

Kronik Böbrek Hastalıklı Hastalarda Sekonder Hiperparatiroidizm: Tanı, Medikal ve Cerrahi Tedavi

Mehmet Uludağ¹

ÖZET:

Kronik böbrek hastalıklı hastalarda sekonder hiperparatiroidizm: Tanı, medikal ve cerrahi tedavi Sekonder hiperparatiroidizm (SHPT) serum kalsiyum (Ca) düzeylerinin kronik düşüşü ile ilgili herhangi bir durum tarafından neden olunan ve Ca dengesini sürdürmek için sekonder adaptif cevaptır. Düşük serum Ca düzeyleri paratiroid bezlerinin kompanseuar aşırı aktivitesine yol açar. SHPT kronik böbrek hastalığının sık bir komplikasyonudur ve kronik böbrek hastalığının mineral kemik bozukluklarının bir parçasıdır. SHPT artan morbidite ve mortalite riski ile ilişkilidir, bu nedenle SHPT'nin kontrolü önerilir. SHPT kronik böbrek hastalıklı hastalarda artan fosfor ve fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23), düşük Ca ve 1.25 dihidroksivitamin D3 düzeylerini içeren değişik mekanizmalardan dolayı gelişir. Hastalarda değişik kemik bozuklukları, kardiyovasküler hastalık ve belirli biyokimyasal anormallikler vardır. SHPT'li hastaların tanısında klinik inceleme ve laboratuvar bulgularının kombinasyonu gerekir. Birçok hasta asemptomatiktir ve sadece laboratuvar ve radyolojik çalışmalarla saptanabilen anormalliklere sahiptir. Laboratuvar testleri, hipokalsemi, normokalsemi veya hiperkalsemi ve hiperfosfatemi gösterebilir. Ek olarak SHPT'li hastalar, aşırı paratiroid hormon düzeyleri (PTH), artmış veya normal alkalın fosfataz (ALP) seviyeleri ve azalmış vitamin D (vit D) düzeylerine sahiptir. Hastalar semptomatik hale gelebilir. Tedavi edilmeyen SHPT, ilerleyici kemik hastalığı, osteitis fibroza sistika ve yumuşak doku kalsifikasyonları, kalsifikaksi, eritropoietine dirençli anemi ve zihinsel durum değişiklikleri yaşayabilir. Medikal tedavi hiperfosfateminin kontrolü, vit D analogları, Ca uygulaması ve kalsimimetik ajanları içerir. SHPT'li hastaların çoğunluğu tıbbi tedavi ile tedavi edilebilir. Medikal tedavideki gelişmelere rağmen, medikal tedavi ile SHPT'nin kontrolü her zaman sağlanamaz. Bazı hastalarda cerrahi tedavi gerekir. Cerrahi endikasyonlar medikal tedaviye rağmen hiperkalsemi ve / veya hiperfosfatemi ile ilişkili 500-800 pg/ml'den yüksek PTH düzeylerini içerir. Diğer endikasyonlar kalsifikaksi, kırıklar, kemik ağrısı veya kaşıntıdır. Preoperatif görüntüleme reoperatif paratiroidektomi (PTX) haricinde nadiren yardımcıdır. Operatif yaklaşımlar, subtotal PTX, otoplantasyonlu veya otoplantasyonsuz total PTX (TPTX) ve olası timektomi içerir. Her yaklaşımın önerileri, avantajları ve dezavantajları tartışılmıştır. Hipokalsemi, agresif Ca uygulaması gerektiren en yaygın postoperatif komplikasyondur. Cerrahi tedavinin faydaları, sağ kalim artışı, kemik mineral yoğunluğu artışı ve semptomların hafifletilmesini içerebilir.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek hastalığı, paratiroidektomi, sekonder hiperparatiroidizm

ABSTRACT:

Secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease: Diagnosis, pharmacological and surgical treatment

Secondary hyperparathyroidism (SHPT) is a secondary adaptive response to maintain calcium homeostasis and caused by any condition associated with chronically reduced serum calcium (Ca) levels, and low serum Ca levels lead to compensatory overactivity of the parathyroid gland. It is a common complication of chronic kidney disease (CKD) and is part of the CKD-mineral bone disorder (CKD-MBD). SHPT is associated with increased risk of morbidity and mortality; thus, SHPT control is recommended. SHPT develops in patients with CKD due to a variety of mechanisms including increased phosphorus and fibroblast growth factor 23 (FGF23), and decreased calcium and 1.25-dihydroxyvitamin D levels. Patients present with various bone disorders, cardiovascular disease, and certain patterns of biochemical abnormalities. The diagnosis of patients with SHPT require a combination of clinical investigation and laboratory findings. Many patients with this disease are asymptomatic and only have abnormalities detectable by laboratory and radiologic studies. Laboratory tests may reveal hypocalcemia, normocalcemia or hypercalcemia and hyperphosphatemia. In addition, patients with SHPT have extremely elevated parathyroid hormone (PTH) levels, elevated or normal alkaline phosphatase (ALP) levels and decreased vitamin D (vit D) levels. Patients also can become symptomatic. Untreated SHPT leads to progressive bone disease, osteitis fibrosa cystica, and soft tissue calcifications. Patients may experience intractable bone pain, fractures, pruritis, soft tissue or vascular calcifications, calciphylaxis, erythropoietin resistant anemia, and mental status changes.

Medical treatment consists of controlling hyperphosphatemia, vit D analogs and Ca administration, and calcimimetic agents. The majority of patients with SHPT can be managed by medical treatment. Despite improvements in medical therapy, it does not always provide control of the SHPT. Some patients require surgical treatment. The surgical indications include PTH levels >500-800 pg/ml associated with hypercalcemia and/or hyperphosphatemia despite medical therapy. Other indications include calciphylaxis, fractures, bone pain or pruritis. Pre-operative imaging is only occasionally helpful except in re-operative parathyroidectomy (PTX). Operative approaches include subtotal PTX, total PTX (TPTX) with or without autotransplantation, and possible thymectomy. Each approach has its own proponents, advantages and disadvantages which are discussed. Hypocalcemia is the most common postoperative complication requiring aggressive calcium administration. Benefits of surgical treatment may include improved survival, bone mineral density and alleviation of symptoms.

Keywords: Chronic kidney disease, parathyroidectomy, secondary hyperparathyroidism

S.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2016;50(4):256-72



¹Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi/ Address reprint requests to: Mehmet Uludağ, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul - Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-373-5000

E-posta / E-mail: drmuludag@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 11 Aralık 2016 / December 11, 2016

Kabul tarihi / Date of acceptance: 15 Aralık 2016 / December 15, 2016

GİRİŞ

Sekonder hiperparatiroidizm (SHPT) serum kalsiyum (Ca) düzeylerinin kronik düşüşü ile ilgili herhangi bir durum tarafından neden olunan ve kalsiyum dengesini sürdürmek için sekonder adaptif cevaptır. Düşük serum Ca düzeyleri paratiroid bezlerinin kompensatuar aşırı aktivitesine yol açar. Kronik böbrek hastalığı SHPT'nin sık sebebidir. Bundan başka diyetle uygunsuz Ca alımı, steatore, ve vitamin D yetmezliğini içeren diğer hastalıklar bu duruma yol açabilir (1). SHPT, son dönem kronik böbrek hastalıklı diyaliz hastalarının çoğunda bulunur ve bu mineral kemik bozukluklarının bir parçasıdır. SHPT'nin fizyolojik belirtileri, artmış kemik ve kas ağrısı, güçsüzlük ve kırıklara yol açan artmış kemik döngüsünü içerir. Ciddi SHPT, pruritus, kalsifikasyon ve nöromusküler rahatsızlıklara yol açarak diyaliz hastalarında sağlıklı ilişkili yaşam kalitesinin düşmesine neden olur (2). Ayrıca, gözlemsel çalışmalar serum Ca, fosfor (P), paratiroid hormon (PTH) düzeylerindeki yükselmelerin kardiyovasküler ve tüm sebeplerle ilişkili mortalite artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3).

Birinci basamak sağlık hizmeti sunucuları SHPT'nin patogenezi ve patofizyolojisinin farkında olmalı ve bu komplikasyonu taramalı, teşhis etmeli ve tedavi edebilmelidir (4). Kronik böbrek hastalıklı hastalar arasında evreler böbrek fonksiyonu düzeyi temelinde tanımlanır. 2002 yılında Ulusal Böbrek Vakfı'nın Böbrek Hastalığının Kalite Girişimi (KDO-QI) klavuzunda kronik böbrek hastalığı beş evreli olarak derecelendirildi (Tablo-1) ve komplikasyonları, tedavisi ve her aşamaya ilişkin diğer yönetim stratejileri özetlendi (5). Klavuz son olarak 2012'de güncellendi (6).

Kronik böbrek hastalığının birçok komplikasyonu evre 3'te semptomatik olmaya veya serum belirteçlerinde belirgin olmaya başlar (ölçülen glomerül filtrasyon hızı (GFR) 60 mL/dakika/1.73 m² veya daha düşük). Bu evreden önce, nefronlar hasar görmüş veya yok olmuş olsa dahi, bireyler yeterli GFR ve fizyolojik işleve sahiptir ve nefronlar, azalan sayılarını telafi etmeye çalıştıkları için hiperfiltrasyon yapmaya başlarlar. GFR düşse ve serum kreatinin düzeyi normal düzeyi üzerine yükselmeye başlasa bile hasta hala asemptomatiktir ve böbrek fonksiyon kaybından habersizdir (4).

SHPT'li hastaların çoğunluğu medikal tedavi ile tedavi edilebilir. Medikal tedavide gelişmelere rağmen, SHPT'nin kontrolü her zaman sağlanamaz. Cerrahi paratiroidektomi (PTX) 10 yıldan fazla diyaliz alan hastaların yaklaşık %15'inde, 20 yıldan fazla diyaliz alan hastaların yaklaşık %38'inde gerekir (7). SHPT paratiroid bezlerinin bir kompensatuar mekanizması olduğu için sıklıkla böbrek transplantasyonundan sonra Ca ve P dengesinin normalleşmesi ile düzelir (8).

Bu derleme mevcut güncel tedavi seçeneklerinin bazı sınırlamalarını da içeren kronik böbrek hastalığında SHPT'nin patofizyolojisi, biyokimyasal ve klinik bulguları, medikal ve cerrahi tedavisi üzerine genel bilgi vermeyi amaçlamaktadır.

KALSİYUM VE FOSFOR DENGESİ (Şekil-1)

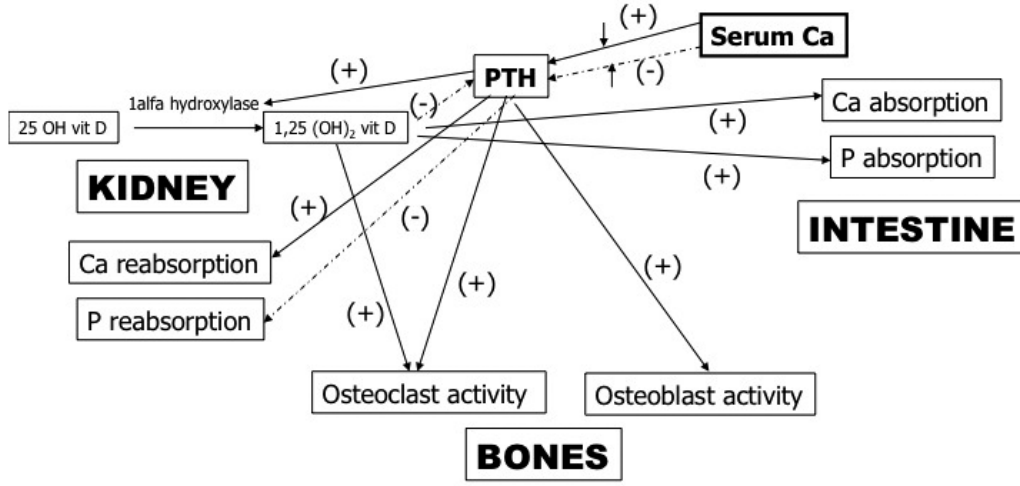
Kalsiyum ve P dengesi kemikler, barsak, böbrekler ve paratiroid bezleri arasındaki kompleks bir ilişki ile geniş olarak düzenlenir (8). Ca insanlarda beşinci en fazla bulunan elementtir ve yetişkinlerde yaklaşık 1000 gr bulunur. Ca yaygın biyolojik fonk-

Tablo-1: Kronik böbrek hastalığının evreleri (GFR: glomerular filtration hızı)

Evre	Tanım	GFR (mL/min/1.73 m ²)
1	Normal veya ↑ GFR ile böbrek hasarı	> 90
2	Hafif ↓ GFR ile böbrek hasarı	60-89
3	Orta ↓ GFR	30-59
4	Ciddi ↓ GFR	15-29
5	Böbrek yetmezliği	<15 (veya diyaliz)

Kronik böbrek hastalığı 3 aydan uzun süre ya böbrek hasarı ya da GFR <60 mL/min/1.73 m² olarak tanımlanır. Böbrek hasarı patolojik anormallikler veya kan veya idrar testlerinde veya görüntüleme yöntemlerinde anormallikleri içeren hasar belirteçleri olarak tanımlanır (5)

Calcium Homeostasis



Şekil-1: Kalsiyum dengesi akış şeması (PTH: paratiroid hormone, P: fosfor, Ca: Calcium, 25 OH vitD: 25-dihidroksivitamin D, 1,25 (OH)₂ vitD: 1.25-dihidroksivitamin D3 (actif vitamin D -kalsitriol-), (+): pozitif etki, (-): negatif etki

siyonları kadar iskelet mineralizasyonunda anahtar bir rol oynar (9). Toplam vücut Ca'nın (>% 99) büyük çoğunluğu iskelette Ca-P kompleksleri olarak bulunur. Başta hidroksiapatit olmak üzere kemiğin maddesel özelliklerinin çoğundan sorumludur (10). Kemikte Ca iki temel amaca hizmet eder; iskelet direncini sürdürür ve aynı zamanda intra ve ekstraselüler Ca havuzlarının sürdürülmesi için dinamik bir depo oluşturur (9). Kemik dışı Ca total vücut Ca depolarının %1'inden azını oluşturur (yetişkinlerde yaklaşık 10 g).

Kalsiyum insan vücudundaki en bol katyon olup, insan fizyolojisinde hücre içi ve dışı olaylarda kritik bir rol oynamaktadır. Ekstraselüler kalsiyum düzeyleri intraselüler düzeyinden yaklaşık 10000 kat daha yüksektir ve her ikisi de birçok dokunun uygun fonksiyonunu sağlamak için dar bir fizyolojik aralıkta kontrol edilir. İntraselüler Ca düzeyleri hücre bölünmesini, hücre hareketliliğini, membran geçirgenliğini ve kas kasılmasını düzenleyen önemli bir ikinci habercidir. Ekstraselüler Ca kalpte ve diğer kaslarda uyarma-kasılma bağlantısını, sinaptik geçişi ve sinir sisteminin diğer fonksiyonlarını, koagülasyonu, trombosit agregasyonunu, ekzositoz yolu ile hormonlar ve diğer düzenleyicilerin salınması için

önemlidir (11,12). Sağlıklı bireylerde total serum Ca değeri 8.8-10.4 mg/dL (2.2-2.6 mM) arasındadır. Serum Ca'nın yaklaşık %50'si onun aktif formunu gösteren iyonize formdadır (11). Geri kalan bölümü albumine (~%40) bağlıdır veya fosfat ve sitrat gibi organik anyonlarla kompleks (~%9) oluşturur (9,11,12).

Ekstraselüler ve serum Ca konsantrasyonları birçok hücre fonksiyonu için optimal olan dar bir fizyolojik aralıkta düzenlenir. İnsanlarda primer Ca düzenleyici hormonlar PTH ve vitamin D (vit D)'dir. Bunlar Ca düzeylerini kemik, böbrek ve gastrointestinal sistem gibi hedef organlar üzerindeki etkileri yoluyla düzenlerler. Ortalama diyet yaklaşık 1 gr Ca içerir, fakat geniş bir aralıkta olabilir. Diyetten yaklaşık net 500 mg Ca absorbe edilir. Glomerüllerde yaklaşık 10000 mg/gün fitre edilir ve büyük çoğunluğu böbrek tübüllerinden geri emilir, hergün sadece birkaç yüz mg idrarda görülür. Ca'nın iskelet döngüsü yaklaşık 250 mg/güdür, fakat büyük değişimler gösterebilir (13).

Fosfor Ca'dan daha yaygın olarak dağılır ve farklı biyolojik fonksiyonlara katkı sağlar. Fosforun çoğu hidroksiapatit olarak iskelette bulunurken, %15'li fosfolipidler, fosfolipidler ve nükleik asitler gibi

iskelet dışı bölgelerde dağılır. Kanda P konsantrasyonu sağlıklı bireylerde 2.5 ile 4.5 mg/100 mL arasında değişir. Düzenleme diyetten kaynaklı önemli değişimlerle birlikte Ca için olduğu gibi sıkı değildir (13).

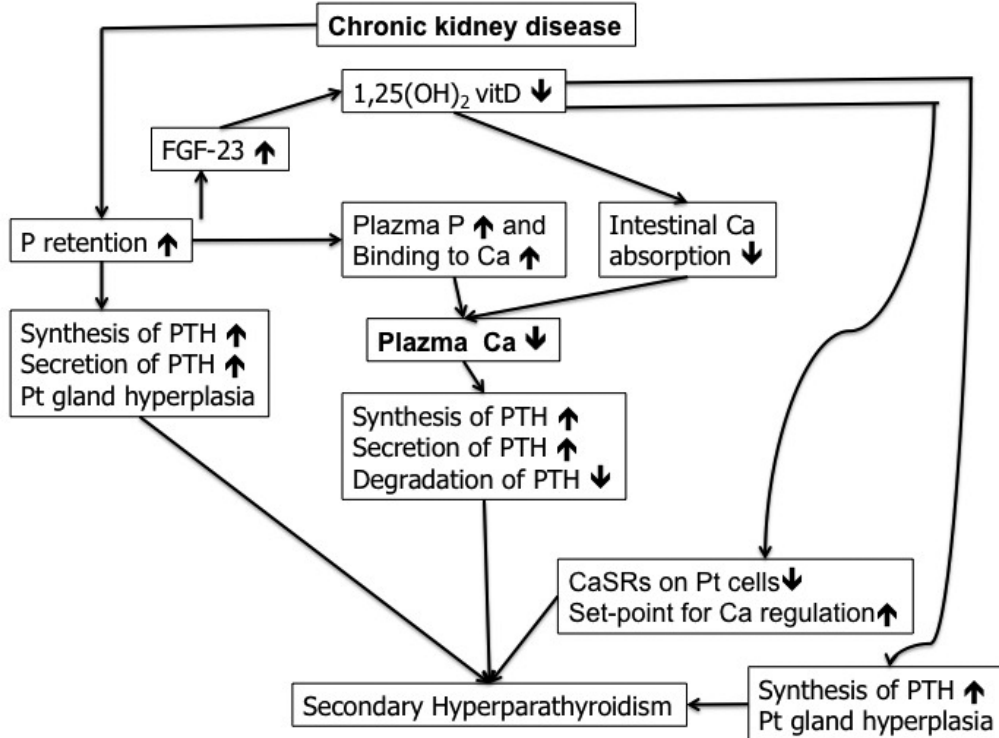
Diyetteki P çoğunlukla gıdalardan gelir, ortalama yaklaşık 1 g/gündür. Emilim duodenumun distalinde başlar ve aktif veya pasif olabilen Ca bağımlı veya Ca'dan bağımsız mekanizmaları kullanır. Miktar olarak en önemlisi yemek sonrası pasif emilimdir. Yaklaşık %60-80'i önemli doyurulabilir bileşen olmadan primer difüzyon işlemi ile emilir. Bununla birlikte, aktif metabolitlerin emilimi kalsitrofik hormonlar özellikle vit D tarafından düzenlenirken, PTH sadece küçük bir direkt etkiye sahiptir (13,14).

Renal P geri emilimi serumdaki fosfat konsantrasyonunu kontrol eder ve genellikle P'nin tubuler geri emilimi olarak nicelleşir ve renal fosfat eşiği olarak ifade edilir. Proksimal kıvrımlı tubul filtre edilen fosfatın yaklaşık %75'ini reabsorbe eder ve kalan kısmın çoğunluğu proksimal düz tüpten reabsorbe edi-

li, distal tubul bölümleri reabsorbsiyon için sınırlı kapasiteye sahip olabilir (13).

Paratiroid hücreleri ekstraselüler Ca düzeyini kalsiyuma duyarlı reseptör (CaSR) olarak adlandırılan bir G proteine bağlı membrane reseptörü ile algılayarak PTH salgısını düzenlerler. PTH başlangıçta 115 aminoasitli öncü bir molekül olarak (pre-pro-PTH) sentezlenir. Sonra serum Ca düzeylerinde düşüğe yanıt olarak paratiroid şef hücreleri tarafından 84 aminoaitli molekül olarak salgılanır. PTH hedef organlar üzerindeki birkaç tip PTH reseptörüne bağlanıp bunları active ederek etkisini gösterir. PTH osteoklastları uyararak kemik resorpsiyonunu artırır, Ca ve P'nin dolaşıma salınmasını sağlar (11).

Böbrekte PTH reseptör bağlanması, Ca geri emiliminin artmasına, 25-hidroksi vit D (25(OH) vit D)'yi 1.25-dihidroksi vit D (1.25(OH)₂ vit D)'ye (kalsitriol) çeviren renal 1-alfa hidroksilaz aktivitesinde artışa ve P geri emiliminin azalmasına yol açar. Kalsitriol vit D'nin metabolik olarak en aktif formudur. Vit D,



Şekil-2: Sekonder hiperparatiroidizm için temel fizyopatolojik akış şeması (PTH: Paratiroid hormon, P: Fosfor, Ca: Kalsiyum, Pt: Paratiroid, FGF-23: fibroblast büyüme faktörü-23, Pt hüç Ca res: Paratiroid hücrelerinde kalsiyuma duyarlı reseptör, 1.25 (OH)₂ vitD3: 1.25-dihidroksi vitamin D3 (aktif vitamin D -kalsitriol-) (4)

Ca ve P'nin barsaktan emilimini ve Ca'nın kemikten emilimini artırır (11).

Fibroblast büyüme faktörü 23'ün (FGF23) fosfat metabolizması üzerindeki önemli bir rolü aydınlatılmıştır. Osteosit ve osteoklastların bu glikoprotein ürünü, fizyolojik olarak böbrekte fosfaturiyi uyurarak ve kalstriol sentezini inhibe ederek etki eder. FGF-23 ekspresyonu serum fosfat ve kalsitriol tarafından düzenlenir. Buna ek olarak, PTH FGF-23 ekspresyonunu arttırmak için direkt osteositler etki eder (13,15).

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA SEKONDER HİPERPARATİROİDİZMİN FİZYOPATOLOJİSİ (Şekil-2)

Sekonder hiperparatiroidizmin patolojik mekanizmaları karmaşıktır ve tam olarak anlaşılammıştır. PTH sekresyonu için bilinen primer uyarı düşük serum Ca'dır. SHPT'li hastalarda persistan olarak düşük serum Ca ölçümleri beklenebilir. Bununla birlikte kronik böbrek hastalıklı ve SHPT'li hastalarda genellikle serum Ca düzeyi normal veya normalin alt sınırı civarındadır. Bu da SHPT'de daha karmaşık biyokimyasal etkileşimlerin rol oynadığını gösterir (16).

Sekonder hiperparatiroidinin gelişmesi ve ilerlemesinde Ca homeostazını etkileyen en az 4 bağımsız bileşen bulunur (Tablo-2). Böbrekte 1.25(OH)₂ üretimini azalması ile birlikte idrar fosfat atılımının bozulması ve hiperfosfatemi kronik böbrek hastalığında nefronların fonksiyonlarının azalması ile ilişkilendirilmektedir. Hiperfosfatemi serumda iyonize Ca'ya bağlanarak ve renal 1-alfa hidrosilazı doğrudan inhibe ederek hipokalsemiye katkıda bulunur. Azalan 1.25 (OH)₂ vitD3 düzeyleri direkt hipokalsemi ve paratiroid hücresindeki vit D reseptörü (VDR) ile PTH sentezi aktivasyonu ile SHPT'ye katkı sağlar (14,17,18).

Bununla birlikte, son bilgiler kronik böbrek hastalığında ve daha sonrasında SHPT'de FGF23'ün önemli rol oynadığını göstermiştir. FGF23 düzeyleri fosfat ve PTH düzeyleri artmadan önce evre 2 erken böbrek hastalığında artmaya başlar (Tablo-2). FGF23 iki ana mekanizma ile normal serum fosfatını sürdürür (17,18). FGF23 proksimal tubu-

Tablo-2: Sekonder hiperparatiroidi gelişmesi ve ilerlemesine katkı sağlayan faktörler

Faktörler
1. Hiperfosfatemi
2. Hipokalsemi
3. Vitamin D aktivasyonunda bozulma
4. Fibroblast büyüme faktörü-23 ekspresyonunda artış

luslerde fosfat geri emilimini azaltır ve 1-alfa hidrosilaz ekspresyonunu azaltarak 1.25(OH)₂'yi azaltır (19). Net etki, 1.25 (OH)₂ vit D3 düzeyi düşer, barsaktan Ca ve P emilimi azalır (14). Serum P düzeyi ilerleyici kronik böbrek hastalığında azalan nefron sayısından dolayı FGF23'ün fosfaturik etkisi körelene kadar normal sınırlarda kalır (18). FGF23 PTH sekresyonu üzerine de inhibitor etkiye sahiptir. Ancak bu etkinin son dönem böbrek hastalığında aşırı yüksek PTH düzeylerine potansiyel rolü net değildir (17). Sirkülasyondaki yüksek FGF23 vit D ve vit D analogu tedavisine PTH cevabını azalttığı gibi kötü hasta sonuçları ve survi ile ilişkilidir (17).

Kronik böbrek hastalıklı hastalarda düşen serum Ca'sı, 1.25 (OH)₂ vit D3 yetmezliği, fosfat retansiyonu, artan FGF23 düzeyine ek olarak paratiroid hücrelerinde VDR ve CaSR ekspresyonu azalmasının sonucu olarak PTH düzeyi artar. Böylece, bu etkilerin kombinasyonu ile kronik böbrek hastalığında SHPT gelişir (14,17,20).

Kronik böbrek hastalıklı hastalarda hiperfosfatemi, düşük 1.25 (OH)₂ ve intermitten hipokalsemi'ye bağlı olarak paratiroid bezlerinde sürekli uyarı difüzyon (poliklonal) hiperplaziye yol açar, bu da nodüller (monoklonal) hiperplaziye dönüşür (18). Bezlerde birkaç nodüllü nodüller hiperplazi gelişir, paratiroid hücreleri yüksek büyüme potansiyeli ile proliferer olur, fakat VDR ve CaSR ekspresyonu belirgin olarak daha düşüktür (20). Böylelikle, bezler otonom hale gelebilir ve artan serum Ca düzeyleri ve kalsitriol uygulaması gibi negatif geri bildirim mekanizmalarına cevapsızdır (17,20). PTH sekresyonu otonom hale gelir, sıklıkla hiperkalsemi ile sonuçlanır ve tersiyer hiperparatiroidi olarak adlandırılır. Tersiyer hiperparatiroidi genelde SHPT'li hastalarda renal transplantasyondan sonra oluşur (17).

TANI

Sekonder hiperparatiroidili hastaların tanısında klinik ve laboratuvar sonuçlarının kombine edilmesi gerekir.

Klinik prezantasyonu (Table-3)

Kronik böbrek hastalığının fizyopatoloji başlığı altında açıklandığı gibi Ca, P, Mg, PTH ve vit D metabolizması ile ilgili mineral metabolizması bozuklukları sıktır. Üremik durumla ilgili diğer faktörler kadar bu anormallikler de iskeleti etkilemektedir. Geleneksel olarak bunlarla ilgili hastalıklar kemik lezyonu olarak düşünülür ve kemik ile ilgili olan bulgular renal ostedistrofi olarak tanımlanmaktadır. Fakat son zamanlardaki kanıtlar mineral bozukluklarının iskelet dışı kalsifikasyonların patojenizde de önemli rol oynadığını ve vasküler kalsifikasyon ve kardiyovasküler komplikasyonlar ve mortalite ile sonuçlandığını düşündürmektedir. Hem kemik hem de diğer bulguları da içeren bu geniş patolojik spektrumu anlatmak için kronik böbrek hastalığında mineral ve kemik bozuklukları olarak tanımlanmaktadır. Kronik böbrek hastalığında mineral ve kemik bozuklukları geniş biyokimyasal, klinik bozukluklarla ilişkilidir (20,21). Bunların etkisi ile vasküler kalsifikasyon, kemik anormallikleri gelişir (17). Bu geniş klinik sendrom altta yatan bu patolojik gelişimler sonucunda kardiyovasküler hastalık, fraktür, hayat kalitesinde düşme ve mortaliteye sebep olmaktadır.

Günümüzde uygulanan tıbbi tedavilerle birçok hasta asemptomatiktir. Genelde klinik belirgin patoloji saptanmadan önce laboratuvar ve radyolojik

incelemelerde anormallik saptanmaktadır. Mevcut semptomlar da nonspesifik olup, bazen spesifik semptom ve bulgular olabilmektedir. İleri kemik tutulumu olan KBY'li hastalarda kemik ağrısı sık bir bulgudur. Genelde sinsi olup, vücut pozisyonunu değiştirmekle veya vücudun ağırlığına bağlı olarak ağrıya uğruşur. Vücut ağırlığına bağlı olarak sırtın alt bölgelerinde, kalçada ve bacaklarda ağrı olmaktadır. Kronik böbrek hastalığında metabolik kemik hastalıklarının derecesi kemik biyopsisi ile değerlendirilebilen kemik döngüsü, kemik mineralizasyonu ve kemik volümü ile ilgili anormalliklerle değerlendirilebilir (23). Kemik döngüsü klasik olarak düşük (osteomalazi, adinamik kemik hastalığı), yüksek (osteitis fibrosa sistika) veya bu ikisinin kombinasyonu (miks üremik osteodistrofi) olarak sınıflandırılabilir. Yüksek döngülü durum, artan kemik formasyonu ve resorpsiyonu ile karakterizedir, SHPT'de görülür. Düşük döngülü kemik hastalığı sıklıkla özellikle diyaliz alan böbrek hastalıklı hastalarda gözlenir ve aşırı yavaş oranda kemik formasyonu ile karakterizedir. Bazı vakalarda görülen osteomalazi aşırı yavaş oranda kemik formasyonuna ek olarak kemik mineralizasyonunda defekt ile karakterizedir. Osteomalazik lezyon sıklıkla alüminyum birikmesindedir, günümüzde alüminyum temelli fosfor bağlayıcıların kullanımı azaldığından daha az sıklıkta görülür (21). Bazı hastalar bir tipten daha fazla bulguya sahiptir (17). Düşük ve yüksek döngülü iskelet anormalliklerinin her ikisinde benzer semptomlar görülebilir (22). Nadiren diz, ayak bileği,

Tablo-3: Sekonder hiperparatiroidide klinik bulgular

- Asemptomatik
- İskelet kas semptom ve bulguları
 - Kemik ağrısı
 - Proksimal kas zayıflığı
 - Kemik lezyonları
 - Osteitis fibrosa sistika (subperiosteal erezyon)
 - Brown tümörü
 - Patolojik kırık
- Yumuşak doku kalsifikasyonları
- Vasküler kalsifikasyonlar
- Kalşifleksi



Şekil-3: Osteitis fibrosa sistika ikinci falanlarda subperiosteal kemik kaybı ile karakterizedir.



Şekil-4: Brown tümörü ve uzun kemiklerde kemik kistleri



Şekil-5: Ulnar, radial ve dijital arterlerde vasküler kalsifikasyon

topukta ağrı olabilir. Nadiren akut artiriti düşündüren akut lokalize ağrılar da olabilir. Özellikle hiperfosfatemili hastalarda ağrı, eklem etrafında kalsiyum fosfat kristallerinin birikmesi sonucunda periartirite bağlıdır. Semptomlar klinik olarak gut, pseudogut gibi artrit diğer formları ile karışabilir (22). Proksimal miyopati ileri kronik böbrek hastalığında belirgin olabilir. Yüksek sandalyeye çıkmak veya alçak sandalyeden kalkmak zordur. Ciddi SHPT'de subperiostal erezyon sıklıkla mevcuttur (Şekil-3). Subperiostal erezyonun derecesi serum ALP ve PTH düzeyleri ile ilişkilidir. Fakat radyografi normal olan hastalarda biyopside orta veya ciddi osteitis fibrosa sistika bulguları saptanabilir. Bu bulgular en iyi el filminde ikinci falanklarda görülebilir (Şekil3). Bunun dışında kalvikulanın distal ucunda, pelviste iskiyum pubis kolunda, sakroiliak eklemden ve uzun kemiklerin metafiz diafiz birleşme bölgesinde olabilir. Kraniyografide fokal radyolusen alanlar ve buzlu cam görünümü saptanır. Vertebralarda osteosklerosis olabilir (11).

Brown tümörü dev hücrelerin fokal olarak toplanmasıdır. Ciddi HPT için tipiktir. Genelde uzun kemiklerde, klavikulada, ellerde iyi sınırlı radyolusen alanlar olarak görülürler (Şekil-4). Bu osteolitik metastazlarla karışabilir. Kayıp alanlar (looser zoon) veya pseudofraktürler osteomalazi için karakteristiktir. Rutin iskelet filmleri önerilmez (23). İskelet dışı kalsifikasyonlar ileri kronik böbrek hastalıklı hastalarda sık rastlanan bulgulardır. İskelet dışı kalsifikas-

yonlar visseral, vasküler ve periartiküler olarak sınıflandırılabilir (16,17,22).

En sık vasküler kalsifikasyonlar görülür (Şekil-5). Aterosklerotik kalsifikasyonlar damar intimasında görülmesine rağmen, üremik kalsifikasyonlar damarın tunika media tabakasında görülmektedir. Bu tip kalsifikasyon kan damarlarının distansiyonunun azalması ile ilgilidir. Bu patolojik olarak kurşun boru gelişmesine neden olup, konjestif kalp yetmezliği riskinde artış ile ilgilidir. Kardiyovasküler kalsifikasyonlar patogenezinde hiperfosfatemi, hiperkalsemi, artan düzeyde Ca ve P ürünleri (CaxP) ve yüksek düzeyde vit D sterollerini, yüksek düzey PTH etkilidir. Bununla birlikte yetişkin hastalarda bu risk faktörlerinin olmadığı sevre 3 KBY olan hastaların %40'ında kalsifikasyonla ilgili bulgular görülmektedir. Bu da Ca, P dışında diğer üremik faktörlerin de etkili olduğunu düşündürmektedir (25,26).

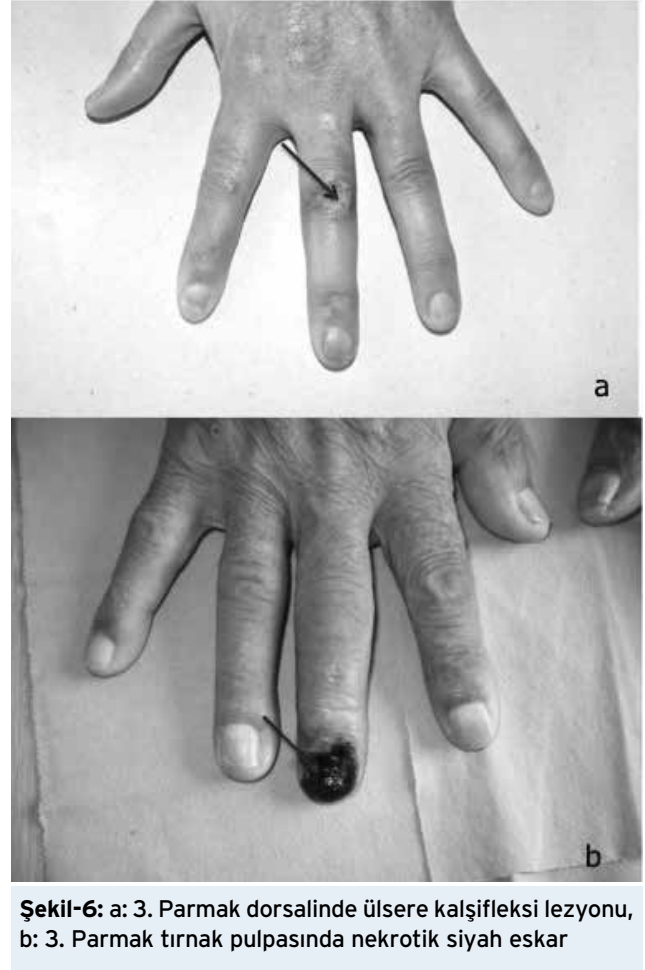
Vasküler kalsifikasyonlar artan mortalite ile ilişkilidir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda vasküler ve yumuşak doku kalsifikasyonları kardiyovasküler mortalitenin güçlü öngörü faktörüdür. Retrospektif bir çalışmada fosfatın 6.5 mg/dl'den, CaxP değerinin 72'den fazla olması yüksek mortaliteye katkı sağlayan faktörler olarak belirlenmiştir (27). Çocuk ve yetişkin kronik böbrek yetmezlikli hastalarda mortalite oranı normal popülasyondan yüksektir. Hem çocuk hem de yetişkin hastalarda kar-

diyovasküler hastalıklar ölüme sebep olmaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinde ölümlerin %40'ı kardiyovasküler hastalıklardan olmakta olup, kardiyovasküler mortalite riski normal popülasyondan 10-70 kat kadar daha yüksektir. Mineral metabolizmasının normalleştirilmesi kardiyovasküler kalsifikasyonların progresyonunun yavaşlatılmasında etkilidir (5,6,23,24).

Ayrıca sol ventriküler hipertrofisi kronik böbrek hastalarında gözlenen belirgin komplikasyonlardan olup, bu miyokardiyal fibrosis, kötü perfüzyon ve hücre ölümü ile ilgilidir. Patofizyolojide vasküler kalsifikasyon artan arteriyel direncin sonucu olarak kardiyak afterlodü artırır (25).

Sol ventrikül hipertrofisi gelişmesi ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azalmasında yüksek PTH düzeyinin anlamlı rolü vardır. Paratiroidektomi veya tıbbi tedavi ile PTH'nın düşürülmesi sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu anlamlı olarak iyileştirir ve miyokardiyal hipertrofiyi geriletir (25). Visseral kalsifikasyonlar akciğer (restriktif akciğer hastalığına sebep olur), miyokard, mitral kapak, böbrek, iskelet kasları, meme, mide, peniste olabilir (22,24). Vasküler ve valvüler kalsifikasyonlar irreversibl olduğu için ektopik kalsifikasyon ve kardiyovasküler hastalıkların progresyonunu önlemek için relatif olarak daha erken safhada paratiroidektomi önerilmektedir (26).

Kalşifleksi nadir ve yüksek morbid bir durumdur. İlk tanımlandığından beri medikal ekiplere meydan okumaya devam etmektedir. Kalşifleksi klinik olarak büllöz kabarıklık ve super infeksiyonlar ve ülserleşme ile sıklıkla komplike olan ve kötü iyileşen ciddi ağrılı cilt lezyonları ile kendini gösterir (Şekil-6a). Ülsere lezyonlarda sıklıkla siyah eskar görülür (Şekil-6b). Klinik başvuruda cilt lezyonları karakteristik olmasına rağmen hastalarda iskelet kaslarında, beyinde, akciğerlerde, mezenterde, barsaklarda, gözlerde vasküler kalsifikasyonların olduğu rapor edilmektedir. Bu noktada kalşifleksi birçok vasküler yatakta arteriyel kalsifikasyona yol açan progresiv sistemik bir olay olarak düşünülebilir. Histolojik olarak kalşifleksi kalsifikasyon, mikrotromboz ve iskemi ve yoğun septal pannikülite yol açan küçük dermal ve cilt altı arter ve arteriollerde fibrointimal hiperplazi ile karakterizedir. Kal-



Şekil-6: a: 3. Parmak dorsalinde ülsere kalşifleksi lezyonu, b: 3. Parmak tırnak pulpasında nekrotik siyah eskar

şifleksi anlamlı morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Etkilenen hastalarda mortalite %80'e çıkabilir. Nefroloji, dermatoloji, dermatopatoloji, yara veya yanık merkezi, beslenme ve ağrı tedavi bölümleri tarafından yapılan multidisipliner ve çoklu girişimler önemlidir (28). Paratiroidektomi ile tedavi edilen kalşifleksili hastalarda yara iyileşmesi artar, median survi uzar (29).

Renal osteodistrofi kompleks bir hastalıktır. Biyokimyasal ve görüntüleme yöntemleri altta yatan kemik histolojisini öngörmeye etkili değildir. Böylelikle, kemik biyopsisi invaziv ve bazı hastalarda uygulanması güç olmasına rağmen renal osteodistrofiyi teşhis etmek için altın standart yöntemdir (30). KDIGO klavuzu kronik böbrek hastalıklı evre 3-5 hastalarda bazı durumlarda kemik biyopsisi uygulanmasını önermektedir. Bu durumlar açıklanamayan fraktürler, inatçı kemik ağrısı, açıklanamayan

hiperkalsemi, olası alüminyum toksisitesi ve kronik böbrek hastalığında kemik mineral bozukluklarında biyofosfanat tedavisinden öncesi olup bunlarla sınırlı değildir (30).

Biyokimyasal Laboratuvar Testleri (Tablo-4)

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) klinik pratik klavuzu tarafından serum Ca, P, PTH ve alkalifosfataz (ALP) düzeylerinin çocuklarda evre 2, yetişkinlerde evre 3 kronik böbrek hastalığında izlenmeye başlanması önerilmektedir (31). Klavuzda evre 5 kronik böbrek hastalığında 1-3 ayda bir Ca ve P, 3-6 ayda bir PTH, 12 ayda bir veya gerekirse daha sık ALP bakılması önerilmektedir (31).

Tablo-4: Sekonder hiperparatiroidide laboratuvar bulguları

- Ca: Düşük, Normal, Yüksek
- P: Normal, Yüksek
- PTH: Normal, Yüksek
- D vitamini metabolitleri: Düşük
- Alkali fosfataz: Yüksek

Serum kalsiyum değeri: Düşük, normal veya yüksek olabilir. İleri evre SHPT'de nodüler hiperpalziye bağlı otonomi nedeni ile hiperkalsemi ortaya çıkmaktadır. KDIGO klinik pratik klavuzunda Ca'nın normal referans değerleri arasında tutulması önerilmektedir (31).

Serum fosfat düzeyi: Kronik böbrek hastalığında hastalık ilerledikçe pozitif fosfat dengesine müdahale edilmedikçe hiperfosfatemi genel olarak oluşur. Bununla birlikte glomerül filtrasyon hızı %30'un altına düşmedikçe hiperfosfatemi belirgin hale gelmez. Kronik böbrek hastalığının dördüncü evresinde hiperfosfatemi ortaya çıkar. Geç dönem kronik böbrek hastalığına kadar kompensatuar hiperparatiroidizm normal fosfat düzeyini sürdürebilmek için böbrekten fosfat atılımını arttırarak normal oranlarda tutmaya çalışır. İleri kronik böbrek hastalığında böbrekten fosfat atılımının azalması, barsaktan zorunlu P emiliminin devam etmesi ve yüksek PTH'ya bağlı kemik resorpsiyonu sonucu serbestleşen P, hiperfosfateminin temel nedenleridir. KDIGO klinik pratik

klavuzunda P'nin de Ca gibi normal sınırlar arasında tutulması önerilmektedir.

PTH düzeyi: Yüksek PTH düzeyleri 1.25(OH)₂ vit D3 biyosentezinde azalma, paratiroid yüzeyinde CaSR ekspresyonunun azalması ve hiperfosfatemiye bağlı olarak gelişir. Hastalığın ilerlemesi ile düzenli olarak artış göstermektedir. Normalin 3 katına kadar olan PTH artışları düşük 1.25 OH vit D3 düzeyini kompanse etmek için fizyolojik olarak kabul edilir. SHPT ilerledikçe PTH yükselir ve medikal tedavinin şiddetini (dozunu) arttırmak gerekir. Medikal tedaviye dirençli PTH düzeyinde tek geçerli tedavi seçeneği cerrahidir. 2003'te yayınlanan National Kidney Foundation. KDOQI (Kidney Disease Quality Initiative) klinik pratik klavuzu evre 5 kronik böbrek hastalığında PTH düzeyinin 150-300 pg/mL arasında tutulması önerilmiştir (6). Bununla birlikte 2009 KDIGO klinik pratik klavuzunda ise PTH'nın referans değerlerinin 2-9 katı arasında sürdürülmeye çalışılması önerilmektedir (31)

D vitamini düzeyi: 1.25 (OH)₂ vit D3 düzeyleri böbrek yetmezliğinin erken safhasında serum Ca ve P konsantrasyonlarında bir değişim olmadan ve serum PTH düzeylerinde herhangi bir yükselme olmadan düşer. Fonksiyonel renal parankimin azalması 1-alfa hidroksilaz aktivitesinin azalmasına bağlı olarak 1.25 (OH)₂ vit D3 yapımı azalır. Geç evrede de fosfat retansiyonu ve hiperfosfatemi 1-alfa hidroksilaz aktivitesini direkt baskılar. KDIGO klinik pratik klavuzunda 25-OH vit D ölçülmesini, yetersizlik veya yetmezliğin genel popülasyondaki önerilere göre tedavi edilmesi önerilmektedir (31).

Alkali fosfataz (ALP): Sirkülasyondaki PTH veya kemik spesifik ALP düzeyleri kemik biyopsisindeki bazı histomorfometrik ölçümlerle ilişkilidir (30). PTH tek başına çok düşük ve çok yüksek değerleri haricinde düşük ve yüksek kemik döngülü kemik mineral bozukluğunu öngörmede iyi bir belirteç değildir. ALP kemik döngüsü üzerine ek bilgi sağlayabilir (32). ALP yüksek döngülü kemik mineral bozukluğunda yüksek, düşük döngülü kemik mineral bozukluklarında düşüktür.

Kronik Böbrek Hastalığında Hiperkalsemiye Ayırıcı Tanı (Tablo-5)

Kronik böbrek hastalıklı hastalarda hiperkalsemi çeşitli nedenlerle olabilir. Kronik böbrek hastalıklı hastalarda özellikle ciddi SHPT'nin klasik bulgusu olan yüksek döngülü kemik hastalığı ile karakterize osteofibrosa sistikanın, özellikle düşük döngülü kemik hastalığı ile karakterize olan adinamik kemik hastalığı ile ayırıcı tanısının yapılması önemlidir. Osteofibroza sistikada PTH yüksek, Ca düzeyleri N veya yüksek, ALP düzeyi yüksektir. Adinamik kemik hastalığında ise PTH düzeyi düşük, Ca düzeyi yüksek, ALP düzeyi düşüktür. Hastanın tedavisinde aşırı Ca veya D vitamini tedavisi saptanabilir. Osteofibroza sistikaya bağlı hiperkalseminin immobilizasyon, malignite ve granülatöz hastalıklar açısında da ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Tablo-5: Kronik böbrek yetmezliğine bağlı hiperkalsemiye ayırıcı tanı

- Ciddi sHPT
- Adinamik kemik hastalığı
- Aşırı Ca tedavisi
- Aşırı D vitamini tedavisi
- Immobilizasyon
- Malignite
- Granülatöz hastalıklar

MEDİKAL TEDAVİ

Kronik böbrek hastalığı ile ilişkili SHPT'li hastaların küratif tedavisinde renal transplantasyon gerekir. Renal transplantasyon başarılı olursa hastaların %95'inde serum Ca, P ve PTH düzeyleri normalleşir veya normale yaklaşır (16). SHPT'li hastaların tedavisi öncelikle medikal tedavi olmasına rağmen, küratif medikal tedavi hala geliştirilmeye çalışılmaktadır. SHPT'nin altında yatan sebep paratiroid bezlerinin aşırı uyarımı olduğundan, medikal tedavi uyarının azaltılmasına odaklanır (1). Ca, P, PTH metabolizmalarının bağımsızlığından dolayı, 3 ana prensip etrafında odaklanan medikal tedaviler tarafından multipl yollar hedeflenebilir. Bunlar hiperfosfateminin kontrolü (diyetle fosfat kısıtlaması, fosfat bağlayıcılar), Vit D/vit D analogları ile tedavi, kalsimimetik ajanlar, kalsiyum replasmanıdır (16).

Tablo-6: Sekonder hiperparatiroidinin kontrolü için kronik böbrek hastalıklı hastalarda sık kullanılan farmakolojik ajanlar (VDRA: vitamin D reseptör aktivatörü)

- **Fosfat bağlayıcılar**
 - Kalsiyum karbonat, kalsiyum asetat
 - Sevelamer hidroklorid ve sevelamer karbonat
 - Lanthanum karbonate
- **Aktif vit D steroller, vit D reseptör aktivatörleri (VDRA)**
 - Kalsitriol (1,25 (OH)₂ vitD₃) (non-selective VDRA)
 - 22-oksakalsitriol
 - Kolekalsiferol (25(OH) vitD₃)
 - Ergokalsiferol (25(OH) vitD₂)
 - Alfa-kalsidol (1(OH) vitD₃) (non-selective VDRA)
 - Doxekalsiferol (1(OH) vitD₂) (non-selective VDRA)
 - Parikalsitol (19-nor-1.25 (OH)₂ vitD₂) (selective synthetic VDRA)
- **Kalsimimetik**
 - Sinekalset HCl
 - Parathormon sekresyonunu azaltır
 - Kalsiyum fosfor dengesini düzenler

Medikal tedavide kullanılan ajanlar Tablo-6'da özetlenmiştir.

Fosfat kontrolüne günlük diyetdeki fosfat alımının 900 mg'nin altında olacak şekilde kısıtlanması ile başlanmalıdır. Diyet kısıtlaması ve diyaliz uygulanarak serum P ürünleri 5.5 mg/dl'nin altına indirilemezse fosfat bağlayıcı ajanlar eklenmelidir (16,17). Sön dönem böbrek hastalıklı hastalarda vit D yetersizliği yüksektir. Eğer vit D yetersizliği veya yetmezliği varsa, vit D analogları (örnek: kalsitriol) başlanmalıdır. Serum PTH düzeylerini etkili olarak düşürürken, vit D analogları serum Ca ve P düzeylerinde artışa da sebep olabilir (17).

Kalsimimetikler SHPT'de medikal tedavi yöntemini değiştirdi. Kalsimimetikler paratiroid bezlerinde CaSR duyarlılığını artırır, dozun uygulamasından 1-2 saat içinde sirkulasyondaki PTH konsantrasyonunda azalmaya neden olur. Günümüzde sinakalset (mimpara) tek oral kalsimimetiktir (16,17). Rutin sinakalset tedavisi yüksek PTH düzeylerini ve diyalizle tedavi edilen hastalarda paratiroidektomi ihtiyacını azaltır. Fakat kardiyovasküler ve total mortaliteyi azaltmaz. Sinakalset bulantı, kusma ve hiperkalsemi riskini artırır (3).

Medikal tedavide fosfat bağlayıcılar, vit D analogları, Ca, kalsimimetikler hastaya spesifik kombine edilebilir. Tedavi etkisinin değerlendirmesi ve doz ayarlaması serum Ca, P, PTH ölçümleri ile yapılır. Serum total Ca, P, PTH tedavi rejimi stabilizeşene

Tablo-7: Sekonder hiperparatiroidili hastalarda paratiroidektomi endikasyonları (SHPT: Sekonder hiperparatiroidi)

- SHPT'de 6 aydan uzun süre medikal tedavi ile yüksek (PTH> 500-800 pg/mL) değeri ile birlikte;
 - Hypercalcemia (>10-10.2 mg/dl) ve/veya
 - Hyperphosphatemia (>6-6.5 mg/dl)
- USG ile paratiroid bezi volümü > 500 mm³ veya en geniş çapı > 1 cm
- Uzun yaşam beklentisi olan ciddi semptomatik SHPT'li hastalar
 - İlerlemiş osteopeni/osteoporoz
 - İnatçı kemik ağrısı
 - Patolojik kemik kırığı
 - Ektopik yumuşak doku kalsifikasyonları
 - Ciddi vasküler kalsifikasyonlar
 - Mental durum değişiklikleri
 - Kaşıntı
 - Kalşifleksi
 - Eritropoetine dirençli anemi
 - Diastolik kardiyomiyopati

kadar haftalık, sonrasında 1-3 ayda bir ölçülür. D vitamin düzeyleri yavaş değiştiğinden 3-6 ayda bir değerlendirilir (16).

CERRAHİ ENDİKASYONLAR

SHPT'li hastaların medikal tedavisinde yeni yöntemler uygulanmasına rağmen, zamanla cerrahi tedavi gerekir. Her yıl SHPT'li hastaların yaklaşık %1-2'sinde cerrahi paratiroidektomi (PTX) gerekir (14). PTX'in endikasyonları hakkındaki tartışma hala devam etmektedir. SHPT'nin cerrahi endikasyonları Tablo-7'de özetlenmiştir.

KDQOI guidelinee 6 aylık medikal tedaviye rağmen PTH değeri 800'ün üzerinde olan PTH ile birlikte hiperkalsemi ve/veya hiperfosfatemi varlığında cerrahi önermektedir (5). Bununla birlikte PTX sinakalset tedavisine yanıtızlıkta, tedaviye bağlı yan etki geliştiğinde, kötü hasta uyumu ve sinakalset tedavisi ile yeterli PTH düşmesi sağlanamadığında sinakalset tedavisinden daha uygun olabilir (26,33).

Çok nadir bir durum olmakla birlikte cerrahi tedavi gereken hastalarda sinakalset ilk tercih olabilir. Bu durumlar mediastinal yaklaşım gerektiğinde genel anestezinin riskli olması, paratiroid bezinin lokalize edilemediği ikincil cerrahide veya daha önce perkütan etanol enjeksiyonu uygulanmasıdır (14,17,26,33). Kalşifleksi paratiroidektomi için güçlü bir gösterge olarak kabul edilmekte olup, paratiroidektomi uygulanan hastaların %4'ü bu

gruba girmektedir (14). Bazı çalışmacılar tarafından paratiroid bezi çapı ve nodülerite cerrahi için bir endikasyon olarak önerilmektedir. USG ile ölçülen bezin en büyük çapı 1 cm'nin üzerinde veya volümü 500 mm³ üzerinde olan paratiroid bezlerinde büyük olasılıkla nodüler hiperplazi gelişmiştir (26) Uzun süre yaşam beklentisi olan ve sinakalset ile kontrol edilemeyen, kaşıntı, ciddi kemik ağrısı, kas zayıflığı, ileri osteoporoz/osteopeni, patolojik kemik kırığı, ileri mental durum değişiklikleri, depresyon, eritropoetine dirençli anemi, diastolik kardiyomiyopati gibi durumlarda cerrahi endike olabilir (14,17,26,33).

PREOPERATİF GÖRÜNTÜLEME

Günümüzde primer hiperparatiroidide preoperatif görüntüleme özellikle USG ve paratiroid sestamibi sintigrafisi rutin olmasına rağmen, SHPT'de ilk cerrahide preoperatif görüntüleme rutin değildir. Teorik olarak preoperatif görüntülemenin patolojik ortotopik veya ektopik bezin yerini saptamada yardımcı olabileceği fikri tek bez hastalığı için geçerlidir. Bununla birlikte SHPT genellikle multiglandüler hiperplazi ile karakterizedir. 99mTc-sestamibi sintigrafi ve US gibi preoperatif görüntüleme yöntemlerinin sensitivitesi SHPT'de ve çoklu bez hastalığında kötüdür (14,17,34). Cerrahide mediastinal paratiroid bezlerinin saptandığı sekonder ve tersiyer HPT'li hastaların sadece %38'inde ektopik mediastinal

bezler belirlenebildiği bildirilmiştir (14,34). Preoperatif görüntüleme uygulanmamasının temelindeki diğer mantıksal görüş, SHPT'li hastalarda bilateral eksplorasyon standart yaklaşım olduğundan preop görüntüleme yöntemleri cerrahinin şeklini değiştirme olasılığı çok azdır (14). Primer cerrahinin tersine, büyümüş bezi lokalize etmede görüntüleme yöntemleri persistan ve reküren SHPT'li hastalarda endikedir. Primer cerrahi öncesindeki görüntüleme de bazı yönlerden katkısı olabilir (34). Preoperatif görüntülemeye ektopik veya süpernumara bez saptanır ise bilateral eksplorasyona ek olarak bu bezin çıkarılması ile persistan ve reküren hastalık olasılığı azaltılabilir. Remnant bırakılacak veya ototransplantasyon için kullanılacak bezin seçimine yardımcı olabilir. Sintigrafide yoğun tutulumu olan bezler daha çok otonomi kazanmış bezler olabileceğinden, bu bezler öncelikle çıkarılırken, aktivite tutmayan veya düşük aktivite tutan bezler remnat doku için kullanılabilir. Ayrıca ülkemiz gibi nodüler guatrın endemik olduğu bölgelerde USG tetkik ve tedavi gerektirebilecek bir nodüler tiroid patolojisinin preoperatif saptanmasına yardımcı olur. Bu da aynı seansta hem tiroid hem paratiroid cerrahisi planlamasına katkı sağlar.

CERRAHİ TEDAVİ

Literatürde SHPT'nin primer cerrahi tedavisinde 4 cerrahi prosdür bildirilmiştir:

1. Subtotal paratiroidektomi ve servikal timektomi (Subtotal PTX)
 2. Total parathroidektomi ile birlikte paratiroid ototransplantasyonu ve bilateral servikal timektomi (TPTX+AT+BCT)
 3. Ototransplantasyonsuz ve timektomisiz total paratiroidektomi (TPTX)
 4. Ototransplantasyonsuz total paratiroidektomi ve bilateral servikal timektomi (TPTX+BCT)
1. Subtotal Paratiroidektomi (subtotal PTX): Subtotal paratiroidektomide yaklaşık 3.5 bez rezeke edilir, en normal görünen paratiroid bezinde iyi vaskülarize 40-80 mg doku bırakılır. Remnan doku metalik klips veya absorbe olmayan sütürle işaretlenir.
 2. Total parathroidektomi ile birlikte paratiroid ototransplantasyonu (TPTX+AT): TPTX+AT 4 paratiroid bezinin ve herhangi bir süpernumara bezin bulunması ve çıkarılmasını içerir. Transplantasyon için en normal görünen paratiroid bezinden 1 mm³'lük 10-20 adet parça reimplante edilir. Dominant olmayan kolda brakioradial kas, sternokleidomastoid kas, önkol veya karında cilt altı doku reimplantasyon için potansiyel alanlardır. Bütün vakalarda tekrar girişim gerektiğinde bulabilmek için reimplantasyon alanı metal klips veya absorbe olmayan sütürle işaretlenir (17,33,34). Ön kola reimplantasyon greft hiperplazi nedeni ile rekürens olsa bile boyun eksplorasyonu ihtiyacını ortadan kaldırabilir. Bu hastalarda reeksplorasyon lokal anestezi altında yapılabilir (14,33).

3. Ototransplantasyonsuz total paratiroidektomi (TPTX): Bu cerrahi yaklaşımda en az 4 paratiroid bezi çıkarılır. Tek taraflı timektomi bir tarafta iki bezden az bez bulunduğu veya timüs içinde şüpheli nodüler yapı palpe edildiğinde uygulanır.
4. Ototransplantasyonsuz total paratiroidektomi ve bilateral servikal timektomi (TPTX+BCT): Bu teknikte vücuttaki tüm paratiroid dokusunun çıkarılması amaçlanmaktadır. 4 paratiroid bezi ile birlikte, ektopik paratiroid bezi ve paratiroid hücre restlerinin en sık bulunduğu timusta çıkarılır. Bu ameliyata karşı temel çekinceler total paratiroidektomi sonrası hipokalsemi tedavisi ve medikal takipteki güçlüktür. Bu ameliyat tipi literatürde sadece 23 hastalık küçük bir seride değerlendirilmiş, dinamik kemik hastalığı ve tedavi güçlüğü ile karşılaşılmadığı bildirilmesine rağmen bu sonuçlar net bir çıkarım yapabilmek için yetersizdir (35).

Sekonder Hiperparatiroidide Timektomi

Paratiroid ve timüs organlarının farklı fonksiyonlarına rağmen organogenesis sırasında yakın ilişkiye sahiptirler. İlk bilateral 3. faringeal poşlardan kaynaklanan paratiroid/timüs çıkıntısı gelişir (34). İnsanlarda ektopik paratiroid dokusu en sık timüs içinde bulunur (34). SHPT için cerrahi uygulanan hastalarda intratimik paratiroid bezi veya paratiroid hücre kalıntıları sıklığı %14.8-45.3 arasındadır (36). Rekürren hiperparatiroidi nedeni ile ikincil paratiroidektomi

mi uygulanan 95 hastanın 27 (%28.4)'sinde intrati-mik paratiroid bezi saptanmıştır (37). Gözden kaç-mış paratiroid bezlerine bağlı persitan ve rekürren HPT nedeni ile cerrahi girişim uygulanan diğer bir çalışmada, ektopik gözden kaçmış paratiroid bezle-rinin %48'i ektopik lokalizasyonda saptandı. Ektopik paratiroid bezlerinin timüs içindeki oranı ilk ameli-yatta timektomi yapılan hastalarda %13, timektomi yapılmayan hastalarda ise %50.8 olarak saptanmıştır (38). Bu nedenle birçok çalışmacı tarafından subto-tal PTX ve PTX+AT ile birlikte rutin BCT önerilmek-tedir (33,36-38). Süpernumara paratiroid bezlerinin sıklığının düşük olması ve düşük proliferasyon uya-rısı şüphesi nedeni ile prediyaliz hastalarda ve trans-plantasyon yapılmış hastalarda BCT sorgulanmalıdır (36). Ototransplantasyonsuz total paratiroidektomi-de rutin BCT değeri hakkında yorum yapabilmek için yeterli veri yoktur (33).

Sekonder Hiperparatiroidide Primer Cerrahide Hangi Ameliyat Tercih Edilmelidir?

Sekonder hiperparatiroidide cerrahi strateji per-sistan/rekürren hastalığın önlenmesi ve postoperatif kalıcı hipoparatiroidizmden kaçınılması arasındaki uygun dengeye göre planlanmalıdır. Eldeki veriler bu konuları garanti etmez. Literatürde 2015 yılına kadar SHPT için hastalara uygulanan ameliyat oran-ları subtotal PTX %19.8, TPTX+AT %68.1, TPTX %10.3 ve TPTX+ BCT %1.6'dır (33). Uygulanan ameliyatların yaklaşık %90'unu subtotal PTX ve TPTX+AT ameliyat tipleri oluşturmaktadır. Literatür-de randomize kontrollü veya 50'den fazla hasta içe-ren subtotal PTX yapılan çalışmalarda ortalama rekürrens %8.2 (0-20), hipoparatiroidizm oranı orta-lama %2 (0-10.9) olarak bildirilmektedir (33). TPTX+AT yapılan çalışmalarda ise rekürrens oranı ortalama %4.8 (0-12), hipoparatiroidizm oranı orta-lama %2.2 (0-15) olarak bildirilmektedir (32). Subto-tal PTX ve TPTX+AT'nin karşılaştırıldığı 40 vakalık tek prospektif randomize çalışmada, TPTX+AT son-rası subtotal PTX'e göre anlamlı oranda düşük rekü-rens oranı, anlamlı olarak daha sık serum Ca ve ALP normalleşmesi, kaşıntı, kas zayıflığı gibi semptom-larda anlamlı daha iyi iyileşme saptanmıştır (39). Bununla birlikte bu yöntemin standardizasyonu için

bu çalışmanın gücü yeterli değildir. Bu çalışma ve literatürde diğer restrospektif çalışmaları da içeren bu 2 yöntemin karşılaştırıldığı çalışmalarda ortalama rekürrens ve hipoparatiroidizm oranları sırası ile sub-total PTX için %6 (3.7-20), %2.4 (0-10.9), TPTX+AT için %5.2 (0-6), 1.6 (0-6) olarak saptanmış olup, bir-birine benzerdir. Her iki yöntemde de rekürrens esas sebebi uygunsuz ilk cerrahidir (40).

Literatürde 11-150 hasta içeren retrospektif vaka serilerinde TPTX ameliyatı sonrası rekürren/persistan SHPT oranı %0-4, hipoparatiroidizm oranları %0-7 arasında bildirilmektedir. Timektomisiz TPTX uygulanan hastalarda ilk beklendiği gibi hipoparati-roidizm ve özellikle adinamik kemik hastalığı geliş-memiştir Dört paratiroid bezi rezeke edilse bile, timusta lokalize mikroskopik paratiroid kalıntıları veya süpernumara bezler hastalarda hipoparatiroi-dizm gelişmesini önleyebilir (33). SHPT'de subtotal PTX, TPTX+AT ve TPTX'i karşılaştıran 606 vakalık tek retrospektif çalışma bulunmaktadır (41). Bu 3 cerrahi prosedüründe Ca ve PTH'yı düşürmek için etkili ve güvenli cerrahi girişimler olduğu bildirilmiş-tir. Diğer yandan, çalışmacılar tarafından subtotal PTX ve rekürren hastalık durumunda boyunda gerek-li reekplorasyonda yüksek morbidite oranları kritik olarak tartışılmıştır (41).

Ototransplantasyonsuz TPTX ve TPTX+AT'nu kar-şılaştıran uzun süre takipli ilk çok merkezli prospek-tif randomize çalışma (TOPAR-PILOT) 2007-2013 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma planlandığında her iki operasyon yönteminin hangisinin üstün oldu-ğunu belirleyebilmek için yapılacak çalışmada her bir grupta 4000'den fazla hasta gerektiği hesaplan-mıştır (42). Böyle bir çalışmanın uygulanması müm-kün olmadığından, hipotezi test edebilmek için 100 hastadan oluşan tanımlayıcı olmayan pilot bir çalış-ma planlandı. Yapılan prospektif çalışmada 52 hasta TPTX, 48 hasta TPTX+AT grubuna randomize edildi (43). Sırası ile persistan 1, 2 hastada, rekürrens 0, 4 hastada gelişti. 36. ay PTH düzeyi sırası ile 31.7+43.6 ng/L, 98.2+156.8 ng/L olup fark anlamlı idi (p=0.02). Rekürrens oranı TPTX+AT (%8.3) sonrası TPTX'e (%0) göre anlamlı olarak yüksekti (p=0.03). Bununla birlikte çalışmacılar rekürrens gelişen 4 TPTX+AT'li hastanın aynı merkezde ameliyat edildiğini ve bu potansiyel ön yargı olarak düşünülerek anlamlı far-

kın sorgulanabileceğini belirtmişlerdir. Bu hastaların hepsinde çalışma protokolüne göre timusla birlikte 4 paratiroid bezi çıkarılmıştır. Çalışma yayınlanana kadar rekürens nedenini belirlemek için lokalizasyon çalışması uygulanmamıştır. Fakat paratiroid otopografilerinin rekürens kaynağı olduğu düşünülmektedir. Otuzaltı aylık takipte, hiçbir hastada hiperkalsemi gelişmemiş ve hafif derecede rekürens için reoperasyon uygulanmamıştır. Çalışmacılar uygun olmayan paratiroidin ototransplantasyon için seçilmiş olabileceğini veya fazla miktarda doku parçası transplante edilmiş olabileceğini ileri sürmektedirler. Sonuç olarak çalışmacılar bu çalışmada TPTX'in TPTX+AT'ye göre daha üstün veya eşit bir yöntem olduğu sorusunu yanıylayacak tanımlayıcı bir çalışma olmamasına rağmen, TPTX+AT ve TPTX'in kontrol edilemeyen SHPT tedavisinde etkili olduğunu ve TPTX'in güvenli alternatif tedavi seçeneği olduğunu iddia etmişlerdir (43).

Günümüzde bir yöntemin diğerinden üstün olduğunu söyleyebilmek için yeterli kanıt yoktur. Uygulanacak cerrahi yaklaşım sıklıkla cerrahın tercihine bağlıdır (1,14). SHPT'de yüksek persistan/reküren hastalık riski nedeniyle 3.5 paratiroid bezinden daha düşük reseksiyonun uygun seçenek olmadığı düşünülebilir (44,45). SHPT'nin cerrahi tedavisi üzerinde değişik çalışmalar temelinde, hem subtotal TPX hem TPTX+AT ve BCT'nin başarı oranları ve kabul edilebilir postoptraif hipoparatiroidizm oranları ile standart girişimler olduğu söylenbilir (5,14,33). Ulaşılabilen veriler temelinde ototransplantasyonlu veya ototransplantasyonsuz TPTX kalıcı olarak diyalize giren ve kontrol edilemeyen SHPT'de güvenli standart teknikler olarak düşünülebilir (1,33). Bir operasyon tipinin diğerinden üstün olduğunu bildiren inandırıcı bilgi eksiği nedeni ile bu konudaki otörler cerrahın bireysel olarak başarılı olacağını düşündüğü ameliyatı tercih etmesini ve ameliyatın titizlikle ve minimal komplikasyonla yapılmasını önermektedirler (1). Subtotal PTX prediyaliz hastalarında ve gelecekte böbrek transplantasyonu bekleyen SHPT'li hastalarda tercih edilebilir. Çünkü postoperatif paratiroidektomi ile ilgili greft fonksiyonu üzerine olası zararlı bir etki olarak greft perfüzyonunun azalmasına neden olabilecek belirgin geçici hipoparatiroidizm SHPT'de daha düşük

olduğundan dolayı subtotal PTX'in böbrek fonksiyonu üzerine olumsuz etkisinin TPTX+AT'den daha düşük olduğu gösterilmiştir (46,47). TPTX kontrol edilemeyen SHPT'li kalıcı diyaliz (evre 5 kronik böbrek hastalığı) hastalarında TPTX tercih edilebilir. Hem KDOQI klavuzu hem Japon diyaliz tedavisi derneği klavuzu böbrek transplantasyonu sonrası serum Ca'yı kontrol etmek zor olabileceğinden böbrek transplantasyonu bekleyen hastalarda ototransplantasyonsuz TPTX'i kontraendike olarak bildirmektedirler (5,48). Bundan dolayı, ototransplantasyonlu veya ototransplantasyonsuz TPTX böbrek transplantasyonu yapılmayacak SHPT'li hastalarda tercih edilebilir (1,33,45).

Persistan ve Reküren Hiperparatiroidizm

Persistan SHPT genelde uygunsuz ilk rezeksiyondan, gözden kaçmış ektopik ve/veya 5. süpernumara bezden kaynaklanır ve reoperasyon gerekebilir (14). SHPT'de ilk cerrahiden sonra rekürens nadir değildir. Subtotal PTX veya TPTX+AT sonra residual paratiroid dokusunda tekrar büyüme özellikle böbrek transplantasyonu yapılmadığında remnantın stimülasyonu ve zaman aralığına bağlı olarak oluşabilir. Hastaların %15 kadarında süpernumara bezler persistan ve reküren hastalığın sebebi olabilir (37). Servikal reeksplorasyonu takiben morbidite ilk cerrahi ile ilgili oluşan skara bağlı olarak halen yüksektir. Reoperatif cerrahi strateji için önemli olduğundan, persistan veya rekürens sebebi tanımlanmalıdır. Daha önceki görümlüleme yöntemleri kadar önceki operasyonun patoloji raporları ve tüm ameliyat notlarının incelenmesi zorunludur (33). Persistan ve reküren SHPT tanısı doğrulandığında, reoperasyon gerekip gerekmediğine karar verilmelidir. İlk cerrahinin tersine büyümüş bezi lokalize etmek için görüntüleme çalışmaları zorunludur. Bu görüntüleme yöntemleri en az boyun USG ve sestamibi SPECT-CT'yi içermelidir. Daha önceki lokalizasyon çalışmaları sonuçlarına bağlı olarak boyun ve mediasten MR, metionin PET-CT veya selektif venöz örnekleme düşünülebilir. En düşük komplikasyon oranı sağlamak için boyun veya otoparatiroid alanına hedeflenmiş yaklaşım olası ise reoperatif cerrahinin endike olduğu genel kabul gören görüştür (33,37,49).

Komplikasyonlar

Paratiroidektominin en sık komplikasyonu uzun süren hipokalsemidir. Bu artan kemik mineralizasyonu (aç kemik sendromu) ve gecikmiş ön kol grefti veya boyun remnantı fonksiyonu ile yoğunlaşır. Geçici hipokalsemi sıklıkla intravenöz ve oral Ca, parantral ve oral vit D/vit D analogları desteği ve yüksek Ca'lı dializat ile agresiv tedavi gerekir. Bununla birlikte intravenöz Ca tedavisi için 1 haftadan fazla uzayan yatış veya tekrar hastaneye yatış gerektiren ciddi ve kalıcı hipokalsemi de görülür, fakat bu düşük sıklıktadır (<%7). Eğer serum magnezyum konsantrasyonu 1.5 ng/dL'nin altına düşerse elementer magnezyum desteği başlanmalıdır. Cerrahiden önce profiltaktik Ca ve calcitriol tedavisi başlanabilir (14,17,33).

Kalıcı reküren laringeal sinir paralizisi özellikle deneyimli ellerde nadiren oluşur (<%1). Yara enfeksiyonu, hematoma, yara ayrışması gibi diğer komplikasyonlar tanımlanmıştır, fakat son derece nadir görülür (14).

Paratiroidektominin Yararları

ABD renal bigi sistemi verilerine göre diyaliz hastalarında PTX daha yüksek kısa dönem (otuz günlük mortalite: %3.1 PTX grubu vs %1.2 kontrol grubu) ve daha düşük uzun dönem (survivi: PTX: 53 ay, kontrol: 47 ay) mortalite bildirilmiştir (50).

Komaba ve ark. (51) Japon hemodiyaliz hastaları arasında ciddi, kontrolsüz SHPT'li hastalarda survi üzerine PTX'in etkisini değerlendirdiler. Onlar skora göre eşleştirilmiş analizde, PTX uygulanan hastalarda eşleştirilmiş kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm mortalite sebepleri için %34, kardiyovasküler mortalite için %41 daha düşük risk saptamışlardır.

Sekonder hiperparatiroidili hastalarda PTX, PTH değerinde dramatik düşme, serum P ve Ca düzeyleri kontrolünde iyileşme, SHPT ile ilişkili semptomlarda azalma, yüksek döngülü kemik hastalığında histolojik iyileşme ve artan kemik mineral dansitesi ile sonuçlanır. Ayrıca, gözlemsel çalışmalarda kemik fraktür riskini düşürmek için PTX önerilmektedir (52). Kalşifleksi ve tümöral kalsinozisin genelde PTX'den sonra iyileştiği iyi bilinmektedir. Fakat vasküler ve valvüler kalsifikasyonlar genelde başarılı PTX'ten bile etkilenmez. Diastolik kardiyomiopati PTX'den sonra belirgin iyileşir (26). Üremik kaşıntı PTX ile sıklıkla rahatlar (14). PTX SHPT'li hastalarda halsizliği, kas gücünü, beslenme durumunu, hümmoral ve hümmesal bağışıklığı, kan basıncını da iyileştirebilir (17,26). Nöropsikiyatrik semptomlar iyileşir ve azalan yaşam kalitesinin kardiyovasküler sonuçlarına da PTX yararlıdır (14).

Teşekkür: Paratiroid cerrahisi kliniğimizde yapılan hastaların radyografilerini sağlayan Dr. Rafi Armağan'a teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. Dumasius V, Angelos P. Parathyroid surgery in renal failure patients. *Otolaryngol Clin N Am* 2010; 43: 433-40. [CrossRef]
2. Brunaud L, Ngueyon Sime W, Filipozzi P, Aronova A, Zarnegar R, et al. Minimal impact of calcimimetics on the management of hyperparathyroidism in chronic dialysis. *Surgery* 2016; 159: 183-91. [CrossRef]
3. Ballinger AE, Palmer SC, Nistor I, Craig JC, Strippoli G. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 12: CD006254. [CrossRef]
4. Moschella C. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder: Guidelines for diagnosis, treatment, and management. *JAAPA* 2016; 29: 21-9. [CrossRef]
5. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(Suppl 3): S1-202. [CrossRef]
6. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis* 2012; 60: 850-86. [CrossRef]
7. Shih ML, Duh QY, Hsieh CB, Lin SH, Wu HS, Chu PL, et al. Total parathyroidectomy without autotransplantation for secondary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2009; 33: 248-54. [CrossRef]
8. Yuen NK. Hyperparathyroidism of Renal Disease. *Perm J* 2016; 20: 78-83. [CrossRef]
9. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (Suppl 1): S23-30. [CrossRef]
10. Wang L, Nancollas GH, Henneman ZJ. Nanosized particles in bone and dissolution insensitivity of bone mineral. *Biointerphases* 2006; 1: 106-11. [CrossRef]
11. Lal G, Clark OH. Thyroid, parathyroid, and adrenal. In: Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE (eds). *Schwartz's Principles of Surgery*. 8th ed. New York: Mc Graw Hill Co; 2005. p. 1395-470.

12. Shoback D, Sellmeyer D, Bikle DD. Metabolic bone disease. In: Gardner DG, Shoback D (eds). *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology*. 8th ed. New York: Mc Graw Hill Co; 2007. p. 281-344.
13. Shaker JL, Defetos L. Calcium and phosphate homeostasis. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al (eds). *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000- 2014 Apr 11.
14. Pitt SC, Sippel RC, Chen H. Secondary and tertiary hyperparathyroidism, state of the art surgical management. *Surg Clin N Am* 2009; 89: 1227-39. [\[CrossRef\]](#)
15. Silver J, Naveh-Manly T. FGF-23 and secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 641-9. [\[CrossRef\]](#)
16. Prescott JD, Stephen A. Secondary and tertiary hyperparathyroidism. In: Cameron JL, Cameron AM (eds). *Current Surgical Therapy*. 11th ed. Philadelphia-Elsevier Saunders 2014. p.673-6.
17. Madorin C, Owen RP, Fraser WD, Pellitteri PK, Radbill B, Rinaldo A, et al. The surgical management of renal hyperparathyroidism. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269: 1565-76. [\[CrossRef\]](#)
18. Salam SN, Khwaja A, Wilkie ME. Pharmacological management of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. *Drugs* 2016; 76: 841-52. [\[CrossRef\]](#)
19. Hori M, Shimizu Y, Fukumoto S. Minireview: fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and bone metabolism. *Endocrinology* 2011; 152: 4-10. [\[CrossRef\]](#)
20. Tominaga Y, Matsuoka S, Sato T, Uno N, Goto N, Katayama A, et al. Clinical features and hyperplastic patterns of parathyroid glands in hemodialysis patients with advanced secondary hyperparathyroidism refractory to maxacalcitol treatment and required parathyroidectomy. *Ther Apher Dial* 2007; 11: 266-73. [\[CrossRef\]](#)
21. Defechereux T, Meurisse M. Renal hyperparathyroidism: Current therapeutic approach and future therapeutic approach and future directions. *Operative Techniques in Otolaryngology* 2009; 20: 71-8. [\[CrossRef\]](#)
22. Gonzalez EA, Martin KJ. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18: 875-85. [\[CrossRef\]](#)
23. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 113: S1-130.
24. Di Leo C, Gallieni M, Bestetti A, Taqliabue L, Cozzolino M, Carpani P, et al. Cardiac and pulmonary calcification in a hemodialysis patient: partial regression 4 years after parathyroidectomy. *Clin Nephrol* 2003; 59: 59-63. [\[CrossRef\]](#)
25. Goto N, Tominaga Y, Matsuoka S, Sato T, Katayama A, Haba T, et al. Cardiovascular complications caused by advanced secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients; special focus on dilated cardiomyopathy. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9: 138-141. [\[CrossRef\]](#)
26. Tominaga Y, Matsuoka S, Uno N. Surgical and medical treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on continuous dialysis. *World J Surg* 2009; 33: 2335-42. [\[CrossRef\]](#)
27. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Lewin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-17. [\[CrossRef\]](#)
28. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, Goverman J, Malhotra R, Jackson VA, et al. Calciphylaxis: Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 133-46. [\[CrossRef\]](#)
29. Giroto J, Harmon J, Ratner LE, Nicol TL, Wong L, Chen H. Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 2001; 130: 645-50. [\[CrossRef\]](#)
30. Uhlig K, Berns JS, Kestenbaum B, Kumar R, Leonard MB, Martin KJ, et al. KDOQI US Commentary on the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis*. 2010; 55: 773-99. [\[CrossRef\]](#)
31. Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease- Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 113: S1-130.
32. Morrone LF, Russo D, Iorio BD. Diagnostic workup for disorder of bone and mineral metabolism in patients with chronic kidney disease in the era of KDIGO guidelines. *Int J Nephrol* 2011; 2011: 958798. [\[CrossRef\]](#)
33. Lorenz K, Bartsch DK, Sancho JJ, Guigard S, Triponez S. Surgical management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease--a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons. *Langenbecks Arch Surg Langenbecks Arch Surg* 2015; 400: 907-27. [\[CrossRef\]](#)
34. 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* 2016; 39: 509-14. [\[CrossRef\]](#)
35. 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* 2006; 30: 743-51. [\[CrossRef\]](#)
36. Schneider R, Waldmann J, Ramaswamy A, Fernández ED, Bartsch DK, Schlosser K. Frequency of ectopic and supernumerary intrathyroidic parathyroid glands in patients with renal hyperparathyroidism: analysis of 461 patients undergoing initial parathyroidectomy with bilateral cervical thymectomy. *World J Surg* 2011; 35: 1260-5. [\[CrossRef\]](#)
37. 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* 2013; 37: 2155-61. [\[CrossRef\]](#)
38. Okada M, Tominaga Y, Yamamoto T, Hiramitsu T, Narumi S, Watarai Y. Location frequency of missed parathyroid glands after parathyroidectomy in patients with persistent or recurrent secondary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2016; 40: 595-9. [\[CrossRef\]](#)
39. Rothmund M, Wagner PK, Scharck C. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *World J Surg* 1991; 15: 745-50. [\[CrossRef\]](#)
40. Richards ML, Wormuth J, Bingener J, Sirinek K. Parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism: Is there an optimal operative management? *Surgery* 2006; 139: 174-80. [\[CrossRef\]](#)
41. Schneider R, Slater EP, Karakas E, Bartsch DK, Schlosser K. Initial parathyroid surgery in 606 patients with renal hyperparathyroidism. *World J Surg* 2012; 36: 318-26. [\[CrossRef\]](#)
42. Schlosser K, Veit JA, Witte S, Fernández ED, Victor N, Knaebel HP, et al. Comparison of total parathyroidectomy without autotransplantation and without thymectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation and with thymectomy for secondary hyperparathyroidism: TOPAR PILOT-Trial. *Trials* 2007; 8: 22. [\[CrossRef\]](#)
43. Schlosser K1, Bartsch DK, Diener MK, Seiler CM, Bruckner T, Nies C, et al. Total parathyroidectomy with routine thymectomy and autotransplantation versus total parathyroidectomy alone for secondary hyperparathyroidism: Results of a nonconfirmatory multicenter prospective randomized controlled pilot trial. *Ann Surg* 2016; 264: 745-53. [\[CrossRef\]](#)

44. Gasparri G, Camandona M, Abbona GC, Papotti M, Jeantet A, Radice E, et al. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: causes of recurrent disease after 446 parathyroidectomies. *Ann Surg* 2001; 233: 65-9. [\[CrossRef\]](#)
45. Konturek A, Barczynski M, Stopa M, Nowak W. Subtotal parathyroidectomy for secondary renal hyperparathyroidism: a 20-year surgical outcome study. *Langenbecks Arch Surg* 2016; 401: 965-74. [\[CrossRef\]](#)
46. Schwarz A, Rustien G, Merkel S, Radermacher J, Haller H. Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 584-91. [\[CrossRef\]](#)
47. Schlosser K, Enders N, Celik I, Fendrich V, Rothmund M, Fernandez ED. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism: the choice of procedure matters! *World J Surg* 2007; 31: 1947-53. [\[CrossRef\]](#)
48. Guideline Working Group, Japanese Society for Dialysis Therapy. Clinical practice guideline for management of secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2008; 12: 514-25. [\[CrossRef\]](#)
49. Schneider R, Bartsch DK. Role of surgery in the treatment of renal secondary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2015; 102: 289-90. [\[CrossRef\]](#)
50. Kestenbaum B, Andress DL, Schwartz SM, Gillen DL, Seliger SL, Jadav PR, et al. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66: 2010-6. [\[CrossRef\]](#)
51. Komaba H, Taniguchi M, Wada A, Iseki K, Tsubakihara Y, Fukagawa M. Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2015; 88: 350-9. [\[CrossRef\]](#)
52. Fukagawa M, Yokoyama K, Koiwa F, Taniguchi M, Shoji T, Kazama JJ, et al; CKD-MBD Guideline Working Group.; Japanese Society for Dialysis Therapy. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Ther Apher Dial* 2013; 17: 247-88. [\[CrossRef\]](#)