

PRİMER HİPERPARATİROİDİZM

*Cumhur ARICI, *Burhan MAYİR, *Ayhan MESCİ

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Bilim Dalı

ÖZET

Primer hiperparatiroidizm paratiroid bezlerinin bir veya birden fazla adenomu, hiperplazisi veya nadiren karsinomu sonucu aşırı miktarda parathormon (PTH) salgılanması ile ortaya çıkan klinik tablodur. Kan kalsiyum seviyesindeki artış, kas-iskelet, renal, gastrointestinal ve santral sinir sistemi gibi birçok sistemi etkilemektedir. Hastalık genellikle 60 yaş üzeri ve genç erişkinlerde görülmektedir. Primer hiperparatiroidizmin temel tedavisi etkilenmiş olan bezin ya da bezlerin cerrahi olarak çıkartılmasıdır.

Anahtar Kelimeler: *Primer hiperparatiroidizm*

SUMMARY

In primary hyperparathyroidism, increased secretion of parathyroid hormone occurs because one or more of the glands have become enlarged. The effects of increased calcium are seen in several body systems including the skeletal, gastrointestinal, renal (kidney), muscular, and central nervous system. The disease is most common in people over 60, but can also be seen in younger adults. Women are more likely to be affected than men. Radiation to the head and neck increases risk. Hyperparathyroidism in childhood is distinctly unusual. Rarely, the disease is caused by parathy-

roid carcinoma. The treatment of primary hyperparathyroidism is surgical removal of the affected gland(s).

Keywords: *Primary hyperparathyroidism*

Primer hiperparatiroidizm paratiroid bezlerinin bir veya birden fazla adenomu, hiperplazisi veya nadiren karsinomu sonucu aşırı miktarda parathormon (PTH) salgılanması ile ortaya çıkan klinik tablodur (1). Sporadik pHPT'e %85-90 olguda tek bir adenom, %10-15 hiperplazi, %4-6 double-triple adenom ve %1 olguda ise paratiroid kanseri neden olur ve günümüzde hastalığın bilinen tek tedavisi cerrahidir (1, 2, 3).

Primer hiperparatiroidizm postmenopozal kadınlarda daha sık görülür ve hastalığın toplumdaki genel insidansı 50-100/100000'dir (1, 3). Geçmişte hastalık başta böbrek ve kemikten kaynaklanan şikayetler nedeni ile tanı alır iken, rutin laboratuvar tetkiklerinde Ca'un daha sık istenmesi ve hem hastaların hem de hekimlerin hastalık konusunda daha fazla bilgi sahibi olmaları nedeni ile günümüzde pHPT tanısı alan olguların yaklaşık %50'si asemptomatik hastalardır. Hastalık ile ilgili olarak Türkçe literatürde çok fazla yayına rastlanılsa

Dirim 2006; 81 (3): 249-254

Yazışma Adresi: Cumbur ARICI, Fener Mahallesi, Muhsin Adıyaman Sitesi B-Blok Daire:13 Antalya

da, ülkemizde bu hastaların genellikle hastalığın ilerlemiş dönemlerinde - özellikle şiddetli osteoporoz ile birlikte - tanı aldıkları görülmektedir (4, 5).

Persistan ve rekürren hiperparatiroidizm nedeni ile yeniden opere edilen olgularda daha önceki ameliyata (lara) ait skar dokusu ve normal doku planlarının bozulması, hem teknik nedenler ile ameliyatın zorlaşmasına neden olarak bu ameliyatların başarı şansını azaltmakta hem de morbiditeyi artırmaktadır. Bu nedenle reoperatif hiperparatiroidizm cerrahisinde hiperkalsemiye neden olan hastalıklı bez ya da bezler lokalize edilene dek USG, sintigrafi, BT, MRG gibi non-invaziv görüntüleme yöntemleri ve invaziv bir yöntem olan venöz örnekleme yapılmasının mutlaka gerekliliği konusunda literatürde fikir birliği mevcuttur (6, 7). Buna karşın primer olgularda kullanılacak görüntüleme yöntemleri ve uygulanacak cerrahi yöntem konusunda endokrin cerrahlar arasında görüş farklılıkları vardır. Preoperatif lokalizasyon yöntemleri hem ameliyat süresinde kısılma sağlamakta hem de morbiditeyi azaltmaktadır (7, 8). Buna karşın maliyeti artırmaktadırlar ve bu yöntemlerin hiçbirinin sensitivitesi (doğru lokalizasyon yapma başarısı) %100 değildir (9, 10). Farklı oranlarda yanlış pozitiflik veya negatiflik, bu yöntemlerin en önemli dezavantajıdır (11). Preoperatif lokalizasyon yöntemlerinin kullanılmadığı 1970'li yıllarda paratiroid cerrahisinde başarı %90 civarında iken, USG, Sestamibi, BT ve MRG gibi tekniklerin yaygın olarak kullanıldığı günümüzde bu oran ancak %95-96'lar düzeyine çıkarılabilmektedir (8, 11, 12).

Ultrasonografi spesifitesi yüksek bir yöntemdir (1, 12, 13). Buna karşın literatürde USG'nin sensitivitesi ile ilgili olarak oldukça farklı sonuçlar (%30 ile %90) bildirilmiştir (7, 8, 12, 14). Ultrasonografi

intratiroidal veya karotid kılıf komşuluğunda -tiroid bezi posteriorunda lokalize- bulunan paratiroid tümörlerinin lokalizasyonunda oldukça sensitif bir yöntemdir. Buna karşın retroösophageal, retrotrakeal ve mediastinal tümörlerin gösterilmesinde sensitivitesi çok düşüktür. Ultrasonografi'nin en önemli handikapı doğru tanı oranının işlemi uygulayan kişinin tecrübesinden ve tiroide ait nodül ya da servikal lenfadenopati varlığından etkilenmesidir. Tiroid nodülü varlığında, USG'nin sensitivitesinin %68'den %34'e düştüğü belirtilmiştir. Yine USG ile ağırlığı 200 mg'ın altında olan adenomların %50'sinden azına tanı koymak mümkündür. USG'nin sensitivitesi radyoloğun tecrübesinin artması ve uygun hasta seçimi ile (örneğin tiroid nodülü yokluğu, primer hiperparatiroidi açısından aile hikayesinin olmaması vb.) artmaktadır (15).

Fizyolojik olarak aktif olan paratiroid bezin (ya da bezlerin) radyoaktif olacağı felsefesine dayanan Tc-99m Sestamibi sintigrafisi, günümüzde hastalıklı paratiroid bezlerine ait lezyonların görüntülenmesinde yüksek sensitivite ve spesifitesi nedeni ile en sık kullanılan yöntem haline gelmiştir. Sestamibi sintigrafisinin en önemli avantajı, diğer görüntüleme yöntemlerinden farklı olarak, sadece anatomik değil, aynı zamanda bezin fizyolojik fonksiyonlarını da göstermesidir. Sestamibi'nin en önemli avantajları minimal invaziv bir girişim olması ve mediastende lokalize ektopik adenomların tespitinde sensitivitesinin yüksek olmasıdır (15, 16). Tek adenom varlığında Sestamibi sintigrafisinin sensitivitesi %90 civarındadır. Ultrasonografi ile kıyaslandığında paratiroid bezinin büyüklüğünden daha az etkilenmesi de önemli avantajlarından birisidir. Fakat özellikle double-triple adenom, hiperplazi -ki bu olgular tüm pHPT olgularının %17-26'sını oluşturur- gibi multiglandüler hastalık varlığında, tiroid bezinde nodül varlığında

ve paratiroid adenomunun ağırlığının 500 mg'ın altında olduğu durumlarda sensitivite düşmektedir (15). Tc-99m Sestamibi anatomik lokalizasyondan ziyade direkt olarak paratiroid bezinin fizyolojik hiperfonksiyonuna bağlıdır. Ultrasonografinin ve Sestamibinin aynı lokalizasyonu göstermesi durumunda ise sensitivite daha da artmaktadır.

Bilgisayarlı tomografi özellikle mediastinal adenomların lokalizasyonunda sensitivitesinin yüksek olması nedeni ile rekürren veya persistan pHPT varlığında kullanılmaktadır. Bilgisayarlı tomografi özellikle mediastinal bölge gibi ektopik yerleşimli paratiroid tümörlerinin lokalize edilmesinde oldukça spesifiktir (12, 17, 18). Bilgisayarlı tomografinin en önemli dezavantajı ise pahalı olması ve hastanın radyasyona ve kontrast maddeye maruz kalmasıdır.

Venöz örnekleme özellikle rekürren ve persistan hiperparatiroidili hastalarda, son yıllarda artan sıklıkta kullanılan bir yöntemdir. Selektif venöz kateterizasyon, maliyetinin yüksek oluşu, hastanın radyasyona maruz kalması, nörolojik ve vasküler komplikasyon riskleri nedeni ile sadece reoperasyonlar öncesinde ve ancak USG, Sestamibi, BT ve MRG ile tümörün gösterilemediği durumlarda önerilmektedir (19). Sugg. (20), non-invaziv yöntemler ile hiçbir paratiroid tümörünün lokalize edilemediği 88 hastanın 76'sında (%88) selektif venöz kateterizasyon ve eşzamanlı QPTH ölçümü ile doğru lokalizasyon yapılabildiğini göstermiştir.

Primer hiperparatiroidizm'de standart cerrahi tedavi; bilateral servikal eksplorasyon ile tüm paratiroid bezlerinin görülmesi ve hastalıklı bez ya da bezlerin çıkarılmasıdır. Ancak özellikle son 10 yıl içerisinde pHPT varlığında uygulanacak cer-

rahi tedavinin seçimi konusunda önemli değişiklikler olmuştur. Rutin bilateral servikal eksplorasyon önerenlerin sayısı azalır iken (9, 10, 11), başta Sestamibi olmak üzere görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılması, intraoperatif PTH kullanımı, ameliyatların lokal ya da rejyonel anestezi altında yapılabilmesi, intraoperatif gama prob kullanımı ve hastalardan minimal invaziv girişim yönünde artan talepler hem ameliyat ve hastanede kalış süresini kısaltmak hem de postoperatif komplikasyonları azaltmak amacı ile tek taraflı boyun eksplorasyonu ya da Minimal İnvaziv Cerrahi olarak isimlendirilen direkt olarak paratiroid adenomu'na yönelik bir cerrahi tedaviyi önerenlerin sayısı artmıştır (21, 22). Hastaların ~ %85-90'ında pHPT'in nedeninin tek bir adenom olması sebebi ile rutin bilateral servikal eksplorasyon ancak küçük bir hasta grubunda gerekli olmaktadır. Aynı mantık ile, tek taraflı eksplorasyon uygulanan olgularda persistant veya rekürren hiperkalsemi varlığında ilk ameliyat sırasında diğer tarafa hiç dokunulmamış olması, bu hastalarda ikinci ameliyatın hem daha kolay hem de morbiditesinin daha düşük olmasını sağlayacaktır. Bu yazarlar, ancak eksplore edilen taraftaki iki bezinde büyümüş olduğu (multiglandüler hastalık) ya da normal olduğu durumlarda karşı tarafın da eksplore edilmesi gerektiğini savunmaktadırlar (21, 22). Çok merkezli bir çalışmada, bilateral servikal eksplorasyon sonrasında hastaların %15'inde hipokalsemi gelişir iken bu oran tek taraflı eksplorasyon sonrasında %2 olarak bulunmuştur (21). Fakat tek taraflı servikal eksplorasyonun en önemli dezavantajı karşı tarafta lokalize bir dual adenom veya asimetrik hiperplazi varlığında hiperkalseminin post-op dönemde de devam etme riskidir.

Ameliyat öncesi görüntüleme yöntemleri ile

hastalıklı paratiroid bez ya da bezleri lokalize edilse dahi, cerrah ameliyatı sonlandırmak ve ameliyat sonrasında hastanın normokalsemik kalacağından emin olabilmek için ek bilgilere ihtiyaç duyar.

Son yıllarda özellikle intraoperatif PTH tayininin paratiroid cerrahisinde yaygın olarak kullanılması multiglandüler hastalık varlığında hastalıklı paratiroid bez ya da bezlerinin atlanması riskini azaltmış ve daha az invaziv girişimlerin uygulanabilmesine imkan sağlamıştır. İntakt PTH'nin biyolojik yarılanma ömrü yaklaşık 3 dakikadır. Bu nedenle hastalıklı paratiroid bezinin çıkartılmasını takiben QPTH düzeyinde belirli orandaki bir düşme teorik olarak ameliyatın başarılı olduğunun göstergesi olarak kabul edilmektedir (23). İlk kez 1991 yılında Irvin intraoperatif PTH tayininin postoperatif kalsiyum düzeyinin belirleyicisi olduğunu göstermiştir (23, 24). Yazarlar eksizyon öncesi QPTH düzeyiyle karşılaştırıldığında eksizyon sonrası QPTH düzeyinde %50'den fazla düşme olmasının ameliyatın başarısının göstergesi olduğunu ve bu durumda ameliyatın sonlandırılabilirliğini belirtmektedirler.

Primer hiperparatiroidizm varlığında, teorik olarak QPTH ölçümünün en önemli avantajı ameliyat öncesi görüntüleme yöntemleri ile tek adenom tanısı alan, ancak multiglandüler hastalığı olan hastalarda ameliyatı sonlandırma zamanına karar verilme aşamasında belirleyici olmasıdır. Ancak multiglandüler hastalığı olan hastaların %12-60'ında hastalıklı paratiroid bezlerinden sadece biri çıkarılmasına rağmen, QPTH düzeyinde %50 düşme (yanlış pozitiflik) olmaktadır. Yanlış negatiflik oranları ise %2-27 arasındadır. Yani bu hastalarda minimal invaziv paratiroidektomi sırasında QPTH kullanımı gereksiz olarak iki taraflı eksplorasyona geçilmesine neden olacaktır.

Gauger (25), bilateral eksplorasyonda double adenom saptanan 20 hastanın 11'inde (%55), ilk adenomun eksizyonunu takiben QPTH değerlerinde %50 düşme saptamıştır. Yazarlar double adenom olgularında yanlış pozitifliği genellikle daha küçük boyutlarda olan ikinci adenomun baskılanmış olabileceği ve hipersekresyona neden olmayabileceği şeklinde açıklamışlardır.

Yanlış negatiflik ise genellikle QPTH düzeyinin (eksizyon öncesi) indüksiyon sırasında veya insizyon öncesinde bakılan hastalarda, adenomun manipasyonu sırasında dolaşımdaki PTH düzeyinde ani artışlar nedeni ile eksizyon sonrası bakılan değer beklenenin üzerinde olması ile açıklanmaktadır (22). Bunu önlemek için bazal hormon düzeyi adenomun eksizyonundan hemen önce veya eksizyon sonrası değeri adenom eksizyonunu takiben 10-15 dk. sonra ölçülebilir.

Sonuç olarak tek taraflı servikal eksplorasyonun tüm bu avantajlarına karşın, ultrasonografi ve Sestamibi sensitivitesinin düşük olduğu kliniklerde, bu görüntüleme yöntemleri ile yeterli tecrübe kazanılana kadar pHPT varlığında bilateral servikal eksplorasyon yapmanın en uygun cerrahi yöntem olduğunu düşünüyoruz.

Ancak preoperatif USG ve sintigrafinin aynı lokalizasyonu göstermesi durumunda minimal invaziv girişim uygulanabilir. İntraoperatif PTH tayini ile bu hastalarda başarı oranını artırmak mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Clark OH, Dub QY. Primary Hyperparathyroidism. A surgical perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1989; 18(3): 701-14.
2. Petti GH Jr. Hyperparathyroidism. *Otolaryngn*

Clin N Am 1990; 23: 339-55.

3. Heath H, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity, and potential economic impact in the community. *N Engl J Med* 1980; 302: 189-93.

4. Akınoğlu A, Sungur İ, Boğa Z, Boğa H: Hiperparatiroidi olgularında postoperatif hipokalsemi problemi "Aç kemik Sendromu". *Çağdaş Cerrahi Dergisi* 1995; 9: 29-32.

5. Hamamcı EO, Erverdi N, Raşa K. Paratiroid cerrahisinde deneyimlerimiz. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2000; 16: 49-55.

6. Rodriquez JS, Tezelman S, Siperstein AE. Localization procedures in patients with persistent or recurrent hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1994; 129: 870-75.

7. Miller DL. Pre-operative localization and interventional treatment of parathyroid tumors: when and how? *World J Surg* 15: 706-715: 1991.

8. Purcell GP, Dirbas FM, Jeffrey RB, Lane MJ, Desser T, McDougall IR, Weigel RJ. Parathyroid localization with high-resolution ultrasound and technetium Tc 99m sestamibi. *Arch Surg*. 1999 Aug; 134(8): 824-8.

9. Zmora O, Schachter P, Heyman Z. Correct pre-operative localization: Does it permit a change in operative strategy for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1995; 118: 932-935.

10. Thompson NW. Localization studies in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1988; 75: 97-98.

11. Duh QY, Uden P, Clark OH. Unilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: Analysis of a controversy using a mathematical model. *World J Surg* 1992; 16: 654-662.

12. Kaplan EL, Yashiro T, Salti G. Primary hyper-

parathyroidism in the 1990s. *Ann Surg* 1992; 216: 300-316.

13. Ljunghall S, Hellman P, Rastad J, Akerstom G. Primary hyperparathyroidism: epidemiology, diagnosis and clinical picture. *World J Surg* 199; 15: 681-687.

14. Barraclough BM, Barraclough BH. Ultrasound of the thyroid and parathyroid glands. *World J Surg*. 2000 Feb; 24(2): 158-65.

15. Arıcı C, Cheat K, İtuarte PH, Clark OH. Can localization studies be used to direct focused parathyroid operations? *Surgery* 2001; 129: 720-729.

16. Hewin DF, Brammar TJ, Kabala J, Farndon JR. Role of preoperative localitazon in the management of primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1997; 84: 1377-1380.

17. Kohri K, Ishikawa Y, Kodama M. Comparison of imaging methods for localization of parathyroid tumors. *Am J Surg* 1992; 164: 140-145.

18. Erdman WA, Breslau NA, Weinreb JC. Noninvasive localization of parathyroid adenomas: a comparison of x-ray computerized tomography, ultrasound, scintigraphy, and MRI. *Magn Reson Imaging* 1989; 7: 187-194.

19. Irvin GL 3rd, Molinari AS, Figueroa C, Cameito DM. Improved success rate in reoperative parathyroidectomy with intraoperative PTH assay. *Ann Surg* 1999; 229: 874-878.

20. Sugg SL, Fraker DL, Alexander R. Prospective evaluation of selective venous sampling for parathyroid hormone concentration in patients undergoing reoperations for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1993; 114: 1004-1009.

21. Tibblin S, Bondeson AG, Ljunberg O. Unilateral parathyroidectomy in hyperparathyroidism due to

- single adenoma. *Ann Surg* 1982; 195: 245-251.
22. Irvin GL, Prudhomme DL, Deriso GT. A new approach to parathyroidectomy. *Ann Surg* 1994; 219: 574-581.
23. Irvin GL 3rd, Deriso GT 3rd. A new, practical intraoperative parathyroid hormone assay. *Am J Surg*. 1994 Nov; 168(5): 466-8.
24. Irvin GL 3rd, Dembrow VD, Prudhomme DL. Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction. *Am J Surg*. 1991 Oct; 162(4): 299-302.
25. Gauger PG, Agorwal G, Englad BG. Intraoperative parathyroid hormone monitoring fails to detect double parathyroid adenomas: A 2-institution experience. *Surgery* 2001; 130: 1005-1010.