



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Sekonder hiperparatiroidizm olgularında kriyoprezervasyonsuz total paratiroidektomi/önkol ototransplantasyon tekniğinin uzun dönem sonuçları

Long term results of total parathyroidectomy/autotransplantation without cryopreservation in secondary hyperparathyroidism

Tevfik Avcı¹, Feza Karakayalı², Hakan Yabanoğlu³, Gökhan Moray¹

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Hastanesi, Ankara, Turkey

²Başkent Üniversitesi İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul, Turkey

³Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2018;43(Suppl 1):129-138

Abstract

Purpose: The aim of this study was to compare the efficacy and early-late results of subtotal parathyroidectomy and total parathyroidectomy/autotransplantation without cryopreservation conducted on cases with secondary hyperparathyroidism (HPT).

Materials and Methods: 68 patients with secondary HPT who had parathyroidectomy were analysed retrospectively. In group1 (n=47) subtotal parathyroidectomy, in group2 (n=21) total parathyroidectomy/autotransplantation without cryopreservation were performed in our clinic. Patients' demographic characteristics and clinical features were evaluated.

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

Conclusion: In patients with end stage renal failure and secondary HPT, bilateral cervical thymectomy concurrent with total parathyroidectomy/autotransplantation without cryopreservation can be applied as a safe and efficient surgical procedure.

Key words: Hyperparathyroidism, secondary, parathyroidectomy, autotransplantation, thymectomy.

Öz

Amaç: Bu çalışmada, kliniğimizde sekonder hiperparatiroidizm (HPT) olgularına uygulanan subtotal paratiroidektomi ve kriyoprezervasyonsuz total paratiroidektomi ve ototransplantasyon cerrahi yöntemlerinin erken ve geç dönem sonuçları ve etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya paratiroidektomi yapılan 68 sekonder HPT hastası dahil edildi ve hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Subtotal paratiroidektomi yapılan hastalar grup 1 (n=47) olarak, total paratiroidektomi ve ototransplantasyon yapılan hastalar grup 2 (n=21) olarak sınıflandırıldı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri değerlendirildi.

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

Sonuç: Son dönem böbrek yetmezlikli sekonder HPT tanılı hastalara, bilateral servikal timektominin eklendiği, kriyoprezervasyonsuz total paratiroidektomi ve ototransplantasyon tekniği, güvenli ve etkili bir cerrahi seçenek olarak uygulanabilir.

Anahtar kelimeler: Hiperparatiroidi, sekonder, paratiroidektomi, transplantasyon, otolog, timektomi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Tevfik Avcı , Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Hastanesi, Ankara, Turkey E-mail: tevfikavci@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 25.2.2018 Kabul tarihi/Accepted: 5.7.2018 Published online: 14.9.2018

GİRİŞ

Hiperparatiroidi (HPT), paratiroid bezlerinin en sık görülen fonksiyon bozukluğudur ve paratiroid bezlerinden aşırı parathormon salınımı sonucu ortaya çıkan klinik bir tablodur. Önceleri seyrek görülen bir hastalık olduğu düşünülürken, günümüzde poliklinikte tespit edilen hiperkalsemilerin en sık sebebi olduğu bilinmektedir¹.

Sekonder hiperparatiroidi (sHPT), başka bir sebebe bağlı parathormon (PTH) düzeyi yüksekliğidir. Sekonder hiperparatiroidiye en sık yol açan nedenlerin başında, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) yer almaktadır. Böbrek yetmezliğinin doğal seyri nedeniyle hastalarda sHPT'nin progresyon gösterdiği ve morbidite ve mortalitenin artmasına neden olduğu bilinmektedir². sHPT'nin medikal tedavisinde fosfat bağlayıcılar, vitamin D, selektif/nonselektif vitamin D reseptör aktivatörleri, kalsimimetikler gibi ajanlar yer alır³. Ancak uygulanan tıbbi tedavilerin başarılı olmadığı, ilaçlara bağlı yan etkilerin ortaya çıktığı, ilaçlara erişimin mümkün olmadığı durumlarda cerrahi tedavi gündeme gelmektedir^{4,5}. Paratiroidektomi sonrası, sHPT'ye bağlı gelişen kardiyovasküler mortalite riski azalmakta ve biyokimyasal parametreler hızlı bir şekilde normale dönmektedir⁶. En sık uygulanan cerrahi yaklaşımlar, subtotal paratiroidektomi (SPTP) veya total paratiroidektomi ve normal görünümde bir bezin bir kısmının sternokleidomastoid kas ya da önkol brakioradyal kası içerisine ototransplantasyonudur (TPOT). Seçilecek cerrahi yaklaşımla ilgili olarak, hastalığın rekürrensi, ameliyatın morbiditesi ve hipoparatiroidizm gelişme riski dikkate alınmalıdır. SPTP sonrası, hipokalsemi ve kalıcı hipoparatiroidizm gelişme riski daha azken, TPOT sonrası, hastalık rekürrensi riski, dolayısıyla reoperatif boyun cerrahisi riski daha azdır⁷. Bu nedenlerden dolayı seçilecek paratiroidektomi yöntemi konusunda tartışmalar devam etmektedir.

Çalışmamızda, SDBY'ne bağlı oluşan sHPT'li hastalarda uygulanan SPTP ve kriyoprezervasyonsuz TPOT cerrahi yöntemlerinin erken ve geç dönemde sonuçlarını ve etkinliklerini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ocak 2003 ile Aralık 2009 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel

Cerrahi Kliniği'nde, kronik böbrek yetmezliğine bağlı gelişen sHPT tanısı almış ve paratiroidektomi yapılmış hastaların, retrospektif olarak değerlendirilmesi ile yapıldı. Subtotal paratiroidektomi yapılan hastalar grup 1 (n=47), kriyoprezervasyonsuz ototransplantasyonlu total paratiroidektomi yapılan hastalar grup 2 (n=21) olarak sınıflandırıldı.

sHPT tanısı, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yüksek serum PTH düzeyi varlığı ile koyuldu. Takiplerinde, yüksek dönüşüm hızlı kemik hastalığı gelişmesi nedeniyle yüksek alkalen fosfataz düzeyleri saptanan, yapılan ultrasonografide (USG) büyümüş paratiroid bezleri saptanan, medikal tedaviye rağmen dirençli hiperfosfatemi, kaşıntı, kemik-eklem ağrısı, kas güçsüzlüğü gibi ciddi semptomları bulunan hastalara ameliyat endikasyonu koyuldu. Çalışmamıza SPTP yapılmış 47 hasta ve kriyoprezervasyonsuz TPOT yapılmış 21 hasta dahil edildi. Hasta dosyalarından; yaş, cinsiyet, SDBY süresi, varsa ameliyat öncesi hastalık semptomları, serum kalsiyum (Ca (mg/dL)), Parathormon (PTH (pg/mL)), Fosfor (P (mg/dL)) ve Alkalen Fosfataz (ALP (U/L)) düzeylerine bakıldı. Daha sonra ameliyat notlarından tüm hastaların; ameliyat süresi, hastalıklı bez sayısı, hastalara eş zamanlı uygulanan tiroidektomi ve timektomi ve donuk kesit (frozen section) patoloji bilgileri değerlendirildi. Ameliyat sonrası dönemde de, 48. saat, 1. hafta, 3., 6. ve 12. aylarda kontrol amaçlı bakılan serum Ca, P, PTH ve ALP düzeyleri bilgisayar kayıtlarından elde edildi.

Tüm hastalara USG ve Tc99m sestamibi sintigrafisi ile lokalizasyon çalışmaları yapıldı. Ultrasonografi ile paratiroid bezlerinin şekli, yapısı ve büyüklüğü ile birlikte her iki tiroid lobu da yapısal olarak değerlendirildi. USG ile eş zamanlı tiroid hastalığı tespit edilen hastalarda, nodül büyüklüğü, hasta hikayesi ve USG görüntüleme bulguları esas alınarak, hastalara tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulanarak patolojik inceleme yapıldı.

Subtotal ya da total paratiroidektomi kararı cerrah tarafından verildi. Her iki grupta da bilateral paratiroid bezleri eksplore edildi, makroskopik ve donuk kesit inceleme ile paratiroid bezleri tanımlandıktan sonra grup 1'deki hastalara, morfolojik olarak normale en yakın görünen ve kanlanması en iyi durumda olan bezin yaklaşık 50 mg'ı kalacak şekilde (bezin yaklaşık 1/2 - 1/3'ü) subtotal paratiroidektomi yapıldı, remnant doku metal cerrahi klip ile işaretlendi. Grup 2'deki hastalara, total paratiroidektomi uygulandı,

morfolojik olarak normale en yakın görünen bez +4 °C serum fizyolojik içinde soğutulduktan sonra yaklaşık 20–30 adet, 1 mm³'lük parçalara ayrıldı, baskın olmayan önkol brakioradiyal kası içerisine yerleştirildi. Grup 1'de 24 hastaya, grup 2'de 12 hastaya tiroid bezi patolojisi nedeniyle eş zamanlı tiroidektomi, grup 1'de 8 hastaya, grup 2'de 17 hastaya eş zamanlı timektomi yapıldı.

Tüm hastalarda, serum Ca ve PTH düzeylerine ameliyat sonrası 2. günde bakıldı. Hastalar oral kalsiyum ve aktif vitamin D (calcitriol) ile taburcu edildi. İleri derecede hipokalsemi semptomları olan ve serum Ca düzeyi 7,5 mg/dL'nin altında olan hastalara intravenöz kalsiyum replasmanı yapıldı, serum Ca düzeyleri ve hipokalsemi semptomları düzelen hastalar oral kalsiyum ve vitamin D ile taburcu edildi. Tüm hastaların sonraki takipleri 3., 6. ve 12. aylarda yapıldı. PTH düzeyinin 10 pg/mL'nin altında olması ve 3 ay ve daha fazla hipokalsemi tedavisinin sürdürülmesi persistan hipoparatiroidi, 6. ayda PTH düzeyinin 300 pg/mL'nin üzerinde olması persistan HPT, 6 aydan sonra PTH düzeyinin tekrar 300 pg/mL'nin üzerine çıkması rekürren HPT olarak değerlendirildi. Persistan veya rekürren HPT gelişen hastalara lokalizasyon çalışmaları tekrarlandı ve bu hastalar tekrar ameliyat edildi. İkinci ameliyatında, remnant doku lokalizasyonunda çok sayıda nodüler lezyon bulunan ve bu dokuların histopatolojik olarak incelenmesi sonucu paratiroid bezi nodüler hiperplazisi saptanan, reoperasyon sonrası hiperparatiroidizm semptom ve bulguları devam eden hastalara paratiromatozis tanısı koyuldu.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS yazılımı (Statistical Package for the Social Sciences 11.0 SPSS, Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Numerik verilerin dağılım analizi Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılımlı veriler ortalama ± standart sapma (ss) olarak ifade edildi. Kategorik veriler yüzde olarak verildi ve ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım verileri bağımsız örneklem t-testi ile karşılaştırıldı. 0.05'ten küçük p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri, hastaların ameliyat öncesi semptom ve bulguları, ameliyat öncesi Ca, PTH, P ve ALP düzeylerine ait laboratuvar sonuçları

tablo 1'de, ameliyat bulguları tablo 2'de, ameliyat sonrası erken komplikasyonlar ve ameliyat sonrası Ca, PTH, P ve ALP düzeylerine ait laboratuvar sonuçlarına ait bilgiler tablo 3'de özetlendi.

USG ve Tc-99m methoxyisobutyl isonitrit (MIBI) ile uygulanan paratiroid sintigrafisi çalışma gruplarımızdaki tüm hastalara yapıldı, ancak her iki görüntüleme yöntemiyle de ikiden fazla paratiroid bezi görüntülenemedi.

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

Ameliyat sırasında, çıkarılan tüm dokulara donuk kesit inceleme yapıldı ve hepsinin sonucu paratiroid bezi ile uyumlu olarak bildirildi. Kesin patoloji sonucunda ise, tüm spesmenler diffüz ya da nodüler hiperplazi olarak rapor edildi.

Hastaların takiplerinde, grup 2'deki 2 hastada postoperatif persistan hipoparatiroidizm gelişti. Hastalardan birinin üçüncü ay kontrol PTH düzeyi 10 pg/mL, diğerinin 7 pg/mL ölçüldü, iki hastada da hipokalsemi bulgusu ortaya çıkmadı, iki hastanın da postoperatif 12. aydaki kontrol PTH düzeyleri normal olarak saptandı. Grup 1'de hiçbir hastada persistan hipoparatiroidi gelişmedi.

Grup 1'de 5 (%10.6) hastada ektopik bez nedeniyle persistan hiperparatiroidi (HPT) gelişti, bu hastaların tamamında ilk ameliyatta çıkarılan bez sayısı 3'tü. Grup 2'de 1 (%4.8) hastada ektopik bez nedeniyle persistan HPT gelişti, bu hastada da ilk ameliyatta çıkarılan bez sayısı 3'tü. Grup 2'de başka persistan HPT tanısı alan hasta olmazken, grup 1'de 2 (%4.2) hastada da supernumara bez nedeniyle persistan HPT gelişti (Tablo 4).

Rekürren HPT, grup 2'de saptanmazken, grup 1'de 5 (%10.6) hastada saptandı (Tablo 5). Persistan veya rekürren HPT tanısı ile reoperasyon yapılan toplam 13 (%19.1) hastanın takiplerinde, paratiromatozis tanısı alan 2 hasta dışında PTH düzeyleri normale döndü.

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri, hastaların ameliyat öncesi semptom ve bulguları, ameliyat öncesi laboratuvar bulguları.

	Grup 1 (n=47)	Grup 2 (n=21)	p
Yaş	41.9 ± 15.5	44.7 ± 14.6	0.484
Cinsiyet (K/E)	14/33	7/14	0.770
SDBY süresi	87.4 ± 43.9	77.1 ± 42.3	0.407
Kemik-eklem ağrısı	36 (%76.6)	14 (%66.7)	0.391
Kas güçsüzlüğü-Halsizlik	46 (%97.9)	20 (%95.2)	0.525
Kaşıntı	34 (%72.3)	15 (%71.4)	0.938
Yumuşak doku kalsifikasyonları	6 (%12.8)	2 (%9.5)	0.920
T skoru	-2.5 ± 1.5	-2.4 ± 1.3	0.775
Ca (mg/dL)	10.4 ± 0.7	10.1 ± 0.6	0.190
PTH (pg/mL)	1779.5 ± 559.4	1963.3 ± 895.5	0.795
P (mg/dL)	6 ± 1.6	6.8 ± 1.1	0.056
ALP (U/L)	662 ± 649.2	775.4 ± 861.4	0.770

p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 2. Grupların ameliyat bulguları.

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

p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 3. Ameliyat sonrası erken komplikasyonlar ve ameliyat sonrası laboratuvar bulguları takibi

	Grup 1 (n=47)	Grup 2 (n=21)	P
Seroma,Hematom	4 (%8.5)	2 (%9.5)	0.980
Ses kısıklığı	3 (%6.3)	2 (%9.5)	0.641
Vokal kord paralizisi (geçici)	0	1 (%4.7)	0.309
Semptomatik hipokalsemi	11 (%23.4)	19 (%90.4)	<0.001
Takip süresi (ay)	36 ± 18.3	21.5 ± 11.1	0.002
Kalsiyum (mg/dL) (Ortalama ± SD)			
1.hafta	8.14 ± 0.8	7.2 ± 0.8	<0.001
6.ay	9.2 ± 1	9 ± 0.6	0.816
12.ay	10 ± 1.6	9.1 ± 0.5	<0.001
PTH (pg/mL) (Ortalama ± SD)			
1.hafta	373.1 ± 309.7	73.2 ± 246.4	<0.001
6.ay	412.2 ± 548.7	106.7 ± 316.6	<0.001
12.ay	503.0 ± 619.2	156.4 ± 530.4	<0.001
Fosfor (mg/dL) (Ortalama ± SD)			
1.hafta	4.3 ± 1.4	3.9 ± 0.9	0.391
6.ay	5.4 ± 1	4.3 ± 0.8	<0.001
12.ay	4.9 ± 1.2	2.5 ± 0.7	<0.001
ALP (U/L) (Ortalama ± SD)			
1.hafta	754.9 ± 655.7	878.9 ± 539.8	0.070
6.ay	405 ± 322.5	278.8 ± 222.3	0.128
12.ay	294.2 ± 306	261 ± 222.6	0.148

p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı

Çalışmamızda, hasta gruplarında ektojik bez insidansı %8.8 (n=6), süpernumara bez insidansı ise %13.2 (n=9) olarak bulundu. Grup 1'de 3 (%6.4) hastada ve grup 2'de de 3 (%14.3) hastada ilk ameliyatta 5 adet paratiroid bezi saptandı, bu süpernumara bezlerin 3 tanesi intratimik, 1 tanesi karotis kılıfı içi, 1 tanesi retroözofagial, 1 tanesi de intratiroidal yerleşimli idi.

Tablo 4. Persistan hiperparatiroidizm nedenleri.

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

p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı.

Grup 1'de 8 hastaya, grup 2'de 17 hastaya ilk ameliyatta eş zamanlı timektomi uygulandı, çıkarılan timus ve çevre dokuların histopatolojik incelemesinde toplam 7 adet intratimik yerleşimli paratiroid bezi olduğu saptandı. Rekürren ve persistan HPT tanısı alan 13 hastanın %69.2'sinde (n=9) neden, süpernumara bez (n=3, %23) ya da ektojik bez varlığı idi (n=6, %46.2). Bu hastalara yapılan reoperasyonlarda, ektojik ya da süpernumara bezlerin lokalizasyonları; 4 hastada intratimik, 2 hastada süperior mediasten, 1 hastada intratiroidal, 1 hastada karotis kılıfı içi, 1 hastada da retroözofagial olarak saptandı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde, intratimik yerleşimli paratiroid bezi saptanan hasta sayısı 14 (%20.2), intratiroidal yerleşimli paratiroid bezi saptanan hasta sayısı 2 (%2,9), karotis kılıfı içi yerleşimli paratiroid bezi saptanan hasta sayısı 2 (%2,9), süperior mediasten yerleşimli paratiroid bezi saptanan hasta sayısı 2 (%2,9), retroözofagial yerleşimli paratiroid bezi saptanan hasta sayısı 2 (%2,9) olarak saptandı.

Tablo 5. Persistan veya rekürren HPT gelişen hasta sayıları.

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

p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı

Rekürren ve persistan HPT gelişen toplam 13 hastadan 10'una ameliyat öncesi Tc-99m sestamibi sintigrafisi yapıldı, 7 hastada (%70) patolojik bezler lokalize edilebildi. Bir hastada ise tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ile tanı

koyuldu. Paratiromatozis tanısı alan 2 hastada reoperasyon öncesi yapılan lokalizasyon çalışmaları başarısız oldu. Hastaların ameliyat sonrası hastanede yatış süreleri; grup 1'de ortalama 4.8 ± 3 gün, grup 2'de 5.2 ± 2.4 gün olarak saptandı.

TARTIŞMA

Sekonder hiperparatiroidinin son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) ile ilişkisi ilk olarak 1934 yılında Albright tarafından fark edilmiştir⁸. Günümüze kadar geçen zaman içinde sHPT'nin patofizyolojisi daha iyi anlaşılmıştır ve SDBY olan hastalarda, böbrek yetmezliğinin doğal seyri nedeniyle sHPT'nin progresyon gösterdiği ve mortalite ve morbiditeye neden olduğu gösterilmiştir.

Sekonder hiperparatiroidi, SDBY'nin en sık görülen komplikasyonlarından biridir⁹ ve hastalığın progresyonunu azaltmaya yönelik uygulanan medikal tedaviye rağmen, diyaliz programında olan SDBY hastalarında, kaşıntı, kemik-eklem ağrısı, patolojik kırıklar ve metabolik komplikasyonların gelişmesi nedeniyle, yıllık paratiroidektomi insidansı yaklaşık %2.5'tir^{10,11}.

Stanbury ve arkadaşlarının 12 1960 yılında SPTP'yi, Alveryd'in 13 de 1969 yılında TPOT'u, sHPT'de tanımlamalarından günümüze, ameliyat teknikleri ve ameliyat endikasyonları daha fazla netleşmiştir. SDBY'li hastalarda; belirgin PTH yüksekliği ya da PTH düzeylerinin hızlı yükselmesi, paratiroid bezlerinin normalden büyük saptanması ve direk grafilerde osteitis fibroza sistika saptanması ya da yüksek dönüşüm hızlı kemik hastalığı varlığı ile birlikte medikal tedaviye yanıtızlık söz konusu ise paratiroidektomi gerekliliği savunulmaktadır¹¹. Hastalarda; hiperkalsemi, kontrol edilemeyen hiperfosfatemi ve eritropoetine dirençli anemi saptanması, ciddi semptomların varlığı (kemik-eklem ağrısı, kaşıntı, kas güçsüzlüğü vb.), ciddi iskelet deformiteleri, progresif kemik yoğunluğu kaybı ve progresif yumuşak doku kalsifikasyonlarının bulunması, medikal tedaviye yanıtızlık göstergeleridir. Bizim çalışmamıza dahil edilen 68 hastanın ameliyat öncesi; kemik-eklem ağrısı, kas güçsüzlüğü, halsizlik, kaşıntı gibi yakınmaları, PTH, Ca, P, ALP düzeyleri, kemik mineral dansitometre ölçümleri değerlendirildi, bu değerlendirme sonucu hastalara paratiroidektomi endikasyonu koyuldu. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların ameliyat öncesi klinik özellikleri değerlendirildiğinde, her iki grupta da en sık yakınma, kas güçsüzlüğü idi.

Spindler ve arkadaşlarının çalışmasında, hemodiyaliz hastalarında kas gücü ve kemik mineral yoğunluğu arasında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir 14, bizim çalışmamızda da tüm hastaların kemik mineral yoğunluğunun azalmış olması ve hastalarda en sık görülen şikayetin kas güçsüzlüğü olması bu bulguyu destekler niteliktedir.

Silverberg ve arkadaşlarının, “hiperparatiroidi tanılı hastalarda paratiroidektominin gerekliliği” sorusuna yanıt aradığı 10 yıllık prospektif çalışmalarında; paratiroidektomi yapılan hastalarda biyokimyasal parametrelerin düzeldiği, kemik mineral dansitelerinde artış saptandığı ve ameliyat edilmeyen hastaların yaklaşık %25’inde hastalığın progresyon gösterdiğini vurgulamışlardır 15.

Böbrek yetmezliğine bağlı gelişen HPT’de uygulanacak cerrahi, dört bezin bilateral eksplorasyonudur. Ameliyat öncesi sHPT’li hastalara USG ve Tc-99m sestamibi sintigrafisi yapılabilir 16. Görüntüleme yöntemleri, pHPT’de adenomu lokalize etmekte yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahiptir. Ancak hiperplazik bezlerin görüntülenmesinde aynı başarıya sahip değildirler 17. sHPT’de hiperplazik paratiroid bezlerinin lokalizasyonuna yönelik yapılan çalışmalarda Tc-99m sestamibi sintigrafisinin sensitivitesi %40 civarında bulunmuştur 18,19. Bir diğer çalışmada, eşlik eden tiroid hastalığı olanlarda, patolojik paratiroid bezlerinin lokalize edilebilmesinde doğruluk oranı; USG için %53, MIBI sintigrafi için ise %73 olarak bildirilmiştir 20. Bizim çalışmamızda, her iki grupta da ameliyat öncesi tüm hastalara USG ve MIBI sintigrafisi yapıldı. Grup 1’deki hastaların %51.1’inde, grup 2’deki hastaların %57.1’inde ameliyat öncesi yapılan USG ile, eşlik eden tiroid nodülleri saptandı ve hastalarda ikiden fazla paratiroid bezi görüntülenemedi. sHPT’de, dört bezin bilateral eksplorasyonunun gerekliliği ve lokalizasyon çalışmalarının düşük sensitivite ve spesifiteye sahip olması nedeniyle, ameliyat öncesi lokalizasyon çalışmalarının, rekürren veya persistan hiperparatiroidizm olgularında yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Subtotal paratiroidektomide, rekürren hastalık insidansının daha yüksek olması nedeniyle, tekrarlanacak boyun eksplorasyonunun yüksek morbiditeye sahip olması, total paratiroidektomide, ototransplante edilen greftin fonksiyon kazanmaması nedeniyle özellikle kalıcı hipoparatiroidizm gelişme riski olması, kriyoprezervasyon yönteminin özel teknik, donanım

ve maliyet gereksinimi olması nedeniyle sekonder hiperparatiroidizmlili hastalarda ideal cerrahi tedavi hala tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda ototransplantasyon ile birlikte yapılan total paratiroidektominin, subtotal paratiroidektomiye göre semptomları kontrol etmede ve yaşam kalitesini düzeltmede daha üstün olduğu rapor edilmiştir 21-25. Ancak Chen ve arkadaşlarının 2017’de derledikleri ve 13 çalışmayı içeren meta-analizlerinde STPT ve TPOT yöntemleri arasında semptomların düzelmesi, radyolojik bulguların düzelmesi, rekürrens-nüks ve reoperasyon açısından istatistiksel olarak fark bulunmamıştır 26. Anderson Jr. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da her iki yöntem arasında, komplikasyon, reoperasyon ve erken dönem mortalite açısından fark bulunmamıştır 27. Ayrıca erken ve geç dönemde ortaya çıkan ciddi hipokalsemi nedeni ile çok tercih edilmeyen ototransplantasyonsuz total paratiroidektomi (TPT) ve TPOT’u karşılaştıran derleme ve meta-analizde, iki yöntem arasında rekürrens, reoperasyon ve sHPT’e bağlı riskleri azaltmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır 28. Schlosser ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TPT ve TPOT’un, sHPT’nin cerrahi tedavisinde etkili olduğu ve TPT uygulanan hastalarda 3 yıllık dönemde rekürrens görülmediği gösterilmiştir 29. TPT’ye bağlı sonuçlarda erken ve geç dönemde persistan ve rekürren HPT insidansı düşük olmasına rağmen ciddi hipokalsemilere bağlı klinik sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle kliniğimize TPT yöntemi tercih edilmemektedir.

Son dönem böbrek yetmezliğine bağlı sHPT’de uygulanan subtotal paratiroidektominin, güvenli ve etkili tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir 30. Subtotal paratiroidektominin başarısı, geride bırakılan remnant dokunun canlılığına ve büyüklüğüne bağlıdır. Remnant dokunun nodüler yapıda oluşu, nüks HPT ile daha fazla ilintilidir. Subtotal paratiroidektomi uygulanan hastalarda remnant dokunun fonksiyonuna devam etmesi nedeniyle hipokalsemi daha az görülür, bu durum avantaj olarak görülse de geride kalan dokunun hiperfonksiyone hale gelmesi durumunda yapılacak reoperasyonlarda komplikasyon gelişme riski daha fazladır 25, 31. Ototransplantasyonla birlikte yapılan total paratiroidektominin etkinliği ise greft olarak kullanılacak dokunun nodüleritesine, implante edilecek parçaların ağırlık ve sayısına bağlıdır. STPT sonrası gelişen nükslerde olduğu gibi, TPOT uygulanan hastalarda da implante edilen dokuda, nodüler hiperplazi oluşu nüks oranını üç kat

arttırmaktadır ³². Total paratiroidektomi ve ototransplantasyon tekniğinin en önemli avantajı ise, HPT nüks ederse, lokal anestezi altında, implante dokuların minimum komplikasyonla eksize edilebilmesidir.

Yapılan otopsi serilerinde 3, 4 ve 4'ten fazla paratiroid bezi saptanma oranları sırasıyla %3.4, %84.4 ve %13 olarak bildirilmiştir ³³, bizim sonuçlarımız da bu oranlarla benzer şekildeydi (sırasıyla; %8.8, %82.3, %8.8).

Çalışmamızda postoperatif erken dönemde semptomatik hipokalsemi, grup 1'de %23.4 oranında, grup 2'de %90.4 oranında gözlemlendi, istatistiksel olarak anlamlı bu fark ($p<0.001$), STPT yapılan grupta remnant dokunun fonksiyonunun devam etmesinin ve TPOT yapılan grupta ise ototransplante edilen dokunun fonksiyonunun geç başlamasının göstergesidir. Postoperatif gelişen hipokalseminin, yapılan cerrahinin başarısını göstermediğini ancak hipokalseminin gelişmemesinin eksik rezeksiyonu gösterebileceğini, Cruz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ortaya koymuştur ³⁴. Bizim çalışmamızda da, benzer şekilde ameliyat sonrası normokalsemik ya da hiperkalsemik seyreden hastalarda PTH düzeylerinde hızlı düşüşün olmadığı görüldü. Çalışmamızda, tüm hastalar değerlendirildiğinde; ektopik bez insidansı %9, süpernumara bez insidansı %13 olarak saptandı, persistan HPT %11.7 (grup 1'de %14.9, grup 2'de %4.8), rekürren HPT %7.3 (grup 1'de %10.6, grup 2'de %0) oranında görüldü. Tüm hastalar değerlendirildiğinde, persistan veya rekürren HPT gelişen hastaların %69.2'sinde (n=9) neden, ektopik veya süpernumara bez varlığıydı. Bu bulgular, ameliyat sonrası hiperkalsemik ya da normokalsemik seyreden ve PTH düzeylerinde hızlı düşüş saptanmayan hastalarda eksik rezeksiyona bağlı persistan HPT gelişebileceğini göstermektedir.

Sekonder hiperparatiroidi nedeniyle STPT veya TPOT yapılan hastalarda en sık görülen komplikasyon, rekürren ya da persistan HPT gelişmesidir ve literatürde bu komplikasyon hastaların yaklaşık %10-15'inde bildirilmiştir ³⁵⁻³⁸. Bu oran renal transplantasyon yapılmayan hastalarda, 10 yıllık izlemde %30'a kadar çıkmaktadır ^{39,40}.

Ektopik veya süpernumara bezlerin varlığından dolayı yapılan eksik rezeksiyon, remnant doku ya da ototransplante edilen dokuların hiperplazisi ve paratiromatozis, rekürren ve persistan HPT'den sorumludur. Cattan ve arkadaşları, sekonder HPT

tanısı ile ameliyat edilen, persistan veya rekürren HPT tanısı almış 89 hastayı inceledikleri çalışmalarında, 36 (%40) hastaya ilk ameliyatlarında TPOT, 53 (%60) hastaya ilk ameliyatlarında STPT uygulandığını ve STPT yapılan grupta, rekürrens başlıca nedeninin remnant doku hiperplazisine bağlı olduğunu, TPOT yapılan grubun yarısında transplante edilen dokunun hiperplazisine bağlı rekürrens geliştiğini, diğer yarısında ise ektopik ya da süpernumara bez varlığı nedeniyle persistans veya rekürrens geliştiğini bildirmişlerdir ⁴¹. Yumitama ise, TPOT sonrası gelişen rekürrens, hastaların %80'inde greft hiperplazisine, %20'sinde ise ektopik ya da süpernumara bezlere bağlı olduğunu bildirmiştir ¹⁸.

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

Paratiromatozis, genellikle subtotal paratiroidektomi sonrası görülen, total paratiroidektomi sonrası, ototransplante edilen dokularda da gelişebilen, medikal tedavinin ve tekrarlayan cerrahilerin başarısız olduğu rekürren HPT nedenidir ⁴². Bizim paratiromatozis tanısı alan 2 hastamıza da ilk ameliyatta subtotal paratiroidektomi yapıldı ve bu hastaların biri toplam 3 kez, diğeri 2 kez ameliyat edildi, ancak HPT semptomları devam etti.

Persistan veya rekürren HPT gelişen hastalarda, etyolojiye yönelik yapılan lokalizasyon çalışmaları, özellikle de MIBI sintigrafisi ayırıcı tanıda yardımcı olabilir ve sintigrafide tespit edilen yüksek aktivite tutulumu, olası bir reoperasyonun gerekliliğine işaret edebilir. Richards ve arkadaşları, sHPT'de ilk ameliyat öncesi yapılan Tc-99m sestamibi sintigrafisinin sensitivite ve spesifitesinin düşük olmasına rağmen rekürren ve persistan vakalarda ikinci ameliyat öncesi USG'nin sensitivitesini %68, sintigrafinin sensitivitesini ise %84 olarak bildirmişlerdir ⁴¹. Çalışmamızda rekürren ve persistan HPT tanısı alan 13 hastada yapılan MIBI

sintigrafisi ile lokalizasyon başarısı %70 idi. Bir hastada mediastinal yerleşimli ektopik paratiroid bezi SPECT ile lokalize edildi. Paratiromatozis tanısı koyulan iki hastamızda, preoperatif lokalizasyon çalışmaları başarısız oldu.

Hem geçici hem persistan hipokalsemi, STPT ya da TPOT sonrası görülebilir ve asıl olarak paratiroid bezinde oluşan iskemik hasara bağlı gelişir. Ameliyat öncesi ALP düzeylerinin çok yüksek olması, kemik yapım ve yıkımının arttığına göstergesidir ve ameliyat sonrası kemiklerde oluşan remineralizasyon nedeniyle de hipokalsemi gelişebilir. Ototransplante edilen paratiroid dokularının, PTH ürettiğini ve salgıladığını ilk olarak Wells ve arkadaşları gösterdi ve greftin %93'lük canlılık yüzdesi ile klinik, histolojik ve fizyolojik olarak ameliyat sonrası fonksiyon kazandığını yaptıkları çalışmayla doğruladı⁴³. Ototransplante dokuların canlılığının devamı, PTH üretimi ve kalsiyum homeostazisini sağlamaları, dokuların revaskülarizasyonuna bağlıdır ve anjiogenez, transplante dokularda birkaç hafta veya birkaç ay sürebilir⁴⁴. Bu süreçte hipokalsemi görülebilir ve medikal tedavi gerektirir. Bizim çalışmamızda, persistan hipoparatiroidizm, grup 1'de hiç görülmedi, grup 2'de %9.5 oranında görüldü. Persistan hipoparatiroidizm gelişen iki hastada da semptomatik hipokalsemi gelişmedi ve PTH düzeyleri birinci yıl sonunda normal seviyelerde ölçüldü. Bu bulgular bize, transplante edilen dokuların fonksiyon kazanmasının uzun süreler alabileceğini düşündürdü.

Seçilecek cerrahi yönteme bağlı olarak oluşabilecek rekürren veya persistan vakalar, önlenemez ya da azaltılabilir. Bu seçim re-operasyonları önleyerek hastane maliyetlerinin azalmasını sağlayabilir, ayrıca oluşabilecek cerrahi mortalite ve morbiditenin azalmasına katkıda bulunabilir. Sonuç olarak, SDBY olan, sHPT tanılı hastalarda uygulanan her iki cerrahi teknikle de benzer klinik gelişmeler olmakla beraber, STPT tekniğinde; artmış paratiromatozis riski ve uzun dönem dializ süresine bağlı remnant doku hiperplazisi gelişmesi, rekürrensten sorumlu tutulmaktadır. Ektopik ve supernumara bez varlığı her iki grupta da özellikle persistan HPT'den sorumlu görünmektedir. Timus, ektopik ya da supernumara bezlerin en sık bulunduğu lokalizasyondur. Total paratiroidektomi ve ototransplantasyon yapılan hasta grubunda, persistan HPT'nin istatistiksel olarak anlamlı daha az görülmesinin nedeni, bu grupta servikal timektominin istatistiksel olarak anlamlı daha fazla

yapılmış olması olabilir. Sekonder hiperparatiroidi olgularında seçilecek cerrahi yöntem, bilateral servikal timektominin eklenmesi ile ektopik ya da supernumara bez varlığına bağlı rekürren ve persistan HPT olguları önlenemez. Hastalar ve maliyet açısından düşünüldüğünde, rekürren ve persistan HPT nedeniyle planlanan reoperasyonlar öncesi yapılacak lokalizasyon çalışmalarının yüksek ücretleri, reoperasyonların ilk ameliyata göre düşük başarı oranına ve yüksek morbiditeye sahip olmaları, sekonder HPT'de ilk ameliyatta seçilecek cerrahi tekniğin önemini daha da arttırmaktadır. Tüm bu bulgular ışığında, son dönem böbrek yetmezlikli sekonder hiperparatiroidizm tanılı hastalara, bilateral servikal timektominin eklendiği, kriyoprezervasyonsuz TPOT tekniği, güvenli ve etkili bir cerrahi seçenek olarak uygulanabilir. Çalışmamızın retrospektif olması, ameliyat edilen hastalara uygulanan cerrahi teknikle randomizasyon uygulanmaması ve cerrahın tecrübesine bağlı olarak ortaya çıkabilecek komplikasyon ve rekürrens, çalışmamızın kısıtlayıcı yönleridir. Uygun cerrahi tekniğin belirlenmesi ve standartize edilebilmesi için daha geniş hasta sayılarını içeren prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR:

1. Rastad J, Lundgren E, Ljunghall S. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism. The Parathyroids. Second edition. New York, Elsevier. 2001.
2. Hörl WH. The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: Focus on clinical outcomes. *Nephrol. Dial. Transplant* 2004;19:v2-8.
3. Bellorin-Font E, Ambrosoni P, Carlini RG et al. Clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation and treatment of mineral and bone disorders in chronic kidney disease (CKD-MBD) in adults. *Nefrologia*. 2013;33:1-28.
4. Palmer SC, Nistor I, Craig JC et al. Cinacalcet in patients with chronic kidney disease: A cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med*. 2013;10:e1001436.
5. Neagoe RM, Muresan M, Voidazan S et al. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplant in secondary hyperparathyroidism: a single-centre prospective cohort of 43 patients. *Endokrynol Pol*. 2016;67:202-9.
6. 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.

7. F. Albuquerque RFC, Carbonara CEM, Martin RCT, Dos Reis LM, do Nascimento CP Júnior, Arap SS, Moysés RMA, Jorgetti V, Montenegro FLM, de Oliveira RB. Parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease: Impacts of different techniques on the biochemical and clinical evolution of secondary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2018;163:381-7.
8. Albright F, Bauer W, Ropes M, Aub JC. Studies of calcium and phosphorus metabolism: IV. The Effect of the Parathyroid Hormone. *J Clin Invest*. 1929;7:139-81.
9. Ivarsson KM, Akaberi S, Isaksson E et al. The effect of parathyroidectomy on patient survival in secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:2027-33.
10. Decker PA, Cohen EP, Doffek KM, Ashley BA, Bienemann ME, Zhu YR, et al. Subtotal parathyroidectomy in renal failure: still needed after all these years. *World J Surg*. 2001;25:708-12.
11. Tominaga Y, Matsuoka S, Sato T. Surgical indications and procedures of parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease. *Ther Apher Dial*. 2005;9:44-7.
12. Stranbury SW, Lumb GA, Niholson WF. Elective subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism. *Lancet*. 1960;1:793-800.
13. Alveryd A. Parathyroid glands in thyroid surgery. *Acta Chir Scand*. 1968;389:1-120.
14. Spindler A, Paz S, Berman A, Lucero E, Contino N, Penalba A et al. Muscular strength and bone mineral density in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:128-32.
15. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-Year Prospective Study of Primary Hyperparathyroidism with or without Parathyroid Surgery. *N Engl J Med*. 1999;341:1249-55.
16. Meola M, Petrucci I, Cupisti A. Ultrasound in clinical setting of secondary hyperparathyroidism. *J Nephrol*. 2013;26:848-55.
17. Muros MA, Soto JB, Ruiz MJ, Portillo MR, Navarro AR, Guardia MB. Two-phase scintigraphy with technetium 99m-sestamibi in patients with hyperparathyroidism due to chronic renal failure. *The American Journal of Surgery*. 2007;193:438-442.
18. Yumita S. Intervention for recurrent secondary hyperparathyroidism from a residual parathyroid gland. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:62-64.
19. Jorna FH, Jager PL, Lemstra C, Wiggers T, Stegeman CA, Plukker TM. Utility of an intraoperative gamma probe in the surgical management of secondary or tertiary hyperparathyroidism. *The American Journal of Surgery*. 2008;196:13-18.
20. Profanter C, Wetscher GJ, Gabriel M, Sauper T, Rieger M, Kovacs P et al. CT-MIBI image fusion: A new preoperative localization technique for primary, recurrent, and persistent hyperparathyroidism. *Surgery*. 2004;135:157-162.
21. Li JG1, Xiao ZS, Hu XJ, Li Y, Zhang X, Zhang SZ, Shan AQ. Total parathyroidectomy with forearm auto-transplantation improves the quality of life and reduces the recurrence of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(49).
22. 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.
23. Malmäus J, Akerstrom G, Johansson H et al. Parathyroid surgery in chronic renal insufficiency. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation in forearm. *Acta Chir Scand*. 1982;148:229-38.
24. Takagi H, Tominaga Y, Uchida K et al. Subtotal versus total parathyroidectomy with forearm autograft for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Ann Surg*. 1984;200:18-23.
25. Welsh CL, Tylor GW, Cattell WR, Baker LR. Parathyroid surgery in chronic renal failure: Subtotal parathyroidectomy or autotransplantation? *Br J Surg*. 1984;71:591-2.
26. Chen J1, Jia X1, Kong X1, Wang Z1, Cui M1, Xu D1. Total parathyroidectomy with autotransplantation versus subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2017;22:388-96.
27. Anderson K Jr, Ruel E, Adam MA, Thomas S, Youngwirth L, Stang MT, Scheri RP, Roman SA, Sosa JA. Subtotal vs. total parathyroidectomy with autotransplantation for patients with renal hyperparathyroidism have similar outcomes. *Am J Surg*. 2017;214:914-9.
28. Li C, Lv L, Wang H, Wang X, Yu B, Xu Y, Zhou X, Zhou Y. Total parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation for secondary hyperparathyroidism: systematic review and meta-analysis. *Ren Fail*. 2017;39:678-87.
29. Schlosser K, Bartsch DK, Diener MK, Seiler CM, Bruckner T, Nies C, Meyer M, Neudecker J, Goretzki PE, Glockzin G, Konopke R, Rothmund M. 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.
30. Konturek A1, Barczyński M2, Stopa M2, Nowak W2. Subtotal parathyroidectomy for secondary renal hyperparathyroidism: a 20-year surgical outcome study. *Langenbecks Arch Surg*. 2016;401:965-74.
31. Delmonico FL, Wang CA, Rubin NT et al. Parathyroid surgery in patients with renal failure. *Ann Surg*. 1984;200:644-7.

32. Brossard JH, Cloutier M, Roy L, Lepage R, Gascon-Barre M, D'Amour P. Accumulation of a non-(1-84) molecular form of parathyroid hormone (PTH) detected by intact PTH assay in renal failure and importance in the interpretation of PTH values. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3923-9.
33. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery.* 1984;95:14.
34. Linch DC, Watson LC, Cowie AG. Ectopic parathyroid adenomas. *J R Soc Med.* 1980;73:638-40.
35. Tominaga Y, Numano M, Tanaka Y, Uchida K, Takagi H. Surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol.* 1997;13:87-96.
36. Henry JF, Denizot A, Audiffret J, France G. Results of reoperations for persistent or recurrent secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *World J Surg.* 1990;14:303-6.
37. Kinnaert P, Nagy N, Coster-Gervy C, De PL, Salmon I, Vereerstraeten P. Persistent hyperparathyroidism requiring surgical treatment after kidney transplantation. *World J Surg.* 2000;24:1391-5.
38. Cattani P, Halimi B, Aidan K et al. Reoperation for secondary uremic hyperparathyroidism: are technical difficulties influenced by initial surgical procedure? *Surgery.* 2000;127:562-5.
39. 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.
40. Jorna FH, Jager PL, Lemstra C, Wiggers T, Stegeman CA, Plukker TM. Utility of an intraoperative gamma probe in the surgical management of secondary or tertiary hyperparathyroidism. *The American Journal of Surgery.* 2008;196:13-8.
41. Daphnis E, Stylianou K, Katsipi I, Stratigis S, Karamitopoulou E, Karkavitsas N, Kyriazis J. Parathyromatosis and the challenge of treatment. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:502-5.
42. Edis AJ, Levitt MD. Supernumerary parathyroid glands: implications for the surgical treatment of secondary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 1987;11:398-401.
43. Wells SA, Grunrels J, Caulie S, Schneider JO, Arthur B, Sherwood L. Transplantation of the parathyroid glands in man: clinical indications and results. *Surgery.* 1975;78:34-44.
44. Carter WB, Crowell SL, Boswell CA, Williams SK. Stimulation of angiogenesis by canine parathyroid tissue. *Surgery.* 1996;120:1089-94.