik paratiroid bezi ile uyumlu solid lezyon saptanan 23 hastanın 14' üne (%60,8) ve RT sonrası paratiroid USG' sinde patolojik paratiroid bezi ile uyumlu solid lezyon olan 20 hastanın tamamına MIBI sintigrafisi, yapıldı. RT öncesi 4(%28,6) hastada, RT sonrası 2(%10) hastada normal bulgular saptandı. RT öncesi MIBI sintigrafisinde paratiroid patolojisi ile uyumlu fokal aktivite artışı 10(%71,4) hastada, RT sonrası 18(%90) hastada saptandı. 322 hastanın RT sonrası MIBI sintigrafisinde 18(%5,5) hastada paratiroid patolojisi ile uyumlu fokal aktivite artışı gözlemlendi. 18 hastanın 14'ünde PTH değerleri normalin üzerinde olmasına rağmen laboratuvar değerleri ve klinik olarak HPT bulguları olmadığından bu hastalar takip edildi. Takiplerinde PTH' nin gerilediği görüldü. PTH' sı 300 pg/ml' nin üzerinde olan, laboratuvar değerleri ve klinik olarak HPT ile uyumlu olan 4 hastaya ise tHPT tanısı konuldu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Olguların RT öncesi ve sonrası MIBI sintigrafisi bulguları yönünden dağılımı

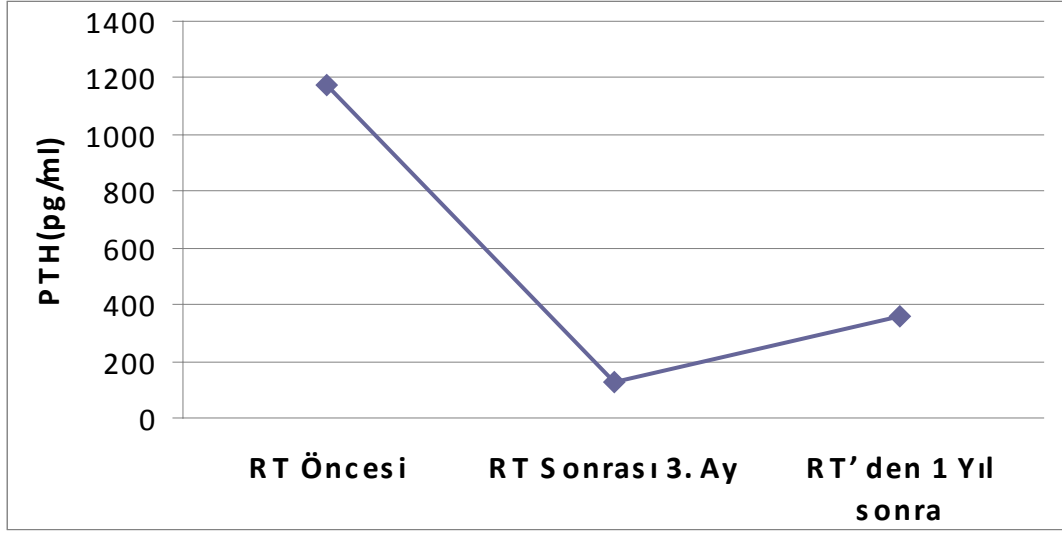
MIBI Sintigrafisi	RT Öncesi (n=14)	RT Sonrası (n=20)
Normal	4 (%28,6)	2 (%10)
Fokal Aktivite Artışı	10 (%71,4)	18 (%90)

Çalışmaya alınan 322 hastadan RT öncesi laboratuvar değerleri ve klinik bulguları sHPT ile uyumlu olan 4 hasta, aktif şikayetleri olması ve RT alıcı adayı olarak kadavra listesinde uzun süredir beklemesinden dolayı paratiroidektomi kararı alındı. Ameliyat öncesi paratiroid USG'si ve MIBI sintigrafisi yapılarak, hastaların ikisine subtotal paratiroidektomi diğer ikisine ise total paratiroidektomi ve ön kola ototransplantasyon tekniği uygulandı. 3 hastanın paratiroidektomi sonrası PTH değerleri normale döndü ve bu hastalar RT öncesi normokalsemikti. Total paratiroidektomi ve ön kola ototransplantasyon uygulanan hastalardan birinin PTH düzeyleri düşük seviyelerde seyretti ve paratiroidektomi sonrası erken dönemde hipokalsemi için medikal tedavi uygulandı. Bu hastanın RT öncesi kalsiyum değeri normal aralıktaydı. Subtotal paratiroidektomi yapılan hastalarda nüks saptanmadı.

RT sonrası laboratuvar değerleri ve klinik bulgularla 4 (%1,2) hastaya tHPT tanısı konuldu. tHPT tanısı, RT'den 1 yıl sonra konuldu. tHPT tanısı konulan, medikal tedaviye dirençli, aktif kemik ve eklem ağrıları olan 1 (%0,3) hastaya ameliyat öncesi paratiroid USG ve MIBI sintigrafisi yapıldı. Paratiroid USG' de tiroid bezi sol lobu inferior komşuluğunda hipoekoik, hipervasküler, bir veya birden çok patolojik paratiroid bezi ile uyumlu solid lezyon görüldü. MIBI sintigrafisinde sol alt paratiroid lojunda fokal aktivite artışı görüldü. Bu sonuçlar göz önüne alınarak hastaya intraoperatif gama prob kullanılarak minimal invaziv paratiroidektomi uygulandı. Ameliyatta patolojik paratiroid bezi, lokalizasyon çalışmalarıyla uyumlu olarak, tiroid bezi sol lobu inferior komşuluğunda bulundu. Paratiroidektomi öncesi, sonrasındaki 1. gün, 3. ay ve 6.ay bakılan PTH değerleri sırasıyla 304, 6, 27 ve 69 pg/ml idi. Paratiroidektomi öncesi, sonrasındaki 1. ay, 3. ay ve 6.ay bakılan serum kalsiyum değerleri sırasıyla 12,1- 9,1- 10- 10,4 idi Patoloji sonucu paratiroid adenomu olarak raporlandı. Diğer 3 hasta medikal tedaviye iyi cevap vermesi ve PTH' nın takiplerinde düşmesi ve aktif şikayetlerinin olmaması nedeniyle takip edilmektedir.

tHPT tanısı alan 4 hastada RT öncesi, RT sonrası 3. ayda ve RT' den 1 yıl sonraki serum PTH düzeyleri değerlendirildiğinde, RT öncesi serum PTH değeri $1173 \pm 721,864$ (520–2205) pg/ml, RT sonrası 3. ayda serum PTH değeri $130 \pm 80,727$ (13–196) pg/ml ve tHPT tanısı konulduğundaki serum PTH değeri $362 \pm 63,707$ (304–452) pg/ml olarak bulundu. RT sonrası 3. aydaki serum PTH değerindeki azalmanın ve tHPT tanısı konulduğundaki serum PTH değerindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. ($p < 0,001$) (Ortalama \pm SD) (Grafik 4.6).

Grafik 4.6. tHPT tanısı alan 4 hastanın RT öncesi ve RT sonrası PTH düzey seyri.



(p<0,001)

tHPT tanısı alan 4 hasta değerlendirildiğinde, RT öncesi KBY süreleri sırasıyla 120, 96, 24 ve 168 ay olarak kaydedildi. 4 hastanın birinin aktif şikayetleri mevcuttu. tHPT tanısı alan 4 hastanın laboratuvar değerleri incelendiğinde; RT öncesi serum PTH düzeyleri sırasıyla, 2205, 520, 998 ve 970 pg/ml iken RT sonrası 3. ayda sırasıyla 196, 13, 162 ve 152 pg/ml olarak kaydedildi. RT öncesi serum kalsiyum düzeyleri sırasıyla, 10,7- 10,1- 10,3- 10,5 mg/dl iken RT sonrası 3. ayda sırasıyla 10,7- 10- 10,1- 9,5 mg/dl olarak kaydedildi. RT öncesi serum fosfor düzeyleri sırasıyla 6,5- 7,1- 6,2- 7,2 mg/dl iken RT sonrası 3. ayda sırasıyla 3,7- 3- 3,6- 4,7mg/dl olarak kaydedildi. 4 hastanın tHPT tanısı RT sonrası sırasıyla 14., 18., 13., 17. aylarda konuldu. tHPT tanısı alan 4 hastanın tHPT tanısı konulduğundaki serum PTH değerleri sırasıyla, 356, 304, 336, 452 pg/ml, kalsiyum değerleri sırasıyla, 11,2- 12,1- 10,8- 11,7 mg/dl, fosfor değerleri sırasıyla 3,7- 4,9- 3,6- 4,7 mg/dl olarak kaydedildi. tHPT tanısı alan 4 hastanın tHPT tanısı konulduğundaki paratiroid USG' sinde hipoekoik, hipervasküler, bir veya birden çok patolojik paratiroid bezi ile uyumlu solid lezyonlar (tiroid bezi komşuluğuna göre) sırasıyla; sağ üst, sol alt, sağ ve sol üst, sağ üstte ve MIBI sintigrafisinde fokal aktivite artışı sırasıyla; sağ ve sol üst, sol alt, sol üst, sağ üst ve altta bulundu (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. tHPT tanısı alan hastaların RT öncesi, RT sonrası 3. ay ve RT' den 1 yıl sonraki parametreleri.

Değişkenler	1. Hasta	2. Hasta	3. Hasta	4. Hasta
KBY Süresi (Ay)	120	96	24	168
Semptom Varlığı	Yok	Var	Yok	Yok
RT öncesi Serum PTH(pg/ml)	2205	520	998	970
RT Öncesi Serum Kalsiyum(mg/dl)	10,7	10,1	10,3	10,5
RT öncesi Serum Fosfor(mg/dl)	6,5	7,1	6,2	7,2
RT Sonrası 3. ay Serum PTH(pg/ml)	196	13	162	152
RT Sonrası 3. ay Serum Kalsiyum(mg/dl)	10,7	10	10,1	9,5
RT Sonrası 3. ay Serum Fosfor(mg/dl)	3,7	3	3,6	4,7
RT Sonrası tHPT Tanısı Aldıkları Ay	14	18	13	17
tHPT Tanısı Konulduğundaki Serum PTH(pg/ml)	356	304	336	452
tHPT Tanısı Konulduğundaki Serum Kalsiyum(mg/dl)	11,2	12,1	10,8	11,7
tHPT Tanısı Konulduğundaki Serum Fosfor(mg/dl)	3,7	4,9	3,6	4,7
Paratiroid USG	Sağ Üst	Sol Alt	Sağ ve Sol Üst	Sağ Üst
MIBI Sintigrafi	Sağ ve Sol Üst	Sol Alt	Sol Üst	Sağ Üst ve Alt

Çalışmaya alınan 322 hastadan, RT öncesi ve RT sonrası, laboratuvar değerleri, klinik bulguları eşliğinde KMD yapıldı. KMD, RT öncesi 52(%16,1) hastaya, RT sonrası ise 226(%70,1) hastaya yapıldı. 322 hastadan RT öncesi ve RT sonrası KMD' si

olan 49 hasta değerlendirildi. 49 hastanın 35'i (%71,4) erkek, 14'ü (%28,6) kadındı. RT öncesi ve RT sonrası KMD'si olan 49 hastanın RT öncesi Z skoru $-1,79 \pm 1,56$ iken RT sonrası $-0,94 \pm 1,72$ ' ye yükseldi ($p < 0,001$). RT öncesi T skoru $-2,18 \pm 1,74$ iken RT sonrası $-1,11 \pm 1,67$ ' ye yükseldi ($p < 0,001$). (Ortalama \pm SD) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. RT öncesi ve RT sonrası KMD'si olan 49 hastanın KMD skorları.

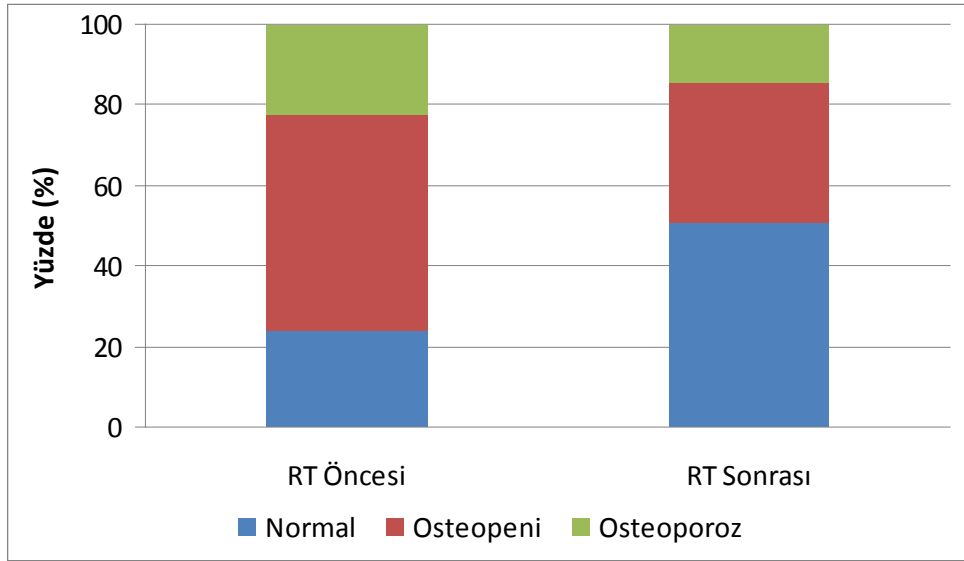
KMD	RT Öncesi (n=49)	RT Sonrası (n=49)	p-değeri
Z Skoru	$-1,79 \pm 1,56$	$-0,94 \pm 1,72$	$< 0,001$
T Skoru	$-2,18 \pm 1,74$	$-1,11 \pm 1,67$	$< 0,001$

RT öncesi ve RT sonrası KMD'si yapılan 49 hastanın , KMD bulguları yönünden dağılımına bakıldığında, RT öncesi 12(%24,5) hastada normal bulgular saptanırken, RT sonrası 25(%51) hastada normal bulgular saptandı. Osteopeni RT öncesi 26(%53,1) hastada, RT sonrası 17(%34,7) hastada gösterildi. Osteoporoz RT öncesi 11(%22,4) hastada, RT sonrası 7(%14,3) hastada görüldü. Osteopeni ve osteoporoz oranlarındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0,001$ - $p < 0,001$) (Tablo 4.8), (Grafik 4.7).

Tablo 4.8. RT öncesi ve RT sonrası KMD'si olan 49 hastanın, KMD bulguları yönünden dağılımı.

KMD Sonucu	RT Öncesi (n=49)	RT Sonrası (n=49)	p-değeri
Normal	12(%24,5)	25(%51)	
Osteopeni	26(%53,1)	17(%34,7)	$< 0,001$
Osteoporoz	11(%22,4)	7(%14,3)	$< 0,001$

Grafik 4.7. Olguların RT öncesi ve sonrası ortalama osteoporoz ve osteopeni bulguları.



RT yapılan hastaların hepsi üçlü immümsüpresif ilaç protokolü ile tedavi edildi. Bu ilaçlar prednizolon, siklosporin A veya takrolimus, azatiyopirin veya mikofenolat mofetil (MMF) idi. Siklosporin A, 8-10 mg/kg/gün p.o. ikiye bölünmüş dozla başlandı ve kan seviyesi 100-200 ng/mL olacak şekilde idame dozu ayarlandı. Takrolimus 0,10-0,15 mg/kg/gün p.o. ikiye bölünmüş dozla başlandı ve kan seviyesi ilk altı ayda 7-12 ng/mL, 6 aydan sonra 5-7 ng/mL olacak şekilde doz ayarlaması yapıldı. Azatiyopirin 2-3mg/kg/gün p.o dozunda başlandı ve lökosit sayısına göre dozu ayarlandı. MMF 1 gr/gün p.o ikiye bölünmüş doz şeklinde verildi. Prednizolon, 1-2 mg/kg/gün p.o. dozu ile başlandı, altı ay sonunda idame dozu 10mg/gün olarak düzenlendi. RT öncesi ve RT sonrası KMD'si yapılan 49 hastanın 43'ü siklosporin A, 6' sı ise takrolimus kullanmaktaydı.

5. TARTIŞMA

Aşırı PTH 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 (83). 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 D vitamini eksikliğine yol açan herhangi bir bozukluk, PTH düzeylerini yükseltecek ve sHPT'ye neden olacaktır. KBY'ye bağlı sHPT'de, böbrek fonksiyonunun azalmasıyla, 25-hidroksivitamin D'nin hidroksilasyonu azalır, aktif D vitamini seviyeleri düşer. Glomerüler filtrasyon oranı 20 mL/dakika'nın altına düştüğünde ciddi hiperfosfatemi gelişir. Hiperfosfatemi ve aktif D vitamini 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 (84).

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. Hiperparatiroidiye bağlı fosfor retansiyonu ve düşük aktif D vitamini düzeyleri, hemodiyaliz hastalarının osteoporoz patogenezinde rol oynamaktadır (22)

tHPT nadir görülen, uzamış sHPT sonrası otonom hiperplazik paratiroid bezlerinin ortaya çıkması sonucu veya sıklıkla uzun süreli böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda, başarılı RT sonrasında paratiroid bezlerinin otonomi kazanması sonucu HPT'nin devam etmesidir. Paratiroid dokusu üzerinde bulunan kalsiyumu tanıyan reseptörlerin kaybının meydana getirdiği uzamış sHPT, zaman zaman nispeten otonom hiperplazik paratiroid bezlerinin ortaya çıkmasına neden olur. Sonuçta, yükselmiş kalsiyum düzeyleriyle birlikte otonom olarak yükselmiş PTH konsantrasyonları görülür.

sHPT, KBY'nin 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 (52,85). Uchida ve arkadaşlarının sHPT ve RT ile ilgili çalışmasında transplant böbreği hiperkalsemi ve hiperfosfateminin etkilerinden korumak için RT öncesi paratiroid cerrahisi uygulanması önerilmektedir (86). Yapılan diğer çalışmalarda RT planlanan alıcı adaylarındaki sHPT'nin RT sonrasında gecikmiş greft fonksiyonu için risk faktörü olduğu belirtilmiş (87,88). Bunun için RT öncesi sHPT için tedavi planı yapılması önerilmiş, bu amaçla kalsimimetik ajanların artan bir şekilde kullanıldığı kaydedilmiş (89). Evenepoel ve arkadaşları ise RT'nin sHPT için ideal tedavi olduğu görüşüne katılmamışlar, mümkünse RT'den sonra paratiroid cerrahisi yapılmasını önermişler (90). Bizim çalışmamızda canlıdan RT şansı olan hastaların öncelikle ve mutlaka RT'si gerçekleştirildi. Bu hastaların RT'den sonra hem klinik hem de laboratuvar bulgularında düzelme gözlemlendi. Kliniğimizde RT planlanan hastalarda RT öncesi bozulmuş kalsiyum-fosfor dengesini düzeltmek ve kemik yıkımını önlemek için medikal tedavi planı uygulanmaktadır. Kadavra listesinde uzun süredir bekleyen sHPT'li hastalar için, laboratuvar ve klinik endikasyonlar var ise paratiroidektomi planlanmaktadır. Çalışmamızda RT öncesi sHPT tanısı ile takipli sadece 4 hastaya, klinik, laboratuvar değerleri ve KMD sonuçlarıyla birlikte değerlendirilerek paratiroidektomi yapıldı. Hastaların ikisine subtotal paratiroidektomi diğer ikisine ise total paratiroidektomi ve ön kola ototransplantasyon tekniği uygulandı Paratiroidektomi sonrası PTH takipleri normal aralıkta seyretti.

Literatürde KBY etyolojilerine bakıldığında, Türk Nefroloji Derneği 2000 yılı içinde KBY saptanan 7643 olgunun etyolojik dağılımını değerlendirdiği çalışmada glomerülonefrit oranı %22,8, DM %15,8, hipertansiyon %15,2, ürolojik nedenler %9,6, kronik interstisyel nefrit %4,8, polikistik böbrek hastalığı %4,4, diğerleri nedenler %9,5, nedeni belli olmayanlar %17,8 olarak bulunmuş. Yapılan diğer çalışmalarda 7000 pediatrik olguda veri tabanı sonuçları; konjenital anomaliler %57, bunlardan %21'i obstruktif üropati, %18'i renal aplazi-hipoplazi, %8'i VUR, %4'ü polikistik böbrek hastalığı olarak bulunmuş. FSGS oranı %9, diğer nedenler %16 ve etyolojisi bilinmeyen %18 olarak bulunmuş (91,92,). Bizim çalışmamızdaki oranlar, yetişkin ve pediatrik

hastalar birlikte değerlendirilerek verildi. Pediatrik vakalardaki, konjenital anomaliler literatürdeki kadar yüksek oranda saptanmadı. Buna karşın çalışmamızda VUR oranları(%12) literatüre göre yüksek bulundu. Dikkat çeken diğer bir durum, glomerulonefrit oranının bizim çalışmamızda(%10,2) ve Türk Nefroloji Derneği çalışmasında(%22,8) yüksek olmasıdır. KBY sürecinde, önlenbilir hastalıklara yönelik tedavinin planlanması, KBY oranlarında düşme sağlayarak ve KBY'ye bağlı mortalite ve morbidite oranlarını azaltarak fayda sağlamaktadır.

Bryan ve arkadaşlarının hiperparatiroidizm nedeniyle cerrahi uygulanan 226 olguluk çalışmasında ameliyat öncesi paratiroid USG ve MIBI sintigrafisi bulguları değerlendirilmiş. USG'nin duyarlılığı %67, özgüllüğü %33, MIBI sintigrafisinin duyarlılığı %67, özgüllüğü %55 olarak bulunmuş (93). Anari ve arkadaşlarının sHPT tanılı 91 hastada USG bulguları ile PTH düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmış. USG'nin duyarlılığı %62,5, özgüllüğü %85,7 olarak bulunmuş (94). Saengsuda ve arkadaşlarının 18 pHPT' li ve 53 sHPT'li hastada ameliyat öncesi MIBI sintigrafisi değerlendirilmiş. pHPT'li hastalarda sintigrafinin duyarlılığı % 90, özgüllüğü % 100 olarak bulunmuş. sHPT'li hastalarda sintigrafinin duyarlılığı %67, özgüllüğü %92,3 olarak bulunmuş (95). Gotthardt ve arkadaşlarının, sHPT'de hiperplazik paratiroid bezlerinin lokalizasyonuna yönelik yaptığı çalışmasında, MIBI sintigrafisinin sensitivitesini %39, spesifitesini ise %40 olarak bildirmişlerdir (96). sHPT' de paratiroid USG ve MIBI sintigrafisinin tanı aşamasında veya ameliyat öncesi lokalizasyonu belirlemede yeri yoktur. Ancak literatürde ektopik yerleşimli paratiroid bezi veya süpernumara bez için lokalizasyon çalışmaları yapılabileceği belirtilmiş (41). Bizim çalışmamızda tHPT nedeniyle 1 hastaya ameliyat öncesi paratiroid USG ve MIBI sintigrafisi yapılarak minimal invaziv paratiroidektomi yapıldı. Ameliyatta eksize edilen patolojik paratiroid bezinin yeri, lokalizasyon çalışmaları ile uyumluydu. Çalışmamızdaki paratiroidektomi sayısı, lokalizasyon çalışmalarının gerekliliği hakkında yorum yapabilmek için yeterli olmadığından, bu konuda daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

RT sonrası tHPT gelişme riskinin, RT öncesi KBY süresi ile orantılı olarak arttığı görülmüş (97). Çalışmamızdaki tHPT tanısı alan 4 hastanın RT öncesi KBY sürelerinin ortalaması $102 \pm 60,000$ (24–168) ay olarak kaydedildi. Çalışmamızdaki 322 hastanın RT öncesi KBY sürelerinin ortalaması $24 \pm 41,703$ (3-300) ay olduğu dikkate alınır, tHPT tanısı alan hastaların RT öncesi KBY ortalama sürelerinin belirgin olarak yüksek olduğu görülmektedir.

Park ve arkadaşlarının 2981 RT yapılan hastada, RT sonrası tHPT'ye cerrahi yaklaşım ile ilgili yaptığı çalışmada, RT sonrası bir yılı geçkin persistan hiperkalsemi varlığında ve hiperkalsemiye bağlı morbiditeleri önlemede medikal tedavinin başarısız olduğu olgularda paratiroidektomi önerilmiş (81). Evenepoel ve arkadaşları, 1743 RT'li hastadan, RT'den ortalama 11 ay sonra tHPT gelişen 90 (%5,1) hastaya paratiroidektomi uygulamış (90). Literatürde 11 ile 36 ay arasında değişmekte olan süre bizim çalışmamızda ortalama $15,5 \pm 2,380$ (13-18) ay olarak kaydedildi. Çalışmaya alınan 322 hastadan RT sonrası 4 (%1,2) hastaya tHPT tanısı konuldu. tHPT tanısı konulan, kemik ve eklem ağrıları olan 1 (%0,3) hastaya ameliyat öncesi paratiroid USG ve MIBI sintigrafisi yapılarak minimal invaziv paratiroidektomi uygulandı. Diğer 3 hasta medikal tedaviye iyi cevap vermesi ve PTH' nin takiplerinde düşmesi ve aktif şikayetlerinin olmaması nedeniyle takip edilmektedir.

Park ve arkadaşlarının çalışmasında RT sonrası tHPT tanısı alıp paratiroid cerrahisi uygulanan hasta oranını %0,5 olarak belirtilmiş (81). Yapılan çeşitli çalışmalarda RT sonrası tHPT nedeniyle paratiroid cerrahisi uygulanan hasta oranı %0,6 ile %5,6 arasında değişmektedir(90,98,99). Bizim çalışmamızda tHPT oranı %1,2, tHPT nedeniyle yapılan paratiroidektomi oranı ise %0,3 olarak bulundu. Çalışmamızdaki tHPT nedeniyle yapılan paratiroidektomi oranı literatürün aksine düşük bulunmuştur.

RT sonrası paratiroidektominin uzun dönemde transplant böbreğin sağkalımını olumsuz yönde etkilediğini savunan çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda PTH' nin böbrek perfüzyonunu arttırdığı, paratiroidektomi sonrası düşen PTH nedeniyle böbrek fonksiyonunun gerilediği belirtilmektedir (100,101). Yapılan diğer çalışmalarda RT sonrası tHPT nedeniyle paratiroid cerrahisi geçiren hastaların %50–60' ında böbrek fonksiyonlarında bozukluk saptanmış fakat bu durum uzun dönemde sağkalımı etkilemediği görülmüş (90,100). Park ve arkadaşları ise 15 olguluk çalışmasında RT sonrası tHPT nedeniyle paratiroid cerrahisi uygulanan hastalarda transplant böbrek fonksiyonlarında cerrahiye sekonder bozulma saptamamışlar ve tHPT için önerdikleri yaklaşım ise subtotal paratiroidektomi ve seçilmiş hasta grubunda paratiroid adenom eksizyonu olarak belirtmişler. Aynı çalışmada RT sonrası paratiroidektomi uygulanan 15 hasta için greft sağkalımı ortalama 54 ay (23–142) olarak bulunmuş ve RT sonrası yapılan paratiroidektominin greft sağkalımını etkilemediği vurgulanmış (81). Bizim çalışmamızda RT sonrası paratiroidektomi yapılan bir hastanın greft sağkalımı 78 ay olarak bulundu. Çalışmamızdaki 322 hastanın greft sağkalımı ortalama $60 \pm 39,783$ (12-

168) ay olduğunu göz önüne alırsak, bu 1 hasta için RT sonrası paratiroidektominin greft sağkalımını etkilemediğini söyleyebiliriz. Fakat bu konuda anlamlı yorum yapabilmek için daha geniş serilerle yapılmış çalışmalara ihtiyaç vardır.

Lorenz ve Ockert'in çalışmalarında ise tHPT'de cerrahi yöntem olarak, ototransplantasyon yapılmaksızın total paratiroidektomi önerilmiş (102,103). Hazim ve arkadaşlarının RT sonrası tHPT nedeniyle ototransplantasyon yapılmaksızın total paratiroidektomi yaptığı çalışmanın uzun dönem sonuçlarına bakıldığında, total paratiroidektomi, persistan ve rekürren HPT'yi önlediği için uygun yöntem olarak belirtilmiştir. RT sonrası tHPT nedeniyle ototransplantasyon yapılmaksızın total paratiroidektomi yapılan hastaların %30 'unda kalıcı hipoparatiroidizm saptanmış fakat medikal tedavi ile normokalsemik hale getirilip takip edilmiş (104). Evenepoel ve arkadaşlarının 90 olguluk çalışmasında RT sonrası tHPT için subtotal paratiroidektomi önerilmiş (105). Triponez ve arkadaşlarının RT sonrası tHPT nedeniyle subtotal paratiroidektomi ve timektomi yapılan 70 hastalık çalışmasında, RT sonrası tHPT gelişen hastalarda subtotal paratiroidektomi ve timektominin etkili bir tedavi seçeneği olduğunu belirtilmiş ve renal fonksiyonları bozulan hastalarda rekürren HPT oranının azaldığı gösterilmiş. Bu çalışmayı takiben 1 yıl sonra Triponez ve arkadaşları RT sonrası tHPT nedeniyle subtotal paratiroidektomi ve paratiroid adenom ekizyonu yapılan 74 hastalık çalışmasında, RT sonrası subtotal paratiroidektominin uygun cerrahi yaklaşım olduğunu belirtmişler (106,107). Cerrahi seçenek olarak ototransplantasyon yapılmaksızın total paratiroidektomiye tercih eden cerrahların beklentisi; rekürren ya da nüks HPT ile karşılaşmamaktır. Total paratiroidektomi sonrası gelişebilecek hipoparatiroidinin tedavisinde ise medikal tedavinin yeterli olduğu belirtilmiş. Cerrahi seçenek olarak subtotal paratiroidektomiye tercih edenlerin beklentisi; ameliyat sonrası gelişen hipoparatiroidiyi önlemektir, yöntemin dezavantajı ise nüks HPT riskidir (%5-20). Yöntem olarak total paratiroidektomi ve ön kola ototransplantasyon tekniğini seçenlerin amacı; hem HPT' yi tedavi etmek, hem de nüks HPT için kolay cerrahi yaklaşım olanağı sağlamaktır. Yöntemin dezavantajı ise erken dönemde implante edilen paratiroid dokusunun fonksiyon görmemesine bağlı hipoparatiroidi riskidir. Diğer bir seçenek ise bizim çalışmamızda da kullandığımız minimal invaziv paratiroidektomidir. Bizim çalışmamızda ameliyat öncesi hem USG hem de MIBI sintigrafisinde patolojik paratiroid bezinin aynı lokalizasyonda olması ve ameliyatta kullanılan gama prob ile belirtilen lokalizasyon dışında fokal aktivite artışı saptanmaması nedeniyle minimal

invaziv paratiroidektomi yapıldı. tHPT' de minimal invaziv paratiroidektomi tercih edilmemekle beraber seçilmiş hasta grubunda uygulanabilir.

Drakopoulos ve arkadaşlarının 12 RT alıcı adayında total paratiroidektomi sonrası kalsiyum homeostazisinin normal olduğu gözlenmiş (99). Benzer şekilde Rayes ve arkadaşlarının 17 RT alıcı adayında yaptıkları çalışmada, total paratiroidektomiden sonra kalsiyum ve fosfor seviyelerinin dengede kaldığı belirtilmiştir (108). Literatürde RT sonrası hiperkalsemi insidansı %20 ile %50 arasında değişmektedir (105). RT sonrası hiperkalseminin ana nedeni sHPT'den persistan HPT'ye dönüşümdür. Diğer nedenler ise yumuşak doku kalsifikasyonlarının rezolüsyonu, immobilizasyon, yüksek doz steroid tedavisi ve hipofosfatemidir (109). Yapılan diğer çalışmalarda RT sonrası bir çok hastada medikal tedavi verilmeksizin hiperkalseminin gerilediği görülmüş. RT sonrası hiperkalsemi saptanan birçok hastada ise PTH yüksekliği görülmemiş (86). RT sonrası protokol biyopsisi yapılan HPT'li hastalarda nefrokalsinozise sık rastlanmıştır. Nefrokalsinozisin ise kronik allograft nefropatisi için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (110,111). İnatçı hafif hiperkalsemi için paratiroidektomiden önce, RT sonrası en az 6 ay beklenmelidir (57). tHPT; patolojik kırıklar, kemik ağrısı, böbrek taşları, peptik ülser hastalığı, pankreatit ve mental durum değişikliği gibi problemlere neden olabilir. Semptomatik hastalık için veya başarılı bir RT'den sonra 1 yıldan fazla otonom PTH sekresyonu devam ederse operatif girişim endikedir (59). Yapılan diğer çalışmalarda, RT sonrası gelişen tHPT nedeniyle paratiroid cerrahisi uygulanan hastaların %94'ünde serum kalsiyum düzeylerinin normal aralıkta seyrettiği görülmüş (112,113,114). Cerrahiye engel teşkil edecek komorbiditesi olan tHPT' li hastalarda ise sinakalset ve beraberinde kalsimimetiklerin kullanımının paratiroidektomiye alternatif bir tedavi şekli olduğu belirtilmiştir (115). Bizim çalışmamızda RT öncesi sHPT nedeniyle paratiroidektomi yapılan 4 hastanın paratiroidektomi sonrası PTH takipleri normal aralıkta seyretti. RT sonrası tHPT tanısı alan 4 hastanın 3'ü medikal tedaviye iyi cevap vermesi, PTH' nin gerilemesi, serum kalsiyum değerlerinin normale dönmesi ve aktif şikayetlerinin olmaması nedeniyle takip edilmektedir. RT sonrası tHPT nedeniyle minimal invaziv paratiroidektomi yapılan 1 hastanın takiplerinde PTH' nin gerilediği ve serum kalsiyum değerlerinin normale döndüğü görüldü. Paratiroidektomi öncesi lokalizasyon çalışmalarının yapılması paratiroidektominin minimal invaziv olarak tamamlanmasındaki etkisi büyüktür. Ancak hiperparatiroidizmin tedavisinde deneyimli bir cerrahın rolü tartışılmazdır.

Bayat ve arkadaşlarının RT'den 11 ay sonra KMD değişikliklerini değerlendirdiği çalışmada KMD skorlarındaki düşme ile glukokortikoid dozu arasında güçlü bir ilişki olduğu belirtilmiş (116). Literatürdeki diğer çalışmalarda da KMD skorlarının RT sonrası gerilediği gösterilmiş (117,118). Julian ve arkadaşları ise RT sonrası PTH düzeyleri ile KMD skorları arasında anlamlı korelasyon saptamamışlar (119). Siklosporin kullanan RT hastalarında ise KMD skorlarının arttığı görülmüş. İn vitro çalışmalarda da siklosporinin kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiği gösterilmiş (120,121). Bizim çalışmamızda, KMD skorlarının RT sonrası anlamlı seviyede düzeldiği görüldü. Siklosporinin kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiği dikkate alındığında çalışmamızdaki KMD skorlarındaki artışın bir diğer sebebi de KMD yapılan 49 hastadan 43' ünün siklosporin, 6' sının takrolimus kullanması olabilir. Çalışmalar arasındaki KMD bulgularının farklı olmasının sebebi; KMD'nin zamanı, çalışmalar arasındaki yaş ve cinsiyet dağılımının farklı olması olabilir.

Sonuç olarak, KBY' li hastalarda hayati risk oluşturan üremiden korunmak için günümüzde uygulanan BYKT' leri hemodiyaliz, periton diyalizi veya RT'dir. Yeterli diyaliz alan hastalarda bile ilerleyici kardiovasküler hastalık, periferik ve otonom nöropati, kemik hastalığı, seksüel işlev bozukluğu yaygındır. Diyaliz tiplerinin de kendine özgü komplikasyonları mevcuttur. RT, böbrek yetmezliğine ve diyalize bağlı komplikasyonları önler.

sHPT' ye bağlı spontan fraktürler, kalsifikasyon, koroner arter kalsifikasyonu, psikonörolojik bozukluklar gibi ciddi komplikasyonlar dikkate alındığında bu hastalara gecikmeden medikal tedavi planı yapıp RT' ye kadar geçen sürede hastayı sHPT' nin komplikasyonlarından korumak gerekir. sHPT' de paratiroidektomi ancak canlı böbrek vericisi olmayan ve uzun süre kadavra istesinde bekleyen, bu sürede medikal tedaviye rağmen aktif şikayetleri olan hastalarda gündeme gelebilir. RT, hastayı sHPT için yapılacak paratiroidektominin risk ve komplikasyonlarından da korur.

RT aynı zamanda bozulmuş olan kalsiyum-fosfor metabolizmasını da düzenleyerek; PTH' da anlamlı düşme, kemik rezorpsiyonunu önleme ve KMD skorlarında artış sağlamaktadır.

RT' nin, hasta yararı ve maliyet göz önüne alındığında KBY ve sHPT için en etkili tedavi seçeneği olduğu söylenebilir.

RT sonrası gelişen tHPT nedeniyle yapılan paratiroidektomi oranı literatürün aksine düşük bulunmuştur.

RT sonrası gelişen tHPT' nin tedavisinde, medikal tedavi hastaların bir kısmında iyileşme sağlarken, medikal tedaviye dirençli hastalarda paratiroidektomi gerekmektedir. tHPT için genel kabul gören yaklaşım bilateral boyun eksplorasyonunu içeren ameliyatlara olsa da seçilmiş ve lokalizasyon çalışmaları yapılmış hastalarda minimal invaziv paratiroidektomi başarıyla uygulanabilir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1) sHPT' ye bağlı spontan fraktürler, kalsifilaksis, koroner arter kalsifikasyonu, psikonörolojik bozukluklar gibi ciddi komplikasyonlar dikkate alındığında bu hastalara gecikmeden medikal tedavi planı yapıp RT' ye kadar geçen sürede hastayı sHPT' nin komplikasyonlarından korumak gerekir.

2) sHPT' de paratiroidektomi ancak canlı böbrek vericisi olmayan ve uzun süre kadavra istesinde bekleyen, bu sürede medikal tedaviye rağmen aktif şikayetleri olan hastalarda gündeme gelebilir.

3) RT, hastayı sHPT için yapılacak paratiroidektominin risk ve komplikasyonlarından korur.

4) RT bozulmuş olan kalsiyum-fosfor metabolizmasını da düzenleyerek; PTH' da anlamlı düşme, kemik rezorpsiyonunu önleme ve KMD skorlarında artış sağlamaktadır.

5) RT' nin, hasta yararı ve maliyet göz önüne alındığında KBY ve sHPT için en etkili tedavi seçeneği olduğu söylenebilir.

6) RT sonrası gelişen tHPT nedeniyle yapılan paratiroidektomi oranı literatürün aksine düşük bulunmuştur.

7) RT sonrası gelişen tHPT' nin tedavisinde, medikal tedavi hastaların bir kısmında iyileşme sağlarken, medikal tedaviye dirençli hastalarda paratiroidektomi gerekmektedir. tHPT için genel kabul gören yaklaşım bilateral boyun eksplorasyonunu içeren ameliyatlara olsa da seçilmiş ve lokalizasyon çalışmaları yapılmış hastalarda minimal invaziv paratiroidektomi başarıyla uygulanabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Lameire N, Eknoyan G, Barsoum R, Eckardt KU, Levin A, Levin N, Locatelli F, MacLeod A, Vanholder R, Walker R, Wang H. A new initiative in nephrology: 'Kidney disease: improving global outcomes'. *Contrib Nephrol* 149:90-9, 2005.
2. Serdengeçti K, et al. Transplantation and Nephrology Registry Report of Turkey, 2008. National Hemodialysis 2009.
3. Culeton BF, Larson MG, Wilson PW, Evans JC, Parfrey PS, Levy D. Cardiovascular disease and mortality in a community based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 56:2214-9, 1999.
4. Barry JM, Murray JE. The first human renal transplants. *J Urol* 176:888-890, 2006.
5. Haberal M. Dünden bugüne organ transplantasyonu. *Aktüel Dergisi* 1:1-15, 1996.
6. Meral M, Güngör Ö, Çelik A, et al. Hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek nakil hastalarının ölüm nedenleri, hastanede yatış süreleri ve hasta sağkalımı bakımından karşılaştırılması. 7. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi 2005.
7. Lysaght M.J. Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. *J Am Soc Nephrol* 1:37-40, 2002.
8. Gaston R.S, Current and evolving immunosuppressive regimens in kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 47:3-21, 2006.
9. Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 9:1–155, 2009.
10. Modarai B, Sawyer A, Ellis H. The glands of Owen. *J R Soc Med* 97:494-495, 2004.
11. Medvei VCA. History of endocrinology. Hingham, MA: MTP Press, 1982.
12. 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.
13. Eknoyan G. A History of the parathyroid glands. *Am J Kidney Dis* 26:801-807, 1995.
14. Hanson AM. An elementary chemical study of the parathyroid gland in cattle. *Mil Surgeon* 52:280-284, 1923.
15. 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.
16. Streeten EA, Levine MA. Hyperparathyroidism and hypoparathyroidism. *Conn's Current Terapy Saunders Company* p:627, 2000.
17. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 95:14, 1984.
18. Henry JF. Surgical anotomy and embryology of the tyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. *Textbook of Endocrine Surgery*. 1st ed. W.B Saunders Company, Philadelphia, p:8-21, 1997.
19. Fewins J, Simpson CB, Miller FR. Complications of thyroid and parathyroid surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 36:189, 2003.
20. Rosai J. Parathyroid Glands. *Rosai and Ackerman's Surgical Patology*. Ninth Edition. Mosby Company. China. p.595-608, 2004.
21. 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.
22. 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.
 23. Canalis E, McCarthy TL, Centrella M. Growth factors and cytokines in bone cell metabolism. *Annu Rev Med* 104:439-446, 1991.
 24. 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.
 25. 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.
 26. Melton LJ. The epidemiology of primary hyperparathyroidism in North America. *J Bone Miner Res* 17:12-17, 2002.
 27. Salti GI, Fedorak I, Yashiro T, et al. Continuing evolution in the operative management of primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 127:831-836, 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. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. Heath H. Familial benign hypocalciuric syndromes. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, eds. *Principles of Bone Biology*. SanDiego: Academic Press, 1996.
 33. Ahmad R, Hammond JM. Primary, secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Clin North Am* 37:701-713, 2004.
 34. 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.
 35. Marcus R. The role of estrogens and related compounds in the management of primary hyperparathyroidism: *J Bone Miner Res* 17:146-149, 2002.
 36. 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.
 37. Heath DA, Heath EM. Conservative management of primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 6:5117-5120, 1991.
 38. Sancho JJ, Sitges-Serra A. Metabolic complications of secondary hyperparathyroidism. In: Clark OH, Duh QY, Kebebew E (Ed). *Textbook of Endocrine Surgery*. Elsevier Inc. Philadelphia, p.502-509, 2005.

39. Albright F. A page out of the history of hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 8:637–657, 1948.
40. Hori M, Shimizu Y, Fukumoto S. Minireview: fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and bone metabolism. *Endocrinology* 152:4–10, 2011.
41. Pitt SC, Sippel RS, Chen H. Secondary and tertiary hyperparathyroidism. State of the art surgical management. *Surg Clin N Am* 89:1227-1239, 2009.
42. Summers GW. Surgical management of parathyroid disorders. In cumming CW. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 3rd ed. 2519-2532, 1998.
43. Reichel H. Current treatment options in secondary renal hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 21:23-28, 2006.
44. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 113:1–130, 2009.
45. 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.
46. 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.
47. Block GA, Martin KJ, de Francisco ALM, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 350:1516-1525, 2004.
48. Moe S, Chertow G, Coburn J, et al. Achieving NKFk/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 67:760-771, 2005.
49. Fassbinder W, Brunner FP, Brynger H et al. Combined report on regular dialysis, transplantation in Europe, XX, 1989. *Nephrol Dial Transplant* 6 Suppl 1:5-35, 1991.
50. Ritz E. The clinical management of hyperphosphatemia. *J Nephrol* 18:221–228, 2005.
51. Madorin C, Owen RP, Fraser WD et al. The surgical management of renal hyperparathyroidism. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 269:1565-1576, 2012.
52. Tominaga Y. Management of renal hyperparathyroidism. *Biomed and Pharmacoter* 54:25-31, 2000.
53. Andia JBC, Druke TB, Cunningham J, et al. Clinical algorithms on renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 5:2-57, 2000.
54. Guideline Working Group, Japanese Society for dialysis therapy clinical practice guideline for management of secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients. *Ther Apher Dial* 12:514-525, 2008.
55. Coates T, Kirkland G, Dymock R, et al. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriopathy. *Am J Kidney Dis* 32:384-391, 1998.
56. Giroto J, Harmon J, Ratner L, et al. Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 130:645-650, 2001.
57. Clark OH: *Thyroid & Parathyroid*. In: Doherty GM (13th edition) *Current Diagnosis & Treatment Surgery*. Mc Graw Hill, Lange, New York, USA. p. 276, 2010.
58. Moore FD, Gawande A: *Second and Tertiary Hyperparathyroidism*. In: Fischer JE. *Mastery of Surgery*, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, USA. Fifth Edition:437-444, 2007.

59. Lal G, Clark OH: Thyroid, Parathyroid, and Adrenal. In: Brunicaardi FC Schwartz's Principles of Surgery, Mc Graw Hill, Medical, New York, USA. Ninth Edition:1388, 2010.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Irvin GL, Dembrow VD, Prudhomme DL. Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction. *Am J Surg* 162:299-302, 1991.
67. Irvin GL, Prudhomme DL, Deriso GT et al. A new approach to parathyroidectomy. *Ann Surg* 219:574-579, 1994.
68. 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.
69. 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.
70. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 235:665-670, 2002.
71. 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.
72. 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.
73. Bruining HA, Birkenhager Jc, Ong GL, Lamberts SW. Causes of failure in operation for hyperparathyroidism. *Surgery* 101:562-565, 1987.
74. Carter WB, Uy K, Ward MD, Hoying JB. Parathyroid induced angiogenesis is VEGF dependent. *Surgery* 128:458-464, 2000.
75. 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.
76. 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.

77. Pitt SC, Panneerselvan R, Chen H et al. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: the utility of ioPTH monitoring. *World J Surg* 34:1343-1349, 2010.
78. Kaczirek K, Riss P, Wunderer G et al. Quick PTH assay cannot predict incomplete parathyroidectomy in patients with renal hyperparathyroidism. *Surgery* 137:431-435, 2005.
79. Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T et al. Effect of parathyroidectomy on bone mineral density in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: possible usefulness of preoperative determination of parathyroid hormone level for prediction of bone regain. *Horm Metab Res* 35:259-264, 2003.
80. Schlosser K, Rothmund M, Maschuw K, Barth PJ, Vahl TP, Suchan KL, Fernández ED. Graft-dependent Renal Hyperparathyroidism Despite Successful Kidney Transplantation. *World J Surg* 32:557-565, 2008.
81. Jae Hyun Park, Sang-Wook Kang, Jong Ju Jeong, Kee-Hyun Nam, Hang Seok Chang, Woong Youn Chung and Cheong Soo Park. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: A 31-year experience in a single institution. *Endocrine Journal* 58:827-833, 2011.
82. Hsieh TM, Sun CK, Chen YT, Chou FF. Total parathyroidectomy versus subtotal parathyroidectomy in the treatment of tertiary hyperparathyroidism. *Am Surg* 78:600-6, 2012.
83. 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.
84. Liach F, Velasquez Forero F. Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: pathogenic and clinical aspects. *Am J Kidney Dis* 38:20-33, 2001.
85. 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.
86. Kazuharu Uchida, Yoshihiro Tomimaga, Yuji Tanaka, And Hiroshi Takagi, Renal Transplantation And Secondaryhyperparathyroidism. *Seminars In Surgical Oncology* 13:97-103, 1997.
87. Boom H, Mallat MJ, de Fijter JW, Paul LC, Bruijn JA, van Es LA. Calcium levels as a risk factor for delayed graft function. *Transplantation* 77: 868-873, 2004.
88. Traindl O, Langle F, Reading S et al. Secondary hyperparathyroidism and acute tubular necrosis following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 8:173-176, 1993.
89. Elder GJ. Parathyroidectomy in the calcimimetic era. *Nephrology* 10:511-515, 2005.
90. Evenepoel P, Claes K, Kuypers DR, Debruyne F, Vanrenterghem Y. Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant* 22:1730-1737, 2007.
91. Ardissino G, Daccò V, Testa S, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics* 111:382-387, 2003.
92. Mong Hiep TT, Ismaili K, Collart F, et al. Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3-5 chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 25:935-940, 2010.
93. Whitson BA, Broadie TA. Preoperative Ultrasound and Nuclear Medicine Studies Improve the Accuracy in Localization of Adenoma in Hyperparathyroidism. *Surg Today* 38:222-226, 2008.

94. Anari H, Bashardoust B, Pourissa M, Refahi S. The diagnostic accuracy of high resolution ultrasound imaging for detection of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic renal failure. *Acta Med Iran* 49:527-530, 2011.
95. Saengsuda. The accuracy of 99m Tc-MIBI scintigraphy for preoperative parathyroid localization in primary and secondary-tertiary hyperparathyroidism. *J Med Assoc Thai* 95:81-91, 2012.
96. 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.
97. Koch Nogueira PC, David L, Cochat P. Evolution of secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 14:342–346, 2000.
98. Kerby JD, Rue LW, Blair H, Hudson S, Sellers MT, Diethelm AG. Operative treatment of tertiary hyperparathyroidism: a single-center experience. *Ann.Surg* 227:878-886, 1998.
99. Drakopoulos S, Koukoulaki M, Apostolou T, Pistolas D, Balaska K, Gavriil S, Hadjiconstantinou V. Total parathyroidectomy without autotransplantation in dialysis patients and renal transplant recipients, longterm follow-up evaluation. *Am J Surg* 198:178-183, 2009.
100. Schwarz A, Rustien G, Merkel S, Radermacher J, Haller H. Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 22:584–591, 2007.
101. Lee PP, Schiffmann L, Offermann G, Beige J. Effects of parathyroidectomy on renal allograft survival. *Kidney Blood Press Res* 27:191-196, 2004.
102. Lorenz K, Ukkat J, Sekulla C et al. Total parathyroidectomy without autotransplantation for renal hyperparathyroidism: experience with a qPTH-controlled protocol. *World J Surg* 30:743–751, 2006.
103. Ockert S, Willeke F, Richter A et al. Total parathyroidectomy without autotransplantation as a standard procedure in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 387:204–209, 2002.
104. Sadideen HM, Taylor JD, Goldsmith DJ. Total parathyroidectomy without autotransplantation after renal transplantation for tertiary hyperparathyroidism: long-term follow-up *Int Urol Nephrol* 44:275-281, 2012.
105. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a singlecentre study. *Nephrol Dial Transplant* 19:1281–1287, 2004.
106. Triponez F, Dosseh D, Hazzan Noel C, Vanhille P, Proye CA. Subtotal parathyroidectomy with thymectomy for autonomous hyperparathyroidism after renal transplantation. *Br J Surg* 92:1282–1287, 2005.
107. Triponez F, Kebebew E, Dosseh D, Duh QY, Hazzan M, Noel C et al. Less-than-subtotal parathyroidectomy increases the risk of persistent/recurrent hyperparathyroidism after parathyroidectomy in tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Surgery* 140:990–997, 2006.
108. Rayes N, Seehofer D, Schindler R, Reinke P, Kahl A, Ulrich F et al. Long-term results of subtotal vs. total parathyroidectomy without autotransplantation in kidney transplant recipients. *Arch Surg* 143:756–761, 2008.
109. Lewin E, Olgaard K. Parathyroidectomy vs. calcimimetics for treatment of persistent hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 21:1766–1769, 2006.

110. Gwinner W, Suppa S, Mengel M et al. Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications. *Am J Transplant* 5:1934–1941, 2005.
111. Schwarz A, Mengel M, Gwinner W et al. Risk factors for chronic allograft nephropathy after renal transplantation: a protocol biopsy study. *Kidney Int* 67:341–348, 2005.
112. Kilgo M, Pirsch J, Warner T, Starling JR. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: surgical strategy. *Surgery* 124:677-683, 1998.
113. Milas M, Weber C. Near-total parathyroidectomy is beneficial for patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Surgery* 136:1252-1260, 2004.
114. Kebebew E, Duh Q, Clark O. Tertiary hyperparathyroidism: histologic patterns of disease and results of parathyroidectomy. *Arch Surg* 139:974-977, 2004.
115. Sadideen H, Covic A, Goldsmith DJ. Mineral and bone disorder after renal transplantation: a review. *Int Urol Nephrol* 40:171–184, 2008.
116. N. Bayat, B. Einollahi, V. Pourfarzian, G. Alishiri, E. Nemati, N. Bagheri, S.M. Miri, and P.K. Elizeii. Bone Mineral Density Changes Within 11 Months of Renal Transplantation in Iranian Patients. *Transplantation Proceedings* 39: 1039–1043, 2007.
117. Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B, et al. Bone mineral density after kidney transplantation. A cross-sectional study in 190 graft recipients up to 20 years after transplantation. *Transplantation* 59:982-986, 1995.
118. Kusec V, Smalcelj R, Cvijetic S, et al. Determinants of reduced bone mineral density and increased bone turnover after kidney transplantation. A cross-sectional study. *Croat Med J* 41:396-400, 2000.
119. Julian B, Laskow D, Dubovsky J, et al. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 325:544-550, 1991.
120. Marcen R, Caballero C, Galeano C, Pascual J, Ocana J, Tenorio M, et al. Lumbar bone mineral density after kidney transplantation: a three-year prospective study. *Transplant Proc* 37:1466–1467, 2005.
121. Mikuls TR, Julian BA, Bartolucci A, et al. Bone mineral density changes within six months of renal transplantation. *Transplantation* 75:49-54, 2003.