

Kirurško zbrinjavanje primarnog i sekundarnog hiperparatireoidizma u Klinici za bolesti uha, grla i nosa s kirurgijom glave i vrata KBC-a Split u razdoblju od 2017. do 2021. godine

Ljulj, Jure

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:081424>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-31**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Jure Ljulj

**KIRURŠKO ZBRINJAVANJE PRIMARNOG I SEKUNDARNOG
HIPERPARATIREOIDIZMA U KLINICI ZA BOLESTI UHA, GRILA I NOSA S
KIRURGIJOM GLAVE I VRATA KBC-A SPLIT U RAZDOBLJU OD 2017. DO 2021.
GODINE**

Diplomski rad

Akademska godina:

2021./2022.

Mentor:

doc. dr. sc. Mirko Kontić

Split, srpanj 2022.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Jure Ljulj

**KIRURŠKO ZBRINJAVANJE PRIMARNOG I SEKUNDARNOG
HIPERPARATIREOIDIZMA U KLINICI ZA BOLESTI UHA, GRILA I NOSA S
KIRURGIJOM GLAVE I VRATA KBC-A SPLIT U RAZDOBLJU OD 2017. DO 2021.
GODINE**

Diplomski rad

Akademska godina:

2021./2022.

Mentor:

doc. dr. sc. Mirko Kontić

Split, srpanj 2022.

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Paratireoidne žlijezde	2
1.1.1. Anatomija	2
1.1.2. Histologija	2
1.1.3. Embriologija	3
1.1.4. Funkcija	4
1.2. Primarni hiperparatireoidizam	5
1.2.1. Epidemiologija	5
1.2.2. Etiologija	5
1.2.3. Klinička slika	6
1.2.4. Diferencijalna dijagnoza	7
1.2.5. Dijagnostika	7
1.2.6. Liječenje	11
1.3. Sekundarni hiperparatireoidizam	14
1.3.1. Epidemiologija	14
1.3.2. Etiologija i patofiziologija	14
1.3.3. Klinička slika	15
1.3.4. Diferencijalna dijagnoza	15
1.3.5. Dijagnostika	16
1.3.6. Liječenje	17
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	19
3. MATERIJALI I METODE	21
3.1. Ispitanici i organizacija istraživanja	22
3.2. Metode prikupljanja	22
3.3. Statistička obrada podataka	22
4. REZULTATI	23
5. RASPRAVA	30

6. ZAKLJUČCI	33
7. POPIS CITIRANE LITERATURE	35
8. SAŽETAK	42
9. SUMMARY	45
10. ŽIVOTOPIS	48

POPIS KRATICA

PTH – paratireoidni hormon

PTŽ – paratireoidna žlijezda

PHPT – primarni hiperparatireoidizam

SHPT – sekundarni hiperparatireoidizam

GF – glomerularna filtracija

MEN – multipla endokrina neoplazija

ABZ – akutno bubrežno zatajenje

RAAS – renin angiotenzin aldosteron sustav

KK – kreatin klirens

Zahvaljujem svomu mentoru doc.dr.sc. Mirku Kontiću na suradnji, strpljenju i otvorenosti pri pisanju ovoga diplomskoga rada.

Zahvaljujem i svojoj obitelji na pomoći posebno za vrijeme studiranja.

1. UVOD

1.1. Paratireoidne žlijezde

1.1.1. Anatomija

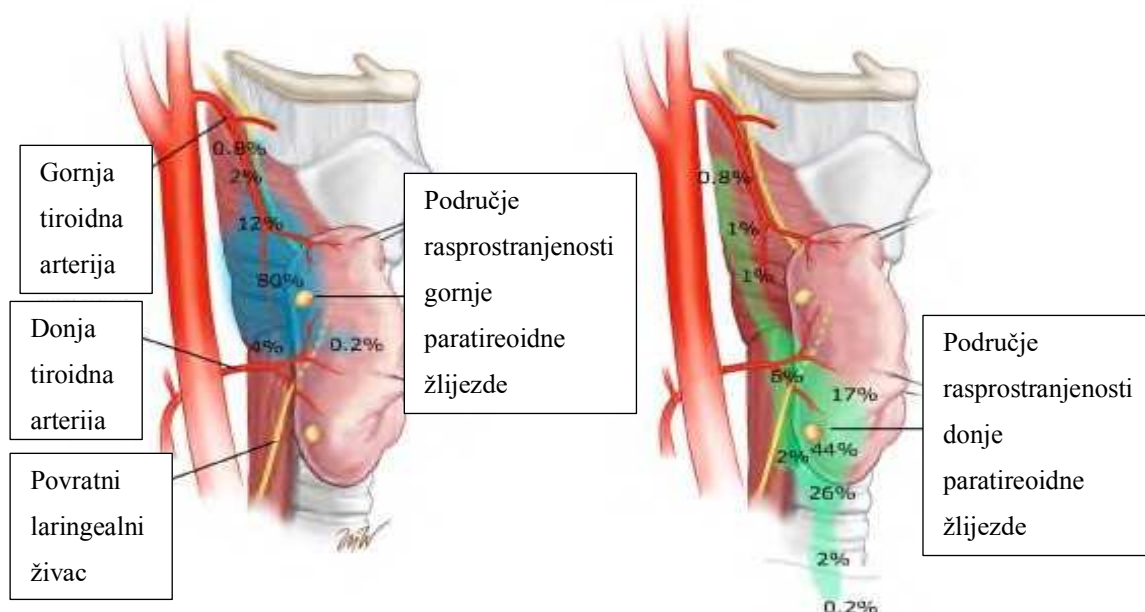
Paratireoidna tjelešca žljezdana su tijela koja se tipično nalaze straga tireoidne žlijezde, točnije po jedno paratireoidno tjelešće na svakom od četiri pola tireoidne žlijezde (1). Smeđe su boje, ali mogu biti i tamnije što ovisi o stupnju vaskularizacije i udjelu masnog tkiva. Duljina im je između 3 i 8 mm, a uobičajeno teže između 20 i 20 mg. Najčešće nalazimo četiri paratireoidne žlijezde, po dvije gore i dvije dole. Otprilike 3% populacije ima 3 ili manje paratireoidnih žlijezda, a oko 13% ljudi ima ih 5 ili više. Kod ljudi radi se o ektopičnim paratireoidnim žlijezdama koje su najčešće smještene u timusu (2). Gornja tiroidna arterija i laringealni povratni živac nalaze se sprijeda gornjih doštitnih žlijezda, a u odnosu na donje PTŽ su smješteni straga (3). Donja štitna arterija dominantno opskrbljuje sve doštitne žlijezde, iako postoje kolaterale s gornje tiroidne, laringealne, trahealne i ezofagealnih arterija (4). Vene paratireoidnih žlijezda usmjeruju krv u venski pleksus štitne žlijezde. Limfa paratireoidnih žlijezda drenira se skupa s limfom štitnjače u limfne čvorove koji se nalaze paratrahealno ili duboko u vratu. Gornji donji i srednji cervikalni gangliji inerviraju PTŽ (5).

1.1.2. Histologija

Paratireoidne žlijezde ovija čahura od vezivnog tkiva koja ima pregrade u žlijezdi. Mreža vezivnog tkiva koju grade retikulinska vlakna obavija nakupljene žlijezdane stanice (6). Stanice paratireoidne žlijezde lako se prepoznaju po gusto pakiranim stanicama za razliku od folikularne građe štitne žlijezde (7). Dvije su vrste stanica, oksifilne i glavne stanice. Glavnih je stanica više i one sintetiziraju PTH, oksifilnih je stanica manje, ali se njihov broj povećava starenjem. Njihova je funkcija za sada nepoznata (8).

1.1.3. Embriologija

Paratiroidna tjelešca razvijaju se od treće i četvrte škržne vreće između petog i dvanaestog gestacijskog tjedna. Epitel tih škržnih vreća proliferira formirajući čvoriće na dorzalnoj strani u petom gestacijskom tjednu. Iz treće se škržne vreće također razvija i timus koji se spušta u medijastinum povlačeći dva paratiroidna tjelešca koja tako postaju donja i nalaze se uz donju plohu štitne žlijezde (9). U dvije trećine slučajeva donja tjelešca zadrže se na stražnjoj plohi donjih polova štitnjače, iako je njihova rasprostranjenost raznolika te se u drugim slučajevima mogu pronaći posvuda, od mandibule do inferiornog medijastinuma (10). To prikazuje slika 1 (11). Od četvrte škržne vreće razvijaju se gornja paratiroidna tjelešca. Gornja se tjelešca nalaze obično uz štitnu žlijezdu (9). Gornja paratiroidna tjelešca se najčešće pronalaze iza gornjih polova štitnjače ili u spoju krikoidne i tiroidne hrskavice, a rjeđe su smještene retrofaringealno ili retroezofagealno. Rjeđe su ektopične (10).



Slika 1. Učestalost pojedinih lokalizacija paratiroidnih žlijezda

Preuzeto i prilagođeno prema: UpToDate. Uptodate.com [Internet]. Massachusetts: UpToDate; 2022 [citirano 5. srpnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=SURG%2F56752>

1.1.4. Funkcija

Ove žlijezde monitoriraju razine kalcija u serumu lučeći paratireoidni hormon kada su razine u serumu niske (11). Paratireoidni hormon jednolančani je peptid kojeg grade 84 aminokiseline te ima ključnu ulogu u regulaciji serumskog kalcija jer drži njegovu razinu u veoma uskomu intervalu. Održavanje kalcija u fiziološkom rasponu ključno je za mišićnu kontrakciju, zgrušavanje krvi, diobu stanica i lučenje nekih hormona kao na primjer gastrina. Djelujući na kost, PTH stimulira oslobađanje kalcija. U bubregu djeluje u distalnim tubulima tako da je pojačana reapsorpcija kalcija te u proksimalnim bubrežnim tubulima aktiviranjem 1-alfa-hidroksilaze potiče sintezu 1,25-dihidroksi vitamina D₃ (poznat kao kalcitriol) koji djeluje na gastrointestinalni sustav pojačavajući apsorpciju kalcija (12). Razine PTH reguliraju se principom negativne povratne sprege. Serumski kalcij i D vitamin blokiraju lučenje paratireoidnog hormona djelujući na svoje receptore, a svaka tendencija prema padu razine serumskog kalcija potiče lučenje PTH (12). Djelovanje vitamina D uključuje i blokiranje hiperplazije stanica PTŽ. Odnos koncentracije slobodnog kalcija i PTH grafički prikazan ima oblik sigmoidalne krivulje. Ta krivulja ima zaravnjenje razine paratireoidnog hormona pri izrazito niskim i izrazito visokim razinama kalcija u serumu (13). Vrijednost razine PTH u serumu postaje maksimalna kada je vrijednost koncentracije kalcija oko 1,9 mmol/L (12). Litij podiže razine kalcija potičući lučenje PTH (14). Sekrecija PTH onemogućena je u slučaju teškog manjka magnezija, a na PTH imaju utjecaj aluminijski, adrenergijski, estrogenski te glukagon. Djelovanjem PTH smanjena je reapsorpcija fosfata u bubregu, povećano je oslobađanje iz koštanog tkiva, a indirektno preko vitamina D povećana je crijevna apsorpcija (13). Prije se smatralo da su glavni cilj djelovanja PTH u kostima osteoklasti, ali nova istraživanja pokazuju da PTH djeluje neposredno na osteocite te posredno na osteoblaste i osteoklaste (15). Povećana sekrecija PTH povećava resorpciju kosti, a manje povremene doze PTH imaju anaboličko djelovanje na kost. PTH se razlaže u jetri i bubregu. Parathormonu nalik peptid (PTHrP) kojeg luče određeni tumori najbitniji je uzročnik hiperkalcemije u malignim oboljenjima (13). Poremećaj funkcije PTŽ može biti pojačano ili smanjeno lučenje PTH. Povećano lučenje se pojavljuje u primarnom, sekundarnom i tercijarnom hiperparatireoidizmu kao i u slučaju ektopičnoga lučenja PTH. Smanjeno lučenje PTH prisutno je u primarnom i sekundarnom hipoparatireoidizmu (16). Pseudohipoparatireoidizam je stanje u kojemu je smanjena osjetljivost perifernih tkiva na paratireoidni hormon (17).

1.2. Primarni hiperparatireoidizam

PHPT određen je pojačanim lučenjem PTH u barem jednoj PTŽ i dovodi do generaliziranog disbalansa u metabolizmu kalcija, kosti i fosfora. PHPT je glavni uzrok povišenja razine koncentracije serumskog kalcija (18).

1.2.1. Epidemiologija

Primarni hiperparatireoidizam prisutan je u 2,5 na 1000 osoba, češći je u žena, 1:500 žena i 1:2000 muškaraca. Može biti spontan, obiteljski ili udružen s MEN sindromom (19). Bolest se može pojaviti u svim životnim dobima, ali najčešće se pojavljuje među osobama u šestomu desetljeću životne dobi. Prevalencija PHPT među osobama starijima od 55 godina iznosi 2%. PHPT je rijetka pojava u djece, najčešće se radi o nasljednim sindromima (20).

1.2.2. Etiologija

U 8 od 10 bolesnika uzrok primarnomu hiperparatireoidizmu je adenom (21). Hiperplazija paratireoidnih žlijezda se javlja u 10 do 15% slučajeva, multipli adenomi u manje od 4% slučajeva, a karcinom izuzetno rijetko (manje od 1%). Oko 5% adenoma se nasljeđuje (20). Najčešće se adenomi nalaze u donjim doštitnim tjelešcima, a ektopične pronalazimo u manje od 10% slučajeva. Mase su od 200 mg do ponekad i više od 20 g, a veličine su od 1 do 3 cm (18). U sklopu MEN 1 i 2 te izoliranog nasljednog hiperparatireoidizma češće nalazimo multiple adenome ili hiperplaziju PTŽ (22). U kliničkoj slici obično nema razlike između solitarnog adenoma i hiperplazije PTŽ (18). Karcinomu PTŽ najčešće je prognoza dobra jer nije izrazito agresivan (13). Rizični faktori za razvitak hiperfunkcionalnoga tkiva PTŽ smatra se dugotrajna terapija litijem te prethodno radioaktivno zračenje regije vrata (20).

Mehanizam kojim se smanjuje osjetljivost stanica PTŽ na ionizirani kalcij za sada je nerazjašnjena. U molekularnoj osnovi, kao kod svih tumora, stoji neravnoteža u djelovanju protonkoga i gena koji suprimiraju nastanak tumora (18).

1.2.3. Klinička slika

U prošlosti su se bolesnici obično prezentirali s uznapredovanim skeletnim ili bubrežnim simptomima, ali u novije vrijeme polovica je bolesnika asimptomatska, a prepoznaju se u rutinskim laboratorijskim pretragama (23). Klinički razvoj nezbrinutog asimptomatskog PHPT je kaotičan, to jest uvidom u biokemijske parametre nije moguće preduhitriti razvitak tegoba (13, 18). Kada su prisutni tipični simptomi oni su posljedica djelovanja PTH na koštano tkivo, bubrežne kanaliće i apsorpciju u crijevima (23). Osteitis fibrosa cystica koji se očituje generaliziranom demineralizacijom i resorpcijom kosti s posljedičnim nastankom multiplih cisti danas je izuzetno rijetka pojava (24). Kliničkoj slici pripadaju opstipacija, anoreksija, mučnina, povraćanje, bolovi u trbuhu i simptomi ileusa. Oštećenje bubrežne sposobnosti koncentriranja mokraće uzrokuje poliuriju, nikturiju i polidipsiju. Porast serumskog kalcija $> 12 \text{ mg/dL}$ ($> 3.00 \text{ mmol/L}$) može izazvati emocionalnu nestabilnost, smetenost, delirij, psihozu, stupor i komu. Hiperkalcijemija može uzrokovati neuromuskularne simptome, uključujući mišićnu slabost. Česta je hiperkalciurija s nefrolitijazom (25). Klasičan znak da je bolest zahvatila bubrege (u sklopu PHPT) su ponavljani bubrežni kamenci s posljedičnom nefrokalcinozom i oštećenjem funkcije bubrega sve do renalne insuficijencije. Nefroliti se javljaju u oko 18% oboljelih, a mogu se razviti i pri razinama serumskog kalcija u referentnom intervalu, no u tom slučaju uglavnom je prisutna hiperkalciurija. Odlaganjem kompleksa kalcija i fosfora u bubrežni intersticij nastaje nefrokalcinoza koju nalazimo u jednom na tri slučaja nefrolitijaze. Simptomi su oštra bol uzrokovana bubrežnim kamencima i uroinfekcija s hematurijom. U slučaju simptomatske bolesti u najvećem broju slučajeva radi se o hiperkalcemičnom sindromu koji je praćen poremećajem neurološkog sustava. (13). Ponekad, potaknuto bolešću, infekcijom ili zahvatom, može se razviti napredujuća izrazita hiperkalcemija, s vrijednostima kalcija većima od 4 mmol/L , koju karakterizira mučnina, poliurija, dehidracija, febrilitet, aritmija srca, ABZ, sopor i koma. To stanje poznato je pod nazivom paratireoidna kriza (18). PHPT može rijetko biti uzrok arterijske hipertenzije nejasnom patogenezom. Moguće je objašnjenje, osim same mišićne kontrakcije za koju je odgovoran kalcij, je povećan simpatikotonus i aktivacija RAAS čemu pridonosi PTH (26).

1.2.4. Diferencijalna dijagnoza

U diferencijalnu dijagnozu PHPT pripadaju ostala stanja koja mogu biti uzrok povećanim razinama serumskog kalcija. Za diferencijaciju tercijarnog hiperparatireoidizma od PHPT ključan je podatak o već postojećoj hipokalcemiji koja dugo traje. U malignomu oboljenju razina PTH je niska, osim u slučaju paralelnog postojanja PHPT ili izvanžlijezdanog lučenja PTH. U obiteljskoj hipokalcetričnoj hiperkalcemiji koju karakterizira omjer kalcij/kreatinin klirensa manji od 0,01 omogućuje razlikovanje od PHPT (13, 18). Diferencijalna dijagnoza PHPT obuhvaća: tercijarni hiperparatireoidizam, obiteljsku hipokalcetričnu hiperkalcemiju, ostalu endokrinološku etiologiju, maligna oboljenja, lijekove (tijazidi), granulomatoze (sušica, kopnica, sarkoidoza) i ostalo (trauma nagnječenjem) (27).

1.2.5. Dijagnostika

Slikovna se dijagnostika koristi primarno za predoperativnu lokalizaciju abnormalne žlijezde kako bi se kirurgu omogućio što manje invazivan zahvat, a dijagnoza se temelji na laboratorijskim pretragama (28).

1.2.5.1. Laboratorijske pretrage

Nalaz hiperkalcemije ili povišene razine PTH serumu budi sumnju na PHPT. Povišena razina serumskog kalcija najznačajniji je laboratorijski parametar u široj uporabi, no u rijetkim slučajevima nije prisutna povišena razina kalcija u PHPT, to jest ona je blizu gornje granice referentnog intervala ili je prisutna povremena hiperkalcemija, oscilirajućeg djelovanja ili zbog manjka vitamina D koji ju maskira hipoproteinemijom te acidemijom. Zbog tih slučajeva preporučeno je višestruko mjerenje razine ukupnog kalcija kao i razinu kalcija koji je ioniziran. Paratireoidni hormon povišen je u oko 90% slučajeva PHPT, a vrijednosti uz gornju granicu referentnog intervala zajedno s hiperkalcemijom također daju potvrdnu dijagnozu (13). Normokalcijemični PHPT posebni je entitet u kojemu je koncentracija ukupnog i slobodnog kalcija uvijek unutar vrijednosti referentnog intervala, nema manjka vitamina D, KK je veći od 60 mL po minuti, pacijent ne koristi tijazidne diuretike ni litij, ne nalazi se hiperkalciurija ni malapsorpcija kalcija u sklopu probavnih poremećaja (17). Tim osobama potrebno je kontrolirati razine PTH, kreatinina i indeks gustoće koštane mase, a preporuča im se operacija ako se razviju komplikacije (29). Alkalna fosfataza je povišena u 96 % bolesnika s primarnim

hiperparatireoidizmom, a povećan omjer klorida i fosfata govori u prilog PHPT u odnosu na druge uzroke hiperkalcemije (30).

1.2.5.2. Radiološke pretrage kostiju

Specifični radiološki znakovi PHPT na kostima su periostalna resorpcija uz gubitak korteksa (najčešće na falangama, distalnoj trećini podlaktičnih kostiju, vanjskoj trećini klavikule te vratu femura). Periostalna resorpcija na lubanji daje karakterističan izgled poput soli i papra. Ostali specifični znakovi su akroosteoliza i povećan broj koštanih cista na rebrima, zdjelici i metakarplalnim kostima te smeđi tumor na dugim kostima, čeljusti i rebrima. Smanjenje gustoće kosti najizraženije je na kortikalnoj kosti kao što je podlaktica, a kost trabekularne građe što je kralježnica sačuvane je gustoće u oko 85% slučajeva. U petrohanternoj regiji, indeks gustoće koštane mase je između vrijednosti kostiju podlaktice i kostiju kralježnice (13, 22). Usprkos tomu, povećan je rizik od prijeloma kralješka što se ne očekuje s obzirom da je održan indeks gustoće koštane mase. Objašnjenje tome stoji iza toga da hiperparatireoidizam dovodi do pada kvalitete kosti (31).

1.2.5.3. Citološka punkcija i ultrazvuk

Pretraga regije vrata ultrazvukom je neinvazivna i jednostavna preoperativna lokalizacijska pretraga koju možemo primijeniti gotovo svim bolesnicima i kojoj ne raste štetnost u slučaju ponavljanja. Zdrave PTŽ nije moguće prikazati niti jednom slikovnom dijagnostičkom metodom, sukladno tomu niti ultrazvukom jer ehogenost štitne žlijezde je slična ehogenosti PTŽ te su u neposrednom kontaktu. Kada su PTŽ povećane, odnosno kada imaju patološke promjene, može ih se prikazati kao jasno ograničene hipoehogene tvorbe, koje su u većini slučajeva okružene hiperehogenim rubom kapsule i okolnim masnim tkivom. Povećane PTŽ mogu biti incidentalan nalaz pri ultrazvučnoj pretrazi vrata zbog drugih stanja (13). Ti slučajni nalazi razlog su porastu incidencije ove bolesti. Pri pregledu potrebno im je opisati broj, veličinu, smještaj i oblik te im je potrebno analizirati ehostrukturu. Obojenim doplerom analizira se prokrvljenost PTŽ koja je u korelaciji s aktivnosti žlijezde (16). U identifikaciji PTŽ ultrazvuk je osjetljiva, ali nespecifična metoda. Ultrazvučni prikaz PTŽ može varirati, a bolesti štitnjače i drugih struktura vrata mogu biti ehografski slični PTŽ. Primjerice reaktivno

povećan limfni čvor može nalikovati na PTŽ (22). U slučaju da se PTŽ nalaze izvan regije vrata tada ih nije moguće prikazati ultrazvučnim pregledom kao ni u slučaju da su pozicionirane retrotrahelano jer ih skriva akustična sjena. Ultrazvučnim pregledom nije moguće razlikovati čvor štitnjače od intratireoidno smještene PTŽ. Često je otežana lokalizacija zbog toga što skoro trećina bolesnika s hiperparatireoidizmom ima i bolest štitnjače. Ciljanu citološku aspiracijsku punkciju koristi se kao nadopunu ultrazvučnoj pretrazi radi mjerenja PTH u punktatu i analize stanica. Visoka koncentracija PTH u punktatu potkrepljuje dijagnozu adenoma PTŽ. Citološka punkcija obavlja se radi prevencije, preoperativne lokalizacije i prije skleroziranja PTŽ. To je jednostavna i brza pretraga koja povećava specifičnost ultrazvuku za 40%. Citološka punkcija zajedno s ultrazvukom su često korištena metoda izbora u dijagnostici, odnosno lokalizaciji povećanih PTŽ (13, 22).

1.2.5.4. Scintigrafija

Scintigrafija s tehencijem ^{99m}Tc sestamibijem jednostavna je i široko upotrebljavana neinvazivna pretraga. To je sigurna metoda i koristi se rutinski u prikazu ektopičnog paratireoidnog tkiva. Ova metoda počiva na nakupljanju sestamibija u mitohondriju, a oksifilne stanice PTŽ sadrže velik broj mitohondrija. Visokoj osjetljivosti i specifičnosti pomaže i to što se značajno manje nakuplja i stanicama štitnjače. U slučaju postojanja ektopičnog paratireoidnog tkiva ova je metoda nezamjenjiva, a nešto je osjetljivija u prikazu adenoma od ostalih patologija PTŽ (22). Scintigrafsko snimanje provodi se u dvije projekcije i dvije faze. Snimaju se rana i kasna faza u vratnoj i prsna projekciji. Prednost ove metode u odnosu na ultrazvuk i kompjuteriziranu tomografiju je što ova metoda daje direktne informacije o metaboličkoj djelatnosti neoplazme. Pozitronska emisijska tomografija (PET) te jednofotonska emisijska kompjuterizirana tomografija (SPECT) mogu se kombinirati sa scintigrafijom i tako daju bolju procjenu pozicije neoplazme. Spomenute kombinacije omogućuju trodimenzionalni prikaz neoplazme, za razliku od same scintigrafije koja stvara dvodimenzionalnu snimku (13). Specifičnost i osjetljivost scintigrafije dosežu vrijednosti veće od 90% te ih ne smanjuju druge patologije vratne regije kao što je slučaj s kompjuteriziranom tomografijom, magnetskom rezonancom i ultrazvukom. Ako postoji klinička sumnja da je prisutna ektopija PTŽ, ako se radi o mikroadenomima te ako pacijent ima kratak i debeo vrat indicirano je napraviti scintigrafsku snimku i prije operacije. Dobra predoperativna lokalizacija skraćuje vrijeme

trajanja kirurškog zahvata, efikasnost operativnog liječenja te sukladno tomu i postoperativne komplikacije i broj slučajeva perzistentnog PHPT . Upalna stanja i neoplazme štitnjače u nekim slučajevima mogu nakupljati sestamibi i tako davati lažno pozitivni rezultat pretrage, zato je u laboratorijskoj dijagnostici važno odrediti je li prisutna i patologija štitne žlijezde. Problem s korištenjem scintigrafije je taj što je subjektivna (13, 16). Novija scintagrafska tehnika uključuje PET/CT s 18F-kolinom. Ta slikovna dijagnostika je osjetljivost između 90% i 96%. Ova tehnika zahtjeva kraće vrijeme snimanja, daje bolju rezoluciju i apsorbirana doza zračenja je manja. U svijetu se vodi polemika treba li ova metoda biti prvi izbor u slikovnom prikazu lezije ili rezervna opcija kada konvencionalne tehnike ne daju rezultate (32).

1.2.5.5. Kompjutorizirana tomografija i magnetska rezonancija

Magnetska rezonanca koristi se u pacijenata s perzistentnim primarnim hiperparatireoidizmom gdje se pokazala efikasna za pronalaženje preostalog abnormalnog tkiva paratiroida. Paratireoidno tkivo ima varijabilne karakteristike na magnetskoj rezonanci, ali najčešće je srednjeg do niskog intenziteta u T1 vremena, a visokog intenziteta u T2 vremenu. Kompjutorizirana tomografija koristi se samo kada prethodno navedene metode ne omogućuju lokalizaciju ektopičnog paratireoidnog tkiva. Najčešće se koristi kompjutorizirana tomografija s kontrastom. Preferira se snimka u kраниоkаudаlnој оsi оd оrоfаrіnkѕа dо kаrіnе s krаtkim оdmаkоm nаkоn іnісіrаnjа kоntrаstа (33).

1.2.5.6. Invazivne pretrage

U slučaju da se po laboratorijskim i kliničkim kriterijima radi o perzistentnoj ili recidivnoj bolesti, a neinvazivne pretrage ne omogućuju prikaz paratireoidnog tkiva tada se provode invazivne pretrage kao što je arteriografija tireocervikalnog stabla te selektivna kateterizacija medijastinalnih i vratnih vena. Venska kateterizacija ima važnu ulogu u određivanju lokacije lezija koja luči PTH tako što analizira uzetu vensku iz slivnih područja svih paratireoidnih žlijezda. Ova je metoda korisna u operiranih bolesnika koji imaju retraktične ili ožiljkaste promjenama i u bolesnika s hormonski angažiranim žarištima. Transkardijalno

uvođenje katetera nosi rizik od razvoja atrijske fibrilacije, ostali rizici su alergijska reakcija i iskrvarenje (13).

1.2.6. Liječenje

Liječenje hiperparatireoidizma može biti kirurško, medikamentno ili takozvano temeljito praćenje, odnosno bez intervencije ako nije visok rizik od komplikacija. Kirurško liječenje najčešći je i najefektivniji oblik liječenja (34).

1.2.6.1. Temeljito praćenje

Na temeljito praćenje moguće se odlučiti ako pacijent tako želi i ako su zadovoljeni sljedeći kriteriji: nema bubrežnih kamenaca, bubrezi uredno rade, kalcij je blago povišen, gustoća kosti nije značajno smanjena i nema drugih simptoma koje bi liječenje poboljšalo. Ako se pacijent odluči za ovo trebao bi redovito monitorirati razinu kalcija u krvi i gustoću kosti (34).

1.2.6.2. Medikamentno liječenje

Medikamentno liječenje opcija je za pacijente koji iz nekog razloga nisu kandidati za kirurško liječenje ili se ono nije pokazalo uspješnim. Lijekovi koji se koriste su kalcijmimetici, hormonska nadomjesna terapija i bisfosfonati. Kalcijmimetici oponašaju kalcij na receptorima paratireoidne žlijezde i tako smanjuju lučenje PTH. Primjer takvoga lijeka je cinakalcet. Hormonska terapija pogodna je kod žena koje su prošle menopauzu i imaju znakove osteoporoze. Ova terapija pomaže kostima sačuvati kalcij, ali ne rješava podležeci problem s paratireoidnom žlijezdom (35). Bisfosfonati djeluju pozitivno na gustoću kosti, ali njihov učinak na smanjenje razine kalcija u serumu gubi se unutar 6 mjeseci. U slučaju akutne hiperkalcemije može se intravenski primijeniti pamidronat, alendronat povećava gustoću kosti, ali nema utjecaja na razinu serumskoga kalcija. Uz navedene vitamin D je uvijek dobar izbor jer smanjuje razinu PTH bez povećanja serumске razine kalcija. (35).

1.2.6.3. Kirurško liječenje i postoperativni tijek

Uobičajeni kirurški pristup podrazumijeva poprečni rez duljine 4-6 cm u dijelu vrata ispod krikoidne hrskavice. Tim pristupom se mogu vizualizirati i obaviti eksploracij PTŽ. Minimalno invazivna paratireoidektomija je alternativan pristup ovomu te je za nju posebno važna prijeoperacijska lokalizacija scintigrafijom i ultrazvukom (36). Kirurško liječenje jedino je kurativno liječenje za primarni hiperparatireoidizam. Indikaciju za kirurško liječenje imaju svi pacijenti mlađi od 50 godina, svi pacijenti sa simptomima, svi pacijenti s povećanim rizikom od razvoja karcinoma, bolesnici koji se ne mogu redovno pratiti i oni koji žele konačno kirurško rješenje. Kirurško liječenje asimptomatskih bolesnika indicirano je u slučaju da je: serumski kalcij povišen za više od 0,25 mmol/L od referentnih vrijednosti, TT rezultat na denzitometriji je manji od 2,5, potvrđena fraktura kralješka slikovnom dijagnostikom, GF manja od 60 ml/min, potvrđena nefrokalcinoza ili urinarna ekskrecija kalcija veća od 400 mg/24h. Tablica 1 i tablica 2 prikazuju indikacije za kirurško liječenje primarnog hiperparatireoidizma. (37).

Tablica 1. Indikacije za kirurško liječenje

Svi pacijenti mlađi od 50 godina
Svi pacijenti sa simptomima uzrokovanim hiperparatireoidizmom
Svi pacijenti s povećanim rizikom za razvoj karcinoma paratireoidne žlijezde
Pacijenti koji ne mogu sudjelovati u redovnom praćenju
Pacijenti koji žele konačno kirurško rješenje
Asimptomatski pacijenti s nekim od kriterija iz tablice 2

Tablica 2. Kriteriji za kirurško zbrinjavanje asimptomatskih pacijenata starijih od 50 godina

Serumski kalcije povišen za više od 0,25 mmol/L od referentnog intervala
TT rezultat na denzitometriji manji od 2,5 na lumbalnoj kralježnici, vratu femura ili distalnom radijusu
Fraktura kralješka potvrđena slikovnom dijagnostikom
Glomerularna filtracija manja od 60 ml/min
Nefrokalcinoza potvrđena slikovnom dijagnostiko
Urinarna ekskrecija kalcija veća od 400 mg u 24 h

Solitarni adenom PTŽ odstranjuje u cijelosti, a ostala paratireoidna tjelešca se ostave. Ako se radi o multiplim adenomima potrebno ih je kirurški ukloniti zahvaćena tjelešca ili u

slučaju posotjanja hiperplazije PTŽ se provodi subtotalna paratireoidektomija (odstranjivanje četiri žlijezde te se jedna reimplantira u infrahioidnu ili podlaktičnu muskulaturu, a druga mogućnost je odstranjivanje tri žlijezde i još pola jedne). Ako se radi o paratireoidnom karcinomu, metoda kirurškog zbrinjavanja je uklanjanje maligno alterirane PTŽ uz istostranu lobektomiju štitnjače. U slučaju postojanja dokaza o metastaziranju u cervikalne limfne čvorove radi se disekcija vrata (najčešće se odluči za selektivnu disekciju vrata). Zbog opasnosti od prisutnosti udaljenih metastaza, nužna je redovna kontrola kirurški liječenog bolesnika (13, 18). U situaciji kada se radi o hiperfunkcionalnomu paratireoidnom tkivu tehnika odstranjivanja mora biti izuzetno pažljiva i gotovo beskrvna zbog osjetljivosti žlijezdanih struktura. Zahvat započinje mobilizacijom reznja štitnjače, nakon čega se prikaže laringealni povratni živac na istoj strani i suspektna tvorba. Nakon prikaza navedenih struktura odstrani se lezija i pošalje se na patohistološku analizu za vrijeme zahvata. Zatim se lokalizira druga doštitna žlijezda na istoj strani i ako je ona vizualno urednog nalaza, a patohistološka analiza potvrdi da je uklonjena žlijezda adenomatozno promijenjena, završi se operacijski zahvat. Ako je druga žlijezda uvećana, uklanja se i ona te se pristupa na drugu stranu. Tu se, ako se radi o hiperplaziji, uklanja treća žlijezda i pola četvrti ili sve PTŽ uz uvjet da se jedna reimplantira u infrahioidnu ili podlaktičnu muskulaturu. Kada nije moguće odrediti lokalizaciju adenoma, može se odlučiti za tehnike intraoperativne lokalizacije kao na primjer obostrano mjerenje PTH iz unutarnjih jugularnih vena ili uporaba gama kamere (13).

Kandidati su za minimalno invazivnu paratireoidektomiju bolesnici sa solitarnim adenomom koji je dobro prikazan slikovnom dijagnostikom. Za vrijeme operacije potrebno je mjeriti razine PTH ili služiti se radionavođenjem s gama probom kako se ne bi oštetilo okolno tkivo i kako bi bili sigurni da nema ektopičnog paratireoidnog tkiva. Minimalno invazivna paratireoidektomija može se obaviti kroz centralno smješteni rez, ali i kroz ektopični ekstracervikalni rez. S obzirom da se može obaviti i u lokalnoj anesteziji vrijeme operacije je kraće i postotak komplikacija je manji (38).

Pacijenti koje se uspješno operira u potpunost se oporavljaju, u skladu s tim im brzo padaju vrijednosti PTH i kalcija. Nakon dva tjedna i biljezi koštane resorpcije se vraćaju u normalne vrijednosti. U prve tri godine mineralna gustoća kosti kuka i kralježnice napreduje za 10-12%, a nefroliti ne nastaju u 90% kirurški liječenih bolesnika. Među onih 5-10% u kojih se ponovno javljaju kamenci smatra se da je uzrok neparatireoidne prirode (13). Postoperativni morbiditet iznosi 4%, a mortalitet 0%. Oštećenje povratnog živca javlja se u 1% operiranih i može biti privremeno ili trajno. Prolazna hipokalcemija najčešća je komplikacija i javlja se u

5% do 52 % operiranih. Češća je u pacijenata s manjkom vitamina D, sukladno tome profilaksa vitaminom D i kratkotrajno kalcijem smanjuje udio postoperacijskih hipokalcemija (37).

Neuspjeh operacijskog liječenja može biti uzrok perzistentnomu ili recidivnom PHPT. Perzistentni PHPT javlja se vremenskom intervalu kraćem od šest mjeseci nakon zahvata. Uzrok mu je prisustvo prekobrojne ili ektopične PTŽ ili neprepoznata asimetrična hiperplazija pa se ne ekstirpira dovoljno hiperplastičnoga paratireoidnog tkiva. Recidiv primarnog hiperparatireoidizma označava ponovni porast serumskog kalcija nakon više od šest mjeseci od operacije. Mogući uzroci tomu su neprepoznati adenom PTŽ, neadekvatno uklanjanje hiperplastičnog tkiva, malignom PTŽ ili paratireomatoza. Posljednji uzrok nepoznate je etiologije, ali se smatra da nastaje rasapom i rupturom paratireoidnog tkiva pri zahvatu(13).

1.3. Sekundarni hiperparatireoidizam

Sekundarni hiperparatireoidizam stanje je u kojem neka druga bolest izvan paratireoidnih žlijezda uzrokuje prekomjerno lučenje PTH. Najčešći uzrok tomu je kronično bubrežno zatajenje, a u moderno vrijeme vrlo rijetko hipovitaminoza D (39).

1.3.1. Epidemiologija

Među bolesnicima koji boluju od kroničnog bubrežnog zatajenja prevalencija SHPT je u rasponu od 20% do 80% što ovisi o stadiju bubrežne insuficijencije. U jednom istraživanju među bolesnicima u stadiju 3 bubrežnog zatajenja 63% ih je imalo povišen PTH, a čak 78% među bolesnicima u stadiju 4 bubrežne bolesti (40).

1.3.2. Etiologija i patofiziologija

U sekundarnom paratireoidizmu u pravilu su sva tjelešca povećana zbog reaktivne hiperplazije uzrokovane hipokalcemijom (39). Dominantna su dva mehanizma nastanka hipokalcemije u bubrežnoj insuficijenciji. Prvi je smanjena sinteza vitamina D u bubregu, a

drugi je pojačano nakupljanje fosfata kao posljedica smanjene ekskrecije. Višak fosfata veže kalcij i odlaže se u tkiva, a manjak vitamina D smanjuje apsorpciju kalcija iz crijeva. Hipokalcijemija i hiperfosfatemija dovode do reaktivne hiperfunkcije paratireoidnih žlijezda s povećanim razinama PTH i uglavnom razinama kalcija u fiziološkom rasponu ili sniženima (41). Fibroblastni čimbenik rasta 23 (FGF-23) luče osteociti i igra važnu ulogu u regulaciji fosfora, također inhibira alfa 1 hidroksilazu čime smanjuje aktivnost vitamina D i tako indirektno doprinosi pojačanom lučenju PTH (42).

1.3.3. Klinička slika

U kliničkoj slici dominiraju simptomi kao i u primarnom. To su bol u zglobovima, osteoporoza, bubrežni kamenci, poliurija, umor, bol u trbuhu, povraćanje i gubitak apetita. Simptomi su navedeni su u tablici 3. Manifestacija sekundarnog koju ne susrećemo u primarnom je kalcifilaksa koja se manifestira depozitima kalcija u mišićima i koži što dovodi do ulceracija i nekroze (39).

Tablica 3. Kliničke manifestacije sekundarnog hiperparatireoidizma

Osteoporoza
Bol u zglobovima
Bubrežni kamenci
Poliurija
Umor
Bol u trbuhu i povraćanje
Gubitak apetita

1.3.4. Diferencijalna dijagnoza

Diferencijalno dijagnostički treba uvijek isključiti primarni ili sekundarni hiperparatireoidizam. U primarnom hiperparatireoidizmu povišena je razina PTH, kalcija i fosfata, u tercijarnom hiperparatireoidizmu paratireoidni hormon je značajno viši nego u primarnom, a razine kalcija i fosfora su slične. U sekundarnom hiperparatireoidizmu povišen je paratireoidni hormon, fosfati također, ali razine kalcija su normalne ili čak snižene (42).

1.3.5. Dijagnostika

1.3.5.1. Slikovna dijagnostika

Slikovne pretrage paratiroidnih žlijezda koriste se u sekundarnom kao i u primarnom hiperparatiroidizmu samo za predoperativnu lokalizaciju. Isto kao u primarnom hiperparatiroidizmu na ultrazvučnom prikazu može se razlikovati povećano tkivo doštitnih žlijezda. Ultrazvuk u kombinaciji s citološkom punkcijom je lako dostupna metoda visoke osjetljivosti (13). Rutinski se koristi scintigrafija sa sestamibijem jer se sestamibij nakuplja u mitohondrijima oksifilnih stanica. Osjetljivost scintigrafije sa setamibijem je 90%. Za razliku od magnetske rezonance prethodne operacije ne smanjuju osjetljivost scintigrafiji. U naprednijim centrima koristi se s scintigrafija s 18F-kolinom jer ima bolju osjetljivost i specifičnost, a kraće je vrijeme izlaganja (13, 32). Magnetna rezonanca i kompjutorizirana tomografija koriste se iznimno u slučajevima kad prethodne metode ne omoguće lokalizaciju paratiroidnih žlijezda (33).

1.3.5.2. Laboratorijska dijagnostika

Evaluacija sekundarnog hiperparatiroidizma sastoji se od monitoriranja razina kalcija, fosfora, PTH, vitamina D i bubrežne funkcije. Očekuju se visoke razine PTH, a unatoč tome kalcij bude od sniženih do normalnih vrijednosti. Fosfor u bubrežnih bolesnika bude izrazito visok, a vitamin D snižen. Bubrežna funkcija prediktivni je čimbenik jer što je viši stadij bubrežna zatajenja, veća je vjerojatnost da se radi o sekundarnom hiperparatiroidizmu (42).

1.3.5.3. Radiološke pretrage kostiju i ostale pretrage

Uzimajući u obzir da se SHPT najčešće manifestira kao poremećaj u mineralizaciji kosti, „Kidney Disease for Improving Global Outcomes“ iz 2017. preporučuje svim dijaliznim bolesnicima napraviti procjenu rizika od patološke frakture (43). U aksijalnom skeletu dolazi do povećanja gustoće kosti, ali je ta kost lošije strukture i podložnija je stres frakturama pa je tipičan nalaz na kralježnici u bolesnika sa sekundarnim hiperparatiroidizmom znak „ragbijaškog dresa“ (44). Smeđi tumor osteolitička je lezija koja je uzrokovana pojačanom

aktivnošću osteoklasta i proliferacijom fibroblasta. Očituje se na radiogramu kao dobro ograničena hipodenzna lezija. Obično se nalazi na šakama, stopalima, kostima viscerokranija i neurokranija (45).

1.3.6. Liječenje

1.3.6.1. Medikamentno liječenje

Cilj medikamentnog liječenja je održavati što urednije razine kalcija i fosfora i tako smanjiti PTH. Dugoročno medikamentno liječenje ne daje željene rezultate. Koriste se lijekovi koji vežu fosfate, vitamin D i kalcijmimetici uz dijetne restrikcije za izbjegavanje hrane s većom količinom fosfata kao što su gazirana pića, meso i sir. Lijekovi koji vežu fosfate uključuju aluminijev hidroksid, sevelamer i lantan karbonat (46). Od vitamina D koriste se razni oblici kao što su kolekalciferol (D3), ergokalciferol (D2), kalcitriol i ostali iz grupe D. U većem broju promatračkih ispitivanja vitamin D pokazao se učinkovitim u cilju produljenja životnoga vijeka bolesnicima koji boluju od kroničnog bubrežnog zatajenja (47).

1.3.6.2. Kirurško liječenje i postoperativni tijek

Kirurško liječenje indicirano je kada medikamentno ne daje željene rezultate i u indikacijama navedenima u tablici 4 (46).

Tablica 4. Indikacije za kirurško liječenje sekundarnog hiperparaitreoidizma

Refrakterni pruritus
Kalcifikacija
Izrazita hiperkalcijemija (>10.2 mg/dL) ili hiperfosfatemija (5.5. mg/dL)
Anemija sa smanjenim odgovorom na eritropoetin
PTH > 800 pg/mL
Ekstraskeletalne kalcifikacije

Kirurške tehnike uključuju subtotalnu ili totalnu paratiroidektomiju s ili bez autotransplantacije. Subtotalna podrazumijeva ostavljanje jednog ili dijela jednog tjelešca, totalna znači uklanjanje svih paratiroidnih tjelešaca. Između tih dviju nema značajne razlike u 30-dnevnom mortalitetu. Subtotalna je povezana s kraćom postoperativnom hospitalizacijom i manjim postotkom postoperativne hipokalcemije. Totalna paratiroidektomija povezana je s manjom stopom rekurencije (48). Postoperativni oporavak dosta je individualan i ovisi o vrsti zahvata i stadiju bubrežne bolesti. Mnoge opservacijske studije dokazale su benefite u vidu smanjenja incidencije patoloških fraktura, poboljšanja kvalitete života i produljenja životnog vijeka (49).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

- Izložiti podatke o kirurški zbrinutim bolesnicima oboljelima od primarnog ili sekundarnog hiperparatireoidizma na Klinici za bolesti uha, grla i nosa s kirurgijom glave i vrata u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2021.
- Odrediti incidenciju oboljelih od PHPT po kalendarskim godinama
- Odrediti udio sekundarnog hiperparatireoidizma od sveukupnog broja kirurški liječenih ispitanika s primarnim ili sekundarnim hiperparatireoidizmom
- Definirati uzroke sekundarnog hiperparatireoidizma
- Prikazati raspodjelu po dobi i spolu
- Odrediti udio adenoma (solitarnih ili multiplih), hiperplazija te karcinoma unutar primarnoga hiperparatireoidizma
- Učiniti topografsku podjelu adenoma ili karcinoma u bolesnika oboljelih od primarnog hiperparatireoidizma
- Prikazati prosječno trajanje hospitalizacije nakon operacije oboljelih od PHPT ili SHPT
- Odrediti aritmetički srednju vrijednost kalcija u serumu u bolesnika po hospitalizaciji i treći dan nakon kirurškog liječenja

Hipoteze:

- U 2020. godini očekuje se pad broja kirurški liječenih bolesnika od primarnog hiperparatireoidizma
- Sekundarni hiperparatireoidizam zastupljen je s manje od 10% unutar primarnog i sekundarnog hiperparatireoidizma
- Najčešći uzrok sekundarnog je hiperparatireoidizma bubrežna insuficijencija
- Uzrok primarnog hiperparatireoidizma u više od 70% slučajeva solitarni je adenom
- Najčešća lokalizacija adenoma je donja lijeva paratireoidna žlijezda
- Prosječno trajanje hospitalizacije pacijenata s primarnim hiperparatireoidizmom nakon operacije kraće je od 7 dana
- Razina serumskog kalcija treći dan nakon operacije u referentnom je intervalu u više od 85% oboljelih od PHPT

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ispitanici i organizacija istraživanja

U istraživanju smo obradili ukupno 156 bolesnika s dijagnozom primarnog ili sekundarnog hiperparatireoidizma koji su kirurški liječeni u već spomenutoj Klinici u periodu od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2021. godine. Od toga broja je 147 s dijagnozom primarnog hiperparatireoidizma i 9 s dijagnozom sekundarnog hiperparatireoidizma.

Kriterij za uključivanje je pozitivan patohistološki nalaz u vidu primarnog ili sekundarnog hiperparatireoidizma. Ovo je retrospektivna presječna studija.

3.2. Metode prikupljanja

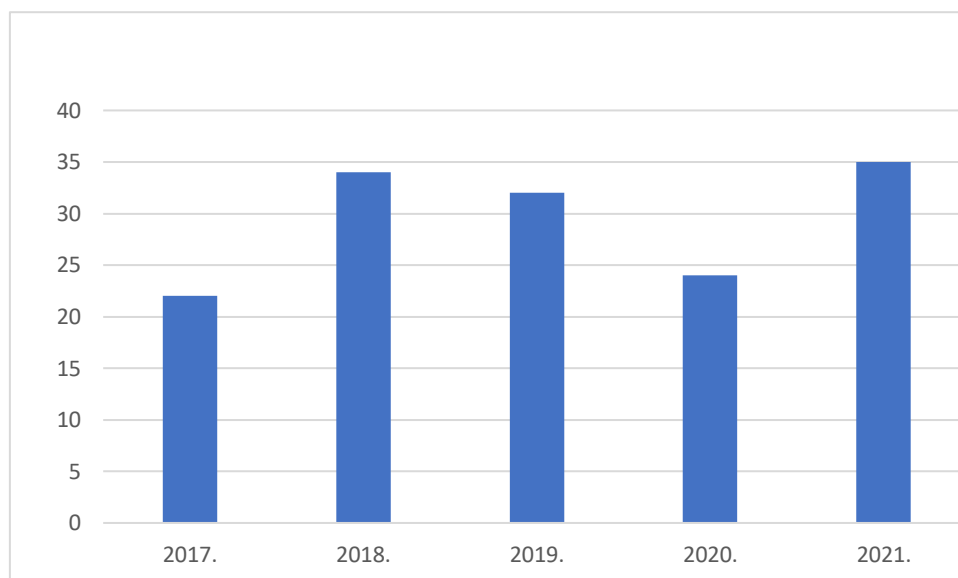
Podatke smo skupili pregledom protokola operacija već spomenute Klinike i laboratorijskih nalaza koji se nalaze u povijesti bolesti pacijenata unutar arhiva Klinike. Prikupili smo podatke o spolu i dobi bolesnika, datumu kirurške operacije, podvrsti primarnog hiperparatireoidizma, etiologiji sekundarnog hiperparatireoidizma, lokalizaciji adenoma, sačuvanom paratireoidnom tkivu te vrijednosti serumskog kalcija prije operacije i pred bolnički otpust.

3.3. Statistička obrada podataka

Prikupljeni podaci uneseni su u program Microsoft Excel programskog paketa Microsoft Office za Windows te su u istom obrađeni deskriptivnim statističkim metodama i dobivene rezultate smo prikazali tablično i grafički. U prikazu podataka koristili smo varijable srednje vrijednosti s pripadajućom standardnom devijacijom. Podaci su opisani prirodnim brojem i postotkom.

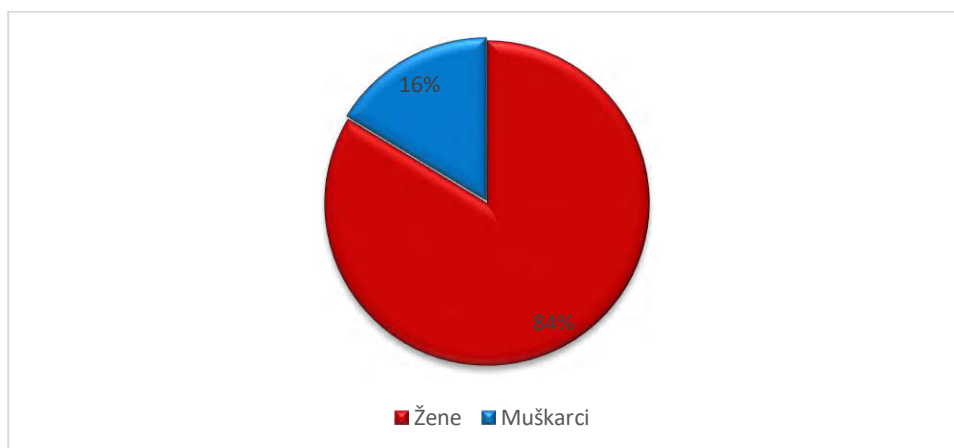
4. REZULTATI

U periodu od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2021. godine u prethodno spomenutoj Klinici evidentirali smo 147 pacijenata s primarnim hiperparatireoidizmom i 9 bolesnika sa sekundarnim hiperparatireoidizmom koji su kirurški liječeni. Slika 2. prikazuje incidenciju kirurški liječenih pacijenata s primarnim hiperparatireoidizmom.



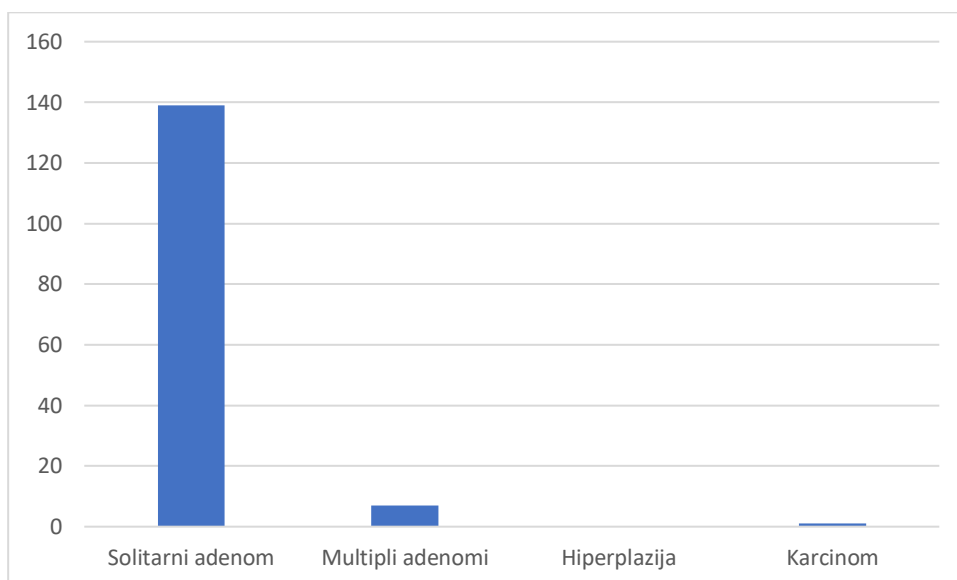
Slika 2. Incidencija kirurški liječenih pacijenata s primarnim hiperparatireoidizmom

Prosječna dob pacijenata s primarnim hiperparatireoidizmom je 60,7 godina (SD 11,93). Ispitanici su u rasponu dobi od 25 do 82 godine. U 7. desetljeću života bilo je 42 (28,57%), a 39 (26,53%) ih je bilo u 6. desetljeću života. U raspodjeli prema spolu 123 (83,67%) pacijenata su žene sa PHPT, a 24 (16,33%) su muškog spola. Prikazano je na slici 3. Omjer žena naspram muškarca iznosi 5,125:1.



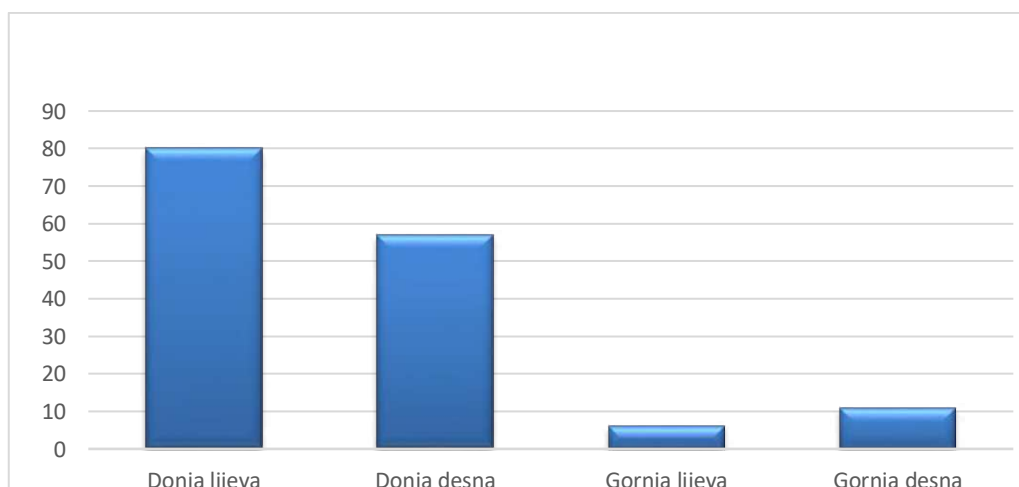
Slika 3. Udio muškaraca i žena u među pacijentima s primarnim hiperparatireoidizmom

Patohistološkim pregledom potvrđeno je 139 (94,56%) solitarnih adenoma, 7 (4,76%) pacijenata s multiplim adenomima i 1 (0,68%) karcinom. U ovoj studiji nije pronađena nijedna hiperplazija u sklopu primarnog hiperparatireoidizma. Dobiveni odnosi prikazani su grafički na slici 4.



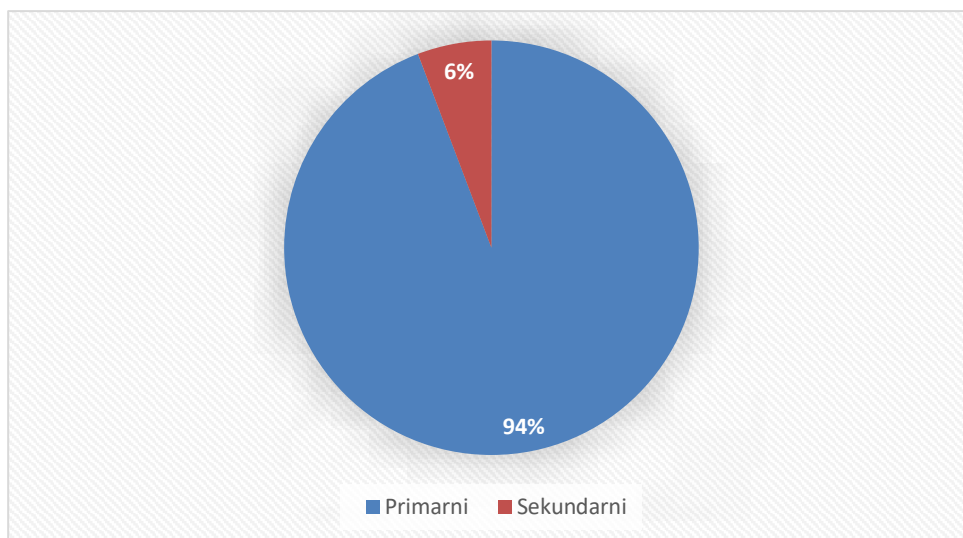
Slika 4. Etiologija pojedinog primarnog hiperparatireoidizma

Od ukupno 154 odstranjena paratireoidna tjelešca 80 (51,95%) je donjih lijevih. Donje desno tjelešce je odstranjeno 57 (37,01%) puta. Gornjih lijevih žlijezda odstranjeno je 6 (3,9%), a gornjih desnih 11 (7,14%) (Slika 5). U 4 slučaja dvostruki adenomi bili su smješteni u objema donjim žlijezdama. U objema desnim multipli su adenomi bili smješteni u 2 slučaja, a jednom u objema lijevim žlijezdama. Karcinom se nalazio u lijevoj donjoj paratireoidnoj žlijezdi.



Slika 5. Raspodjela lokacija adenoma i karcinoma

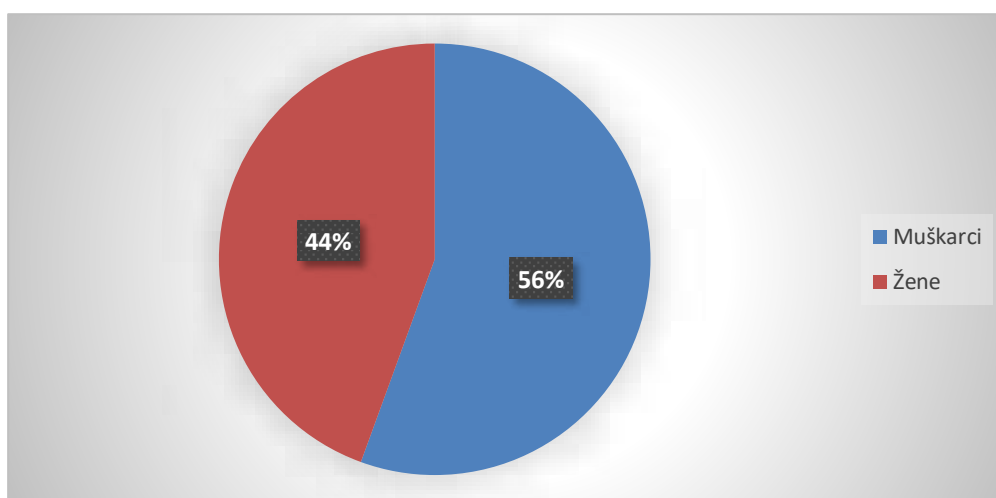
U razdoblju od 1. siječnja 2017. godine do 31. prosinca 2021. godine izdvojeno je 9 pacijenata sa sekundarnim hiperparatireoidizmom koji su kirurški liječeni što čini 5,77% od svih ispitanika iz našeg istraživanja (Slika 6).



Slika 6. Raspodjela primarnog i sekundarnog hiperparatireoidizma

Prosječna dob ispitanika sa sekundarnim hiperparatireoidizmom je 53,3 (SD 20,1) godine. Ispitanici su u dobi od 17 do 79 godina. Kod svih 9 pacijenata uzrok sekundarnom hiperparatireoidizmu je renalna insuficijencija.

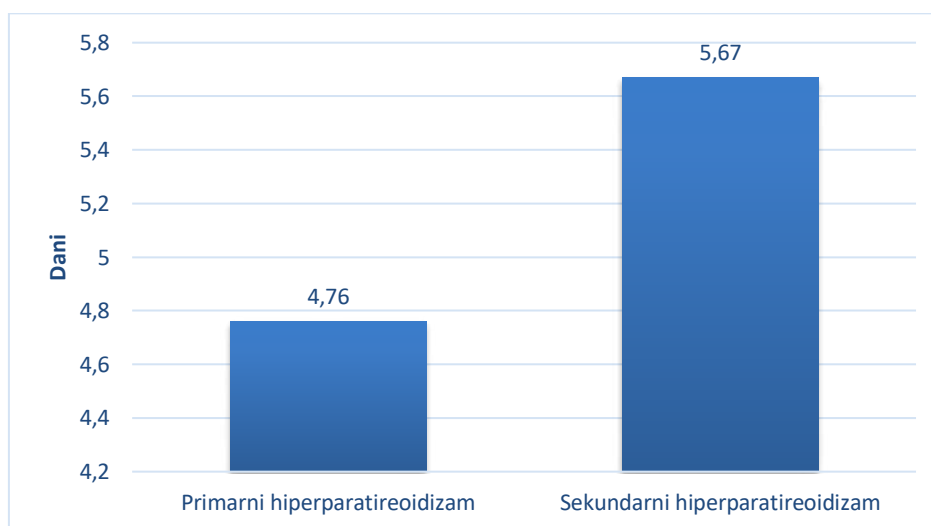
Među pacijentima sa sekundarnim hiperparatireoidizmom 5 (55,56%) je muškaraca i 4 (44,44%) žene (Slika 7). Omjer oboljelih od sekundarnog hiperparatireoidizma između muškaraca i žena je 1,25:1.



Slika 7. Raspodjela pacijenata sa sekundarnim hiperparatireoidizmom po spolu

Dvoma pacijentima sa sekundarnim hiperparatireoidizmom u potpunosti su uklonjena sva paratireoidna tjelešca. Dvjesto ispitanicama je pošteđena lijeva donja, a dvojici je ostavljena desna gornja doštitna žlijezda. Jednoj ispitanici pošteđene su obje lijeve doštitne žlijezde. Jednom ispitaniku pošteđeno je pola donje desne žlijezde, a jednom pacijentu pošteđene su tri četvrtine donje desne doštitne žlijezde.

Prosječno vrijeme trajanja hospitalizacije od kirurške operacije do otpusta iz bolnice (dan operacije i dan otpusta uključeni) je 4,76 dana (SD 1,15) za pacijente s primarnim hiperparatireoidizmom. Prosječno vrijeme trajanja hospitalizacije nakon operacije za pacijente sa sekundarnim hiperparatireoidizmom je 5,67 dana (SD 1,8) (Slika 8).



Slika 8. Prosječno trajanje hospitalizacije od dana operacije

Među 147 pacijenata koji su kirurški liječeni zbog primarnog hiperparatireoidizma 136 (92,52%) je bilo hiperkalcemično. Njih 11 (7,48%) je imalo razine kalcija u serumu u referentnom intervalu, a nijedan ispitanik nije imao sniženu razinu serumskog kalcija prije operacije (Tablica 5). Prosječna razina kalcija svih ispitanika s primarnim hiperparatireoidizmom prije operacije iznosila je 2,76 mmol/L (SD 0,168) (Tablica 6). Treći dan nakon operacije, 126 (85,71%) ispitanika s primarnim hiperparatireoidizmom imalo je razinu serumskog kalcija u referentnom intervalu. Sniženu razinu serumskog kalcija imalo je 14 (9,52%) ispitanika 3. dan nakon operacije, a 7 (4,76%) ih je imalo povišen serumski kalcij (Tablica 5). Prosječna vrijednost serumskog kalcija kod svih bolesnika s primarnim hiperparatireoidizmom 3. dan nakon operacije bila je 2,28 (SD 0,16).

Tablica 5. Raspodjela prema razini kalcija u serumu prije i poslije operacije u ispitanika s primarnim hiperparatireoidizmom

Serumski kalcij	Prije operacije	3. dan nakon operacije
Povišen	136 (92,52)	7 (4,76)
Normalan	11 (7,48)	126 (85,71)
Snižen	0 (0)	14 (9,52)

Prikazano apsolutnim brojem i postotkom u zagradi

Među pacijentima sa sekundarnim hiperparatireoidizmom prije kirurškog liječenja 4 (44,44%) ih je imalo povišenu razinu kalcija u serumu, a 4 (44,44%) ih je imalo normalne razine serumskog kalcija. Jedan pacijent imao je sniženu razinu kalcija u serumu prije operacije (Tablica 7). Prosječna razina serumskog kalcija prije operacije među ovim pacijentima je bila 2,5 (SD 0,31) (Tablica 8). Treći dan nakon operacije 6 (66,67%) pacijenata je bilo hipokalcemično, a 3 (33,33%) ih je bilo normokalcemično (Tablica 6). Prosječna vrijednost serumskog kalcija nakon operacije iznosila je 2,03 (SD 0,23).

Tablica 6. Raspodjela prema razini kalcija u serumu prije i poslije operacije u ispitanika sa sekundarnim hiperparatireoidizmom

Serumski kalcij	Prije operacije	3. dan nakon operacije
Povišen	4 (44,44)	0 (0)
Normalan	4 (44,44)	3 (33,33)
Snižen	1 (11,11)	6 (66,67)

Prikazano apsolutnim brojem i postotkom u zagradi

5. RASPRAVA

Istraživanje uključuje 147 pacijenata s primarnim hiperparatireoidizmom i 9 sa sekundarnim hiperparatireoidizmom kirurški liječenih na već spomenutoj Klinici u razdoblju od 1. siječnja 2017. do 31. prosinca 2022. godine. Opservacijom incidencija po godinama ne primjećuje se niti dinamika rasta niti pada. U 2020. godini očekivano je, s obzirom na pandemiju Covid-19, manji broj kirurški zbrinutih bolesnika nego u godini prije i poslije nje. Unatoč spomenutoj pandemiji, najnižu incidenciju operiranih pacijenata ima 2017. godina. Istraživanje koje su proveli Sackett i suradnici pokazalo je trend rasta paratiroidektomija u Sjedinjenim Američkim Državama od 1982. do 2002. godine (50). Istraživanje iz Južne Koreje prikazuje trend pada paratiroidektomija u liječenju primarnog hiperparatireoidizma (51). Istraživanje koje su proveli Pancirov i Čolović na Klinici za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata KBC-a Split iz 2018. godine pokazuje trend rasta u razdoblju od 2013. do 2017. godine (27).

Prosječna starost pacijenta s primarnim hiperparatireoidizmom je 60,7 godina (SD 11,93). Ispitanici s potvrđenim primarnim hiperparatireoidizmom su u dobi od 25 do 82 godine života. Najveći broj ispitanika je u 7. desetljeću života (28,57%), a odmah zatim slijedi 6. desetljeće (26,53%). Očekivano je veći udio žena. One čine 83,67 % među ispitanicima s PHPT, odnosno omjer ženskog spola naspram muškog je 5,125:1. U istraživanju koje su proveli Castellano i sur. prosječna je dob bila $60,9 \pm 12,8$ godina, a omjer ženskog naspram muškog spola iznosio je 3,48:1. U istom istraživanju 83,33% žena bilo je u postmenopauzi (52).

Pacijenti koji su imali opravdanu kliničku sumnju da boluju od PHPT sa negativnim patohistološkim nalazom isključeni su iz ovog istraživanja. Kod ispitanika kojima je patohistološki potvrđen primarni hiperparatireoidizam 139 (94,56%) je solitarnih adenoma, 7 (4,76%) je multiplih adenoma i 1 (0,68%) je karcinom. U našem istraživanju nije pronađena nijedna hiperplazija, premda je prema istraživanju Barczyński i sur. očekivana u 10 – 15% slučajeva (53). Karcinom koji čini 0,68% nalaza u skladu je s očekivanjima od 0,5 do 1% prema istraživanju Givija i sur. (54).

Pregledom podataka o lokalizaciji adenoma (solitarnih i multiplih) i karcinoma utvrđeno je da je najčešće zahvaćena donja lijeva doštitna žlijezda (51,95% slučajeva), nakon nje donja desna (37,01%). Gornje su žlijezde značajno rjeđe bile zahvaćene, gornja lijeva u 3,9% te gornja desna u 7,14 % slučajeva. Prema istraživanju Marzouki i sur. najčešća lokalizacija adenoma je u donjoj lijevoj doštitnoj žlijezdi te je odmah iza nje po učestalosti zahvaćenosti donja desna. Rezultati navedenog istraživanja u skladu su s rezultatima naše studije (55).

Podatci o razini kalcija u serumu prije operacije i 3. dan nakon kirurškog liječenja bili su dostupni za sve ispitanike. Iz tih podataka utvrđeno je da je prije operacije njih 136 (92,52%) imalo povišen serumski kalcij, a 11 (7,48%) ih je imalo normalne razine kalcija u serumu. Za ovih 11 nemamo dovoljno podataka da bi razlučili radi li se o normokalcemičnom hiperparatireoidizmu ili o prolaznoj epizodi normokalcemije. Prosječna razina kalcija u serumu ispitanika prije operacije bila je 2,76 mmol/L (SD 0,168).

Treći dan nakon kirurškog liječenja 7 (4,76%) ispitanika imalo je povišenu razinu, a 14 (9,52%) ih je imalo sniženu razinu serumskog kalcija. Normokalcemično 3. dan nakon operacije bilo je 126 (85,71%) ispitanika. Istraživanje koje su proveli Kaya i sur. pokazalo je da je 38,4 % pacijenata imalo hipokalcemiju prvog postoperativnog dana, a 13,4% ih je imalo hipokalcemiju i 4 dana nakon kirurškog liječenja (56). Prosječna razina serumskog kalcija 3. dan nakon operacije bila je 2,28 mmol/L (SD 0,16). Razina serumskog kalcija koristi se kao indikator uspješnosti liječenja, odnosno izlječenja primarnog hiperparatireoidizma. Efikasnost se može pratiti i mjerenjem razina PTH koji se zbog cijene rutinski ne mjeri na Klinici za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata Kliničkog bolničkog centra Split. Prije kirurškog liječenja 92,52% pacijenata imalo je povišen serumski kalcij, a 3. dan nakon operacije 4,76%. Istraživanje o efikasnosti liječenja PHPT (evaluirano na temelju razina kalcija u serumu) koje su proveli Parnell i Oltmann pokazalo je uspješnost u 82 – 98% slučajeva (57).

Prosječno trajanje hospitalizacije pacijenata s primarnim hiperparatireoidizmom iznosilo je 4,76 dana (SD 1,15). Prije je boravak u bolnici nakon operacije prosječno trajao od 3 do 4 dana. Zadnjih godina u naprednijim centrima praksa je da se pacijent otpusti isti dan nakon trosatnog monitoriranja (58)

Zastupljenost sekundarnog hiperparatireoidizma među kirurški liječenim pacijentima s primarnim ili sekundarnim hiperparatireoidizmom očekivano je niska. U našem istraživanju sekundarni hiperparatireoidizam čini 5,77% slučajeva.

Uzrok sekundarnog hiperparatireoidizma kod svih ispitanika bila je bubrežna insuficijencija. Istraživanje koje su proveli Komaba i sur. navodi deficijenciju vitamina D i bubrežnu insuficijenciju kao jedine uzroke sekundarnog hiperparatireoidizma (59). U dostupnoj literaturi nitko ne razdvaja ta dva uzroka sekundarnog hiperparatireoidizma pa nismo mogli usporediti kolika je proporcija same renalne insuficijencije kao uzroka.

U bolesnika sa sekundarnim hiperparatireoidizmom nije adekvatno koristiti serumski kalcij kao indikatora uspješnosti kirurškog liječenja. Problematično je to što često u

sekundarnom hiperparatiroidizmu razina PTH u krvi može biti vrlo visoka, a da razina kalcija u serumu nije povišena. Važnost kirurškog liječenja sekundarnog hiperparatiroidizma ogleda se produljenju životnog vijeka i smanjenju broja skeletnih fraktura. Tominaga i sur. dokazali su produljenje života u pacijenata kirurški liječenih zbog sekundarnog hiperparatiroidizma, no to nije cilj naše studije (60).

Istraživanje obuhvaća razdoblje od pet godina što nije dovoljno da bi se mogli izvesti precizni zaključci o dinamici kretanja incidencije primarnog hiperparatiroidizma. Od kraja referentnog razdoblja istraživanja do prikupljanja podataka prošlo je 6 mjeseci što je nedovoljno dug odmak za prikupiti informacije o perzistentnom hiperparatiroidizmu ili recidivu bolesti. Učinkovitost kirurškog liječenja mjerimo prema razini kalcija u serumu, no u prikladnije bi bilo mjeriti razinu PTH u krvi prije i poslije operacije. Rutinski se ne mjeri PTH jer je to značajno financijski zahtjevnije za KBC od mjerenja razine kalcija u serumu. Točnost prikupljenih podataka oslanja se na patohistološki nalaz i laboratorijske nalaze.

6. ZAKLJUČCI

Sukladno ciljevima koje smo postavili i podacima koje smo obradili, izveli smo navedene zaključke:

1. Od 1. siječnja 2017. godine do 31. prosinca 2021. godine kirurški je liječeno 156 ispitanika oboljelih od primarnog ili sekundarnog hiperparatireoidizma. U 2020. godini je primijećen pad broja operacija oboljelih od primarnog hiperparatireoidizma.
2. Sekundarni hiperparatireoidizam čini 5,77% unutar svih slučajeva primarnog i sekundarnog hiperparatireoidizma.
3. U 100% slučajeva uzrok sekundarnog hiperparatireoidizma je renalna insuficijencija.
4. Od ukupnog broja kirurški liječenih bolesnika s PHPT 83,67 % su žene, a muškaraca je 16,33%. Spolna zastupljenost je na strani žena u omjeru od 5,125:1. Prosječna je dob oboljelih 60,7 godina.
5. Među oboljelima od SHPT 55,56% su muškarci, a 44,44% su žene. Omjer među spolovima je na strani muškaraca i iznosi 1,25:1. Prosječna dob oboljelih je 53,3 godine.
6. Solitarni je adenom u 94,56% slučajeva uzrok primarnog hiperparatireoidizma. Multipli adenom čini 4,76% slučajeva, a karcinom je dijagnosticiran u 0,68% slučajeva.
7. Najčešća lokalizacija uzroka primarnog hiperparatireoidizma je donja lijeva paratireoidna žlijezda (51,95%). Po učestalosti lokalizacije slijedi donja desna (37,01%), gornja desna (7,14%) i na kraju gornja lijeva (3,19%) paratireoidna žlijezda.
8. Prosječno trajanje hospitalizacije nakon kirurškog zahvata je 4,76 dana za pacijente s primarnim hiperparatireoidizmom. Prosječna duljina hospitalizacije za pacijente sa sekundarnim hiperparatireoidizmom je 5,67 dana.
9. Prije operacije prosječna razina kalcija u serumu ispitanika s primarnim hiperparatireoidizmom je 2,76 mmol/L. Treći postoperativni dan prosječna razina kalcija u serumu iznosila je 2,28 mmol/L. Prije operacije 92,52% ispitanika s primarnim hiperparatireoidizmom imalo je povišene razine kalcija u serumu. Nakon operacije 4,76% bolesnika imalo je povišen serumski kalcij. Treći dan nakon kirurškog liječenja 85,71% pacijenata imalo je serumski kalcij u granicama referentnih vrijednosti.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Brown MB, Limaiem F. Histology, parathyroid gland. StatPearls publishing. 2022. pmid: 31536203.
2. Terris DJ, Singer MC. Minimally invasive and robotic thyroid and parathyroid surgery. Springer. 2016. doi: 10.1007/978-1-4614-9011-1.
3. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Glandulae endocrinae. U: Krmpotić-Nemanić J, Marušić A, urednici. Anatomija čovjeka. Drugo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. str. 391–4.
4. Ilahi A, Muco E, Ilahi TB. Anatomy, head and neck, parathyroid. StatPearls publishing. 2021. pmid: 30725888.
5. Moore KL, Dalley AF, Agur AM. Neck. U: Moore KL, Dalley AF, Agur AM, urednici. Clinically oriented anatomy. Šesto izdanje. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. str. 981–1052.
6. Janqueira LC, Carneiro J. Nadbubrežne žlijezde, Langerhansovi otočići, štitna žlijezda, epitelna tjelešca i epifiza. U: Bradamante Ž, Kostović-Knežević Lj, urednici. Osnove histologije. Deseto izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2005. str. 413–30.
7. Lappas D, Noussios G, Anagnostis P, Adamidou F, Chatzigeorgiou A, Skandalakis P. Location, number and morphology of parathyroid glands: results from a large anatomical series. *Anat Sci.* 2012;1:161.
8. Young B, Heath JW, Stevens A, Burkitt GH. Wheater's functional histology: a text and colour atlas. Peto izdanje. London: Churchill Livingstone/Elsevier; 2006. str. 212-3.
9. Parvari R, Diaz GA, Hershkovitz E. Parathyroid development and the role of tubulin chaperone E. *Horm Res.* 2007;67:12–21.
10. Wang C. The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg.* 1976;183:271–5.
11. Tattera D, Wong LM, Vikse J, Sanna B, Pečala P, Walocha J i sur. The prevalence and anatomy of parathyroid glands: a meta-analysis with implications for parathyroid surgery. *Langenbecks Arch Surg.* 2019;404:63- 70.
12. Utilis. HeMED - 176. Hiperkalcijemija i hipokalcijemija [Internet]. Zagreb: Utilis d.o.o.; 2019. [citirano 5. srpnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.hemed.hr/Default.aspx?sid=15664>
13. Misjak M, Pavlović D, Petric V, Tomić-Brzac H. Dijagnostika i liječenje bolesti paratiroidnih žlijezda. Zagreb: Klinička bolnica „Sestre milosrdnice“; 2005. str. 44-71.

14. Davis BM, Pfefferbaum A, Krutzik S, Davis KL. Lithium's effect of parathyroid hormone. PubMed. pmid: 7212107.
15. Bellido T, Saini V, Divieti Pajevic P. Effects of PTH on osteocyte function. National library of medicine bone. 2013;54:250–257.
16. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Endokrinopatije. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, urednici. Patofiziologija. Sedmo izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 349–8.
17. Mantovani G. Clinical review: Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:3020-30.
18. Božikov V, Giljević Z. Bolesti paratireoidnih žlijezda i drugi sindromi hipokalcijemije i hiperkalcijemije. U: Vrhovac B, urednik. Interna medicina. Četvrto izdanje. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. str. 1324–30.
19. Drviš P, Cikojević D. Otorinolaringologija s kirurgijom glave i vrata. Split: Redak; 2019. str. 193–95.
20. Madkhali T, Alhefdhi A, Chen H, Elfenbein D. Primary hyperparathyroidism. Ulus Cerrahi Derg. 2016;32:58–66.
21. National institute of diabetes and digestive and kidney diseases [Internet]. Maryland: National institutes of health; 2021. Primary hyperparathyroidism. [citirano 5. srpnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/endocrine-diseases/primary-hyperparathyroidism>
22. Bandeira F, Griz L, Chaves N, Crispim Carvalho N, Borges LM, Lazaretti-Castro M i sur. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism – a scientific statement from the Department of bone metabolism the Brazilian society for endocrinology and metabolism. Arq Bras endocrinol metab. 2013;57:406–24.
23. Muñoz-Torres M, García-Martín A. Primary hyperparathyroidism. Med Clin (Barc). 2018;150:226–32.
24. Vanitcharoenkul E, Singsampun N, Unnanuntana A, Sirinvaravong S. Osteitis fibrosa cystica and pathological fractures-the classic but neglected skeletal manifestation of primary hyperparathyroidism: a case report. BMC Musculoskelet Disorder. 2021;22:443.

25. Harrison TR, Braunwald E. Harrison's principles of internal medicine (džepni priručnik). Devetnaesto izdanje. New York: McGraw-Hill; 2019. str. 313.
26. Belančić A, Krpina M, Klobučar Majanović S. Endokrina arterijska hipertenzija uslijed primarnog hiperparatireoidizma. *Cardiol Croat.* 2017;12:59.
27. Pancirov M. Incidencija kirurški zbrinutih bolesnika oboljelih od primarnog hiperparatireoidizma u Klinici za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata kliničkog bolničkog centra Split u petogodišnjem razdoblju. University of Split, School of Medicine, Otorhinolaryngology. 2018. urn:nbn: 171:690256.
28. Fakhraan S, Branstetter BF 4th, Pryma DA. Parathyroid imaging. *Neuroimaging Clin N Am.* 2008;18:537–49.
29. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16033.
30. Wang Q, Li X, Chen H, Yu H, Li L, Yin J i sur.. The chloride/phosphate ratio combined with alkaline phosphatase as a valuable predictive marker for primary hyperparathyroidism in Chinese individuals. *Sci Rep.* 2017;7:4868.
31. Eller-Vainicher C, Battista C, Guarnieri V, Muscarella S, Palmieri S, Salcuni AS i sur. Factors associated with vertebral fracture risk in patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2014;171:399–406.
32. Broos WAM, Wondergem M, Knol RJJ, van der Zant FM. Parathyroid imaging with 18F-fluorocholine PET/CT as a first-line imaging modality in primary hyperparathyroidism: a retrospective cohort study. *EJNMMI Res.* 2019;9:72.
33. Piciocchi S, Barone D, Gavelli G, Dubini A, Oboldi D, Matteucci F. Primary hyperparathyroidism: imaging to pathology. *J Clin Imaging Sci.* 2012;2:59.
34. Mayo clinic. Hyperparathyroidism [Internet]. Jacksonville: Mayo foundation for medical education and research; 2021 [citirano 5. srpnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hyperparathyroidism/diagnosis-treatment/drc-20356199>
35. Leere JS, Karmisholt J, Robaczyk M and Vestergaard P. Contemporary medical management of primary hyperparathyroidism: a systematic review. *Front Endocrinol.* 2017;8:79.

36. Aarum S, Nordenström J, Reihner E, Zedenius J, Jacobsson H, Danielsson R i sur. Operation for primary hyperparathyroidism: the new versus the old order, a randomised controlled trial of preoperative localisation. *Scand J Surg.* 2007;96:26–30.
37. Parnell KE, Oltmann SC. The surgical management of primary hyperparathyroidism: an updated review. *Int J Endocr Oncol.* 2018;5:7.
38. Noureldine SI, Gooi Z, Tufano RP. Minimally invasive parathyroid surgery. *Gland Surg.* 2015;4:410–9.
39. Columbiasurgery. Secondary hyperparathyroidism [Internet]. New York: Columbia surgery; 2022 [citirano 5. srpnja 2022.]. Dostupno na: <https://columbiasurgery.org/conditions-and-treatments/secondary-hyperparathyroidism>
40. Xu Y, Evans M, Soro M, Barany P, Carrero JJ. Secondary hyperparathyroidism and adverse health outcomes in adults with chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2021;14:2213–20.
41. Rao MN, Shoback DM. Hypocalcemia. *Endotext MDText.* 2018. pmid: 26913351.
42. Muppidi V, Meegada SR, Rehman A. Secondary hyperparathyroidism. *StatPearls Publishing.* 2022. pmid: 32491754.
43. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7:1–59. doi:10.1016/j.kisu.2017.04.001.
44. Lacativa PGS, Franco FM, Pimentel JR, Patrício Filho PJ de M, Gonçalves MD da C, Farias MLF. Prevalence of radiological findings among cases of severe secondary hyperparathyroidism. *Sao Paulo Med J.* 2009;127:71–7.
45. Queiroz IV, Queiroz SP, Medeiros R Jr, Ribeiro RB, Crusoé-Rebello IM, Leão JC. Brown tumor of secondary hyperparathyroidism: surgical approach and clinical outcome. *Oral Maxillofac Surg.* 2016;20:435–9.
46. Saliba W, El-Haddad B. Secondary hyperparathyroidism: pathophysiology and treatment. *J Am Board Fam Med.* 2009;22:574–81.

47. Gravellone L, Rizzo MA, Martina V, Mezzina N, Regalia A, Gallieni M. Vitamin d receptor activators and clinical outcomes in chronic kidney disease. *Int J Nephrol.* 2011;2011:419524.
48. Anderson K Jr, Ruel E, Adam MA, Thomas S, Youngwirth L, Stang MT i sur. Subtotal vs. total parathyroidectomy with autotransplantation for patients with renal hyperparathyroidism have similar outcomes. *Am J Surg.* 2017;214:914–9.
49. Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:952–61.
50. Sackett WR, Barraclough B, Reeve TS, Delbridge LW. Worldwide trends in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg.* 2002;137:1055–9.
51. Kim SM, Shu AD, Long J, Montez-Rath ME, Leonard MB, Norton JA i sur. Declining rates of inpatient parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism in the US. *PLoS One.* 2016;11:161-92.
52. Castellano E, Attanasio R, Boriano A, Pellegrino M, Garino F, Gianotti L i sur. Sex difference in the clinical presentation of primary hyperparathyroidism: influence of menopausal status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:4148–52.
53. Barczyński M, Bränström R, Dionigi G, Mihai R. Sporadic multiple parathyroid gland disease--a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400:887–905.
54. Givi B, Shah JP. Parathyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010;22:498–507.
55. Marzouki HZ, Chavannes M, Tamilya M, Hier MP, Black MJ, Levental M i sur. Location of parathyroid adenomas: 7-year experience. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;39:551–4.
56. Kaya C, Tam AA, Dirikoç A, Kılıçyazgan A, Kılıç M, Türkölmez Ş i sur. Hypocalcemia development in patients operated for primary hyperparathyroidism: Can it be predicted preoperatively? *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60:465–71.
57. Parnell KE, Oltmann SC. The surgical management of primary hyperparathyroidism: an updated review. *Int J Endocr Oncol.* 2018;5:7.

58. MedicineNet. Parathyroidectomy surgery [Internet]. San Clemente: uptodate.com; 2020 [citirano 5. srpnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.medicinenet.com/parathyroidectomy/article.htm>
59. Komaba H, Kakuta T, Fukagawa M. Management of secondary hyperparathyroidism: how and why? *Clin Exp Nephrol.* 2017;21:37–45.
60. Tominaga Y, Matsuoka S, Uno N. Surgical and medical treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on continuous dialysis. *World J Surg.* 2009;33:2335–42.

8. SAŽETAK

Ciljevi istraživanja: primarni je cilj ovoga istraživanja određivanje udjela sekundarnog hiperparatireoidizma među pacijentima koji su kirurški liječeni zbog primarnog ili sekundarnog hiperparatireoidizama. Prikazani su svi bolesnici kirurški liječeni zbog primarnog ili sekundarnog hiperparatireoidizma. Prikazali smo i njihovu prosječnu dob, spolnu raspodjelu, etiologiju hiperfunkcije paratireoidnih žlijezda, vrijeme hospitalizacije nakon operacije i prosječne razine kalcija prije i treći dan nakon kirurškog liječenja.

Materijali i metode: Ovo retrospektivno presječno istraživanje uključuje 147 bolesnika oboljelih od primarnog hiperparatireoidizma i 9 bolesnika oboljelih od sekundarnog hiperparatireoidizama koji su kirurški liječeni u Klinici za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata Kliničkog bolničkog centra Split u razdoblju od 2017. do 2021. godine. Podaci o liječenima prikupljeni su pregledom: knjige protokola operiranih, arhiva Klinike i Bolničkog informatičkog sustava. Podaci o: dijagnozi hiperparatireoidizma, etiologiji sekundarnog hiperparatireoidizma, dobi, spolnoj raspodjeli, lokalizaciji uklonjene žlijezde, incidenciji po godinama, razinama kalcija u serumu prije i treći dan nakon kirurškog liječenja obradili smo deskriptivnim statističkim metodama te su rezultati prikazani grafički i tablično.

Rezultati: U spomenutom razdoblju u navedenoj Klinici kirurški je liječeno 147 pacijenata s dijagnozom primarnog i 9 pacijenata s dijagnozom sekundarnog hiperparatireoidizma. Udio sekundarnog hiperparatireoidizma je 5,77%. Uočen je pad broja operiranih pacijenata u 2020. godini. Među pacijentima s primarnim hiperparatireoidizmom 83,67% su žene, a 16,33% muškarci. Prosječna dob pacijenata s primarnim hiperparatireoidizmom je 60,7 godina. Solitarni je adenom uzrok primarnog hiperparatireoidizma u 94,56% slučajeva, multipli adenom u 4,76 slučajeva, a karcinom u 0,68% slučajeva. Najčešća lokalizacija adenoma ili karcinoma je donja lijeva doštitna žlijezda (51,95%), zatim donja desna doštitna žlijezda (37,01%), potom gornja desna (7,14%) i na kraju gornja lijeva (3,9%). Povišenu razinu kalcija u serumu prije kirurškog liječenja primarnog hiperparatireoidizma imalo je 92,52% liječenih, a 3. dan nakon operacije razinu serumskog kalcija u referentnom intervalu imalo je 85,71% liječenih. Etiologija sekundarnog hiperparatireoidizma je renalna insuficijencija u 100% slučajeva. Prosječna dob bolesnika sa sekundarnim hiperparatireoidizmom je 53,3 godine. Među kirurški liječenima zbog sekundarnog hiperparatireoidizma 55,56% su muškarci, a 44,44% su žene. Prosječna razina serumskog kalcija u kirurški liječenih pacijenata s primarnim hiperparatireoidizmom prije operacije je bila 2,76 mmol/L, a treći dan nakon operacije 2,28 mmol/L. Prosječna razina serumskog kalcija prije operacije u kirurški liječenih pacijenata zbog sekundarnog hiperparatireoidizma je bila 2,5 mmol/L, a treći dan nakon operacije je bila 2,03

mmol/L. Prosječna duljina trajanja hospitalizacije nakon operacije je 4,67 dana za oboljele od primarnog hiperparatireoidizma, odnosno 5,76 dana za oboljele od sekundarnog hiperparatireoidizma.

Zaključci: Udio kirurški liječenih bolesnika zbog sekundarnog hiperparatireoidizma unutar pacijenata kirurški liječenih zbog primarnog ili sekundarnog manji je od 10%, daleko najčešći uzrok sekundarnog hiperparatireoidizma je renalna insuficijencija. Za primarni hiperparatireoidizam vrijedi da je većina pacijenata ženskog spola u 6. ili 7. desetljeću života, najčešće sjelo neoplazme je donja lijeva paratireoidna žlijezda te je razina kalcija u serumu u referentnom intervalu trećeg postoperativnog dana za većinu pacijenata.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Surgical treatment of patients with primary and secondary hyperparathyroidism at the Clinic for Ear, Nose and Throat Diseases with Head and Neck Surgery, University Hospital of Split in a five year period (2017-2021).

Objectives: The goal of this study is to present proportion of surgically treated patients with secondary hyperparathyroidism within patients suffering from primary or secondary hyperparathyroidism. We also presented etiology of hyperparathyroidism, gender and age distribution, duration of hospitalization after surgical treatment and average calcium blood level before and third day after surgical treatment.

Materials and methods: This retrospective cross-sectional study includes 147 surgically treated patients suffering from primary hyperparathyroidism and 9 surgically treated patients suffering from secondary hyperparathyroidism at the Clinic for Ear, Nose and Throat Diseases with Head and Neck Surgery, University Hospital of Split from 2017 to 2021. The data about subjects was reached from the archives of the Clinic and by inspection of Hospital informatical system. Data on diagnosis of hyperparathyroidism, incidence, age, sex, etiology, localization of neoplasm, duration of hospitalisation and calcium blood levels before and the third day after the surgical procedure was processed by descriptive statistical methods and the results were shown in the form of tables and graphs.

Results: In this 5 year span 147 patients with primary hyperparathyroidism and 9 patients with secondary hyperparathyroidism were surgically treated in the mentioned Clinic. Proportion of secondary hyperparathyroidism is 5.77%. It is visible reduction of surgically treated patients in year 2020. Within patients suffering from primary hyperparathyroidism 83.67% are women, 16.33% are men. Average age is 60.7 years. Solitary adenoma is cause of primary hyperparathyroidism in 94.56% cases, multiple adenoma is cause in 4.76% cases and carcinoma is cause in 0.68% cases. The most often localization of adenoma or carcinoma is left inferior parathyroid gland with 51.95% cases, next one is right inferior parathyroid gland with 37.01% cases, then is right superior with 7.14% cases and left superior with 3.9% cases. 92.52% of surgically treated patients with primary hyperparathyroidism had elevated calcium blood level before surgical treatment. Third postoperative day 85.71% of patients had calcium blood level within reference interval. Etiology of secondary hyperparathyroidism was renal insufficiency in 100% cases. Average age of patients suffering from secondary hyperparathyroidism was 53.3 years. Within patients surgically treated cause of secondary hyperparathyroidism 55.56% were men and 44.44% were women. Average calcium blood level of patients with primary

hyperparathyroidism before surgical treatment was 2.76 mmol/L and third day after surgery that level was 2.28 mmol/L. Average calcium blood level of patients with secondary hyperparathyroidism before surgery was 2.5 mmol/L and third day after surgery it was 2.03 mmol/L. Average duration of hospitalisation after surgery was 4.67 days for patients treated cause of primary hyperparathyroidism and 5.76 days for patients treated cause of secondary hyperparathyroidism.

Conclusions: Proportion of patients treated cause of secondary hyperparathyroidism within surgically treated patients cause of primary or secondary hyperparathyroidism is less than 10% and the most often cause of secondary hyperparathyroidism is renal insufficiency. It stands for primary hyperparathyroidism that the most of the patients are women in a 6th or 7th decade of life, left inferior parathyroid gland is the most common location of neoplasm and calcium blood level is within reference interval the third day after surgery for most patients.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Jure Ljulj

Datum i mjesto rođenja: 11. travnja 1998., Split, Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Hercegovačka 68, Split, Hrvatska

Telefon: +385915904976

E-mail: jureljulj3@gmail.com

OBRAZOVANJE

2004. – 2012. Osnovna škola „Ravne njive“, Split

2012. – 2016. IV. gimnazija Marko Marulić, Split

2016. – 2022. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program Medicina

ZNANJA I VJEŠTINE

Višegodišnji rad u turizmu uz korištenje engleskog i talijanskog jezika. Vlasnik vozačke dozvole B kategorije. Aktivno bavljenje kickboxingom i powerliftingom.