

Kirurško liječenje hiperparatiroidizma

Tarle, Andro

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:875393>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Andro Tarle

Kirurško liječenje hiperparatiroidizma

Diplomski rad



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata KBC-a Sestre milosrdnice pod vodstvom prof. dr. sc. Vladimira Bedekovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

POPIS KRATICA

CaSR – kalcij osjetljivi receptor

HRpQCT – kvantitativni CT visoke rezolucije

MEN – multipla endokrina neoplazija

OPG – osteoprotegerin

PET-CT – pozitronska emisijska tomografija-kompjutorska tomografija

PTH – paratireoidni hormon

RANK – receptor aktivator za nuklearni faktor kapa

RANKL - receptor aktivator za nuklearni faktor kapa-ligand

SADRŽAJ

Sažetak.....	I
Summary.....	II
1. Uvod.....	1
2. Građa i funkcija paratireoidnih žlijezda.....	2
2.1. Anatomija.....	2
2.2. Embriologija i histologija.....	3
2.2.1. Embriologija.....	3
2.2.2. Histologija.....	4
2.3. Fiziologija.....	4
2.3.1. Kalcij.....	4
2.3.2. Paratireoidni hormon.....	4
2.3.3. Kalcitonin.....	6
2.4. Patofiziologija.....	6
2.4.1. Hipoparatiroidizam.....	6
2.4.1.1. Pseudohipoparatiroidizam.....	8
3. Hiperparatiroidizam.....	9
3.1. Primarni hiperparatiroidizam.....	9
3.1.1. Etiologija.....	9
3.1.2. Patogeneza.....	10
3.1.3. Klinička slika i dijagnostika.....	11
3.1.4. Normokalcemični primarni hiperparatiroidizam.....	13
3.2. Sekundarni hiperparatiroidizam.....	13
3.2.1. Etiologija.....	14
3.2.2. Patogeneza.....	14
3.2.3. Klinička slika i liječenje.....	15
3.3. Tercijarni hiperparatiroidizam.....	16
4. Kirurško liječenje.....	17
4.1. Kirurško liječenje primarnog hiperparatiroidizma.....	18

4.2. Kirurško liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma.....	21
4.3. Kirurško liječenje hiperparatireoidizma u multiploj endokrinoj neoplaziji.....	22
4.4. Komplikacije.....	22
5. Zaključak.....	23
6. Zahvale.....	24
7. Literatura.....	25
8. Životopis.....	30

SAŽETAK

Četiri paratireoidne žlijezde su žlijezde s unutarnjim izlučivanjem, smještene na stražnjoj stijenci štitnjače. Njihova glavna uloga je izlučivanje PTH, hormona koji je glavni čimbenik održavanja fiziološke koncentracije kalcija u izvanstaničnim tekućinama. Pojačano djelovanje paratireoidnih žlijezda kod kojega dolazi do visoke koncentracije paratireoidnog hormona naziva se hiperparatireoidizam. Primarni hiperparatireoidizam nastaje zbog bolesti paratireoidnih žlijezda, dok sekundarni hiperparatireoidizam nastaje zbog neke druge bolesti koja dovodi do pojačane aktivnosti paratireoidnih žlijezda. U slučaju abnormalnih, povišenih koncentracija kalcija, dolazi do pojave kliničkih simptoma. Kirurški zahvat je prva metoda izbora u liječenju primarnog hiperparatireoidizma, a koristiti se može i u liječenju sekundarnog hiperparatireoidizma. Kirurško liječenje hiperparatireoidizma danas se najčešće obavlja minimalno invazivnim zahvatom koji ima mnoge prednosti u odnosu na ostale načine liječenja. Dok je u primarnom hiperparatireoidizmu kirurško liječenje metoda izbora, kod sekundarnog hiperparatireoidizma se obavlja u uznapredovalim stadijima, kada su iscrpljene sve ostale metode liječenja osnovne bolesti.

SUMMARY

Surgical treatment of hyperparathyroidism

The four parathyroid glands are minute endocrine glands located on the posterior wall of the thyroid gland. Their main role is secreting of PTH, a hormone that is a major factor in maintaining the physiological concentration of calcium in extracellular fluids. Increased activity of the parathyroid glands when there is a high concentration of parathyroid hormone is called hyperparathyroidism. Primary hyperparathyroidism is caused by diseases of the parathyroid glands, while secondary hyperparathyroidism is caused by some other diseases that lead to increased activity of the parathyroid glands. In case of abnormal calcium concentrations, clinical symptoms may occur. Today, surgical treatment of hyperparathyroidism is a minimally invasive procedure that has many advantages over other procedures that can be used. Surgery is the method of choice in the treatment of primary hyperparathyroidism, and can also be used in the treatment of secondary hyperparathyroidism. While in primary hyperparathyroidism surgical treatment is the method of choice, in secondary hyperparathyroidism it must be performed in advanced stages, when all other methods of treating the underlying disease have been exhausted.

1. UVOD

Hiperparatireoidizam je čest hormonski poremećaj karakteriziran povećanim vrijednostima PTH (paratireoidnog hormona) i posljedično tome, kalcija u krvi. Dugotrajno povišene razine PTH mogu dovesti do različitih štetnih učinaka. Najčešće, to su osteoporoza i osteopenija, razvoj bubrežnih kamenaca zbog povećanog izlučivanja kalcija, smanjene bubrežne funkcije te razvoja želučanih ulkusa. Povišene razine kalcija mogu izazvati i razne druge simptome, kao što su konstipacija, bolovi u ekstremitetima, depresija, umor, letargija te mnogi drugi neurokognitivni simptomi. Ovaj poremećaj može dovesti i do povećane učestalosti hipertenzije, metaboličkog sindroma, vaskularnih i valvularnih kalcifikacija te ostalih negativnih kardiovaskularnih učinaka. (1) Primarni hiperparatireoidizam je karakteriziran pretjeranim lučenjem PTH, a najčešće ga uzrokuje adenom jedne paratireoidne žlijezde. Rjeđe se opažaju hiperplazija svih žlijezda i adenom više paratireoidnih žlijezda, a u izuzetno rijetkim slučajevima uzrok je karcinom. Sekundarni hiperparatireoidizam je obično uzrokovan kroničnim bubrežnim zatajenjem. Kod bubrežnog zatajenja dolazi do obrnute ravnoteže u odnosu na fizološku. Bubrezi zadržavaju fosfor, što dovodi do hipokalcijemije, a to potiče lučenje PTH i povećanje paratireoidne žlijezde. Tercijarni hiperparatireoidizam označava razvoj autonomne hiperfunkcije paratireoidne žlijezde, a karakteriziran je hiperkalcemičnim hiperparatireoidizmom u osoba s već postojećim sekundarnim hiperparatireoidizmom. (2) Danas, značajan broj pacijenata ne osjeća nikakve simptome, iako gustoća kostiju može biti smanjena, a nefrolitijaza može biti prisutna. Zbog toga se često kod starijih osoba ne postavlja ispravna dijagnoza te oni ne dobivaju liječenje kakvo bi trebali, što je često posljedica nedostatka razumijevanja posljedica ovog poremećaja. (3) Paratireoidektomija je metoda izbora za liječenje simptomatskih bolesnika oboljelih od primarnog hiperparatireoidizma, tako stabilizirajući progresiju komplikacija uzrokovanih djelovanjem PTH. Neki slučajevi sekundarnog i tercijarnog hiperparatireoidizma su također indikacija za operaciju. Međutim, kod asimptomatskih bolesnika su se u posljednjih nekoliko godina promijenile smjernice liječenja ove bolesti, iako se i kod njih paratireoidektomija može primijeniti kao izbor liječenja. (2)

2. GRAĐA I FUNKCIJA PARATIREOIDNIH ŽLIJEZDA

2.1. ANATOMIJA

Paratireoidne ili doštitne žlijezde ili epitelna tjelešca su malene endokrine žlijezde koje se nalaze na stražnjem medijalnom dijelu štitnjače. Dije se u dvije gornje i dvije donje paratireoidne žlijezde. (4) Ponekad postoje samo dvije paratireoidne žlijezde, a mogu biti prisutne i dodatne paratireoidne žlijezde. (5) Vrlo su malene u odnosu na druge žlijezde ljudskog tijela. Veličina paratireoidnih žlijezda mjeri se u milimetrima, većinom oko 4 x 3 x 2 milimetra. Njihova je masa varijabilna, pa im je tako u prosjeku težina između 30 i 80 miligrama. Gornje su žlijezde obično nešto veće od donjih. Uobičajeno su ovalnog oblika, no katkad mogu biti drugačijeg oblika, primjerice bubrežastog ili jajolikog. Njihova je površina glatka, a boja im je ovisna o dobi pojedinca. Tako su u dječjoj dobi sivkastoružičaste boje, u odrasloj dobi su žućkastosmeđe, a u starijoj dobi poprimaju tamnosmeđu boju. Gornje paratireoidne žlijezde su smještene na granici gornje i srednje trećine štitnjače. Za razliku od njih, donje paratireoidne žlijezde mogu imati različit položaj. Mogu se nalaziti od jezične kosti pa sve do luka aorte, no u najvećem broju slučajeva smještene su uz stražnji rub donje trećine štitnjače. Na paratireoidnim žlijezdama se nalazi hilus s malom arterijom i dvjema malim venama. (6)

Paratireoidne žlijezde dijele krvnu opskrbu sa štitnjačom. (4) U najvećem broju slučajeva, donja tireoidna arterija (lat. arteria thyreoidea inferior) opskrbljuje oba para paratireoidnih žlijezda, a često može imati anastomoze s gornjom tireoidnom arterijom (lat. arteria thyreoidea superior). (7, 8) Arteria thyreoidea inferior najveća je grana truncusa thyrocervicalisa, a u malom broju slučajeva grana se direktno iz arterije subclavie. Ta arterija prolazi vertikalno prema gore sve do šestog vratnog kralješka, pritom se nalazeći lateralno od arterije carotis communis i arterije vertebralis. U visini šestog vratnog kralješka arteria thyreoidea inferior skreće prema medijalno. Pritom se nalazi između arterije carotis communis, koja se nalazi ispred nje, te arterije vertebralis koja se nalazi iza nje. Na kraju arteria thyreoidea inferior doseže donji pol štitnjače, gdje se račva u dva ogranka koji se granaju na dorzalnoj površini štitnjače. Arteria thyreoidea superior, za razliku od arterije thyroideae inferior,

ogranak je arterije carotis externa. Ona opskrbljuje suprotne dijelove štitnjače u odnosu na donju arteriju. Tako doseže gornji pol štitnjače te se širi i grana prije svega po ventralnoj površini štitnjače. (5, 9)

Kao što dijele arterijsku opskrbu, paratireoidne žlijezde dijele i odvodnju krvi sa štitnjačom. Venska krv otječe iz paratireoidnih žlijezda putem gornjih, srednjih i donjih tireoidnih vena (lat. venae thyreoideae superiores, mediae et inferiores). Gornje i srednje tireoidne vene ulijevaju se u unutarnju jugularnu venu (lat. vena jugularis interna), a donje tireoidne vene tvore splet kojim se ulijevaju u brahiocefalične vene, a rijetko se mogu ulijevati u venu jugularis internu. (9)

Brojne limfne žile paratireoidnih žlijezda izvode limfu u paratrahealne limfne čvorove, zajedno s limfom štitnjače. (6)

Kao i krvna opskrba, živčana opskrba paratireoidnih žlijezda također odgovara onoj kod štitnjače. One se živčano opskrbljuju putem grana cervikalnih ganglija štitnjače, a njihova je uloga vazomotorna. (4)

2.2. EMBRIOLOGIJA I HISTOLOGIJA

2.2.1. EMBRIOLOGIJA

Veliki dio glave i vrata u čovjeka nastaje iz škržnih lukova, koji se pojavljuju u četvrtom i petom tjednu razvoja. Uslijed lateralne migracije endoderma nastaju škržne vreće. Gornje i donje paratireoidne žlijezde razvijaju se različito. Ključne za njihov razvoj su upravo treća i četvrta škržna vreća. Treća se škržna vreća dijeli na ventralni i dorzalni dio. Ventralni dio tvori timus, a dorzalni dio tvori donje paratireoidne žlijezde. U sedmom tjednu gestacije, donje se paratireoidne žlijezde odvajaju od ždrijelne stijenke kako bi postigle svoje konačno mjesto na stražnjem dijelu štitnjače. Četvrta škržna vreća se isto tako dijeli na dorzalni i ventralni dio, no kod nje ventralni dio tvori ultimobranhijalna tijela koja će kasnije biti važna u razvoju parafolikularnih C-stanica. Dorzalni dio tvori gornje paratireoidne žlijezde koje se, kao i donje, u sedmom tjednu gestacije odvajaju od ždrijelne stijenke. (10) Donje paratireoidne žlijezde u odnosu na gornje prolaze dulji put u odnosu na gornje. Zbog toga one češće imaju promjenjivi položaj prema štitnjači. (6, 10)

2.2.2. HISTOLOGIJA

Histološki, u paratireoidnoj žlijezdi mogu se naći dvije vrste stanica. To su glavne i oksifilne stanice. Glavne stanice su odgovorne za sintezu i izlučivanje PTH, preko njihovih brojnih sekretornih zrnaca u citoplazmi. Za razliku od njih, funkcija oksifilnih stanica je još uvijek nejasna. Prema nekim istraživanjima, one isto mogu izlučivati PTH u slučajevima sekundarnog hiperparatireoidizma, a prema nekim autorima žlijezde s visokom koncentracijom ovih stanica imaju tendenciju abnormalnog ponašanja. Mikroskopski, oksifilne su stanice veće od glavnih te s porastom dobi pojedinca, postaju sve obilnije. (10, 11)

2.3. FIZIOLOGIJA

2.3.1. KALCIJ

Vrijednosti ionskog kalcija u krvi kreću se između 1.18 i 1.29 milimola u litri. Promjene njegovih vrijednosti izvan normalnih granica dovode do kliničkih simptoma. (6) Oko 99% ukupnog kalcija u ljudskom tijelu nalazi se u kostima. Preostalih 1% nalazi se u izvanstaničnim tekućinama, a tek se mala količina kalcija iz kostiju može apsorbirati u krv. Uloga PTH je održavanje serumskog kalcija unutar ovih uskih granica kako eventualne promjene vrijednosti kalcija ne bi dovele do klinički značajnih simptoma. Ti simptomi mogu biti i opasni po život. Kalcij je ključan u normalnom prijenosu živčanih impulsa i mišićnoj kontrakciji, a također sudjeluje i u koagulaciji krvi te međustaničnoj adheziji. (12)

2.3.2. PARATIREOIDNI HORMON

Glavne stanice paratireoidnih žlijezda sintetiziraju paratireoidni hormon. Taj je hormon najvažniji čimbenik u održavanju ravnoteže kalcija i metabolizmu kosti. (6) Prema građi, PTH je polipeptid koji se unutar paratireoidne žlijezde sintetizira i potom cijepa kako bi postigao svoju aktivnu formu. Sintetizira se kao pre-pro-PTH na ribosomima glavnih stanica te sadrži 115 aminokiselina, a cijepanjem nastaje pro-PTH koji sadrži 90 aminokiselina. Drugim cijepanjem nastaje aktivni oblik PTH, koji se sastoji od 84 aminokiseline. Naposljetku se u tom obliku skladišti u sekrecijskim granulama u citoplazmi glavnih stanica. Smatra se da cijeli taj postupak traje oko jednog sata te je za izlučivanje PTH u aktivnom obliku potrebno svega nekoliko

sekundi, ako postoji potreba za time. Iz paratireoidnih žlijezda PTH se izlučuje egzocitozom, a unutar svega nekoliko minuta eliminira se putem bubrega i jetra. (13, 14)

Unutar stanične membrane glavnih stanica paratireoidne žlijezde nalazi se kalcij osjetljivi receptor (CaSR) koji kontrolira sintezu i izlučivanje PTH. Signal za sintezu i izlučivanje PTH je snižena koncentracija kalcija u izvanstaničnoj tekućini. S druge strane, povećana koncentracija kalcija u izvanstaničnoj tekućini će smanjiti sintezu i izlučivanje PTH. Sinteza i izlučivanje PTH također se može potaknuti povećanom koncentracijom fosfata u krvi, što može izravno potaknuti PTH, ali i neizravno putem smanjenja kalcija u krvi. (15)

PTH direktno regulira koncentraciju u krvi putem kostiju i bubrega, a uz to ima i indirektan utjecaj na probavni sustav. (13) Učinci PTH ključni su za ispravnu regulaciju koncentracija kalcija i fosfata u krvi putem tih sustava. (16) Pri pojačanom djelovanju paratireoidnih žlijezda, kalcij se putem tih sustava brzo apsorbira te dolazi do hiperkalcijemije. Suprotno tome, smanjeno djelovanje paratireoidnih žlijezda izaziva hipokalcijemiju. Uz kalcij, PTH djeluje i na reapsorpciju fosfata iz kostiju, no zbog djelovanja na bubrege, ukupan je učinak PTH snižena koncentracija fosfata u krvi. (14) U kostima, PTH potiče resorpciju kostiju preko osteoklasta. Ipak, ta se resorpcija odvija indirektno, putem osteoblasta i osteocita. (13) Kritičnu ulogu u resorpciji kostiju ima sustav OPG-RANKL-RANK. PTH potiče ekspresiju RANKL-a (receptor aktivator za nuklearni faktor kapa-ligand) na osteoblastima, kao i inhibiciju OPG (osteoprotegerina), koji normalno smanjuje osteoklastogenezu. RANKL se potom veže na RANK (receptor aktivator za nuklearni faktor kapa), a to potiče diferencijaciju osteoblasta u osteoklaste. Uloga osteoklasta je remodeliranje kostiju. To postižu razgradnjom hidroksiapatita i ostalih dijelova kostiju, što za posljedicu ima oslobađanje kalcija u krv. Sustav OPG-RANKL-RANK je tako glavni posrednik u resorpciji kalcija putem kostiju. (14, 16) Iako primarno djeluje na resorpciju kostiju, PTH može imati i anaboličko djelovanje. Njegov skraćeni fragment koji se sastoji od 34 aminokiseline (PTH 1-34), može biti koristan u liječenju fraktura i u formaciji kostiju kod liječenja osteoporoze. (15, 17)

Velik učinak PTH na koncentracije kalcija i fosfata očituje se u bubrezima. Fiziološki, kalcij se većinom apsorbira u proksimalnom tubulu te nešto manje u uzlaznom kraku Henleove petlje. PTH povećava apsorpciju kalcija izravnim djelovanjem na distalni

tubul i sabirnu cijev bubrežnog kanalića. Nadalje, PTH djeluje i na proksimalni tubul, gdje smanjuje apsorpciju fosfata. Fosfatni ioni u serumu tvore soli s neioniziranim kalcijem, a smanjenje fosfatnih iona rezultirat će povećanom koncentracijom kalcijevih iona u krvi. (13) Uz sniženje fosfatnih iona u krvi, povišene koncentracije PTH povećavaju bubrežnu ekskreciju bikarbonata, a to može dovesti do blage renalne tubularne acidoze. (6) U proksimalnom kanaliću bubrega odvija se i sinteza aktivnog vitamina D, odnosno 1,25-hidrokokolekalciferola. On se u bubregu nalazi kao 25-hidrokokolekalciferol. Uloga PTH je stimulacija proizvodnje enzima 1-alfa-hidroksilaze koja je ključna za sintezu 1,25-hidrokokolekalciferola. Nakon što je sintetiziran u svoj aktivni oblik, vitamin D djeluje u tankom crijevu. U tankom crijevu, vitamin D potiče reapsorpciju kalcijevih i fosfatnih iona. Vitamin D u povećanim koncentracijama također dovodi do smanjenog izlučivanja PTH te je uz kalcijeve i fosfatne ione još jedan regulator koncentracije PTH. Zajedno s PTH, vitamin D potiče reapsorpciju kalcijevih iona u distalnim kanalićima bubrega. (13, 18)

2.3.3. KALCITONIN

Kalcitonin je hormon koji proizvode parafolikularne ili C-stanice štitnjače. Za razliku od PTH, kalcitonin se otpušta kao odgovor na hiperkalcijemiju te tako smanjuje koncentraciju kalcija u krvi. Njegova je uloga očuvanje koštane mase, posebno kod djelovanja drugih hormona. Kalcitonin se veže na svoj receptor na osteoklastima, čime zaustavlja resorpciju kostiju. U odraslih ljudi, djelovanje kalcitonina na koncentraciju kalcija je slabo. To se događa zbog toga što smanjenje koncentracije kalcija u krvi povećava sekreciju PTH, koji nadvladava djelovanje kalcitonina. (14, 19)

2.4. PATOFIZIOLOGIJA

Glavna podjela bolesti paratireoidnih žlijezda prema podjeli kliničkih simptoma je na hiperparatireoidizam i hipoparatireoidizam. Oni se očituju hiperkalcijemijom kod hiperparatireoidizma, odnosno hipokalcijemijom kod hipoparatireoidizma. (20)

2.4.1. HIPOPARATIREOIDIZAM

Hipoparatireoidizam je rijetka bolest paratireoidnih žlijezda koja se očituje niskim vrijednostima PTH i posljedično tome hipokalcijemijom. Prema istraživanjima, u europskim zemljama i Sjedinjenim Američkim Državama prevalencija ove bolesti je oko 25 na 100 tisuća ljudi. Većina slučajeva hipoparatireoidizma događa se kao

posljedica kirurških zahvata na štitnjači ili paratireoidnim žlijezdama. Ostali slučajevi ove bolesti su rjeđi, a oni se pojavljuju zbog različitih autoimunih bolesti, zatim destrukcijom paratireoidnih žlijezda koja se može pojaviti kod metastaza zloćudnih tumora te različitih genetskih mutacija, primjerice kod DiGeorgeovog sindroma. (21)

Simptomi hipoparatireoidizma većinom su vezani uz hipokalcijemiju. Simptomi ove bolesti mogu biti vrlo značajni, primjerice parestezije, drhtanje, grčevi u mišićima te karpopedalni spazmi. Značajna hipokalcijemija vrlo lako može biti po život opasno stanje i izazvati simptome kao što su laringospazam, neuromuskularna tetanija i epileptični napadaji. Klinički se hipokalcijemija može očitovati pozitivnim Chvostekovim znakom. Kako bi se testirala njegova prisutnost, liječnik mora stimulirati muskulaturu lica koju innervira facijalni živac nježnim udarcima prstiju. Chvostekov znak je pozitivan ukoliko kod pacijenta dođe do trzanja gornje usne i bočne strane usta. Do toga dolazi zbog povećane neuromuskularne razdražljivosti koja je nastala uslijed hipokalcijemije. Osim Chvostekovog znaka, postoji i Trousseauov znak koji je također česta dijagnostička metoda hipokalcijemije. Test se provodi napuhavanjem manžete za krvni tlak do vrijednosti od oko 10 do 20 milimetara žive iznad sistoličkog tlaka pacijenta. Ako se razvije karpalni spazam s fleksijom palca, Trousseauov znak je pozitivan. Kod ovih pacijenata također su važni i očni i neurološki pregledi zbog povećanog rizika od razvoja katarakte i kalcifikacija u mozgu. (22)

Uz niske vrijednosti PTH i hipokalcijemiju, hipoparatireoidizam je karakteriziran i hiperfosfatemijom. Nadalje, u serumu se mogu naći i snižene vrijednosti aktivnog oblika vitamina D i koštanih markera, primjerice alkalne fosfataze. (23) U evaluaciju se stoga moraju uključiti laboratorijski testovi na spomenute spojeve. Uz njih, bitno je napraviti kompletnu krvnu sliku te elektrokardiogram. Liječenje kroničnog hipoparatireoidizma provodi se nadomjesnom terapijom kalcijem i aktivnim metabolitima vitamina D. Davanje aktivnih metabolita vitamina D bitno je zbog toga što je poremećena konverzija vitamina D u aktivni oblik zbog nedovoljnog lučenja PTH. Akutni oblik hipoparatireoidizma tretira se intravenskim injekcijama kalcijevog glukonata. (22)

2.4.1.1. PSEUDOHİPOPARATİREOİDİZAM

Posebna vrsta hipoparatireoidizma je pseudohipoparatireoidizam. Kao i hipoparatireoidizam, karakteriziran je hipokalcijemijom i hiperfosfatemijom. Ključna razlika u odnosu na hipoparatireoidizam je povišeno lučenje PTH, međutim ciljna tkiva su neosjetljiva na njegovo djelovanje. (24) Ovu bolest prvo je opisao Fuller Albright, a karakteriziraju ju različite somatske i razvojne abnormalnosti. Primjeri tih abnormalnosti su okruglo lice, pretilost, nizak rast, brahidaktilija te različite kognitivne abnormalnosti. Taj se tip naziva pseudohipoparatireoidizmom 1A. Kasnije, identificiran je pacijent sa gotovo istim fenotipom i abnormalnosti. Za razliku od pseudohipoparatireoidizma 1A, vrijednosti PTH, kalcija i fosfora bile su normalne. Ta je bolest nazvana pseudopseudohipoparatireoidizam. Oba se stanja zajednički nazivaju Albrightova nasljedna osteodistrofija. (25) Bolesnici s oblikom pseudohipoparatireoidizma 1B također imaju tkiva otporna na djelovanje PTH, međutim samo vrlo mali broj ljudi ima fenotip kao u tipu 1A. Pseudohipoparatireoidizam 1C je vrlo sličan obliku 1A, no s različitim genetskim mutacijama, a bolesnici s pseudohipoparatireoidizmom tipa 2 nemaju obilježja Albrightove distrofije i osjetljivi su na PTH, no primjećuje se neispravan bubrežni fosfturni odgovor. (23)

3. HIPERPARATIREOIDIZAM

Hiperparatireoidizam je stanje kod kojega je pojačano djelovanje paratireoidnih žlijezda. (20) Taj poremećaj, ovisno o mjestu i načinu nastanka, dijeli se na primarni, sekundarni i tercijarni hiperparatireoidizam. (20, 26)

3.1. PRIMARNI HIPERPARATIREOIDIZAM

Primarni hiperparatireoidizam najčešći je izvanbolnički uzrok hiperkalcijemije. Uobičajeno se javlja u ljudi starijih od 50 godina te kod žena u postmenopauzi, no može se pojaviti u svakoj dobi. Prevalencija ove bolesti se kreće oko 1 do 4 na 1000 ljudi. (27) To je stanje povećanog izlučivanja PTH iz paratireoidnih žlijezda, što je razlog poremećenog metabolizma kalcija i fosfora. Povećano izlučivanje, ovisno o uzroku, može se dogoditi iz jedne ili više paratireoidnih žlijezda. Vrijednosti kalcija su povišene zbog povišene razine PTH, a vrijednosti PTH ostaju povišene unatoč hiperkalcijemiji. (6, 27)

3.1.1. ETIOLOGIJA

Uzroci primarnog hiperparatireoidizma mogu biti različiti, no ipak je najčešći uzrok ovog stanja adenom paratireoidnih žlijezda. On čini gotovo 90 posto svih slučajeva primarnog hiperparatireoidizma, a najčešći od adenoma je solitarni adenom. Razlog zbog kojeg uzrokuju hiperparatireoidizam je taj što adenom luči PTH. Od ostalih uzroka svakako treba izdvojiti multiglandularnu hiperplaziju paratireoidnih žlijezda. To je drugi najčešći uzrok primarnog hiperparatireoidizma, sa oko 5 posto svih slučajeva. Manje od jedan posto svih slučajeva čini karcinom paratireoidnih žlijezda. Primarni hiperparatireoidizam može biti povezan s različitim obiteljskim i genetskim sindromima. Najpoznatiji od njih je multipla endokrina neoplazija (MEN). Tipovi 1 i 2A tog sindroma uzrokuju primarni hiperparatireoidizam. (27) Kod sindroma MEN1 u čak 90 posto slučajeva se javljaju neoplazije paratireoidnih žlijezda, što dovodi do primarnog hiperparatireoidizma. To je najčešći klinički znak tog sindroma, budući da su ostali poremećaji, primjerice pankreatični neuroendokrini tumor i adenom hipofize nešto rjeđi. (28) U sindromu MEN2A, postoje tri osnovna kriterija za dijagnozu, a jedan od njih je paratireoidni adenom. Ostala dva su feokromocitom i medularni karcinom štitnjače, a ukoliko su dva od njih tri pozitivna, postavlja se dijagnoza MEN2A sindroma. (29) Uz MEN, ostali sindromi koji mogu uzrokovati primarni hiperparatireoidizam su obiteljska hiperkalciurična hiperkalcijemija, sindrom

obiteljskog hiperparatireoidizma i tumora čeljusti, neonatalni teški hiperparatireoidizam te izolirani obiteljski hiperparatireoidizam. Na ravnotežu kalcija mogu utjecati i neki lijekovi, kao što su litij i tiazidni diuretici. Tiazidi uzrokuju blagu hiperkalcijemiju tako što smanjuju izlučivanje kalcija. Ako poslije prestanka njihovog uzimanja hiperkalcijemija perzistira, svakako treba razmišljati o primarnom hiperparatireoidizmu. Kod litija je hiperparatireoidizam vrlo rijetka nuspojava, međutim on može smanjiti osjetljivost paratireoidnih žlijezda na povišene vrijednosti kalcija. Prema nekim istraživanjima, primarni hiperparatireoidizam također može biti uzrokovan zračenjem regije glave i vrata, kao i terapijom radioaktivnim jodom. No, ta teorija nije još sasvim dokazana. (27)

3.1.2. PATOGENEZA

Adenomi paratireoidnih žlijezda najčešći su uzrok primarnog hiperparatireoidizma. To su dobro ograničeni tumori crvenkastosmeđe boje. (20) Oni su obično maleni i teže manje od jednog grama. Ipak, u malom broju slučajeva može se pojaviti divovski adenom paratireoidnih žlijezda koji teži više od 3.5 grama, a prijavljeni su čak i slučajevi u kojima je adenom težio čak 30 grama. (30) Većina adenoma se na paratireoidnim žlijezdama pojavljuje sporadično, a ostali su dio ranije spomenutih obiteljskih poremećaja. U patogenezi adenoma dokazani su neki geni koji utječu na njegov nastanak. Povećana ekspresija ciklina D1 koji se nalazi na kromosomu 11 uočena je kod između 20 i 40 posto pacijenata sa sporadičnim adenomom. Taj protein je važan u regulaciji staničnog ciklusa. U nešto manjem broju sporadičnih adenoma, uočena je mutacija gena MEN1. (31)

Nakon adenoma, hiperplazija paratireoidnih žlijezda je drugi najčešći uzrok primarnog hiperparatireoidizma. Kao i adenom, može se pojaviti sporadično ili u sklopu sindroma. Budući da adenom i hiperplazija izazivaju slične simptome, ponekad ih je teško razlučiti. U najvećem broju slučajeva, adenom zahvaća samo jednu paratireoidnu žlijezdu, a druge su atrofične. Kod hiperplazije je situacija drugačija te su zahvaćene sve četiri paratireoidne žlijezde. (20)

Iako je manje zastupljen u odnosu na adenom i hiperplaziju, paratireoidni karcinom je još jedan važan uzrok primarnog hiperparatireoidizma. Za razliku od ostalih endokrinih malignih bolesti, paratireoidni karcinom je hormonski aktivniji od paratireoidnog adenoma te shodno tome izaziva težu kliničku sliku. Između 10 i 25

posto svih paratireoidnih karcinoma nije hormonski aktivno. Od paratireoidnog adenoma karcinom se razlikuje intraoperativno, budući da nema specifičnih razlika u kliničkoj slici. U odnosu na adenom, karcinom je veća, nepravilna masa koja pokazuje tendenciju širenja u okolne strukture, primjerice štitnjaču, mišiće vrata, laringealni živac, jednjak i dušnik. Zbog rijetkosti karcinoma, velik broj njih ostaje neprepoznat. (32)

3.1.3. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA

Simptomi primarnog hiperparatireoidizma većinom su vezani uz hiperkalcijemiju. Same snižene vrijednosti kalcija uzrokuju simptome na različitim organima, a hiperparatireoidizam izaziva simptome na ciljnim organima, kao što su kosti, bubrezi i crijeva. (6) Primarni hiperparatireoidizam se prema tipu kliničke slike dijeli na klasični i asimptomatski. Klasični primarni hiperparatireoidizam se sve do sedamdesetih godina jedini proučavao. Razlog tome je što nije bilo rutinske provjere vrijednosti kalcija u serumu kojom bi se mogao potvrditi ili isključiti eventualni asimptomatski hiperparatireoidizam. U zapadnoj Europi i u Sjedinjenim Američkim Državama, klasični oblik je rjeđi od asimptomatskog. (33) Koštane manifestacije primarnog hiperparatireoidizma mogu varirati od blagih do vrlo teških. Osteitis fibrosa cystica je jedna od manifestacija koja se javlja u koštanom sustavu, međutim pojavljuje se rijetko i to u uznapredovalom obliku bolesti. Znatno češće se javljaju subkliničke koštane bolesti. One se mogu otkriti denzitometrijom, pretragom kojom se mjeri gustoća kostiju. U oboljelih od hiperparatireoidizma, denzitometrijom se može vidjeti gubitak kortikalne kosti, najčešće u distalnoj trećini podlaktice. Taj se gubitak također može vidjeti i u kostima zdjelice, posebice na grebenu ilijačne kosti. Prevalencija osteoporoze varira od istraživanja do istraživanja te iznosi između 39 i 63 posto, no u većini slučajeva hiperparatireoidizma radi se o osteopeniji. Čimbenici rizika za osteoporozu kod oboljelih od primarnog hiperparatireoidizma su podjednaki kao i u općoj populaciji, a između ostalog uključuju stariju životnu dob te manju tjelesnu masu. Novijim pretragama, kao što je periferni kvantitativni CT visoke rezolucije (HRpQCT), otkriveno je kako se gubitak koštane mase također očituje i u kralježnici. (31, 33) Simptomi koje oboljeli osjećaju su bol u kostima, patološke frakture te slabost proksimalnih mišića s hiperrefleksijom. (34) Glavne bubrežne manifestacije primarnog hiperparatireoidizma su hiperkalciurija i nefrolitijaza. Simptome izazivaju u oko 10 do 20 posto oboljelih, a u ostalih je asimptomatska bolest. Rizični čimbenici

za nefrolitijazu su mlađa dob i muški spol. (31, 33) Nefrolitijaza je zapravo posljedica hiperkalciurije koja nastaje zbog povišenih razina kalcija u krvi. Simptomi nefrolitijaze uključuju akutne bubrežne kolike sa širenjem u prepone, a bubrežni kamenci također mogu ući u ureter te uzrokovati simptome poput dizurije. (35) Za razliku od ovih manifestacija, bubrežno zatajenje se vrlo rijetko javlja i nema dokaza da primarni hiperparatireoidizam ili nefrolitijaza uzrokuje smanjenje glomerularne filtracije. Uz koštane i bubrežne simptome koji se najčešće pojavljuju u kliničkoj slici, primarni hiperparatireoidizam može zahvatiti i druge organske sustave. Budući da kalcij posreduje u otpuštanju neurotransmitera u sinapse, mogu se javiti i neurološki i psihički simptomi kod oboljeloga. Drugi mehanizam kojim se ti simptomi mogu izazvati je utjecaj samog PTH na krvne žile. Time se narušava cerebrovaskularna funkcija te se mogu javiti poremećaji kognitivne funkcije i raspoloženja. Od ostalih nespecifičnih simptoma javljaju se i depresija, anksioznost, umor, poremećaji spavanja te općenito narušena kvaliteta života. (33) Nadalje, opisani su slučajevi kod kojih se primarni hiperparatireoidizam može povezati i s kardiovaskularnim simptomima. Iako se patogenetski utjecaj povišenog PTH ne može sasvim razumjeti, primarni hiperparatireoidizam se dovodi u vezu s povećanim rizikom od hipertenzije, ateroskleroze, aritmija, strukturnih abnormalnosti srca te infarkta miokarda, što sve povećava rizik od smrti. Pacijenti s povišenim PTH također imaju povišene vrijednosti renina, angiotenzina, aldosterona i noradrenalina, što također ima negativne posljedice na kardiovaskularni sustav. (1) Prema nekim istraživanjima, pacijenti s celijakijom mogu imati povećan rizik od razvoja primarnog hiperparatireoidizma. To se objašnjava s kroničnim nedostatkom vitamina D u oboljelih od celijakije.

Kako bi se primarni hiperparatireoidizam dijagnosticirao, koriste se laboratorijske pretrage i slikovne metode. Uz uobičajenu kompletnu krvnu sliku, mjere se vrijednosti ukupnog ili ioniziranog kalcija, PTH te 25-hidroksikolekalciferola. U 24-satnom urinu se mjere vrijednosti kalcija i kreatinina, a ukoliko vrijednost kalcija u urinu prelazi 400 miligrama unutar 24 sata, treba provjeriti ostale rizične faktore koji mogu utjecati na razvoj bubrežnog kamenca. U dijagnostici uvelike pomažu i markeri koštane resorpcije, odnosno koštane formacije, a ako je potrebno, može se učiniti i genetsko testiranje. Od slikovnih pretraga, koriste se već spomenute denzitometrija te HRpQCT, a u dijagnostici nefrolitijaze uzrokovane hiperparatireoidizmom koriste se ultrazvuk, CT ili nativni rendgen abdomena. (31)

3.1.4. NORMOKALCEMIČNI PRIMARNI HIPERPARATIREOIDIZAM

Normokalcemični primarni hiperparatireoidizam je uzrokovan istim faktorima kao i klasični. Njegova prevalencija nije sasvim poznata, budući da su takvi slučajevi u velikoj većini slučajeva asimptomatski, a u malom broju slučajeva se pojavljuju frakture ili bubrežni kamenci. Fenomen normokalcijemije se može pojaviti zbog nižih vrijednosti PTH u odnosu na uobičajene kod hiperparatireoidizma ili zbog smanjene osjetljivosti tkiva na njegovo djelovanje. Dijagnoza se postavlja isključenjem sekundarnog hiperparatireoidizma u osoba koje se prezentiraju osteoporozom ili bubrežnim kamencima. (36)

3.2. SEKUNDARNI HIPERPARATIREOIDIZAM

Drugi tip hiperparatireoidizma je sekundarni hiperparatireoidizam. Kao i kod primarnog hiperparatireoidizma, dolazi do povećanja i pojačane funkcije paratireoidnih žlijezda. Međutim, u sekundarnom hiperparatireoidizmu njihovo povećanje ne nastaje uslijed patoloških stanja paratireoidnih žlijezda, već kao odgovor na smanjene vrijednosti kalcija zbog nekog drugog patološkog stanja u organizmu. (6) Razlika u odnosu na primarni hiperparatireoidizam vidljiva je i u laboratorijskim nalazima. Naime, iako su kod oba tipa bolesti vrijednosti PTH povišene, u sekundarnom hiperparatireoidizmu su vrijednosti kalcija smanjene, a kod primarnog su povišene. Druga važna razlika su vrijednosti fosfata, koje su u sekundarnom hiperparatireoidizmu povišene, a u primarnom smanjene. Ipak, vrijednosti fosfata i u sekundarnom hiperparatireoidizmu mogu biti smanjene, i to ako oboljeli ima urednu bubrežnu funkciju. (26)

	Primarni hiperparatireoidizam	Sekundarni hiperparatireoidizam
Vrijednosti PTH	+	+
Vrijednosti kalcija	+	-/0
Vrijednosti fosfata	-	+/-

Tablica 1. Vrijednosti PTH, kalcija i fosfata u hiperparatireoidizmu. (+) – povišene vrijednosti, (-) – smanjene vrijednosti, (0) – nepromijenjene vrijednosti

3.2.1. ETIOLOGIJA

Sekundarni hiperparatireoidizam se javlja kod kronične stimulacije paratireoidnih žlijezda na izlučivanje PTH. Postoje mnogi uzroci zašto dolazi do toga, a najčešći je kronična bubrežna bolest. Procjenjuje se da između 30 i 50 posto ljudi s visokim stadijem kronične bubrežne bolesti ima povišene vrijednosti PTH. Uz kroničnu bubrežnu bolest, valja izdvojiti i smanjen unos kalcija u organizam, kao i malapsorpciju kalcija. Deficijencija vitamina D još je jedan važan uzrok koji može dovesti do sekundarnog hiperparatireoidizma. Zbog toga, djeca koja boluju od rahitisa imaju veći rizik za ovu bolest. Rjeđi uzroci sekundarnog hiperparatireoidizma su barijatrijske operacije, odnosno operacije premoštavanja želuca kod pretilih osoba, zatim celijakija i različite bolesti gušterače koje uzrokuju malapsorpciju masti, te idiopatska hiperkalciurija koja uzrokuje gubitak kalcija putem bubrega. Suplementarna terapija fosforom je također mogući uzrok ove bolesti, a ona se dobiva u bolestima kao što su X-vezana hipofosfatemija, autosomno dominantna hipofosfatemija i mnoge druge. Diuretici Henleove petlje su drugi lijek koji može uzrokovati gubitak kalcija te samim time dovesti do sekundarnog hiperparatireoidizma. (26, 37)

3.2.2. PATOGENEZA

Bubrezi igraju važnu ulogu u metabolizmu PTH, kao i vitamina D. Stoga je njihova oslabljena funkcija, koja je vidljiva u kroničnoj bubrežnoj bolesti, važan faktor u nastanku sekundarnog hiperparatireoidizma. Postoji više mehanizama zbog kojih do toga dolazi. Jedan od njih je svakako proizvodnja vitamina D u bubregu, koji svojim visokim koncentracijama utječe na smanjenje aktivnosti paratireoidnih žlijezda. Ukoliko je proizvodnja aktivnog oblika vitamina D zaustavljena, gubi se važan faktor regulacije vrijednosti PTH u krvi te njegova koncentracija raste. Drugi važan mehanizam je retencija fosfora. Zdravi bubrezi normalno izlučuju višak fosfora, međutim u kroničnoj bubrežnoj bolesti je to zaustavljeno. (38) Kronična bubrežna bolest dijeli se na pet stadija prema tijeku bolesti. Proizvodnja vitamina D doseže donju granicu normale u drugom stadiju bolesti, već u trećem stadiju je ima niže vrijednosti od normalnih, a u četvrtom stadiju ima vrlo niske vrijednosti. Granica između drugog i trećeg stadija kronične bubrežne bolesti, kod kojeg više proizvodnja aktivnog oblika vitamina D nije dovoljna za supresiju PTH, jest 60 mililitara u minuti po 1.73 metra kvadratna. (39)

3.2.3. KLINIČKA SLIKA I LIJEČENJE

Iako je patogeneza sekundarnog hiperparatireoidizma u odnosu na primarni potpuno drugačija, klinička slika nije toliko različita i simptomi su gotovo jednaki kao u primarnom hiperparatireoidizmu. Kod pacijenata sa sekundarnim hiperparatireoidizmom također su najčešće manifestacije u koštanom sustavu. Tako su u oboljelih frakture kostiju dva do četiri puta češće nego u osoba iste dobi i spola koji su zdravi. Promjene kostiju u sekundarnom hiperparatireoidizmu nazivaju se bubrežnom osteodistrofijom. (20, 26) Međutim, česte frakture kostiju kod oboljelih od kronične bubrežne bolesti mogu biti uzrokovane i nekim drugim stanjima osim sekundarnog hiperparatireoidizma. Neka druga stanja koja to mogu uzrokovati su: metabolička acidoza, hipogonadizam, anemija, amiloidoza te mnoge druge. Povišena razina PTH može povećati simpatičku aktivnost. To može dovesti do kalcifikacija na krvnim žilama, ishemije i zatajenja srca. Također, postoji mogućnost da su povišene razine PTH povezane s anemijom te da uznapredovali sekundarni hiperparatireoidizam može uzrokovati rezistenciju na terapiju eritropoetinom. Veza između sekundarnog hiperparatireoidizma i eritropoetina još nije potvrđena. (26)

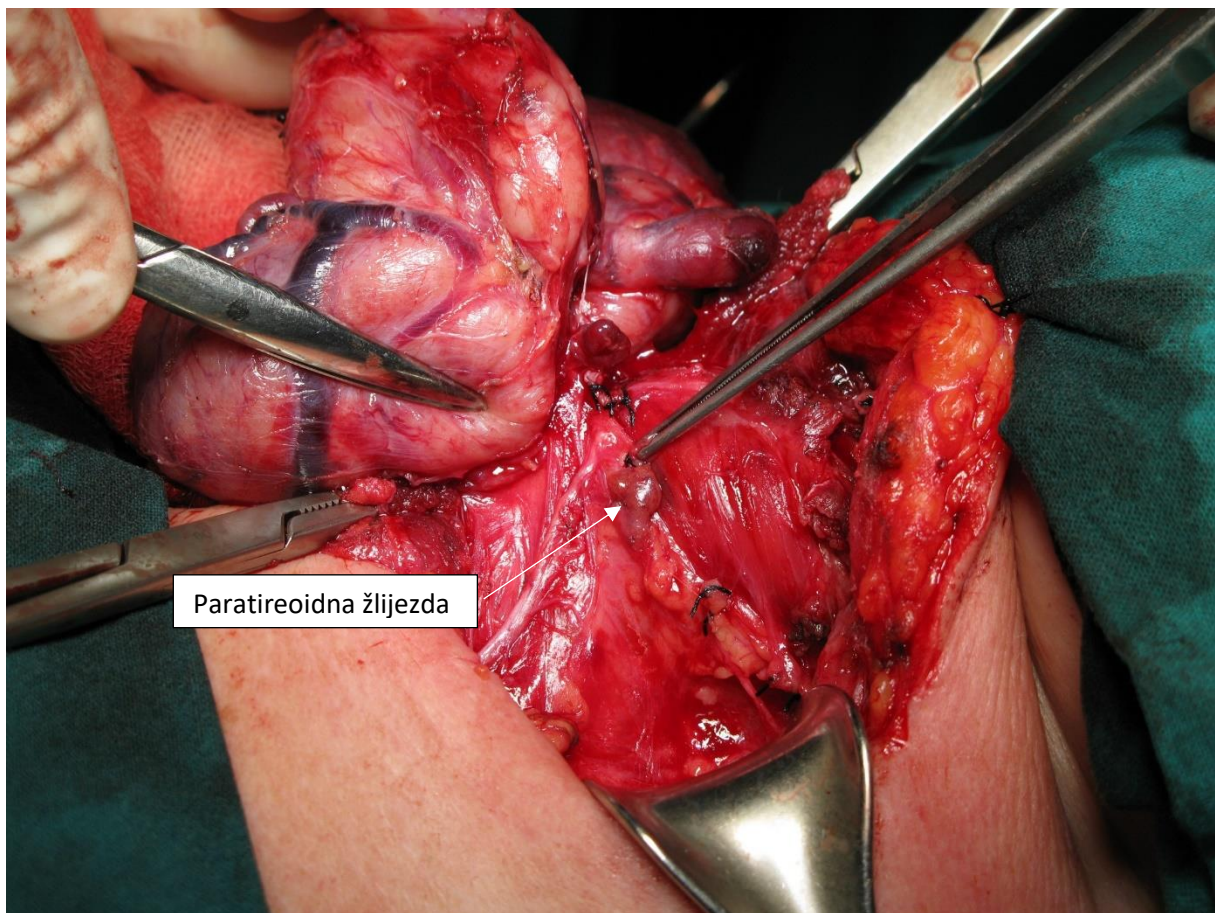
Liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma ne mora nužno biti kirurško. Budući da je uzrok sekundarnog hiperparatireoidizma izvan paratireoidnih žlijezda, liječenjem osnovne bolesti sekundarni hiperparatireoidizam se može u potpunosti povući. Primjer takvog liječenja je transplantacija bubrega u pacijenata s kroničnom bubrežnom bolešću. (20) Drugi način kako se može liječiti sekundarni hiperparatireoidizam je medikamentno. Analozii vitamina D su se pokazali kao vrlo uspješan način smanjivanja razine PTH u kroničnoj bubrežnoj insuficijenciji, a samim time se njihovim uzimanjem smanjuje broj fraktura u oboljelih. Još jedna skupina lijekova koja pomaže su kalcimimetici. U bolesnika sa sekundarnim hiperparatireoidizmom, oni povećavaju osjetljivost receptora za kalcij na paratireoidnoj žlijezdi te tako smanjuju lučenje PTH. Budući da je za kroničnu bubrežnu bolest karakteristična retencija fosfora, u oboljelih od ove bolesti se preporučuje kontrola unosa fosfora, odnosno dijeta i njegov smanjen unos. (26)

3.3. TERCIJARNI HIPERPARATIREOIDIZAM

Transplantacija bubrega glavna je metoda u liječenju sekundarnog hiperparatireoidizma, budući da je kronična bubrežna bolest njegov najčešći uzrok. Transplantirani bubreg tako može obavljati svoju fiziološku ulogu i putem proizvodnje vitamina D i ekskrecije fosfora vratiti PTH unutar granica normale. Međutim, kod dijela pacijenata čak jednu godinu poslije transplantacije funkcija paratireoidnih žlijezda nije ispravljena već ostaje pojačana. To se događa u 17 do 50 posto pacijenata. Takvo se stanje naziva tercijarnim hiperparatireoidizmom i najčešći je uzrok hiperkalcijemije u pacijenata poslije transplantacije bubrega. Tercijarni hiperparatireoidizam može povećati rizik od disfunkcije transplantiranog bubrega te uzrokovati njegovo odbacivanje. Zbog toga se ovo stanje mora adekvatno liječiti. Kalcimimetici, konkretno lijek cinacalcet je zasad najbolji poznati lijek za ovo stanje. Kako je već opisano prije, on povećava osjetljivost receptora paratireoidne žlijezde na kalcij. Druga opcija za liječenje ove bolesti je paratireoidektomija. (26, 40)

4. KIRURŠKO LIJEČENJE

Kirurško liječenje kojim se uklanjaju paratireoidne žlijezde naziva se paratireoidektomija. Hiperparatireoidizam se kirurški liječi eksploracijom vrata. Kada su pronađene paratireoidne žlijezde i eventualne promjene na njima, one se uklanjaju te se za vrijeme operacije patohistološki analiziraju. Ovakvo se liječenje primjenjuje najčešće kod simptomatskog primarnog hiperparatireoidizma te kod uznapredovalog sekundarnog hiperparatireoidizma. Ovisno o zahvaćenosti žlijezda i etiologiji zbog koje je hiperparatireoidizam nastao, odlučuje se u kojem će se opsegu obaviti paratireoidektomija.(6)



Slika 1. Prikaz paratireoidne žlijezde, slika preuzeta uz dozvolu Klinike za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, KBC Sestre milosrdnice

4.1. KIRURŠKO LIJEČENJE PRIMARNOG HIPERPARATIREOIDIZMA

Paratireoidektomija se smatra jedinim lijekom za liječenje primarnog hiperparatireoidizma. Ona se preporučuje u svih simptomatskih pacijenata, a kod asimptomatskih se radi ukoliko postoji rizik za druge organske sustave te ukoliko postoji rizik napredovanja bolesti. (33) Prema smjernicama Nacionalnog instituta za zdravlje u Sjedinjenim Američkim Državama, postoje točni kriteriji kada se paratireoidektomija mora provesti. Oni uključuju povišene vrijednosti serumskog kalcija, gustoću kostiju, frakture kralježaka, smanjeni klirens kreatinina, povišene vrijednosti kalcija u 24-satnom urinu, prisutnost bubrežnih kamenaca te dob oboljeloga, koja mora biti niža od 50 godina. (41) Za paratireoidektomiju je dokazano kako ima pozitivne učinke na gustoću kostiju. Bez kirurške intervencije, gustoća kostiju ima tendenciju smanjivanja što nakon dužeg vremena trajanja bolesti dovodi do fraktura. Slična je stvar i sa nastankom bubrežnih kamenaca, čija se incidencija također smanjuje nakon paratireoidektomije. Međutim, čak i nakon paratireoidektomije, rizik za nastanak bubrežnih kamenaca ostaje viši u odnosu na opću populaciju. (42)

Prije kirurške intervencije, nužno je slikovnim pretragama odrediti točnu lokalizaciju paratireoidnih žlijezda. Slikovne se pretrage najčešće koriste prije minimalno invazivne paratireoidektomije. To se provodi s više pretraga, među kojima je najčešća ultrazvuk vrata. Zahvaljujući ultrazvuku vrata, mogu se lokalizirati paratireoidne žlijezde te procijeniti njihova patologija. Drugi poznati način dijagnostike je scintigrafija paratireoidnih žlijezda, uz pomoć radioaktivnog izotopa tehnecij-99. Problem scintigrafije je što ona ima malu osjetljivost u dijagnostici bolesti više žlijezda. Sličan se problem javlja kod pretrage pomoću četverodimenzionalnog CT-a, iako je i on u širokoj dijagnostičkoj uporabi. Rjeđe se koriste magnetska rezonancija i PET-CT koji, iako je odlična dijagnostička pretraga, zbog svoje nepristupačne cijene nije u širokoj uporabi. (33) Ako je preoperativna lokalizacija paratireoidnih žlijezda bila uspješna, može se pristupiti minimalno invazivnoj paratireoidektomiji. Iako se koristila i bilateralna eksploracija vrata, minimalno invazivna paratireoidektomija danas je zlatni standard u liječenju paratireoidnog adenoma. Ovaj pristup liječenju uspješan je u više od 95 posto slučajeva, a ima vrlo mali postotak komplikacija, koje variraju između jedan i tri posto. (42, 43) Budući da je solitarni adenom najčešći uzrok primarnog hiperparatireoidizma, ova se metoda liječenja najčešće koristi.

Minimalno invazivni pristup uključuje korištenje otvorene metode ili endoskopskog pristupa. PTH ima kratak poluživot. Zahvaljujući tome, njegova se razina može vrlo precizno odrediti intraoperativno i tako se može procijeniti uspjeh resekcije i predviđanje eventualne ponovne pojave bolesti. U mnogim centrima gdje postoje uvjeti za minimalno invazivni zahvat, operacija se može izvesti čak i ambulantno te se izbjegava upotreba opće anestezije. (44) Dok je minimalno invazivna paratireoidektomija s malom otvorenom incizijom najčešća, nešto se rjeđe koristi endoskopski pristup. Endoskopski pristup može biti video-asistirani i potpuno endoskopski. Prednost endoskopskog liječenja je u tome što omogućuje povećanje slike na vrlo malom prostoru na kojem se mora izvesti operacija. To je posebno korisno kod benignih bolesti, kao što je paratireoidni adenom. Razlozi zbog kojih se ovaj pristup ipak koristi rjeđe su relativno duže trajanje operacije, nužnost korištenja opće anestezije te potrebna vrlo visoka preciznost slikovnih pretraga. U nekim se zemljama, zbog tehničke zahtjevnosti ovog zahvata, sve češće koristi robotska endoskopska kirurgija kao alternativna opcija. (45) Često korištena metoda liječenja je i takozvana otvorena paratireoidektomija. Iako se do prije dvadesetak godina gotovo isključivo ona koristila, zahvaljujući novim i manje invazivnim tehnikama danas se koristi puno rjeđe. Ta se metoda koristi ako preoperativnim slikovnim pretragama nije pronađen paratireoidni adenom, odnosno ako se sumnja na hiperplaziju paratireoidnih žlijezda ili na neki od obiteljskih sindroma koji uzrokuju hiperparatireoidizam. (42, 43) Bilateralna eksploracija vrata se danas koristi sve rjeđe ponajviše zbog napretka slikovne dijagnostike. Razlog tome je što minimalno invazivna paratireoidektomija ima velike prednosti za liječnike, pacijenta, pa i za zdravstveni sustav zbog niže cijene takvog zahvata. Pacijent takvim liječenjem kraće ostaje u bolnici i ima kozmetički puno manji ožiljak zbog manje incizije. Još jedna velika prednost slikovnih metoda je što kirurg više nema potrebu vizualno i za vrijeme operacije pojedinačno promotriti svaku od četiri paratireoidne žlijezde. (46) Bilateralna eksploracija vrata danas se ipak koristi u određenim situacijama. Najčešće se upotrebljava kao proširivanje minimalno invazivne paratireoidektomije, i to ako se nije uspio naći paratireoidni adenom. Kod otprilike jednog od deset pacijenata s paratireoidnim adenomom, nalazi se i multiglandularna bolest. Zbog toga, iako je minimalno invazivna paratireoidektomija opće prihvaćena i daleko najčešće korištena, svaki kirurg mora biti upoznat sa situacijom u kojoj se ipak mora prijeći na bilateralnu eksploraciju. Osim kada se adenom ne može naći, postoji i

druga situacija kad se minimalno invazivna paratireoidektomija mora proširiti. Ranije je spomenut kratak poluživot PTH koji se određuje za vrijeme operacije. On iznosi između 3 i 5 minuta. Poslije resekcije adenoma, vrijednosti PTH se određuju dva puta, i to 5 minuta i 15 minuta po resekciji. Ukoliko se vrijednost poslije 15 minuta smanjila za 50 posto ili više, to označava uspješnu punu resekciju adenoma. (42, 44) U otprilike 5 posto pacijenata postoji perzistentni hiperparatireoidizam s hiperkalcijemijom unutar šest mjeseci od prve operacije. Nadalje, u oko 8 posto pacijenata se unutar 3 do 11 godina ponovno javlja hiperparatireoidizam. To se češće događa u pacijenata koji su imali dva adenoma te kod njih resekcija u većem broju slučajeva nije potpuna, za razliku od pacijenata s jednim adenomom. Prije reoperacije se moraju opet lokalizirati zahvaćene žlijezde, i to ponovno pomoću slikovnih pretraga. Međutim, iako se kod većine slučajeva radi o eutopičnim paratireoidnim žlijezdama, potrebno je preoperativno razmišljati i o mogućim ektopičnim lokalizacijama tih žlijezda. (42)

Kako bi se minimalno invazivna paratireoidektomija, ali i svaka druga operativna tehnika mogla provesti, važno je biti upoznat s anatomskim posebnostima regije vrata. Kirurški pristup mora biti takav da se uspostavi dobra vizualizacija paratireoidnih žlijezda. Kako bi se ta vizualizacija omogućila, potrebna je ligacija srednje tireoidne vene. Time se postiže mogućnost povlačenja tireoidne žlijezde prema medijalno i vizualizacija gornjih paratireoidnih žlijezda unutar traheozofagealnog žlijeba. Gornje paratireoidne žlijezde su tada smještene posterolateralno u odnosu na rekurentni laringealni živac. U rijetkim slučajevima, paratireoidne žlijezde mogu ležati na ektopičnim lokacijama, primjerice retroezofagealno ili u gornjem stražnjem medijastinumu. Nakon takvog povlačenja štitnjače, donje paratireoidne žlijezde su u odnosu na nju smještene anteroinferiorno. Disekcija žlijezda počinje duž lateralnog i posteriornog segmenta kako bi se omogućila medijalna retrakcija štitnjače. Eventualno se ovdje može provesti ligacija krvnih žila u blizini štitnjače, ako je potrebno. (47) Poslije paratireoidektomije, očekivan je značajan popravak kvalitete života pacijenta, ponajviše zbog izostanaka simptoma. Uz očekivan oporavak koštanog i bubrežnog sustava, paratireoidektomija pozitivno utječe na mnoge druge aspekte u organizmu. Prema nekim istraživanjima, poslije kirurškog zahvata se značajno popravljaju eventualni gastroezofagealni problemi koje oboljeli od hiperparatireoidizma često znaju imati. Budući da oboljeli od

hiperparatireoidizma imaju probleme sa spavanjem otprilike četiri puta više nego opća populacija, poslije kirurškog zahvata se incidencija nesanice i ostalih poteškoća spavanja uvelike smanjuje. (41)

4.2. KIRURŠKO LIJEČENJE SEKUNDARNOG HIPERPARATIREOIDIZMA

Sekundarni hiperparatireoidizam nije direktno uzrokovan bolestima paratireoidnih žlijezda, već drugim stanjima u organizmu koje izazivaju nekontrolirano lučenje paratireoidnog hormona. Osnovna bolest koja ga najčešće uzrokuje je kronična bubrežna insuficijencija i liječenje je usmjereno upravo na nju. Međutim, u osoba s uznapredovalim sekundarnim hiperparatireoidizmom, nužna je upravo paratireoidektomija. (26)

Procjenjuje se da nakon deset godina obolijevanja od sekundarnog hiperparatireoidizma potrebu za paratireoidektomijom ima oko 15 posto, a nakon dvadeset godina čak 38 posto pacijenata na dijalizi. Imajući to na umu, jasno je kako je kirurški pristup vrlo važan i kod ovog tipa hiperparatireoidizma, iako znatno rjeđe nego kod primarnog hiperparatireoidizma. Paratireoidektomija je indicirana u pacijenata koji nisu osjetljivi na terapiju vitaminom D i kalcimimeticima, medikamentnom terapijom sekundarnog hiperparatireoidizma. Pacijent na dijalizi je kandidat za paratireoidektomiju ako ima konstantno povišenu razinu PTH u trajanju od šest ili više mjeseci. Druga opcija zbog koje može biti upućen na zahvat je refrakтерна hiperkalcijemija ili hipofosfatemija. Dakako, taj pacijent mora biti stabilan za kirurški zahvat. (48) Postoje tri kirurška zahvata kojima se može tretirati sekundarni hiperparatireoidizam. Prvi od njih je suptotalna paratireoidektomija, kojom se odstranjuju tri paratireoidne žlijezde i još polovica četvrte paratireoidne žlijezde. Taj se zahvat obavlja kako bi postojao dio paratireoidnog tkiva koji će nastaviti obavljati barem djelomično svoju fiziološku funkciju. Ona se obavlja u osoba koje su, poslije transplantacije bubrega, razvile tercijarni hiperparatireoidizam zbog adenoma koji su se naknadno stvorili unutar paratireoidnih žlijezda. Druga opcija je totalna paratireoidektomija kojom se odstranjuju sve četiri paratireoidne žlijezde. Treća je opcija totalna paratireoidektomija s autotransplantacijom. Kod ovog se postupka, poslije odstranjenja paratireoidnih žlijezda, uzimaju dijelovi žlijezde koji se vizualno doimaju neoštećeno i smještaju natrag u tijelo oboljelog. Taj se dio žlijezde ne smješta natrag na isto mjesto, već se smješta u sternokleidomastoidni mišić ili u brahioradijalni mišić nedominantne ruke. Svaka od posljednje dvije opcije ima svoje

prednosti i mane, međutim pokazalo se da se kod postupka bez autotransplantacije rjeđe javlja potreba za reoperacijom. S druge strane, zahvat s autotransplantacijom ima manju vjerojatnost da će doći do hipoparatiroidizma. (48, 49)

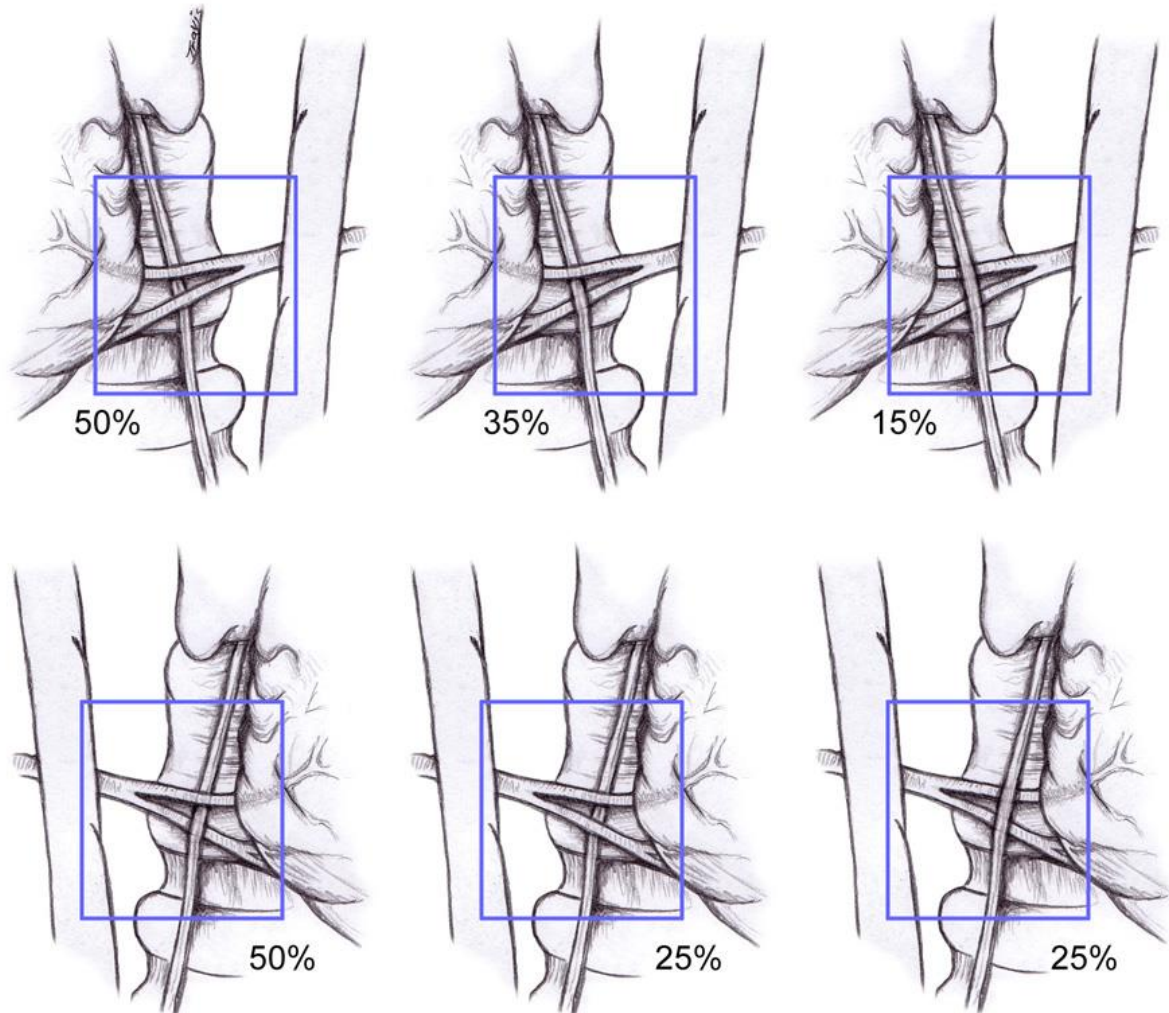
4.3. KIRURŠKO LIJEČENJE HIPERPARATIREOIDIZMA U MULTIPLOJ ENDOKRINOJ NEOPLAZIJI

MEN je također uzrok primarnog hiperparatiroidizma, no u odnosu na njega, ima svoje posebnosti u kirurškom liječenju. Dapače, liječenje je sličnije onome kod sekundarnog hiperparatiroidizma. Kao i kod njega, i u multiploj endokrinoj neoplaziji tipa 1 koriste se suptotalna i totalna paratiroidektomija. Kod totalne paratiroidektomije koristi se i autotransplantacija, kako je opisana u prethodnom odlomku. Kao prva operacija ipak se češće koristi suptotalna paratiroidektomija, a ostatak se resekira ukoliko se ponovo jave simptomi. Kod asimptomatskih bolesnika operacija se može odgađati. (50)

4.4. KOMPLIKACIJE

Kao i kod svakog operativnog zahvata, paratiroidektomija je također vrsta zahvata kod koje se mogu očekivati određene komplikacije. Stopa smrtnosti za vrijeme paratiroidektomije je gotovo 0 posto. Ipak, kod starijih osoba treba biti oprezan zbog komorbiditeta. Tako je stopa smrtnosti u starijih osoba ipak veća u odnosu na opću populaciju. Morbiditeti uzrokovani zahvatom prijavljeni su u tek 4 posto slučajeva. Poslije zahvata se često zna javiti umjerena hipokalcijemija. To se događa u otprilike 15 do 30 posto pacijenata, no ona nije opasna kao simptomatska hipokalcijemija. Ona produljuje hospitalizaciju pacijenata, a ukoliko su otpušteni kući prije, često se ti pacijenti ponovno javljaju na prijem. Upravo zbog toga mnogo kirurga koristi kalcij u oralnom obliku u postoperativnom razdoblju, što smanjuje učestalost simptomatske hipokalcijemije. Te komplikacije ovise i o tipu zahvata, pa se tako rjeđe javljaju kod minimalno invazivnog zahvata nego kod bilateralne eksploracije vrata. Infekcije rana su izuzetno rijetke, kao i cervikalni hematomi. No, problem cervikalnih hematoma je što uzrokuju opstrukciju dišnih puteva što je po život opasno stanje. (44) Ozljede živaca također su važna komplikacija koju treba imati na umu. Rekurentni laringealni i gornji laringealni živac su oni koji najčešće budu ozlijeđeni. Posljednjih desetljeća, kod operacija štitnjače je u upotrebi intraoperativni monitoring živaca kako bi se izbjegle njihove ozljede. Ozljede rekurentnog laringealnog živca prijavljene su u oko

3.6 posto slučajeva, i to kao privremene ili trajne. Komplikacije uzrokovane ozljedom tog živca mogu biti vrlo ozbiljne, od paralize glasnica koje mogu uzrokovati privremeni ili trajni gubitak glasa, pa sve do problema s gutanjem i rizika od aspiracije. (51)



Slika 2. Prikaz lokalizacije rekurentnog laringealnog živca u odnosu na donju tireoidnu arteriju s lijeve strane (gornje slike) i s desne strane (donje slike). Slike preuzete uz dozvolu Klinike za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata KBC Sestre milosrdnice.

5. ZAKLJUČAK

Hiperparatireoidizam se može prezentirati na različite načine i može nastati kao posljedica različitih grešaka. Na svakome liječniku je da procijeni svojim znanjem, anamnezom, kliničkim pregledom i pretragom o kakvom se tipu bolesti radi i kako najbolje pristupiti takvom stanju.

Kirurško liječenje hiperparatireoidizma, odnosno paratireoidektomija, danas je najbolji način liječenja te bolesti. Iako se kirurško liječenje većinom veže uz primarni hiperparatireoidizam, činjenica je da je kod velikog broja oboljelih od sekundarnog hiperparatireoidizma polučila uspjeh u liječenju, posebice kod uznapredovalog stadija. Nadalje, vidljivo je da se koristi u liječenju familijarnih bolesti, kao što je MEN. Kod paratireoidektomije je ključno držati se smjernica liječenja. U kirurškom liječenju hiperparatireoidizma bitno je kontrolirati razinu PTH kako bi se mogao procijeniti uspjeh liječenja. Uz to, treba biti oprezan kako ne bi došlo do komplikacija, prije svega hipokalcijemije te komplikacija uzrokovanih mehaničkim postupcima, kao što su ozljede živca.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru prof. dr. sc. Vladimiru Bedekoviću na podršci, vodstvu i usmjeravanju tijekom pisanja ovog diplomskog rada, kao i cijeloj Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata KBC-a Sestre milosrdnice.

Najveće hvala mojoj obitelji i prijateljima koji su me podržavali tijekom cijelog mog obrazovanja i bez kojih danas ne bih bio ovdje gdje jesam.

7. LITERATURA

1. Nelson JA, Alsayed M, Milas M. The role of parathyroidectomy in treating hypertension and other cardiac manifestations of primary hyperparathyroidism. *Gland Surg.* 2020;9(1):136–141.
2. Wojtczak B, Strycka J, Kaliszewski K, Rudnicki J, Bolanowski M, Barczyński M. Surgical implications of recent modalities for parathyroid imaging. *Gland Surg.* 2020;9(Suppl 2):86–94.
3. Goldfarb M, Singer FR. Recent advances in the understanding and management of primary hyperparathyroidism. *F1000Res.* 2020;9:F1000 Faculty Rev-143. Published 2020 Feb 25.
4. Ilahi A, Ilahi TB. Anatomy, Head and Neck, Parathyroid. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.*
5. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. Zagreb: Medicinska naklada; 2007, str. 214, 222-223, 393.
6. Petric V. Doštitne žlijezde. U: Katić V, Kekić B, ur. *Otorinolaringologija.* Zagreb: Naklada Ljevak; 2004, str. 245-247.
7. Sadowski SM, Vidal Fortuny J, Triponez F. A reappraisal of vascular anatomy of the parathyroid gland based on fluorescence techniques. *Gland Surg.* 2017;6(Suppl 1):S30–S37.
8. Burger F, Fritsch H, Zwierzina M, Prommegger R, Konschake M. Postoperative Hypoparathyroidism in Thyroid Surgery: Anatomic-Surgical Mapping of the Parathyroids and Implications for Thyroid Surgery. *Sci Rep.* 2019;9(1):15700. Published 2019 Oct 30.
9. Fanghanel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R. *Waldeyerova anatomija čovjeka.* Zagreb: Golden Marketing-Tehnička knjiga; 2009, str. 340.
10. Rosen RD, Bordoni B. Embryology, Parathyroid. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.*
11. Byrd C, Kwartowitz G. Cancer, Parathyroid. In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.*

12. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis [published correction appears in Clin J Am Soc Nephrol. 2015 Oct 7;10(10):1886-7]. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(7):1257–1272.
13. Khan M, Sharma S. Physiology, Parathyroid Hormone (PTH). In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
14. Guyton A, Hall J. Medicinska fiziologija – udžbenik. Zagreb: Medicinska naklada; 2007, str. 962-965.
15. Silva BC, Bilezikian JP. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. Curr Opin Pharmacol. 2015;22:41–50.
16. Bastepe M, Turan S, He Q. Heterotrimeric G proteins in the control of parathyroid hormone actions. J Mol Endocrinol. 2017;58(4):R203–R224.
17. Osagie-Clouard L, Sanghani A, Coathup M, Briggs T, Bostrom M, Blunn G. Parathyroid hormone 1-34 and skeletal anabolic action: The use of parathyroid hormone in bone formation. Bone Joint Res. 2017;6(1):14–21.
18. Jacquillet G, Unwin RJ. Physiological regulation of phosphate by vitamin D, parathyroid hormone (PTH) and phosphate (Pi). Pflugers Arch. 2019;471(1):83–98.
19. Naot D, Musson DS, Cornish J. The Activity of Peptides of the Calcitonin Family in Bone. Physiol Rev. 2019;99(1):781–805.
20. Šarčević B, Damjanov I, Pešutić-Pisac V. Bolesti endokrinog sustava. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M, ur. Patologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014, str. 682-685
21. Rejnmark L, Underbjerg L, Sikjaer T. Hypoparathyroidism: Replacement Therapy with Parathyroid Hormone. Endocrinol Metab (Seoul). 2015;30(4):436-442.
22. Hans SK, Levine SN. Hypoparathyroidism. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
23. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(6):2284-2299.

24. Mantovani G, Bastepe M, Monk D, et al. Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(8):476-500.
25. Germain-Lee EL. Management of pseudohypoparathyroidism. *Curr Opin Pediatr*. 2019;31(4):537-549.
26. Chandran M, Wong J. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: An Endocrine and Renal Perspective. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23(4):391-399.
27. Pallan S, Khan A. Primary hyperparathyroidism: Update on presentation, diagnosis, and management in primary care [published correction appears in *Can Fam Physician*. 2014 Dec;60(12):1081]. *Can Fam Physician*. 2011;57(2):184-189.
28. Singh G, Mulji NJ, Jialal I. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN I, Wermer Syndrome). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
29. Eng C. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
30. Mantzoros I, Kyriakidou D, Galanos-Demiris K, et al. A Rare Case of Primary Hyperparathyroidism Caused by a Giant Solitary Parathyroid Adenoma. *Am J Case Rep*. 2018;19:1334-1337. Published 2018 Nov 8.
31. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16033. Published 2016 May 19.
32. McClenaghan F, Qureshi YA. Parathyroid cancer. *Gland Surg*. 2015;4(4):329-338.
33. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):115-125.
34. Bandeira F, Cusano NE, Silva BC, et al. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(5):553-561.
35. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(8):2377-2385.

36. Rajkumar V, Levine SN. Normocalcemic Hyperparathyroidism. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
37. Allerheiligen DA, Schoeber J, Houston RE, Mohl VK, Wildman KM. Hyperparathyroidism [published correction appears in Am Fam Physician 1998 Jul;58(1):52]. Am Fam Physician. 1998;57(8):1795-1808.
38. Slatopolsky E, Delmez JA. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant. 1996;11 Suppl 3:130-135.
39. Gal-Moscovici A, Sprague SM. Role of vitamin D deficiency in chronic kidney disease. J Bone Miner Res. 2007;22 Suppl 2:V91-V94.
40. Dulfer RR, Koh EY, van der Plas WY, et al. Parathyroidectomy versus cinacalcet for tertiary hyperparathyroidism; a retrospective analysis. Langenbecks Arch Surg. 2019;404(1):71-79.
41. McDow AD, Sippel RS. Should Symptoms Be Considered an Indication for Parathyroidectomy in Primary Hyperparathyroidism?. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes. 2018;11:1179551418785135. Published 2018 Jun 27.
42. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. Osteoporos Int. 2017;28(1):1-19.
43. Wolfe SA, Sharma S. Parathyroid Adenoma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
44. Udelsman R, Åkerström G, Biagini C, et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(10):3595-3606.
45. Brunaud L, Li Z, Van Den Heede K, Cuny T, Van Slycke S. Endoscopic and robotic parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. Gland Surg. 2016;5(3):352-360.
46. Walsh NJ, Sullivan BT, Duke WS, Terris DJ. Routine bilateral neck exploration and four-gland dissection remains unnecessary in modern parathyroid surgery. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2018;4(1):188-192. Published 2018 Nov 28.

47. Noureldine SI, Gooi Z, Tufano RP. Minimally invasive parathyroid surgery. *Gland Surg.* 2015;4(5):410-419.
48. Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the Management of Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(6):952-961.
49. Li C, Lv L, Wang H, et al. Total parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation for secondary hyperparathyroidism: systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2017;39(1):678-687.
50. Giusti F, Marini F, Brandi ML. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
51. Ghani U, Assad S, Assad S. Role of Intraoperative Nerve Monitoring During Parathyroidectomy to Prevent Recurrent Laryngeal Nerve Injury. *Cureus.* 2016;8(11):e880. Published 2016 Nov 15.

8. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Andro Tarle

Datum rođenja: 30. 4. 1996.

Mjesto rođenja: Zagreb

OBRAZOVANJE

2014.-2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2010.-2014. V. gimnazija u Zagrebu

2002.-2010. Osnovna škola Josipa Jurja Strossmayera u Zagrebu

POSEBNA ZNANJA

Strani jezici: Služenje engleskim i talijanskim jezikom u govoru i pismu, pasivno služenje njemačkim jezikom

Vozačka dozvola B kategorije

Voditelj i organizator Pub kviza općeg znanja od 2019.