

Paratiroid adenomlarında klinik ve cerrahi deneyimimiz

Our clinical and surgical experience in parathyroid adenomas

Abuzer Dirican¹, Hüseyin Yönder¹, Serdar Karakaş¹, Mustafa Ateş¹, Vural Soyer¹,
Dinçer Özgür¹, Bülent Ünal¹, İbrahim Şahin²

¹İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Genel Cerrahi AD, Malatya

²İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Endokrinoloji ve Metabolizma BD, Malatya

Özet

Hiperkalseminin en sık sebebi hiperparatiroidi, hiperparatiroidinin de en sık sebebi paratiroid adenomudur. Semptomatik paratiroid adenomlarının tedavisi cerrahidir. Bu çalışmada, paratiroid adenomu tanısı ile kliniğimizde ameliyat edilen hastaların sonuçlarını literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

Ocak 2009-Ağustos 2014 tarihleri arasında kliniğimizde paratiroid adenomu tanısı ile ameliyat edilmiş 53 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi.

Hastaların 46'sı kadın, 7'si erkekti ve yaş ortalaması 52.2 (35-65) yılı. Hastaların preoperatif laboratuvar incelemelerinde ortalama parathormon düzeyleri 421.1 (35-2500) pg/ml ve ortalama kalsiyum 10.5 (8.4-13.3) mg/dl idi. Patolojik paratiroid bezlerinin lokalizasyon çalışması için boyun USG (n=53), tiroid sintigrafisi (n=15) ve preoperatif gama prob (n=8) kullanıldı. Ondokuz hastaya (%35.8) sadece paratiroid adenom eksizyonu yapıldı. Diğer 34 hastaya (%64.2) eşlik eden nodüler guatr sebebiyle paratiroidektomiye ek olarak total (n=19) veya subtotal tiroidektomi (n=15) yapıldı. Ameliyat sonrası 2 hastada parathormon düzeyinin düşmemesi üzerine reopere edilerek, intraoperatif gama prop yardımı ile paratiroidektomi yapıldı.

Sonuç olarak, uygun preoperatif değerlendirme, intraoperatif gamaprob kullanımı ve deneyimli cerrahın dikkatli eksplorasyonu sayesinde paratiroid adenomu cerrahisinde elde edilen başarı artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Paratiroid adenomu, gama prop, paratiroidektomi

Abstract

Hyperparathyroidism is the most common cause of hypercalcemia. Treatment of symptomatic and severe hypercalcemia is surgery. In this study, we aimed to evaluate the outcomes of patients who have been treated surgically with diagnosis of parathyroid adenoma.

Data of 36 patients who have been treated surgically with diagnosis of parathyroid adenoma between 2009 and 2012 were analyzed retrospectively.

Forty six patients were female, 7 male and the mean age was 52.2 (range 30-65 years). Patients average parathyroid hormone levels was 421.1 (35-2500) pg / mL and the mean calcium level was 10.5 (8.4-13.3) mg / dl. Neck ultrasonography (n:53), thyroid scintigraphy (n:15) and intraoperative gamma probe (n:8) were used for localization of pathological parathyroid glands. a parathyroid adenoma excision was performed in 19 patients (35,8 %). Total (n:19) or subtotal (n:15) thyroidectomy was performed together with parathyroidectomy due to concomitant nodular goiter. Two patients was reoperated due to still high parathyroid hormone levels 2 weeks after surgery, and parathyroidectomy was performed with using intraoperative gamma probe.

In conclusion, proper preoperative assessment, intraoperative use of gamma probe and through careful exploration of the more experienced surgeons increase the success in parathyroid adenoma surgery.

Key words: Parathyroid adenoma, gamma probe, parathyroidectomy

Yazışma Adresi | Correspondence: Abuzer Dirican

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Genel Cerrahi Anabilim Dalı
e-posta: abuzerdirican@gmail.com

Başvuru tarihi | Submitted on: 17.3.2014

Kabul tarihi | Accepted on: 18.06.2014

Giriş

Primer hiperparatiroidizm (PH), paratiroid bezinden aşırı parathormon salınımı sonucu hiperkalsemi, hipofosfatemi ve aşırı kemik rezorpsiyonu ile karakterize bir hastalıktır^{1,2}. Hastaların %85'inde neden paratiroid adenoma (PA), %15'inde paratiroid hiperplazisi ve daha nadir olarak %1-2'sinde paratiroid karsinomasıdır³. PA teşhisinde ve lokalizasyonunda boyun USG, tiroid sintigrafisi ve peroperatif gama prob kullanılan yöntemler arasındadır. Paratiroid adenomu tedavisinde altın standart semptomatik hastalarda cerrahidir. PA tedavisinde genel kabul gören cerrahi tedavi yaklaşımı, boyunun eksplorasyonu ile bütün paratiroid bezlerinin değerlendirilmesi ve patolojik görünümlü olanların çıkartılması esasına dayanmaktadır. Bu çalışmada, paratiroid adenomu tanısı ile kliniğimizde son 5 yıllık dönemde cerrahi olarak tedavi edilen PA'lı hastaların sonuçlarını literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

Materyal ve metot

Ocak 2009- Ağustos 2014 tarihleri arasında kliniğimizde, PA tanısı ile opere edilen hastaların verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, başvuru şikayetleri, fizik muayene bulguları, radyolojik bulgular, yandaş hastalıkları, PA'nun lokalizasyonu için kullanılan görüntüleme yöntemleri, uygulanan cerrahi prosedürler, postoperatif komplikasyon, mortalite, hastanede yatış süresi (gün) not edildi. Hastalarda ameliyat öncesi dönemde, yüksek bulunan serum kalsiyum değeri (N:9-11 mg/dl), düşük serum fosfat değeri (N:2.7-4.3 mg/dl), yüksek paratiroid hormon değeri (PTH) (N:12-72 mg/dl), 24 saatlik idrarda yüksek kalsiyum değeri (N:100-400 mg/dl) ve böbrek fonksiyonlarının ölçülen üre ve kreatinin değerleri ile normal bulunması sonucunda endokrin ve metabolizma hastalıkları departmanınca değerlendirilerek paratiroid adenomu tanısı konuldu. Tüm hastalar preoperatif Multiple Endokrin Neoplazi (MEN) sendromu açısından endokrin kliniğince değerlendirildi. Operasyon öncesi boyun ultrasonografi (USG) ve sintigrafi çekildi ve adenomun lokalizasyonu tespit edilmeye çalışıldı. Lokalizasyonu şüpheli hastalarda peroperatif gama prob yardımıyla tümör yerleşimi tespit edildi. Bu yöntemde hastaya operasyondan 30 dakika önce Tc-99 m MIBI intravenöz verilerek peroperatif gama prob (Europrobe tm.) yardımıyla bu maddenin tiroid lojundaki tutulumu izlendi.

Tüm ameliyatlar genel anestezi altında, baş ekstasyonda ve Kocher'in kolye insizyonu ile yapıldı. Ameliyatlar sırasında eşlik eden tiroid hastalığı var ise, total ya da subtotal tiroidektomi ile beraber tüm bezler gözden geçirilerek makroskopik olarak adenomatöz görü-

nümde olanlar çıkarıldı, gerekli durumlarda frozen çalışıldı. Perop hastaların hemostaz durumuna göre paratiroidektomi lojuna 1 adet hemowak (HW) dren kondu ve postoperatif 1. gün çekildi. Her hastada ameliyat öncesi son gün ve ameliyat sonrası ilk gün serum kalsiyum ve parathormon düzeyleri ölçüldü. Hastaların takibi taburculuktan sonra endokrin polikliniğince yapıldı, ilk üç ay ayda bir, sonra yılda bir hastaların Ca⁺⁺, P ve PTH düzeyleri takip edilmiştir. Ameliyat sonrası takiplerinde erken dönem hiperparatiroidi ve hiperkalsemisi devam eden hastalara lokalizasyon çalışmaları yapıldı ve hastalar reopere edildi.

Bulgular

Bu süreçte paratiroid adenomu tanısı almış ve ameliyat edilmiş 53 hasta (46 kadın, 7 erkek) çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortalama yaşları 52.2 idi. (**Tablo 1**) Bir hastada yüksekten düşme sonrası kolunda ve bacağına kırık, uykuya meyil, bilinç bulanıklığı vardı. Diğer hastaların fizik muayeneleri normaldi. Hastaların laboratuvar incelemelerinde PTH düzeyleri ve Ca⁺⁺ düzeyleri üst sınırın üzerinde ölçüldü. Preoperatif ortalama PTH düzeyi 421.1 mg/dl ve ortalama Ca⁺⁺ düzeyi ise 10.5 mg/dl idi.

Hastaların 28 tanesinde lezyon boyun USG ile 25'inde sintigrafi ile ve 5 hastada aynı zamanda perop gama prob kullanılarak tespit edildi. Peroperatif hastaların %63.8'inde eşlik eden tiroid hastalığı nedeniyle bilateral boyun eksplorasyonu yapılarak, total (n=19) yada subtotal (n=15) tiroidektomi ile beraber tüm bezler gözden geçirilerek makroskopik olarak adenom görünümde olanlar çıkarılmış, gerekli durumlarda frozen çalışılmıştır. Yine 53 hastanın 19'unda (%35.8) izole paratiroid hastalığı olmasından dolayı sadece paratiroid adenomuna yönelik girişimde bulunuldu. Paratiroid adenomuna ek olarak multi nodüler guatr nedeni ile paratiroidektomi ve tiroidektomi yapılan hastaların 4 tanesinde histopatolojik sonuç tiroid mikropapiller karsinom olarak raporlandı, 1 hastada ise paratiroid bezi intratiroidal yerleşimli idi. Ortalama ameliyat süresi 84 ± 45 dakika idi. Ameliyat esnasında ve sonrasında mortalite görülmedi. Postoperatif komplikasyon olarak 1 (%1,6) hastada geçici hipokalsemi gözlemlendi. Dört (%11) hastada ise postoperatif Ca⁺⁺ ve PTH düzeylerinde düşüş olmadı. Bu dört hastadan üçü reopere edilip intraoperatif gama prob yardımı ile paratiroid adenomları tespit edildi ve eksize edildi. Reoperasyon sonrası Ca⁺⁺ ve PTH değerleri normale döndü. Hastaların ortalama hastanede kalış süreleri 3,4 ± 1,6 gün idi. Hastaların demografik özellikleri **tablo 1**'de verilmiştir.

Tartışma

Primer hiperparatiroidizm, özellikle rastlantısal olarak bulunan hiperkalsemik olguların etyolojisinde en sık sorumlu tutulan hastalıktır⁴. Görülme sıklığı 25/100,000 olarak bildirilmekte ve yaşla birlikte sıklığının arttığı vurgulanmaktadır. Primer hiperparatiroidizm 3 şekilde kendini gösterebilir: adenom, hiperplazi, kanser. En sık sebebi %85 ile adenomdur³. Adenomların %2'si bilateral olgulardır ve bu olguların %15-20'sinde birden fazla adenom mevcuttur. MEN 1 ve MEN 2 ile beraber görülen vakalarda adenomdan ziyade hiperplazi daha sıktır. Bizim olgularımızda MEN sendromlu hasta mevcut değildi. Olguların %1'ini kanserler oluşturmaktadır. Ekstrakapsüler yerleşimli inferior paratiroid adenomları büyük boyutlara ulaşınca retrosternal boşluğa doğru uzanım gösterebilirler. Ortalama bir paratiroid glandın boyutu 5x 3x 1 mm kadardır. Ağırlıkları 10-70 mg arasında değişir. Paratiroid adenomları nadiren devasa boyutlar kazanır ve çok yüksek hiperkalsemi ciddi şikâyetlere sebep olur.

Hastalarda tanı rutin tetkikler sırasında hiperkalseminin fark edilmesi veya daha ileri evrelerde insanların

değişik semptomlarla başvurması sonucu konur. Batı toplumlarında hastaların başvuru semptomlarının üçte birini renal semptomlar oluştururken kemik hastalığı olan hastaların oranı son 50 yılda giderek azalmış ve %5-10 düzeyine inmiştir (5). Ayrıca peptik ülser, hipertansiyon, yorgunluk, kilo kaybı, anoreksi, kabızlık, bulantı, kusma, kemik ağrısı, patolojik kırıklar, baş ağrısı, hafıza kaybı, nevroz, psikoz, kalp bloğu, hematüri, poliüri, noktüri ve kaşıntı gibi sinsi semptomlar görülse de hastaların çoğu asemptomatiktir ve tanı rastlantısal olarak konur⁶. 1970'li yıllarda başlıca cerrahi endikasyonu böbrek taşı iken günümüzde semptomatik hastalarda cerrahi tedavi için endikasyonlar hiperkalsemi, belirgin hiperkalsiüri, kreatinin klirens değerinin %30 azalması, lomber vertebra, kalça veya distal radius kemiklerinde dansite azalması, hastanın 50 yaşından genç olması, medikal tedavi uygulanması uygun olmayan veya medikal tedaviyi kabul etmeyen hastalar olarak belirlenmiştir.

Asemptomatik hastalarda ameliyata engel bir durum yoksa cerrahi önerilmelidir, çünkü hiperkalseminin komplikasyonlarıyla baş etmek güçtür. Bugün, erken tanı modaliteleri sayesinde ürolithiasis, hastaların sadece %20'sinde görülmektedir. Küratif cerrahi sonrası

Tablo 1: Demografik veriler ve komplikasyonlar

Parametreler	Hasta (n:36)
Yaş (yıl)	52.2 (30-65)
Cinsiyet (K/E)	46/7
Ortalama izlem süresi (yıl)	3.7
Preop ortalama Ca düzeyi (mg/dl)	10,5(8,4-13,3)
Preop ortalama PTH düzeyi (pg/ml)	421,1(35-2500)
Lokalizasyon tespit yöntemi	
USG (n)	53
Sintigrafi (n)	15
Gama Prop (n)	8
Cerrahi tip	
Paratiroidektomi (n)	19
Paratiroidektomi+total tiroidektomi (n)	19
Paratiroidektomi+subtotal tiroidektomi (n)	15
Komplikasyon	
Hipokalsemi (n)	1
Paratiroid hormon yüksekliği (n)	4

böbrek taşı hastalarının %80'inde bu taşlar kendiliğinden dissolüsyona uğrar, ürolithiasis veya nefrokalsinozis kaybolur. Yüksek hiperkalsemi ve semptomatik hastalarda büyük bez kolayca bulunur, tanınması kolaydır. Bizim opere ettiğimiz bir hastada da patolojik kemik kırığı ile birlikte 7 cm'lik dev paratiroid adenomu mevcuttu⁷. Erken teşhiste ise bez küçük olduğundan ameliyatta bulunması zordur, İntraoperatif PTH ölçülmesi bu durumda yardımcı olabilir⁸. İlk ölçümden 10 dakika sonra PTH ölçümünün ameliyattaki ilk PTH değerinin %50 sinden fazla düşmesi ile cerrahinin yeterli olduğunun en önemli kanıtlarından biridir⁹. Biz teknik yetersizlik nedeni ile hastalarımızda intraoperatif parathormon ölçmedik. Şüpheli durumlarda frozen çalıştık.

Görüntüleme yöntemi olarak en yaygın olarak USG ve paratiroid sintigrafisi kullanılmakla beraber bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans inceleme de uygulanabilir. USG boynun değerlendirilmesi için kullanılan en yaygın görüntüleme yöntemlerinden biridir. Paratiroid adenomu saptanmasında sensitivitesi %65- 85 arasında değişir¹⁰. Paratiroid sintigrafisi olarak Tecnesyum 99m işaretli 2-methoxyisobutyl-isonitrile sintigrafisinin yarı ömrünün kısa olması, daha iyi görüntü kalitesi vermesi ve daha düşük radyasyon riski nedeniyle diğer kullanılan sintigrafi yöntemlerinden daha üstündür¹¹. Sintigrafi hiperfonksiyone paratiroid dokusunun preoperatif lokalizasyonun saptanmasında altın standarttır. Düzlemsel 99mTc-sestamibi sintigrafiye, pozitron emisyon komputere tomografisi (SPECT) eklenirse paratiroid adenomu görüntülenme olasılığı artmaktadır¹². Paratiroid adenomun lokalize edilmesinde ince kesitli kontrastlı BT kullanılabilir. Sensitivitesi %46 ile %87 arasında değişir^{13,14}. BT'nin USG'ye olan avantajlarından birisi özellikle mediastinumdaki ektopik adenomların saptanabilmesidir. Paratiroid adenomunun değerlendirilmesinde USG ve Tc99m-sestamibi kullanılarak yapılan radyonükleid görüntüleme kombinasyonu hiperfonksiyone paratiroid glandının preoperatif lokalizasyonun saptanmasında faydalıdır. Ameliyat öncesi BT ve MRG'nin %50-90 oranında hastalıklı bezi lokalize ettiği bildirilmiştir. USG, trakea veya özofagus arkasındaki bezleri göstermez. Ameliyat sırasında izlenecek cerrahi girişimin türü de yıllar içinde değişime uğramıştır. Altın standart olarak kabul edilen bilateral boyun eksplorasyonu bugün için halen geçerliliğini korumaktadır¹⁵. Ancak hem ameliyat süresinin uzun olması hem de mortalite ve morbidite oranlarının yüksek olması bu yöntemin avantajını azaltmaktadır. Bu nedenle preoperatif ve peroperatif diagnostik tetkiklerin efektif kullanılması günümüzde yaygınlaşmaya başlamıştır. Son yıllarda minimal invaziv girişimler, lokal anestezi altında tek beze yönelik cerrahi, nükleer madde enjeksiyonu ve ameliyat esnasında gamma probe ile lokalizasyon gibi yöntemler ameliyat süresini ve hastanede kalış süresini kısaltmaya

yönelik metotlardır^{16,17}. Biz de olgularımızın bir kısmına gama prob kullandık. Bu hastalarda preoperatif tiroid sintigrafisi yapılmış olması lezyonun lokalizasyonunda bize daha çok yardımcı oldu.

Cerrahi eksplorasyon sırasında bulunan paratiroid bezlerinin patolojik olup olmadığı konusunda cerrah tarafından makroskopik değerlendirme ile birlikte patolojide frozen section ile inceleme yapmak da mümkündür. Ancak özellikle normal bezlerden yapılan eksizyonel biopsiler sağlam bezleri zedeleyebileceğinden kalıcı hipoparatiroidizm riski bu tür girişimde yükselir. Bu nedenle yeterli deneyim kazanmış cerrahların bezlerin makroskopik olarak patolojik veya normal olduğuna karar verebilmesi daha uygundur. Çıkarılan piyesin paratiroid bezi olup olmadığı konusunda şüphe varsa frozen incelemesi yapılabilir. Literatüre göre paratiroid ameliyatları sırasında tiroid bezinde %20-50 oranında selim, %6-11 oranında habis lezyonlar bulunabilmektedir^{18,19}. Bizim hastalarımızın da 4 (%7,5) tanesinde paratiroid adenomuna ek olarak tiroid mikropapiller karsinom olduğu tespit edildi.

Paratiroid adenomu henüz ülkemizde yeterince dikkate alınmayan bir hastalıktır. Olguların çoğu asemptomatik olarak bildirilmektedir. Kan Ca⁺⁺ yüksek hastalarda PTH'larına ve boyun USG'lerine bakılmalıdır. Hastaların mevcut semptomlarının çoğu ameliyat sonrası azalmaktadır.

Sonuç olarak, primer paratiroid adenomunda, uzun dönemde meydana getireceği komplikasyonlar nedeni ile asemptomatik hastalarda dahi cerrahinin vazgeçilmez tedavi modalitesi olarak önemini sürdüreceğine inanmaktayız. Lokalizasyon tespiti güç olan primer paratiroid adenom hastalarında intraoperatif gamaprob ile yeterli eksplorasyon yapılması durumunda ameliyatlardan elde edilen başarı artmaktadır.

Kaynaklar

1. Lumachi F, Zucchetta P, Varotto S, Polistina F. Noninvasive localization procedures in ectopic hyperfunctioning parathyroid tumors. *Endocr Relat Cancer* 1999;6:123-5.
2. Caporale DM, Bobbio A, Accordino R, et al. Ectopic mediastinal parathyroid adenoma. *Acta Biomed* 2003;74:157-9.
3. Robin P, Boushey MD, Thomas RJ, Todd MD. Middlemediastinal parathyroid: diagnosis and surgical approach. *The Annals of Thoracic Surgery* 2001;71(2):699-701.
4. Breslau NA, Pak CYC. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. 'Disorders of bone and mineral metabolism' Ed. Coe FC, Favus MF, Raven Press, New York 1992;523.
5. Potts JT Jr. Management of asymptomatic hyperparathyroidism: a report on the NIH consensus development conference. *Trends Endocrinol Metab* 1992;10:376-380.
6. Fischer JA. 'Asymptomatic' and symptomatic primary hyperparathyroidism. *Clin Investig* 1993;71:505-518.
7. Karaca, Dirican A, Ateş M, Evren B, Şahin İ, Aşırı hiperkalsemiyle seyreden dev paratiroid adenomu, *Endokrinolojide Diyalog* 2010;7(4):168-171.
8. Sofferman RA, Standage J, Tang ME. Minimal Access parathyroid surgery using intraoperative parathyroid hormone

- assay. *Laryngoscope* 1998;108(10):1497-1503.
9. Elanj DM, Remaley AT, Simonds WF, et al. Utility of rapid intraoperative parathyroid hormone assay to predict severe postoperative hypocalcemia after reoperation for hyperparathyroidism. *Surgery* 2002;132(6):1028-1034.
 10. Ahuja AT, Wong KT, Ching AS, et al. Imaging for primary hyperparathyroidism-what beginners should know. *Clin Radiol* 2004;59:967-976.
 11. Palmer M, Adami HO, Bergstrom R, Jakobsson S, Akerström G, Ljunghall S. Survival and renal function in untreated hypercalcemia. Population-based cohort study with 14 years of follow-up. *Lancet* 1987;1:59-62.
 12. Sivula A, Ronni-Sivula H. Observation on 334 patients operated on for primary hyperparathyroidism. *Ann Chir Gynaecol* 1985;74:66-73.
 13. Hedback G, Tisell LE, Bengtsson BA, Hedman I, Oden A. Premature death in patients operated on for primary hyperparathyroidism. *Ann Chir Gynaecol* 1985;74:66-73.
 14. Hedback G, Oden A, Tisell LE. Parathyroid adenoma weight and the risk of death after treatment for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1995;117:134-139.
 15. Clark OH, Duh Q-Y. Primary hyperparathyroidism. A surgical perspective. *Endocrinal Metab Clin North Am* 1989;18:701.
 16. Norman J, Chedda H. Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping. *Surgery* 1997;122:998.
 17. Miccoli P, Bendinelli Ci, Vignali E, et al. Endoscopic parathyroidectomy. Report of an initial experience. *Surgery* 1998;124:1077.
 18. Bahl VK, Sandhu A, Mohan V, Nolan S. Multipl endocrine neoplasia and polyglandular autoimmune syndrome :a new association. *Endocr Pract* 1998;4(4):208-212
 19. Gertner ME, Kebebew E. Multipl endocrine neoplasia type 2. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5(4):315-325.