

HIRURGIJA PARAŠTITASTIH ŽLEZDA – RAD ODELJENJA ENDOKRINE HIRURGIJE KLINIKE OPŠTE I GRUDNE HIRURGIJE UKC KRAGUJEVAC

Slobodan Jakovljević¹, Jovan Pešović¹, Duško Nešovanović¹, Marko Spasić^{1,2}, Borka Milev¹,
Vladimir Tvrdišić¹, Stefan Jakovljević^{1,2}

¹Univerzitetski klinički centar Kragujevac, Klinika opšte i grudne hirurgije, Kragujevac

²Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Katedra za hirurgiju, Kragujevac

PARATHYROID GLAND SURGERY - WORK OF THE ENDOCRINE SURGERY DEPARTMENT OF THE CLINIC FOR GENERAL AND THORACIC SURGERY UCC KRAGUJEVAC

Slobodan Jakovljević¹, Jovan Pesovic¹, Dusko Nesovanovic¹, Marko Spasic^{1,2}, Borka Milev¹,
Vladimir Tvrdisic¹, Stefan Jakovljevic^{1,2}

¹University Clinical Center Kragujevac, Clinic for General and Thoracic Surgery, Kragujevac, Serbia

²University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Department of Surgery, Kragujevac, Serbia

SAŽETAK

Cilj. Cilj naše studije bio je da prikazemo naše iskustvo u hirurškom lečenju pacijenata sa hiperparatiroidizmom u bolnici tercijarnog nivoa u zemlji sa srednjim prihodima i ograničenim resursima.

Metode. Studija je sprovedena kao opservaciona retrospektivna analiza na pacijentima koji su podvrgnuti paratiroidektomiji u Univerzitetskom kliničkom centru Kragujevac (UKCKG), od septembra 2018. do septembra 2023. godine. Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije i analizirani korišćenjem deskriptivne statistike i odgovarajućih testova za evaluaciju razlika parametara. Svi proračuni su izvršeni korišćenjem IBM SPSS Statistics for Windows, verzija 23.0.

Rezultati. Izvršena je ukupno 61 paratiroidektomija, od toga 7 (11,5%) s komplikacijom, uključujući tri (4,9%) slučaja seroma i četiri (6,6%) pareze rekurentnog nerva. Primarni hiperparatiroidizam je dijagnostikovao kod 90,2% pacijenata, dok je sekundarni hiperparatiroidizam bio prisutan kod 9,8% pacijenata. Patohistološki, adenom je potvrđen kod 72,1% pacijenata, dok je hiperplazija dijagnostikovana kod 27,9% pacijenata. Analiza je pokazala da je ultrazvučno izmereni volumen paratiroidne žlezde statistički značajno veći u poređenju s volumenom koji je izmerio patolog. Takođe, uočeno je da je gornja paratiroidna žlezda češće ekstrahovana kod pacijenata kod kojih je preoperativni nivo kalcijuma bio viši ($p = 0,015$). Kada je u pitanju histološka dijagnoza (adenoma/hiperplazija), nisu uočene statistički značajne razlike između grupa u svim posmatranim parametrima. Komparativna analiza laboratorijskih nalaza pre i posle operacije pokazala je značajno smanjenje nivoa parathormona, kalcijuma i vitamina D, dok je smanjenje fosfora imalo marginalnu statističku značajnost.

Zaključak. Hirurško lečenje hiperparatiroidizma je efikasno i sigurno. Hirurzi treba da budu adekvatno edukovani u referentnim ustanovama da bi se postigli što bolji rezultati i smanjio broj komplikacija.

Ključne reči: hiperparatiroidizam; paratiroidna žlezda; paratiroidni hormon; adenom

ABSTRACT

Objective. The aim of our study was to present our experience in the surgical treatment of patients with hyperparathyroidism in a tertiary care hospital in a middle-income, resource-limited country.

Methods. The study was conducted as an observational retrospective analysis on patients who underwent parathyroidectomy at the University Clinical Center Kragujevac (UCCKG), in the period from September 2018 to September 2023. Data were collected from medical records and analyzed using descriptive statistics and appropriate tests to evaluate parameter differences. All calculations were performed using IBM SPSS Statistics for Windows, version 23.0.

Results. A total of 61 parathyroidectomies were performed, of which 7 (11.5%) had complications, including 3 (4.9%) cases of seroma and 4 (6.6%) recurrent nerve paresis. Primary hyperparathyroidism was diagnosed in 90.2% of patients, while secondary hyperparathyroidism was present in 9.8% of patients. Pathohistologically, adenoma was confirmed in 72.1% of patients, while hyperplasia was diagnosed in 27.9% of patients. The analysis showed that the volume of the parathyroid gland measured by ultrasound was statistically significantly higher compared to the volume measured by the pathologist. Also, it was observed that the upper parathyroid gland was extracted more often in patients whose preoperative calcium level was higher ($p=0.015$). When it comes to the histological diagnosis (adenoma/hyperplasia), no statistically significant differences were observed between the groups in all observed parameters. Comparative analysis of laboratory findings before and after the surgery showed a significant decrease in parathyroid hormone, calcium and vitamin D levels, while the decrease in phosphorus had marginal statistical significance.

Conclusion. Surgical treatment of hyperparathyroidism is effective and safe. Surgeons should be adequately educated in reference institutions in order to achieve the best possible results and reduce the number of complications.

Key words: hyperparathyroidism; parathyroid glands; parathyroid hormone; adenoma.

UVOD

Paratireoidektomija je hirurški postupak kojim se uklanja paratireoidna žlezda ili više njih s ciljem lečenja hiperparatireoidizma. Ovaj endokrini poremećaj najčešće se manifestuje kao primarni hiperparatireoidizam (pHPT) i spada u treću najčešću endokrinu bolest, sa učestalošću od otprilike 25 na 100.000 ljudi. Češće se javlja kod žena, posebno u ranom postmenopauzalnom periodu (1). Tipično se otkriva slučajnim nalazom hiperkalcemije tokom rutinskih biohemijskih analiza, mada se ponekad kao inicijalna manifestacija mogu pojaviti nefrolitijaza i osteoporoza (2). Prema studijama, 75–80% slučajeva pHPT proizlazi iz paratireoidnih adenoma, dok primarna paratireoidna hiperplazija čini 15–20% (3).

Hirurški pristup je terapija izbora i indikovana je kod simptomatskih osoba, onih kod kojih je nivo serumskog kalcijuma 0,25 mmol/L iznad normalne granice i kod mlađih od 50 godina. Osim pomenutih indikacija, hirurško lečenje je indikovano i kod osoba s bubrežnim komplikacijama, osteoporozom s pridruženim fragilitetnim frakturama, vertebralnim kompresivnim prelomima i posebno u slučaju paratireoidnog karcinoma, kao i kod pacijenata s kognitivnim ili psihijatrijskim simptomima pripisanim pHPT. Takođe, paratireoidektomija se može razmotriti kod srčanih bolesnika da bi se smanjile potencijalne kardiovaskularne posledice. Treba naglasiti da je operativno lečenje efikasnije i ekonomičnije od dugotrajnog praćenja ili farmakološke terapije (4).

Dodatno, operacija je često indikovana za lečenje sekundarnog hiperparatireoidizma (sHPT) rezistentnog na lekove kod pacijenata na dijalizi (5). Hirurška intervencija je preporučena metoda lečenja za sve simptomatske pacijente s nivoima paratireoidnog hormona (PTH) preko 800 pg/mL, one s refrakternom hiperkalcemijom ili hiperfosfatemijom, i asimptomatske osobe s nivoima PTH preko 1.000 pg/mL uprkos odgovarajućoj medikamentoznoj terapiji (6).

Cilj naše studije bio je da prikazemo naše iskustvo u hirurškom lečenju pacijenata s hiperparatireoidizmom u bolnici tercijarnog nivoa u zemlji sa srednjim prihodima i ograničenim resursima.

BOLESNICI I METOD

Sprovedena je opservaciona retrospektivna studija na pacijentima koji su podvrgnuti paratireoidektomiji u Univerzitetskom kliničkom centru Kragujevac (UKCKG), od septembra 2018. do septembra 2023. godine.

Uključeni su svi pacijenti stariji od 18 godina kod kojih je izvršena indikovana paratireoidektomija. Pacijenti su isključeni ako su imali nepotpunu dokumentaciju ili ako je paratireoidektomija izvršena u okviru tireoidektomije. Zbog retrospektivne prirode studije nije

bilo potrebno odobrenje Etičkog komiteta UKCKG. Studija je sprovedena u skladu sa etičkim principima Deklaracije Svetske medicinske asocijacije iz Helsinkija za medicinska istraživanja koja uključuju ljudske subjekte.

Podaci su prikupljeni iz arhivirane medicinske dokumentacije i uključivali su demografske i kliničke informacije. Podaci su prvo numerički kodirani, tabelirani i provereni na greške. Deskriptivna statistika je korišćena za opis populacije. Kontinuirane varijable su prikazane kroz srednju vrednost, standardnu devijaciju, medijanu i interkvartalni raspon. Kategorijske varijable su prikazane kroz frekvenciju i procenat. Nakon procene normalnosti Šapiro–Vilkovim testom korišćeni su odgovarajući parametarski ili neparametarski testovi za evaluaciju razlika parametara merenih u dva vremena, kao i razlike parametara između posmatranih grupa (adenom/hiperplazija, gornja/donja žlezda).

Rezultati su smatrani statistički značajnim ako je verovatnoća nulte hipoteze bila 0,05 ili manje. Svi proračuni su izvršeni korišćenjem programa IBM SPSS Statistics for Windows, verzija 23.0 (IBM Corp., Armonk, Njujork, SAD).

REZULTATI

U okviru naše studije izvršena je ukupno 61 paratireoidektomija, od toga sedam (11,5%) s hirurškom komplikacijom, i to tri (4,9%) seroma i četiri (6,6%) pareze rekurentnog nerva. Većina ispitanika, tačnije 49 (80,3%), bile su osobe ženskog pola. Dijagnoza primarnog hiperparatireoidizma postavljena je kod 55 ispitanika (90,2%), dok je sekundarni hiperparatireoidizam bio prisutan kod šest ispitanika (9,8%). Patohistološki, kod 44 ispitanika (72,1%) potvrđen je adenom, dok je kod 17 ispitanika (27,9%) dijagnostikovana hiperplazija, dok karcinoma paratireoidnih žlezda nije bilo. Ostale osnovne karakteristike populacije prikazane su u tabeli 1.

U okviru naše studije, osim komparacije laboratorijskih parametara pre i posle operacije, prikazane u tabeli 2, analizirali smo preciznost ultrazvučnog merenja volumena paratireoidne žlezde (PTŽ). Rezultati su pokazali da je ultrazvučno izmereni volumen žlezde, s prosečnom vrednošću od $2,45 \pm 2,33 \text{ cm}^3$, statistički značajno veći ($p = 0,028$) u poređenju s volumenom koji je izmerio patolog, koji je iznosio $2,30 \pm 2,93 \text{ cm}^3$.

Dodatno, uočili smo da je gornja paratireoidna žlezda češće ekstrahovana kod pacijenata kod kojih je preoperativni nivo kalcijuma bio viši. Konkretno, preoperativni nivo kalcijuma kod ovih pacijenata bio je $2,86 \pm 0,31$, što je statistički značajno više ($p = 0,015$) u odnosu na $2,66 \pm 0,21$ kod ostalih pacijenata. Pol, starost, ultrazvučno izmeren volumen paratireoidne žlezde, dijagnoza postavljena scintigrafijom, kao i ostali

preoperativni laboratorijski nalazi (PTH, fosfor i vitamin D) nisu se značajno razlikovali u odnosu na lokaciju ekstraprovane žlezde.

Kada je u pitanju histološka dijagnoza (adenoma/hiperplazija) nismo uočili statistički značajne razlike između grupa u svim posmatranim parametrima, ispitivanim i u prethodnoj analizi.

DISKUSIJA

Naša studija, koja je obuhvatila ukupno 61 paratireodektomiju, pokazala je da je ovaj hirurški postupak generalno siguran, s relativno malim brojem lakih komplikacija (11,5%) i bez ozbiljnijih komplikacija. U našoj studiji komplikacija u vidu pareze rekurentnog nerva zabeležena je kod 6,6% pacijenata, što je znatno manje nego u studiji Hiramicua i sar., gde je ova

komplikacija zabeležena kod 11,5% pacijenata (7). Ipak, treba istaći da je broj pacijenata koje smo pratili bio znatno manji, što je moglo uticati na prividno bolje rezultate. Hipokalcemiju, kao očekivanu komplikaciju operacije u okviru sindroma gladnih kostiju, imali smo kod 9,8% pacijenata, što je u skladu s rezultatima ranijih studija, gde se ova komplikacija javljala kod 4,1–21,3% paratireodektomija (8). Prosečna starost naših pacijenata bila je 59 godina, a većina su bile žene (80,3%). Ovo je istovetno s prethodnim istraživanjima, koja pokazuju da žene četiri puta češće pate od hiperparatireoidizma, kao i da se ovo stanje najčešće javlja u ovoj životnoj dobi (9).

Primarni hiperparatireoidizam je bio najčešća dijagnoza (90,2%), dok je sekundarni hiperparatireoidizam bio prisutan kod manjeg broja pacijenata (9,8%). Ovi rezultati su usaglašeni s literaturom, koja pokazuje da je primarni hiperparatireoidizam češći od sekundarnog

Tabela 1. Osnovne karakteristike populacije.

Varijable	Da (%)	Ne (%)
Pol, ženski	49 (80,3%)	12 (19,7%)
Prisutna neka hronična bolest	31 (50,8%)	30 (49,2%)
HTA	27 (44,3%)	34 (55,7%)
DM	8 (13,1%)	53 (86,9%)
Osteoporoza	4 (6,6%)	57 (93,4%)
HBI	6 (9,8%)	55 (91,2%)
Limfadenektomija	11 (18,0%)	50 (82,0%)
Koja je strana operisana, leva	28 (45,9%)	33 (54,1%)
Koja je PT žlezda operisana, donja	41 (67,2%)	20 (32,8%)
Postoperativno hipokalcemija	6 (9,8%)	55 (90,2%)
Postoperativno PTH u referentnom opsegu	58 (95,1%)	3 (4,9%)
Varijable	Srednja vrednost ± SD	Medijana (IQR)
Starost, godine	59,62 ± 11,425	58,00 (18)
Dužina hospitalizacije, dan	4,09 ± 1,578	4,00 (1)
Volumen žlezde – ultrazvučno, cm ³	2,4578 ± 2,33	1,95 (1,60)
Volumen žlezde – makroskopski, cm ³	2,2983 ± 2,93	1,20 (1,36)
Preoperativni parathormon	105,76 ± 105,84	73,00 (39)
Postoperativni parathormon	24,840 ± 15,46	17,90 (18,3)
Preoperativni kalcijum	2,722 ± 0,26	2,72 (0,4)
Postoperativni kalcijum	2,265 ± 0,14	2,23 (0,2)
Preoperativni fosfor	1,121 ± 0,35	1,10 (0,6)
Postoperativni fosfor	1,074 ± 0,39	0,90 (0,5)
Preoperativni vitamin D	24,954 ± 17,09	20,53 (13,0)
Postoperativni vitamin D	15,2316 ± 8,03	14,00 (8,90)

n – broj; SD – standardna devijacija; IQR – interkvartalni raspon, HTA – hipertenzija; DM – *diabetes melitus*; PT – *paratireoidea*; ln – limfni nodus;

Tabela 2. Komparativna analiza laboratorijskih nalaza pre i posle operacije.

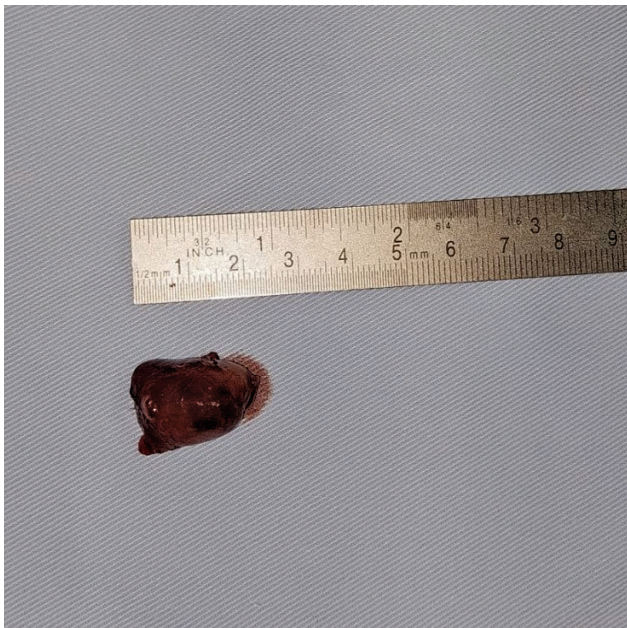
Varijable	Preoperativno SV ± SD or MD (IQR)	Postoperativno SV ± SD or MD (IQR)	p
PTH	73,00 (39)	17,90 (18,3)	< 0,001
Ca	2,722 ± 0,2633	2,265 ± 0,1389	< 0,001
P	1,10 (0,6)	0,90 (0,5)	0,058
Vitamin D	20,53 (13,0)	14,00 (8,90)	< 0,001

SV – srednja vrednost, SD – standardna devijacija, MD – medijana, IQR – interkvartalni raspon, Sig. – signifikatnost, PTH – parathormon, Ca – kalcijum, P – fosfor.

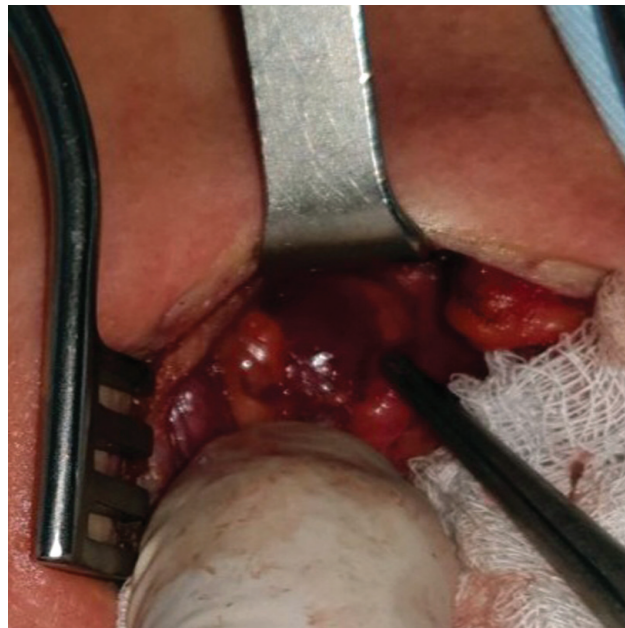
hiperparatireoidizma (10). U kontekstu histoloških nalaza, adenom je identifikovan kod 72,1% pacijenata, dok je hiperplazija potvrđena kod 27,9% pacijenata. Prema podacima Američkog udruženja endokrinologa, adenom je uzrok primarnog hiperparatireoidizma u oko 85% slučajeva (4). Ipak, naša studija je obuhvatila i pacijente sa sekundarnim hiperparatireoidizmom, koji su činili 9,8% od ukupnog broja pacijenata, gde je očekivani histološki nalaz bio hiperplazija, što objašnjava razliku.

Analiza je pokazala da je ultrazvučno izmereni volumen paratiroidne žlezde statistički značajno veći ($p = 0,028$) u poređenju s volumenom koji je izmerio patolog. Ovo ukazuje na potencijalnu vrednost ultrazvučnog merenja u proceni veličine paratiroidne žlezde pre operacije.

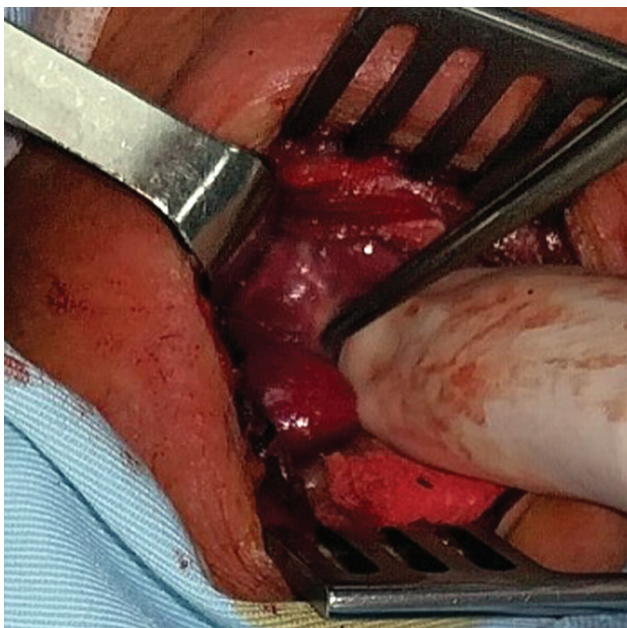
Komparativna analiza laboratorijskih nalaza pre i posle operacije pokazala je značajno smanjenje nivoa parathormona ($p < 0,001$), kalcijuma ($p < 0,001$) i



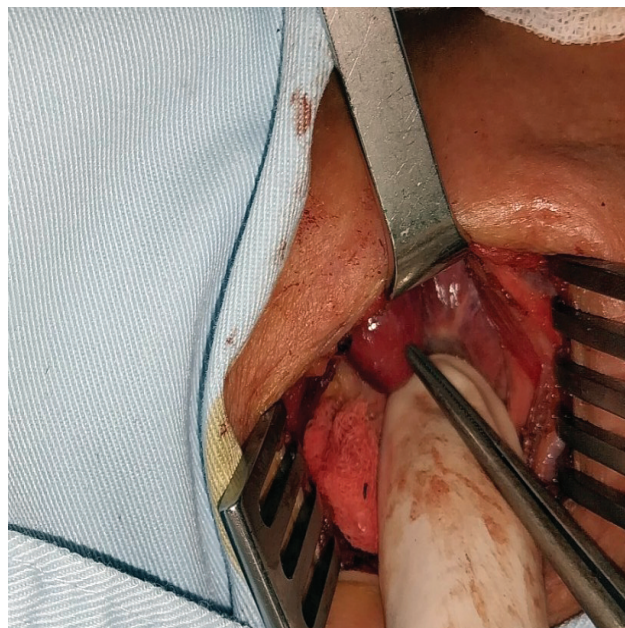
Slika 1. Donja leva paratiroidna žlezda nakon ekstirpacije.



Slika 2. Donja leva paratiroidna žlezda tokom preparisanja u toku operativnog zahvata (a).



Slika 3. Donja leva paratiroidna žlezda tokom preparisanja u toku operativnog zahvata (b).



Slika 4. Donja leva paratiroidna žlezda tokom preparisanja u toku operativnog zahvata (c).

vitamina D ($p < 0,001$), dok je smanjenje fosfora imalo marginalnu statističku značajnost ($p = 0,058$). Ovi rezultati ukazuju na efikasnost paratireodektomije u regulaciji ovih parametara.

U zaključku, naša studija pruža vredne uvide u hirurško lečenje hiperparatireoidizma, ukazujući na sigurnost i efikasnost paratireodektomije. Međutim, potrebna su dalja istraživanja da bi se bolje razumeli faktori koji mogu uticati na ishode lečenja.

LITERATURA

1. Battistella E, Pomba L, Toniato R, et al. Evolution of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism. *J Clin Med* 2023; 12: 2057–7.
2. Pavlidis ET, Pavlidis TE. Update on the current management of persistent and recurrent primary hyperparathyroidism after parathyroidectomy. *World J Clin Cases* 2023; 11: 2213–25.
3. Demir B, Binnetoglu A, Sahin A, Yavuz DG. Single center experience in the surgical management of primary hyperparathyroidism. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2020; 13: 285-90.
4. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surgery* 2016; 151: 959.
5. Steinl GK, Kuo JH. Surgical Management of Secondary Hyperparathyroidism. *Kidney Int Rep* 2021; 6: 254–64.
6. Eknayan G, Levin A, Levin NW. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1–201.
7. Hiramitsu T, Tomosugi T, Okada M et al. Intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring using endotracheal electromyography during parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *J Int Med Res* 2021; 49: 3000605211000987.
8. Mu Y, Zhao Y, Zhao J, et al. Factors influencing serum calcium levels and the incidence of hypocalcemia after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism patients. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1276992.
9. Walker MD, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., eds. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth: MDText.com, Inc., 2021. (www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278923).
10. Pokhrel B, Leslie SW, Levine SN. Primary hyperparathyroidism. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2022. (www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441895).