

TC
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ NEDENİYLE TEDAVİ GÖREN VE SON
10 YILDA HASTANEMİZDE PARATİROİDEKTOMİ YAPILAN HASTALARIN
SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

DR BATUHAN KADİR KANAT

UZMANLIK TEZİ

KONYA 2024

TC
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ NEDENİYLE TEDAVİ GÖREN VE SON
10 YILDA HASTANEMİZDE PARATİROİDEKTOMİ YAPILAN HASTALARIN
SONUÇLARININ RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

DR BATUHAN KADİR KANAT

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. HALİL ZEKİ TONBUL

KONYA 2024

TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları uzmanlık tezimi hazırlama sürecimde verdiği destekler için Prof. Dr. Halil Zeki TONBUL'a, iç hastalıkları anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK'a, genel cerrahi tarafından opere edilen hastaların verilerinin incelenmesine izin vermesi ve destekleri için Prof. Dr. Mehmet ERİKOĞLU'na, patoloji verilerinin incelenmesine izin vermesi ve destekleri için Prof. Dr. Hacı Hasan ESEN'e ve Dr. Öğr. Üyesi Naile KÖKBUDAK'a,

Asistanlık sürecimin her anında yanımda olan ve desteğini hiç esirgemeyen eşim Verdađ Gizem KANAT'a ve sevgisiyle bana güç veren kızım Alkım Asya KANAT'a teşekkür ederim.

Ocak 2024

Dr. Batuhan Kadir KANAT

ÖZET

Son Dönem Böbrek Yetmezliği Nedeniyle Tedavi Gören ve Son 10 Yılda Hastanemizde Paratiroidektomi Yapılan Hastaların Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Dr. Batuhan Kadir Kanat, Uzmanlık Tezi, Konya, 2023

Amaç: Sekonder hiperparatiroidi, kronik böbrek yetmezliği tanılı hastalarda gelişen, morbidite ve mortalitenin artışına neden olan bir durumdur. Kronik böbrek yetmezliğine bağlı mineral ve kemik bozuklukları kapsamında değerlendirilir. Çalışmamızda sekonder hiperparatiroidi nedeniyle Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde opere olan hastaların, demografik özellikleri, laboratuvar, görüntüleme ve patoloji sonuçları, operasyon tipleri ve erken-geç dönem komplikasyonları değerlendirilerek hastaların operasyon başarılarına etki eden faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 2013 ve Ocak 2023 arasında hastanemizde sekonder hiperparatiroidi nedeniyle paratiroidektomi olan son dönem böbrek yetmezliği tanılı hastaların parathormon ve rutin laboratuvar tetkikleri elde edilmiştir. Boyun ultrasonografisi, paratiroid sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans ile gerçekleştirilen görüntülemelerin sonuçları toplanmıştır. Hastaların ameliyat raporları ve patoloji raporları incelenmiştir. Elde edilen bulgular SPSS 18.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Bu süreçte toplamda 78 hasta sekonder hiperparatiroidi nedeniyle paratiroidektomi operasyonu geçirmiştir. Bu hastaların 11 adedi veri yetersizliği nedeniyle çalışma dışı bırakılarak 67 hasta üzerinden analizler gerçekleştirilmiştir. 45 hastada (%67,1) ultrasonografi ve sintigrafi kombine kullanılarak görüntüleme yapılmıştır. 20 hastada (%29,8) adenom saptanırken 47 hastada (%70,1) hiperplazi saptanmıştır. Toplamda 43 hastada postoperatif hipokalsemi izlenmiştir ve bu hastalardan 24'ünde ilerleyen dönemde kalıcı hipokalsemi görülmüştür. 7 hasta ikinci defa operasyon geçirmiş olup bu hastaların 6'sı persistan hiperparatiroidi nedeniyle opere olurken 1 hastada nüks izlenmiştir.

Sonuç: Son 10 yılda kullanımı yaygınlaşan kalsimimetik tedavilerle birlikte paratiroidektomi ihtiyacı ertelenebilse de medikal tedaviye dirençli vakalarda paratiroidektomi, sekonder hiperparatiroidi tedavisi açısından hala geçerli bir seçenektir. Hastaların kombine görüntüleme yöntemleri ile tetkik edilmesi görüntüleme başarısını arttırmaktadır. Erken dönemde hipokalsemi bu hastalarda operasyon sonrasında izlenen önemli bir komplikasyondur. En sık izlenen uzun dönem komplikasyon ise kalıcı hiperparatiroidi olup bu açıdan hastalar erken ve geç dönemde yakın izlenmelidirler.

Anahtar Kelimeler: Kronik Böbrek Yetmezliği, Hiperparatiroidi, Paratiroidektomi

ABSTRACT

Evaluation of the Results of Parathyroidectomy in Patients Undergoing Treatment Due to End-Stage Renal Failure and Treated in Our Hospital for the Last 10 Years:

A Retrospective Analysis

Dr. Batuhan Kadir Kanat, Speciality Thesis, Konya, 2023

Objective: Secondary hyperparathyroidism is a condition that develops in patients with chronic kidney disease, leading to increased morbidity and mortality. It is considered within the scope of mineral and bone disorders associated with chronic kidney disease. In our study, the aim was to investigate factors affecting the surgical success of patients undergoing surgery at Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine Hospital due to secondary hyperparathyroidism by evaluating the demographic characteristics, laboratory, imaging, and pathology results, types of operations, and early-late complications.

Method: Parathyroidectomy was performed on patients with end-stage renal failure due to secondary hyperparathyroidism in our hospital between January 2013 and January 2023. Parathormone and routine laboratory tests of these patients were obtained. The results of imaging studies performed with neck ultrasound, parathyroid scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging were collected. The patients' surgical and pathology reports were reviewed. The obtained data were analyzed using the SPSS 18.0 package program.

Results: During this period, a total of 78 patients underwent parathyroidectomy due to secondary hyperparathyroidism. Eleven of these patients were excluded from the study due to insufficient data, and analyses were performed on 67 patients. Imaging was performed using a combination of ultrasound and scintigraphy in 45 patients (67.1%). Adenoma was detected in 20 patients (29.8%), while hyperplasia was found in 47 patients (70.1%). Postoperative hypocalcemia was observed in 43 patients, and 24 of them experienced persistent hypocalcemia in the later period. Seven patients underwent a second operation, with six of them undergoing surgery due to persistent hyperparathyroidism, and one patient experienced recurrence.

Conclusion: Despite the increasing use of calcimimetic therapies in the last decade, parathyroidectomy remains a valid option for the treatment of secondary hyperparathyroidism in cases resistant to treatment. The use of combined imaging methods improves imaging success. Early hypocalcemia is a significant complication observed in these patients after surgery. The most commonly observed long-term complication is permanent hypoparathyroidism, and patients should be closely monitored in both the early and late periods in this regard.

Key Words: Chronic Kidney Failure, Hyperparathyroidism, Parathyroidectomy

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar	ix
ŞEKİLLER	x
KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Son Dönem Böbrek Yetmezliği	3
2.2. Paratiroid Bezi	4
2.2.1. Embriyoloji	4
2.2.2. Anatomi	5
2.2.3. Histoloji	5
2.2.4. Parathormon	6
2.3. Paratiroid Hastalıkları	8
2.3.1. Primer Hiperparatiroidi	8
2.3.1.1. Paratiroid Adenomu	9
2.3.1.2. Paratiroid Hiperplazisi	9
2.3.1.3. Paratiroid Karsinomu	10
2.3.1.4. MEN Sendromları	11
2.3.2. Sekonder Hiperparatiroidizm	11
2.4. Paratiroid Patolojilerinin Tespiti	12
2.4.1. PTH Ölçümü	12
2.4.1.1. Radioimmunoassayler	12
2.4.1.2. PTH Tespiti İçin İmmunometrik Assaylar (IMA)	12
2.4.2. Paratiroid Patolojilerinin Radyolojik ve Sintigrafik Yöntemlerle Belirlenmesi	13
2.4.2.1. Ultrasonografi	13
2.4.2.2. Paratiroid Sintigrafisi	14
2.4.2.2.1. Dual Faz Protokolü	14
2.4.2.2.2. Substraksiyon Protokolü	15
2.4.2.2.3. Tomosintigrafi (SPECT ve SPECT/BT)	15
2.4.2.3. Manyetik Rezonans (MR) Görüntüleme	15
2.4.2.4. Diğer	16
2.5. Primer Hiperparatiroidizm ve Tedavisi	18
2.6. Sekonder Hiperparatiroidizm ve Tedavisi	19
2.6.1. SHPT ve Patofizyolojisi	19
2.6.2. Medikal Tedavi	23

2.6.2.1.	Fosfor Düzenleyiciler	23
2.6.2.2.	Aktif D Vitamini	24
2.6.2.3.	Kalsimimetik Ajanlar	24
2.6.3.	Cerrahi Tedavi	26
2.6.3.1.	Paratiroidektomi Endikasyonu	26
2.6.3.2.	Cerrahi Uygulama	27
2.6.3.3.	Cerrahi Komplikasyonlar	29
2.6.4.	Perkütan Enjeksiyonlar	30
2.7.	Persistan ve Rekürren Hiperparatiroidi	31
2.8.	Renal Transplantasyon Sonrası Persistan Hiperparatiroidi	31
2.9.	Paratiroidektomi Sonrası Kalıcı Hipoparatiroidi	33
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1.	Hasta Seçimi	34
3.2.	Laboratuvar	36
3.3.	Radyolojik İncelemeler	36
3.3.1.	Ultrasonografi	37
3.3.2.	Bilgisayarlı Tomografi	37
3.3.3.	Manyetik Rezonans Görüntüleme	37
3.3.4.	Paratiroid Sintigrafisi	37
3.4.	Cerrahi İşlem	37
3.5.	Patoloji	37
3.6.	Verilerin Analizi	38
4.	BULGULAR	39
5.	TARTIŞMA	62
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	74
	KAYNAKLAR	76

TABLULAR

Tablo 2.1: GFR'ye göre KBH sınıflanması, GFR kategorisi.	3
Tablo 2.2: Albuminuriye göre KBH sınıflanması.	3
Tablo 2.3: Üç nesil PTH assaylerinin genel özellikleri.	13
Tablo 2.4: Dual-Faz sintigrafide yanlış pozitiflik ve negatiflik sonuç nedenleri.	17
Tablo 2.5: SHPT vakalarında paratiroidektomi endikasyonları.	27
Tablo 4.1: Hastaların Demografik ve Kronik Böbrek Hastalığı İlişkili Verilerinin Dağılımları	39
Tablo 4.2: Hastaların Görüntüleme ve Ameliyat Verilerinin Dağılımları.....	40
Tablo 4.3: Hastaların Postoperatif Verilerinin Dağılımları.	41
Tablo 4.4: Hastaların Renal Replasman Tedavi Türüne Göre Preoperatif Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı.	42
Tablo 4.5: Hastaların Renal Replasman Tedavi Türüne Göre Postoperatif Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı.	43
Tablo 4.6: Renal Transplantasyon Yapılan Hastalarda Preoperatif ve Postoperatif Dönemdeki PTH Düzeyleri.	43
Tablo 4.7: Renal Transplantasyon Yapılan Hastalarda Preoperatif ve Postoperatif Erken Dönem Laboratuvar Değerleri.	44
Tablo 4.8: Diyaliz Yapılan Hastalarda Preoperatif ve Postoperatif Dönemdeki PTH Düzeyleri ...	44
Tablo 4.9: Diyaliz Yapılan Hastalarda Preoperatif ve Postoperatif Erken Dönem Laboratuvar Değerleri.....	45
Tablo 4.10: Postoperatif Erken Dönemde Hipokalsemi Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması.	45
Tablo 4.11: Postoperatif Geçici ve Kalıcı Hipokalsemi Gelişen Vakaları Karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.12: Demografik Özellikler ile Preoperatif Laboratuvar Parametrelerinin İlişkisi.....	47
Tablo 4.13: Demografik Özellikler ile Postoperatif Laboratuvar Parametrelerinin İlişkisi.	47
Tablo 4.14: Patolojisi Adenom ve Hiperplazi Olan Vakaların Karşılaştırılması.	48
Tablo 4.15: Patolojisi Adenom ve Hiperplazi Olan Vakaların Preoperatif Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.	49
Tablo 4.16: Patolojisi Adenom ve Hiperplazi Olan Vakaların Postoperatif Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması.....	49
Tablo 4.17: Paratiroid sintigrafisi ve USG'nin Paratiroid Bezinde Hiperplazi Varlığını Gösterme Başarısı.....	50
Tablo 4.18: Paratiroid sintigrafisi ve USG'nin Paratiroid Bezinde Adenom Varlığını Gösterme Başarısı.....	50
Tablo 4.19: Görüntüleme Morfolojisine Göre Patoloji Sonuçlarının Dağılımı.....	51
Tablo 4.20: Subtotal ve Total Paratiroidektomi Yapılan Vakaların Karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.21: Subtotal ve Total Paratiroidektomi Yapılan Vakaların Preoperatif Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması.	53
Tablo 4.22: Subtotal ve Total Paratiroidektomi Yapılan Vakaların Postoperatif Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması.	53
Tablo 4.23: Erken Dönemdeki Operasyon Başarısına Etkili Olan Faktörler.	55
Tablo 4.24: Erken Dönem Operasyon Başarısına Göre Preoperatif Laboratuvar Değerleri.	56
Tablo 4.25: Erken Dönem Operasyon Başarısına Göre Postoperatif Laboratuvar Değerleri.....	57
Tablo 4.26: Erken Dönem Operasyon Başarısı ile Hipokalsemi, 2. Operasyon Varlığı ve Uzun Dönem Operasyon Başarısının Dağılımı.....	58
Tablo 4.27: Uzun Dönem Operasyon Başarısına Etkili Olan Faktörler.	59
Tablo 4.28: Uzun Dönem Operasyon Başarısına Göre Preoperatif Laboratuvar Değerleri.	60
Tablo 4.29: Uzun Dönem Operasyon Başarısına Göre Postoperatif Laboratuvar Değerleri.	60

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: Kalsiyum Homeostazisi.....	7
Şekil 2.2: PTH salgısının şematik anlatımı.....	8
Şekil 2.3: Kronik böbrek hastalığında sekonder hiperparatiroidi gelişiminin patofizyolojisi.	21
Şekil 2.4: Sekonder ve tersiyer hiperparatiroidi patogenezi	21

KISALTMALAR

25(OH)D	Kalsidiol
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACR	Albumin- kreatinin oranı (albumin-to-creatinine ratio)
AER	Albumin atılım oranı (albumin excretion rate)
ALP	Alkale fosfataz
BMI	Beden kitle indeksi
BT	Bilgisayarlı tomografi
Ca	Kalsiyum
CaSR	Kalsiyum duyarlı reseptörler (calcium sensing receptors)
CaxP	Kalsiyum-fosfor ürünü
C-terminal	Karboksi-terminal
DM	Diyabetes mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FGF23	Fibroblastik büyüme faktörü 23
FGFR1	Klotho-FGF reseptörü
GFR	Glomerular filtrasyon oranı (glomerular filtration rate)
HD	Hemodiyaliz
IMA	İmmunometrik assaylar
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KBH	Kronik böbrek hastalığı
KBH-MKB bozuklukları	Kronik böbrek hastalığına bağlı mineral ve kemik
KMD	Kemik mineral dansitesi
MEN	Multiple Endokrin Neoplazi
MIBI	Metoksiizobutilizonitril
MR	Manyetik rezonans
mRNA	Messenger ribonükleik asit
N-terminal	Azot terminal
P	Fosfor
PD	Periton diyalizi
PET	Pozitron emisyon tomografisi
PHPT	Primer hiperparatiroidizm
PTH	Parathormon
RIA	Radioimmunoassay
RRT	Renal Replasman Tedavisi
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SHPT	Sekonder hiperparatiroidizm
SPECT	Single photon emission computed tomography- tek fotonemisyonlu bilgisayarlı tomografi
THPT	Tersiyer (üçüncül) hiperparatiroidizm
USG	Ultrasonografi
VDR	Vitamin D reseptörü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrekler, temel fonksiyonu vücuttaki homeostatik dengenin korunmasını sağlamak olan organlardır. Bu durumun sağlanabilmesi, elektrolitlerin, solütlerin ve suyun selektif olarak emilimi ve atılımı ile mümkün olmaktadır. Böbreklerin işlevini yerine getirememesi halinde böbrek hastalığından bahsedilir. Bu durum akut ve kronik böbrek hastalığı olarak ikiye ayrılır. Kronik böbrek hastalığı, böbrek yapısı veya fonksiyonunda en az 3 ay boyunca mevcut olan fonksiyonel ve yapısal anormallikler olarak tanımlanır.

GFR'nin (Glomerüler filtrasyon oranı) $15\text{ml/dk}/1,73\text{m}^2$ altında olduğu durum, evre 5 KBH (kronik böbrek hastalığı) olarak adlandırılır. Bu hastalar aynı zamanda son dönem böbrek yetmezliği tanısı ile takip edilirler. Bu hastaların bir kısmı renal replasman tedavileri alırken bir kısmı ise henüz bu tedavilere başlamamış olabilirler. Renal replasman tedavileri, periton diyalizi, hemodiyaliz ve renal transplantasyon olarak sınıflandırılabilir.

ABD'de 2018 yılında SDBY (son dönem böbrek yetmezliği) insidansı her 1 milyon kişiye karşılık 390.2 olup, prevalansı yine 1 milyon kişi başına 242 olarak saptanmıştır. Ülkemizde ise 2021 yılında son dönem böbrek yetmezliği tanısı ile takip edilen ve renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı duyma insidansı milyon nüfus başına (mnb) 149,5 olarak hesaplanmıştır. Erkeklerde (178 mnb) kadınlardan (120,9 mnb) daha yüksek olup, insidans yaş ilerledikçe artmaktadır. Bu hastalar aldıkları RRT'ye göre ayrı ayrı incelendiğinde ise yıllık insidans hemodiyaliz (HD) için 112,4 mnb, periton diyalizi (PD) için 15 mnb ve transplantasyon için 22,3 mnb olarak saptanmıştır.

KBH hastalarında sekonder hiperparatiroidi gelişimi renal fonksiyonlar ile negatif korelasyon göstermektedir. Renal fonksiyon azaldıkça PTH (parathormon) sentezi artma eğilimi gösterir. Bu artış başlangıçta renal fonksiyonun azalmasına sekonder olarak artan fosfor veya azalmış kalsiyum seviyeleri ile birlikte yine azalmış 1α hidroksilaz aktivitesine sekonder azalmış serum 1,25-dihidroksivitamin D seviyelerine bağlı olarak gerçekleşir. Fakat KBH progresyonu ile birlikte bir süre sonra PTH sekresyonu dış faktörlerden bağımsız olacak şekilde otonom hale de gelebilir. Bütün bunların sonucunda hastanın serum PTH seviyeleri yükselir ve hiperparatiroidi gelişir.

KBH ile takipli, özellikle de SDBY tanısı olan hastalarda hiperparatiroidi gelişiminin bazı önemli sonuçları olmaktadır. Bunlar kas-kemik ağrıları, artmış ateroskleroz yatkınlığı ile kardiyovasküler hastalıklar, nöromusküler hastalıklar, artmış kırık riski, osteopeni, osteoporoz, yüksek döngülü kemik hastalığı ve kalsiflaksi gibi morbidite ve mortaliteyi ciddi oranda etkileyen sonuçlardan söz edilebilmektedir.

Sekonder hiperparatiroidi olarak tanımlanan bu durumu iyi tespit edip tedavisini

etkin şekilde yürütmek gerekir. Medikal tedavi ilk seçenektir. Medikal tedaviye dirençli olgularda ise cerrahi tedavi seçenekleri gündeme gelmektedir. Etkin cerrahi tedavi sağlayabilmek amacıyla cerrahi tedavi öncesi patolojik dokunun lokalizasyonu ve olası ektopik dokuların saptanabilmesi amacıyla boyun ultrasonografisi ve sintigrafik görüntülemeler yapılmaktadır. Bunlara ek olarak boyun bölgesinin manyetik rezonans yöntemi ile görüntülenmesi veya selektif venöz örnekleme gibi görüntüleme tetkikleri de kullanılabilir.

Medikal tedavi seçenekleri, fosfor bağlayıcılar, aktif D vitamini analogları ve sinakalset olarak sınıflandırılabilir. Sinakalset ile konvansiyonel medikal tedaviye dirençli seyreden vakalarda dahi başarılı sonuçlar alınabilmektedir.

Cerrahi tedavide ise paratiroid bezlerinin bir kısmının veya tamamı ile bazen timusun da rezeksiyonun yapıldığı farklı prosedürler mevcuttur. Operasyonu gerçekleştirecek hastanın klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri eşliğinde uygun cerrahi tedavisi planlanmalıdır.

Bu çalışmada Son Dönem Böbrek Yetmezliği Nedeniyle Tedavi Gören ve Son 10 Yılda Hastanemizde Paratiroidektomi Yapılan Hastaların operasyon öncesi ve sonrasındaki laboratuvar sonuçları, operasyon öncesindeki görüntüleme tetkikleri, ameliyat raporları ve çıkartılan materyallerin patoloji raporları incelenmiştir.

Hastaların demografik özellikleri, kronik böbrek yetmezliği süreleri, renal replasman tedavisi gördükleri süreler renal replasman tedavisi tipleri, operasyon öncesinde ve sonrasında laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması, kullanılan görüntüleme yöntemleri ve başarıları, patoloji raporlarının hiperplazi ve adenom dağılımı açısından değerlendirilmesi, hastalarda aç kemik sendromu ve kalıcı hipokalsemi oranları, hastaların takibinde erken ve geç dönemde operasyonun başarısı ve bunu etkileyen faktörler ile persistan hiperparatiroidi, kalıcı hipoparatiroidi veya nüks gibi geç dönemde gelişen komplikasyonlar ve bunları etkileyen faktörler araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Son Dönem Böbrek Yetmezliği

Böbrekler, temel fonksiyonu vücuttaki homeostatik dengenin korunmasını sağlamak olan organlardır. Bu durumun sağlanabilmesi, elektrolitlerin, solütlerin ve suyun selektif olarak emilimi ve atılımı ile mümkün olmaktadır (1). Böbreklerin işlevini yerine getirememesi halinde böbrek hastalığından bahsedilir. Bu durum akut ve kronik böbrek hastalığı olarak ikiye ayrılır (1).

Kronik böbrek hastalığı, böbrek yapısı veya fonksiyonunda en az 3 ay boyunca mevcut olan fonksiyonel ve yapısal anormallikler olarak tanımlanır (2).

Kronik böbrek hastalığının evrelendirilmesi glomerüler filtrasyon oranı (GFR) ve albuminüri miktarına göre yapılır. Tablo-2.1 ve Tablo-2.2’de bu evrelendirme gösterilmiştir (2).

Tablo 2.1: GFR’ye göre KBH sınıflanması, GFR kategorisi (1).

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

* Böbrek hasarını gösteren ek bulgular olmalıdır

**Genç erişikine göre.

Tablo 2.2: Albuminuriye göre KBH sınıflaması (1).

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

*AER: Albumin atılım oranı

**ACR: Albumin kreatinin oranı

***Genç erişikine göre.

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

KBH önemli bir halk sağlığı sorunudur. GFR değerinin 60ml/dk/1,73m² olduğu durumlarda azalmış GFR söz konusuysen, 15ml/dk/1,73m² değerinin altına böbrek yetmezliği denmektedir. Bu hastalıktan etkilenen bireylerin hayat kalitesi önemli ölçüde düşmektedir. Endokrin ve metabolik komplikasyonlar, artmış kardiyovasküler olay riski, enfeksiyonlar gibi pek çok morbidite ve mortaliteyi artırıcı etmen izlenebilmektedir (2).

GFR'nin 15ml/dk/1,73m² altında olduğu durum, evre 5 KBH olarak adlandırılır. Bu hastalar aynı zamanda son dönem böbrek yetmezliği tanısı ile takip edilirler. Bu hastaların bir kısmı renal replasman tedavileri alırken bir kısmı ise henüz bu tedavilere başlamamış olabilirler (3). Renal replasman tedavileri, periton diyalizi, hemodiyaliz ve renal transplantasyon olarak sınıflandırılabilir (3). Dünya çapında KBH prevalansının %13,4 (%11.7–15.1) seviyelerinde olduğu tahmin edilmektedir. SDBY hastalarının sayısının ise 4,9 ve 7 milyon kişi arasında olduğu düşünülmektedir. Bu yönüyle KBH hem olası kardiyovasküler risk artışı, hem de SDBY'ye ilerlemesi ile kişiye, topluma ve devletlere ciddi bir morbidite ve mortalite yükü getirmektedir (4).

2021 yılında Türkiye'de son dönem böbrek yetmezliği tanısı ile takip edilen ve renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı duyma insidansı milyon nüfus başına (mnb) 149,5 olarak hesaplanmıştır. Erkeklerde (178 mnb) kadınlardan (120,9 mnb) daha yüksek olup, insidans yaş ilerledikçe artmaktadır. Bu hastalar aldıkları RRT'ye göre ayrı ayrı incelendiğinde ise yıllık insidans hemodiyaliz (HD) için 112,4 mnb, periton diyalizi (PD) için 15 mnb ve transplantasyon için 22,3 mnb olarak saptanmıştır (5).

SDBY hastalarında birçok komorbid durum izlenebilmekte olup bunlardan birisi de mineral dengesi ve kas-iskelet sistemi bozukluklarıdır. Bu hastalarda sıklıkla izlenmekte olan hiperparatiroidizm, kendisini hiperkalsemi ve hiperfosfatemi ile gösterebilmektedir ve bu durumun uygun tedavisi hastanın sürveyine olumlu katkı sağlamaktadır. Tedavi açısından öncelikle medikal tedavilerin gündeme gelmesiyle birlikte bazı dirençli vakalarda cerrahi veya perkütan olarak paratiroid bezine müdahale gerekebilmektedir (6).

2.2.Paratiroid Bezi

2.2.1. Embriyoloji

Paratiroid bezleri intrauterin 5. haftada gelişimine başlar. Üst paratiroid bezleri dördüncü, alt paratiroid bezleri ise üçüncü brankiyal yarıktan köken alır. Alt paratiroid bezleri köken olarak ortak geliştiği timüs ile gelişimini sürdürürken boyun bölgesinde timustan ayrılır. İlerleyen aşamalarda uzun bir migrasyon ile tiroid alt lobuna gelir. Bu

durum da alt paratiroid bezlerinin anatomik lokalizasyonunun varyasyon göstermesine neden olur. Üst paratiroid bezlerinde ise bu migrasyon çok daha kısa olmaktadır. Bu bezler tiroid bezleri ile gelişimlerini sürdürür ve lateralden mediale doğru migrasyon gösterirler. Genellikle tiroid bezi ile birlikte bulunurlar, nadiren tiroid parankimi içerisinde de konumlanabilirler. Embriyogenez sürecinde endodermden köken aldığı kabul edilir ve 14. haftadan sonra aktif bir şekilde çalışmaya başladıkları düşünülür (7,8).

2.2.2. Anatomi

Paratiroid bezlerinde varyasyon oldukça sık görülen bir durum olup, bezlerin sayısı veya yerleşim yerleri değişiklik gösterebilmektedir. Bu durum hiperparatiroidi cerrahisi öncesinde patolojik bezin bulunmasını güçleştirmektedir (8).

Anatomik olarak normal bir paratiroid bezinin boyutları 0,9*0,4*0,2 boyutlarında olup ağırlığı ise yaklaşık 40 miligramdır. Morfolojik olarak yassı, düzgün sınırlı ve oval görünümündedir. Renkleri genellikle sarı-turuncu arasındadır. Bezler kıvam olarak yumuşak olup, operasyon sırasında kanama olması durumunda sert ve koyu kırmızı olarak izlenebilirler. Anormal bezlerde ise morfolojik olarak altta yatan nedene bağlı olarak çeşitli farklılıklar gözlenebilmektedir (9).

Sayısal açıdan incelendiğinde hastaların büyük bir kısmında (%90-97) genellikle ikisi altta ve ikisi üstte olmak üzere 4 adet paratiroid bezi bulunmakla birlikte sayısal varyasyonlar da görülebilmektedir. Erişkinlerin %2-6,5 kadarında dörtten fazla paratiroid bezi bulunmaktadır. Bu bezler ise genellikle timüs içerisinde izlenmektedirler (10).

Üst paratiroid bezler lokalizasyon olarak en sık (%77) krikotiroid bileşkede posteriora veya rekürren larengeal sinir ile inferior tiroid arterin kesiştiği bölgenin üstünde yer alır. Bunun ardından gelen diğer yerleşim yeri (%22) tiroid üst polünün arkasıdır. Eğer bu lokalizasyonda yerleşim gösteriyorsa, sıklıkla tiroid kapsülünün içinde bulunurlar (7,8).

Alt paratiroid bezlerinde ise daha çok varyasyon görülmesi ile birlikte lokalizasyonun tespiti daha karmaşıktır. En sık buldukları yerler tiroid alt pol ile timüs arası olup, yukarıda hyoid kemiğe aşağıda ise perikardiyuma kadar izlendiği vakalar bildirilmiştir. Vakaların %42-61'inde alt tiroidin her iki yanında veya jukstatiroidal bölgede bulunurlar. Yerleşim yeri olarak geniş bir alanda varyasyon göstermelerine rağmen alt paratiroid bezleri vakaların %80'inde simetrik yerleşim göstermektedir (8,10).

2.2.3. Histoloji

Normal bir paratiroid bezi, kendilerini tiroid dokusundan ayıran ince fibröz bir kapsül ile çevrilidir. Kapsülden köken alan ince septalar ile paratiroid bezi, lobüllere bölünür (9).

Paratiroid bezinin beslenmesi bir arter ve bir ven ile meydana gelmekte olup, yoğun kanlanan bir dokudur. Bu yapılar bezin vasküler kutbunda bulunurlar. Esas hücrelere (chief cells) yakın nöronlar da izlenir ki bu da bezin otonomik innervasyonunun varlığının bir göstergesidir (10,11).

Paratiroid bezleri yaş, cinsiyet gibi çeşitli faktörler ile değişebilecek oranda yağ doku içerirler ve yaş ile birlikte yağ oranı artış göstermektedir. Sağlıklı bir bireyle yağ oranı ortalama %50 kadardır (9). Paratiroid bezinde fonksiyonel olarak aktif olan hücrelerde lipid içeriğinin azaldığı görülür. Bu durumdan histopatolojik incelemeler sırasında bezde herhangi bir patoloji olup olmadığının tespiti esnasında faydalanılabilmektedir. Fakat lipid içeriğinin varyasyon gösterebilmesi de bu sırada göz önünde bulundurulmalıdır (11,12).

Bir diğer histopatolojik değerlendirme kriteri ise bezlerin ağırlıklarıdır. Bezlerin embriyonik dönemde oluşumundan, erişkin hayata kadar ağırlık artışı düzenli olarak 30-40 yaşlarına kadar sürer. Bir bezin ağırlığı 30 ile 70 mg arasında değişiklik gösterebilir. (Ortalama 35-55). Bezlerin kendi aralarında kıyasında ise alt paratiroid bezlerinin daha ağır oldukları izlenir. Paratiroid bezinin patolojilerinde bezlerin ağırlıklarında değişiklikler görülmektedir (9,10,13).

Paratiroid bezinde epitel hücreleri temel olarak esas (chief) hücrelerden meydana gelir. Esas hücreler dışında parankim epitelinde oksifil hücreler ve clear (açık) hücreler gibi farklı hücreler de bulunabilirler. Bu hücrelerin, esas hücrelerin farklılaşmış formları olduğu düşünülmektedir. Esas hücreler intrasellüler lipid içeriği yüksek olan hücrelerdir ve temel görevleri PTH salgı ve sekresyonudur. Bundan dolayı bu hücrelerde golgi aygıtı ve endoplazmik retikulum gelişmiş olarak izlenir. Clear hücreler ise histolojik olarak glikojen yönünden zengin yapıdadırlar. Oksifil hücreler ise çocukluk çağında paratiroid bezinde izlenmezken, puberte sonrasında görülmeye başlarlar. Histolojik olarak mitokondriden zengin hücreler olup fonksiyonları konusunda belirsizlik mevcuttur (11,12).

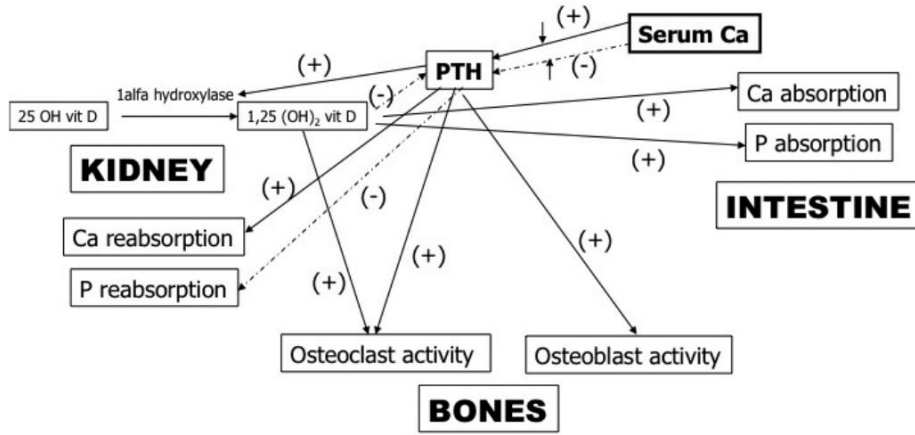
2.2.4. Parathormon

Parathormon, paratiroid parankiminde esas hücrelerden salgılanan peptid yapılı bir hormondur. Temel görevi, kalsitriol ile birlikte vücutta kalsiyum ve fosfat dengesinin sağlanmasıdır. Yarı ömrü kısa bir moleküldür. Dolaşıma katılmasıyla birlikte 2-4 dakika içerisinde azot terminali (N-Terminal), karboksi terminal (C-terminal) ve orta bölgeden parçalarına ayrılır. İnaktif parathormon fragmanları karaciğer ve böbrek tarafından elimine edilirler (6,14).

PTH, kemiklerde resorpsiyona neden olarak kandaki kalsiyum ve fosfor miktarını

arttırırken, böbrekler üzerinde de etki sağlayarak kalsiyumun tübüllerden geri emilimine pozitif etki yapar. Bu sırada fosforun tübüler sekresyon ile atılımını indükler. Ek olarak renal 1α -hidroksilaz enzim aktivitesini arttırır ve bu enzimler birlikte kalsitriol oluşumu arttır. Bu sayede de gastrointestinal kalsiyum ve fosfor emiliminin arttışını sağlar. Kalsiyum homeostazisi şekil-2.1’de gösterilmektedir (6,14,15).

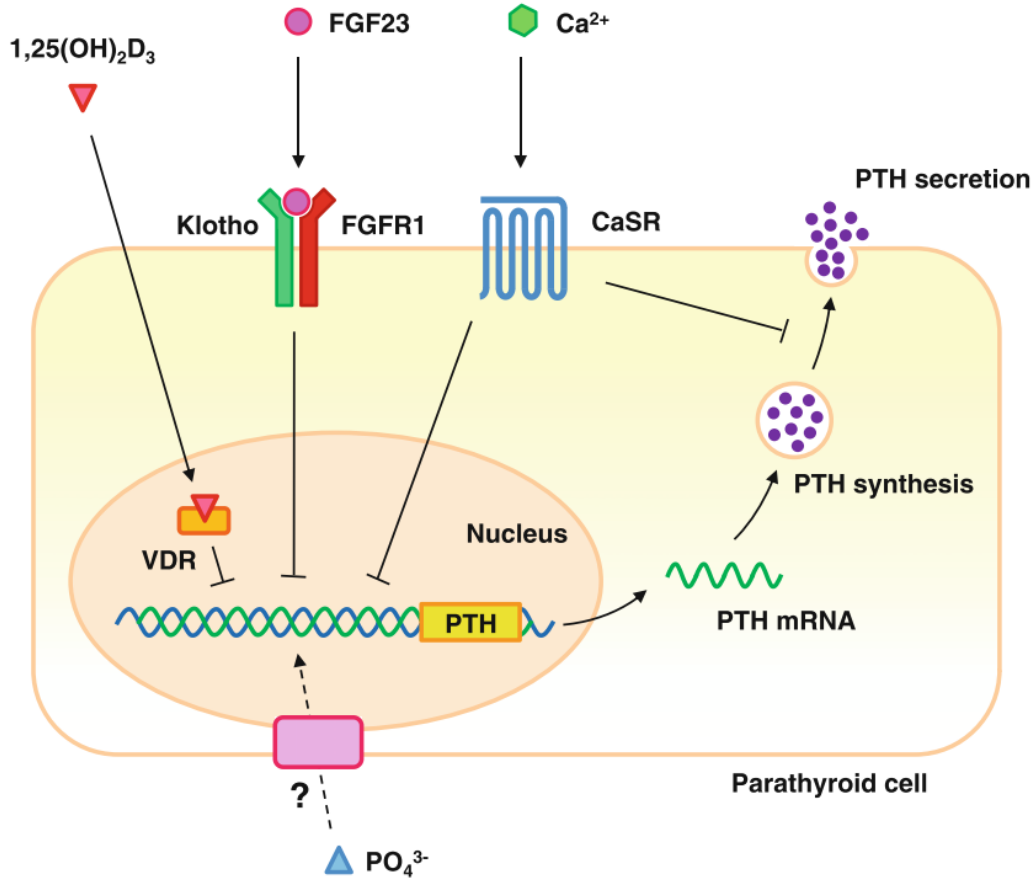
Calcium Homeostasis



Şekil 2.1: Kalsiyum Homeostazisi

PTH sekresyonunun düzenlenmesinde görev alan faktörler: iyonize kalsiyum miktarı, kandaki fosfat düzeyi, kalsitriol ve FGF23 olarak sayılabilir. İyonize kalsiyum paratiroid esas hücrelerinin membranında bulunan kalsiyuma duyarlı reseptörler (CaSR) aracılığıyla parathormon mRNA sentezinin inhibisyonunu ve sentezlenen PTH’ın sekresyonunun blokajını sağlar. FGF23 molekülü ise yine aynı şekilde membranda bulunan FGFR1-Klotho kompleksine bağlanarak parathormon mRNA sentezini inhibe eder. Kalsitriol ise esas hücrelerin nükleusundan bulunan vitamin D reseptörü ile bu sentezi bloke eder. Fosfatın da PTH üretimi üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir fakat bu regülasyonun nasıl sağlandığı net olarak bilinmemektedir.(6,14)

PTH sekresyonu şekil-2.2’de gösterilmektedir.



Şekil 2.2: PTH salgısının şematik anlatımı.

Kalsiyum, CaSR reseptörleri üzerinden, FGF23 ve 1,25-dihidroksivitamin D kendi reseptörleri üzerinden PTH mRNA sentezini azaltırlar. CaSR ek olarak sentezlenen parathormonun salınımını da bloke eder. Fosfor direk paratiroid bezi üzerine etkili olup mekanizması henüz net olarak bilinmemektedir (6).

2.3.Paratiroid Hastalıkları

2.3.1. Primer Hiperparatiroidi

Primer hiperparatiroidizm herhangi bir altta yatan neden olmaksızın paratiroid bezinin spontan olarak PTH üretimi ve salgılamasıdır. İyonize kalsiyum tarafından regülasyonun sağlanamaması nedeniyle serum kalsiyumu yüksek (11-18mg/dl) seyrederek. İsveçte yapılan bir çalışmaya göre Avrupa bölgesinde yaygın ve asemptomatik seyreden primer hiperparatiroidi, kadınların %1,6'sında görülürken, erkeklerin %0,3'ünde görülmektedir. Daha sonrasında İngiltere ve İskoçya temelli bazı araştırmalar da bu verileri doğrular nitelikte sonuçlar saptanmıştır. Her yaşta görülebilmekle birlikte en sık görülme yaşı 50-60 yaşlarıdır. Kalsiyumun günümüzde rutin kontrollerde daha sık kontrol edilen bir parametre olması nedeniyle bu hastaların çoğu asemptomatik dönemde rutin kontrol sırasında tanı alır. Etiyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte, çocukluk çağında boyun

bölgesine radyasyon maruziyeti, erişkin dönemde nükleer kaza öyküsü, MEN sendromları gibi genetik yatkınlık olan durumlar, uzun dönem lityum terapileri gibi çeşitli faktörler mevcuttur (16).

En sık formu soliter benign adenomdur (%85-90). Daha az sıklıkla birden çok adenom veya tüm paratiroid bezlerinde hiperplazi görülebilmektedir %(5-10). Çok nadiren ise paratiroid karsinomu veya ektopik bir tümörden paratiroid salgılanması görülebilmektedir (16).

2.3.1.1.Paratiroid Adenomu

Primer hiperparatiroidi olan vakalarda en sık görülen form olup yaklaşık hastaların %85-90 kadarını oluşturmaktadır (16). Çoğunlukla tek bir paratiroid bezinde görülürler ve alt paratiroid bezlerinde daha sıklıkla bulunurlar (16). Kadınlarda erkeklerden 3 kat daha sık olarak izlenirler (17).

Çoğunlukla paratiroid adenomları köken aldıkları paratiroid bezi ile ilişkili konumda bulunsalar da, boyutlarından dolayı bazen daha aşağıda da yerleşim gösterebilirler. %10 kadarı ektopik yerleşim gösterir. Bu adenomlar tiroid parankimi içerisinde, timüs içerisinde, mediastinal bölgede, retrofarengeal veya retroözefageal alanda görülebilirler (16,17).

Tiroid parankimi içerisinde izlenen ektopik yerleşimli adenomları sıklıkla üst paratiroid bezlerinden köken alırken, timüs ve mediastinal yerleşim gösterenler embriyolojik kökenleri gereği sıklıkla alt paratiroid bezlerinden köken alırlar (17).

Literatürde çift veya üç adenom olan vakalar da mevcut olup bu vakaların temelde paratiroid adenomu olmayıp, nodüler tipte asimetric paratiroid hiperplazisi oldukları tespit edilmiştir. Gerçek çift adenom oldukça nadir bir durumdur (17).

Histopatolojik olarak incelendiğinde adenomu oluşturan parankim hücrelerinin çoğunlukla, lipid içeriği düşük esas hücreler oldukları görülür. Bunların arasında ise sıklıkla oksifil hücreler de izlenebilir. Oksifil hücreler diffüz olarak adenom içerisinde dağınık olarak bulunabilecekleri gibi, kendi aralarında küçük gruplar halinde de izlenebilirler. Clear hücrelerin ise adenomların içinde görülmesi oldukça nadir bir durumdur (16,17). Normal paratiroid bezindeki esas hücrelere göre, adenom içerisinde bulunan esas hücrelerin nükleuslarında pleomorfik değişiklikler görülebilir ki bu da adenom-hiperplazi ayrımının ikinci önemli kriteridir. Bu durum adenom-karsinom ayrımı açısından bakıldığında ise ayrıcı tanıda fayda sağlamamaktadır. Mitozda artış beklenen bir bulgu olmayıp bu durumun izlenmesi adenomdan ziyade karsinom açısından daha kuvvetli bir bulgudur (17).

2.3.1.2.Paratiroid Hiperplazisi

Paratiroid hiperplazisi, paratiroid bezinde esas ve oksifil hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile karakterize bir durumdur. Primer hipertiroidi vakalarının %15 kadarını oluşturduğu düşünülmektedir (16).

Histopatolojik olarak ekstrasellüler ve intrasellüler lipid içeriği azalmış paratiroid dokusu izlenir ve bu dokuda sıklıkla esas hücreler baskın olarak izlenirler. Nadiren oksifil hücrelerin basık olduğu hiperplaziler de bildirilmiştir. Boyut ve ağırlık olarak artmış paratiroid bezleri ile karakterizedir. Diffüz ve nodüler hiperplazi olarak iki ayrı histolojik alt tipi mevcuttur. Fibrozis hemorajik ve sistik değişiklikler de izlenebilmektedir. Etrafındaki paratiroid dokusu ise vakaların %90'ında atrofik olarak gözlenir (18).

Paratiroid hiperplazisi olan vakaların %25'i kadarında ailesel bir paratiroid hastalığı veya MEN sendromu gibi genetik yatkınlığa neden olan bir durum mevcuttur. Dünya Sağlık Örgütü 2022 sınıflandırmasında bu patolojiye paratiroid hiperplazisi yerine primer hiperparatiroidizm ile ilişkili çoklu paratiroid bezi hastalığı terimini uygun görmüştür. Paratiroid hiperplazisi kavramının sekonder hiperparatiroidi için daha uygun bir kavram olduğunu belirtmiştir (18).

Etyolojinin aydınlatılması amacıyla yapılan bazı çalışmalarda ise paratiroid hiperplazisi olan vakalarda, VDR ve CaSR gibi iyonize kalsiyum ve 1,25-dihidroksivitamin D gibi moleküller ile iyonize kalsiyumun homeostazisinin regülasyonundan sorumlu olan reseptörlerin ekspresyonunun azaldığı ve bu reseptörlerin ekspresyonunun azalmasının da paratiroid bezi hücrelerinin kontrolsüz çoğalması ve durumun hiperplaziye ilerlemesi ile alakalı olabileceği bildirilmiştir (19,20).

2.3.1.3.Paratiroid Karsinomu

Paratiroid karsinomu primer hiperparatiroidi vakalarının %1-5 kadarını oluşturan oldukça nadir bir endokrin malignitedir. Çoğunlukla sporadik vakalar olarak görülürler. Daha nadir olarak da MEN sendromları gibi ailesel yatkınlık içeren genetik anomalilerin bir parçası olarak da izlenebilmektedirler. Yapılan son çalışmaların ışığında sporadik vakaların %30'unda CDC73 mutasyonu saptanmış olup DSÖ 2022 yılında belirttiği kriterlerde paratiroid karsinomu ile takipli olan hastalardan CDC73 testinin çalışılmasının faydalı olacağını belirtmiştir (18).

Asemptomatik olan benign durumların aksine karsinom ile gelen hastalar çoğunlukla yüksek kan kalsiyum değerleri ile genellikle semptomatik olarak başvururlar. Bu hastalarda poliüri, polidipsi, kemik ağrıları, bulantı-kusma, kilo kaybı, böbrek taşı gibi semptomlar olabilirken, fizik muayenelerinde boyunda tiroid nodülü ile karışabilecek bir kitlesel lezyon

da izlenebilir (16,18).

İleri yaşlarda sıklığı artan benign patolojilerin aksine paratiroid karsinomu erken yaşlarda daha sıktır. Kadın ve erkeklerde eşit oranda izlenirler. Genellikle cerrahi tedavi sonrası rekürrens sıktır. Çoğu hasta ilk cerrahisinin ardından 2 ile 4 yıl arasında nüks ile gelir. Hastaların %20'sinde başvuruda lenf nodu metastazı izlenirken, uzak organ metastazında bu oran %1 seviyelerindedir.

Tedavisi geniş cerrahi eksizyon ve kemoterapidir. Radyoterapinin etkinliği sınırlıdır. 5 yıllık sürvey %76-85 aralığında, 10 yıllık survey ise %49-77 arasındadır.

Histopatolojik tanısı için DSÖ'nün 2022 yılında belirlediği kriterler şunlardır: Vasküler invazyon, lenfatik invazyon, perinöral invazyon, çevre dokulara invazyon ve yapışıklık, belgelenmiş uzak organ metastazının varlığı. Bu kriterlere ek olarak artmış mitoz, hücrel pleomorfizm, nekroz da malignite lehine bulgulardandır fakat bu bulguların paratiroid hiperplazisi ve adenomunda da belirli oranlarda izlenebilmesi histopatolojik tanıyı oldukça güçleştirmektedir. Tanı için en önemli bulgular operasyon sırasında cerrahın bölgeyi explore etmesi ile elde edilir. Rezeksiyonu yapılacak dokunun çevre doku ile ilişkisi ve morfolojik bulguları paratiroid karsinomu açısından en önemli bulgulardandır (18).

2.3.1.4.MEN Sendromları

MEN sendromları arasında Tip-1 ve Tip-2'de paratiroid patolojileri izlenmektedir. Tip-1'de adenomatöz veya psödoadenomatöz yapıda esas hücre hiperplazisi izlenirken, tip-2'de diffüz paratiroid hiperplazisi izlenir. Bazen bu tek bezde olur ve paratiroid adenomu ile karıştırılabilir (21).

2.3.2. Sekonder Hiperparatiroidizm

Serum kalsiyum seviyesinin herhangi bir nedene bağlı olarak düşmesi ve bunun sonucunda kompensatuvar yanıt olarak artan parathormon sekresyonu sekonder hiperparatiroidizm olarak tanımlanır (15). Kronik böbrek yetmezliğinin sık bir komplikasyonu olup morbidite ve mortaliteyi arttıran bir durumdur. Morfolojik olarak genellikle hiperplazi şeklinde izlenir. KBH'da sekonder hiperparatiroidi gelişmesinin temel patogenezinin fosfat retansiyonu ve buna bağlı PTH sekresyonunun artması olduğu düşünülmüş olup daha sonraları bu durumun patogenezi açıklamada yetersiz kaldığı görülmüştür. Azalmış kalsitriol üretiminin de bu patogenezin bir yolağı olduğu saptanmıştır. Bunlara ek olarak FGF23 isimli bir peptidin de bu patogeneizde rol aldığı saptanmıştır. Histopatolojik olarak PHPT ile benzerlik göstermekle birlikte mitotik aktivite SHPT'de (sekonder hiperparatiroidi) daha fazla olabilmektedir (15,16,22).

2.4.Paratiroid Patolojilerinin Tespiti

2.4.1. PTH Ölçümü

Paratiroid patolojilerinin tanısı için PTH düzeyi esansiyel olup, hastalığın takibi, tedavi başarısı ve rekürrensi açısından da bilgilendiricidir (16).

2.4.1.1.Radioimmunoassayler

PTH ölçümü ilk defa hormonun karboksi terminali ve orta bölümündeki epitoplara yönelik olarak tasarlanmış poliklonal antikolarların radyoimmunoassay (RIA) yöntemiyle ölçülmesi ile yapılabilmektedir. Bu yöntem birinci-nesil assay denmektedir. Fakat bu yöntem ile PTH hormonunun biyolojik olarak inaktif formları da ölçülmektedir. Bu da testin hassasiyetini olumsuz etkilemektedir. Bundan dolayı artık tercih edilmeyen bir yöntemdir (6).

2.4.1.2.PTH Tespiti İçin İmmunometrik Assaylar (IMA)

Bu yöntem RIA'ya göre daha hassas ve özgül sonuçlar vermektedir. Sandviç assay olarak da bilinir. Bu yöntemde iki farklı antikor kullanılır. C-terminale yönelik bir antikor ile kandaki 1-84 PTH ve PTH fragmanları tespit edilir. Biyolojik olarak aktif formların tespiti amacıyla ikinci bir antikor N-terminali hedef alır. Bu yöntem ise intakt PTH assay (iPTH) ya da ikinci-nesil assay olarak adlandırılır. Yalnızca 1-84 PTH ölçümü yapan yöntem ise biyoaktif veya biyointakt PTH assay denilir ve bu da üçüncü-nesil assay olarak adlandırılır. Üçüncü-nesil testlerin gerçekleştirilebilmesi için karmaşık manuel işlemler yapılmaktadır. Bu nedenle üçüncü-nesil testler henüz otomatize değildir. Günümüzde rutin laboratuvar testlerinde ikinci-nesil testler kullanılmaktadır (6).

IMA'larda toplumun %11 kadarında bulunan heterofilik antikorlar ile interferans ve bunun sonucunda da yanlış pozitiflik görülebilmektedir. Günümüzde çeşitli tedavilerde monoklonal antikorların kullanımının sıklaşmasıyla birlikte bu oranda artış gözlenebilir (6).

PTH ölçüm metodları ve bu metodların hangi parathormon epitolarının ölçtüğü, bu ölçümlerin klinik anlamları tablo-2.3'te gösterilmiştir.

Tablo 2.3: Üç nesil PTH assaylerinin genel özellikleri (6).

Nesil	Assayın adı	İlk Antikorun epitopu	İkinci Antikorun epitopu	Belirlenebilen PTH molekülü	Yorum
Birinci	C-PTH Orta-PTH	53-84 44-68	Yok	1-84 PTH ve multipl PTH fragmanları	Duyarlılığı düşük
İkinci	İntakt PTH	39-84	13-34	1-84 - 7-84 PTH	7-84PTH ile çapraz reaksiyon göstermesine rağmen günümüzde en sık kullanılan yöntem.
Üçüncü	Tüm, biyointakt PTH	39-84	1-4 1-5	1-84 PTH N-PTH	1-84PTH için en spesifik test Manuel prosedürler nedeniyle kullanım alanı sınırlı

2.4.2. Paratiroid Patolojilerinin Radyolojik ve Sintigrafik Yöntemlerle Belirlenmesi

2.4.2.1.Ultrasonografi

Boyun ultrasonografisi (USG) hiperparatiroidizm görüntülemesinde en yaygın kullanılan yöntemdir. Paratiroid adenomları, homojen olmaları, hipoekoik görünüşleri ve doppler inceleme sırasında tiroid dışı vasküler yapı ile periferik vaskülarite göstermeleri gibi belirleyici sonografik özelliklere sahiptirler. Ek olarak ultrasonografi non-invaziv, pratik, ucuz ve deneyimli ellerde oldukça hassas bir yöntemdir. İyonize radyasyon içermemesi de bir diğer önemli avantajıdır. Ek olarak USG görüntülemenin yanında ince iğne aspirasyonu planlanan vakalarda ve ablasyon planlanan durumlarda yol gösterici olarak kullanılabilirler (23–25). USG'nin sestamibi sintigrafisi ile birlikte kullanımı ile paratiroid adenomlarının preoperatif tespitinde daha başarılı sonuçlar alındığını (%79-95) gösteren çalışmalar mevcuttur, fakat bu yine de istenilen seviyede değildir. Çoklu paratiroid bezlerinde patoloji olması halinde ise bu iki yöntem beraber kullanılsa dahi istenilen tespit başarısı sağlanamamaktadır (23,24).

Tiroid nodülü olan hastalarda sintigrafik yöntemlerde ve USG incelemede paratiroid adenomunun lokalizasyonu güçleşir ve yöntemin duyarlılığı düşer. Primer hiperparatiroidi hastalarının yaklaşık %30'u kadarında aynı zamanda tiroid bezine ait bir patoloji de mevcuttur. Bundan dolayı bu hastalarda USG duyarlılığı daha düşük olur (24).

USG, yapan kişiye bağımlı bir yöntem olması, küçük paratiroid bezlerinde

duyarlılığının azalması, obez bireylerde değerlendirmenin güçleşmesi ve mediastinal bölgede bulunabilecek ektopik bezlerin saptanamaması açısından ise dezavantajlı olarak sayılabilir (24).

2.4.2.2.Paratiroid Sintigrafisi

Tarihsel olarak bakıldığında paratiroid sintigrafisinde ilk tercih edilen moleküller ⁵⁷Co-siyanokobalamin ve ⁷⁵Se-selenometiyonindir. Bu moleküller dokuda tutulumu düşük olup, bundan dolayı istenilen kalitede görüntü alınamıyordu. Ek olarak hastanın maruz kaldığı radyoaktif yük fazla oluyordu (25).

Günümüzde ise inceleme sırasında metoksiizobutilizonitril (MIBI) isimli lipofilik bir molekül ^{99m}Tc ile işaretlenir. Bu ajan, Teknesyum-99-sestamibi veya sadece MIBI olarak adlandırılır ve intravenöz yol ile inceleme yapılacak hastaya enjekte edilir. Bu molekül hızlı bir biçimde biyolojik olarak aktif olan hücrelere ulaşır. Bu hücrelerin mitokondrilerinde birikim göstermeye başlarlar. Daha sonrasında metabolize olma süreçleri organdan organa dokudan dokuya farklılık gösterir. Sintigrafik incelemede kullanılan değişik protokoller mevcuttur (24).

Sintigrafik incelemenin tanısal açıdan uygulama endikasyonu olmayıp sadece biyokimyasal olarak tanı almış olan hastalarda kullanılması gerekmektedir (24).

2.4.2.2.1. Dual Faz Protokolü

Dual faz protokolü paratiroid ve tiroid bezlerindeki MIBI tutulumunun farklılığına dayanarak çalışır. Enjeksiyon sonrasında MIBI biyolojik olarak aktivitesi yüksek olan paratiroid bezinde daha uzun süre boyunca bulunurken, tiroid bezinde daha kısa süre bulunur ve dokudan klirensi sağlanır (wash-out). Bu durumun paratiroid dokudaki mitokondriden zengin oksifilik hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Görüntülemeler enjeksiyondan 15 dakika kadar sonra erken dönem ve tiroid dokuda MIBI metabolizasyonunun ardından (1-3 saat) geç dönem olacak şekilde iki defa alınır. Lezyonların görülmesi ise paratiroid ve tiroid dokunun aktivite farklılığına ve lezyonların lokalizasyonlarına bağlı olarak değişkenlik gösterir (24,26).

Bu yöntem uygulama olarak kolay bir yöntem olmakta birlikte MIBI molekülünün hızlı bir şekilde metabolize olduğu paratiroid adenomlarında yetersiz kalabilmektedir. Tiroid nodülü olan vakalarda bu nodüller hassasiyeti düşürebilir. Paratiroid hiperplazisi olması ve çoklu paratiroid bezinde patoloji olması halinde ise bu yöntemin yine hassasiyeti azalmaktadır (24).

Hastanın PTH düzeyi ne kadar yüksek ise sintigrafik incelemenin başarı şansının

hem PHPT hem SHPT vakalarında o kadar yüksek olduğu görülmüştür (27).

2.4.2.2.2. Substraksiyon Protokolü

Bu protokol temel olarak tiroid dokunun ve paratiroid dokunun ayrı ayrı işaretlenip dijital ortamda birbirlerinden çıkarılması temellerine dayanır. MIBI ile birlikte tiroid dokuya spesifik olan $^{99m}\text{TcO}_4^-$ veya ^{123}I kullanılabilir. ^{123}I hastaya MIBI eneksiyonundan 2-4 saat kadar önce oral yol ile verilirken, $^{99m}\text{TcO}_4^-$ MIBI'den önce veya sonra intravenöz enjeksiyon ile verilir. Elde edilen görüntüler dijital ortamda işlenir. Bu yöntemde hastanın iki ayrı izotop ile ayrı ayrı görüntülerinin alınmasına bağlı olarak hasta hareketine bağlı artefaktlar hassasiyeti ciddi miktarda düşürmektedir.(28) Tiroid hormon replasmanı amacıyla tedavi alan hastaların tedavilerinin sintigrafiden en az 14 gün önce kesilmesi gerekmektedir. Hastaların son 6 hafta içerisinde iyotlu kontrast madde öyküsü de sorgulanmalıdır çünkü bu maddeler $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ve ^{123}I moleküllerinin tiroid dokuya geçişini önemli ölçüde azaltmaktadırlar. Olası ektopik paratiroid patolojileri açısından görüntüler mediastinal bölgeyi de içerecek şekilde yapılmalıdır. Substraksiyon protokolünün paratiroid patolojilerinin tespitinde dual faz protokolüne göre daha hassas olduğu çeşitli çalışmalarda saptanmıştır (28).

2.4.2.2.3. Tomosintigrafi (SPECT ve SPECT/BT)

Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (single photon emission computed tomography – SPECT) üç boyutlu ve yüksek rezolüsyonlu tarama yapılmasını sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. MIBI ile birlikte bu yöntem kullanılması halinde MIBI hassasiyetinin arttığı tespit edilmiştir. MIBI tek başına patolojik bezin lokalizasyonu ve çevre dokuları hakkında bilgi verme konusunda yetersiz kalırken, SPECT bu açılardan görüntüleme yöntemini daha başarılı hale getirebilmektedir. SPECT dezavantajı ise her merkezde bu görüntüleme tetkikinun yapılamıyor olmasıdır (24).

2.4.2.3. Manyetik Rezonans (MR) Görüntüleme

MR sekanslarında paratiroid adenomlar T1'de hipointens izlenirken, T2'de daha hiperintens olarak görülürler. Lenf nodlarının MR görüntüleri de benzer olması nedeniyle paratiroid adenomunun MR ile tespiti güçtür. Tiroid nodülleri ve lenfadenit dokuları da benzer sinyal özellikler gösterebilirler. Non-invaziv olması, iyonizan radyasyon içermemesi ve iyotlu kontrast madde gerektirmemesi açısından avantajlı bir yöntemdir fakat hassasiyet %40-85 arasında değişmektedir. USG ve sintigrafiye göre patolojik paratiroid dokusunun tespitinde belirgin bir üstünlüğü saptanamadığını belirten yayınlar mevcut olmasına rağmen,

Amerikan Baş ve Boyun Derneği Endokrin Cerrahi bölümünün 2019 yılında yaptığı çalışmaların sonucunda konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile patolojik paratiroid bezinin lokasyonu tespit edilemeyen hastalarda ve daha önce opere olan, tekrar cerrahi planı yapılan hastalarda MR incelemesinin ek faydalar sağlayabileceği belirtilmiştir (25,28).

KBH ile takipli olan paratiroid patolojisi olan vakalarda gadolinum içeren kontrast maddelerin kullanımı da ek bazı komplikasyonlar doğurabileceğinden bu hastalarda MR görüntülemenin yeri kısıtlıdır (28).

2.4.2.4.Diğer

Selektif venöz örnekleme veya arteriyografi gibi invazif prosedürler de patolojik paratiroid dokusunun lokalizasyonunu saptama amacıyla kullanılabilen tetkiklerdir (24).

Paratiroid patolojilerinin görüntülemelerinin kıyaslamasının yapıldığı 2019 yılından bir çalışmada, USG incelemenin tek adenomlardaki duyarlılığı ve doğruluğu %88,9 ve %87,2; Tc-99m MIBI planar sintigrafi + SPECT/BT incelemenin duyarlılığı ve doğruluğu ise %96,3 ve %94,5 olarak bulundu. İki yöntemin kombine kullanımının ise tüm tek adenomları saptadığı görüldü. Tek adenom veya multiple gland patolojisi bulunan vakalarda ise USG, Tc-99m-MIBI planar sintigrafi + SPECT/BT, ve bu yöntemlerin kombinasyonu sırası ile %86,6, %90, ve %96,6 oranda patolojik paratiroid bezinin lokalizasyonu doğru şekilde saptamıştır (29).

Geniş çaplı, çok sayıda vakanın tarandığı bir derlemede ise 1995-2003 yılları arasında, toplamda 20.225 adet PHPT vakasında ^{99m}Tc-MIBI sintigrafisi ve Boyun USG hassasiyetleri karşılaştırılmıştır. Tek adenomun bulunduğu vakalarda sırasıyla başarı oranları %88 ve %78 olarak tespit edilmişken, çoklu paratiroid bezlerinde hiperplazi varlığında bu oranlar yine sırasıyla %44 ve %34 seviyelerine kadar gerilemiştir. Çift adenomun söz konusu olduğu vakalarda ise başarı oranlarının daha da gerileyerek %29 ve %16 seviyelerine kadar gerilediği gözlemiştir (30).

SPECT ile bilgisayarlı tomografi (BT) kombinasyonu SPECT ile elde edilen fonksiyonel verilerin BT ile elde edilen anatomik veriler ile birleştirilmesine olanak verir. Bu sayede görüntüleme tetkikinin başarısı artar ve patolojik paratiroid bezinin lokalizasyonunu ve çevresi ile ilişkisini daha net gösterir. Tanı doğruluğunun artmasının yanı sıra, takip ve tedavi sürecinde de daha başarılı sonuçlar alınır. Fakat bu yöntem ile hastanın daha fazla radyoaktiviteye ve kontrast maddeye maruz kalacağı aşıkardır (24).

Cerrahi eksplorasyon ile patolojik paratiroid bezlerinin saptanma oranlarının yüksekliği nedeniyle bu prosedür standart bir cerrahi yaklaşım haline gelmiştir. Deneyimli

bir cerrahın yaptığı inceleme ile bu yöntemin başarı oranı %95-98 seviyelerindedir. Bu yöntemde başarısızlığının en sık nedeni mediastende yerleşim gösteren ektopik paratiroid bezleridir (<%2) (24).

Cerrahi sırasında yapılan eksplorasyonun başarı oranı göz önünde bulundurulduğunda PHPT veya SHPT ile opere olması planlanan vakalarda operasyon öncesinde görüntülemelerin yapılması hem tıbbi hem de ekonomik açıdan hala tartışma konusu olmaktadır. Başarılı olarak yapılan görüntüleme tetkikleri sayesinde minimal invazif bir cerrahi yapılabilir. Cerrahinin başarı oranının artması, komplikasyonlarının ise azalması sağlanabilir. Bir diğer yandan ise görüntüleme tetkiklerinin yeterli olmayan hassasiyetleri, özellikle de birden çok paratiroid bezlerinin tutulduğu durumlardaki yetersizlikleri minimal invazif olarak planlanmış olan bir cerrahi prosedürün başarı şansını düşürebilmektedir (26).

Görüntüleme tetkiklerinde yaşanan yalancı pozitif sonuçlarda en sık sebep tiroid nodülleridir. Hastada tiroid nodülü yoksa sintigrafinin spesifitesi çok yüksektir. Diğer yalancı pozitiflik nedenleri arasında, reaktif veya malign lenf nodları, tiroid adenomları ve karsinomları sayılabilir. Yalancı negatiflik nedenleri ise küçük paratiroid bezlerinde, kanama, nekroz, tiroid hiperplazisi, multiglandüler hastalık olarak sayılabilir (25). Hastanın kullanmakta olduğu kalsiyum kanal blokörü grubu medikasyonlar da ^{99m}Tc-MIBI sintigrafisinin lezyonları saptamadaki başarısını azaltabilmektedir. Bundan dolayı bu tedavilere ara verilmesi açısından hastanın değerlendirilmesi gerekmektedir (31). Paratiroid hastalıklarında Dual Faz sintigrafide yanlış pozitiflik ve negatiflik sonuçları tablo-2.4'te verilmiştir.

Tablo 2.4: Dual-Faz sintigrafide yanlış pozitiflik ve negatiflik sonuç nedenleri (25).

Yanlış Pozitiflik	Yanlış Negatiflik
• Tiroid Malignitesi	• Küçük Adenom
• Tiroid Bening Lezyonları	• Lezyonun Yeri
• Metastatik Tiroid Karsinomu	• Hücresel Fonksiyonel Durum
• İnflamatuvar Tiroid Hastalıkları	• Diffüz Hiperplazi
• Hipo-hiperfonksiyone Tiroid Nodülleri	• Kanama alanları
• Kolloidal Tiroid Nodülleri	• Nekrotik Alanlar
• Kahverengi Yağ Dokusu	• Kistik Lezyon
• Sarkoidoz	• Tiroid Hiperplazisi
• Malign veya İnflamatuvar Lenf Doku	• Multiglandüler Hastalık

Sintigrafik incelemenin ek bir faydası metabolik aktivite açısından paratiroid bezlerinden hangilerinin daha çok, hangilerinin daha az fonksiyon gösterdiğini saptayarak, yapılacak subtotal paratiroidektomi operasyonunda bu bezlerden daha az aktif olanın geride bırakılacak şekilde cerrahi planı yapılmasını sağlayabilmesidir (23).

2.5.Primer Hiperparatiroidizm ve Tedavisi

Primer hiperparatiroidizm herhangi bir altta yatan neden olmaksızın paratiroid bezinin spontan olarak PTH üretimi ve salgılamasıdır. Çoğunlukla bu vakalar asemptomatik olarak tanı alırlar ve tanıda hiperkalsemik olarak izlenirler. Bazen normokalsemik vakalar da görülebilmektedir. Histopatolojik olarak, en sık formu soliter bening adenomdur (%85-90). Daha az sıklıkla birden çok adenom veya tüm paratiroid bezlerinde hiperplazi görülebilmektedir (%5-10). Çok nadiren ise paratiroid karsinomu veya ektopik bir tümörden paratiroid salgılanması görülebilmektedir (16). Bu hastalarda ön planda artmış olan PTH'a sekonder hiperkalsemi bulguları görülür. Bunlar arasında en önemlisi, nefrolitiazis, poliüriye sekonder renal hacimde azalma, nefrokalsinoz ve renal vazokonstriksiyona sekonder olarak renal kan akımında azalma ve renal yetmezliktir. Diğer belirtiler arasında, proksimal renal tübüler asidoz, mental değişiklikler, anemi, iştahsızlık, osteopeni, osteoporoz sayılabilir. Günümüzün mevcut laboratuvar imkanları bu belirtilerin çoğu ortaya çıkmadan hastalığın teşhisinin imkanını sağlamıştır (16,30).

PHPT için ayırıcı tanısı sağlanması gereken en önemli durum, takip ve tedavi tipinin değişikliği açısından sekonder hiperparatiroidizm (SHPT). Kronik böbrek yetmezliği tanılı hastalarda, sekonder hiperparatiroidi sık görülen bir komplikasyondur fakat KBH hastalarında da PHPT görülebilmektedir. İlerleyen PHPT vakalarında, PHPT sekonder olarak KBH gelişebileceği de unutulmamalıdır (6). SHPT'de morfolojik olarak genelde çoklu paratiroid bezi patolojileri izlenirken, PHPT'de ise daha yüksek oranda tek paratiroid bezinde adenom izlenmektedir (30). Biyokimyasal olarak, Primer hiperparatiroid tanılı hastalarda hiperkalsemi ve hipofosfatemide ön planda görülür. Sekonder hiperparatiroidi tanısı olan bir KBH hastasından ise kalsiyum seviyeleri normal-düşük, fosfat seviyeleri ise normal-yüksek şeklinde saptanırlar (6).

Semptomatik olan PHPT hastaları için tercih edilen tedavi türü cerrahidir. Başarılı olarak gerçekleştirilmiş bir paratiroid operasyonu sonrasında hastalarda nefrolitiazis sıklığının azaldığı, kemik mineral dansitesinin normale geldiği, mental açıdan duygu-durum değişikliklerinin normale döndüğü, kardiyovasküler risklerin azaldığı bildirilmiştir (32). Fakat günümüzde erken tanının sağlanabilmesi ile, PHPT saptanan hastaların çok büyük bir

kısmı asemptomatik olarak tanı almaktadırlar ve bu hastalar için acil cerrahi endikasyonu yoktur. Bundan dolayı asemptomatik hastalarda paratiroidektomi yapılıp yapılmaması veya yapılacaksa ne zaman yapılması gerektiği konusunda tartışmalar mevcuttur (32,33).

Cerrahi yapılmayacak veya ameliyat olmak istemeyen hastalarda ise yakın medikal takip önerilmektedir. Bifosfonat veya sinekalset tedavileri bu durumlarda göz önünde bulundurabilecek seçeneklerdir. Bifosfonatlar ile serum kalsiyum seviyelerinde düşüş ve kemik mineral yoğunluğunda artış olduğu belirtilmiştir. Sinekalset tedavisinde ise kan kalsiyum seviyeleri normal seviyelere gelirken kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkisi konusunda araştırmalarda farklı sonuçlara ulaşılmıştır (34).

2.6.Sekonder Hiperparatiroidizm ve Tedavisi

2.6.1. SHPT ve Patofizyolojisi

Serum kalsiyum seviyesinin herhangi bir nedene bağlı olarak düşmesi ve bunun sonucunda kompanse edilebilir yanıt olarak artan parathormon sekresyonu sekonder hiperparatiroidizm olarak tanımlanır. Kronik böbrek yetmezliğinin sık bir komplikasyonu olup morbidite ve mortaliteyi arttıran bir durumdur (15). Genel olarak renal fonksiyon ve PTH sekresyonu arasında ters orantılı bir ilişki izlenir. Renal fonksiyon azaldıkça PTH sentezi artma eğilimi gösterir. Bu artış başlangıçta renal fonksiyonun azalmasına sekonder olarak artan fosfor veya azalmış kalsiyum seviyeleri ile yine azalmış 1α hidroksilaz aktivitesine sekonder azalmış serum 1,25-dihidroksivitamin D seviyelerine bağlı olarak gerçekleşir. Fakat KBH progresyonu ile bir süre sonra PTH sekresyonu dış faktörlerden bağımsız olacak şekilde otonom hale de gelebilir (6,22). KBH hastalarında da primer hiperparatiroidi gibi paratiroid hücrelerinin kendi patolojileri bulunabilir ve bu patolojiler de yine KBH'a neden olabilir. Bundan dolayı hiperparatiroidi ile takipli üremik hastalarda primer-sekonder ayrımı çok iyi yapılmalıdır (6).

Hastalığın ilk tanımlandığı dönemlerde artmış kan fosfor miktarı ve azalmış 1,25-dihidroksivitamin D seviyelerinin hastalığın patogenezinde etkili olan temel olaylar olduğu düşünülmüştür. Fakat daha sonraları, KBH'ın erken safhalarında, daha fosfat retansiyonu görülmeden dahi 1,25-dihidroksivitamin D seviyelerinde azalma olduğu izlenmesiyle birlikte hastalığın patogenezinde farklı yolların da olabileceği gündeme gelmiştir (6).

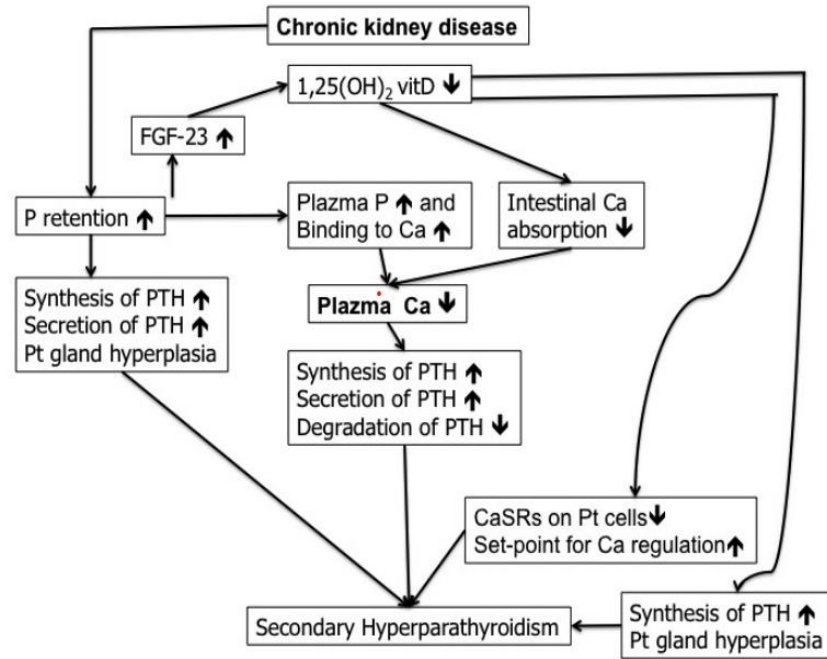
FGF23 isimli peptid yapıda bir hormonun keşfi ile, KBH'ın erken evrelerinde SHPT gelişimi açısından önemli bir yol katedildi. FGF23 osteosit ve osteoblastlar tarafından sentezlenir. Sodyum-Fosfat kotransporterleri üzerinde inhibe edici etki gösterir ve idrar ile fosfat atılımını artırır. Ek olarak 1α hidroksilaz aktivitesini azaltır, 24-hidroksilazı aktive

eder bu sayede 1,25-dihidroksivitamin D sentezini de baskılar (6,22). Bütün bu etkiler klotho isimli FGFR1 reseptörünü FGF23 reseptörüne dönüştüren ve FGF23'ün bağlanmasını sağlayan bir membran proteini sayesinde gerçekleşir. Bu metabolik yollar ile erken dönem KBH hastalarında fosfat homeostazisinin sağlanabilmesi ve fosfat atılımı sağlanabilmesi için 1,25-dihidroksivitamin D'den feragat edilir (22).

İlerleyen safhalarda renal fonksiyonların azalması ve FGF23'ün fosfatürik etkilerine rağmen kalsiyum ve fosfat düzeylerinin uygun koşullarda tutulamaması ve düşük 1-25 dihidroksivitamin D düzeyleri sekonder olarak PTH yüksekliği ile sonuçlanır. PTH sekresyonunun fizyolojik düzeylerin üzerinde olması nedeniyle, normal morfolojik ve histolojik yapıda olan paratiroid parankim hücrelerinin bu duruma cevabı hiperplazi şeklinde olur (22).

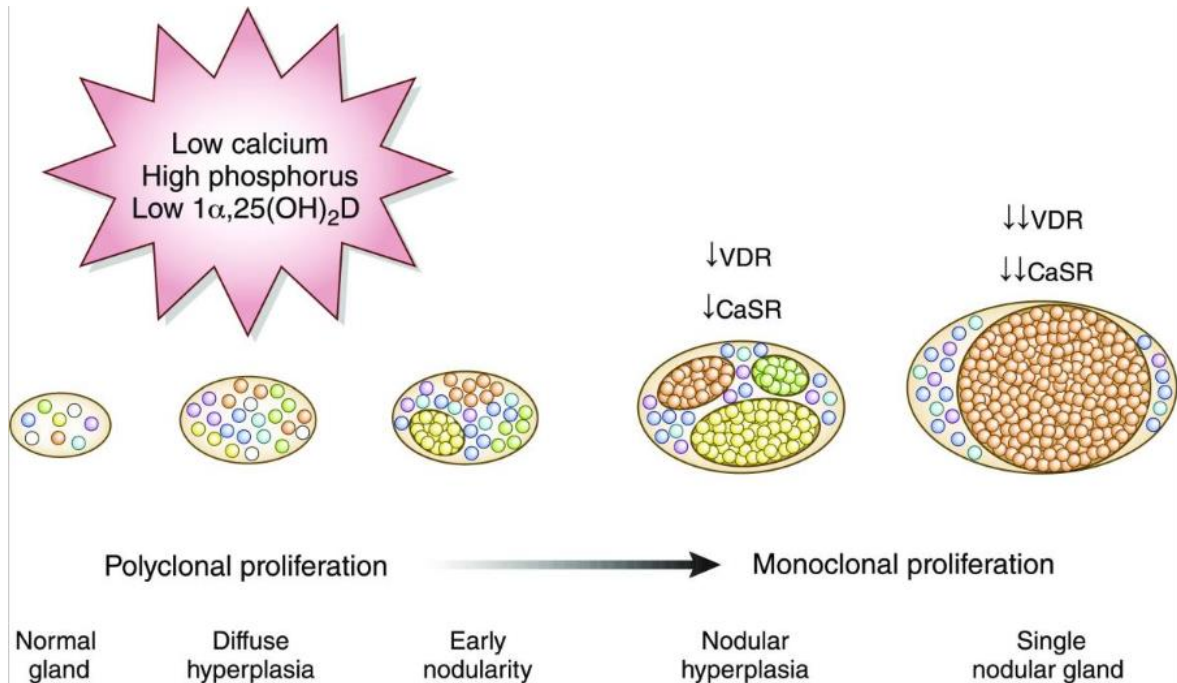
Hiperplazinin histopatolojik olarak ilk formu, poliklonal difüz hiperplazidir. Bu aşamayı takiben PTH sekresyon ihtiyacının sürmesi halinde monoklonal hücre adacıklarından oluşan nodüler hiperplazilerin geliştiği evre izlenir. Nodüler hiperplazi gelişmiş olan hücrelerde CaSR ve vitamin-D reseptörlerinin ekspresyonları azalır. Aynı şekilde bir diğer inhibitör molekül olan FGF23'ün reseptörü olan klotho-FGFR1 reseptörünün de ekspresyonu azalmaya başlar. Bu durum da bu hücreler üzerinde inhibisyon yollarının etkisinin azalması ile sonuçlanır. Bu hücrelerde hiperplazinin oluşmasına katkı sağlayan transforming büyüme faktörü- α ve epidermal büyüme faktörü gibi moleküllerin ekspresyonlarında ise artış meydana gelir (6,22).

Tüm bu biyokimyasal değişiklikler sonunda oluşan nodüler hiperplazi adacıkları, reseptörlerin ekspresyonlarının değişmesi ile medikal tedaviye dirençli hale gelirler. Nodüler hiperplazi aşamasından itibaren paratiroid bezlerinin histopatolojik yapısının ve morfolojik özelliklerinin irreversible olarak değiştiği kabul edilir. Bu aşamadan sonra bu nodüler hiperplazi adacıkları kalsiyum, fosfor ve 1-25 dihidroksivitamin D gibi regülatuar değişikliklerden etkilenmeksizin PTH sekresyonu yapmaya başlarlar ve otonomi kazanırlar. Bu duruma ise tersiyer hiperparatiroidi denilir (6,15,22,35). KBH hastalarında sekonder hiperparatiroidinin gelişim mekanizması şekil-2.3'te anlatılmıştır.



Şekil 2.3: Kronik böbrek hastalığında sekonder hiperparatiroidi gelişiminin patofizyolojisi (15).

Sekonder ve tersiyer hiperparatiroidinin gelişim basamakları şekil-2.4'te anlatılmıştır.



Şekil 2.4: Sekonder ve tersiyer hiperparatiroidi patogenezi (36)

KDIGO kılavuzunda 2017 yılında yapılan son revizyonlar ile yetişkin hastalarda KBH evre-3a, pediatrik hastalarda ise evre-G2 sonrasında hastalarda serum kalsiyum, fosfor,

PTH ve ALP düzeylerinin izlemine başlanması önerilmektedir. Evre-3a ve 5D arasında ise bu izlemlerin sıklığının evreye ve hastanın kronik böbrek hastalığının seyrine göre uygun sıklıklarda devam etmesinin uygun olduğu ifade edilmiştir. Son dönem böbrek yetmezliği olan bir hastada; serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri 1-3 ayda bir, PTH ise 3-6 ayda bir izlemi uygundur. ALP düzeyinin izleminin ise 12 ayda bir yapılması, PTH düzeyi çok yüksek ise daha sık aralıklarla izlenmesi gerekmektedir. Bu izlemler sırasında hastalarda kronik böbrek hastalığına bağlı mineral ve kemik bozukluğunun biyokimyasal bulgularına rastlanması halinde, bozukluğun seyrini, tedavi takibi ve yan etki takibinin yapılabilmesi açısından izlem sıklığı artırılabilir (37).

Serum 25(OH)D seviyelerinin izleminin ise yine son dönem böbrek yetmezliği tanısı olan hastalarda uygun sıklıklar ile izlemi önerilmiştir. Bu hastalarda Vitamin D eksikliği veya yetersizliği saptanması halinde uygun şekilde tedavi planı yapılarak 25(OH)D seviyelerinin normal düzeylere ulaştırılması görülmelidir (37).

Hastaların tek bir biyokimyasal değerinden ziyade elde bulunan değerlerin tümüyle bütüncül şekilde KBH-MKB açısından değerlendirilmesi gerekmektedir (37).

Yine KDIGO kılavuzunda KBH-MKB tanısının kemik üzerindeki etkileri ve takip tedavi önerileri belirtilmiştir. Bu öneriler doğrultusunda, SDBY hastalarında kırık riskinin değerlendirilmesi için ve şayet elde edilen sonuçlar tedavi kararını etkileyecekse hastalara KMD testi önerilmektedir. Yine bu hastalarda renal osteodistrofinin tipinin tespiti tedavi kararını etkileyecekse kemik biyopsisi yapılabilir. PTH ve kemik spesifik ALP tetkikleri kemik döngüsünün takibi açısından klinik anlamda anlamlı sonuçlar verebilir. Kollajen sentez ve yıkım ürünleri olan, prokollajen tip I C-terminal propeptid, piridinolin veya deoksipiridinolin gibi ürünlerin ölçümü rutin tetkik planına dahil değildir. Pediatrik hasta grubunda ise boy ölçümü önemli bir bulgudur. Yakın takibi hastanın komorbiditesi açısından önem arz etmektedir (37).

KBH-MKB'nin vasküler komplikasyonlarının tanı ve takibinde ise; yan abdominal grafi ve ekokardiyografi gibi tetkiklerin öncelikli tercih olmalıdır. Bilgisayarlı tomografi gibi tetkiklerin ileri tetkik olarak planlanması gerekmektedir. KBH-MKB tanılı olup valvüler veya vasküler kalsifikasyonu saptanan hastalar bu gruptaki en yüksek riskli hasta gruplarıdır. Tetkik ve tedavide bu bulguların varlığının değerlendirilmesi ve sürecin bu bilgiler ışığında planlanması gerekmektedir (37).

Sekonder hiperparatiroidili hastalarda öncelikli olarak tercih edilen tedavi türü medikal tedavidir. Medikal tedaviler temel olarak PTH sentez ve sekresyonunda regülasyon rolü olan kalsiyum, fosfat ve 1,25-dihidroksivitamin D düzeylerine odaklanırlar. SDBY

tanılı hastalarda serum PTH değeri normalin üst sınırının 2-9 kat arasında tutulması hedeflenir. Renal trasplantasyon yapılan hastalarda ise renal fonksiyonlar tamamen normal seviyelerde ise normal aralıklar geçerlidir. Fosfateminin azaltılması için, diyet uygulamaları ve fosfat şelatörleri kullanılabilir. Aktif vitamin-D ve analogları ile VDR reseptörü üzerinden inhibisyon amaçlanabilir. Kalsimimetik ajanlarla yine CaSR reseptörü üzerinden allosterik etki sağlanarak kalsiyum duyarlılığının artırılması ile PTH baskılanması mümkün olabilir. Bütün bu tedavilerin belirli bir aşamaya kadar kullanımında başarılı sonuçlar elde edilse de henüz medikal tedavi ile kür mümkün değildir. Bu tedavilere dirençli olan vakalarda perkütan girişimler veya cerrahi tedaviler gündeme gelmektedir (6,15,22,37).

2.6.2. Medikal Tedavi

SHPT patogeneğinde etkili olan temel faktörler olan kalsiyum, fosfor ve 1,25-dihidroksivitamin-D üzerinden etkili olan farmakolojik ajanlar ve kalsimimetik ajanlar kullanılmaktadır (15).

2.6.2.1.Fosfor Düzenleyiciler

Hiperfosfatemide SHPT'nin kompleks patofizyolojisinde önemli bir yere sahiptir. Bundan dolayı medikal tedavide fosfat düzenleyicilerin yeri de kritik önem taşımaktadır. KBH hastalığının erken evrelerinde hastanın diyet ile fosfor alımını kısıtlaması yeterli olurken, ilerleyen evrelerde hastalar ek tedavi seçeneklerine ihtiyaç duymaktadırlar. Hastaların günlük fosfor alımı 900mg ile kısıtlanmalıdır. Diyet kısıtlaması ve diyaliz uygulamalarına rağmen kan fosfat seviyesi 5,5mg/dl üzerinde seyreden hastalara fosfat bağlayıcı tedaviler başlanmalıdır (15). Hedef fosfor düzeyi bu hastalarda normal aralıklar olarak belirlenmiştir ve tedaviye başlarken serum fosfat seviyesindeki yükselmenin aşamalı mı kalıcı mı olduğu değerlendirilmelidir (37). Bu tedavilerin sonucunda hastaların PTH değerlerinde anlamlı düşüşler izlenmektedir. Fosfat düzeyi normal olsa dahi bu ajanların kullanılması ile PTH değerlerinin gerilediği izlenmiştir (15,38). Normal fosfat düzeyine sahip olan bu hastalarda PTH düşüşünün, FGF23 ilişkili yolakların etkisi ile olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada evre-3 ve evre-4 KBH hastalarının, diyet ile fosfor alımını azaltması ve fosfat şelatörü olarak lantanyum karbonat kullanmaları halinde serum FGF23 düzeylerinde anlamlı bir düşüş olduğunun saptandığı belirtilmiştir (39). Alüminyum toksikasyonu riskine karşı alüminyum içeren fosfat bağlayıcılar bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Hiperkalsemi, dinamik kemik hastalığı veya arteriyel kalsifikasyon varlığında ise kalsiyum içeren fosfat bağlayıcıların dozlarının kısıtlanması gerekmektedir (37).

2.6.2.2. Aktif D Vitamini

Sekonder hiperparatiroidi gelişiminde etkisi olan bir diğer yolak ise 1,25-dihidroksivitamin D düşüklüğü ve bu düşüklük nedeniyle VDR reseptörünün inhibisyon etkisinin yitilmesidir. Bunun sağlanması açısından hastalara aktif D vitamini veya analogları verilmektedir. Bu tedaviler genel olarak etkin ve güvenli olmakla birlikte, gastrointestinal kalsiyum ve fosfor absorpsiyonunu arttırmaları nedeniyle hiperkalsemi ve hiperfosfatemiyeye neden olabilirler. Özellikle kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılar kullanan hastalar için hiperkalsemi çok daha belirgin bir bulgu olabilmektedir. Bu hastalarda aktif D vitamini tedavisi olarak, parikalsitol veya maksakalsitol gibi bağırsaktan kalsiyum emilimi üzerine daha az etkisi olan ajanlar tedavide kullanılabilir (6,15).

CaSR ve VDR ekspresyonunun azaldığı durumlarda bu ajanların etkisi de azalmaktadır. Yapılan çalışmalarda USG ile ölçüm yapıldığında paratiroid hacminin 500mm³ veya üzerinde olduğu vakalarda aktif D vitamini tedavilerine direncin daha fazla olduğu izlenmiştir. Buradan, paratiroid hiperplazisinin ilerleyen evrelerinde değişen hücresel ekspresyonların medikal tedavi açısından direnç gelişimine neden olduğu sonucu çıkarabilir (20,35,40).

Vitamin-D₂ veya Vitamin-D₃ preparatlarının da PTH düzeylerinde ılımlı bir düşüş saptadığını belirten çalışmalar mevcuttur. Bu durum böbrek dışı 1 α -hidroksilaz aktivitesine veya bu moleküllerin VDR üzerine direk bağlanması ile açıklanmıştır. SHPT’de standart tedavide yeri olup olmadığı konusunda ise görüş birliği yoktur (6).

2.6.2.3. Kalsimimetik Ajanlar

Kalsimimetikler CaSR reseptöründe kalsiyumu taklit eden veya kalsiyumun etkisini arttıran ligandlardır. Tip-1 ve tip-2 olmak üzere iki ayrı grupta incelenirler. Tip-1 kalsimimetikler agonist etki gösterirler ve polivalan katyonlar gibi doğal ligandları içerirler. Tip-2 kalsimimetikler pozitif allosterik ligandlardır. L-amino asitleri ve sentetik bir amino alkol bileşiği olan Sinakalsetin bulunduğu gruptur (25).

Sinakalset kalsimimetiklerin prototipi olup tip-2 kalsimimetik grubunda bulunur. CaSR reseptörü ile allosterik olarak etkileşime girer ve kalsiyumun reseptör üzerindeki etkinliğini artırır. HD hastalarında uygulandığında kalsiyum, fosfor ve FGF23 seviyelerinde azalma sağlar. Paratiroid hiperplazisine gidişi yavaşlatır. Paratiroidektomi ihtiyacını erteleyebilir. Kronik böbrek hastalığına sekonder mineral ve kemik bozuklukları açısından anlamlı iyileşmeler sağlar. En sık yan etkileri bulantı-kusma gibi gastrointestinal bulgular ve hipokalsemidir (15,25,41).

2004 yılında ABD’de, 2010 yılı Ekim ayında ise ülkemizde kullanılmaya başlanan sinakalset, tek başına veya diğer medikal tedaviler ile kombine olarak kullanılabilir (42). Fosfat düzenleyiciler veya aktif D vitamini analogları ile tedaviye dirençli olan, ciddi hiperplazisi olan olgularda dahi sinakalset tedavisi etkin bulunduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle seçilmiş vakalarda cerrahi tedavinin alternatifi olabilmektedir. Sinakalset tedavisi altında hastaların paratiroid bezlerinin hacimlerinde azalma da izlenmektedir. Bu durumun, hücresel düzeyde hacim azalmasına veya apoptozise sekonder olarak geliştiği düşünülmektedir (6,43).

2009 yılında; 9 hastanın katılımı ile yapılan 24-30 ay boyunca süren bir prospektif çalışmada, hastalara konvansiyonel medikal tedaviye ek olarak sinakalset tedavisi de verildi. Bu süreçte hastaların başlangıç PTH düzeyleri ve paratiroid bezlerinin başlangıçtaki morfolojisi kaydedildikten sonra her 6 ayda bir ölçümler tekrarlandı. Araştırmanın sonunda sinakalset tedavisinin hiperplaziye uğramış paratiroid bezlerinin boyutlarında azalma yönünde etki ettiği görüldü. Ek olarak hastalarda PTH, Ca ve P değerleri de normal seviyelere yaklaştığı görüldü (44).

20 hemodiyaliz hastası ile yürütülen bir başka çalışmada ise hastaların tamamının 48 hafta boyunca, 6 hastanın ise 120 hafta boyunca takip edilmiştir. Bu hastalarda paratiroid bezi volümü $> 0,5 \text{ cm}^3$ olanların nodüler hiperplazi evresinde oldukları kabul edilmiştir. Hastalara takibinde 25mg/gün dozundan başlanarak PTH seviyeleri 250pg/ml seviyelerine gerileyene kadar doz titrasyonu ile 100mg/gün dozuna ulaşacak şekilde sinakalset tedavisi verilmiştir. Bu süreçte bu hastaların ilk 48 haftada tamamında PTH, Ca, P ve kalsiyum-fosfor ürünü (CaxP) değerlerinde belirgin bir düşüş izlenmiştir fakat nodüler hiperplazisi olan hastalarda bu düşüş hedef değeri yakalamak için yeterli seviyede olamamıştır. Çalışmanın devamında 120 hafta boyunca takip edilen 2’si nodüler hiperplazi evresinde olan 6 hastada ise, yine nodüler hiperplazili hastalarda bu değerlerin belirgin şekilde yüksek seyrettiği izlenmiştir. Bu çalışma ile özellikle nodüler hiperplazi evresinde veya daha ileri evrelerde olan hastalarda uzun dönemde sinakalset etkinliği yeterli bulunmamıştır (45).

Sinakalset tedavisinin ilk kullanılmaya başlandığı dönemlerde yapılan araştırmalar, medikasyonun kardiyovasküler mortalite de dahil olmak üzere tüm nedenlere bağlı mortalitede anlamlı azalma izlendiği yönünde olmuştur (46). Daha sonra yapılan çalışmalarda ise geniş katılımlı randomize çalışmalarda sinakalsetin, kardiyovasküler komplikasyonları veya mortaliteyi istasiktiksel olarak azaltmadığı saptanmıştır. Günümüz klinik yaklaşımı da bu yönde devam etmektedir (47). Diğer yandan ise dirençli hiperparatiroidi ile takipli hastalarda yapılan paratiroidektominin hastanın uzun dönem

surveyine katkı sağladığı bilinmektedir (48).

Sinakalset tedavisinin maliyetinin de göz önünde bulundurulması ile, sinakalset tedavisinin şu aşamada ancak seçilmiş vakalarda cerrahiye bir alternatif olabileceği düşünülmektedir. Japonya’da gerçekleştirilen bir çalışmada; sekonder hiperparatiroidi ile takipli olan hastalar, paratiroidektomi yapılan ve çeşitli nedenler ile operasyon yapılamayan hastalar olarak iki ayrı grupta incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda maliyet etkinlik açısından sinakalset tedavisinin paratiroid cerrahisine göre maliyet etkin bir tedavi olmadığı, yalnızca paratiroidektomi operasyonuna uygun olmayan hastalarda maliyet etkin olduğu saptanmıştır (49).

Bir diğer tip-2 kalsimimetik olan etelkasetid 2017 yılında erişkin hemodiyaliz hastalarında SHPT tedavisi için onay almıştır. İntravenöz yol ile uygulanır. CaSR üzerinde sinakalsete benzer şekilde allosterik pozitif allosterik modülasyon ile kalsiyumun CaSR ligandı üzerindeki etkinliğini artırır. CaSR üzerinde sinakalsetten farklı bir alana bağlanarak etki eder (25).

Bir başka tip-2 kalsimimetik ajan olan Velcalcetide (AMG416) ise henüz klinik araştırma safhasındadır (25).

2.6.3. Cerrahi Tedavi

2.6.3.1.Paratiroidektomi Endikasyonu

Hastaların medikal tedaviye dirençli olması halinde cerrahi tedavi gündeme gelmektedir. Medikal tedavi seçeneklerinin artmasına rağmen her yıl hastaların %1-2’si kadarına cerrahi paratiroidektomi gerekmektedir. Başarılı bir cerrahi rezeksiyon ile hastalarda mineral ve kemik metabolizması ile ilgili morbidite ve mortalitede azalma izlenir. Kemik ağrısı ve kaşıntı geriler, patolojik kırık riski azalır, kalsiyum fosfor ve parathormon düzeyleri düşer, kardiyovasküler olay riski anlamlı şekilde azalır (15,50).

Nadiren cerrahi tedavi endikasyonu olup cerrahi tedaviye uygun olmayan hastalarda sinakalset tedavisi ilk tercih olabilmektedir. Bu durumlar, mediastinal yaklaşım gerektiren ve anestezi riski yüksek olan vakalar, paratiroid bezinin lokalize edilemediği durumlar, hastanın cerrahi tedaviyi kabul etmediği durumlar olarak sayılabilir (15).

Cerrahi tedavi endikasyonları tablo-2.5’te gösterilmiştir.

Tablo 2.5: SHPT vakalarında paratiroidektomi endikasyonları (15,36).

- 6 ay veya daha uzun süre medikal tedaviye rağmen yüksek PTH (PTH>800 pg/mL) ile;
 - Hiperkalsemi (>10.2 mg/dl)
 - ve/veya
 - Hiperfosfatemi (>5,5 mg/dl)
- Paratiroid bezi volümü>500 mm³ veya en geniş çapı > 1 cm
- Uzun yaşam beklentisi olan semptomatik SHPT hastalarında;
 - Osteopeni/Osteoporoz
 - Tedaviye dirençli kemik ağrısı
 - Patolojik kemik kırığı
 - Ektopik kalsifikasyon
 - Vasküler kalsifikasyon
 - Mental durum değişiklikleri
 - Kaşıntı
 - Kalsiflaksi
 - Eritropoetine dirençli anemi
 - Diastolik kardiyomiyopati

Belirtilen durumlar cerrahi tedavi endikasyonları olmasına rağmen, bu kriterler ile ilgili görüş birliği yoktur. Temel olarak medikal tedaviye direnç varlığı önemli bir endikasyondur. Kalsifikalsi paratiroidektomi yapılan hasta grubunun %4 kadarını oluşturmaktadır ve cerrahi tedavi için önemli bir endikasyon olarak görülmektedir. Bu hastalarda yüksek serum fosfat düzeyleri, serum kalsiyuma bağlanır ve ektopik kalsifikasyonlara neden olur. Mortalitesi yüksek bir durumdur ve uygun cerrahi tedavi sonrası hastalarda klinik düzelme ve mortalite değerlerinde düşüş izlenir (51,52).

Paratiroid bezinin volümünün 500mm³ veya en geniş çapının 1 cm'den daha fazla olması halinde ise bu hastalarda nodüler hiperplaziden söz edilebilmektedir ki bu durumda medikal tedaviye direnç de sıklıkla görülmektedir. Bu hastalarda da cerrahi tedavinin uzun dönem surveyde medikal tedaviye üstün olduğu görülmüştür (15).

2.6.3.2.Cerrahi Uygulama

Paratiroidektomi için literatürde 4 farklı teknik mevcuttur. Bunlar:

- Subtotal paratiroidektomi ve servikal timektomi
- Total paratiroidektomi ile birlikte ototransplantasyon ve bilateral servikal timektomi
- Total paratiroidektomi
- Total paratiroidektomi ve bilateral servikal timektomi olarak sınıflandırılabilir (15).

Subtotal paratiroidektomi operasyonunda hastanın boyun ekplorasyonu sonrasında morfolojik olarak normal görünümüne en yakın olan paratiroid bezinin tamamı veya bir kısmı geride bırakılır. Geride bırakılan dokunun vaskülarizasyonunun yeterli olup olduğu kontrol edilir (15). Hipoparatiroidi riskinin en düşük olduğu operasyon türüdür fakat bu operasyonda

da rekürrens riski en yüksektir. Geçirilecek ikinci bir cerrahinin olası riskleri ve önceki cerrahide oluşmuş olan yapışıklıkların bu riskleri ve komplikasyonları arttırabileceği de bu operasyon tercih edilirken göz önünde bulundurulmalıdır (50,53,54).

Total paratiroidektomi ve otoimplantasyon yönteminde ise, yapılan boyun ekplorasyonu sonrasında saptanan tüm paratiroid bezleri çıkarılır. Daha sonra çıkarılan paratiroid bezleri arasında morfolojik olarak en normal görüneninden 1mm³ boyutlarında 10-20 adet parça elde edilir. Elde edilen bu parçalar hastanın vücuduna reimplante edilirler. Reimplantasyon için sıklıkla brakioradial kas, sternokleidomastoid kas, ön kol yumuşak doku alanlı veya karın bölgesinde cilt altı yumuşak doku alanları tercih edilir. Olası bir ikinci cerrahi açısından reimplantasyon yapılan dokular metal klipsler veya süturlar ile işaretlenirler (15,55,56). Bu yöntem ile total paratiroidektomi operasyonunda sıklıkla yaşanan hipoparatiroidinin önlenmesi amaçlanır. Ek olarak bu hastalarda olası rekürrens durumunda boyun ekplorasyonu ihtiyacı olmaksızın lokal anestezi altında tekrar cerrahi yapılabilme imkanı sağlanır fakat bu rekürrensin servikal bölgede kalan bir paratiroid bezinden veya ektopik bir dokudan da kaynaklanabileceği unutulmamalıdır (15,50,55,57).

Ototransplantasyonsuz total paratiroidektomi, cerrahi olarak tüm paratiroid bezlerinin eksizyonu gerçekleştirilir. Gerçekleştirilen boyun ekplorasyonunda tek tarafta 2'den az paratiroid bezi veya intraoperatif değerlendirme sırasında hastanın timüs dokusunda patolojik palpasyon bulguları olması halinde operasyona timektomi de eklenebilir (15). İntratimik paratiroid dokusu oranları çeşitli çalışmalarda %14-%45 aralığında izlenmiş olup bu nedenle bazı cerrahlar timektomi işlemini standart cerrahi prosedür olarak gerçekleştirirler (58). Almanya'da yürütülen çalışmada ise sekonder hiperparatiroidi ile opere olan ve timektomi gerçekleştirilen hastalar prospektif olarak takip edilmiştir. Bu hastaların timektomi materyallerinde %44,5 oranında paratiroid dokusu saptanmıştır. Tüm hastaların %39,3'ünde ektopik bir paratiroid dokusu bulunmuştur. Sonuç olarak bu çalışma elde ettiği veriler ışığında, boyun ekplorasyonu sırasında dörtten az paratiroid bezi bulunması, paratiroid dokuların lokalize edilememesi halinde bilateral servikal timektominin rutin olarak uygulanması gerektiğini önermektedir (58).

Ototransplantasyonsuz total paratiroidektomi ve servikal timektomi operasyonunda ise vücutta bulunabilecek tüm paratiroid dokunun tek operasyonda eksizyonu amaçlanmaktadır. 4 paratiroid bezinin tamamı ve en sık ektopik lokalizasyon olarak öne çıkan timüs bilateral eksize edilir. Bu operasyon sonrasında hipoparatiroidi ve hipokalsemi sık görülen bir komplikasyondur ve bundan dolayı bu yöntem açısından çekinceler mevcuttur. Bu operasyon gerçekleştirildikten sonra takip edilen 23 hastadan oluşan bir seride medikal

takipte güçlük olmadığını ve hastalarda adinamik kemik hastalığı gelişmediğini bildirmiştir. Fakat bu konuda daha ileri araştırmalar yapılması gerekmektedir (15,59).

Hangi operasyon tipinin tercih edileceğinden bağımsız olarak, görüntüleme yöntemlerinin özellikle çoklu gland hastalıklarında veya hiperplazide yeterli hassasiyete sahip olmaması, küçük adenomların tespitinde yetersiz kalması nedeniyle tüm hastalarda geniş ve detaylı bir intraoperatif boyun eksplorasyonu yapılması gerekmektedir. Özellikle sekonder hiperparatiroidi ile opere olacak olan hastalarda hiperplazi ve çoklu gland hastalığı primer hiperparatiroidiye göre daha sık olduğu için bu hastalarda boyun eksplorasyonu muhakkak gerçekleştirilmelidir (50,57).

Boyun eksplorasyonunda standart yaklaşım olarak, öncelikle hastanın görüntüleme bulgularında pozitif sonuç veren taraftan incelemeye başlanır. İnférieur tiroid arter ve rekürren laringeal sinir bulunur ve korunur. Bu yapıların etrafından ekplorasyona başlanır. Anatomik varyasyon göstermeyen vakalarda çoğunlukla hem alt hem de üst paratiroid bezleri bu bölgeye yakın konumlanmıştır. Bunun ardından tiroid bezinin çevresi, anterior ve üst mediasten, özefagus ve trakea etrafı ile paravertebral fasya ekplore edilir. Eksplorasyondan elde edilen veriler ve hastanın klinik laboratuvar ve görüntüleme bulguları eşliğinde hastaya cerrahi prosedürlerden en uygun olanı seçilerek işleme başlanır.

Cerrahi sırasında paratiroid dokunun, tiroid doku, yağ doku veya lenf nodları ile karışma ihtimali mevcuttur. Cerrahi başarısını arttırmak için çıkarılan dokuların frozen incelemeleri gerçekleştirilmelidir. Frozen inceleme dokunun paratiroid olup olmadığını ayırt etmekte faydalı olabildiği gibi, lipid içeriği ile patolojik doku olup olmadığı hakkında da fikir verebilir ancak bu durum kesin tanı olarak görülmez (57).

İntraoperatif görüntüleme yöntemleri ve parathormon ölçümü de operasyon başarısını arttırmak için kullanılabilen diğer yöntemlerdendir (57,60).

Bu cerrahi prosedürlerin birbirlerine üstünlüğü açısından elimizdeki veriler ile net bir görüş birliği yoktur. Hastanın kliniğine göre cerrahın uygun gördüğü yöntem ile hastanın operasyonu yapılmaktadır (15,61,62). Yalnızca renal transplant ihtimali olan hastalar için subtotal paratiroidektomi, hastanın transplantasyon sonrasında hipoparatiroidi ve hipokalsemi ihtimalinin azalması için ön planda tercih edilebilir. Ek olarak postoperatif dönemde geçici hipoparatiroidi sırasında greft kanlanması ve transplante böbreğe zarar verebilme ihtimaline karşı yine renal transplantasyon öyküsü olan hastalarda subtotal paratiroidektomi ilk tercihtir (15,63,64).

2.6.3.3.Cerrahi Komplikasyonlar

En sık komplikasyonu uzamış hipokalsemidir. Bunun nedeni ise normal seviyelere, hatta normalin alt sınırına düşen PTH düzeyleri ile birlikte kemik mineralizasyonunun artmasıdır. Bu duruma aç kemik sendromu adı verilir. Bu durumun izlendiği vakalarda oral veya parenteral kalsiyum replasmanı, aktif d vitamini tedavisi veya yüksek kalsiyum içerikli diyalizat ile hemodiyaliz gibi seçenekler ile kalsiyum seviyeleri korunmaya çalışılmalıdır. Bazı vakaların post operatif dönemde bu komplikasyondan dolayı intravenöz tedavi ihtiyacı sürmesi nedeniyle hastane yatışları uzayabilmektedir. Bu durum nadiren kalıcı hipokalsemi ile sonuçlanabilmektedir. Serum magnezyum seviyesinin gerilediği vakalarda (<1,5mg/dl), hastaya magnezyum replasmanı da planlanmalıdır. Aç kemik sendromunun profilaksisi amacıyla hastalara preoperatif dönemde kalsiyum ve kalsitriol tedavileri başlanabilir (15,56,62).

Hastalarda hipokalsemi riskinin en fazla olduğu dönem post operatif 4 ve 9. günler arasında olup bazı vakalarda bu süre 3 haftaya kadar uzayabilmektedir. Paratiroidektomi operasyonunun ardından hipokalsemi gelişen vakalar için net bir tanı kriteri olmayıp serum kalsiyum seviyesinin 8,4mg/dl değerinin altında olması veya üremik hastalarda 7,5mg/dl değerinin altında olması tanı kriteri olarak kabul edilebilir. Bir diğer kriter ise hastaların postoperatif dönemde intravenöz uzun süreli kalsiyum replasmanı ihtiyacı olarak düşünülebilir (65–67).

Paratiroidektomi cerrahisinde operasyon alanına yakın seyri nedeniyle, rekürren larengeal sinir veya süperior larengeal sinir hasarı gibi komplikasyonlar da nadiren görülebilmektedir. Deneyimli bir cerrahın gerçekleştirdiği operasyonda bu risk %1 seviyesinin altındadır. Anesteziye sekonder komplikasyonlar, kanama, yara ayrışması gibi daha nadir cerrahi komplikasyonlar da gelişebilmektedir (62,67).

2.6.4. Perkütan Enjeksiyonlar

Cerrahi girişimi kabul etmeyen veya cerrahi operasyon açısından yüksek riskli olan hastalarda perkütan girişimler düşünülebilmektedir. Bu işlemlerin lokal anestezi altında daha kısa sürede yapılabilmesi gibi avantajları mevcuttur. Perkütan enjeksiyonda en sık tercih edilen ürün etanoldür (68).

Patolojik olarak saptanan paratiroid bezine etanolün enjeksiyonu prensibine dayanır. Bu hastalarda çoğunlukla istenilen düzeyde PTH düşüşü sağlanmamaktadır. Hipoparatiroidi riski düşük bir işlemdir. Ektopik yerleşimli paratiroid odaklarının tedavisi için yetersiz kalmaktadır. Ek olarak etanolün paratiroid dışı dokuya geçmesi halinde, lokal ağrı, şişlik, enflamasyon ve dokularda yapışıklık gibi komplikasyonlar da görülebilmektedir. Bu durum

da hastada olası bir rekürrens veya istenilen tedavi cevabının yakalanamaması halinde planlanacak bir cerrahi operasyonun başarısının düşmesine ve komplikasyonlarının artmasına neden olmaktadır. Bundan dolayı hiperparatiroidi nedeniyle operasyon planlanan hastalarda perkütan etanol enjeksiyonu ön planda önerilmemektedir (68).

Perkütan etanol enjeksiyonuna bir alternatif olarak, aktif D vitamini enjeksiyonunun uygulandığı çalışmalar da mevcut olup sınırlı vakada olumlu sonuçlar da alınmıştır. Etanolde görülen çevre dokuya hasar verme durumu aktif D vitamininde izlenmemektedir. Fakat ileri derecede hiperplazinin izlendiği vakalarda yetersiz kalmaktadır (69).

2.7.Persistan ve Rekürren Hiperparatiroidi

Persistan hastalığın en sık sebebi ilk cerrahinin uygun teknik ile yapılmamasıdır. Ektopik atlanmış bir doku veya 5. bir paratiroid bezinin varlığı söz konusu olabilmektedir. Bu vakalarda tekrar cerrahi tedavi gerekmektedir (62). Subtotal paratiroidektomi veya total paratiroidektomi ve otoimplantasyon cerrahisi gerçekleştirilen vakalarda, renal transplantasyon ile renal replasman tedavisi yapılmaması halinde bu hastalarda rekürren hiperparatiroidi gelişmesi ihtimal dahilindedir (15).

Bu vakalarda tekrar cerrahi planlanırken, önceki görüntüleme sonuçları, ameliyat raporları, patoloji raporlar ve yeni görüntülemelerin sonuçları birlikte değerlendirilmeli ve patolojik paratiroid odağın yeri konusunda preoperatif dönemde ayrıntılı bilgi edinilmelidir. Görüntüleme açısından en az boyun USG ve sestamibi SPECT-BT yapılmalıdır. Buna ek olarak seçilmiş vakalarda boyun ve mediasten MR, metionin PET-BT veya selektif venöz örnekleme dahi düşünülebilir. En düşük komplikasyon ile cerrahinin mümkün ve ihtiyaç olduğuna karar verilen vakalarda tekrar cerrahi tedavi yapılmasının endike olduğu konusunda genel fikir birliği mevcuttur (56,70,71).

2.8.Renal Transplantasyon Sonrası Persistan Hiperparatiroidi

Başarılı bir renal transplantasyon sonrasında düzelen böbrek fonksiyonları ile hastalarda kalsiyum ve fosfat metabolizması normal hale gelmeye başlar. 1 α -hidroksilaz aktivitesi artar ve serum kalsitriol seviyeleri de normal seviyelere ulaşır. Bütün bu değişiklikler ile hastalarda PTH düzeylerinde de operasyonu takiben 3-6 ay içerisinde gerileme olması beklenir. Bu süreçte bu hastalarda, nakil sonrası dönemde serum kalsiyum ve fosfat stabil değerlere ulaşana dek haftalık olarak ölçülür. Gerekli hallerde daha sık veya daha uzun süreli ölçüm periyodları hastaların transplant sonrası renal fonksiyonlarına göre planlanır. PTH, ALP ve 25(OH)D seviyeleri de hastanın transplant sonrası renal fonksiyonlarına göre uygun sıklıkta ve sürede planlanabilir. KBH-MKB açısından kırık riski

varlığında bu hastalarda da KMD (kemik mineral dansitesi) testi veya tanısal açıdan kemik biyopsisi ile birlikte gereklilik halinde uygun tedaviler planlanabilir (37,50).

Fakat tüm vakalarda PTH normal seviyelere dönmemektedir. Bunun nedeni paratiroid bezlerinin histopatolojik olarak monoklonal nodüler hiperplazi evresini geçmiş ve otonomi kazanmış olması veya transplantasyon sonrasında renal fonksiyonların beklendiği kadar iyileşmemesidir. Otonomi kazanmış olan paratiroid bezlerinde kalsiyum fosfor ve kalsitriol gibi regülatuvar görevi gören moleküllerin inhibitör etkileri yoktur ve bu paratiroid dokuları PTH salınımına devam ederler. Yapılan çalışmalar tersiyer hiperparatiroidi (THPT) sıklığını %17-30 seviyelerinde saptamıştır (50).

THPT görülen hastalarda paratiroidektomi endikasyonu vardır. Hiperkalsemi bulunması cerrahi açısından önemli bir endikasyondur. Renal transplant hastalarında en sık hiperkalsemi nedeni persistan hiperparatiroidizmdir ve bu durum hastalarda vasküler kalsifikasyonlara hatta buna sekonder greft disfonksiyonuna dahi neden olabilmektedir (6,50). Diğer paratiroidektomi endikasyonları ise; hipofosfatemi, osteopeni, osteoporoz, paratiroid bezinin kütlesinin 500mg üstünde hesaplanması, kaşıntı, ağrı ve patolojik kemik kırıkları olarak sayılabilir (50).

Renal transplantasyon sonrasında paratiroid bezinin fonksiyonlarının ne zaman normale geleceği, operasyon açısından ne kadar beklenmesi gerektiğine dair net bir veri yoktur. Genelde 12 ay kadar beklenmektedir fakat bazı çalışmalarda 3 ay içerisinde normal seviyelere ulaşmayan PTH düzeylerinin ilerleyen süreçte de normal seviyelere ulaşamayacağını belirtmiş ve 3 aylık beklemenin yeterli olduğunu öne sürmüştür (50,57).

Renal transplantasyon geçiren hastalarda paratiroidektomi operasyonu planlanması halinde öncelikle subtotal paratiroidektomi yapılması düşünülmelidir. Paratiroidektomi operasyonu sonrasında renal fonksiyonlarda bozulma görülmesi olasıdır. Subtotal paratiroidektomi operasyonunda bu fonksiyon kaybının daha düşük seviyelerde olacağı düşünülmektedir. Kreatinin değerlerinin 12 aylık süre boyunca bazal seviyenin üzerinde seyrettiği vakalar bildirmiştir. Operasyon öncesinde PTH düzeyleri yüksek olan veya bazal kreatinin değeri 2mg/dl'den daha yüksek olan hastalarda postoperatif dönemde renal fonksiyon kaybı daha fazla olabilmektedir (50,63,64,72). Renal fonksiyon kaybının, preglomerüler arterlerde PTH'ın vazodilatör etkisi ve paratiroidektomi sonrasında ani PTH düşüşü ile vazokonstriksiyon gelişmesine sekonder olduğu düşünülmektedir (64,73).

Bu hastalarda takip edilen süreçte paratiroidektomi operasyonunun greft surveyine olumsuz etkisi açısından yapılan çalışmalarda operasyonun surveyi düşürdüğü yönünde anlamlı bir bulgu saptanmamıştır. Bundan dolayı bu hastalarda paratiroidektomi

endikasyonu olması halinde operasyonun uygun teknik ile gerçekleştirilmesi önerilmektedir (50).

2.9.Paratiroidektomi Sonrası Kalıcı Hipoparatiroidi

Paratiroidektomi operasyonunun uzun dönemdeki en önemli komplikasyonu kalıcı hipoparatiroididir. Total paratiroidektomi yapılan ve otoparatiroidizasyon yapılmayan vakalarda sık görülmektedir (55,74).

Hipoparatiroidinin KBH hastalarında önemli bir komplikasyonu düşük döngülü (adinamik) kemik hastalığıdır. Tedavide kalsiyum kısıtlaması, aktif D vitamini kullanılmaması gibi seçenekler değerlendirilebilmektedir. Rekombinant 1-34 PTH olan teriparatid ve CaSR reseptörlerinin inhibisyonu ve buna sekonder PTH sekresyonunun aktivasyonunu amaçlayan kalsilitikler de tedavide kullanılabilen ajanlardandır (6).

Sekonder hiperparatiroidi tanılı hastalarda paratiroidektominin surveye katkı sağladığı bilinmektedir (15). Hastaların postoperatif PTH düzeylerinin surveye ile ilişkisi açısından ise yeterli çalışma mevcut olmayıp 235 hastanın 1990-2007 yılları arasında 235 paratiroidektomi operasyonu geçiren evre-5 KBH hastasının incelendiği bir çalışmada PTH düzeyleri en düşük olan grupta mortalitenin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu konuda daha geniş hasta grupları ile ek araştırmalar gerektiği de vurgulanmıştır (74).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta Seçimi

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesinde son dönem böbrek yetmezliği tanılı, sekonder hiperparatiroidi nedeniyle paratiroidektomi olan tüm hastaların elektronik dosyaları hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak incelendi. Ocak 2013 tarihinden Ocak 2023 tarihine kadar hastanemizin patoloji laboratuvarına “paratiroid bezi” kodu ile kaydedilen bütün sonuçların dökümü alındı. Daha sonra bu sonuçlar üzerinden ilgili hastaların son dönem böbrek yetmezliği tanıları olup olmadığı tek tek kontrol edildi.

Hastaların bir kısmının operasyon öncesi anamnezleri, laboratuvar sonuçları, görüntüleme sonuçları eksikti. Bazı hastalarda ise operasyon sonrası takiplerde eksiklikler mevcuttu. Bazı hastalarda bu tetkikler dış merkezlerde gerçekleştirilmişti. Bu eksiklikler hastaların farklı polikliniklerdeki anamnezlerinden, el yazısı ile yazılıp sisteme tarayıcı cihazlarda taratılıp yüklenmesi sağlanan verilerden, medulla sistemi üzerinden ilaç raporları çıkarılırken kaydedilen verilerden ve E-Nabız sisteminden elde edildi. Bazı hastaların ise kayıtlı oldukları hemodiyaliz merkezlerine gidilerek oradan gerekli veriler toplandı. Telefon ile aranıp öğrenilebilecek çeşitli demografik veriler için hastalar aranarak bilgi alınmıştır. Bütün çabalara rağmen bazı hastaların ilgili verilerinde eksiklikler mevcut olup bu eksiklikler ilgili tablolarda belirtildi.

Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle sekonder hiperparatiroidi gelişen ve paratiroidektomi operasyonu olan hastaların cinsiyet, ameliyat tarihindeki yaşları, ameliyat yılları, kronik böbrek yetmezliğinin süreleri, renal replasman tedavisine başlama süreleri ve renal replasman tedavisi alan hastaların hangi tür renal replasman tedavisi aldıkları kaydedilmiştir. Buna ek olarak hastaların o dönemki boy ve kilo değerleri de sistemden elde edilmeye çalışılıp elde edilemeyen hastalardan ise telefon yolu ile bilgi alınmıştır. Hastaların operasyon öncesi parathormon, kreatinin, kalsiyum, fosfor, CaxP ürünü, magnezyum, HbA1C, total protein, albümin ve alkalen fosfataz değerlerinden elde edilebilen veriler kaydedilmiştir. Ameliyat sonrasında ise birinci hafta, üçüncü ay, altıncı ay, birinci yıl, ikinci yıl ve üçüncü yıl parathormon değerleri ve postoperatif ilk hafta içerisindeki kreatinin, kalsiyum, fosfor, CaxP ürünü, albümin ve alkalen fosfataz değerleri kaydedilmiştir.

Hastalara yapılan görüntüleme yöntemleri ve görüntüleme yöntemlerinde paratiroid histopatolojisi açısından yapılan yorumlar ile hastaların patoloji sonuçları da yine kaydedilmiştir. Hastalara yapılan paratiroidektomi tipi ise ameliyat raporlarından elde edildiği şekilde çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların operasyon sonrasında hipokalsemi süreleri de yine elde edilmeye çalışılmış ve hipokalsemi olup olmadığı ile, hipokalsemi olması halinde hipokalsemi süreleri çalışmaya eklenmiştir. 6 aydan daha kısa süren hipokalsemi “geçici hipokalsemi”, 6 ay veya daha uzun süren hipokalsemi “kalıcı hipokalsemi” şeklinde kaydedilmiştir. Kalıcı hipokalsemi hastaları aynı zamanda uzun dönem komplikasyonlar açısından “kalıcı hipoparatiroidi” gelişen vakalar olarak kaydedilmiştir. Hastaların çalışmanın yapıldığı yıllar içerisinde kaç defa paratiroidektomi operasyonu geçirdiği ve eğer yapıldıysa diğer operasyonun nedeni, operasyon tipi, iki operasyon arası geçen süre ve operasyon patolojileri de kaydedilmiştir. Takiplerinde uzun dönemde gelişen komplikasyonlar yine hasta bazlı olarak tek tek kaydedilmiştir.

Yapmış olduğumuz çalışmanın retrospektif bir çalışma olması nedeniyle çeşitli kısıtlayıcı yönleri vardır. Bazı hastaların geriye dönük verilerinde eksiklikler mevcuttu. Anamnez, ilaç kullanım öyküleri, daha önce geçirilen operasyonları, servis epikrizleri, postoperatif komplikasyonları yeterli düzeyde kayıt altına alınmayan hastalar vardı. Çoğu hastada veriler çalışmamızda tetkiklerin analiz edildiği zaman dilimlerine uygun olsa da bazı hastalarda istenilmesi gereken tetkikler çalışmamızda hedeflediğimiz zaman dilimlerinden önce veya sonra istenmişti. Laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri dış merkezlerde yapılan hastalar mevcuttu. Bu tetkikler de mümkün olduğunda elde edilerek çalışmamıza uygun şekilde standardize edildi ve çalışma verilerine eklendi. Çalışmamızın 10 yıllık bir periyodu kapsamaması nedeniyle bu süreçte yapılan biyokimyasal ve görüntüleme tetkiklerinde farklı cihazlar kullanılmış ve görüntüleme tetkikleri farklı kişilerce yorumlanmıştır. Patoloji verilerinde paratiroid bezlerinin ağırlığı hakkında yeterli veri bulunamamıştır. Postoperatif dönemde çoğu hasta uygun şekilde takiplerine gelse de bazı hastalar takiplerine dış merkezlere gitmiş veya kontrollerine gelmemişlerdir, bu nedenle 3 yıllık parathormon takiplerine erişilemeyen hastalar mevcuttur. Bu hastalarda erişilebilen veriler uygun şekilde çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalar 1. hafta PTH değerlerinin 200ng/ml altında veya üstünde olmasına göre erken dönemde operasyon başarısı açısından gruplandı. 200 ng/ml altında olan hastalar erken dönemde operasyon başarısı açısından başarılı olarak kabul edildi.

1. yıl ve üzerindeki takiplerinde; kalıcı hipokalsemi, kalıcı hipoparatiroidi, persistan hiperparatiroidi, nüks hiperparatiroidi gibi komplikasyonlar olmayan, 2. operasyona gerek duyulmayan ve PTH düzeyi diyaliz hastaları için 150-600 ng/ml (normalin 2-9 katı), transplantasyon hastalarında GFR normal aralıkta ise 15-65 ng/ml aralığında olan hastaların

operasyonları uzun dönemde başarılı olarak kabul edildi

Bu çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuştur, 15 Eylül 2023 tarihli 182 sayılı toplantıda 2023/4534 karar sayısı ile etik kurul onayı alınmıştır.

3.2.Laboratuvar

Hastaların ilgili laboratuvar verilerinin büyük bir kısmı hastanemizde rutin analizörler ile rutin metodlarla spektrofotometrik yöntemler ile gerçekleştirilmiştir. Bazı operasyon öncesi ve sonrasındaki laboratuvar verileri kayıtlı oldukları hemodiyaliz ünitelerinin anlaşmalı laboratuvarlarında veya başka hastanelerin laboratuvarlarında elde edilmiştir. Hastanemizde son yıllarda kullanılan otoanalizör Roche markasının C8000 modelidir. Rutin biyokimya testleri için cobas c702 modülü kullanılmaktadır.

Parathormon düzeyleri hastanemiz laboratuvarında ikinci nesil yöntemler ile Roche markasının C8000 modelinin cobas e801 modülü ile çalışılmış ve tetkik sonuçları intakt-PTH olarak verilmiştir.

Hastaların kaydedilen kalsiyum verileri, albümin düzeylerine göre düzeltilmiş kalsiyum değerleridir. Serum normal albümin düzeyi 4mg/dl olarak kabul edilmiş ve albümin değerinde her 1mg/dl düşüşe karşılık ölçülmüş serum kalsiyum düzeyine 0,8 mg/dl ilave edilerek veriler kaydedilmiştir. Hesaplamalar bu formül kullanılarak bilgisayarda gerçekleştirilmiştir (75).

Operasyon öncesi ve sonrası istenilen tetkikler her hastada aynı düzende istenmemiştir. Operasyon öncesi tetkikler çoğunlukla operasyondan önceki 1 hafta içerisinde alınmıştır. Bu şekilde olmayan hastalarda ise elde edilen en yakın veriler alındı. Operasyon sonrasında ise yine ilk hafta içerisinde ölçülen değerler çalışma için kaydedildi. Hastanemizde takibi devam eden hastaların büyük kısmının hormon ve biyokimya değerleri otomasyon sisteminde mevcuttu. Hastane sisteminde bulunamayan sonuçlar ise hemodiyaliz üniteleri, medulla sistemi ve E-Nabız sistemi üzerinden elde edilip çalışmaya kaydedildi.

Operasyon sonrasında düzeltilmiş kalsiyum düzeyi 8mg/dl değerinin altına düşen hastalar postoperatif hipokalsemi olarak kabul edildi. Operasyon sonrasındaki ilk hafta içerisindeki en düşük kalsiyum değeri çalışmaya “post-op kalsiyum” değeri olarak kaydedildi.

HbA1C değeri 6,5mg/dl ve üzerinde olan hastalar Diabetes Mellitus tanılı olarak kaydedildi.

3.3.Radyolojik İncelemeler

3.3.1. Ultrasonografi

Yüksek frekanslı lineer ultrasonografi problemleri ile boynun anteriorunda iki taraflı incelemeler gerçekleştirilmiştir. Oval ve hipoekoik görünümlü lezyonlar paratiroid hiperplazisi veya adenomu olarak kaydedilmiştir. Bazı hastalarda lezyonun operasyon sırasında tespitinin kolaylaşması açısından operasyon öncesi ultrasonografi ile işaretleme yapılmıştır.

3.3.2. Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi ile gerçekleştirilen görüntülemelerde; mandibula ile karina düzeyi arası 1mm'lik ardışık kesitler ile kontrastsız ve kontrastlı dinamik seriler ile taranmıştır. İntravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrasında 30, 60 ve 90. saniyelerde görüntüler alınmıştır.

3.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme, kontrast öncesi ve sonrasında T1 ağırlıklı aksiyel ve koronal imajlar ile T2 ağırlıklı aksiyel ve koronal planda sekanslar elde edilmiştir.

3.3.4. Paratiroid Sintigrafisi

Sintigrafik incelemelerin büyük bir kısmı hastanemizde operasyon öncesi dönemde gerçekleştirilmiş olup bazı hastalarda farklı merkezlerde yapılmış olan sintigrafi sonuçları elde edilmiştir. Hastaların elde edilen tüm tetkiklerinde tüm hastalara ⁹⁹Tc MIBI intravenöz yoldan verilmiştir. Enjeksiyonu takiben 15. ve 120. dakikalarda statik görüntülemeler alınmıştır. 120. dakikada ise SPECT çalışması gerçekleştirilmiştir. SPECT çalışması ile 3 boyutlu görüntüler elde edilmiştir. Hastanemiz Nükleer Tıp biriminde Siemens firması tarafından üretilen gama kamerası kullanılmıştır. Ektopik paratiroid adenomlarının saptanabilmesi açısından görüntüleme alanlarına mediasten de dahil edilmiştir. Sintigrafi ve SPECT sonuçları çalışma içerisinde paratiroid sintigrafisi olarak kaydedilmiştir.

3.4.Cerrahi İşlem

Hastaların ameliyat notları incelenerek; operasyonun tipi, paratiroidektominin total veya subtotal olarak gerçekleştirilme durumu, ototransplantasyon yapılıp yapılmadığı araştırılmış ve kaydedilmiştir.

3.5.Patoloji

Operasyonda eksize edilen materyaller hastanemiz patoloji laboratuvarı bünyesinde çalışılmıştır. Paratiroid bezlerinin patolojik tanıları hiperplazi veya adenom olarak

belirtilmiştir. Bazı vakalarda adenom ve hiperplazi aynı hastada rapor edilmiştir. Birkaç raporda ek histopatolojik veriler mevcut olmasına rağmen geri kalan bütün raporlarda hiperplazinin diffüz veya nodüler olup olmadığı hakkında bilgi bulunamamıştır. Patoloji sonucu nodüler hiperplazi olan hastalar mevcut olup bu hastalar hiperplazi olarak kaydedildi. Hem adenom hem de hiperplazi olarak verilen hastalar ise adenom olarak kaydedildi. Paratiroid bezlerinin ağırlıkları hakkında veri bulunamamıştır.

3.6.Verilerin Analizi

Araştırmada elde edilen veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 18.0 paket programı kullanılarak analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde kategorik veriler sayı (n) ve yüzde (%) kullanılarak, sayısal veriler ise ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maximum) kullanılarak gösterildi.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher'in Kesin Ki-kare testi kullanıldı.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro Wilk testleri ile incelendi. Bağımsız iki gruptaki normal dağılan sayısal veriler Independent Samples T Testi ile, normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımı Mann Whitney U Testi ile incelendi. Normal dağılıma uymayan bağımlı iki grupta verilerin dağılımı Wilcoxon testi ile değerlendirildi.

Normal dağılmayan iki sayısal değişken arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Korelasyon ilişkileri: $r=0,05-0,30$ ise düşük korelasyon, $r=0,30-0,40$ ise düşük-orta derecede korelasyon, $r=0,40-0,60$ ise orta derecede korelasyon, $r=0,60-0,70$ ise İyi derecede korelasyon, $r=0,70-0,75$ ise çok iyi derecede korelasyon, $r=0,75-1,00$ ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniği'nde yapılan bu araştırma kapsamında kronik böbrek hastalığı (KBH) olan ve sekonder hiperparatiroidi nedeniyle hastanemizde ameliyat edilen 78 hasta değerlendirildi. Bu hastaların arasından veri eksikliği nedeniyle 11'i çalışma dışı bırakıldıktan sonra 67 hasta ile çalışma yürütüldü. Hastaların demografik ve hastalık özellikleri Tablo 4.1'de verildi. Çalışmaya alınan hastaların 43'ü (%64,2) erkekti. Hastaların beden kitle indeksi (BMI) ortalaması $24,05 \pm 5,30$ kg/m² olarak belirlendi. Paratiroidektomi olma yaş ortalaması $46,13 \pm 12,40$ yıl, KBH süresi ortalaması $10,54 \pm 5,21$ yıl olarak kaydedildi. 53 Hasta (%79,1) hemodiyaliz (HD), 11 hasta (%16,4) renal transplantasyon ve 3 hasta (%4,5) periton diyalizi ile tedavi görmekteydi.

Tablo 4.1: Hastaların Demografik ve Kronik Böbrek Hastalığı İlişkili Verilerinin Dağılımları

Değişkenler	Sonuçlar (n=67)	
Cinsiyet; n(%)		
Erkek	43	64,2
Kadın	24	35,8
	Ortalama ± SS	Ortanca (min-max)
Boy (cm)	165±8,72	164,0 (140,0-185,0)
Ağırlık (kg)	65,59±15,44	64,0 (32,0-108)
BMI (kg/m²)	24,05±5,30	23,0 (13,1-39,5)
Ameliyat Olma Yaşı (yıl)	46,13±12,40	46,0 (19,0-70,00)
Kronik Böbrek Hastalığı Süresi (yıl)	10,54±5,21	10,0 (3,0-27,0)
Renal Replasman Tedavi Süresi (yıl)	8,85±5,46	8,0 (1,0-27,0)
Renal Replasman Tedavisi Türü; n(%)		
Hemodiyaliz	53	%79,1
Transplantasyon	11	%16,4
Periton Diyalizi	3	%4,5

Kronik böbrek hastalarında hiperparatiroidi nedeniyle yapılan görüntüleme ve ameliyat verilerinin dağılımı Tablo 4.2'de sunuldu. Hastaların %67,1'inde (n=45) ultrasonografi (USG) ile birlikte sintigrafi, %17,9'unda (n=12) yalnız sintigrafi, %6,0'ında (n=4) yalnız USG, %3,0'ında (n=2) USG ile birlikte magnetik rezonans (MR) ile görüntüleme yapıldığı belirlendi. Görüntüleme sonucu hastaların %61,1'inde (n=41) paratiroid adenomu, %28,4'ünde (n=19) paratiroid hiperplazisi bulunmaktaydı. Hastaların %91,0'ına (n=61) subtotal paratiroid eksizyonu, %6,0'ına (n=4) total paratiroid eksizyonu,

%3,0'ına (n=2) total eksizyon ve otoimplantasyon yapıldığı belirlendi. Yapılan ameliyat sonucu paratiroid dokusuna ait patoloji sonuçları değerlendirildiğinde hastaların 47'sinde (%70,1) hiperplazi, 20'sinde (%29,9) adenom varlığı tespit edildi.

Tablo 4.2: Hastaların Görüntüleme ve Ameliyat Verilerinin Dağılımları

Değişkenler	Sonuçlar (n=67)	
Görüntüleme Yöntemi; n(%)		
USG+ Sintigrafi	45	67,1
Sintigrafi	12	17,9
USG	4	6,0
MR+ Sintigrafi	2	3,0
USG+ MR	1	1,5
MR+ USG+ Sintigrafi	1	1,5
BT+ USG+ Sintigrafi	1	1,5
Yok	1	1,5
Görüntüleme Morfolojisi; n(%)		
Adenom	41	61,1
Hiperplazi	19	28,4
Normal	6	9,0
Yok	1	1,4
Ameliyat Tipi; n(%)		
Subtotal Eksizyon	61	91,0
Total Eksizyon	4	6,0
Total Eksizyon+ Otoimplantasyon	2	3,0
Patoloji; n(%)		
Hiperplazi	47	70,1
Adenom	20	29,9

Hastalarda hiperparatiroidi nedeniyle yapılan ameliyat sonrası verilerin dağılımı Tablo 4.3'te özetlendi. Hastaların %64,2'sinde (n=43) postoperatif dönemde hipokalsemi tespit edildi. Postoperatif hipokalsemi olan hastaların %55,8'inde (n=24) hipokalseminin kalıcı olduğu ve hastaların %10,4'üne (n=7) ikinci ameliyat yapıldığı belirlendi. İkinci ameliyat yapılan hastaların %85,7'sine (n=6) persistan hiperparatiroidi nedeniyle ameliyat yapıldığı, %71,4'üne (n=5) total eksizyon yapıldığı, %85,7'sinin patolojisinin adenom olduğu belirlendi. Hastaların %40,3'ünde (n= 27) ameliyat sonrasında kalıcı hipoparatiroidi, %11,9'unda (n=8) persistan hiperparatiroidi geliştiği kaydedildi.

Tablo 4.3: Hastaların Postoperatif Verilerinin Dağılımları

Değişkenler	n	%
Postoperatif Hipokalsemi;	43	64,2
Hipokalsemi Süresi (n=43);		
Kalıcı	24	55,8
Geçici	19	44,2
2. operasyon geçiren;	7	10,4
2. operasyon Nedeni (n=7);		
Persistan Hiperparatiroidi	6	85,7
Nüks	1	14,3
2. operasyon Tipi;		
Total Eksizyon	5	71,4
Subtotal Eksizyon	1	14,3
Subtotl Eksizyon+ Otoimplantasyon	1	14,3
2. operasyonun Patoloisi;		
Adenom	6	85,7
Hiperplazi	1	14,3
Uzun Dönem Komplikasyon;		
Yok	30	44,8
Kalıcı Hipoparatiroidi	27	40,3
Persistan Hiperparatiroidi	8	11,9
Nüks	2	3,0

Çalışmaya dahil edilen hastalar renal replasman tedavisi transplantasyon ve hemodiyaliz + periton diyalizi olarak gruplandırıldı. Renal replasman tedavi gruplarına göre preoperatif laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 4.4 ile verildi. Diyaliz ile renal replasman tedavisi olan hastalarda preoperatif parathormon (PTH), kreatinin, fosfor, kalsiyum*fosfor, alkalen fosfataz (ALP) düzeyleri renal transplant yapılan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, albumin düzeyi ise anlamlı derecede düşük belirlendi (p değerleri sırasıyla; p=0,001; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p=0,046; p=0,004). Magnezyum ve total protein düzeyleri transplant ve diyaliz hastalarında benzer tespit edildi (p>0,05).

Tablo 4.4: Hastaların Renal Replasman Tedavi Türüne Göre Preoperatif Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı (n=67)

Preop Değerleri	Renal Transplantasyon (n=11)	Hemodiyaliz- Periton Diyalizi (n=56)	Test Değeri	p
PTH	819,27±955,04	1738,11±947,60	3,385*	0,001
Kreatinin	1,57±1,09	7,22±2,47	5,062*	<0,001
Kalsiyum	10,48±1,22	10,06±1,01	1,872*	0,061
Fosfor	2,95±1,25	5,88±1,13	4,648*	<0,001
Kalsiyum*Fosfor	29,87±8,97	59,17±12,51	7,382**	<0,001
Magnezyum	2,08±0,72	2,22±0,35	1,878*	0,060
HbA1C	5,72±1,37	5,37±0,78	0,773*	0,440
Total Protein	7,03±0,49	7,05±0,67	0,105**	0,916
Albumin	4,46±0,21	4,06±0,42	2,975**	0,004
ALP	165,82±96,25	319,18±297,26	1,997*	0,046

Ortalama±Standart Sapma

*: Mann Whitney U Testi

** : Bağımsız Gruplarda T Testi

Çalışmaya dahil edilen hastaların renal replasman tedavi gruplarına göre postoperatif laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 4.5 ile özetlendi. Diyaliz ile renal replasman tedavisi olan hastalarda postoperatif kreatinin, fosfor, kalsiyum*fosfor düzeyleri renal transplant yapılan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, kalsiyum ve albumin düzeyi ise anlamlı derecede düşük belirlendi (p değerleri sırasıyla; p<0,001; p=0,005; p=0,009; p<0,001; p<0,001). Farklı zamanlarda ölçülen PTH düzeyleri transplant ve diyaliz hastalarında istatistiksel olarak benzer tespit edildi (p>0,05). İstatistiksel olarak benzer olmakla birlikte elde edilen bulgular incelendiğinde tüm zaman dilimlerinde, renal transplantasyon grubunun PTH seviyelerinin hemodiyaliz-periton diyalizi grubundan daha düşük olduğu saptandı.

Tablo 4.5: Hastaların Renal Replasman Tedavi Türüne Göre Postoperatif Laboratuvar Parametrelerinin Dağılımı

Postop Değerleri	Renal Transplantasyon (n=11)	Hemodiyaliz-Periton Diyalizi (n=56)	Test Değeri	p
1. hafta PTH (n=64)	217,09±237,41	258,89±362,12	0,952*	0,341
3. ay PTH (n=51)	184,00±208,64	438,61±586,82	0,036*	0,972
6. ay PTH (n=53)	243,54±292,21	339,79±565,13	0,833*	0,405
1. yıl PTH (n=55)	253,10±357,92	296,01±440,71	0,295*	0,768
2. yıl PTH (n=57)	249,40±358,78	296,01±440,71	0,567*	0,571
3. yıl PTH (n=43)	169,00±263,84	341,11±550,68	0,559*	0,595
Kreatinin (n=67)	1,88±1,71	7,30±2,48	4,808*	<0,001
Kalsiyum (n=67)	8,96±1,44	7,50±1,08	3,860**	<0,001
Fosfor (n=67)	3,27±0,95	4,45±1,27	2,902**	0,005
Kalsiyum*Fosfor (n=67)	28,26±4,30	33,78±11,54	2,737**	0,009
Albumin (n=67)	4,47±0,25	3,92±0,43	5,674**	<0,001
ALP (n=67)	144,36±125,60	277,98±318,89	1,930*	0,054

Ortalama±Standart Sapma

*: Mann Whitney U Testi

** : Bağımsız Gruplarda T Testi

Kronik böbrek hastalarından renal transplantasyon yapılan hastalarda preoperatif ve postoperatif PTH değişimleri incelendi. Tüm PTH ölçümlerinin arasında istatistiki olarak fark tespit edilmezken (p=0,129) preoperatif dönemde ölçülen PTH düzeyi postoperatif tüm ölçümlere göre daha yüksek (p=0,001) ve postoperatif 1. hafta PTH düzeyi postoperatif 3. aya göre daha yüksek (p=0,042) kaydedildi (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Renal Transplantasyon Yapılan Hastalarda Preoperatif ve Postoperatif Dönemdeki PTH Düzeyleri

Preop ^a	Postop 1.Hafta ^b	Postop 3. Ay ^c	Postop 6. Ay ^d	Postop 1. Yıl ^e	Postop 2. Yıl ^f	Postop 3. Yıl ^g
819,27±955,0	217,09±237,4	184,00±208,6	243,54±292,2	253,10±357,9	249,40±358,7	169,00±263,8

Test Değeri= 9,898* p= 0,129

a-b=0,001 a-c= 0,001 a-d=0,001 a-e=0,001 a-f= 0,001 a-g=0,001
b-c= 0,042

Ortalama±Standart Sapma

*: Friedman Testi

Kronik böbrek hastalarından renal transplantasyon yapılan hastalarda preoperatif ve postoperatif PTH dışındaki laboratuvar parametrelerinin değişimleri incelendi. Renal transplant yapılan hastalarda ölçülen kalsiyum ve kalsiyum*fosfor ölçümleri postoperatif

dönemde anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi (p değerleri sırasıyla; p=0,008; p=0,003). Diğer laboratuvar parametrelerinde anlamlı düzeyde bir değişme kaydedilmedi (p>0,05) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: Renal Transplantasyon Yapılan Hastalarda Preoperatif ve Postoperatif Erken Dönem Laboratuvar Değerleri

Renal Transplantasyon	Preop Değerleri	Postop Değerleri	Test Değeri*	p
Kreatinin	1,57±1,09	1,88±1,71	1,356	0,175
Kalsiyum	10,48±1,22	8,96±1,44	2,670	0,008
Fosfor	2,95±1,25	3,27±0,95	1,113	0,266
Kalsiyum*Fosfor	29,87±8,97	28,26±4,30	2,934	0,003
Albumin	4,46±0,21	4,47±0,25	0,001	1,000
ALP	165,82±96,25	144,36±125,60	1,689	0,091

Ortalama±Standart Sapma

*: Wilcoxon İşaretli Sıra Testi

Kronik böbrek hastalarından diyaliz hastalarında preoperatif ve postoperatif PTH değişimleri incelendi. Çalışmada farklı zamanlarda ölçülen PTH sonuçlarının dağılımında istatistiki olarak fark tespit edildi (p<0,001). Bu fark preoperatif dönemde ölçülen PTH düzeyinin postoperatif tüm ölçümlere göre daha yüksek (p=0,001) olmasından kaynaklanmaktaydı (p=0,001) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Diyaliz Yapılan Hastalarda Preoperatif ve Postoperatif Dönemdeki PTH Düzeyleri

Preop ^a	Postop 1.Hafta ^b	Postop 3. Ay ^c	Postop 6. Ay ^d	Postop 1. Yıl ^e	Postop 2. Yıl ^f	Postop 3. Yıl ^g
1738,11± 947,60	258,89± 362,12	438,61± 586,82	339,79± 565,13	296,01± 440,71	296,01± 440,71	341,11± 550,68

Test Değeri= **53,516*** p < **0,001**

a-b=0,001 a-c= 0,001 a-d=0,001 a-e=0,001 a-f= 0,001 a-g=0,042

Ortalama±Standart Sapma

*: Friedman Testi

Kronik böbrek hastalarından diyaliz hastalarında preoperatif ve postoperatif PTH dışındaki laboratuvar parametrelerinin değişimleri Tablo 4.9'da incelendi. Diyaliz hastalarında ölçülen kalsiyum, fosfor, kalsiyum*fosfor, albumin ve ALP ölçümlerinin postoperatif dönemde anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi (p değerleri sırasıyla; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p=0,010; p=0,002).

Tablo 4.9: Diyaliz Yapılan Hastalarda Preoperatif ve Postoperatif Erken Dönem Laboratuvar Değerleri

Hemodiyaliz- Periton Diyalizi	Preop Değerleri	Postop Değerleri	Test Değeri*	p
Kreatinin	7,22±2,47	7,30±2,48	0,524	0,600
Kalsiyum	10,06±1,01	7,50±1,08	6,471	<0,001
Fosfor	5,88±1,13	4,45±1,27	5,422	<0,001
Kalsiyum*Fosfor	59,17±12,51	33,78±11,54	6,354	<0,001
Albumin	4,06±0,42	3,92±0,43	2,591	0,010
ALP	319,18±297,26	277,98±318,89	3,161	0,002

Ortalama±Standart Sapma

*: Wilcoxon İşaretli Sıra Testi

Hastaların ameliyat yaşı, KBH süresi, renal replasman tedavisi ve ameliyat türlerine göre paratiroidektomi sonrası erken dönemde hipokalsemi görülme oranlarının dağılımı Tablo 4.10'da sunuldu. Ameliyat yaşı, KBH süresi ve ameliyat tipine göre postop hipokalsemi gelişme oranlarının dağılımı benzer bulundu ($p>0,05$). Renal transplantasyon yapılan hastalarda diyaliz hastalarına göre postoperatif hipokalsemi görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük tespit edildi ($p<0,001$).

Tablo 4.10: Postoperatif Erken Dönemde Hipokalsemisi Olan ve Olmayan Hastaların Karşılaştırılması

	Postop Hipokalsemi Var (n=43)	Postop Hipokalsemi Yok (n=24)	Test Değeri	p
Ameliyat Olma Yaşı (yıl)	44,67±12,63	48,75±11,78	1,296*	0,199
Kronik Böbrek Hastalığı Süresi (yıl)	10,00±4,63	11,50±6,10	0,715**	0,475
Renal Replasman Tedavi Süresi (yıl)	8,49±5,21	9,50±5,94	0,499**	0,618
Renal Replasman Tedavisi Türü; n(%)				
Transplantasyon	1 (9,1)	10 (90,9)	17,373***	<0,001
Periton Diyalizi+HD	42 (75,0)	14 (25,0)		
Ameliyat Tipi; n(%)				
Subtotal Eksizyon	39 (63,9)	22 (36,1)	0,018***	1,000
Total Eksizyon	4 (66,7)	2 (33,3)		

Ortalama±Standart Sapma

*: Bağımsız Gruplarda T Testi

** : Mann Whitney U Testi

***: Fisher Exact Testi

Hastaların ameliyat yaşı, KBH süresi, renal replasman tedavisi ve ameliyat türlerine göre paratiroidektomi sonrası kalıcı veya geçici hipokalsemi görülme oranlarının dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark belirlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 4.11)

Tablo 4.11: Postoperatif Geçici ve Kalıcı Hipokalsemi Gelişen Vakaları Karşılaştırılması

	Postop Kalıcı Hipokalsemi (n=24)	Postop Geçici Hipokalsemi (n=19)	Test Değeri	p
Ameliyat Olma Yaşı (yıl)	45,00±12,45	44,26±13,18	0,188*	0,852
Kronik Böbrek Hastalığı Süresi (yıl)	9,13±3,82	11,11±5,39	1,408*	0,167
Renal Replasman Tedavi Süresi (yıl)	7,71±4,69	9,47±5,77	1,106*	0,275
Renal Replasman Tedavisi Türü; n(%)				
Transplantasyon	0 (0,0)	1 (5,3)	1,293**	0,442
Periton Diyalizi+HD	24 (100,0)	18 (94,7)		
Ameliyat Tipi; n(%)				
Subtotal Eksizyon	21 (87,5)	18 (94,7)	0,658***	0,618
Total Eksizyon	3 (12,5)	1 (5,3)		

Ortalama±Standart Sapma

*: Bağımsız Gruplarda T Testi

**: Fisher Exact Testi

Renal transplantasyon yapılan hasta grubu ve diğer tedavi grubundaki hastalarda albumin ile PTH düzeyleri arasında anlamlı düzeyde korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$).

BMI, ameliyat olma yaşı, KBH süresi ve renal replasman tedavi (RRT) süreleri ile preoperatif laboratuvar parametreleri arası ilişki Tablo 4.12’de verildi.

Ameliyat olma yaşı ile preoperatif HbA1C düzeyi arasında pozitif yönlü düşük-orta düzeyde, preoperatif ALP ile negatif yönlü düşük derecede anlamlı ilişki bulundu (r ve p değerleri sırasıyla; $r=0,365$; $p=0,002$; $r=-0,265$; $p=0,030$).

KBH süresi ile preoperatif fosfor düzeyi arasında negatif yönlü düşük derecede anlamlı ilişki bulundu (r ve p değerleri sırasıyla; $-0,263$; $p=0,032$).

RRT süresi ile preoperatif kreatinin düzeyi arasında negatif yönlü düşük derecede anlamlı ilişki bulundu (r ve p değerleri sırasıyla; $r=-0,290$; $p=0,017$).

Tablo 4.12: Demografik Özellikler ile Preoperatif Laboratuvar Parametrelerinin İlişkisi

		BMI	Ameliyat Yaşı	KBH Süresi	RRT Süresi	
Preop Değerleri	PTH	r*	-0,070	-0,199	-0,069	-0,065
		p	0,634	0,107	0,580	0,600
	Kreatinin	r*	0,026	0,061	-0,366	-0,290
		p	0,861	0,626	0,002	0,017
	Kalsiyum	r*	0,240	0,161	0,058	0,100
		p	0,097	0,192	0,639	0,420
	Fosfor	r*	-0,001	-0,100	-0,263	-0,203
		p	0,992	0,422	0,032	0,099
	HbA1C	r*	0,197	0,365	-0,018	0,021
		p	0,176	0,002	0,885	0,866
	ALP	r*	-0,205	-0,265	0,144	0,150
		p	0,158	0,030	0,245	0,227

*: Spearman Korelasyon Testi

BMI, ameliyat olma yaşı, KBH süresi ve RRT süreleri ile postoperatif laboratuvar parametreleri arası ilişki Tablo 4.13'te verildi.

BMI ile ALP postoperatif ALP düzeyi arasında negatif yönlü düşük-orta derecede anlamlı ilişki bulundu (r ve p değerleri sırasıyla; r= -0,305; p=0,033).

Ameliyat olma yaşı ile postoperatif kalsiyum düzeyi arasında pozitif yönlü düşük düzeyde, postoperatif ALP ile negatif yönlü düşük-orta derecede anlamlı ilişki bulundu (r ve p değerleri sırasıyla; r=0,298; p=0,014; r= -0,317; p=0,009).

KBH süresi ile postoperatif kreatinin düzeyi arasında negatif yönlü düşük-orta derecede anlamlı ilişki bulundu (r ve p değerleri sırasıyla; -0,392; p=0,001).

RRT süresi ile postoperatif kreatinin düzeyi arasında negatif yönlü düşük-orta derecede anlamlı ilişki bulundu (r ve p değerleri sırasıyla; r= -0,333; p=0,006).

Tablo 4.13: Demografik Özellikler ile Postoperatif Laboratuvar Parametrelerinin İlişkisi

		BMI	Ameliyat Yaşı	KBH Süresi	RRT Süresi	
Postop Değerleri	1. hafta PTH	r*	-0,168	-0,153	0,193	0,125
		p	0,265	0,226	0,126	0,324
	3. yıl PTH	r*	-0,165	0,081	0,201	-0,011
		p	0,359	0,604	0,197	0,943
	Kreatinin	r*	-0,010	0,041	-0,392	-0,333
		p	0,948	0,743	0,001	0,006
	Kalsiyum	r*	0,296	0,298	0,171	0,135
		p	0,039	0,014	0,167	0,277
	Fosfor	r*	-0,130	-0,089	-0,084	-0,126
		p	0,375	0,473	0,498	0,308
	ALP	r*	-0,305	-0,317	0,117	0,093
		p	0,033	0,009	0,344	0,455

*: Spearman Korelasyon Testi

Hastaların cinsiyet, BMI, ameliyat yaşı, KBH süresi, renal replasman tedavi süresi ve renal replasman tedavi türüne göre patoloji sonuçlarının dağılımı Tablo 4.14'te özetlendi. KBH süresi daha uzun olan hastalarda patoloji sonucunun adenom olma oranı istatistiki olarak daha yüksek tespit edildi (p=0,038). Cinsiyet, BMI, ameliyat yaşı ve renal replasman tedavi türüne göre patoloji sonuçlarının dağılımı benzer kaydedildi (p>0,05).

Tablo 4.14: Patolojisi Adenom ve Hiperplazi Olan Vakaların Karşılaştırılması

	Adenom (n=20)	Hiperplazi (n=47)	Test Değeri	p
Cinsiyet; n(%)				
Erkek	11 (55,0)	32 (68,1)	1,045*	0,307
Kadın	9 (45,0)	15 (31,9)		
BMI (kg/m²)	24,37±5,92	23,93±5,14	0,251**	0,803
Ameliyat Olma Yaşı (yıl)	45,25±12,27	46,51±12,56	0,378**	0,706
Kronik Böbrek Hastalığı Süresi (yıl)	12,55±6,17	9,68±4,55	2,116**	0,038
Renal Replasman Tedavi Süresi (yıl)	10,50±6,37	8,15±4,93	1,633**	0,107
Renal Replasman Tedavisi Türü; n(%)				
Transplantasyon	6 (54,5)	5 (45,5)	3,833***	0,072
Periton Diyalizi+HD	14 (25,0)	42 (75,0)		

n (%); Ortalama±Standart Sapma

*: Pearson Ki-kare Testi

** : Bağımsız Gruplarda T Testi

***: Fisher Exact Testi

Kronik böbrek hastalarında paratiroidektomi patoloji sonucuna göre preoperatif dönemdeki laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 4.15'te incelendi. Patoloji sonucu adenom olan hastalarda preoperatif kreatinin düzeyi anlamı derecede düşük tespit edildi (p=0,014). Diğer preoperatif laboratuvar parametrelerinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark izlenmedi (p>0,05).

Tablo 4.15: Patolojisi Adenom ve Hiperplazi Olan Vakaların Preoperatif Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Adenom (n=20)	Hiperplazi (n=47)	Test Değeri	p	
Preoperatif Değerler	PTH	1550,90±1292,13	1602,72±866,15	0,164*	0,871
	Kreatinin	4,87±3,03	6,90±2,98	2,534*	0,014
	Kalsiyum	10,12±1,17	10,13±1,01	0,024*	0,981
	Fosfor	4,98±1,74	5,58±1,49	1,435*	0,156
	Kalsiyum*Fosfor	49,60±16,71	56,39±15,71	1,588*	0,117
	Magnezyum	2,21±0,59	2,19±0,34	0,082*	0,936
	HbA1C	5,39±0,62	5,44±1,00	0,564**	0,573
	Total Protein	6,86±0,60	7,13±0,64	1,638*	0,106
	Albumin	4,24±0,50	4,08±0,38	1,336*	0,186
	ALP	321,05±389,27	282,49±222,09	1,261**	0,207

Ortalama±Standart Sapma

*: Bağımsız Gruplarda T Testi

** : Mann Whitney U Testi

Kronik böbrek hastalarında paratiroidektomi patoloji sonucuna göre postoperatif dönemdeki laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 4.16’da sunuldu. Patoloji sonucu adenom olan hastalarda postoperatif 2. yıl PTH düzeyi anlamlı derecede yüksek tespit edildi (p=0,07. Diğer postoperatif laboratuvar parametrelerinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark izlenmedi (p>0,05). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte elde edilen bulgular incelendiğinde tüm zaman dilimlerinde, patoloji sonucu adenom olan grubun PTH seviyelerinin hiperplazi grubundan daha yüksek olduğu saptandı.

Tablo 4.16: Patolojisi Adenom ve Hiperplazi Olan Vakaların Postoperatif Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Adenom (n=20)	Hiperplazi (n=47)	Test Değeri	p	
Postoperatif Değerler	1. hafta PTH	307,33±378,97	226,42±326,35	1,717*	0,086
	3. ay PTH	425,68±554,48	371,77±543,51	1,320*	0,187
	6. ay PTH	359,68±516,38	302,57±526,86	1,308*	0,191
	1. yıl PTH	389,06±529,59	246,96±362,97	1,334*	0,182
	2. yıl PTH	574,06±627,88	176,13±243,66	2,709*	0,007
	3. yıl PTH	590,40±853,29	205,75±252,70	1,544*	0,127
	Kreatinin	5,13±3,11	6,96±2,98	2,259**	0,027
	Kalsiyum	7,83±1,55	7,71±1,12	0,355**	0,724
	Fosfor	3,98±1,05	4,37±1,38	1,152**	0,254
	Kalsiyum*Fosfor	31,04±9,28	33,66±11,48	0,900**	0,371
	Albumin	4,10±0,41	3,98±0,47	0,961**	0,340
	ALP	271,90±372,19	249,30±266,86	0,692*	0,489

Ortalama±Standart Sapma

*: Mann Whitney U Testi ** : Bağımsız Gruplarda T Testi

Görüntüleme yöntemlerinin paratiroid bezinde hiperplazi varlığını saptama başarısı Tablo 4.17’de sunuldu. USG ile görüntülenen hastalarda görüntüleme sonuçları arasında hiperplazi sonucu olmadığı için pozitif prediktif değer hesaplanamadı. Sensitivite %0, spesifite %100 ve negatif prediktif değer %25 olarak hesaplandı. Paratiroid sintigrafisi grubunda; sensitivite %50, spesifite %50 pozitif prediktif değer %83 ve negatif prediktif değer %16 olarak hesaplandı. USG + Sintigrafi grubunda; sensitivite %38, spesifite %92, pozitif prediktif değer %92 ve negatif prediktif değer %40 olarak hesaplandı.

Tablo 4.17: Paratiroid sintigrafisi ve USG’nin Paratiroid Bezinde Hiperplazi Varlığını Gösterme Başarısı

	Sensitivite	Spesifite	Pozitif Prediktif Değer	Negatif Prediktif Değer
USG (n=4)	%0	%100	-	%25
Paratiroid Sintigrafisi (n=12)	%50	%50	%83	%16
USG + Sintigrafi (n=45)	%38	%92	%92	%40

Görüntüleme yöntemlerinin paratiroid bezinde adenom varlığını saptama başarısı Tablo 4.18’de sunuldu. USG grubunda; sensitivite %100, spesifite %33, pozitif prediktif değer %33 ve negatif prediktif değer %100 olarak hesaplandı. Paratiroid sintigrafisi grubunda; sensitivite %0, spesifite %60 pozitif prediktif değer %0 ve negatif prediktif değer %75 olarak hesaplandı. USG + Sintigrafi grubunda; sensitivite %92, spesifite %45, pozitif prediktif değer %43 ve negatif prediktif değer %93 olarak hesaplandı.

Tablo 4.18: Paratiroid sintigrafisi ve USG’nin Paratiroid Bezinde Adenom Varlığını Gösterme Başarısı

	Sensitivite	Spesifite	Pozitif Prediktif Değer	Negatif Prediktif Değer
USG (n=4)	%100	%33	%33	%100
Paratiroid Sintigrafisi (n=12)	%0	%60	%0	%75
USG + Sintigrafi (n=45)	%92	%45	%43	%93

Çalışmaya alınan hastalardan BT+USG+Sintigrafi yapılan 1 hastanın görüntülemesi ve patolojisi adenom olarak raporlanmıştı. MR+ Sintigrafi yapılan 2 hastanın görüntülemesi adenom iken bu hastaların 1’inin patolojisi adenom, 1’inin patolojisi hiperplaziydi. MR+USG+Sintigrafi ile görüntüleme yapılan 1 hastanın görüntülemesi adenom, patolojisi

hiperplazi olarak raporlandı. Sadece sintigrafi ile görüntüleme yapılan 12 hastanın 4'ünün görüntülemesi adenom ve bu hastaların tamamının patolojisi hiperplazi olarak raporlanmıştı. Sadece sintigrafi yapılan 6 hastanın görüntülemesi hiperplazi bu hastaların 1'inin patolojisi adenom, 5'inin patolojisi hiperplaziydi. Sintigrafi yapılan 2 hastanın görüntülemesi normal, bu hastaların 1'inin patolojisi hiperplazi, 1'inin patolojisi adenom olarak kaydedildi. Görüntüleme sonucu adenom olan 41 hastanın %61,0'mın (n=25) patolojisi hiperplazi olarak raporlanmıştı. Görüntülemesi hiperplazi olan 19 hastanın %10,5'inin (n=2) patolojisi adenom olarak, görüntülemesi normal olan 6 hastanın %33,3'ünün (n=2) patolojisi adenom, %66,7'sinin (n=4) patolojisi hiperplazi olarak raporlanmıştı (Tablo 4.19).

Tablo 4.19: Görüntüleme Morfolojisine Göre Patoloji Sonuçlarının Dağılımı

		Patoloji	
		Adenom	Hiperplazi
Görüntüleme	Adenom	16 (39,0)	25 (61,0)
	Hiperplazi	2 (10,5)	17 (89,5)
	Normal	2 (33,3)	4 (66,7)
	Yok	0 (0,0)	1 (100,0)

n (%)

Hastaların cinsiyet, BMI, ameliyat yaşı, KBH süresi, renal replasman tedavi süresi, renal replasman tedavi türü ve patoloji sonucuna göre ameliyat tipinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20: Subtotal ve Total Paratiroidektomi Yapılan Vakaların Karşılaştırılması

	Subtotal Paratiroidektomi (n=61)	Total Paratiroidektomi (n=6)	Test Değeri	p
Cinsiyet; n(%)				
Erkek	41 (67,2)	2 (33,3)	2,727*	0,177
Kadın	20 (32,8)	4 (66,7)		
BMI (kg/m²)	23,95±5,11	24,91±7,47	0,727**	0,489
Ameliyat Olma Yaşı (yıl)	45,52±12,16	52,33±14,30	1,341**	0,189
Kronik Böbrek Hastalığı Süresi (yıl)	10,48±5,18	11,17±5,94	0,352**	0,740
Renal Replasman Tedavi Süresi (yıl)	8,92±5,60	8,17±3,97	0,044**	0,974
Renal Replasman Tedavisi Türü; n(%)				
Transplantasyon	11 (100,0)	0 (0,0)	1,294*	0,579
Periton Diyalizi+HD	50 (89,3)	6 (10,7)		
Patoloji; n(%)				
Adenom	17 (27,9)	3 (50,0)	1,278*	0,353
Hiperplazi	44 (72,1)	3 (50,0)		

n (%); Ortalama±Standart Sapma

*: Fisher Exact Testi

**: Bağımsız Gruplarda T Testi

Kronik böbrek hastalarında paratiroidektomi ameliyat türüne göre preoperatif dönemdeki laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 4.21’de incelendi. Subtotal eksizyon yapılan hastalarda total eksizyon yapılan hastalara kıyasla preoperatif kreatinin düzeyi daha yüksek, preoperatif fosfor düzeyi daha düşük tespit edildi (p değerleri sırasıyla; p=0,020; p=0,045). Diğer preoperatif laboratuvar parametrelerinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark izlenmedi (p>0,05).

Tablo 4.21: Subtotal ve Total Paratiroidektomi Yapılan Vakaların Preoperatif Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	Subtotal Paratiroidektomi (n=61)	Total Paratiroidektomi (n=6)	Test Değeri	p	
Preop Değerleri	PTH	1526,89±934,79	2201,00±1507,13	1,208*	0,238
	Kreatinin	6,30±3,21	6,20±2,06	0,154*	0,889
	Kalsiyum	10,21±1,04	9,25±0,72	2,275*	0,020
	Fosfor	5,30±1,60	6,50±0,83	1,999*	0,045
	Kalsiyum*Fosfor	53,81±16,74	59,98±7,51	0,856*	0,407
	Magnezyum	2,21±0,44	2,03±0,21	1,235*	0,229
	HbA1C	5,45±0,93	5,18±0,43	0,606*	0,555
	Total Protein	7,07±0,63	6,85±0,32	0,770*	0,458
	Albumin	4,16±0,42	3,86±0,32	1,752*	0,081
	ALP	283,52±279,61	400,50±283,98	1,405*	0,165

Ortalama±Standart Sapma

*: Bağımsız Gruplarda T Testi **: Mann Whitney U Testi

Kronik böbrek hastalarında paratiroidektomi ameliyat türüne göre postoperatif dönemdeki laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 4.22’de sunuldu. Subtotal eksizyon yapılan hastalarda total eksizyon yapılan hastalara kıyasla albumin düzeyi daha yüksek tespit edildi (p=0,014). Diğer postoperatif laboratuvar parametrelerinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark izlenmedi (p>0,05).

Tablo 4.22: Subtotal ve Total Paratiroidektomi Yapılan Vakaların Postoperatif Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	Subtotal Paratiroidektomi (n=61)	Total Paratiroidektomi (n=6)	Test Değeri	p	
Postop Değerleri	1. hafta PTH	272,76±353,21	48,15±50,92	1,486*	0,140
	3. ay PTH	401,60±559,73	269,84±357,38	0,348*	0,747
	6. ay PTH	348,21±544,18	97,40±120,28	0,983*	0,342
	1. yıl PTH	290,74±426,47	257,12±338,78	0,357*	0,743
	2. yıl PTH	295,85±437,03	181,57±208,59	0,594*	0,577
	3. yıl PTH	301,93±526,49	542,00±86,26	1,557*	0,142
	Kreatinin	6,42±3,19	6,38±2,27	0,198*	0,856
	Kalsiyum	7,85±1,20	6,65±1,37	1,934*	0,053
	Fosfor	4,29±1,33	3,93±0,89	0,659*	0,527
	Kalsiyum*Fosfor	33,48±10,87	26,77±9,61	1,427*	0,161
	Albumin	4,05±0,44	3,61±0,33	2,390*	0,014
	ALP	239,72±284,20	422,00±421,20	1,340*	0,189

Ortalama±Standart Sapma

*: Bağımsız Gruplarda T Testi **: Mann Whitney U Testi

Çalışmaya alınan kronik böbrek hastalarından ikinci paratiroidektomi ameliyatı yapılmaya göre postoperatif hipokalsemi, uzun dönem komplikasyon oranlarının

dağılımı incelendi. İkinci operasyon olan 7 hastanın %57,1'inde postoperatif erken dönemde hipokalsemi, ikinci operasyon geçirmeyen hastaların ise %65,0'ında postoperatif erken dönemde hipokalsemi mevcuttu. Bu oranların dağılımı istatistiki olarak benzerdi ($p>0,05$). İkinci operasyon olan hastaların 4'ünde (%57,1), ikinci operasyon geçirmeyen hastaların ise 33'ünde (%55) uzun dönem komplikasyonlar izlenmiştir. Bu oranların dağılımında anlamlı düzeyde istatistiki fark izlenmedi ($p>0,05$). İkinci operasyonu olan vakalardan 3 hastada kalıcı hipoparatiroidi (%42,9), 1 hastada ise uzun dönemde nüks izlenmiştir (%14,3). İkinci operasyonu geçirmeyen vakalarda ise 24 hastada kalıcı hipoparatiroidi (%40), 8 hastada persistan hiperparatiroidi (%13,3), 1 hastada nüks izlenmiştir (%1,7).

Kronik böbrek hastalarından ikinci paratiroidektomi ameliyatı yapılan hastalara ait özelliklerin dağılımı incelendi. İkinci operasyon olan hastaların 6'sı (%85,7) persistan hiperparatiroidi nedeniyle ameliyat olurken 1 vaka (%14,3) nüks nedeniyle opere olmuştur. Bu hastaların 5'ine (%71,4) total eksizyon, 1 hastaya (%14,3) total eksizyon+otoimplantasyon, 1 hastaya ise subtotal eksizyon (%14,3) yapılmıştır. İki operasyon arası süresi en az 5 ay en fazla 4 yıl olarak tespit edildi. Hastaların 6'sının (%85,7) patolojisi adenom olarak raporlanırken, 1 hastanın patolojisi (%14,3) hiperplazi olarak raporlanmıştır.

67 hastadan 64 tanesinde 1. hafta PTH değeri mevcuttu. Bu hastalardan 42'si (%65,6) erken dönemde başarılı olarak saptanırken, 22 (%34,4) hasta ise erken dönemde başarısız olarak saptandı. Hastaların cinsiyet, BMI, ameliyat yaşı, KBH süresi, renal replasman tedavi süresi, renal replasman tedavi türü, patoloji sonucu, ameliyat tipine göre erken dönem operasyon başarısının dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Kalıcı hipokalsemi olan hastalarda erken dönem operasyon başarısı geçici hipokalsemi olan hastalara göre istatistiki olarak yüksek bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.23).

Tablo 4.23: Erken Dönemdeki Operasyon Başarısına Etkili Olan Faktörler

	Erken Dönem Operasyon Başarılı (n=42)	Erken Dönem Operasyon Başarısız (n=22)	Test Değeri	P
Cinsiyet; n(%)				
Erkek	28 (66,7)	14 (33,3)	0,059*	0,808
Kadın	14 (63,6)	8 (36,4)		
BMI (kg/m²)	24,11±4,79	24,27±6,46	0,095**	0,924
Ameliyat Olma Yaşı (yıl)	47,38±11,77	42,82±12,72	1,432**	0,157
Kronik Böbrek Hastalığı Süresi (yıl)	10,02±5,26	11,05±4,91	0,808****	0,419
Renal Replasman Tedavi Süresi (yıl)	8,24±5,24	9,32±5,53	0,553****	0,580
Renal Replasman Tedavisi Türü n(%)				
Transplantasyon	7 (63,6)	4 (36,4)	0,023****	1,000
PD+HD	35 (66,0)	18 (34,0)		
Ameliyat Tipi; n(%)				
Subtotal Eksizyon	36 (62,1)	22 (37,9)	3,468****	0,086
Total Eksizyon	6 (100,0)	0 (0,0)		
Patoloji; n(%)				
Adenom	13 (65,0)	7 (35,0)	0,005*	0,943
Hiperplazi	29 (65,9)	15 (34,1)		
Postoperatif Hipokalsemi; n(%)				
Var	30 (73,2)	11 (26,8)	2,880*	0,090
Yok	12 (52,2)	11 (47,8)		
Hipokalsemi Süresi (n=43); n(%)				
Kalıcı	24 (100,0)	0 (0,0)	21,224****	<0,001
Geçici	6 (35,3)	11 (64,7)		

n (%); Ortalama±Standart Sapma

*: Pearson Ki-kare Testi

** : Bağımsız Gruplarda T Testi

***: Mann Whitney U Testi

****: Fisher Exact Testi

Kronik böbrek hastalarında erken dönem operasyon başarısına göre preoperatif dönemdeki laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 4.24'te incelendi. Preoperatif laboratuvar parametrelerinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark izlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.24: Erken Dönem Operasyon Başarısına Göre Preoperatif Laboratuvar Değerleri

	Erken Dönem Operasyon Başarılı (n=42)	Erken Dönem Operasyon Başarısız (n=22)	Test Değeri	p
PTH	1620,74±1040,85	1579,41±995,774	0,198*	0,843
Kreatinin	6,51±3,34	5,91±2,85	0,718**	0,475
Kalsiyum	10,08±1,05	10,21±1,12	0,870*	0,384
Fosfor	5,33±1,67	5,48±1,49	0,343**	0,733
Kalsiyum*Fosfor	53,24±16,64	55,91±16,43	0,613**	0,542
Magnezyum	2,14±0,41	2,29±0,48	1,221*	0,222
HbA1C	5,45±0,87	5,46±1,01	0,674*	0,500
Total Protein	7,08±0,68	6,96±0,54	0,706**	0,483
Albumin	4,12±0,47	4,12±0,34	0,009**	0,992
ALP	300,71±270,17	274,45±302,77	0,311*	0,756

Ortalama±Standart Sapma

*: Mann Whitney U Testi,

**: Bağımsız Gruplarda T Testi

Kronik böbrek hastalarında erken dönem operasyon başarısına göre postoperatif dönemdeki laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 4.25'te sunuldu. Erken dönem operasyon başarılı olan hastalarda 3. Ay PTH, 6. Ay PTH, 1. Yıl PTH, 2. Yıl PTH, 3. Yıl PTH ve postoperatif kalsiyum düzeyleri erken dönem operasyon başarısız olan hastalara kıyasla istatistiksel olarak daha düşük tespit edildi (p değerleri sırasıyla; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p<0,001; p=0,002; p=0,022). Diğer postoperatif laboratuvar parametrelerinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark izlenmedi (p>0,05).

Tablo 4.25: Erken Dönem Operasyon Başarısına Göre Postoperatif Laboratuvar Değerleri

	Erken Dönem Operasyon Başarılı (n=42)	Erken Dönem Operasyon Başarısız (n=22)	Test Değeri	p
3. ay PTH	104,70±173,74	869,12±488,87	5,266*	<0,001
6. ay PTH	86,62±121,27	770,78±514,69	4,516*	<0,001
1. yıl PTH	120,42±177,36	651,88±560,92	4,155*	<0,001
2. yıl PTH	90,78±130,25	668,15±545,15	4,747*	<0,001
3. yıl PTH	128,28±181,52	590,17±717,94	3,165*	0,002
Kreatinin	6,65±3,50	6,07±2,47	0,694**	0,490
Kalsiyum	7,48±1,09	8,24±1,47	2,349**	0,022
Fosfor	4,09±1,39	4,49±1,10	1,549*	0,121
Kalsiyum*Fosfor	30,69±11,40	36,27±8,86	2,000**	0,050
Albumin	4,03±0,45	4,01±0,47	0,126**	0,900
ALP	253,33±312,44	278,50±296,54	1,435*	0,151

Ortalama±Standart Sapma

*: Mann Whitney U Testi,

**: Bağımsız Gruplarda T Testi

Kronik böbrek hastalarında erken dönem operasyon başarısına göre postoperatif hipokalsemi, hipokalsemi süresi, 2. Operasyon, uzun dönem operasyon başarısının dağılımı Tablo 4.26’da verildi. Erken dönem operasyon başarısı olan hastalarda başarı olmayan hastalara göre kalıcı hipokalsemi gelişme oranı daha yüksek, 2. Operasyon olma oranı ise anlamlı düzeyde düşük tespit edildi ($p<0,001$). Postoperatif hipokalsemi ve uzun dönem operasyon başarısının erken dönem operasyon başarısına göre dağılımında istatistiki fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.26: Erken Dönem Operasyon Başarısı ile Hipokalsemi, 2. Operasyon Varlığı ve Uzun Dönem Operasyon Başarısının Dağılımı

	Erken Dönem Operasyon Başarılı (n=42)	Erken Dönem Operasyon Başarısız (n=22)	Test Değeri	p
Postoperatif Hipokalsemi; n(%)				
Var	30 (71,5)	11 (50,0)	2,880*	0,090
Yok	12 (28,6)	11 (50,0)		
Hipokalsemi Süresi (n=43); n(%)				
Kalıcı	24 (80,0)	0 (0,0)	21,224*	<0,001
Geçici	6 (20,0)	11 (100,0)	*	
2. operasyon; n(%)				
Evet	0 (0,0)	6 (27,3)	12,639*	<0,001
Hayır	42 (100,0)	16 (72,7)	*	
Uzun Dönem Operasyon Başarısı				
Yok	25 (59,5)	14 (63,6)	0,103*	0,749
Var	17 (40,5)	8 (36,4)		

*: Pearson Ki-kare Testi, **: Fisher Exact Testi

Araştırmada uzun dönem operasyon başarısı açısından hastalar gruplandı. 67 hastadan 27'si (%40,2) operasyon açısından uzun dönemde başarılı olarak saptanırken, 40 hasta (%59,8) uzun dönemde başarısız olarak saptandı. Hastaların; cinsiyet, BMI, ameliyat olma yaşı, KBH süresi, renal replasman tedavi süresi, replasman tedavi türü, ameliyat tipi, patoloji sonucu, postoperatif hipokalsemi varlığı, postoperatif hipokalseminin kalıcı-geçici olması durumuna göre uzun dönem komplikasyon varlığı dağılımı Tablo 4.27'de incelendi. Postoperatif dönemde hipokalsemisi olan hastalarda hipokalsemi olmayan hastalara kıyasla uzun dönem komplikasyon gelişme oranı daha yüksek belirlendi (p=0,006). Postoperatif dönemde kalıcı hipokalsemisi olan hastalarda geçici hipokalsemi olan hastalara kıyasla uzun dönem komplikasyon gelişme oranı daha yüksek belirlendi (p<0,001).

Tablo 4.27: Uzun Dönem Operasyon Başarısına Etkili Olan Faktörler

	Uzun Dönem Operasyon Başarılı (n=27)	Uzun Dönem Operasyon Başarısız (n=40)	Test Değeri	p
Cinsiyet; n(%)				
Erkek	16 (37,2)	27 (62,8)	0,476*	0,490
Kadın	11 (45,8)	13 (54,2)		
BMI (kg/m²)	22,79±4,77	25,00±5,56	1,461**	0,151
Ameliyat Olma Yaşı (yıl)	46,78±10,99	45,70±13,38	0,347**	0,730
Kronik Böbrek Hastalığı Süresi (yıl)	10,41±5,72	10,63±4,90	0,327***	0,744
Renal Replasman Tedavi Süresi (yıl)	8,74±5,62	8,92±5,41	0,353***	0,724
Renal Replasman Tedavisi Türü; n(%)				
HD+ PD	20 (35,7)	36 (64,3)	2,979****	0,103
Transplantasyon	7 (63,6)	4 (36,4)		
Ameliyat Tipi; n(%)				
Subtotal Eksizyon	25 (41,0)	36 (59,0)	0,133****	1,000
Total Eksizyon	2 (33,3)	4 (66,7)		
Patoloji; n(%)				
Adenom	9 (45,0)	11 (55,0)	0,262*	0,609
Hiperplazi	18 (38,3)	29 (61,7)		
Postoperatif Hipokalsemi; n(%)				
Var	12 (27,9)	31 (72,1)	7,661*	0,006
Yok	15 (62,5)	9 (37,5)		
Postoperatif Hipokalsemi; n(%)				
Kalıcı	0 (0,0)	24 (100,0)	21,025*	<0,001
Geçici	12 (63,2)	7 (36,8)		

n (%); Ortalama±Standart Sapma

*: Pearson Ki-kare Testi

**: Bağımsız Gruplarda T Testi

***: Mann Whitney U Testi

****: Fisher Exact Testi

Kronik böbrek hastalarında uzun dönem operasyon başarısına göre preoperatif dönemdeki laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 4.28’de incelendi. Uzun dönemde komplikasyonu olmayan başarılı operasyonu olan hastalarda ALP düzeyi uzun dönemde operasyonu başarılı olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (p=0,003). Diğer preoperatif laboratuvar parametrelerinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark izlenmedi (p>0,05).

Tablo 4.28: Uzun Dönem Operasyon Başarısına Göre Preoperatif Laboratuvar Değerleri

	Uzun Dönem Operasyon Başarılı (n=27)	Uzun Dönem Operasyon Başarısız (n=40)	Test Değeri	p
PTH	1404,41±982,33	1710,67±1008,53	1,393*	0,164
Kreatinin	5,76±3,56	6,65±2,77	1,144**	0,257
Kalsiyum	10,30±0,90	10,01±1,14	1,085**	0,282
Fosfor	4,97±1,92	5,70±1,25	1,950*	0,051
Kalsiyum*Fosfor	50,53±18,65	56,94±13,95	1,608**	0,113
Magnezyum	2,07±0,39	2,28±0,44	1,694*	0,090
HbA1C	5,62±1,20	5,29±0,60	0,661*	0,509
Total Protein	7,01±0,67	7,08±0,63	0,457**	0,649
Albumin	4,11±0,46	4,14±0,40	0,307**	0,760
ALP	182,70±126,45	369,13±327	3,011*	0,003

Ortalama±Standart Sapma

*: Mann Whitney U Testi , **:Bağımsız Gruplarda T Testi

Kronik böbrek hastalarında uzun dönem operasyon başarısına göre postoperatif dönemdeki laboratuvar parametrelerinin dağılımı Tablo 4.29’da sunuldu. Uzun dönem operasyon başarısı olan hastalarda 3. Ay PTH, 6. Ay PTH, 1. Yıl PTH düzeyleri uzun dönem operasyon başarısı olmayan hastalara kıyasla istatistiki olarak daha yüksek; 2. Yıl PTH düzeyleri ise uzun dönem operasyon başarısı olmayan hastalara kıyasla istatistiki olarak daha düşük tespit edildi. 3. yıl PTH değeri de yine uzun dönemde başarılı olan grupta düşük olarak izlense de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (p değerleri sırasıyla; p=0,036; p=0,009; p=0,004; p=0,030; p=0,074). Diğer postoperatif laboratuvar parametrelerinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark izlenmedi (p>0,05).

Tablo 4.29: Uzun Dönem Operasyon Başarısına Göre Postoperatif Laboratuvar Değerleri

	Uzun Dönem Operasyon Başarılı (n=27)	Uzun Dönem Operasyon Başarısız (n=40)	Test Değeri	p
3. ay PTH	403,00±418,67	380,19±609,76	2,094*	0,036
6. ay PTH	349,23±428,93	300,51±576,96	2,619*	0,009
1. yıl PTH	362,59±394,12	238,77±432,23	2,843*	0,004
2. yıl PTH	259,00±220,92	307,34±522,38	2,164*	0,030
3. yıl PTH	270,36±216,96	346,92±669,05	1,785*	0,074
Kreatinin	5,73±3,51	6,87±2,76	1,483**	0,143
Kalsiyum	7,95±1,12	7,60±1,33	1,784*	0,074
Fosfor	4,25±1,12	4,26±1,42	0,024**	0,981
Kalsiyum*Fosfor	33,66±9,24	32,35±11,92	0,482**	0,631
Albumin	4,04±0,51	4,00±0,42	0,389**	0,699
ALP	166,85±136,55	316,25±360,56	1,898*	0,058

Ortalama±Standart Sapma

*: Mann Whitney U Testi,

**: Bağımsız Gruplarda T Testi

Çalışmaya dahil edilen kronik böbrek hastalarında yapılan paratiroidektomilerin yıllara göre dağılımı analiz edildi. Hastaların %16,4'üne (n=11) 2014 yılında, %14,9'una (n=10) 2017, %14,9'una (n=10) 2019 yılında paratiroidektomi yapıldığı belirlendi. 2020 yılı ve sonrasında 18 vakaya (%26,9) paratiroidektomi operasyonu yapılmıştır.

5. TARTIŞMA

SHPT tanılı hastalarda patolojik paratiroid bezinin saptanması, diğer dokulardan ve olası diğer patolojilerden ayırımı açısından bilgi vermesi için çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Ultrasonografi, sintigrafi, tomografi, manyetik rezonans, selektif venöz örnekleme bu yöntemler arasında sayılmaktadır (23,25,26,28). Çalışmamızda hastalara görüntüleme yöntemi olarak USG, sintigrafi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme tetkikleri gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemler arasında en çok kullanılanı %67,1 oran ile USG ve sintigrafi kombinasyonu olmuştur. Bunu da tek başına yapılan sintigrafi ve USG izlemiştir. Diğer görüntüleme yöntemleri ile kombinasyonlar daha az oranda tercih edilmişlerdir. Bir hastada ise herhangi bir görüntüleme yöntemi kaydı bulunamamıştır. Literatürde en sık kullanılan yöntem de yine ultrasonografik ve sintigrafik yöntemler olup bu açıdan çalışmamız diğer çalışmalar ile uyumludur.

Hastanemizde görüntüleme yöntemi olarak tek başına ve kombine olarak kullanıldığı hastaları ayrı ayrı toplarsak en çok tercih edilen görüntüleme yöntemi ultrasonografi olmuştur. Kolay ve hızlı bir tetkik olması, invaziv ve radyoaktif maruziyet içermeyen yapısı ve ekonomik oluşu bu durumda etkili olmuştur. Fakat ultrasonografinin olası ektopik patolojileri değerlendirmede, tiroid nodülü ve lenfadenopati gibi farklı patolojilerin ayırımı konusunda zayıf kalacağı akılda tutulmalıdır (23).

Çalışmamızda ultrasonografi, sintigrafi ve ikisinin kombine kullanımlarının paratiroid bezindeki hiperplazi ve adenomu tespit edebilme başarısı hesaplanmıştır. Hiperplazinin tespit başarısı açısından görüntüleme yöntemleri incelendiğinde; USG sensitivite %0, spesifite %100 ve negatif prediktif değer %25 olarak hesaplandı. Paratiroid sintigrafisi grubunda; sensitivite %50, spesifite %50 pozitif prediktif değer %83 ve negatif prediktif değer %16 olarak hesaplandı. USG + Sintigrafi grubunda; sensitivite %38, spesifite %92, pozitif prediktif değer %92 ve negatif prediktif değer %40 olarak hesaplandı. Adenomun tespit başarısı açısından ise; USG grubunda, sensitivite %100, spesifite %33, pozitif prediktif değer %33 ve negatif prediktif değer %100 olarak hesaplandı. Paratiroid sintigrafisi grubunda; sensitivite %0, spesifite %60 pozitif prediktif değer %0 ve negatif prediktif değer %75 olarak hesaplandı. USG + Sintigrafi grubunda; sensitivite %92, spesifite %45, pozitif prediktif değer %43 ve negatif prediktif değer %93 olarak hesaplandı. Elde edilen sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde; hastaların ultrasonografi ve sintigrafi yöntemlerinin kombine edilerek görüntülenmesi halinde hem hiperplazi hem de adenom tespiti açısından daha tutarlı sonuçlar elde edilebilir. Analiz yapılan görüntüleme gruplarında hasta sayılarının eşit olmaması, hastaların hesaplamalar için gerçek pozitif-negatif, yalancı

pozitif-negatif olarak ayrılması ve bu şekilde yapılan hesaplamalarda bu alt gruplarda hasta sayısının az olması hesaplamalarda hata payının arttırmaktadır. Bu nedenle görüntüleme yöntemleri açısından benzer sayıda hasta içeren ve daha geniş hasta gruplarında yapılacak çalışmalarda daha farklı değerler elde edilebilir. Çalışmamız görüntüleme yöntemlerinin kombine kullanımlarının daha tutarlı sonuçlar elde edilmesine imkan sağlayacağı konusunda literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumludur.

Çalışmamızda görüntüleme tetkikleri ile adenom olduğu belirtilen 41 vakanın 16'sında (%39) histopatolojik incelemeler ile adenom tanısı doğrulanmıştır. Görüntüleme ile hiperplazi saptanan 19 hastanın ise 17'si (%89) histopatolojik olarak da hiperplazi tanısı almıştır. Araştırmamızda görüntüleme yöntemlerinin hiperplaziyi saptama başarısı daha yüksek bulunmuştur. Bu açıdan çalışmamız literatürde bu konu ile ilgili yapılan diğer çalışmalardan farklı bir sonuç vermiştir. Bu durum, iki grup arasındaki hasta sayısının eşit olmaması veya adenom grubundaki hasta sayısının hiperplazi grubuna göre daha az vaka içermesi ile ilgili olabilir.

Wakamatsu ve arkadaşlarının yaptığı, PHPT ve SHPT hastalarını içeren bir çalışmada ultrasonografinin hassasiyetinin adenomlarda %71 ve hiperplazisi olanlarda %50 seviyelerinde olduğu görülmüştür. Sintigrafik incelemenin hassasiyetinin ise adenomu olan hastalarda %50, hiperplazisi olan hastalarda %39,7 seviyelerinde olduğu görülmüştür (28).

Vulpio ve arkadaşları tarafından 21 sekonder hiperparatiroidi tanılı hasta ultrasonografik ve sintigrafik olarak değerlendirilmiştir. Daha sonra hastalara subtotal veya total paratiroidektomi uygulanarak 78 adet paratiroid dokusu eksize edilmiştir. Paratiroidektomi sonrasında ultrasonografi ile görülebilen ve görülemeyen bezlerin boyutları karşılaştırılmıştır ve ultrasonografik inceleme ile görüntülenebilen bezlerin maksimum çaplarının $12\pm 0,7$ mm, görüntülenemeyen bezlerin ise maksimum çaplarının $9,3\pm 0,8$ mm olduğu izlenmiştir. Ektopik patolojilerde ise ultrasonografinin yetersiz kaldığı görülmüştür (23).

Aynı çalışmada SHPT tanılı hastalarda görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografi ve sintigrafinin kombine kullanımının faydaları da araştırılmıştır ve görüntüleme hassasiyetinin sintigrafi için %62'den %75'e, ultrasonografi için ise %55 seviyelerinden %75 seviyelerine çıkarabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada tetkik sıralaması olarak önce sintigrafinin yapılması ardından şüpheli alanlara ultrasonografi ile ileri inceleme yapılması gerektiği üstünde durulmuştur (23).

Weiss ve arkadaşlarının PHPT tanılı hastalarda yapmış oldukları bir başka çalışmada ise yine sintigrafik ve ultrasonografinin kombinasyonlarının tek başına kullanımlarından daha

etkili oldukları saptanmıştır. SPECT incelemenin de eklenmesi ile hassasiyetin arttığı saptanmıştır (26).

Görüntüleme sonucu adenom olan 41 hastadan 25'inin patolojisi hiperplazi olarak raporlanmıştır. Görüntüleme sonucu hiperplazi olan 19 hastanın ise 17'si hiperplazi olarak saptanmıştır. Görüntülemesi normal olan 6 hastanın ise 2'sinin patolojisi adenom ve 4'ünün patolojisi hiperplazi olarak sonuçlanmıştır. Bu veriler ile yola çıkarak görüntüleme tetkiklerinin kullanımının tanıya yardımcı olmasının yanında hiperplazi ve adenom ayrımı konusunda etkin olmadıkları söylenebilir.

Çalışmaya dahil edilen 67 hastanın 61'ine (%91) subtotal paratiroidektomi operasyonu yapılmıştır. 4 hastada (%6) total paratiroidektomi 2 hastada (%3) ise total paratiroidektomi ve ototransplantasyon prosedürü uygulanmıştır. Çalışmamızda total paratiroidektomi yapılan hastaların sayısının azlığı nedeniyle ototransplantasyon olguları ile total paratiroidektomi olguları beraber değerlendirildi. Operasyon tipine göre yapılan istatistiksel analizlerde postoperatif komplikasyonlar açısından belirgin fark saptanamamasında temel neden hasta sayısı azlığından dolayı istatistiksel değerlendirme için yeterli sayıda hasta olmamasıdır. Aynı ayrı değerlendirildiğinde; çalışmamıza dahil edilen 4 total paratiroidektomi operasyonu geçiren hastalardan 3'ünün uzun dönemde kalıcı hipoparatiroidi komplikasyonu gelişmiştir. 1 hastada ise total paratiroidektomiye rağmen parathormon değerleri gerilememiştir. Bu hastada ektopik odak veya dörtten fazla paratiroid bezi ihtimalleri düşünülebilir. Total paratiroidektomi ve ototransplantasyon yapılan 2 hastada ise uzun dönem takiplerinde komplikasyon izlenmemiştir. 67 hastanın 61'ine (%91) subtotal paratiroidektomi yapılmasına rağmen bu hastaların 21'inde (%34,4) kalıcı hipoparatiroidi görülmesi ile ilgili yapılabilecek ek araştırmalar bu hususta faydalı bilgiler elde edilmesini sağlayabilir.

Stracke ve arkadaşlarının 2009 yılında yapmış olduğu sekonder hiperparatiroidi tanımlı total paratiroidektomi operasyonu yapılan vakaların postoperatif uzun dönem sonuçlarının değerlendirildiği 46 hastalık bir seride hastaların %92'sinde parathormon düzeyi 20 pg/ml seviyesinin altına indiği saptanmıştır. Bu hastalar total paratiroidektomi operasyonu açısından başarılı olarak kabul edilmiştir. Total paratiroidektomi ile kalıcı hipoparatiroidi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (54). Bu açıdan diğer çalışmalar ile çalışmamızın sonuçları uyumludur.

Çalışmamızda 47 hastanın patoloji sonucu hiperplazi olarak saptanmıştır. 20 hastada ise adenom bulunmuştur. Adenom oranı %29,8 olarak saptanmış olup bu değer literatürde belirtilmiş olan diğer çalışmaların verileri ile kıyaslandığında daha yüksek saptanmıştır. Bu

durumun temelde nodüler hiperplazi ve adenom ayrımının zorluğuna bağlı olduğu düşünülmüştür.

Vulpio ve arkadaşlarının yapmış olduğu sekonder hiperparatiroidi nedeniyle paratiroidektomi operasyonu yapılan 21 hastaya ait 78 paratiroid bezinin analiz edildiği bir derlemede hastaların paratiroid bezleri arasında adenoma hiç rastlanmamıştır. %19 oranında diffüz ve %81 oranında nodüler hiperplazi izlenmiştir (23). Farklı çalışmalarda da sekonder hiperparatiroidi ile takip edilen hastalarda ağırlığı 0,5 gramın üzerinde olan paratiroid bezlerinin %85'inde nodüler hiperplazi izlendiği belirtilmiştir (10).

Çalışmaya dahil edilen 67 hastanın 43'ünde (%64,2) postoperatif hipokalsemi (Düzeltilmiş $Ca < 8mg/dl$) gelişmiştir. Bu 43 hastanın ise 24'ünde daha sonrasında ilerleyen dönem takiplerinde kalıcı hipoparatiroidi geliştiği izlenmiştir. Çalışmamızda hemodiyaliz ve periton diyalizi grubunun renal transplantasyon grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla şekilde postoperatif hipokalsemi riskine maruz kaldığı görüldü. Bu durum diyaliz grubunda bulunan hastaların transplantasyon grubuna göre aç kemik sendromu açısından daha fazla risk altında olması ile açıklanabilir.

Ameliyat yaşı ile postoperatif kalsiyum değeri arasında düşük-orta düzeyde korelasyon izlendi. Yani genç hastaların postoperatif hipokalsemi açısından daha riskli grupta olduğu izlendi. Bu açıdan çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumlu olarak sonuçlanmıştır.

Goldfarb ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınladıkları bir çalışmada sekonder hiperparatiroidi nedeniyle paratiroidektomi yapılan 79 hasta incelenmiş ve bu hastalarda %27,8 oranında aç kemik sendromu geliştiği tespit edilmiş. Bu vakada oranın daha düşük olmasının temel nedeni kalsiyum değeri $7,5mg/dl$ altında olan hastaları aç kemik sendromu olarak değerlendirilmeleri olabilir (67).

Latus ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka çalışmada ise 84 SDBY tanılı sekonder hiperparatiroidi nedeniyle paratiroidektomi yapılan hasta incelenmiş ve burada da aç kemik sendromu oranı %51,2 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada aç kemik sendromu ile ilgili olarak postoperatif kalsiyum değeri ve erken ameliyat yaşı dışında anlamlı parametre bulunamamıştır (65).

2004 yılında hemodiyaliz hastaları ile ilgili yapılan bir çalışmada kan albümin düzeyi ile parathormon düzeyi arasında pozitif korelasyon saptanmış olup çalışmamızda albümin ve parathormon arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (76).

Hastaların patoloji sonuçları, demografik özellikler ile ilişkisi ve preoperatif ve postoperatif tetkik sonuçları ile incelendiğinde; daha uzun süre KBH tanısı olan hastaların

patoloji sonuçlarında daha fazla adenom saptandığı görüldü. Ek olarak patolojisi adenom olan hastaların postoperatif 2. yıl parathormon düzeyleri hiperplazi olanlara göre daha yüksek bulundu. Bu durum uzun süredir kronik böbrek yetmezliği olan ve patolojisinde adenom saptanan hastalarda uzun dönemde nüks ihtimalinin fazla olduğu şeklinde yorumlanabilir. Patofizyolojik süreçte hastalarda adenom gelişimi hiperplaziye göre daha uzun süre gerektirmektedir. Çalışmamızda da yapılan analizler neticesinde alınan sonuçlar bu duruma uygun olarak bulunmuştur (15,22).

Çalışmamızda; operasyon tipine göre postoperatif laboratuvar parametrelerini kıyasladığımızda, subtotal eksizyon yapılan hastalar ve total eksizyon yapılan hastaların parathormon seyirleri ve kalsiyum seviyeleri arasında anlamlı fark olmadığı izlendi. Bu durumun daha önce bahsedildiği gibi total eksizyon ve total eksizyonla birlikte otoimplantasyon yapılan hastaların, hasta sayısı yetersizliği nedeniyle aynı grupta analiz edilmesi ile ilgili olduğu düşünüldü. Daha geniş gruplar ile yapılacak çalışmalarda bu parametrelerde anlamlı farklılıklar saptanabilir.

67 hastanın arasında 7 hasta 10 yıllık takibi süresince ikinci defa operasyon geçirmişti. İkinci operasyonu geçiren hastaların tamamı ilk operasyonda subtotal eksizyon yapılan hastalardı. Çalışmamızda total eksizyon ve total eksizyonla birlikte otoimplantasyon yapılan hastaların sayıca az olması nedeniyle operasyon tipinin, ikinci operasyon ile ilişkisi analiz edilememiştir. Bu hastalar incelendiğinde; 7 hastanın operasyon nedenlerinin %85,7 oranında persistan hiperparatiroidi, 1 hastanın ise operasyon nedeninin %14,3 ile nüks olduğu gözlemlendi. Hastaların ikinci operasyonlarında; 5 hastada (%71,4) total eksizyon, 1 hastada (%14,3) subtotal eksizyon ve 1 hastada ise (%14,3) total eksizyon ile birlikte otoimplantasyon yapıldığı görüldü. Hastaların altısında (%85,7) patoloji sonucu adenom olarak raporlanırken bir hastada (%14,3) hiperplazi görüldü.

Richards ve arkadaşları tarafından 2006 yılında; 1983-2004 yılları arasında sekonder hiperparatiroidi nedeniyle paratiroidektomi operasyonu yapılmış ve ilerleyen süreçte persistans veya nüks nedeniyle tekrar opere edilen 501 hasta ile bir literatür taraması yapılmıştır. Hastalardan 495 adedinin ilk operasyonlarının tipine ulaşılabilmektedir. 495 hastanın %63,6'sı total eksizyon ile birlikte otoimplantasyon prosedürü ile opere olduğu izlenmiştir. Hastaların %36,4'ü subtotal paratiroidektomi operasyonu yapılmıştır. (77).

Bu taramada 485 hastanın ikinci operasyonlarının nedenlerine ulaşılmıştır ve 82 hastanın persistan hiperparatiroidi (%16,9), 403 hastanın ise nüks (rekürren) hiperparatiroidi nedeniyle opere olduğu anlaşılmıştır (77). Aynı çalışmada 478 hastanın operasyon bulgularına ulaşılmıştır. Buna göre hastaların %49'unda otograft hiperplazisi, %20'sinde

dörtten fazla paratiroid bezi varlığı, %17'sinde operasyon sonrasında bırakılan dokunun hiperplaziye uğradığı izlenmiştir. Yapılan analizler sonucunda operasyon öncesinde uygun görüntüleme yöntemleri ile paratiroid dokularının lokalize edilmesi ve operasyon sırasında yeterli eksplorasyonun yapılmasının operasyon başarısını etkileyen önemli faktörler olduğu belirtilmiştir. Ototogreft hiperplazisinin yüksekliğinin, ototransplantasyonla birlikte total eksizyon yapılan hastaların sayısının yüksekliği ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (77). İkinci operasyon nedenlerinin çalışmamız ile farklı sonuçlanmış olması, Richards ve arkadaşlarının derlemesinde hastaların büyük çoğunluğunun ototransplantasyonla birlikte total eksizyon prosedürü ile opere olurken bizim çalışmamızda çoğunluğun subtotal eksizyon prosedürü ile opere olması olabilir. Daha farklı merkezler ile daha geniş hasta sayısına ulaşılarak yapılacak çalışmalar bu konuda daha ayrıntılı veriler verebilir.

Çalışmamızda renal transplantasyon yapılmış olarak opere olan 11 hasta, hemodiyaliz ve periton diyalizi ile renal replasman tedavisi görmekte olan 56 hasta ile preoperatif ve postoperatif laboratuvar parametreleri ile karşılaştırıldı. Normal veya normale yakın renal fonksiyona sahip olan bu hastalarda preoperatif PTH ve fosfor değerleri hemodiyaliz ve periton diyalizi grubu ile anlamlı düzeyde farklı saptandı. Renal fonksiyonlarından dolayı bu hastalarda laboratuvar bulguları primer hiperparatiroidiye benzer olarak görüldü. Transplantasyon hastalarının öncesinde hemodiyaliz veya periton diyalizi öyküleri olması ve bazı hastalarda transplantasyon öncesinde de yüksek parathormon değerleri olması nedeniyle bu hastalar da sekonder hiperparatiroidi olarak kabul edildi.

Postoperatif dönem bulguları renal transplantasyon hastaları ve hemodiyaliz-periton diyalizi grubunun laboratuvar parametreleri incelendiğinde; renal transplantasyon grubunun laboratuvar parametrelerinin normal aralıklara daha yakın olduğu, hastalarda postoperatif hipokalseminin daha az görüldüğü izlendi. Çalışmaya alınan 56 diyaliz hastasının 42'sinde postoperatif hipokalsemi gelişirken renal transplantasyon ile opere olan 11 hastadan sadece 1 hastada postoperatif hipokalsemi gelişmiştir. Bu durum bu hastaların normal veya normale yakın renal fonksiyonlara sahip olmaları ile ilgili olabileceği gibi transplantasyon grubunun sayıca diğer gruba göre daha az hasta ile analiz edilmesi ile de ilgili olabilir.

Renal transplantasyon grubundaki 11 hasta incelendiğinde bu hastalardan 8'inin paratiroidektomi operasyonlarının, transplantasyonu takip eden ilk 3 yıl içerisinde oldukları görülmüştür. Bu vakalarda transplantasyon sırasında da sekonder hiperparatiroidi tanısı olduğu söylenebilir. İlk 3 yıl içerisinde opere olan hastaların ise 3'ü canlı vericiden nakil olmuştur. Bu tip hastalarda paratiroidektomi operasyonunun transplantasyondan önce

yapılacak şekilde planlanması greft fonksiyonları açısından daha olumlu sonuçlar sağlayabilir.

Çalışmamızda renal transplantasyon yapılan hastaların preoperatif ve postoperatif dönemde böbrek fonksiyonlarının analizleri açısından kreatinin değerleri kaydedilmiştir. Yapılan analizlerde renal transplantasyon grubunun preoperatif kreatinin ortalaması 1,57 olarak bulunurken, postoperatif dönemde bu değer 1,88 seviyesine yükselmiştir. Aradaki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, akut böbrek hasarı açısından RIFLE kriterlerine göre değerlendirildiğinde de akut böbrek yetmezliği açısından anlamlı bir artış olmadığı görülmüştür (78). Akut böbrek hasarı tanımına uygun bir renal fonksiyon kaybı izlenmese dahi glomerüler filtrasyon hızında düşüş olduğu söylenebilir. Bu şekilde değerlendirildiğinde paratiroidektominin renal fonksiyonları postoperatif dönemde olumsuz etkilediğini söyleyebiliriz ancak renal fonksiyonlarda azalma operasyona sekonder nedenler ile de gerçekleşmiş olabilir. Uzun dönemde greft sağlığı açısından hastaların takiplerine düzensiz gelmeleri ve hasta sayısı yetersizliği nedeniyle yorum yapılamamıştır.

Schwarz ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yayınlanan; 1997-2003 yılları arasında paratiroidektomi operasyonu yapılan 76 renal transplantasyon hastasının değerlendirildiği bir çalışmada; paratiroidektomi sonrasında hastaların %47'sinin kreatinin klirensinden %20 veya daha fazla bir azalma olduğu saptandı. Takip eden süreçte kreatinin değerleri progrese olan hastalar ile olmayan hastaların 10 yıllık greft sağkalımı açısından anlamlı istatistiksel fark olmadığı saptanmıştır (64).

Evenepoel ve arkadaşları tarafından 2007 yılında yayımlanan bir çalışmada ise; 1989-2004 yılları arasında paratiroidektomi yapılan 90 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların preoperatif kreatinin değerlerinin ortalaması 1,76mg/dl olarak bulunmuşken, postoperatif dönemde bu değer 1,91 olarak saptanmıştır. Aradaki artış renal fonksiyonlarda gerileme açısından anlamlı kabul edilmiştir. Bu çalışmada da böbrek fonksiyonlarında gerileme olan hastalar ile olmayan hastaların uzun dönem greft sağkalımları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (72).

Yapılan çalışmalarda parathormon düzeyi ile glomerüler filtrasyon hızı arasında pozitif korelasyon saptanmış olup renal transplantasyon hastalarında paratiroidektomi operasyonu planlanması halinde hastalara greft fonksiyonlarının korunması açısından subtotal paratiroidektomi yapılmasının ilk tercih olduğu belirtilmiştir (50,63,64,72). Çalışmamızda da hastanemizde opere olan tüm renal transplantasyon hastalarına subtotal eksizyon yapılmıştır.

Renal transplantasyon hastalarının patoloji verileri incelendiğinde bu hastalarda

%54,5 oranında adenom ve %45,5 oranında hiperplazi saptanmıştır. Literatürde renal transplantasyon yapılan hastalarda görülen sekonder veya tersiyer hiperparatiroidi ile yapılan operasyonlarda histopatolojik olarak paratiroid hiperplazisinin daha sık rastlanan bir bulgu olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Bu konu ile ilgili daha fazla sayıda hasta ile araştırma yapılması gerekmektedir (50).

Çalışmamızda, HbA1C değerleri 6,5mg/dl üzerinde olan 6 hasta (%8,9) mevcuttu. Bu hastaların 5'i hemodiyaliz hastasıyken, 1 hasta renal transplantasyon hastasıydı. Türk Nefroloji Derneği'nin "registry" kayıtların incelendiğinde 2019 yılında prevalan hemodiyaliz hastalarında %39, periton diyalizi hastalarında %23, renal transplantasyon hastalarında %20 oranında diyabetes mellitus varlığı SDBY etyolojisi olarak tespit edilmiştir (79). Diyabetes mellitus tanılı hastaların son dönem böbrek yetmezliği tanısı olan hastalar içerisindeki oranı ile çalışmamızda paratiroidektomi olan hastalardaki diyabetes mellitus oranı arasında belirgin bir farklılık mevcuttur. Bu bize diyabetes mellitus varlığının hiperparatiroidi ile negatif korelasyonu olduğunu gösterebilir. Literatürde diyabetes mellitus tanısı olan son dönem böbrek yetmezliği hastalarında parathormon düzeylerinin DM tanısı olmayan hastalara göre daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (80,81). Bu konu ile ilgili daha detaylı araştırmalar yapılması ek bilgiler sağlayabilir.

Erikoğlu ve arkadaşlarının, Meram Tıp Fakültesi hastanesi genel cerrahi kliniğinde Ocak 2001 ve Mart 2005 tarihleri arasında sekonder hiperparatiroidi nedeniyle opere edilen 14 hasta ile ilgili yapmış olduğu çalışmada; tüm hastalara subtotal paratiroidektomi uygulanmıştır. Bu hastalardan 5'inde adenom saptanmış diğerlerinde hiperplazi saptanmıştır. Postoperatif dönemde hipokalsemi dışında belirgin bir komplikasyon izlenmemiş ve bu da geçici olmuştur. Bu çalışma ile subtotal paratiroidektominin sekonder hiperparatiroidi tanılı cerrahi tedavi ihtiyacı olan hastalar için uygun cerrahi tedavi olduğu vurgulanmıştır (82).

Ocak 2006 ve Haziran 2013 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesinde son dönem böbrek yetmezliği tanılı olup paratiroidektomi operasyonu yapılan hastaların değerlendirildiği bir tez çalışmasında toplamda 76 hasta değerlendirilmiş ve analiz edilmiştir. Bu hastalardan 3 tanesi persistan hiperparatiroidi nedeniyle iki defa opere edilmiştir. Yapılan operasyonların tamamı subtotal eksizyon prosedürü ile gerçekleştirilmiştir. Hastaların %44,3'ünde adenom saptanırken %50,6 kadarında hiperplazi saptanmıştır. 4 hastada patoloji sonucu normal olarak sonuçlanmıştır. Bu çalışmada ise ultrasonografinin diğer görüntüleme yöntemlerine üstün olduğu ve medikal tedaviye dirençli olan sekonder hiperparatiroidi hastaları için cerrahi tedavinin öncelikli

olarak düşünülmesi gerektiğinden bahsedilmiştir. Postoperatif hipokalsemi ile düşük ameliyat yaşı arasında korelasyon bu çalışmada da anlamlı olarak tespit edilmiştir (57).

Sekonder ve tersiyer hiperparatiroidi operasyonları için kesin olarak kabul gören bir operasyon türü yoktur. Hastaya göre en uygun yöntem ile birlikte, preoperatif süreçte uygun görüntüleme yöntemleri ile patolojik paratiroid bezlerinin lokalize edilmesi, operasyon sırasında muhakkak detaylı bir şekilde ekplorasyon yapılması ve gerekli hallerde intraoperatif frozen inceleme ve ek görüntülemeler gibi yardımcı tetkiklere başvurularak patolojik paratiroid dokusunun mümkün olan en fazla miktarda eksizyonunun sağlanması başarılı bir cerrahi tedavi için kabul gören önerilerdir (50).

Hastanemizde bu konu ile ilgili daha önce yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, Ocak 2001 ve Mart 2005 arasında 4 yıl 3 aylık süreçte toplamda 14 hastaya paratiroidektomi operasyonu gerçekleştirilmiştir. Takibinde Ocak 2006 ve Haziran 2013 arasında 7 yıl 6 aylık bir süreçte 76 hasta opere edilmiştir (57,82). Ortalama yıllık opere edilen hasta sayısı neredeyse 2 kat artmıştır. Çalışmamızda ise Ocak 2013 ve Şubat 2023 yılları arasında opere olan hastalar değerlendirilmiştir. Toplamda 10 yıl 2 aylık süreçte 78 hastanın opere edildiği görülmüş olup bu hastalarda 11 tanesinin preoperatif ve postoperatif dönemde verilerine ulaşılamaması nedeniyle hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu veriler ışığında 2000’li yılların başına göre paratiroidektomi sayılarının arttığını fakat son 10 yılda bir miktar azaldığını söylemek mümkün olabilir. Fakat bu verinin doğrulanması için farklı merkezlerden de veriler temin edilerek bu konuda ek araştırmalar yapmak gerekmektedir. 2000’li yılların başına göre paratiroidektomi sayılarındaki artışın nedenleri arasında; hastaların sağkalım sürelerinin uzaması, hekimlerin sekonder hiperparatiroidi tanı ve tedavisi konusunda daha bilgili ve dikkatli olmaları veya o dönemde kullanılmaya başlanan medikal tedavilerin cerrahi tedavi ihtiyacını ertelemesi gibi faktörler sayılabilir.

Yıllara göre operasyon sayıları değerlendirildiğinde operasyon sayısının düzenli bir dağılımı olmadığı izlenmiştir. 2023 yılının sadece ilk ayı değerlendirildiği için düşük bulundu. 2020 yılında 7, 2021 yılında 6 ve 2022 yılında 2 hastanın opere olması, Covid-19 pandemisinin süregelen etkileri nedeniyle azalan hastane başvurularından kaynaklı olabilir.

Kalsimimetik tedavilerin sekonder hiperparatiroidi tanılı haastalarda 2007 yılından bu yana kullanılmaktadır. Sinakalset bu grup ilaçların ilk örneği olup 2010 yılı Ekim ayı itibariyle geri ödeme kapsamına alınarak ülkemizde sekonder hiperparatiroidi tanılı hastaların tedavisinde kullanımı yaygınlaşmıştır (42). Türk Nefroloji Derneği Registry raporları incelendiğinde sekonder hiperparatiroidi tanılı hastalarda kalsimimetik kullanım oranının; 2013 yılında hemodiyaliz hastalarında %14,01 ve periton diyalizi hastalarında

%11,03, 2016 yılında HD hastalarında %24,37 ve PD hastalarında %18,49, 2019 yılında HD hastalarında %29,23 ve PD hastalarında %16,94 olduğu görülmüştür (79,83,84). Her yıl bir önceki yıla göre daha fazla oranda kalsimimetik tedavi kullanım oranının olması paratiroidektomi sayılarının 2006-2013 yılların arasında yapılan çalışmaya göre daha düşük çıkması ve 2020 yılından sonra paratiroidektomi sayılarının çalışmamızda önceki yıllara göre daha düşük çıkmasını açıklayabilecek bir diğer neden olabilir.

Kalsimimetik tedavi kullanım oranlarının, hemodiyaliz hastalarında periton diyalizi hastalarına göre daha yüksek bulunmuş olması; hemodiyaliz hastalarının periton diyaliz hastalarına göre çoğunlukla daha uzun süre boyunca kronik böbrek hastalığı tanısı olan hastalar olması olabilir. Yine de bu hususta ileri araştırmalar yapılması faydalı olabilir.

Henüz 2017 yılında kullanımı onaylanan ve 2021 yılında geri ödeme kapsamına alınmış olan intravenöz formda bir tip-2 kalsimimetik olan etelkasetid ile ilgili henüz yeterli veri yoktur. İlerleyen dönemlerde tedavinin yaygınlaşması ile etelkasetid molekülünün etkinliği ve sinekalset ile karşılaştırılması üzerine çalışmalar yapılabilir. Bir başka tip-2 kalsimimetik ajan olan Velcalcetide (AMG416) ise henüz klinik araştırma safhasındadır ve yine ilerleyen yıllarda yapılacak olan çalışmalarda değerlendirilebilir (25).

Kalsimimetik tedavilerin yaygın kullanımı, hastalar için daha geç opere olma imkanı tanıyabilecekken, daha geç operasyonun kronik böbrek hastalığına bağlı kemik ve mineral bozuklukları açısından ek komorbiditelere neden olup olmayacağı konusu ile ilgili daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamız kapsamında hastalar 1. hafta PTH değerleri üzerinden erken dönem operasyon başarısı açısından değerlendirildi. Parathormon düzeyi 1. haftada 200pg/ml ve altında olan hastalar erken dönemde başarılı olarak kabul edildi. Bu kapsamda yapılan değerlendirmede 1. hafta parathormon sonucu olan 64 hastadan 42'si (%65,6) erken dönemde başarılı 22 hasta ise (%34,4) erken dönemde başarısız operasyon olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel olarak demografik veriler, pre-operatif ve post-operatif laboratuvar sonuçları, ameliyat tipleri ve patoloji sonuçları analiz edildiğinde; erken dönemde başarılı operasyon geçiren hastalarda, uzun dönemde kalıcı hipoparatiroidi geliştiği görülmüştür. Pre-operatif laboratuvar bulgularında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmazken, postoperatif bulgularda erken dönemde başarılı olarak değerlendirilen hasta grubunda post-operatif kalsiyum ve parathormon takiplerinin tamamı anlamlı olarak düşük izlenmiştir. Buradan erken dönemde operasyon başarısının paratiroid bezindeki patolojik dokunun tamamının veya tamamına yakınının eksizyonu ile ilgili olduğu yorumu yapılabilir. Çalışmamızda total paratiroidektomi ve ototransplantasyon ile total

paratiroidektomi yapılan hastalar birlikte analiz edilmesinden kaynaklı olarak operasyon tipi ve erken dönem operasyon başarısı arasında anlamlı fark bulunmadığı düşünülmektedir. Bu konuda daha geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalarda bu açıdan daha farklı sonuçlar alınabilir.

Erken dönemde başarılı olan 42 hastanın 30'unda postoperatif dönemde hipokalsemi gelişmiştir ve bu hastalardan 24'ünde ise uzun dönemde kalıcı hipoparatiroidi komplikasyonu gerçekleşmiştir. 1 hasta ise takibinde nüks geliştiği izlenmiştir. Erken dönemde başarısız olan operasyonlar incelendiğinde 22 vakadan 14'ü (%63,6) uzun dönemde de cerrahi tedavi açısından başarısız bulunmuştur. Bu vakalarda en sık izlenen uzun dönem komplikasyon ise persistan hiperparatiroidi olmuştur. Bu vakalardan 6'sı takiplerinde ikinci defa operasyon geçirmiştir. Erken dönemde başarısız olarak değerlendirilen 8 vaka ise uzun dönem takiplerinde hedeflenen parathormon seviyelerinde buldukları için, uzun dönemde başarılı olarak değerlendirilmiştir. Bu vakalardan 6'sı için ek veri bulunmamakta olup 2 vakanın paratiroidektomiyi takip eden süreçte renal transplantasyon geçirdiği ve bu noktadan sonra parathormon seviyelerinin hedeflenen aralığa geldiği bilinmektedir.

Çalışmamızda hastaların uzun dönem operasyon başarılarının değerlendirilmesi amacıyla hastalar uzun dönem komplikasyonlarına göre gruplandı. Herhangi bir komplikasyon izlenmeyen ve ikinci operasyon ihtiyacı olmayan hastaların operasyonları uzun dönemde başarılı olarak kabul edildi. Bu şekilde yapılan analize göre hastaların kronik böbrek hastalığı süresi, renal replasman tedavisi süresi ve çeşidi, geçirdikleri operasyonun tipi ve patoloji sonuçlarının operasyon başarısı ile anlamlı ilişkisi olmadığı izlendi. Postoperatif erken dönem hipokalsemi ve kalıcı hipokalsemi varlığı uzun dönem komplikasyon varlığı ile ilişkili bulundu. Bunun nedeni ise, bu hastalarda ilerleyen dönemde kalıcı hipoparatiroidi gelişmiş olmasıdır. 67 hastanın 27'sinde (%40,2) operasyon başarılı bir sonuca ulaşmış ve herhangi bir uzun dönem komplikasyon (nüks, persistans, hipoparatiroidi) izlenmemiştir. Komplikasyonlar izlenmiş olan 40 hastada ise en sık görülen komplikasyon 24 hasta ile kalıcı hipoparatiroidi olmuştur. 7 hasta ikinci defa operasyon geçirdiği için uzun dönemde başarısız olarak değerlendirilmişlerdir. Total eksizyon grubunun, otoimplantasyonla birlikte total eksizyon yapılan hastalar ile değerlendirilmesi de operasyon tipi ile uzun dönem komplikasyon varlığı arasında anlamlı ilişki bulunamamasının nedeni olabilir. Ayrı ayrı değerlendirilmesine olanak sağlayacak daha geniş hasta gruplarında daha farklı sonuçlar alınabilir.

Uzun dönem operasyon başarısının, preoperatif ve postoperatif laboratuvar

parametreleri ile analizlerinde ise; uzun dönemde operasyonu başarılı olan hastaların postoperatif ilk 1 yıl içerisinde PTH değerlerinin istatistiki olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu izlendi. 1. yıldan sonra yapılan takiplerde ise operasyonu başarısız olan grupta PTH değeri anlamlı olarak yüksek olarak izlendi. Bu durumun sebebi; operasyonu başarısız olarak kabul edilen hasta grubunda kalıcı hipoparatiroidi, nüks, persistans ve 2. defa opere olan hastaların bir arada bulunması olabilir.

İlk operasyonun ardından kalıcı hipoparatiroidi gelişen 24 hasta erken dönemde başarılı olarak değerlendirilmiştir fakat bu hastalar uzun dönemde kalıcı hipoparatiroidi komplikasyonu ile karşılaşmıştır. Bundan dolayı uzun dönemde başarısız olarak değerlendirilmişlerdir. Sekonder hiperparatiroidide cerrahi tedavinin amacının parathormon düzeylerinin düşüşünü sağlamak olduğu göz önüne alınarak bu hastaları da sekonder hiperparatiroidinin cerrahi tedavisi açısından başarılı kabul edecek olursak bu durumda 67 hastadan 51'i (%76,1) başarılı bir cerrahi tedavi geçirmiş yorumu yapılabilir. Bu 51 hastanın 41'i erken dönemde başarılı operasyon geçiren hastalardır. 2 hastanın erken dönem parathormon düzeyi olmadığı için erken dönem operasyon başarısı açısından değerlendirilememişlerdir. 2 hasta ise erken dönemde hedef parathormon değerine ulaşamamıştır fakat paratiroidektomiden sonra 1 yıl içinde renal transplantasyon operasyonu geçirmişlerdir. Daha sonra bu hastaların parathormon düzeyleri takipte hedeflenen seviyelere ulaşmıştır. Diğer 6 hasta ile ilgili ek veri mevcut değildir fakat bu hastaların da 3 yıllık takiplerinde hedeflenen parathormon düzeylerinde buldukları görülmüştür.

Bu veriler eşliğinde, cerrahi tedavi başarısı ile ilgili en önemli faktör kalıcı hipoparatiroidi ve persistans durumunu önleme açısından patolojik görünümlü paratiroid dokusunun uygun şekilde tespit edilip, uygun teknikle opere edilmesi olduğu söylenebilir. Cerrahi tedavi öncesinde uygun görüntüleme yöntemleri ile patolojik bezlerin saptanması, operasyon sırasında geniş ve detaylı eksplorasyon gerçekleştirilmesi, gerekli hallerde intraoperatif yardımcı teknikler ile cerrahi tekniğin desteklenmesi ve operasyon sonrası dönemde hastaların hipokalsemi ve komplikasyonları açısından yakın takip edilmesi ve ilerleyen takiplerinde bu hastaların kalıcı hipoparatiroidi açısından takibi ciddi önem taşımaktadır (15).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Son 10 yılda hastanemizde son dönem böbrek yetmezliği tanılı hastalarda, sekonder hiperparatiroidi nedeniyle gerçekleştirilen paratiroidektomi operasyonları analiz edilmiştir. Sonuç ve öneriler aşağıda özetlenmiştir:

- Çalışmamızda; görüntüleme sonuçları baz alındığında 67 vakanın 41'inde (%61,1) adenom varlığı raporlanmıştır.
- Yapılan histopatolojik incelemede ise 67 vakanın 20'sinde (%29,8) adenom tespit edilmiştir.
- Görüntüleme tetkikleri ile adenom olduğu belirtilen 41 vakanın 16'sında (%39) histopatolojik olarak da adenom saptanmıştır. Hiperplazi olduğu belirtilen 19 vakanın ise 17'si (%89) histopatolojik olarak hiperplazi ile uyumlu bulunmuştur.
- Operasyon sonrasında hasta gruplarının tamamında; parathormon, kalsiyum ve CaxP değerlerinin anlamlı olarak gerilediği izlenmiştir.
- Patoloji sonucu adenom olarak saptanan vakaların ortalama KBH süreleri, hiperplazi saptanan hastalara göre anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur (p=0.038).
- Patoloji sonucu adenom olarak saptanan vakaların postoperatif dönemde parathormon seyirlerinin hiperplazi grubuna göre daha yüksek olduğu izlenmiştir. Bu hastaların nüks ve persistans açısından yakın takibi gerekmektedir.
- Paratiroidektomi yapılan 67 vakanın sadece 6'sında (%8,9) diyabet olduğu tespit edilmiştir. Bu oran SDBY hastaları arasındaki diyabet oranına göre çok düşüktür. Buradan yola çıkılarak, diyabeti olan vakalarda paratiroidektomi ihtiyacının daha az olduğu yorumu yapılabilir.
- Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında, transplantasyon hastalarına oranla postoperatif hipokalsemi sıklığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek izlenmiştir. Kalıcı hipoparatiroidi oranları her iki grupta benzer bulunmuştur.
- Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastaları, transplantasyon hastaları ile karşılaştırıldığında, postoperatif dönemde parathormon seyirlerinin transplantasyon grubunda daha düşük olduğu izlenmiştir.
- Postoperatif dönemde hipokalsemi sık görülen bir bulgu olup (%61,1), hemodiyaliz hastaları bu süreçte 1,75 mmol/L Ca⁺² diyalizat ile hemodiyalize alınmalıdır.
- Hastaların kronik böbrek hastalığı süreleri ve renal replasman tedavisi süreleri ile postoperatif hipokalsemi ve kalıcı hipoparatiroidi arasında ilişki saptanmamıştır.
- Genç hastalarda yapılan paratiroidektomilerde postoperatif hipokalsemi daha sık

izlenmiştir. Genç hastalar hipokalsemi açısından bu nedenle daha yakın takip edilmelidir.

- Çalışmamızda 43 vakada (%64,1) postoperatif erken dönemde hipokalsemi görülmüş olup bu vakalardan 24'ünde (%35,8) aç kemik sendromu uzamış ve kalıcı hipoparatiroidi komplikasyonu gelişmiştir.
- Paratiroidektomi yapılan 11 renal transplantasyon vakamızdan, 8'i transplantasyonu takiben ilk 3 yıl içerisinde opere olmuşlardır. İlk 3 yıl içerisinde opere olan 8 vakadan 3'ü canlıdan nakil olmuştur. Bu vakaların paratiroidektomi operasyonları nakil öncesi planlanması greft fonksiyonları açısından daha uygundur.
- Renal transplantasyon yapılan hastalarda total paratiroidektomi kontraendikedir. Çalışmamızda transplantasyon hastalarının tamamına subtotal paratiroidektomi yapılmıştır. Transplantasyon hastalarında yapılan paratiroidektomi sonrasında renal fonksiyonların takibi önem arz etmektedir.
- Hastaların 61'ine (%91) subtotal paratiroidektomi yapılmasına rağmen, bu hastaların 21'inde (%34,4) kalıcı hipoparatiroidi komplikasyonu gelişmiştir.
- Vakaların 7'sine (%10,4) ikinci defa operasyon yapılmıştır. Bu vakanın 6'sı persistans, 1'i nüks nedeniyle opere olmuştur. Bu operasyonlardan 5'i total rezeksiyon yöntemi ile gerçekleştirilmiştir ve histopatolojik olarak vakaların 6'sında adenom saptanmıştır.
- Paratiroidektomi yapılan hastaların tamamı kalıcı hipoparatiroidi açısından risk grubunda olup bu hastalara yakın kalsiyum fosfor ve parathormon takibi planlanmalıdır.
- Erken ve uzun dönemde operasyon başarısı için en önemli faktör; patolojik paratiroid dokusunun tespiti, persistans ve kalıcı hipoparatiroidiye neden olmayacak uygun teknik ile dokunun rezeksiyonudur.

KAYNAKLAR

1. Arınsoy T, Güngör Ö, Koçyiğit İ. Böbrek Fizyopatolojisi.
2. Summary of Recommendation Statements. *Kidney Int Suppl* (2011). 01 Ocak 2013;3(1):5-14.
3. Abbasi M, Chertow GM, Hall YN. End-stage renal disease. 2009 [a.yer 02 Eylül 2023]; Erişim adresi: www.clinicalevidence.com
4. Lv JC, Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2019 [a.yer 03 Eylül 2023];1165:3-15. Erişim adresi: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-981-13-8871-2_1
5. Ateş K, Seyahi N, Koçyiğit İ. Türkiye’de nefroloji diyaliz ve transplantasyon, Registry 2022. 2022.
6. Komaba H, Kakuta T, Fukagawa M. Diseases of the parathyroid gland in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. Aralık 2011;15(6):797-809.
7. Phitayakorn R, Mchenry CR. Scientific paper Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. 2006;
8. Binnetoğlu A, Demirağ Evman M, Bağlam T, Sarı M. Atipik Ektopik Paratiroid Lokalizasyonu: Tiroid Anterioru. 2017;
9. Cheung CC, Rotstein L, Asa SL. Parathyroid Pathology: A Practical Approach [Internet]. Erişim adresi: <http://journals.lww.com/pathologycasereviews>
10. Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, Nagasaka T, Takagi H. Histopathology, Pathophysiology, and Indications for Surgical Treatment of Renal Hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol* [Internet]. 1997 [a.yer 03 Eylül 2023];13:78-86. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/>
11. Dedeurwaerdere F, Van Damme B. Histopathology of the parathyroid glands. *Acta Otorhinolaryngol Belg* [Internet]. 2001;55(2):95-101. Erişim adresi: <http://europemc.org/abstract/MED/11441481>
12. Baloch ZW, LiVolsi VA. Pathology of the parathyroid glands in hyperparathyroidism. *Semin Diagn Pathol*. 01 Ağustos 2013;30(3):165-77.
13. Dağ A. Paratiroid Bezi Embriyoloji, Histoloji ve Anatomisi. *Türkiye Klinikleri Genel Cerrahi - Özel Konular* [Internet]. 2021 [a.yer 09 Eylül 2023];14(1):6-11. Erişim adresi: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-paratiroid-bezi-embriyoloji-histoloji-ve-anatomisi-93498.html>
14. Evenepoel P, Bover J, Ureña Torres P. Parathyroid hormone metabolism and signaling in health and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 01 Aralık 2016;90(6):1184-90.
15. Uludağ M. Secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease: Diagnosis, pharmacological and surgical treatment. *Sisli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital* [Internet]. 29 Aralık 2016 [a.yer 10 Eylül 2023];4(4):256-72. Erişim adresi: https://www.journalagent.com/sislietfalthip/pdfs/SETB_50_4_256_272.pdf
16. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. 2016 [a.yer 03 Eylül 2023]; Erişim adresi: www.nature.com/nrdp
17. Grimelius L, Johansson H. Pathology of parathyroid tumors. *Semin Surg Oncol* [Internet]. 01 Mart 1997;13(2):142-54. Erişim adresi: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2388\(199703/04\)13:2<142::AID-SSU10>3.0.CO](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2388(199703/04)13:2<142::AID-SSU10>3.0.CO)
18. Gokozan HN, Scognamiglio T. Advances and Updates in Parathyroid Pathology. *Adv Anat Pathol* [Internet]. 2023;30(1). Erişim adresi: https://journals.lww.com/anatomicpathology/fulltext/2023/01000/advances_and_updates_in_parathyroid_pathology.4.aspx
19. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *Journal of Clinical Investigation*. 1993;92(3):1436-43.
20. Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T, Chihara K, Kobayashi A, Kitazawa S, vd. Association of decreased calcium-sensing receptor expression with proliferation of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 01 Kasım 2000;58(5):1980-6.

21. Walls G V. Multiple endocrine neoplasia (MEN) syndromes. *Semin Pediatr Surg.* 01 Nisan 2014;23(2):96-101.
22. Goto S, Komaba H, Fukagawa M. Pathophysiology of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease: preclinical and clinical basis for parathyroid intervention. *academic.oup.com* S Goto, H Komaba, M Fukagawa *NDT plus*, 2008 • *academic.oup.com* [Internet]. [a.yer 05 Eylül 2023]; Erişim adresi: https://academic.oup.com/ckj/article-abstract/1/suppl_3/iii2/349046
23. Vulpio C, Bossola M, De Gaetano A, Maresca G, Bruno I, Fadda G, vd. Usefulness of the combination of ultrasonography and ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy in the preoperative evaluation of uremic secondary hyperparathyroidism. *Wiley Online Library* C Vulpio, M Bossola, A De Gaetano, G Maresca, I Bruno, G Fadda, F Morassi, SC Magalini *Head & neck*, 2010 • *Wiley Online Library* [Internet]. Eylül 2010 [a.yer 07 Eylül 2023];32(9):1226-35. Erişim adresi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.21320>
24. Taieb D, Hindie E, Grassetto G, Colletti PM, Rubello D. Parathyroid Scintigraphy. *Clin Nucl Med* [Internet]. Haziran 2012 [a.yer 07 Eylül 2023];37(6):568-74. Erişim adresi: <https://journals.lww.com/00003072-201206000-00006>
25. Çakır B. Paratiroid Hastalıkları [Internet]. Çakır B, editör. *Akademisyen Yayınevi*; 2023. Erişim adresi: <https://books.akademisyen.net/index.php/akya/catalog/book/2451>
26. Weiss M, Schmid R, Hacker M, Pfluger T. Hyperparathyroidism: How to Optimize Parathyroid Imaging by Means of Tc-99m Sesta-MIBI Scintigraphy and Ultrasound? *journals.lww.com* [Internet]. [a.yer 07 Eylül 2023]; Erişim adresi: https://journals.lww.com/theendocrinologist/fulltext/2007/01000/Hyperparathyroidism__How_to_Optimize_Parathyroid.13.aspx
27. Hung G, Wang S, Lin W. Tc-99m MIBI parathyroid scintigraphy and intact parathyroid hormone levels in hyperparathyroidism. *journals.lww.com* [Internet]. [a.yer 07 Eylül 2023]; Erişim adresi: https://journals.lww.com/nuclearmed/fulltext/2003/03000/tc_99m_mibi_parathyroid_scintigraphy_and_intact.3.aspx
28. Wakamatsu H, Noguchi S, Yamashita H. Parathyroid scintigraphy with ^{99m}Tc-MIBI and ^{123I} subtraction: a comparison with magnetic resonance imaging and ultrasonography. *journals.lww.com* [Internet]. [a.yer 07 Eylül 2023]; Erişim adresi: https://journals.lww.com/nuclearmedicinecomm/Fulltext/2003/07000/Technetium_99m_Tetrofosmin_Parathyroid_Imaging_.00004.aspx
29. Colakoglu B, Alis D. Diagnostic Value of Ultrasound and Tc-99m MIBI scintigraphy and SPECT/CT for Pre-operative Localization of Parathyroid Adenoma in Patients with Primary Hyperparathyroidism: A Single-Center Comparative Study. *Journal of Academic Research in Medicine* [Internet]. 26 Mart 2019 [a.yer 11 Eylül 2023];9(3):115-20. Erişim adresi: http://cms.galenos.com.tr/Uploads/Article_34668/jarem-9-115-En.pdf
30. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* [Internet]. 01 Mart 2005;132(3):359-72. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2004.10.005>
31. Friedman K, Somervell H, Patel P, Melton G. Effect of calcium channel blockers on the sensitivity of preoperative ^{99m}Tc-MIBI SPECT for hyperparathyroidism. *Elsevier* [Internet]. [a.yer 07 Eylül 2023]; Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039606004005409>
32. Udelsman R, Pasieka JL, Sturgeon C, Young JEM, Clark OH. Surgery for Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 01 Şubat 2009;94(2):366-72. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1761>
33. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, vd. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 01 Ekim 2014;99(10):3561-9. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1413>
34. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical Management of Primary

- Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 01 Ekim 2014;99(10):3607-18. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1417>
35. Tokumoto M, Tsuruya K, Fukuda K, Kanai H, Kuroki S, Hirakata H. Reduced p21, p27 and vitamin D receptor in the nodular hyperplasia in patients with advanced secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 01 Ekim 2002;62(4):1196-207.
 36. Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol*. 07 Haziran 2018;13(6):952-61.
 37. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). 2017 [a.yer 03 Aralık 2023]; Erişim adresi: www.kisupplements.org
 38. Sprague SM, Abboud H, Qiu P, Dauphin M, Zhang P, Finn W. Lanthanum Carbonate Reduces Phosphorus Burden in Patients with CKD Stages 3 and 4: A Randomized Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 01 Ocak 2009 [a.yer 13 Eylül 2023];4(1):178. Erişim adresi: [/pmc/articles/PMC2615694/](http://pmc/articles/PMC2615694/)
 39. Isakova T, Barchi-Chung A, Enfield G, Smith K, Vargas G, Houston J, vd. Effects of dietary phosphate restriction and phosphate binders on FGF23 levels in CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* [Internet]. 07 Haziran 2013 [a.yer 13 Eylül 2023];8(6):1009-18. Erişim adresi: [/pmc/articles/PMC3675851/](http://pmc/articles/PMC3675851/)
 40. Okuno S, Ishimura E, Kitatani K, Chou H. Relationship between parathyroid gland size and responsiveness to maxacalcitol therapy in patients with secondary hyperparathyroidism. *academic.oup.comS Okuno, E Ishimura, K Kitatani, H Chou, K Nagasue, K Maekawa, T Izumotani, T YamakawaNephrology Dialysis Transplantation, 2003•academic.oup.com* [Internet]. [a.yer 13 Eylül 2023]; Erişim adresi: <https://academic.oup.com/ndt/article-abstract/18/12/2613/1815582>
 41. EVOLVE Trial Investigators, Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, vd. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* [Internet]. 27 Aralık 2012 [a.yer 13 Eylül 2023];367(26):2482-94. Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23121374>
 42. Sengul E, Satilmisoglu S, Sengul A, Dindar S. The effect of Cinacalcet on Serum Calcium, Phosphorus and Parathyroid Hormone in Hemodialysis Patients. *Abant Medical Journal* [Internet]. 2012 [a.yer 13 Eylül 2023];1(2):55-60. Erişim adresi: http://www.journalagent.com/z4/download_fulltext.asp?pdire=abantmedj&plng=eng&un=A BANT-03522
 43. Komaba H, Nakanishi S, Fujimori A. Cinacalcet effectively reduces parathyroid hormone secretion and gland volume regardless of pretreatment gland size in patients with secondary. *ncbi.nlm.nih.govH Komaba, S Nakanishi, A Fujimori, M Tanaka, J Shin, K Shibuya, M Nishioka, H HasegawaClinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN, 2010•ncbi.nlm.nih.gov* [Internet]. [a.yer 13 Eylül 2023]; Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2994093/>
 44. Meola M, Petrucci I, Barsotti G. Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 01 Mart 2009;24(3):982-9. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn654>
 45. Tanaka M, Nakanishi S, Komaba H, Itoh K, Matsushita K, Fukagawa M. Association between long-term efficacy of cinacalcet and parathyroid gland volume in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *NDT Plus* [Internet]. 01 Ağustos 2008;1(suppl_3):iii49-53. Erişim adresi: <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfn087>
 46. Block GA, Zaun D, Smits G, Persky M, Brillhart S, Nieman K, vd. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. [a.yer 14 Eylül 2023]; Erişim adresi: <http://www.kidney-international.org>
 47. Fukagawa M, Nakanishi S, Kazama JJ. Basic and clinical aspects of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease. *Kidney Int* [Internet]. 2006;70:S3-7. Erişim adresi:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815518176>
48. Li S, Chen Y, Peng Y, Foley R, Peter W. Trends in parathyroidectomy rates in US hemodialysis patients from 1992 to 2007. Elsevier [Internet]. [a.yer 14 Eylül 2023]; Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638610015581>
 49. Komaba H, Moriwaki K, Goto S, Yamada S. Cost-effectiveness of cinacalcet hydrochloride for hemodialysis patients with severe secondary hyperparathyroidism in Japan. Elsevier [Internet]. [a.yer 14 Eylül 2023]; Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638612004623>
 50. Madorin C, Owen RP, Fraser WD, Pellitteri PK, Radbill B, Rinaldo A, vd. The surgical management of renal hyperparathyroidism. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. Haziran 2012;269(6):1565-76.
 51. Giroto J, Harmon J, Ratner L, Nicol T, Wong L. Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperparathyroidism. Elsevier [Internet]. [a.yer 14 Eylül 2023]; Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039606001128965?casa_token=t1uMd7z4G6QAAAAA:VnAzTbHr_XYQGsQY6slhrOd6UgsvFWSvTKWQMhsb-42aNmUhM6GOayeXVWgFq30ic0RZGUFdJKYJ
 52. Duffy A, Schurr M, Warner T, Chen H. Long-term outcomes in patients with calciphylaxis from hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 01 Ocak 2006 [a.yer 14 Eylül 2023];13(1):96-102. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1245/ASO.2006.03.042>
 53. Schneider R, Slater EP, Karakas E, Bartsch DK, Schlosser K. Initial parathyroid surgery in 606 patients with renal hyperparathyroidism. *World J Surg*. Şubat 2012;36(2):318-26.
 54. Stracke S, Keller F, Steinbach G. Long-term outcome after total parathyroidectomy for the management of secondary hyperparathyroidism. *karger.com* S Stracke, F Keller, G Steinbach, D Henne-Bruns, P Wuerl *Nephron Clinical Practice*, 2009•*karger.com* [Internet]. [a.yer 14 Eylül 2023]; Erişim adresi: <https://karger.com/nec/article/111/2/c102/831189>
 55. Xu D, Yin Y, Hou L, Dai W. Surgical management of secondary hyperparathyroidism: How to effectively reduce recurrence at the time of primary surgery. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 01 Mayıs 2016 [a.yer 14 Eylül 2023];39(5):509-14. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40618-015-0410-8>
 56. Lorenz K, Bartsch DK, Sancho JJ, Guigard S, Triponez F, Sancho JSancho JJ, vd. Surgical management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons. *Langenbeck's Archives of Surgery* 2015 400:8 [Internet]. 02 Ekim 2015 [a.yer 14 Eylül 2023];400(8):907-27. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00423-015-1344-5>
 57. Anıl M. Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesinde Paratiroidektomi Olan Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarının Retrospektif Değerlendirilmesi, İç Hastalıkları/Nefroloji Uzmanlık Tezi. [Konya]: Meram Tıp Fakültesi; 2013.
 58. Schneider R, Waldmann J, Ramaswamy A, Fernández ED, Bartsch DK, Schlosser K. Frequency of ectopic and supernumerary intrathymic parathyroid glands in patients with renal hyperparathyroidism: Analysis of 461 patients undergoing initial parathyroidectomy with bilateral cervical thymectomy. *World J Surg*. Haziran 2011;35(6):1260-5.
 59. Lorenz K, Ukkat J, Sekulla C, Gimm O, Brauckhoff M, Dralle H. Total parathyroidectomy without autotransplantation for renal hyperparathyroidism: Experience with a qPTH-controlled protocol. *World J Surg* [Internet]. 21 Mayıs 2006 [a.yer 14 Eylül 2023];30(5):743-51. Erişim adresi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00268-005-0379-0>
 60. Siperstein A, Berber E, Mackey R, Alghoul M. Prospective evaluation of sestamibi scan, ultrasonography, and rapid PTH to predict the success of limited exploration for sporadic primary. Elsevier [Internet]. [a.yer 14 Eylül 2023]; Erişim adresi: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039606004004192?casa_token=RGXla81_NFgAAAAA:4ApnYcUnEwH9Agf6tHRM5i6hM44e2X_avjO4cYOkv2_1NwMl8R5gLK5fjY9eLVjvWsVE8HXhFU
 61. Dumasius V, Angelos P. Parathyroid surgery in renal failure patients. *oto.theclinics.com*

- [Internet]. [a.yer 14 Eylül 2023]; Erişim adresi: [https://www.oto.theclinics.com/article/S0030-6665\(10\)00022-8/abstract](https://www.oto.theclinics.com/article/S0030-6665(10)00022-8/abstract)
62. Pitt S, Sippel R, Chen H. Secondary and tertiary hyperparathyroidism, state of the art surgical management. *surgical.theclinics.com* [Internet]. [a.yer 14 Eylül 2023]; Erişim adresi: [https://www.surgical.theclinics.com/article/S0039-6109\(09\)00083-8/abstract](https://www.surgical.theclinics.com/article/S0039-6109(09)00083-8/abstract)
 63. Schlosser K, Endres N, Celik I, Fendrich V, Rothmund M, Fernández ED. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism: The choice of procedure matters! *World J Surg. Ekim 2007;31(10):1947-53.*
 64. Schwarz A, Rustien G, Merkel S. Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. *academic.oup.com*A Schwarz, G Rustien, S Merkel, J Radermacher, H HallerNephrology Dialysis Transplantation, 2007•academic.oup.com [Internet]. [a.yer 14 Eylül 2023]; Erişim adresi: <https://academic.oup.com/ndt/article-abstract/22/2/584/1886990>
 65. Latus J, Roesel M, Fritz P, Braun N, Ulmer C, Steurer W, vd. Incidence of and risk factors for hungry bone syndrome in 84 patients with secondary hyperparathyroidism. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 05 Haziran 2013;6:131-7.
 66. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NAT. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol* [Internet]. Mart 2013 [a.yer 14 Eylül 2023];168(3):R45-53. Erişim adresi: <https://academic.oup.com/ejendo/article/168/3/R45/6659645>
 67. Goldfarb M, Gondek SS, Lim SM, Farra JC, Nose V, Lew JI. Postoperative hungry bone syndrome in patients with secondary hyperparathyroidism of renal origin. *World J Surg.* Haziran 2012;36(6):1314-9.
 68. Nakamura M, Marui Y, Ubara Y, Nakanishi S. Effects of percutaneous ethanol injection therapy on subsequent surgical parathyroidectomy. *academic.oup.com* [Internet]. [a.yer 15 Eylül 2023]; Erişim adresi: https://academic.oup.com/ckj/article-abstract/1/suppl_3/iii39/350891
 69. Shiizaki K, Hatamura I, Negi S, Nakazawa E. Cellular changes following direct vitamin D injection into the uraemia-induced hyperplastic parathyroid gland. *academic.oup.com*K Shiizaki, I Hatamura, S Negi, E Nakazawa, R Tozawa, S Izawa, T Akizawa, E KusanoNDT plus, 2008•academic.oup.com [Internet]. [a.yer 15 Eylül 2023]; Erişim adresi: https://academic.oup.com/ckj/article-abstract/1/suppl_3/iii42/351566
 70. Schneider R, Bartsch D. Role of surgery in the treatment of renal secondary hyperparathyroidism. *academic.oup.com*R Schneider, DK BartschJournal of British Surgery, 2015•academic.oup.com [Internet]. 2014 [a.yer 15 Eylül 2023]; Erişim adresi: <https://academic.oup.com/bjs/article-abstract/102/4/289/6136300>
 71. Schneider R, Bartsch DK, Schlosser K. Relevance of bilateral cervical thymectomy in patients with renal hyperparathyroidism: Analysis of 161 patients undergoing reoperative parathyroidectomy. *World J Surg.* Eylül 2013;37(9):2155-61.
 72. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D. Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: a single centre study. *academic.oup.com*P Evenepoel, K Claes, DR Kuypers, F Debruyne, Y VanrenterghemNephrology Dialysis Transplantation, 2007•academic.oup.com [Internet]. [a.yer 15 Eylül 2023]; Erişim adresi: <https://academic.oup.com/ndt/article-abstract/22/6/1730/1926866>
 73. Massfelder T, Parekh N, Endlich K, Saussine C, Steinhausen M, Helwig JJ. Effect of intrarenally infused parathyroid hormone-related protein on renal blood flow and glomerular filtration rate in the anaesthetized rat. *Wiley Online Library*T Massfelder, N Parekh, K Endlich, C Saussine, M Steinhausen, JJ HelwigBritish journal of pharmacology, 1996•Wiley Online Library [Internet]. 1996 [a.yer 15 Eylül 2023];118(8):1995-2000. Erişim adresi: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1476-5381.1996.tb15635.x>
 74. Fotheringham J, Balasubramanian S. Post-parathyroidectomy parathyroid hormone levels: the impact on patient survival—a single-centre study in a stage 5 chronic kidney disease population. *karger.com*J Fotheringham, SP Balasubramanian, B Harrison, M WilkieNephron Clinical Practice, 2011•karger.com [Internet]. [a.yer 15 Eylül 2023]; Erişim

- adresi: <https://karger.com/nec/article-abstract/119/2/c113/830673>
75. Doğan Ö. Hipokalsemi Olan Hastalarda Serum Kalsiyum Düzeylerinin İyonize ve Düzeltilmiş Kalsiyum ile İlişkisi. *Journal*. 2019;9(2):67-70.
 76. Şengül Şule, Özdemir Fatma Nurhan. Hemodiyaliz Hastalarında Hipoparatiroidi ile İlişkili Risk Faktörleri. 2004. 109-115 s.
 77. Richards ML, Wormuth J, Bingener J, Sirinek K, Antonio S. Parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism: Is there an optimal operative management?
 78. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int*. 01 Mart 2008;73(5):538-46.
 79. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye’de nefroloji diyaliz ve transplantasyon, Registry 2019. 2019.
 80. Sugimoto T, Ritter C, Morrissey J, Hayes C. Effects of high concentrations of glucose on PTH secretion in parathyroid cells. Elsevier [Internet]. [a.yer 15 Eylül 2023]; Erişim adresi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0085253815349061>
 81. Murakami R, Murakami S, Tsushima R, Ueda C, Mikami K, Ebina T, vd. Glycaemic control and serum intact parathyroid hormone levels in diabetic patients on haemodialysis therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation* [Internet]. 01 Ocak 2008 [a.yer 03 Kasım 2023];23(1):315-20. Erişim adresi: <https://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfm639>
 82. Tavlı SŞ, Türk S, Tekin Ş, Erikoğlu M. Sekonder hiperparatiroidili hastalarda subtotal paratiroidektomi sonuçlarımız. *Genel Tıp Dergisi* [Internet]. 2005;15(4):143-6. Erişim adresi: <http://search/yayin/detay/55439>
 83. Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N, Trabulus S. Türkiye’de nefroloji diyaliz ve transplantasyon, Registry 2013. 2013.
 84. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye’de nefroloji diyaliz ve transplantasyon, Registry 2016. 2016.

