ÇOCUKLARDA PARATİROİD HASTALIKLARI

Şenay SAVAŞ ERDEVE[1]
Zehra AYCAN[2]

Giriş

Paratiroid hastalıkları çocuklarda nadir görülmekle birlikte morbidite ve mortalitesi bakımından önemli sonuçlar doğurabilmektedir. Hiperparatiroidizmin nedenleri çocukluk yaş grubunda farklı olabilirse de en sık neden paratiroid adenomlarıdır. Paratiroid adenomları genellikle asemptomatik olup, rastlantısal ölçülen serum kalsiyum düzeyleri ile tanı konulmaktadır. Yenidoğan döneminde görülen ciddi hiperparatiroidizm kalsiyum algılayıcı reseptör mutasyonlarına bağlı olarak gelişir ve yeni geliştirilen ilaçlarla veya cerrahi olarak tedavi edilmektedir. Hipoparatiroidizm genetik mutasyonlara bağlı hastalıklar sonucu gelişebildiği gibi sıklıkla boyun cerrahisinden sonra ortaya çıkmaktadır. Bu olguların tedavisinde kalsiyum ve vitamin D analogları kullanılmaktadır. Rekombinan parathormon (PTH) çocuklarda henüz rutin kullanıma girmemiştir ve deneyimler vaka bildirimleri ile sınırlıdır.

Çocuklarda Primer Hiperparatiroidizm

İnsidans ve Prevalans

Primer hiperparatiroidizm (PHPT) tüm yaş grubundan hastaları etkiler. Erişkinlerde sık görülür ve bu yaş grubunda epidemiyolojisi, klinik seyri, görüntüleme tetkiklerinin doğruluğu ve cerrahi tedavinin sonuçları iyi bilinir. Çocuklarda ise PHPT çok nadirdir, prevalansı 2-5/100.000'dir, erişkinlerden 100 kat az sıklıktadır. İnsidansı ise çocuklarda 30/100.000'dur (1,2). En büyük serili pediatrik çalışmalarda bile en fazla 52 çocuk tanımlanmış, bunlar da 2-3 dekadlık bir süreçte opere edilmiştir ve çok büyük dördüncü basamak merkezlerde bile çocuklarda yapılan paratiroidektomilerin erişkinlerde yapılan paratiroidektomilerin yalnızca %0,7-3'ünü oluşturduğu bildirilmiştir (3-5).

[1] Prof. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği, senaysavas@yahoo.com
[2] Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Endokrinolojisi BD., zehraaycan67@hotmail.com

Etiyoloji

Çocuklarda PHPT bimodal yaş dağılımı gösterir ve bu durum bu yaş gruplarında farklı etiyolojiyi yansıtır (6). Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde kromozom 3q'da lokalize kalsiyum algılayıcı reseptör (CaSR) geninde inaktive edici mutasyonlar hiperparatiroidiye neden olur ve otozomal dominant yolla kalıtılır (7). CaSR birçok hücrede vardır fakat paratiroid ve böbrek hücrelerinde fonksiyonu önemlidir. Fonksiyonel olarak inaktive edici mutasyonlar için homozigot olan yenidoğanlar neonatal ciddi hiperparatiroidizm geliştirir. Bu yenidoğanlarda çok yüksek PTH düzeyleri olur ve bu durum artan osteoklastik aktiviteye, hiperkalsemiye ve ciddi kemik hastalığına yol açar. Distal nefronda azalan kalsiyum atılımı yüksek serum kalsiyum düzeyine karşın hipokalsiüri ile sonuçlanır. Böylece neonatal ciddi hiperparatiroidizm 'taşsız kemik' hiperparatiroidizm olarak bilinir. Ebeveynlerinden birinden CaSR mutasyonu kalıtılan veya de novo mutasyon geliştiren heterozigot çocuklar tipik olarak neonatal hiperparatiroidizmin çok daha benign formuna sahiptirler ve bu durum familyal hipokalsiürik hiperkalsemi (FHH) olarak bilinir. Familyal hipokalsiürik hiperkalsemi düşük idrar kalsiyum düzeyi ile birlikte hafif asemptomatik hiperkalsemiyle karakterizedir ve normalde tedavi gerektirmez (6).

Daha büyük çocuk ve adolesanlarda PHPT'ye paratiroid bezlerde adenom veya hiperplazi gelişimi neden olur, bu durum sporadik (%65-70) veya familyal (%21-31) olabilir. Çocuklarda paratiroid karsinomu çok nadirdir ve literatürde yalnızca birkaç vaka rapor edilmiştir (8).

Sporadik PHPT'de çocuklarda, erişkinlere benzer şekilde, en sık patoloji soliter paratiroid adenomudur (%67-100). Erken çocukluk döneminde boyuna uygulanan radyoterapi yaşamın daha sonraki döneminde hiperparatiroidizm gelişiminin artan riski ile ilişkilidir. Familyal hiperparatiroidili çocuklarda ise çok sayıda adenom veya tüm bezleri tutan hiperplazi olur. Familyal vakalar Men 1, Men 2a, hiperparatiroidi-çene tümör sendromu (HPT-ÇT) ve familyal izole hiperparatiroidizmi kapsar. Men1'de hiperparatiroidizm en sık manifestasyondur ve tipik başlangıç yaşı 20-25 yaştır, 50 yaşa kadar hemen hemen %100 penetrans görülür (9). Men 1'de hiperparatiroidizm 15 yaş öncesinde nadirdir fakat 5 yaş kadar küçük çocuklarda da rapor edilmiştir. Men 2a'da PHPT insidansı daha düşüktür (%20) ve çok sayıda bez hiperplazisi görülebilmesine karşın sıklıkla tek adenom görülür. Men 2a ilişkili hiperparatiroidizm 5 yaş kadar küçük çocuklarda gelişebilir (kodon 634), fakat hastaların büyük çoğunluğunda yaşamın 3. ve 4. dekadında gelişir. HPT-ÇT sendromu (HRPT2/CDC73 mutasyonu) sıklıkla tek bez hiperplazisi ile ilişkilidir ve paratiroid karsinomu için %10-15 risk taşır (9). Familyal izole HPT (FIHPT) tanısı en az bir birinci derece akrabada etkilenme olduğu zaman ve diğer endokrin hastalıklar ve Men için aile hikayesinin yokluğunda konur. FIHPT'li ailelerde Men, HRPT2/CDC73 ve CaSR genlerinde mutasyon belirlenmiş ve hastalığa tek veya çok sayıda paratiroid bezin katılabileceği bildirilmiştir (10).

Klinik Bulgular

Neonatal ciddi hiperparatiroidili yenidoğanların tümü semptomatiktir. Hipotoni, ciddi kemik demineralizasyonu ve iskelet anormalliği ile sıklıkla ilişkili gastrointestinal ve nörolojik semptomlar görülür. Daha büyük çocuklarda PHPT'nin karakteristik özelliği geç prezentasyondur, çocukların en az %80'i tanı öncesinde son organ hasarının semptom ve bulgularına sahiptir (3,11). Çocuklardaki bu durum erişkinlerin tam aksidir. Erişkinlerin büyük bir kısmı (%80) rutin kan tetkiki ile tanı alır ve asemptomatiktir. Çocuklarda semptomlar muğlak ve non spesifik olabilir, sıklıkla gastrointestinal, renal, kas iskelet ve nörolojik sistemleri etkiler. Çocuklarda gecikmiş tanı kalsiyum tetkikinin rutin kan testlerinin çoğu zaman parçası olmamasının sonucu olabilir ve bu durum daha sonra bu olguların çok daha semptomatik prezentasyonuyla sonuçlanır (6).

Biyokimyasal Bulgular

PHPT biyokimyasal tanısı serum kalsiyum, fosfor ve PTH ölçümüyle konulur. 1987 yılından sonra

geliştirilmiş yeni jenerasyon 'intakt PTH' kitleri çok daha duyarlıdır ve günümüzde PTH düzeyleri 15 dakikadan kısa bir sürede yüksek doğrulukla ölçülebilmektedir. Hiperkalsemisi olan çocukların rutin değerlendirmesi böbrek fonksiyon testleri, $1,25(OH)_2$ vitamin D ve 25(OH) vitamin D, kemik dansite ölçümü ve böbrek USG'sini içerir. Semptomatik olmayan hafif hiperkalsemili, sınırda yüksek PTH ve hipokalsiürili çocuklarda FHH tanısı dışlanmalıdır. Bu önemlidir, çünkü FHH son organ hasarının olmadığı ve tedavi ihtiyacı olmayan benign bir hastalıktır. FHH'li hastalarda ortalama idrar kalsiyum/kreatinin oranı tipik olarak <0,01'dir. Şüphelenilen vakalarda CaSR mutasyonları için genetik test kullanılabilir (12).

Genetik Mutasyonlar

PHPT'li çocukların %24-46'sında genetik mutasyonlar saptanır (3,11). Teyit edilmiş hiperparatiroidili çocuklarda genetik taramanın rolü hayatidir ve şu anda Birleşik Krallık rehberi PHPT tanısı alan tüm çocuklarda rutin genetik taramayı tavsiye etmektedir. Pozitif genetik test tanıyı koymada, tedaviyi planlamada, kardeşlerde ve ebeveynlerde biyokimyasal ve genetik taramaya başlamada yol göstericidir. Yüksek kalsiyum düzeyi olan tüm yenidoğanlar CaSR mutasyonu için taranmalıdır. Daha büyük çocuklarda genetik taramaya Menin geni ile başlanmalıdır, bu gen normalse parafibromin geni (HRPT2/CDC73) bakılmalıdır (HPT-ÇT sendromu için aile hikayesi varsa veya bezde atipik adenom veya karsinom varsa). Ret mutasyon analizi Men 2a ile uyumlu klinik özellikleri olan çocuklara tavsiye edilir. Bu tanımlanmış ardışık genetik taramaya alternatif, hiperparatiroidi ile ilişkili tüm genetik mutasyonların analizini bir kerede yapmaktır. Genetik tarama için şu an elde edilen panel Men 1 ve Men 2, CaSR, HRPT2/CDC73 ve CDKN 1A, 1B, 2B ve 2C içerir ve tüm bu testleri ayrı ayrı yapmaktan çok daha ucuzdur (6).

Görüntüleme Yöntemleri

Paratiroid bezlerin görüntülenmesi preoperatif yönetimin önemli bir parçasıdır. Boyun veya mediastende büyümüş paratiroid bezlerin pozisyonu belirlenir ve tek veya çok bez hastalığının ayrımı yapılır. Sık olarak kullanılan araştırmalar USG ve MIBI (^{99m}Tc-metoksibütilnitril) sintigrafi (SPECT veya PET)'dir (6).

Ultrasonografi

Boyun USG genellikle yüksek frekans transducer (12-15 MHz) ile yapılır, büyümüş paratiroid bezler belirlenir, tiroid ve diğer anatomik yapılarla ilişkili olarak paratiroid bezlerin hacmi ve pozisyonu tanımlanır. Adenom tipik olarak gri skala görüntülemede homojen ekoik nodül olarak ortaya çıkar. Renkli Doppler kullanımı yüksek vaskülariteyi teyid eder. Ultrasonografinin kısıtlılıkları derin yerleşimli (retrosternal/mediastinal) veya trakea veya özefagus gibi hava dolu yapılar ile ilişkili adenomu belirlemede zorluktur (13). Ayrıca USG radyolog bağımlı bir araştırmadır ve sonuçları merkezin deneyim düzeyi ile ilişkili olmaya ve bireysel olarak radyolog ile ilişkili olmaya eğilimlidir. Koopere olamayan ve USG yapılamayan daha küçük çocuklar bu araştırmaya cerrahi günü operasyona başlamadan hemen önce alınmalıdır. Erişkinlerde yapılmış 54 çalışmanın sistematik bir derlemesinde USG'nin duyarlılığı soliter adenomu belirlemede %78,5, hiperplazide %34,8, double adenomda %16,2 bulunmuştur (14). Çocuklarda PHPT'li en büyük vaka serisine sahip araştırmada adenomatöz ve hiperplastik bezleri saptamada USG duyarlılığı %86, özgüllüğü %67, pozitif prediktif değeri %95 saptanmıştır. Diğer bazı çalışmalarda PHPT'de USG duyarlılığı %55-90 aralığında bildirilmiştir (15,16). USG'nin neonatal ciddi hiperparatiroidili yenidoğanlarda ve familyal hiperparatiroidili daha büyük çocuklarda tanıda yardımcı olmadığı belirtilmiştir (17).

Nükleer Görüntüleme

Genellikle MIBI yapılır, paratiroid, tiroid ve tükrük bezlerinin oksifilik hücrelerinde büyük sayılarda prezente olan mitokondride canlı lokalize edilir. Paratiroid adenomlar ve daha az düzeyde hiperplastik bezler çevreleyen tiroid doku ile karşılaştırıldığında erken görüntülerde daha yüksek tracer uptake, geç imajlarda gecikmiş arınma gösterir (13). Spect kullanımının (iki kameradan

3 boyutlu imaj üretir) duyarlılığı düzelttiği gösterilmiştir. Nükleer görüntüleme ektopik adenomu belirlemede USG'den daha iyidir. Fakat, tiroid nodülü varlığında, anormal paratiroid ve tiroid dokunun ayrımı zor olabilir (14). Erişkinlerde MIBI kullanımı üzerine sistematik bir derlemede soliter adenomu belirlemede duyarlılığı %88,4, hiperplastik bezleri belirlemede %44,4, double adenomu belirlemede %29,9 bulunmuştur. Çocuklarda MIBI görüntüleme sık kullanılır ve duyarlılığı %60-90'dır (15,16). Kombine USG ve MIBI görüntülemenin soliter adenomu belirlemede duyarlılığı %73 (3) ve %95 olarak bildirilmiştir (18). Sporadik PHPT'li çocuklarda MIBI'nin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %92 ve %97 bulunmuş, fakat bu tetkiklerin familyal PHPT'li çocuklarda tanıda az yardımcı olduğuna dikkat çekilmiştir (17).

Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans Görüntüme ve Venöz Örneklem

Bu görüntüleme yöntemleri pediatri pratiğinde nadiren gerekir, USG ve MIBI'nin negatif olduğu vakalarda veya reoperasyon gerektiren rekürren hiperparatiroidizmli olgularda yapılır. Kafa tabanından mediastinum boyunca aksiyel, ince kesit, kontrast-enhanced bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleme diğer görüntülemelerde görülmeyen boyundaki anormal paratiroidleri belirlemede ve mediastinumdaki ektopik bezleri belirlemede yardımcı olabilir. Manyetik rezonans görüntülemede servikal lenf nodları ve paratiroid adenomların benzer görünümü sınırlayıcı bir faktördür. Venöz örneklem invaziv bir testtir ve PHPT çocuklarda hemen hemen tamamen terk edilmiştir (14).

Primer Hiperparatiroidide Tedavi

Tıbbi Tedavi

PHPT'li çocuklarda tıbbi tedavinin amacı hiperkalsemiyi kontrol etmektir. Neonatal ciddi hiperparatiroidili yenidoğanlar acil tıbbi tedavi gerektirir, çünkü bu durum tedavisiz vakalarda morbidite ve mortalitenin yüksek oranları ile ilişkilidir. Bu olgularda geçmişten bu yana acil paratiroidektomi tek hayat kurtarıcı tedavi olmuştur. Neonatal ciddi hiperparatiroidi CaSR mutasyonunun tipi ile ilişkili değişen derecelerde ciddiyet gösterir, bazıları tıbbi tedaviye yanıt verebilir (3,19). Hiperhidrasyon, diüretikler, düşük kalsiyumlu diyet, bifosfonatlar ve kalsitonin CaSR inaktive edici mutasyonlu hastalarda kalsiyum düzeylerini düşürür, bu tedaviler CaSR bağımlı olmayan mekanizmayı kullanır. Hiperkalsemik olgularda öncelikli olarak azalmış olan intravasküler hacmi arttıracak şekilde hidrasyon sağlanmalıdır. Uzun süredir var olan yüksek kalsiyum düzeylerinde 10-20 cc/kg serum fizyolojik 1 saatte iv yolla verilmelidir (potasyum düzeyine göre sıvıya potasyum eklenmelidir). Orta ve ağır hiperkalsemide günlük idame sıvının iki katı serum fizyolojik 24-48 saat boyunca uygulanmalıdır. Bu tedavi intravasküler volümü arttırır, kalsiyumun dilüe olmasını sağlar, böbrekte proksimal ve distal tübülde kalsiyum emilimini azaltır ve diürez gerçekleşir. Yeterli hidrasyon ve idrar akımı elde edildikten sonra, hiperkalsemi devam ediyor ise, loop diüretikler (furosemid) (1-2 mg/kg/doz, her 4-6 saatte bir iv) verilebilir. Bu tedavi ekstrasellüler sıvı volümü düzenlendikten sonra yapılmalıdır. Loop diüretikler kalsiyum ve sodyumun geri emilimini henle kulpunun çıkan kolunda inhibe ederek etki gösterir ve böylece idrarla kalsiyum atılımını arttırır. Subkutan kalsitonin (2-4 U/kg/doz, 6-12 saat aralıklarla) kemik yıkımını baskılaması nedeniyle hiperkalsemide kullanılabilir ancak etki süresi kısadır ve taşiflaksiye yol açması nedeniyle uzun süreli kullanılamaz. Glukokortikoidler bağırsaklardan kalsiyum emilimini azaltarak ve idrarla kalsiyum atılımını arttırarak serum kalsiyum düzeyini düşürebilir. 1 mg/kg/doz her 6 saatte bir iv hidrokortizon, iki doza bölünerek 2 mg/kg/gün (maksimum 60 mg) prednizolon verilebilir. Tedavilere yanıt vermeyen ve kalsiyum seviyesinin çok yüksek olduğu vakalarda tedavide kemik rezorbsiyonunu inhibe eden bifosfonatlar kullanılabilir. Pamidronat iv yolla 0,5-1 mg/kg dozda serum fizyolojik içerisinde yavaş infüzyonla 4-6 saatte verilir. Pamidronatın maksimum etkisi 2-4 günde başlar. Bu nedenle ilacın etkisi başlayıncaya kadar diğer tedavi yöntemlerine devam edilmelidir. Kalsimimetikler CaSR'u hedef alan yeni sınıf far-

makolojik ajanlardır. Sinakalset CaSR allosterik modülatörüdür, sinyal iletimini ve CaSR aktivasyonunu arttırır. Sinakalsetin etkinliği reseptörün üç boyutlu yapısının korunmasına bağlıdır ve in vivo çalışmalarda farklı mutasyonlarda reseptör fonksiyonu üzerine değişken etki gösterilmiştir. Bu durum niçin sinakalset kullanımının heterozigot çocuklarda kalsiyum ve PTH düzeyinde hızlı ve ısrarcı azalmaya neden olabileceğini, homozigot çocuklarda olamayacağını açıklar. Kalsiyum ve PTH düzeylerini kontrol eden tıbbi tedavi cerrahi öncesi yenidoğanları stabilize etmek için ve neonatal ciddi hiperparatiroidili daha hafif vakalarda cerrahi ihtiyacını azaltabilmek için kullanılabilir. Bu çocukların bazıları yıllar boyunca kalsiyum ve PTH düzeylerini normalize eder ve klinik fenotip FHH benzer. Fakat, tıbbi tedavi yüksek kalsiyum düzeyini kontrol etmekte başarısız olursa, cerrahi tedavi seçilecek küratif tedavi seçeneği olarak kalır. Özellikle büyüme geriliği olan çocuklarda, hiperkalsemi tedavisi için sık hastane başvurusu olan veya ciddi kemik hastalığı geliştiren çocuklarda cerrahi tedavi tercih edilir (3,19-22).

PHPT olan daha büyük çocukların tıbbi tedavisi hiperkalseminin ciddiyetine bağlıdır. Serum kalsiyum düzeyi >12 mg/dl olan ve semptomatik çocukları hastaneye yatırarak, rehidrasyon, diüretik ve bifosfonatlarla tedavi etmek gerekir. Hafif hiperkalsemisi olan asemptomatik çocuklarda kalsiyumu düşürmek için özel çaba gösterilmeksizin, mümkün olduğu kadar erken dönemde etiyoloji araştırılmalıdır. PHPT'li çocuklarda uzun dönem konservatif yönetim yoktur ve birçok çocukta cerrahi planlanmalıdır (22).

Cerrahi Tedavi

PHPT'li çocuklarda cerrahinin amacı kalsiyum ve PTH'nın belirgin yüksek düzeylerinde acil ve kalıcı kürü sağlamak, semptomları azaltmak ve son organ hasarını önlemek veya geriye çevirmektir. Operasyon tekniğinin seçimi (bilateral boyun eksplorasyonu veya minimal invaziv paratiroidektomi) altta yatan paratiroid patolojine ve uzaklaştırılacak olan bezlerin sayı ve lokalizasyonuna bağlıdır (1,3). 1-3 anormal bezin çıkartılması, ameliyat sonrası süplementasyon gerektirmeden kalsiyum ve PTH düzeylerini normale getirmek için gerekir. Tüm 4 bezin de anormal olduğu ve çıkartılmasının gerektiği çocuklarda, kalsiyum ve vitamin D_3 takviyesi veya paratiroid dokunun ototransplantasyonu ile normokalsemiyi sağlamak gerekir.

Neonatal ciddi hiperparatiroidili yenidoğanlarda, 4 bezin paratiroidektomisi kür sağlamak için gerekir; 4 bezden daha azının uzaklaştırılması persistan yüksek kalsiyum ve PTH düzeyleri ile sonuçlanabilir (17). Bazı otörler paratiroid ototransplantasyonunu tavsiye ederler ancak çok sık olarak bu greftler iş göremez hale gelir (3). Men 1'de, 4 bezin paratiroidektomisi genellikle tavsiye edilir çünkü subtotal paratiroidektomi (4 bezden daha az) daha sonraki dönemde cerrahi gerektiren rekürren hiperkalseminin yüksek oranları ile ilişkilidir (23). Men 2a'da, 1-3 bezin uzaklaştırılması kalıcı hipokalsemi riski olmaksızın küratif olabilir (24). HPT-ÇT sendromu %15 paratiroid karsinomu riski taşır ve cerrahi seçeneği tek anormal bezin uzaklaştırılması ile sonrasında kalsiyum ve PTH düzeylerinin yıllık izlemini içerir (25) veya gelişebilecek malignite veya rekürren hiperparatiroidiyi önlemek için profilaktik total paratiroidektomiyi içerir (23). FIHPT farklı genlerde mutasyonlarla ilişkili kompleks bir hastalıktır (CaSR, Men 1, HRPT2/CDC73). Bu hastalıkta güncel öneri, intraoperatif PTH monitörizasyonunu kullanarak 1-4 anormal bezi uzaklaştırmak ve ototransplantasyon yapmaktır (25).

Erişkinlerde paratiroidektomide minimal invaziv paratiroidektomiyle (MİP) tanışılıncaya kadar, bilateral boyun diseksiyonu (BBD) standart prosedürdü, kür oranı %95, komplikasyon oranı %4'den azdı (26). Bilateral boyun diseksiyonu çocuklarda çok sık olarak kullanılan bir prosedürdür ve 52 (sporadik) ve 44 (familyal) vakalık iki büyük seri yayınlanmıştır (3,11). Bu serideki çocukların sırasıyla %83'ü ve %89'unda kür olmuştur. Ototransplantasyon multi gland hastalığında uygulanmasına karşın, ototransplantasyon ile ilişkili spesifik sonuçlar rapor edilmemiştir; literatürde tanımlanan çocukların %4-17'sinde ilk operasyonda kür olmamış ve daha ileri cerra-

hi gerektirmiştir. Bu durum familyal hiperparatiroidizmli çocukların tanımlandığı serilerde çok daha sık olarak bildirilmiştir (3,11,17). Sporadik PHPT'li çocuklarda hemen daima ilk operasyonla kür sağlanabilmiştir (16,17). Postoperatif semptomatik hipokalsemi çocukların %20-47'sinde en sık bildirilen komplikasyondur. Boyunda rekürren laringeal veya diğer sinirlerin hasarıyla ilişkili komplikasyonlar son derece nadir gelişmiş olup, 1 çocukta geçici ses kısıklığı olmuş ve 1 çocukta Horner sendromu gelişmiştir (3).

Sporadik PHPT'li hastaların tedavisinde MİP'in artan rolü sadece erişkinlerde değil çocuklarda da gündeme gelmiştir. Minimal invaziv paratiroidektomi için iki ayrı teknik vardır. İlki mini insizyon paratiroidektomidir, genellikle etkilenen paratiroid bezin üzerinde küçük 2.5 cm'lik bir insizyon yapılır, dokunun kör diseksiyonu ve direk görüş altındaki paratiroid adenomun uzaklaştırılması sağlanır. İkinci teknikte endoskop kullanılır, ya karotis kılıfı ile strap kaslar arasında orta hattan lateral olarak girilir veya transaksiller yaklaşımla girilir (27,28). Endoskopik paratiroidektomi endoskop için bir boşluk yaratılmasını gerektirir, bu boşluk ya karbon dioksid üflemeyle (28) veya gazsız geri çekme (29) ile olur. Günümüzde çocuklarda MİP başarı ile uygulanmaya başlanmıştır (17,26).

Hiperparatiroidizm tedavisinde küre ulaşmada cerrahinin başarısızlığı baskın olarak operasyon öncesi lokalizasyon çalışmalarında tanımlanmayan çoklu gland hastalığa (hiperplazi, double adenom) veya olağan lokalizasyonda paratiroid bezlerin bulunamamasına (ektopik bez) bağlıdır. Çeşitli operatif ek yaklaşımlar örneğin intraoperatif PTH (IOPTH) monitörizasyonu, frozen inceleme bu problemin üstesinden gelmek için yaygın kullanılır ve kür oranını düzeltir (30). Frozen inceleme çok eski bir yöntemdir ve uzaklaştırılan glandın paratiroid bez olduğunu teyit etmek için çok yaygın kullanılır ve paratiroidleri paratiroid olmayan dokudan ayırmada %99,2 doğruluğa sahiptir (30). Ancak adenomu çoklu bez hiperplazisinden ayırt etmede güvenilir değildir. Frozen incelemede ana kısıtlayıcı faktör kalan paratiroid bezlerin normal fonksiyon görüp görmediğini belirleyememesi ve böylece kürün teyit edilememesidir. IOPTH monitörizasyonu ise 1988 yılından bu yana kullanılmaktadır (31). Bu yöntem PTH fizyolojisi temelindedir, normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda PTH'nın biyolojik yarı ömrü 5 dakikadan azdır. Böylece anormal hipersekresyon gösteren paratiroid bezin uzaklaştırılması kanda PTH düzeylerinde hızlı bir azalma ile sonuçlanır. Kan örneği eksizyondan önce ve anormal paratiroidin eksizyonundan 5 ve 10 dakika sonra alınır, biyokimyasal kür en yüksek preeksizyon düzeyleriyle karşılaştırıldığında PTH'nın %50 azalması ile teyit edilir. Hastanın yanında ameliyathanede ölçümler yapılır ve bu ölçüm 12 dakika sürer. IOPTH kürü ve operasyonun başarısını teyit etmede basit ve etkin bir tekniktir (32).

Sonuç olarak çocuklarda sporadik PHPT'ye, erişkinlere benzer olarak, vakaların büyük bir çoğunluğunda tek paratiroid adenomu neden olur ve MİP ile kür sağlanabilir. Familyal PHPT'li çocuklar ise BBD alınmalı ve anormal paratiroid glandlar uzaklaştırılmalıdır. IOPTH bakılması uzaklaştırılması gereken paratiroid bezi sayısına karar vermede ve kürü teyit etmede en ümit verici tetkiktir.

Çocuklarda Hipoparatiroidizm

Hipoparatiroidizm tanısı düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyinin veya iyonize kalsiyum konsantrasyonunun normal aralığın altında olması ve eşlik eden uygunsuz düşük veya belirlenemeyecek düzeyde PTH düzeyinin saptanmasıyla konulur (33). Tipik olarak bu tanısal belirteçler 6 aylık periyodda en az iki kez teyit edilmelidir.

Düşük PTH ve düşük kalsiyum düzeyinin kombinasyonu fizyolojik durumlar altında kesinlikle anormaldir, hipokalsemi normalde PTH'da artışa yol açar. Hipokalsemi ile birlikte paratiroid bezden PTH salınımında artış kalsiyum sensing reseptöre bağlıdır (34). Divalan ligand kalsiyum ile CaSR'ün azalan doygunluğu, PTH sentez ve sekresyonunda artış için sinyal yaratır. Salgılanan PTH serum kalsiyum düzeyini arttırmak için kemik ve böbrekte G protein kaplı PTH1 re-

septörüne bağlanır (35). PTH yokken, kemik ve böbrek kalsiyum kaynağı olamaz (PTH kemikten mobilizasyon yoluyla veya renal tübüler kalsiyum emilimini arttırarak veya indirek olarak renal 1,25-dihidroksi vitamin D sentezini arttırarak gastrointestinal sistemden vitamin D aracılı kalsiyum emilimini kolaylaştırır) (36). Hipoparatiroidide 1,25-dihidroksi vitamin D genellikle düşüktür (37). PTH yetersizliğinde PTH'nın fosfatürik aktivitesi kaybolduğu için hiperfosfatemi oluşur. Serum kalsiyum düzeyi için görece bir hiperkalsiüri de vardır (38).

İnsidans ve Prevalans

Hipoparatiroidizm prevalansı ABD'de tahminen 37/100.000'dir. Danimarka'da insidans yaklaşık 22/100.000'dir. Norveç'te diğer ülkelerden daha az yaygındır, tahmini prevalans 9,4/100 .000'dür. İtalya'da 5,3-27/100.000 arasındadır. Ülkeler arasında ve ülkeler içindeki bölgelerde değişkenlik olsa da, hipoparatiroidizm kalsiyum dengesinin nadir bir bozukluğudur (38).

Etiyoloji

Hipokalsemi ve düşük PTH düzeylerinin kombinasyonu 'irreversibl hipoparatiroidizm' nedenlerinin araştırılmasına yol açar. İlk olarak serum magnezyum düzeylerinin normal olup olmadığını belirlemek önemlidir. Hem hipermagnezemi hem ciddi hipomagnezemi fonksiyonel hipoparatiroidizme neden olur (39). Hipermagnezeminin sonucu olan düşük kalsiyum ve PTH, magnezyum divalan katyonunun kalsiyum katyonu kadar olmasa da CaSR bağlanmasına ve PTH sentez ve sekresyonunu azaltmasına bağlıdır. Ciddi hipomagnezemi aslında çok daha sık bir klinik antitedir. Reversibl hipoparatiroidizmin bu formunun diğer patofizyolojileri PTH'nın mesajcılarından biri olan adenilat siklazı aktive etmek için ve PTH aktivitesine periferik direnç için magnezyum gereksinimini içerir (40).

Hipoparatiroidizmin en sık nedeni boyun cerrahisi sonrası gelişen hipoparatiroidizmdir ve tüm vakaların %75'idir. Boyun cerrahisi sonrası insidansı yaklaşık %8 olmakla birlikte bu vakaların %75'i geçicidir, 6 ay içerisinde iyileşir (41,42). Böylece boyun cerrahisi sonrası kalıcı hipoparatiroidizm insidansı <%2'dir. Deneyimli boyun cerrahlarında bu oran daha da düşüktür (43). Hipoparatiroidizm boyun 'cerrahisinden yıllar, dekadlar sonra da gelişebilir (44), fakat büyük oranda boyun cerrahisinden kısa süre sonra gelişir. Postoperatif hipoparatiroidi gelişimi için risk faktörleri: yaygın uygulanan boyun cerrahisi, total tiroidektomi, primer hiperparatiroidizm için bilateral boyun eksplorasyonu, tekrar edilen boyun cerrahisi, Graves hastalığı hikayesi, cerrahi boyunca >2 paratiroid bezi belirlemede başarısızlık, boyun cerrahisi sonrası 24 saatte serum kalsiyum düzeyinin < 7,5 mg/dl, kanama benzeri postoperatif komplikasyonlardır (43,45).

Genetik Nedenler

Genetik nedenler hipoparatiroidizmli tüm vakaların %10'nundan azını oluşturur.

DiGeorge Sendromu: En sık genetik neden DiGeorge Sendromudur. Hipoparatiroidizmli çocukların yaklaşık %60'ını oluşturur. DiGeorge Sendromunun Tip 1 formu kromozom 22q11.2'de mikrodelesyona bağlıdır. Bu delesyonun önemi timus ve paratiroid gelişimi için gereken T box protein 1'in yetersizliğinde yatar. DiGeorge Sendrom fenotipi (yüz anormallikleri, kardiyovasküler malformasyonlar ve timusun yetersiz gelişimi) bu delesyon ile açıklanır (46,47).

Otoimmün Poliglandüler Sendrom Tip 1: Bu otozomal resesif hastalık otoimmün regülatör gendeki (AIRE) mutasyonlara bağlıdır. AIRE mutasyonu self immün toleransta yetersizliğe ve paratiroid, adrenal ve diğer endokrin bezlerin destrüksiyonuna yol açar. Tanıyı düşünmek için klasik triyadın üç komponentinin ikisi (mukokutanöz kandidiazis, hipoparatiroidizm, adrenal yetmezlik) olmalıdır (48).

Otozomal dominant hipokalsemi: CaSR'deki (tip 1) veya G11 alfa proteinlerdeki (tip 2) fonksiyon artışı mutasyonuna bağlı oluşur (34,49,50). Bu bozuklukta hipokalsemiye düşük PTH düzeyleri daima eşlik etmez. PTH düzeyleri normal olsa bile, hipokalsemi varlığında PTH'un yükselmesi beklendiğinden normal olarak kabul edilmemeli-

dir. Hiperkalsiüri genellikle eşlik eder (34,49), renal kalsifikasyonlar sık tanımlanır (49). Otozomal dominant hipokalseminin tip 2 varyantı biyokimyasal olarak benzer fakat renal özellikler belirgin değildir (34,49,50).

HipoPTH ile ilişkili diğer genetik sendromlar: Sağırlık ve renal displazi ilişkili sendromlar hipoparatiroidi-sağırlık-renal sendrom (51); mitokondrial bozukluklar MELAS sendromu (52); kemik displastik sendromlar Kenny-Caffey Sendromu (53); paratiroid spesifik transkripsiyon faktörlerinin GCM2 (54), SOX3 (55) genetik anormallikleri; ve intrasellüler PTH sürecinde bozukluklar (53,56).

Diğer Nedenler

Paratiroid bezler demirle (hemokromatozis), bakırla (Wilson hastalığı) infiltre edilebilir ve metastaza uğrayabilir. Eksternal veya internal radyasyona bağlı olarak nadiren hipoparatiroidizm meydana gelebilir. Paratiroid bezler radyasyon hasarına dirençli olduğu için bu neden nadirdir. Hipoparatiroidizmin nedeninin tam olarak gösterilemediği bir grup vardır ki otoimmün olabileceği tahmin edilir (38).

Klinik Bulgular

Nöromusküler Bulgular

Hipoparatiroidinin major semptomatik özelliği nöromusküler iritabilitedir. Fakat bu özellikler serum kalsiyum düzeyindeki düşüklüğün derecesine bağlı olarak ve hastadan hastaya değişkenlik gösterebilir. Aynı serum kalsiyum düzeyi için hastalar belirgin semptomatik veya asemptomatik olabilir. Semptomları kötüleştirebilecek diğer değişkenler arasında alkaloz yer alır, alkalozda albümine bağlı fraksiyon artar. Hipomagnezemi varlığı da çok daha semptomatik olma ile ilişkilidir. Artan nöromusküler eksitabilite hipokalsemi ile yönetilir, hipokalsemi spontan yüksek frekanslı deşarjları uyarır ve kas spazmlarına yol açar (57). Klasik olarak Chvostek bulgusu kulakta fasiyal sinire vurulmasıyla ve ipsilateral kasların yukarı seğirmesinin görülmesiyle ortaya çıkarılır. Chvostek bulgusu tanıda yardımcı olmasına karşın, normal populasyonun %10-25 kadar kısmında görülebilir ve hipokalsemik bireylerin %30 kadar kısmında saptanmayabilir (58). Böylece ne sensitif ne de spesifiktir. Diğer taraftan, Trousseau bulgusu hipokalsemik bireylerde %90'dan fazla oranda çok daha duyarlı ve özgüldür ve normokalsemik bireylerin yalnızca yaklaşık %1'i bu bulguyu gösterir (59). Kan basıncı manşonu 3 dakikaya kadar sistolik basıncın hafif üzerinde tutulduğunda karpal spazm oluşuyorsa Trousseau bulgusu pozitiftir. Nöromusküler iritabilitenin diğer manifestasyonları ekstremitelerin ve ağız etrafının parestezisi, laringospazm ve aşikar nöbettir.

Nörolojik/Nöropsikiyatrik Bulgular

Nöbetler hipokalseminin akut bulgusu olarak görülebilir. Bazal ganglion kalsifikasyonları kronik hipoparatiroidinin klasik bulgusudur. Mitchell ve ark. çalışmasında %52 oranında bazal ganglion kalsifikasyonu saptandığı bildirilmiştir (60). Yüksek CaxP düzeyi ektopik kalsifikasyonun bu lokalizasyonu için etken olarak gösterilmesine karşın, yüksek fosfor düzeyide başlı başına sorumlu tutulmuştur (61). Bazal ganglion kalsifikasyonları dışında, diğer intraserebral lokalizasyonların kalsifikasyonu da hipoparatiroidide görülebilir. Parkinsonizm ve serebellar disfonksiyon gibi motor disfonksiyon tanımlanmış olmasına karşın (62), bunlar birçok seride görece az sayıda hastada görülmüştür. Depresyon ve diğer psikiyatrik hastalıkların insidansının hipoparatiroidide herhangi bir etiyolojiden iki kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. İnfeksiyon riskinin de daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (63). Hipoparatiroidide kognitif fonksiyon etkilenebilir, hastalık süresi, kalsiyum fosfat ürünü ve serum kalsiyum konsantrasyonunun fonksiyonu olarak kognitif fonksiyonda bozulma derecesi değişir (64).

Renal Bulgular

PTH'nın kalsiyum koruyucu özelliklerinin yetersizliği glomerülden filtre edilen kalsiyum fraksiyonunun artışına yol açar (65). Aşikar hiperkalsiüri varlığı serum kalsiyum düzeyi, renal fonksiyon ve tedavide kullanılan kalsiyum süple-

mentasyon dozuna bağlıdır. Otozomal dominant hipokalsemide hiperkalsiüri çok daha sık bir özelliktir. Renal fonksiyon sağlam olmasına karşın, böbrekler komplikasyon için major hedef organdır. Mitchell ve ark. çalışmasında hipoparatiroidide renal ve diğer organ sistemlerinde etkilenimle ilgili 100'den fazla hastanın kesitsel bir örneklemi verilmiştir. Bu çalışmada %40 oranında evre 3 ve 5 arasında kronik renal disfonksiyon gösterilmiştir. Renal görüntülemede ise olguların üçte birinde USG ve/veya BT'de kalsifikasyon kanıtları belirlenmiştir (60).

İskelet Sistemi

Erişkinde PTH normal kemik remodelingi için gerekir, matür kemik daha genç, çok daha esnek kemikle yer değiştirir. Parathormon bu biyokimyasal yenilenme sürecine katılır. PTH olmadan iskelet dinamikleri etkilenir, düşük kemik turnoveri olur (66). Düşük kemik turnoveri prokollojen tip 1 amino terminal propeptid, osteokalsin veya kemik spesifik alkalen fosfataz gibi kemik oluşumunun belirteçleri ve tartarat-resistan asit fosfataz 5b ve serum C-telopeptid gibi kemik rezorbsiyon belirteçleri ile ölçülebilir. Bu belirteçler genellikle normal aralığın alt yarısındadır (67). Düşük kemik turnoveri olduğu için, dual enerji X-ray absorbsiyometre ile belirlenen kemik mineral dansite genel olarak yaş ve cinsiyet eş kontrollerden yüksektir (68). Periferal kantitatif BT, trabeküler volümetrik BMD, kortikal vBMD ve kortikal kalınlık hipoPTH'de kontrollerden daha büyüktür (69). Hipoparatiroidide kırık riski üzerine bilgi azdır. Böyle nadir bir hastalıkta bu tür etkilenimler için veri toplamak zordur. Kırık riskinin normalden daha fazla olacağı düşünülebilinir, çünkü kemik genel olarak hipermatürdür ve çok daha kırılgandır. Diğer taraftan artan BMD ile kırık riskinin azalacağı öne sürülebilir. Bu konuda daha net verilere ve kanıtlara ihtiyaç vardır (70).

Kardiyovasküler Sistem

Hipokalseminin klasik kardiyovaküler bulgusu EKG'de uzamış QT intervalidir. Bu bulgu serum kalsiyum düzeyinin akut düştüğü durumlarda çok daha sık görülür. Polimorfik ventriküler aritmi (torsades de pointes) görülebilir fakat nadirdir. Eksitasyon-kontraksiyon fonksiyonunda kalsiyum önemli olduğundan, özellikle çocuklar arasında kalp yetmezliği rapor edilmiştir (71).

Diğer Klinik Bulgular

Katarakt hipoparatiroidide meydana gelebilir, hastalık süresi riski arttırır. Katarakt genelde posteriordadır ve lensin periferinde başlar (72).

Kuru, pullu cilt, kırılgan tırnaklar, kaba, ince saç ve nadir olarak püstüler psöriazis gibi çeşitli dermatolojik bulgular görülebilir. Kandidiazis hastalığın otoimmün formunun spesifik bir bulgusudur (73).

Hipoparatiroidide Değerlendirme

Hipokalseminin teyit edilmesi (ya serum albüminine göre düzeltilerek ya da iyonize kalsiyum konsantrasyonu ile) önemlidir. Doğru ve güvenilir iyonize kalsiyumun elde edilebileceği durumlarda, fizyolojik olarak aktif kısmı ölçtüğü için teorik olarak çok daha güvenilirdir. Fakat iyonize kalsiyum ölçülecekse, venöz akım serbest olmalı, turnike ile sınırlanmamalıdır. Anaerobik örnek alma ve kalibre bir alet ek gereksinimlerdir. Hipoparatiroidide serum PTH düzeyi düşüktür veya hipokalsemiye PTH yanıtı saptanamaz (38).

Hikaye

Aile hikayesi, hipokalsemi varlığı ve/veya semptom süresi, böbrek taşları, kırık, katarakt, yaşam kalitesi, ilaçlar ve takviyeler sorulmalıdır. Genç bireyler hastalığın genetik formlarıyla çok daha uyumludur. Süt ürünlerinin alımıyla, diyet hikayesi sorgulanmalıdır (38).

Fizik Muayene

Spontan ya da Chvostek veya Trousseau ile ortaya çıkarılan nöromusküler iritabilite bulguları not edilir. Gözler lens opasiteleri için muayene edilir. Boyun daima inspeksiyon ile değerlendirilmelidir (anterior boyun cerrahisi hikayesi olmayan hastalarda da). Cilt fungal infeksiyon ve depigmentasyon için değerlendirilmelidir. Katılığı olan eklemler not edilmelidir (38).

Biyokimyasal Bulgular

Serum kalsiyum, BUN/kreatinin, serum fosfat, magnezyum, 25-hidroksi ve 1.25-dihidroksi vitamin D ölçülmelidir. Yüksek fosfat ve PTH yetersizliği, 1 alfa hidroksilazın baskılanması ile 1,25-dihidroksi vitamin D'nin düşük olması görülür. 24 saatlik idrar volüm, kreatinin ve kalsiyum için elde edilmelidir. Bu hastaların çoğu ya aşikar hiperkalsiüri veya yükselmiş fraksiyonel kalsiyum atılımına sahip olduğu için, birçok klinisyen idrar kalsiyum ölçümü ile birlikte taş analizi yapmayı da tercih eder (38).

Görüntüleme Yöntemleri

Abdominal görüntüleme (USG veya BT) renal taş ve/veya nefrokalsinozisi aramak için kullanılabilir. Bazal ganglia veya diğer intraserebral kalsifikasyonlar için kafa grafisi hipoparatiroidi süresini belirlemede yardımcı olacaktır. Hastada istemsiz hareketlerle karakterize hareket bozukluğu varsa, beyin görüntüleme yapılması gerekir (38).

Genetik Çalışmalar

Hipoparatiroidi erişkinde genelde anterior boyun cerrahisi sonrası gelişir. Bu bireylerde genetik çalışma endike değildir. Diğer hastalarda, özellikle genç bireylerde ve aile hikayesi olanlarda ve/veya diğer endokrin hastalıklar varsa genetik çalışmalar tanıda yardımcı olabilir (38).

Hipoparatiroidide Tedavi

Hipoparatiroidide hipokalsemi yönetiminde hasta semptomatikse, plazma kalsiyum düzeyinin hızlıca düzeltilmesi gerekiyorsa %10 kalsiyum glukonat 0,5 mL/kg (0,11 mmol/kg) 5-10 dakikada iv yolla verilir. Kalsiyumun maksimum dozu 20 mL/kg'dır. Bu tedaviyi takiben 24 saat boyunca 1 mmol/kg (maksimum 8,8 mmol) devamlı iv infüzyon tedavisine geçilir. Bu tedaviye alternatif, pratikte çok daha sık kullanılan bir diğer yöntem ise %10'luk kalsiyum glukonatın 1-2 mL/kg dozda 1/1 oranında SF ile sulandırılarak kardiyak monitörizasyon altında yavaş infüzyon ile verilmesi ve aynı dozda 4-6 saat aralıklarla tekrarlanmasıdır. İntravenöz kalsiyumun damar dışına sızması yani ekstravazasyonu nekroz gibi ciddi yan etkilere neden olabileceğinden iv yol sürekli kontrol edilmelidir. Semptomlar geriledikten sonra oral alımı olan hastalarda tedaviye oral suplementasyon şeklinde devam edilmelidir. Hastaya total olarak 50-100 mg/kg/gün veya 0,2 mmol/kg (maksimum 10 mmol/kg) dozunda elementer kalsiyum tedavisi verilmelidir. Eğer acil kalsiyum desteğine ihtiyaç yoksa direk oral tedavi başlanılabilir. Bu durumda hesaplama elementer kalsiyum dozu üzerinden yapılacağından, oral kalsiyum tuzlarının elementer kalsiyum içeriklerine dikkat edilmelidir. Örneğin kalsiyum glukonat %9, kalsiyum laktat %13, kalsiyum karbonat %40 oranında elementer kalsiyum içerir (22).

Hipoparatiroidide standart tedavi oral kalsiyum ve vitamin D takviyesidir. Kronik yönetimin primer amaçları izleyen indeksleri kabul edilebilir aralıkta devam ettirmektir: a) serum total kalsiyum (genellikle düşük normal aralıkta) b) serum fosfor (yüksek normal aralıkta) c) 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı (< 7,5 mmol/dL) ve d) kalsiyum fosfat ürününü 55'in altında tutmak (74,75).

Oral kalsiyum: Çocuklar ve adolesanlar için doz 30-75 mg/kg/gün bölünmüş dozlarda olmalıdır. Kalsiyum takviyeleri öğün zamanlarında küçük dozlarda (500 mg veya daha az) alındığında daha iyi emilir. Kalsiyum sitrat gıdalarla birlikte veya açken alındığında eşit düzeyde iyi emilir. Kalsiyum fosfat tuzlarından ise kaçınılmalıdır.

Vitamin D ve analogları: Hipoparatiroidi için şu anda elde edilen tedaviler yüksek dozda vitamin D ergokalsiferol veya kolekalsiferol veya çok daha sık olarak aktif metabolit 1,25-dihidroksi vitamin D_3 (kalsitriol)'dür. Kalsitriol hipoparatiroidizmli hastalarda tercih edilir, PTH 25-hidroksi vitamin D_3'ün 1,25-dihidroksi vitamin D_3'e renal dönüşümünün önemli kolaylaştırıcısıdır; 1-hidroksi vitamin D_3, alfakalsidiol ve dihidrotakisterol gibi vitamin D analoglarıda tedavide kullanılır.

Vitamin D analoglarının farmakokinetiği erişkinlerde ve peritoneal diyaliz yapılan çocuk hastaların küçük bir grubunda çalışılmıştır (76). Mevcut bilgiler sağlıklı bireylerde 25-hidroksi vitamin D_3'ün plazma yarı ömrünün yaklaşık 15 gün, kal-

sitriolün yarı ömrünün yalnızca birkaç saat olduğunu, 4 saat ile 15 saat arasında değiştiğini göstermektedir (77,78). Bu farklılıklar metabolizmadaki farklılıklara bağlı olabilir.

Kalsitriol hızlı etki gösterdiği için (saatler), akut hipokalseminin yönetiminde yararlıdır ve başlangıç tedavide sıklıkla kullanılır. Kanis ve Russell'in çalışmalarında kalsitriolün kesilmesi sonrası hiperkalseminin yarılanma zamanının alfakalsidiolle karşılaştırıldığında daha kısa olduğu (1,5 güne karşın 3,4 gün) bulunmuştur (79). En yüksek yarılanma zamanının ergokalsiferol (ortanca 29,5 gün) ve dihidrotakisterol (ortanca 44 gün) kullanımında olduğu görülmüştür. Uzamış hiperkalsemi tüm vitamin D analoglarında ciddi bir risk olduğundan, kalsitriol tedavisi sonrası hiperkalseminin hızlı geri dönüşümü bu ajanı ergokalsiferol ve alfakalsidiole tercih edilebilir yapar. Çocuk ve adolesanlar için kalsitriol dozu 20-60 ng/kg/gündür (74).

Serum ve idrar kalsiyum ve serum fosfat monitörizasyonu: Serum kalsiyum ve fosfatı başlangıç doz ayarlama periyodunda haftalık veya haftada iki kez, serum kalsiyumu stabil olduğu zaman her 3-6 ayda bir monitörize edilmelidir. PTH yokluğu kalsiyumun renal tübüler reabsorbsiyonunu azaltır ve böylece hipoparatiroidi için tedavi verilen hastalarda ürolitiazis ve böbrek ve yumuşak dokuda kalsifikasyon riski doğurur. Yumuşak doku kalsifikasyonu herhangi bir dokuda meydana gelebilir; böbreğe ek olarak kan damarları ve beyin gibi vital organların tutulumu önemli morbidite ve mortalite ile sonuçlanabilir. Bu riskler tedavi monitörizasyonunda serum kalsiyum düzeyini düşük normal aralıkta tutmak yoluyla minimalize edilebilir. İdrar kalsiyumu hastaların hiperkalsiüri geliştirmemesi için periyodik olarak ölçülmelidir. 24 saatlik idrarda kalsiyum en azından yıllık olarak denetlenmelidir. Çocuk ve adolesanlarda hiperkalsiüri kalsiyum atılımının 4 mg/kg/24 saatten fazla olmasıdır. Hiperkalsiürisi olan hastalarda kalsiyum alımında azalma, sodyum kısıtlı diyet ve/veya tiyazid diüretiklerle tedavi tavsiye edilir (80).

Aktif vitamin D metabolit ve analogları intestinal fosfat emilimini de arttırır; hiperfosfatemi meydana geldiği zaman, diyetle fosfat alımını azaltmak gerekir. Ekstrem durumlarda fosfat bağlayıcılar kullanılabilir. Hastalar fosfat zengin gıda ve içeceklerden kaçınmalıdır; süt (süt iyi bir kalsiyum kaynağı olmasına karşın hiperfosfatemi durumunda kaçınılmalıdır), diğer süt ürünleri, konserve gıdalar gibi. Hiperfosfatemi tedavisi ve tedavinin etkinliği üzerine ileri araştırmalar gereklidir (80).

Hastalar katarakt taraması için göz hekimi tarafından düzenli muayene edilmelidir (80).

Parathormon Replasman Tedavisi (PTH-RT)

Pediatrik hipoparatiroidili vakaların büyük bir kısmı kalsiyum ve vitamin D analoglarından oluşan konvansiyonel tedavi ile iyi kontrol edilir. Fakat bu tedavi özellikle otoimmün poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal distrofili hastalarda ve CaSR aktive edici mutasyonu olan hastalarda etkisiz kalabilir (80).

Son 2 dekad boyunca, teriparatide [PTH(1-34)] ve paratiroid bezlerin full uzunluklu doğal sekretuar ürünü [(PTH(1-84)] hipoparatiroidi yönetiminde gündeme gelmiştir. 2015'de, FDA hipoparatiroidi yönetimi için rekombinan insan (rh) PTH(1-84) kullanımını onaylamıştır. Hipoparatiroidi yönetiminde rh PTH'nin konvansiyonel tedaviye potansiyel avantajları; idrar kalsiyum düzeyinde azalma, kalsiyum ve vitamin D gereksiniminde azalma, ektopik yumuşak doku kalsifikasyonunda azalma ve kemik remodeling dinamiklerinde ve yaşam kalitesinde düzelmedir. Birkaç klinik çalışmada replasman tedavisi olarak rhPTH değerlendirilmiştir (81). Rat toksikoloji çalışmalarında rhPTH (1-34) ile osteosarkom oluşumuna bağlı, pediatrik popülasyonda uzun dönem kullanımına ilişkin bazı endişeler vardır. Yine de, yakın zamanda yapılan çalışmalarda 3 yıla kadar olan periyod için hipokalsemiyi kontrol etmede rhPTH kullanımının avantajları gösterilmiştir (82,83).

Çocuk ve erişkinleri içeren 5 randomize klinik çalışmanın sonuçları gözden geçirildiğinde PTH (1-34) tedavisinin plazma kalsiyum düzey-

lerini kabul edilebilir düzeylere stabilize ettiği ve vitamin D analog tedavisine ihtiyacı ortadan kaldırdığı gösterilmiştir (84). Fakat rhPTH'ya yanıtta idrar kalsiyum atılımında tutarsız sonuçlar rapor edilmiş, çoğu çalışmada önemli bir etkinin olmadığı gösterilmiştir (84). Bu çalışmalar hipoparatiroidinin farklı nedenlerine sahip hastaları içermektedir, içlerinde bir kısmı CaSR aktive edici mutasyona sahip hastalarıda içermektedir. Günde iki kez rhPTH verilmesi plazma kalsiyum düzeylerini günde bir kez verilenden daha iyi kontrol etmiştir (85). Üç hasta (bu hastalardan ikisi geleneksel tedaviye dirençlidir) rhPTH (1-34)'nın uzun dönem devamlı subkutan verilmesi ile başarıyla tedavi edilmiştir (86).

Theman ve ark. ve Diaz-Soto ve ark. rhPTH ile bir hastayı 13.5 yıl, diğer bir hastayı 5 yıl komplikasyon olmaksızın tedavi etmişlerdir (hastalardan biri CaSR aktive edici mutasyona bağlı kalıtsal hipoparatiroidili 6 yaşındaki kız hasta; diğer hasta refrakter hipoparatiroidili 53 yaşında bir kadın). rhPTH replasman tedavisi kemik turnoverında belirgin artışa ve aşırı mineralize kemik durumuna karşı koyan BMD'de azalmaya neden olur. Uzun dönem tedavide bu durum çok daha fizyolojik kemik metabolizmasına yol açabilir (81).

Hipoparatiroidide rhPTH (1-84) kullanım mantığı (rhPTH (1-34) karşıt olarak) bu hastalıkta gerçekte kayıp olan doğal hormonu yerine koymaktır. rhPTH (1-84)'ün etkin yarı ömrü rhPTH (1-34)'den daha uzundur, günde bir doz verilmesi etkindir. Erişkinlerde uzun dönemde etkin ve güvenilir olan uzun etki süreli rhPTH (1-84) molekülünün çocuklarda benzer etkili olup olmayacağı henüz netlik kazanmamıştır (87).

Sonuç olarak, hipoparatiroidi tedavisi zordur ve tüm hastalar için güvenli olduğu gösterilmiş bir tedavi yoktur. Hipoparatiroidinin optimal yönetimi hipokalsemiyi, hiperkalsiüriyi ve renal fonksiyonda bozulma riskini minimalize etmeyi içermelidir. Akut hipokalsemide tedavi genellikle kolayken, kronik hipokalsemi çok zor bir tedavi problemi olarak kalır. Yaygın kabul edilen konsensuslar; 1) Hipoparatiroidi için en iyi replasman tedavisi aktif vitamin D analogları ile birlikte kalsiyum tuzlarıdır. Fakat, en iyi vitamin D analoğu tavsiyesi hakkında fikir birliği yoktur. Aktif vitamin D analogları elde edilemiyorsa, kalsiferol (tercihen D_3) tavsiye edilir. Aktif vitamin D analogları ile tedavi edilen hastalara günlük 400-800 IU vitamin D takviyesi tavsiye edilir. Bu tavsiyenin mantığı vitamin D eksikliğinin kemik dışı etkileri kadar kemik üzerinde de olumsuz etkilerle ilişkili olmasıdır. Kalsiyum ve vitamin D analoglarıyla tedavi edilen hipoparatiroidili hastalarda hiperkalsiüri riski artar; hiperkalsiüri nefrokalsinozis, nefrolitiazis ve renal fonksiyonda bozulma için bir risk faktörüdür. Tiazid diüretikler (distal renal tübüler kalsiyum reabsorbsiyonunu arttırarak) bazen adjuvan tedavi olarak kullanılır. Renal USG yoluyla renal kalsifikasyon monitörizasyonu ve çok daha formal olarak kreatinin klirens ölçümü yapılabilir. Renal riskleri azaltmak için vitamin D analogları ve kalsiyum dozları serum kalsiyumunu tolere edilebilen en alt düzeyde tutacak şekilde azaltılmalıdır (80).

Kaynaklar

1. Fraser WD. Hyperparathyroidism. Lancet 2009;374:145-158.
2. Kruse K. (1995). Disorders of calcium and bone metabolism: in Charles Brook (ed): Clinical Pediatric Endocrinology (pp.735-778). London: Blackwell Science.
3. Mallet E. Working Group on Calcium Metabolism: Primary hyperparathyroidism in neonates and childhood. The French experience (1984-2004). Horm Res 2008;69:180-188.
4. Harman CR, van Heerden JA, Farley DR et al. Sporadic primary hyperparathyroidism in young patients: a separate disease entity? Arch Surg 1999;134:651-655.
5. Loh KC, Duh QY, Shoback D, et al. Clinical profile of primary hyperparathyroidism in adolescents and young adults. Clin Endocrinol (Oxf) 1998;48:435-443.
6. Alagaratnam S, Kurzawinski TR. Aetiology, diagnosis and surgical treatment of primary hyperparathyroidism in children: New Trends. Horm Res Paediatr 2015;83:365-375.
7. Lietman SA, Germain-Lee EL, Levine MA. Hypercalcemia in children and adolescents. Curr Opin Pediatr 2010;22:508-515.
8. Meier DE, Snyder WH, III, Dickson BA, et al. Parathyroid carcinoma in a child. J Pediatr Surg 1999;34:606-608.
9. DeLellis RA, Mazzaglia P, Mangray S. Primary hyperparathyroidism: a current perspective. Arch

Pathol Lab Med 2008;132:1251-1262.
10. Kandil E, Alabbas HH, Lum YW, et al. Familial isolated primary hyperparathyroidism with double adenoma. South Med J 2010;103:236-238.
11. Kollars J, Zarroug AE, Heerden J, et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. Pediatrics 2005;115.974-980.
12. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, et al. Discriminative power of three indices of renal calcium excretion fort he distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods. Clin Endocrinol (Oxf) 2008;69.713-720.
13. Patel CN, Scarsbrook AF. Multimodality imaging in hyperparathyroidism. Postgrad Med J 2009,85:597-605.
14. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack-BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. Otolaryngol Head Neck Surg 2005;132:359-372.
15. George J, Acharya SV, Bandgar TR, et al. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. Indian J Pediatr 2010;77:175-178.
16. Libansky P, Astl J, Adamek S, Nanka O, et al. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism in children: report of 10 cases. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2008;72:1177-1182.
17. Alagaratnam S, Brain C, Spoudeas HA, et al. Surgical treatment of children with hyperparathyroidism: single centre experience. J Pediatr Surg 2014;49.1539-1543.
18. Patel CN, Salahudeen HM, Lansdown M, et al. Clinical utility of ultrasound and ^{99m}Tc sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. Clin Radiol 2010;65.278-287.
19. Waller S, Kurzawinski T, Spitz L, et al. Neonatal severe hyperparathyroidism: genotype/phenotype correlation and the use of pamidronate as rescue therapy. Eur J Pediatr 2004;163:589-594.
20. Sagsak E, Savas Erdeve S, Keskin M, et al. The use of pamidronate for acute vitamin D intoxication, clinical experince with three cases. J Pediatr Endocrinol Metab 2015;28(5-6):709-712.
21. Savas Erdeve S, Sagsak E, Keskin M, et al. Treatment experience and long-term follow-up data in two severe neonatal hyperparathyroidism cases. J Pediatr Endocrinol Metab 2016;29(9):1103-1110.
22. Kurnaz E, Savas Erdeve S. Kalsiyum metabolizma bozuklukları. Akelma Z, Pediatri 2021 (614-620). Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri.
23. Stalberg P, Carling T. Familial parathyroid tumors: diagnosis and management. World J Surg 2009;33:2234-2243.
24. Scholten A, Schreinemakers JM, Pieterman CR, et al. Evolution of surgical treatment of primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. Endocr Pract 2011;17:7-15.
25. Landry CS, Waguespack SG, Perrier ND. Surgical management of nonmultiple endocrine neoplasia endocrinopathies: state-of-the-art review. Surg Clin North Am 2009;89:1069-1089.
26. Augustine MM, Bravo PE, Zeiger MA. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism. Endocr Pract 2011;17(suppl 1):75-82.
27. Lobe TE, Wright SK. The transaxillary, totally endoscopic approach for head and neck endocrine surgery in children. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2011;21:97-100.
28. Gagner M. Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. Br J Surg 1996;83:875.
29. Miccoli P, Bendinelli C, Conte M, et al. Endoscopic parathyroidectomy by a gasless approach. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 1998;8:189-194.
30. Westra WH, Pritchett DD, Udelsman R. Intraoperative confirmation of parathyroid tissue during parathyroid exploration: a retrospective evaluation of the frozen section. Am J Surg Pathol 1998;22.538-544.
31. Nussbaum SR, Thompson AR, Hutcheson KA, et al. Intraoperative measurement of parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. Surgery 1988;104:1121-1127.
32. Carter AB, Howanitz PJ. Intraoperative testing for parathyroid hormone: a comprehensive review of the use of the assay and the relevant literature. Arch Pathol Lab Med 2003;127:1424-1442.
33. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2016;101(6):2284-2299.
34. Hannan FM, Babinsky VN, Thakker RV. Disorders of the calcium-sensing receptor and partner proteins: insights into the molecular basis of calcium homeostasis. J Mol Endocrinol 2016;57(3):R127-R142.
35. Silva BC, Bilezikian JP. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. Curr Opin Pharmacol 2015;22:41-50.
36. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, et al. Hypoparathyroidism. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17080.
37. Hannan FM, Tahkker RV. Investigating hypocalcaemia. BMJ 2013;346:f2213.
38. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2020;105(6):1-15.
39. Siraj N, Hakami Y, Khan A. Medical hypoparathyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am 2018;47(4):797-808.
40. Nair KS, Holdaway IM, Evans MC, et al. Influence of magnesium on the secretion and action of parathyroid hormone. J Endocrinol Invest 1979;2(3):267-270.
41. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2016;101(6):2284-2299.
42. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, et al. Hypoparathyroidism. Nat Rev Dis Primers 2017;3:17080.
43. Kazaure HS, Sosa JA. Surgical hypoparathyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am 2018;47(4):783-796.
44. Halperin I, Nubiola A, Vendrell J, et al. Late-onset hypocalcemia appearing years after thyroid surgery. J Endocrinol Invest 1989;12(6):419-420.
45. Cho JN, Park WS, Min SY. Predi-

ctors and risk factors of hypoparathyroidism after total thyroidectomy. Int J Surg 2016;34:47-52.
46. Kim JH, Shin YL, Yang S, et al. Diverse genetic aetiologies and clinical outcomes of paediatric hypoparathyroidism. Clin Endocrinol (Oxf) 2015;83(6):790-796.
47. Weinzimer SA. Endocrine aspects of the 22q11.2 deletion syndrome. Genet Med 2001;3(1):19-22.
48. Ferre EM, Rose SR, Rosenzweig SD, et al. Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. JCI Insight 2016;1:e88782.
49. Pearce SH, Williamson C, Kifor O, et al. A familial syndrome of hypocalcemia with hypercalciuria due to mutations in the calcium-sensing receptor. N Engl J Med 1996;335(15):1115-1122.
50. Nesbit MA, Hannan FM, Howles SA, et al. Mutations affecting G-protein α subunit 11 in hypercalcemia and hypocalcemia. N Engl J Med 2013;368(26):2476-2486.
51. Ali A, Christie PT, Grigorieva IV, et al. Functional characterization of GATA3 mutations causing the hypoparathyroidism-deafness-renal (HDR) dysplasia syndrome: insight into mechanisms of DNA binding by the GATA3 transcription factor. Hum Mol Genet 2007;16(3):265-275.
52. El-Hattab AW, Adenisa AM, Jones J, et al. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. Mol Genet Metab 2015;116(1-2):4-12.
53. Abraham MB, Li D, Tang D, et al. Short stature and hypoparathyroidism in achild with Kenny-Caffey syndrome type 2 due to a novel mutation in FAM111A gene. Int J Pediatr Endocrinol 2017;2017:1.
54. Bowl MR, Mirczuk SM, Grigorieva IV, et al. Identification and characterization of novel parathyroid-specific transcription factor Glial Cells Missing Homolog B (GCMB) mutations in eight families with autosomal recessive hypoparathyroidism. Hum Mol Genet 2010;19(10):2028-2038.
55. Bowl MR, Nesbit MA, Harding B, et al. An interstitial deletion-insertion involving chromosomes 2p25.3 and Xq27.1, near SOX3, causes X-linked recessive hypoparathyroidisim. J Clin Invest 2005;115(10):2822-2831.
56. Ertl Da, Stary S, Streubel B, et al. A novel homozygous mutation in the parathyroid hormone gene (PTH) in a girl with isolated hypoparathyroidism. Bone 2012,51(3):629-632.
57. Han P, Trinidad BJ, Shi J. Hypocalcemia-induced seizure: demystifying the calcium paradox. ASN Neuro 2015;7(2).
58. Hoffman E. The Chvostek sign; a clinical study. Am J Surg 1958;96(1):33-37.
59. Fonseca OA, Calverley JR. Neurological manifestations of hypoparathyroidism.Arch Intern Med 1967;120(2):202-206.
60. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2012;97(12):4507-4514.
61. Goswami R, Millo T, Mishra S, et al. Expression of osteogenic molecules in the caudate nucleus and gray matter and their potential relevance for basal ganglia calcification in hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2014;99(5):1741-1748.
62. Abe S, Tojo K, Ichida K, et al. A rare case of idiopathic hypoparathyroidism with varied neurological manifestations. Intern Med 1996;35(2):129-134.
63. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. Postsurgical hypoparathyroidism-risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. J Bone Miner Res 2014;29(11):2504-2510.
64. Aggarwal S, Kailash S, Sagar R, et al. Neuropsychological dysfunction in idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with intracranial calcification and serum total calcium. Eur J Endocrinol 2013;168(6):895-903.
65. Peacock M. Hypoparathyroidism and the kidney. Endocrinol Metab Clin North Am 2018;47(4):839-853.
66. Rubin MR. Skeletal manifestations of hypoparathyroidism. Endocrinol Metab Clin North Am 2018;47(4):825-837.
67. Rubin MR, Dempster DW, Sliney J Jr, et al. PTH(1-84) administration reverses abnormal bone-remodeling Dynamics and structure in hypoparathyroidism. J Bone Miner Res 2011;26(11):2727-2736.
68. Abugassa S, Nordenström J, Eriksson S, et al. Bone mineral density in patients with chronic hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1993;76(6):1617-1621.
69. Chen Q, Kaji H, Iu MF, et al. Effects of an excess and a deficiency of endogenous parathyroid hormone on volumetric bone mineral density and bone geometry determined by peripheral quantitative computed tomography in female subjects. J clin Endocrinol Metab 2003;88(10):4655-4658.
70. Chawla H, Saha S, Kandasamy D, et al. Vertebral fractures and bone mineral density in patients with idiopathic hypoparathyroidism on long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab 2017;102(1):251-258.
71. Newman DB, Fidahussein SS, Kashiwagi DT, et al. Reversible cardiac dysfunction associated with hypocalcemia: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Heart Fail Rev 2014;19(2):199-205.
72. Saha S, Gantyala SP, Aggarwal S, et al. Long-term outcome of cataract surgery in patients with idiopathic hypoparathyroidism and its relationship with their calcemic status. J bone Miner Metab 2017;35(4):405-411.
73. Chawla H, Saha S, Kandasamy D, et al. Vertebral fractures and bone mineral density in patients with idiopathic hypoparathyroidism on long-term follow-up. J Clin Endocrinol Metab 2017;102(1):251-258.
74. Root AW, Diamond FB. (2014). Disorders of mineral homeostasis in children and adolescents hypocalcemia in children and adolescents. In. Sperling MA. Pediatric Endocrinology, fourth edition, (pp.734-755). Elsevier-Saunders, Philadelphia.
75. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. N Engl J Med 2008;359:391-403.
76. Bailie GR, Johnson CA. Comparative review of the pharmacokinetics of vitamin D analogues. Semin

Dial 2002;15:352-357.
77. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. Am J Clin Nutr 2008;88:582S-586S.
78. Holick FH. Vitamin D status: measurement, interpretation and clinical application. Ann Epidemol 2009;19:73-78.
79. Kanis JA, Russell RGG. Rate of reversal of hypercalcaemia and hypercalciuria induced by vitamin D and its 1α-hydroxylated derivatives. Br Med J 1977;1:78-81.
80. Di Maio S, Soliman AT, De Sanctis V, et al. Current treatment of hypoparathyroidism: theory versus reality waiting guidelines for children and adolescents. Acta Biomed 2018;89:122-131.
81. Cusano NE, Rubin MR, Bilezichian JP. Parathyroid hormone therapy for hypoparathyroidism. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2015;29:47-55.
82. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, et al. Long-term treatment of hypoparathyroidism: a randomized controlled study comparing parathyroid hormone-(1-34) versus calcitriol and calcium. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:4214-4220.
83. Vahle JL, Sato M, Long GC, et al. Skeletal changes in rats given Daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. Toxicol Pathol 2002;30.312-321.
84. Sikjaer T, Rejnmark L, Mosekilde L. PTH treatment in hypoparathyroidism. Curr Drug Saf 2011;6:89-99.
85. Winer KK, Zhang B, Shrader JA, et al. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: a randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:391-399.
86. Linglart A, Rothenbuhler A, Gueorgieva I, et al. Long-term results of continuous subcutaneous recombinant PTH (1-34) infusion in children with refractory hypoparathyroidism. J Clin Endocirnol Metab 2011;96:3308-3312.
87. Sikjaer T, Amstrup AK, Rolighed L, et al. PTH (1-84) replacement therapy in hypoparathyroidism: a randomized controlled trial on pharmacokinetic and dynamic effects after 6 months of treatment. J Bone Miner Res 2013;28:2232-2243.