



# Primer Hiperparatiroidide Odaklanmış Paratiroidektomi Etkin midir?

## Is Focused Parathyroidectomy Effective in Primary Hyperparathyroidism?

İD Sercan Yüksel, İD Ekrem Ferlengez, İD Gamze Çıtlak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Primer hiperparatiroidi, artmış parathormon (PTH) salınımına bağlı hiperkalsemi ile seyreden endokrin bozukluktur. Tedavisi, hastalıklı bez ya da bezlerin bilateral/unilateral boyun eksplorasyonu veya odaklanmış paratiroidektomi ile çıkarılmasıdır. Bu çalışmadaki amacımız primer hiperparatiroidi nedeniyle cerrahi uygulanan hastaların sonuçlarını değerlendirmektir.

**Yöntemler:** Kliniğimizde 2013-2017 yılları arasında primer hiperparatiroidi nedeniyle ameliyat edilen hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, ameliyat öncesi PTH, kalsiyum, fosfor, albümin, D vitamini seviyeleri, paratiroid sintigrafisi ve/veya tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi, boyun ultrasonografisi bulguları, görüntülemeler arasındaki uyum, ek görüntüleme veya tetkik yapıp yapılmadığı, uygulanan cerrahi teknik, ameliyat sonrası PTH, kalsiyum seviyeleri, patoloji sonuçları, komplikasyon varlığı, ameliyat sonrası altıncı ay PTH ve kalsiyum seviyeleri, persistans veya rekürrens varlığı kaydedildi. Verilerine ulaşılamayan, sekonder hiperparatiroidi nedeniyle ameliyat edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

**Bulgular:** Elli dokuz hastanın yaş ortalaması 56±11,2 yıl, kadın/erkek oranı 43/16 idi. Ameliyat öncesi PTH seviyeleri 272±171 ng/L, kalsiyum seviyeleri 11,8±0,68 mg/dL idi. Ortanca takip süresi 22 (3-56) aydı. On hasta (%16,9) semptomatik, 49 hasta (%83,1) asemptomatik idi. Hastaların %50,8'ine odaklanmış cerrahi, %1,7'sine bilateral, %18,6'sına unilateral eksplorasyon uygulandı. Ayrıca hastaların %18,6'sına eşlik eden tiroit patolojisi nedeniyle lobektomi, %10,2'sine bilateral total tiroidektomi yapıldı. Bir olguda paratiroid kanseri şüphesi nedeniyle lobektomi uygulandı.

**Sonuç:** Ameliyat öncesi tanının doğru konulması, hastalıklı bezin yerinin tespiti primer hiperparatiroidinin cerrahi başarısını etkileyen en önemli faktörlerdir. Bizim serimizde de lokalizasyon çalışmaları titizlikle yapılmakta ve cerrahi başarı giderek artmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Primer hiperparatiroidi, hiperkalsemi, odaklanmış paratiroidektomi, bilateral eksplorasyon

### Abstract

**Aim:** Primary hyperparathyroidism is an endocrine disease characterised by hypercalcemia due to increased parathormone (PTH) secretion. Treatment is surgical excision of pathologic glands by bilateral exploration of the parathyroid glands or focused parathyroidectomy. Our aim was to evaluate the results of patients who underwent parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism.

**Methods:** Patients, who underwent parathyroid surgery in our clinic between 2013 and 2017, were retrospectively evaluated. Data on demographic characteristics, preoperative PTH, calcium, phosphorus, albumin, and vitamin D levels, parathyroid scintigraphy or single photon emission computed tomography, and neck ultrasonography findings, additional investigations, surgical procedure, postoperative PTH and calcium levels, results of pathological investigations, complications, and persistence and recurrence rates were recorded. Patients with missing data and secondary hyperparathyroidism were excluded.

**Results:** The median age of 59 patients was 56±11.2 years and the female-to-male ratio was 43/16 preoperative PTH level 272±171 ng/L and calcium level was 11.8±0.68 mg/dL. The median follow-up period was 22 (3-56) months. Ten patients (16.9%) were symptomatic, 49 (83.1%) were asymptomatic. 50.8 of the patients underwent focused parathyroidectomy, 1.7%—bilateral exploration, 18.6%—unilateral exploration. Eighteen-point-six percent underwent thyroid lobectomy and 10.2% underwent bilateral total thyroidectomy due to additional thyroid pathology. Thyroid lobectomy was performed in one patient because of suspicion of parathyroid cancer.

**Conclusion:** The most important factors affecting the surgical success of primary hyperparathyroidism are the accurate diagnosis before surgery and to accurately identify the localization of the diseased parathyroid gland. Localization studies are carried out meticulously in our series and therefore surgical success is increasing.

**Keywords:** Primary hyperparathyroidism, hypercalcemia, focused parathyroidectomy, bilateral exploration

## Giriş

Primer hiperparatiroidi, paratiroid bezlerinden artmış parathormon (PTH) salınımına bağlı gelişen yüksek serum kalsiyum düzeylerine eşlik eden düşük fosfor düzeyi ile karakterize bir endokrin bozukluktur. Kalsiyum metabolizmasındaki bozukluk sonucu gelişir. Bir veya nadiren daha fazla bezde büyüme ve artmış PTH salınımı ile ilişkilidir (1).

Primer hiperparatiroidi nedenleri adenom, hiperplazi veya karsinomdur. İnsidansı %0,1-1 arasında bildirilmektedir. Olguların %80-90'ında adenom mevcuttur (2). Paratiroid karsinomu olguların %1'inden azını oluşturur (3).

Primer hiperparatiroidide etkin tedavi, hastalıklı bez ya da bezlerin cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Günümüz teknolojisi ve görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere bağlı olarak primer hiperparatiroidinin cerrahi tedavisinde de değişiklikler olmuştur. Bilateral boyun eksplorasyonu ile dört bezin birlikte değerlendirilmesi önceleri altın standart cerrahi prosedürken günümüzde giderek artan sıklıkta odaklanmış cerrahi teknikler uygulanmaktadır (1).

Bu çalışmadaki amacımız kliniğimizde primer hiperparatiroidi nedeniyle cerrahi uygulanan hastalarda sonuçları değerlendirmek ve cerrahi teknikler açısından bir fark olup olmadığını araştırmaktır.

## Yöntemler

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği'nde 2013-2017 yılları arasında primer hiperparatiroidi tanısıyla ameliyat edilen hastalar etik kurul onayını takiben (onay no: 2017-567) retrospektif olarak incelendi.

Hastaların demografik özellikleri, ameliyat öncesi PTH, kalsiyum, fosfor, albümin, D vitamini seviyeleri, paratiroid sintigrafisi ve/veya tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi, boyun ultrasonografisi (USG) bulguları, görüntülemeler arasındaki uyum, ek görüntüleme veya tetkik yapılıp yapılmadığı, uygulanan cerrahi teknik, ameliyat sonrası PTH, kalsiyum seviyeleri, terminal patoloji sonuçları, komplikasyon varlığı, ameliyat sonrası altıncı ay PTH ve kalsiyum seviyeleri, persistans veya rekürrens varlığı kaydedildi.

Verilerine ulaşılamayan, sekonder hiperparatiroidi nedeniyle ameliyat edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Takiplerinde yetersizlik saptanan ancak erken dönem takiplerinde persistans bulgusu olan hastalar çalışma dışı bırakılmadı.

2014 sonrası kliniğimizde ameliyat öncesi lokalizasyon çalışmalarına göre sintigrafi ve boyun USG bulguları sonucunda net karar verilememesi durumunda hastalara ileri görüntüleme yöntemleri uygulanmakta ve cerrahi strateji buna göre planlanmaktadır. İki görüntüleme yönteminde lokalizasyon uyumu saptanamaması halinde

ince kesit boyun bilgisayarlı tomografisi, boyun manyetik rezonans görüntülemesi ve/veya şüpheli lezyonlardan PTH wash-out yapılmaktadır. Lokalizasyonun tespit edilemediği bir olguda ileri görüntüleme yöntemi olarak florokolin- (pozitron emisyon tomografisi) incelemesi yapılmıştır. Ayrıca cerrahi sırasında çıkarılan dokunun donmuş kesit incelemesi yapılmakta ve dokunun paratiroid bezi olduğu doğrulanarak ameliyat sonlandırılmaktadır. Bu çalışmadaki amacımız cerrahi tekniğin sonuçlara etkisini araştırmaktır.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 20.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları, normal dağılım koşulu sağlanmadığından Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Bağımsız gruplarda oranların karşılaştırılması ki-kare analizi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## Bulgular

Yetmiş iki hastaya paratiroid cerrahisi uygulandı. On üç hasta verilerine ulaşılamaması, sekonder hiperparatiroidi nedeniyle cerrahi uygulanması, geçirilmiş boyun cerrahisi nedenleriyle çalışma dışı bırakıldı. Değerlendirmeye alınan 59 hastanın yaş ortalaması  $56 \pm 11,2$  yıl, kadın/erkek oranı 43/16 idi. Ameliyat öncesi ortalama PTH seviyeleri  $272 \pm 171$  ng/L, kalsiyum seviyeleri  $11,8 \pm 0,68$  mg/dL idi (Tablo 1). Hastaların ortalama takip süresi 22 (3-56) aydı.

Hastaların cerrahi endikasyonları değerlendirildiğinde, 10 hasta (%16,9) semptomatik, 49 hasta (%83,1) asemptomatik idi. Asemptomatik olguların %71,2'sinde kalsiyum üst sınırından ( $>10,5$ ) 1 mg/dL'den fazlaydı, %28,8'inde 24 saatlik idrar kalsiyumu 400 mg/gün'ün üzerindeydi ve hastaların %49,2'si osteopenik, %20,3'ü osteoporotikti (Tablo 2).

Yirmi sekiz hastanın (%47,4) sintigrafik görüntüleme ve USG bulguları aynı lokalizasyonu gösterirken kalan hastalarda ileri tetkikler uygulanmıştır. Ayrıca 33 hastada (%55,9) ameliyat sırasında donmuş kesit inceleme yapılmış ve cerrahi strateji buna göre belirlenmiştir.

**Tablo 1. Ameliyat edilen hastaların özellikleri**

Yaş	56,8±11,2
Cinsiyet (K/E)	43/16
Preoperatif PTH	272±171
Preoperatif Ca	11,8±0,6
Postoperatif PTH	21,6±27
Postoperatif Ca	9,2±0,8
K: Kadın, E: Erkek, PTH: Parathormon, Ca: Kalsiyum	

Hastaların %50,8'ine odaklanmış cerrahi, %1,7'sine bilateral, %18,6'sına unilateral eksplorasyon uygulandı. Ayrıca hastaların %18,6'sına eşlik eden tiroit patolojisi nedeniyle lobektomi, %10,2'sine bilateral total tiroidektomi yapıldı. Bir olguda paratiroid kanser şüphesi nedeniyle lobektomi uygulandı (Tablo 3).

Bilateral eksplorasyon/unilateral eksplorasyon ve tiroidektomi eşlik eden cerrahi uygulanan hastalarda kür oranı %93,1 iken odaklanmış cerrahi uygulanan hastalarda kür oranı %96,7 idi ( $p>0,05$ ). Tüm serinin birlikte değerlendirilmesi sonucunda kür oranı %94,9 olarak saptanmıştır.

Hastalar uygulanan cerrahi tekniğe göre iki gruba ayrıldı. Grup 1 odaklanmış cerrahi uygulanmış hastalar, grup 2 diğer cerrahi tekniklerin uygulandığı hastalar olarak belirlendi. Hastalar karşılaştırıldığında grup 1'in yaş ortalaması grup 2'den daha küçüktü ve preoperatif PTH düzeyleri daha düşüktü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p=0,014$ ) ( $p=0,038$ ). Hastaların preoperatif laboratuvar değerleri, endikasyonları karşılaştırıldığında bir fark olmadığı gözlemlendi ( $p>0,05$ ). Terminal patoloji sonuçlarında 57 hastada (%96,6) paratiroid adenomu, bir hastada (%1,7) double adenom ve bir hastada (%1,7) normal paratiroid dokusu saptandı. Eş zamanlı tiroidektomi uygulanan 18 hastanın beşinde tiroit patolojisi malign, 13'ünde benign olarak tespit edildi. Bir olguda geçici vokal kord paralizisi izlendi, 14 hastada semptomatik hipokalsemi saptandı ve parenteral

kalsiyum replasmanı yapıldı. Tüm seride bir (%1,7) olguda rekürrens, iki (%3,4) olguda persistans saptandı. Persistans saptanan hastada patoloji sonucu normal paratiroid bezi olduğu halde diğer olguda paratiroid adenomu olarak saptandı. İki grup arasında komplikasyon oranları, rekürrens ve persistans oranları, terminal patolojiler açısından da bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4).

## Tartışma

Primer hiperparatiroidi insidansı çok yüksek olmadığı halde günümüzde artan sıklıkta tanı konulan bir hastalık olmuştur. Rastlantısal olarak hiperkalseminin daha sık tespit edilmesi nedeniyle sıklığı artmaktadır (4). Elli yaş üzerinde ve kadınlarda daha sık görülmektedir. (5)

Primer hiperparatiroidinin en etkin tedavisi günümüzde cerrahidir (6,7). Primer hiperparatiroidide cerrahi tedavi uygulama koşulları kılavuzlarda benzer önerilerle tanımlanmıştır. En önemli ve mutlak endikasyon semptomatik hiperkalsemidir. Bunun dışında serum kalsiyum seviyesi üst sınırdan 1 mg/dL ve üzerinde yüksekse, kemik yoğunluğu ölçümünde T-skoru  $<-2,5$  ise veya geçirilmiş vertebral fraktür bulgusu varsa, kreatinin klirensi 60 mL/dak'nın altındaysa, 24 saatlik idrarda kalsiyum 400 mg/gün'ün üzerindeyse veya görüntülemelerde nefrolitiazis bulgusu varsa, hasta 50 yaşın altındaysa cerrahi tedavi önerilmektedir (2,5). Bizim serimizde ameliyat endikasyonları 10 hastada

		Sayı	Yüzde
Klinik	Semptomatik	10	%16,9
	Aseptomatik	49	%83,1
Kalsiyum yüksekliği >1 mg/dL	Var	17	%28,2
	Yok	42	%71,2
24 saatlik idrar kalsiyumu (mg/gün)	<400 (mg/gün)	36	%61
	>400 (mg/gün)	17	%28,8
	Yapılmadı	6	%10,2
Kemik yoğunluğu ölçümü	Normal	12	%20,3
	Osteopeni	29	%49,2
	Osteoporoz	12	%20,3
	Yapılmadı	6	%10,2

	Sayı	Yüzde
Odaklanmış cerrahi	30	%50,8
Unilateral eksplorasyon	11	%18,6
Bilateral eksplorasyon	1	%1,7
Lobektomi + paratiroidektomi	11	%18,6
BTT + paratiroidektomi	6	%10,2

BTT: Bilateral total tiroidektomi

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=29)	p değeri
Yaş	53,4±8,8	60,4±12,3	0,014
Cinsiyet (K/E)	24/6	19/10	NS
Preoperatif PTH	226,7±126,1	318,7±200,1	0,038
Preoperatif Ca	11,8±0,71	11,8±0,65	NS
Postoperatif PTH	20,7±18,3	22,5±34,1	NS
Postoperatif Ca	9,08±0,79	9,3±0,86	NS
Kür (%)	%96,7	%93,2	NS
Rekürrens (n)	-	1	NS
Persistans (n)	1	1	NS
Komplikasyon (n)	-	-	NS
Hipokalsemi	8	6	
Tek taraflı parali	-	1	
Hematom	-	1	
Patoloji (n)	-	-	NS
Adenom	29	28	
Double adenom	1	-	
Normal gland	-	1	

K: Kadın, E: Erkek, PTH: Parathormon, Ca: Kalsiyum, NS: İstatistiksel olarak anlamlı olmayan değer, n: Hasta sayısı

(%16,9) semptomatik hiperkalsemi, 49 hastada (%83,1) asemptomatik hiperkalsemi olarak belirlendi. Asemptomatik olguların %71,2'sinde kalsiyum düzeyi üst sınırın 1 mg/dL'den fazlaydı, %28,8'inde idrar kalsiyumu 400 mg/gün'ün üzerindeydi ve hastaların %49,2'si osteopenik, %20,3'ü osteoporotikti. Hastalarımızın %18,6'sı 50 yaş altındaydı.

Literatürde cerrahi teknik karşılaştırmaları birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Bilateral eksplorasyon halen deneyimli cerrahlarca düşük komplikasyon oranları ve %95-98 kür oranlarıyla uygulanmaktadır (8). Öte yandan odaklanmış cerrahi de yine literatürde %98'lere varan kür oranlarıyla bildirilmektedir (9,10). Bizim serimizde de bilateral eksplorasyon/unilateral eksplorasyon ve tiroidektomi eşlik eden cerrahiler uygulanan hastalarda kür oranı %93,1 iken odaklanmış cerrahi uygulanan hastalarda kür oranı %96,7 idi. Tüm serinin birlikte değerlendirilmesi sonucunda kür oranı %94,9 olarak saptanmıştır. Kür oranları açısından iki grup arasında fark saptanmazken sonuçlarımız literatürle uyumludur (8).

Tiroit patolojilerinin grup 2'deki hastalarda daha yüksek oranda eşlik etmesinin nedeni yaş arttıkça tiroit nodülü görülme insidansının literatürle uyumlu olarak daha yüksek olmasına bağlandı (11). Bu grupta paratiroid lokalizasyonu yapılabilmemesine rağmen tiroit patolojisinin eşlik etmesi nedeniyle odaklanmış cerrahi yerine bilateral veya tek taraflı eksplorasyonun daha fazla yapılmış olduğu görüldü.

Odaklanmış cerrahi uygulanan grupta sekiz (%26,6) olguda semptomatik hipokalsemi saptandı. Diğer cerrahi tekniklerin uygulandığı grupta bir (%3,4) olguda geçici tek taraflı vokal kord paralizisi saptanmış, altı (%20,6) olguda semptomatik hipokalsemi izlenmiş ve parenteral kalsiyum replasmanı yapılmıştır. Bizim serimizde tüm olgular değerlendirildiğinde semptomatik hipokalsemi %23,7 saptandı. Literatürde paratiroid cerrahisi sonrası semptomatik hipokalsemi %7 civarında bildirilmektedir (12). Olguların %69,4'ünün osteopenik ve osteoporotik olması dolayısıyla toplumumuzda aç kemik sendromu eğiliminin yüksek olmasının bu duruma neden olduğu düşünüldü.

## Sonuç

Ameliyat öncesi tanının doğru konulması, hastalıklı bezin yerinin tespiti primer hiperparatiroidi cerrahi başarısını etkileyen en önemli faktörlerdir. Bizim serimizde de hastaların yönetiminde son yıllarda lokalizasyon çalışmaları titizlikle yapılmakta ve cerrahi başarı giderek artmaktadır.

Ancak kendi serimizi değerlendirdiğimizde hastaların postoperatif aç kemik sendromu olma sıklığı literatürden yüksek saptanmıştır. Bu nedenle toplumumuzda asemptomatik hiperkalsemi titizlikle irdelenmeli ve bu durum erken tanı ile kontrol altına alınmalıdır.

Primer hiperparatiroidide odaklanmış cerrahi, cerrahin deneyimine bağlı olarak benzer kür ve komplikasyon oranlarıyla uygulanabilecek güvenli bir cerrahi tekniktir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.Y., G.Ç., E.F. Konsept: S.Y., G.Ç. Dizayn: S.Y., G.Ç. Veri Toplama veya İşleme: S.Y., G.Ç., E.F. Analiz veya Yorumlama: S.Y., G.Ç., E.F. Literatür Arama: S.Y., G.Ç., E.F. Yazan: S.Y.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, et al. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2018;391:168-78.
2. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American association of endocrine surgeons guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg* 2016;151:959-68.
3. Van Heerden JA, Weiland LH, ReMine WH, et al. Cancer of the parathyroid glands. *Arch Surg* 1979;114:475-80.
4. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:335-9.
5. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009;374:145-58.
6. Pasieka JL, Parsons L, Jones J. The long-term benefit of parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: a 10-year prospective surgical outcome study. *Surgery* 2009;146:1006-13.
7. Sheldon DG, Lee FT, Neil NJ, et al. Surgical treatment of hyperparathyroidism improves health-related quality of life. *Arch Surg* 2002;137:1022-6.
8. Udelsman R, Åkerström G, Biagini C, et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3595-606.
9. Udelsman R, Lin Z, Donovan P. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2011;253:585-91.
10. Van Udelsman B, Udelsman R. Surgery in primary hyperparathyroidism: extensive personal experience. *J Clin Densitom* 2013;16:54-9.
11. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroid hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu 2017. Türkiye Klinikleri 2017;157:143-54.
12. Westerdahl J, Lindblom P, Valdemarsson S, et al. Risk factors for postoperative hypocalcemia after surgery for primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 2000;135:142-7.