



**UNIwersytet Medyczny**  
**IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU**

**ROZPRAWA DOKTORSKA**

**Jakub Migoń**

**Analiza wybranych parametrów  
klinicznych i biochemicznych  
oraz skuteczność chirurgicznego leczenia chorych  
z pierwotną nadczynnością przytarczyc.**

**PROMOTOR**

**PROF. DR HAB. KRZYSZTOF KALISZEWSKI**

**KLINIKA CHIRURGII OGÓLNEJ, MAŁOINWAZYJNEJ  
I ENDOKRYNOLOGICZNEJ**

**KIEROWNIK PROF. JERZY RUDNICKI**

Wrocław 2023

Serdecznie dziękuję

**Panu prof. dr. hab. n. med. Krzysztofowi Kaliszewskiemu**

Za niezwykle istotne wsparcie w jasnym formułowaniu myśli naukowej, poświęcony czas oraz motywowanie na każdym etapie pisania pracy doktorskiej.

Serdecznie dziękuję

**Panu dr. hab. n. med. Dawidowi Murawie, prof. UZ**

Za wskazanie drogi naukowej i zawodowej oraz pomoc w najtrudniejszych momentach dotychczasowej kariery.

Serdecznie dziękuję

Mojej żonie **Izabelli** za wsparcie, cierpliwość oraz wyrozumiałość, bez której napisanie tej pracy byłoby niemożliwe.

## SPIS TREŚCI

<b>Wykaz używanych skrótów</b> .....	<b>5</b>
<b>1. Wprowadzenie</b> .....	<b>6</b>
1.1. Rys historyczny chirurgii przytarczyc .....	6
1.2. Epidemiologia pierwotnej nadczynności przytarczyc.....	8
1.3. Etiopatogeneza pierwotnej nadczynności przytarczyc.....	8
1.4. Anatomia przytarczyc .....	11
1.5. Funkcja przytarczyc .....	13
1.6. Rola wapnia w organizmie.....	14
1.7. Objawy pierwotnej nadczynności przytarczyc.....	15
1.8. Diagnostyka laboratoryjna pierwotnej nadczynności przytarczyc .....	16
1.9. Diagnostyka obrazowa pierwotnej nadczynności przytarczyc.....	18
1.9.1. Ultrasonografia przytarczyc .....	18
1.9.2. Scyntygrafia przytarczyc.....	19
1.9.3. Tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny przytarczyc .....	20
1.9.4. Obrazowanie śródoperacyjne – wykorzystanie zieleni indocyjaninowej .....	20
1.10. Leczenie nadczynności przytarczyc .....	21
1.10.1. Leczenie zachowawcze nadczynności przytarczyc .....	21
1.10.2. Leczenie operacyjne nadczynności przytarczyc .....	22
1.10.2.1. Eksploracja obustronna szyi.....	22
1.10.2.2. Eksploracja jednostronna szyi.....	23
1.10.2.3. Techniki małoinwazyjne.....	24
<b>2. Cel i założenia pracy</b> .....	<b>25</b>
<b>3. Metody i materiały</b> .....	<b>26</b>
<b>4. Metoda statystyczna</b> .....	<b>26</b>
<b>5. Wyniki</b> .....	<b>28</b>
5.1. Dane socjodemograficzne i kliniczne .....	28
5.2. Czas hospitalizacji .....	34
5.3. Charakterystyka operacji .....	36
5.4. Zależność stężenia wapnia całkowitego.....	41
5.4.1. Zależność stężenia wapnia całkowitego od lokalizacji gruczolaka przytarczycy.....	42
5.4.2. Zależność stężenia wapnia całkowitego od ilości patologicznie zmienionych gruczolów.....	45
5.4.3. Zależność stężenia wapnia całkowitego od stężenia PTH.....	46
5.5. Zależność stężenia parathormonu .....	47
5.5.1. Zależność stężenia PTH od lokalizacji gruczolaka przytarczycy.....	48
5.5.2. Zależność stężenia PTH od ilości patologicznie zmienionych gruczolów .....	49
5.5.3. Czas normalizacji PTH.....	51
5.6. Stężenie fosforanów nieorganicznych .....	54
5.7. Powikłania pooperacyjne .....	55

5.8. Skuteczność operacji.....	59
<b>6. Dyskusja .....</b>	<b>62</b>
<b>7. Ograniczenia pracy naukowej.....</b>	<b>74</b>
<b>8. Wyniki.....</b>	<b>74</b>
<b>9. Bibliografia .....</b>	<b>75</b>
<b>10. Streszczenie.....</b>	<b>86</b>
<b>11. Abstract.....</b>	<b>88</b>
<b>12. Spis tabel.....</b>	<b>90</b>
<b>13. Spis rycin.....</b>	<b>91</b>

## Wykaz używanych skrótów

1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> - aktywna forma witaminy D trzeba napisać nazwę chemiczną przed potoczną

ALP – fosfataza zasadowa (*alkaline phosphatase*)

BALP - fosfataza zasadowa, izoenzym kostny (*bone alkaline phosphatase*)

Ca – wapń

CaCl<sub>2</sub> – chlorek wapnia

Ca<sup>2+</sup> - wapń zjonizowany

CaSR – receptor wapniowy (*calcium sensing receptor*)

CPP – pirofosforan wapnia (*calcium pyrophosphate*)

CT – kalcytonina (*calcitonin*)

FIHP – wrodzona izolowana postać nadczynności przytarczyc (*familial isolated hyperparathyroidism*)

HPT-JT - zespół nadczynności przytarczyc i guza szczęki lub żuchwy (*hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome*)

ICG – zieleń indocyjaninowa (*indocyanine green*)

K<sup>+</sup> - jony potasu

n – liczebność grupy

Na<sup>+</sup> - jony sodu

M – średnia (*mean*)

MAO - monoaminooksygenaza

MEN I/IIA/IV – zespół wieloguczołakowatości wewnątrzwydzielniczej I/IIA/IV (*multiple endocrine neoplasia I/IIA/IV*)

MgSO<sub>4</sub> – siarczan magnezu

MIBI-Tc99m – metoksyisobutyloizonitryl technetu

MR – rezonans magnetyczny (*magnetic resonance*)

Na<sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub> - nadtechnecjan sodu

NET – guz neuroendokryny (*neuroendocrine tumor*)

OFC - zwyrodnienie włóknisto-torbielowate kości (*osteitis fibrosa cystica*)

OMIP – otwarta małoinwazyjna paratyroidektomia

p – wartość prawdopodobieństwa

PNP – pierwotna nadczynność przytarczyc

PTH – parathormone

SD – odchylenie standardowe (*standard deviation*)

SPECT – tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (*single photon emission computed tomography*)

TK – tomografia komputerowa

TNP – trzeciorzędowa nadczynność przytarczyc

USG – ultrasonografia

VDR – receptory dla witaminy D (*vitamin D receptors*)

WNP – wtórna nadczynność przytarczyc

## 1. Wprowadzenie

Rozwój diagnostyki oraz leczenia chorób przytarczyc zawarty w ponad 100 latach historii, zaczynając od odkrycia Richarda Owena, pozwolił na opracowanie bardzo precyzyjnych badań obrazowych oraz małoinwazyjnych technik operacyjnych przytarczyc (1). Spektakularny postęp technologiczny umożliwił dokładne poznanie oraz zrozumienie etiopatogenezy schorzeń przytarczyc, a powszechniejszy dostęp do badań laboratoryjnych zdecydowanie zwiększył wykrywalność pierwotnej nadczynności przytarczyc (PNP). Pomimo to, prowadzone badania epidemiologiczne wykazują zaniżoną rozpoznawalność choroby wynikającą ze skąpoobjawowego obrazu klinicznego PNP, szczególnie w początkowym jej etapie (2,3).

W przebiegu PNP dochodzi do wielopoziomowego zaburzenia gospodarki elektrolitowej, a od zachowania jej homeostazy uzależnione jest prawidłowe funkcjonowanie wielu narządów. Choroba manifestuje się szerokim wachlarzem objawów, co wymaga wielodyscyplinarnego podejścia do pacjenta oraz stałej opieki od momentu podejrzenia choroby, poprzez diagnostykę i leczenie operacyjne, aż do opieki w okresie pooperacyjnym. Złotym standardem leczenia pacjentów z PNP jest chirurgiczne usunięcie patologicznie zmienionych przytarczyc. Leczenie farmakologiczne ograniczone jest głównie do działania objawowego. Jego zastosowanie znajduje szczególną rolę u pacjentów, którzy z różnych przyczyn nie mogą zostać zakwalifikowani do leczenia operacyjnego (4–6).

Pomimo rozległości zagadnienia, którego kompleksowa analiza wymagałoby wielotomowego opracowania, podjąłem się próby omówienia najważniejszych, w mojej ocenie, kwestii związanych z PNP. Analiza 125 przypadków pacjentów operowanych w naszej klinice z powodu PNP połączona z przeglądem opublikowanych prac naukowych ma na celu ocenę skuteczności operacyjnego leczenia PNP, jak również usystematyzowanie informacji dotyczących obrazu klinicznego oraz zmian biochemicznych w przebiegu choroby.

### 1.1. Rys historyczny chirurgii przytarczyc

Po raz pierwszy gruczoł, w dzisiejszej nomenklaturze określany mianem gruczołu przytarczycznego, został opisany przez angielskiego biologa Richarda Owena w 1852 roku w publikacji opartej na badaniu autopsyjnym przeprowadzonym u nosorożca indyjskiego (1,7). Nieświadomy jeszcze funkcji nowoodkrytej struktury, Owen opisał przytarczycę jako "małe, żółte, zwarte ciało gruczołowe przytwierdzone do tarczycy w punkcie wyłonienia się naczyń

żylnych"(1). Za ostateczny moment odkrycia gruczołów przytarczycznych u człowieka uważa się opis sporządzony w 1877 roku oraz opublikowany w 1880 przez tego samego autora Ivara Sandroma w artykule zatytułowanym "*Upsala Läkareförenings Förhandlingar for 1879–1880*" (1,7,8). W swojej publikacji opartej na badaniach autopsyjnych ludzi i zwierząt, Ivar Sandrom jako ówczesny pracownik prosektorium Uniwersytetu w Uppsala określił opisany przez siebie gruczoł jako "mały narząd, wielkości nasiona konopii, który zostaje w połączeniu z tarczycą poprzez tę samą otaczającą tkankę łączną, ale odróżniającą się jaśniejszym kolorem"(8).

W pracy naukowej opublikowanej w 1891 roku francuski fizjolog oraz endokrynolog Eugene Gley powiązał usunięcie przytarczycy podczas zabiegu tyroidektomii z powstaniem objawów, które dzisiaj określamy mianem tężyczki (9,10).

Kolejnym przełomowym odkryciem było zidentyfikowanie oraz wyizolowanie hormonu produkowanego przez gruczoł przytarczyczny – parahormonu (PTH)(10,11). Odkrycie dokonane zostało przez Jamesa Bertrama Collipa w 1912 roku. Ten kanadyjski biochemik i fizjolog, we współpracy z Leitchem opisali w swojej pracy serię doświadczeń na psach poddanych paratyroidektomii, gdzie podanie ekstraktu z gruczołu przytarczycznego miało pomóc w ustąpieniu objawów tężyczki oraz kontroli poziomu wapnia całkowitego (11).

W tym samym roku Felix Mandel przeprowadził pierwszą, skuteczną paratyroidektomię u pacjenta z rozpoznaną chorobą von Recklinghausena, objawiającą się zmianami kostnymi oraz zwapnieniami w obrębie tkanek miękkich (7,12). Zabieg odbył się metodą klasyczną w znieczuleniu ogólnym. Kilkucentymetrowe cięcie umożliwiło odsłonięcie 4 przytarczyc oraz usunięcie 1 zmienionego chorobowo gruczołu. Od tamtej pory wspomniana technika stała się złotym standardem operacyjnego leczenia pacjentów chorujących z powodu PNP. W Polsce pierwszy zabieg paratyroidektomii przeprowadzony został w 1930 przez dr Henryka Hilarowicza (7).

Wykorzystanie techniki wideoskopowej zostało opisane po raz pierwszy w 1996 roku (13). Michel Gagner po serii eksperymentów na zwierzętach wykonał pierwsze subtotalne wycięcie przytarczyc metodą wideoskopową u 34 letniego pacjenta z rozpoznaną PNP.

## 1.2. Epidemiologia pierwotnej nadczynności przytarczyc

Pierwotna nadczynność przytarczyc jest jedną z najczęstszych, poza cukrzycą i chorobami tarczycy, chorobą układu endokrynologicznego (14). Szczyt zachorowalności PNP przypada na 6. dekadę życia i dotyczy 4-krotnie częściej kobiet niż mężczyzn (15). Badania epidemiologiczne przeprowadzone w 2013 roku wykazują, iż chorobą PNP dotkniętych jest 0,86% obywateli USA, natomiast wśród populacji europejskiej częstość występowania choroby szacuje się na 0,3% (16). Rozbieżność w zachorowalności tłumaczone są różnicami rasowymi na niekorzyść populacji rasy czarnej. Jednocześnie autorzy publikacji podkreślają, iż rzeczywista liczba chorych w obu populacjach może być znacznie wyższa z powodu bezobjawowej lub skąpoobjawowej wczesnej fazy choroby (2,3).

Poza płeć oraz rasę, innymi istotnymi czynnikami zwiększającymi ryzyko rozwoju PNP jest narażenie na promieniowanie podczas radioterapii okolicy szyi oraz klatki piersiowej, niedobór witaminy D oraz wapnia, a także stosowanie leków zawierających lit (stosowanych m. in. w terapii choroby dwubiegunowej) (17). Mniejsze znaczenie ma obciążający wywiad rodzinny (choroby onkologiczne i endokrynologiczne) oraz środowiskowy (palenie papierosów i nadwaga) (18,19).

## 1.3. Etiopatogeneza pierwotnej nadczynności przytarczyc

Nadczynność przytarczyc stanowi grupę chorób w przebiegu których dochodzi do nadreaktywności przytarczyc i w konsekwencji nadprodukcji PTH. Wyróżniamy pierwotną, wtórną (WNP) oraz trzeciorzędową nadczynność przytarczyc (TNP).

PNP spowodowana jest uszkodzeniem komórek, którego efektem jest nieadekwatnie wysoki poziom PTH w surowicy względem stężenia wapnia (komórki przytarczyc stają się niewrażliwe lub mało wrażliwe na supresyjne działanie hiperkalcemii). Najczęściej ma charakter nabyty i związana jest z autonomicznym rozrostem gruczołów. W 85% przypadków za PNP odpowiada pojedynczy gruczolak, u 15% chorych z PNP stwierdza się mnogie gruczolaki lub przerost przytarczyc, natomiast u około 1% chorych PNP spowodowana jest rakiem przytarczyc (14).

Rzadko możemy zaobserwować PNP uwarunkowaną genetycznie (Tabela 1). Wówczas występuje ona jako składowa jednego z zespołów genetycznych: zespołu gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu I (*multiple endocrine neoplasia I*, MEN I), gdzie współistnieje



z wyspiakami trzustki oraz gruczolakami przedniego płata przysadki; zespołu gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu IIA (*multiple endocrine neoplasia IIA*, MEN IIA), która charakteryzuje się współwystępowaniem raka rdzeniastego tarczycy oraz guza chromochłonnego nadnerczy; zespołu gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu IV (*multiple endocrine neoplasia IV*, MEN IV) w którym PNP najczęściej współwystępuje z guzem przedniego płata przysadki; zespołu nadczynności przytarczyc, guza szczęki oraz żuchwy (*hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome*, HPT-JT) oraz izolowanej rodzinnej postaci nadczynności przytarczyc (*familial isolated hyperparathyroidism*, FIHP) (20). Jediną poznaną przyczyną wrodzonej PNP jest mutacja w obrębie genu odpowiadającego za receptor zewnątrzkomórkowego wapnia, w wyniku której dochodzi do jego inaktywacji (14,21).

**Tabela 1.** Dziedziczne formy PNP

Zespół genetyczny	Obraz kliniczny	Mutacja genu	Dziedziczenie
MEN I	<b>PNP (95%)</b> , gruczolaki przedniego płata przysadki (30%), neuroendokryne guzy (NET) trzustki (40%); pozostałe: nieczynne hormonalnie guzy nadnerczy, tłuszczaki, gruczolakowłókniaki	Gen MEN 1	Autosomalne dominujące
MEN IIA	Rak rdzeniasty tarczycy (90%), guz chromochłonny nadnerczy (50%), <b>PNP (20%)</b>	Gen RET	Autosomalne dominujące
MEN IV	<b>PNP (~80%)</b> , guzy przedniego płata przysadki (~40%), NET trzustki; pozostałe: rakowiak, guzy trzustki, guzy narządów rodnych	Gen CDKN1B	Autosomalne dominujące
FIHP	<b>PNP</b>	Gen MEN 1 Gen CASR Gen GCM2	Autosomalne dominujące
HPT-JT	<b>PNP (80%)</b> , rak przytarczycy, guz szczęki (>30%); pozostałe: anomalie anatomiczne układu	Gen CDC73 Gen HRPT2	Autosomalne dominujące

	moczowego, gruczolakoraki trzustki		
--	---------------------------------------	--	--

- PNP – pierwotna nadczynność przytarczyc
- NET – guz neuroendokryny (*neuroendocrine tumor*)
- MEN I / IIA / IV - zespół wielogruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej I/IIA/IV (*multiple endocrine neoplasia I/IIA/IV*)
- FIHP - wrodzona izolowana postać nadczynności przytarczyc (*familial isolated hyperparathyroidism*)
- HPT-JT - zespół nadczynności przytarczyc i guza szczęki lub żuchwy (*hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome*)
- Gen RET - gen kodujący receptor błonowy o aktywności kinazy tyrozynowej (*receptor tyrosine protein kinase*)
- Gen MEN 1 – gen kodujący białko meninę (*menin*)
- Gen CASR – gen kodujący receptor wapniowy (*calcium sensing receptor*)
- Gen GCM2 – gen kodujący czynnik transkrypcyjny GCM2 (*glial cells missing transcription factor 2*)
- Gen CDC73 – gen kodujący białko parafibrominę (*parafibromin protein*)
- Gen HRPT2 - gen kodujący białko parafibrominę (*parafibromin protein*)

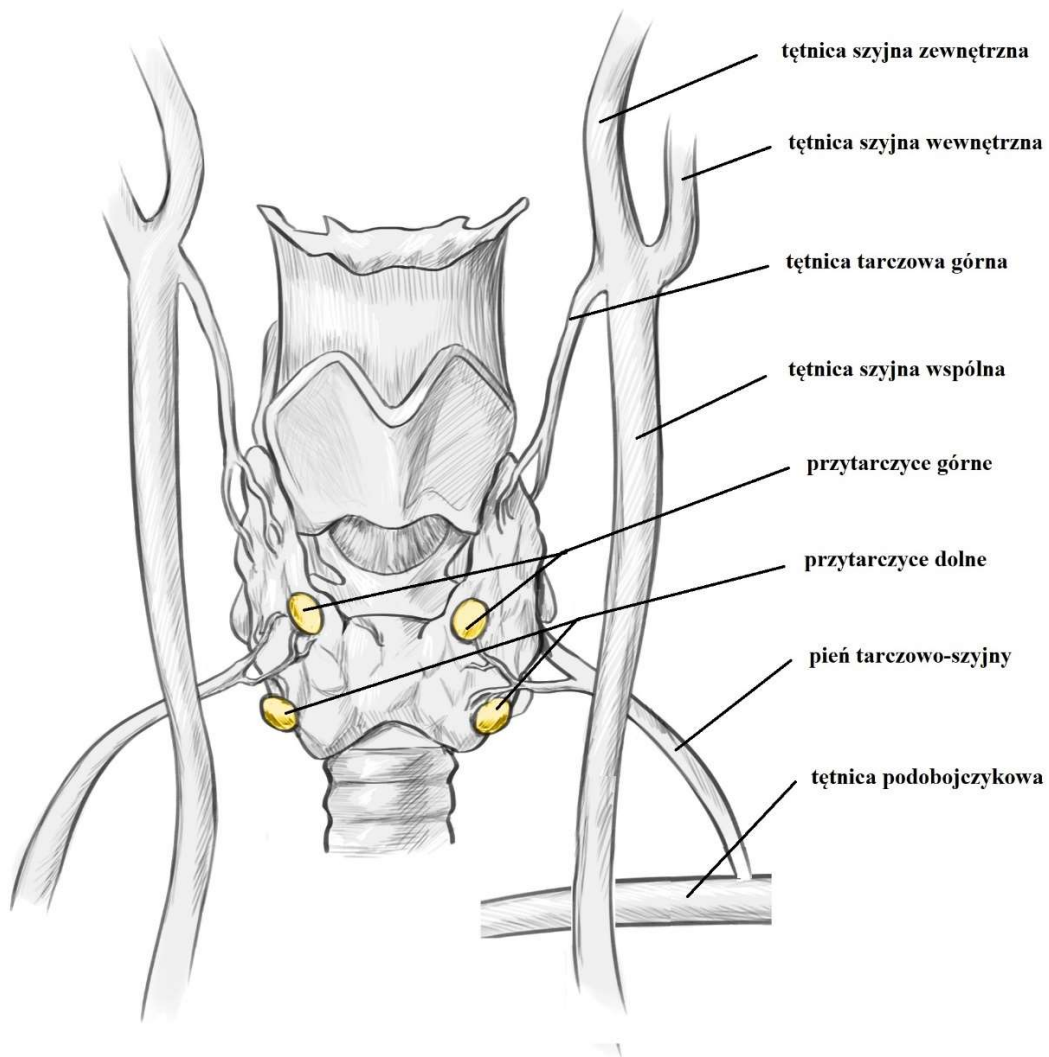
Wtórna nadczynność przytarczyc jest wynikiem przewlekłej hipokalcemii w wyniku której dochodzi do rozrostu gruczołów, a w konsekwencji do współmiernego wzrostu wydzielanego PTH. Najczęstszą przyczyną hipokalcemii jest niewydolność nerek. W jej przebiegu stwierdzamy zwiększone wchłanianie fosforanów w jelicie oraz ich zmniejszone wydalanie w nerkach. Dodatkowo, dochodzi do upośledzenia wchłaniania wapnia w przewodzie pokarmowym, zmniejszonej syntezy aktywnego metabolitu witaminy D - 1,25-dihydroksycholekalcyferolu ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ), zwiększonej oporności kości na działanie PTH i zmniejszenia liczby receptorów wapniowych oraz receptorów dla  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  w obrębie komórek przytarczyc (14,21). Istotne jest również upośledzenie metabolizmu PTH w nerkach (22). W przebiegu niewydolności nerek początkowy rozrost gruczołów przytarczycznych jest uogólniony, jednak z postępowaniem choroby dochodzi do rozrostu guzkowatego, charakteryzującego się autonomią wydzielania PTH. Do rzadszych przyczyn WNP należą zespoły upośledzonego wchłaniania lub trawienia, niedobory witaminy D, nadmierne odkładanie się wapnia w kościach i tkankach miękkich, nadmierna utrata wapnia z moczem w wyniku stosowania diuretyków pętlowych lub kwasicy cewkowej (21). Opisano również zaburzenia wchłaniania oraz niedobory witaminy D u pacjentów po przebytych operacjach bariatrycznych, na tle których może dojść do rozwoju WNP (23).

TNP charakteryzuje się hiperkalcemią (21). Najczęstszą przyczyną jest nieleczona lub nieskutecznie leczona WNP, w przebiegu której dochodzi do autonomizacji oraz przerostu gruczołu przytarczycznego, a tym samym nadmiernego wydzielania PTH. Najczęściej dotyczy to osób długotrwale dializowanych. Po transplantacji nerki rozrośnięte przytarczycy produkują

duże ilości PTH wobec zmniejszonego zapotrzebowania organizmu. Hiperkalcemia zanika po kilku miesiącach od zabiegu u 90% chorych. U pozostałych 10% pacjentów może powodować typowe zaburzenia kostne (14).

#### **1.4. Anatomia przytarczyc**

Gruczoły przytarczyczne jako niewielkie narządy endokryne zlokalizowane są w okolicy szyi. Ich położenie w rejonie torebki gruczołu tarczowego, na powierzchni mięśni długich szyi, między tchawicą a tętnicami szyjnymi, jest efektem różnicowania oraz migracji komórek z trzeciej (przytarczyce dolne) i czwartej (przytarczyce górne) kieszonki gardłowej, co ma miejsce pod koniec 6 tygodnia życia płodowego (24). Z reguły w organizmie człowieka występują dwie pary gruczołów przytarczycznych o średniej masie 45 mg, przy czym dolne gruczoły są nieco większe od górnych. Ilość gruczołów może wahać się od 1 do 12, bez konsekwencji w postaci zaburzeń endokrynych (25). Zmienność w liczbie gruczołów oraz ich lokalizacji wynika z drogi migracji w okresie rozwoju (24). W 80% przypadków przytarczyce górne zlokalizowane są w rowku między płatem bocznym tarczycy a gardłem, w rzucie dolnego brzegu chrząstki pierścieniowatej (25). Ich umiejscowienie w stosunku do nerwu krtaniowego wstecznego określić można jako tylnoboczne. Sporadycznie (u 1% populacji) przytarczyce górne położone są ektopowo w przestrzeni za krtanią lub przełykiem (21). Natomiast przytarczyce dolne najczęściej umiejscowione są poniżej, bocznie oraz do tyłu w stosunku do dolnego bieguna tarczycy. Najczęstszą ektopową lokalizacją przytarczycy jest położenie wewnątrzgrasicze (26). Przytarczyce otoczone są luźną tkanką łączną powięzi tarczycy i mniej lub bardziej ściśle przylegają do torebki gruczołu tarczowego, często dodatkowo otoczone warstwą tkanki tłuszczowej (7). Każda przytarczyca zaopatrywana jest przez osobną tętnicę przytarczycową. Zarówno tętnica przytarczyczna górna jak i dolna są odgałęzieniami tętnicy tarczycy dolnej, odchodzącymi w biegunie dolnym tarczycy (7,25).



*Rycina 1. Anatomia gruczołów przytarczycznych (rysunek autorski)*

## 1.5. Funkcja przystarczyc

Gruzoły przystarczyczne pełnią funkcję wewnątrzwydzielniczą uwalniając PTH. Jest to 85-aminokwasowy polipeptyd, którego czas półtrwania we krwi wynosi od 5 do 10 minut. Za jego aktywność biologiczną odpowiada sekwencja 34 N-terminalnych aminokwasów. PTH wraz z kalcytoniną (CT) produkowaną przez gruczoł tarczycowy oraz aktywnym metabolitem witaminy D -  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  odgrywają istotną rolę w gospodarce wapniowo-fosforanowej (27,28). Regulacja wydzielania PTH odbywa się na zasadzie układu ujemnych sprzężeń zwrotnych (21). Prawidłowe stężenie PTH w osoczu powinno utrzymywać się w granicach 20-60 pg/ml(29).

Stężenie wapnia zjonizowanego ( $\text{Ca}^{2+}$ ) w osoczu jest najważniejszym czynnikiem wpływającym na wydzielanie PTH. Nawet niewielkie spadki stężenia  $\text{Ca}^{2+}$  w płynie zewnątrzkomórkowym pobudzają komórki gruczołu przystarczycznego do syntezy PTH. Regulacja odbywa się za pośrednictwem receptorów o dużym powinowactwie do  $\text{Ca}^{2+}$  (CaSR) w błonie komórkowej komórek przystarczyc, których duża wrażliwość na stężenie wapnia zewnątrzkomórkowego wpływa na sekrecję PTH oraz na proliferację komórek przystarczyc. W odpowiedzi na spadek stężenia  $\text{Ca}^{2+}$  w przeciągu kilku sekund następuje wzrost wydzielania PTH. Przy wysokim stężeniu  $\text{Ca}^{2+}$  sekrecja PTH ulega zahamowaniu, następnie dochodzi do rozbicia cząsteczki hormonu na mniejsze fragmenty i usunięcia ich przez nerki (7,14).

Innym czynnikiem wpływającym na natężenie sekrecji PTH są jony magnezu ( $\text{Mg}^{2+}$ ) (7). Spadek stężenia  $\text{Mg}^{2+}$  mobilizuje uwalnianie PTH, natomiast wzrost stężenia  $\text{Mg}^{2+}$  działa hamująco na uwalnianie PTH. Warto podkreślić, iż  $\text{Mg}^{2+}$  działają za pośrednictwem CaSR.

Kolejnym regulatorem sekrecji PTH jest  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (7,21). Wzrost stężenia  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  powoduje proliferację komórek przystarczyc oraz wpływa na zwiększoną transkrypcję i sekrecję PTH. Z kolei przewlekłe niedobory witaminy  $\text{D}_3$  mogą prowadzić do niedostatecznego wchłaniania wapnia, co również będzie się przyczyniać do przerostu przystarczyc oraz wzrostu sekrecji PTH (30).

Hiperfosfatemia pobudza wydzielanie PTH oraz proliferację komórek przystarczyc. Co więcej, wykazano, że wpływ stężenia fosforanów na gruczoł jest niezależny od stężenia  $\text{Ca}^{2+}$  (31).

PTH reguluje gospodarkę wapniowo-fosforanową biorąc udział w 3 głównych procesach: mobilizacji  $\text{Ca}^{2+}$  i jonów fosforanowych z tkanki kostnej, zwiększonego wchłaniania zwrotnego  $\text{Ca}^{2+}$  w kanalikach nerkowych oraz wzrostu wchłaniania  $\text{Ca}^{2+}$  w jelicie.

Zwiększone uwalnianie  $\text{Ca}^{2+}$  oraz fosforanów nieorganicznych z tkanki kostnej odbywa

się przez aktywację osteoklastów, które rozkładając tkankę kostną powodują uwolnienie rezerwuaru nierozpuszczalnych hydroksyapatytów  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ . Uwalnianiu  $\text{Ca}^{2+}$  towarzyszy wzrost fosforanów nieorganicznych w płynach zewnątrzkomórkowych, jednak działanie PTH zmniejszające wchłanianie zwrotne fosforanów w kłębuszkach nerkowych umożliwia utrzymanie prawidłowego stężenia jonów fosforanowych(32).

Reabsorpcja  $\text{Ca}^{2+}$  odbywa się głównie w cewce bliższej (50-60%) oraz cewce dalszej (30-35%) nefronu i jest regulowana przez PTH. Dodatkowo, dużą rolę w kontroli wchłaniania zwrotnego  $\text{Ca}^{2+}$  w nerkach odgrywają kalcytriol, estrogeny oraz stężenie  $\text{Ca}^{2+}$  w osoczu, które są czynnikami regulującymi pracę kanałów wapniowych (21,32).

PTH wpływa również pośrednio na zwiększone wchłanianie  $\text{Ca}^{2+}$  z przewodu pokarmowego. Zwiększa on stężenie  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  który łączy się z receptorami znajdującymi się w jądrze komórkowym komórek jelita (*vitamin D receptors*, VDR), stymulując transkrypcję białek transportowych i kanałów wapniowych biorących udział w transporcie  $\text{Ca}^{2+}$  (32).

## 1.6. Rola wapnia w organizmie

Prawidłowe stężenie wapnia całkowitego w osoczu powinno utrzymywać się w granicach 2,12–2,62 mmol/l (8,5-10,5 mg/dl) (14). Za rozmieszczenie wapnia w organizmie odpowiada wiele czynników hormonalnych i pozahormonalnych. Do najważniejszych należą wspomniane wcześniej:  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , PTH oraz CT. Na masę ciała człowieka przypada około 1,5% wapnia, co u przeciętnej osoby ważącej 70kg odpowiada masie około 1 kg (33). Biologicznie aktywną formą wapnia jest wapń zjonizowany, którego prawidłowe stężenie w osoczu powinno znajdować się w przedziale od 1,0 do 1,3 mmol/l (4–5,2 mg/dl) (14). Zachowanie prawidłowego stężenia jest wypadkową równowagi między wchłanianiem w jelitach, wydalaniem wapnia przez nerki oraz procesami resorpcji tkanki kostnej i kościotworzenia. Średnie zapotrzebowanie na wapń u dorosłego człowieka to około 1000 mg na dobę, z czego około 20% zostaje wchłonięte z przewodu pokarmowego (głównie w jelicie czczym) za pośrednictwem selektywnego kanału wapniowego (7). U osoby zdrowej w ciągu doby wydalone jest od 100 do 300 mg wapnia. Nieprawidłowe wydalanie wapnia przez nerki zaobserwujemy w albuminurii, zaburzeniach funkcji przytarczyc oraz zaburzeniach struktury CaSR (14).

Proces resorpcji wapnia z macierzy kostnej oraz procesy kościotwórcze regulowane są odpowiednio przez osteoklasty oraz osteoblasty. Nadmiar produkowanego oraz wydzielanego PTH powoduje nadreaktywność osteoblastów i nadmierne różnicowanie się osteoklastów,

skutkując nadmierną stymulacją procesu osteolizy, co w konsekwencji prowadzi do rozwoju osteoporozy, osteomalacji, a u dzieci przyczynia się do powstania krzywicy (14).

Wapń uczestniczy w wielu procesach fizjologicznych: w przewodnictwie synaptycznym oraz mięśniowym, kaskadzie krzepnięcia krwi, aktywności skurczowej mięśni, aktywacji enzymów oraz wydzielaniu hormonów. Odchylenia w jego stężeniu skutkują m.in. zaburzeniami rytmu serca, tężyczką, zaburzeniami krzepnięcia krwi oraz zaburzeniami mineralizacji macierzy kostnej takimi jak osteomalacja i osteoporoza (34). Gromadzenie się wapnia w przestrzeni wewnątrzkomórkowej jest jednym z poznanych procesów starzenia się organizmu, prowadzącym do apoptozy i śmierci komórki (35).

### **1.7. Objawy pierwotnej nadczynności przytarczyc**

Brak charakterystycznych objawów PNP, skąpoobjawowy przebieg choroby oraz szczyt zachorowalności przypadający na okres pomenopauzalny przyczynia się do zmniejszonej wykrywalności PNP, a w konsekwencji do opóźnionego leczenia (36). Typowe objawy PNP są uogólnione, dotyczące wielu narządów, głównie układu kostno-stawowego oraz układu moczowego.

Demineralizacja kości w przebiegu PNP prowadzi do rozwoju osteoporozy oraz osteopenii, które wiążą się z kostno-stawowymi dolegliwościami bólowymi oraz złamaniami patologicznymi (14).

Objawy związane z układem moczowym są wynikiem przewlekłej hiperkalcemii. Prowadzi ona do rozwinięcia tzw. "nerki hiperkalcemicznej", objawiającej się upośledzeniem zagęszczania moczu, poliurią z polidypsją oraz nykturią (37). Zwiększone odkładanie się szczawianów oraz fosforanów wapnia prowadzi do rozwoju kamicy nerkowej oraz moczowodowej, a powodowane przez nie dolegliwości bólowe często są obustronne, napadowe, nawrotowe i nierzadko wymagają leczenia zabiegowego. W skrajnych przypadkach może dochodzić do roponercza, uszkodzenia miąższu nerki oraz niewydolności nerek.

Zaburzenia neurologiczne zależą w dużej mierze od stężenia wapnia w surowicy (38). Przy łagodnej hiperkalcemii (<3 mmol/l) sporadycznie występować może obniżenie nastroju, męczliwość i zaburzenia snu. Natomiast przewlekłe utrzymujące się wyższe wartości wapnia (>3,5 mmol/l) częściej wiążą się z zaburzeniami lękowymi, depresją, pogorszeniem funkcji poznawczych oraz pamięci. W przebiegu ciężkiego PNP opisano również występowanie omamów, urojeń a nawet śpiączki (39).

PNP może przebiegać także pod postacią nadciśnienia tętniczego, zaburzeń rytmu serca lub opornej na leczenie niedokrwistości (40). Osoby dotknięte PNP mają również zwiększone ryzyko choroby wrzodowej, ostrego zapalenia trzustki oraz kamicy dróg żółciowych (41).

### 1.8. Diagnostyka laboratoryjna pierwotnej nadczynności przytarczyc

Zmiany biochemiczne charakterystyczne dla PNP dotyczą w szczególności zwiększonego stężenia wapnia całkowitego oraz  $\text{Ca}^{2+}$  w surowicy będącymi konsekwencją zwiększonego stężenia PTH (Tabela 2a). Wpływ PTH na filtracyjne działanie kłębuszków nerkowych powoduje także spadek stężenia fosforanów nieorganicznych. W fazie zaawansowanej PNP obserwuje się zwiększoną aktywność fosfatazy alkalicznej (*alkaline phosphatase*, ALP) w szczególności izoenzymu kostnego (*bone alkaline phosphatase*, BALP) oraz hydroksyproliny jako konsekwencji dynamicznej resorpcji kostnej (42). Najczęstszym odchyleniem dotyczącym badania ogólnego moczu jest hiperkalciuria oraz hiperfosfaturia. W przypadku pojawienia się powikłań nerkowych pod postacią kamicy układu moczowego zauważalne może być również zwiększona ilość erytrocytów oraz białka w moczu (Tabela 2b).

**Tabela 2a.** Diagnostyka PNP: wyniki badań laboratoryjnych krwi

Badanie laboratoryjne krwi			
Parametr	Norma	Efekt	Komentarz
Wapń całkowity	2,12–2,62 mmol/l	↑	-Wpływ na wynik ma stężenie albuminy oraz pH krwi. -Zmiana stężenia albuminy o 10 g powyżej lub poniżej wartości 40 g/l zmienia stężenie wapnia o 0,2 mmol. -Pomiar wykonujemy dwukrotnie. -Należy określić iloraz klirensu nerkowego wapnia do klirensu kreatyniny (klirensy dobowe). Przy wartości ilorazu wapniowo-kreatyninowego >0,03 należy podejrzewać PNP, natomiast przy wartości <0,02 – mutację receptora wapniowego.
Wapń zjonizowany	0,98–1,13 mmol/l	↑	-Niewłaściwe lub zbyt długie przechowywanie próbki krwi (w temperaturze >4°C lub >2 h) powoduje zmianę stężenia $\text{Ca}^{2+}$ .



Parathromon	12-65 pg/ml	↑	-Aby poprawnie zinterpretować stężenie PTH, należy dysponować wynikami oznaczenia stężenia wapnia, uzyskanymi z tej samej próbki krwi. -Pełną wartość diagnostyczną stężenia PTH można uzyskać dopiero po całkowitym uzupełnieniu niedoboru witaminy D (proponuje się stężenie 25-OH-D $\geq$ 75 nmol/l [30 ng/ml]).
Fosforany nieorganiczne	0,80-1,60 mmol/l	↓	-Zależne od klirensu nerkowego
Izoenzym kostny fosfatazy alkalicznej	Zależna od wieku i płci	↑	-Wyniki oznaczeń BALP mogą być niewiarygodne u chorych na choroby wątroby - z powodu reaktywności krzyżowej z wątrobową izoformą ALP

- 
- PTH - parathormon
- ALP – fosfataza alkaliczna (*alkaline phosphatase*)
- BALP - fosfataza zasadowa, izoenzym kostny (bone alkaline phosphatase)
- Ca<sup>2+</sup> - jony wapnia

**Tabela 2b.** Diagnostyka PNP: wyniki badań ogólnych i biochemicznych moczu

Badanie laboratoryjne moczu			
Parametr	Norma	Efekt	Komentarz
Wapń	kobiety: 2,5-6,5 mmol/dobę mężczyźni: 2,5-7,5 mmol/dobę	↑	-Próbkę moczu ze zbiórki dobowej (lub, lepiej, ze zbiórki 48-godzinnej) -W przypadku wystąpienia kolki nerkowej lub złamania materiału można pobierać najwcześniej 2 miesiące po ustąpieniu objawów; badany nie może przyjmować preparatów wapnia ani witaminy D.
Fosforany nieorganiczne	<3,3 mmol/dobę	↑	
Eryocyty	3-4 w polu widzenia	↑	- Gdy towarzyszy kamica nerkowa lub moczowodowa
Białko	<150 mg/ dobę	↑	- Gdy towarzyszy śródmiąższowe zapalenie nerek

## 1.9. Diagnostyka obrazowa pierwotnej nadczynności przytarczyc

Diagnostyka obrazowa jest szczególnie istotnym elementem wpływającym na skuteczność zabiegu operacyjnego. Pełni ona funkcję pomocniczą w procesie diagnostycznym PNP oraz pozwala chirurgowi odpowiednio zaplanować przebieg operacji.

W idealnej sytuacji diagnostyka obrazowa powinna być minimalnie inwazyjna oraz wolna od promieniowania jonizującego. Dodatkowo powinna być obiektywna oraz wносить możliwie jak najwięcej informacji klinicznych. Niestety wielkość przytarczyc znacznie utrudnia ich lokalizację w diagnostyce obrazowej, szczególnie w przypadku ich fizjologicznego stanu. Wymiary przytarczyc wynoszą: długość od 2 do 7 mm, szerokość od 2 do 4 mm, grubość od 0,5 do 2 mm (21). Obecnie standardowo wykorzystywanymi technikami obrazowania gruczołów przytarczycznych jest tomografia komputerowa (TK), rezonans magnetyczny (MR), ultrasonografia (USG) oraz scyntygrafia (43). Badania te wykazują różną czułość, swoistość i nierzadko nie pozwalają na uzyskanie jednoznacznej odpowiedzi co do stanu gruczołu oraz jego lokalizacji (21).

### 1.9.1. Ultrasonografia przytarczyc

W badaniu USG powiększone przytarczycze uwidaczniają się jako struktury hipoechogeniczne w stosunku do otaczającej tkanki. Najłatwiejsze do lokalizacji są zmienione patologicznie przytarczycze o lokalizacji okołotarczycowej lub znajdujące się wewnątrz jej mięszu. W przypadku przytarczyc zlokalizowanych ektopowo USG jest badaniem o niskiej skuteczności (44,45). Badanie USG przeprowadza się głowicą liniową emitującą ultradźwięki o częstotliwości 7,5-15 MHz. Zapewnia to wysoką rozdzielczość badania niezbędną w diagnostyce struktur o niewielkich rozmiarach, co wiąże się jednak z płytką penetracją w głąb tkanek (46). Wyniki fałszywie dodatnie uzyskuje się najczęściej z powodu obecności guzów tarczycy i powiększonych węzłów chłonnych. Różnicowanie gruczolaków przytarczyc ułatwia zastosowanie techniki kolorowej ultrasonografii dopplerowskiej (7,21). Uzyskuje się wówczas obraz obwodowego, łukowatego unaczynienia na jednym z biegunów guza przytarczycy. USG umożliwia również wykonanie biopsji przytarczyc. Czułość USG waha się w granicach 34-92%, natomiast swoistość 92-97% (7).

### 1.9.2. Scyntygrafia przytarczyc

W diagnostyce przedoperacyjnej, w celu lokalizacji gruczolaków, szerokie zastosowanie znajduje scyntygrafia z użyciem radiofarmaceutyku sestamibi technetu-99m ( $^{99}\text{mTc-MIBI}$ ). Czułość badania wynosi według różnych autorów 55-100% i maleje w przypadku uogólnionej hiperplazji (47,48). Z tego powodu wykorzystanie scyntygrafii ma ograniczone zastosowanie u pacjentów przed pierwszą operacją z powodu WNP. Scyntyografię przytarczyc można wykonać dwoma sposobami: metodą z podwójnym znacznikiem lub metodą podwójnej fazy. Metoda z podwójnym znacznikiem (metoda subtrakcji) odznacza się większą czułością i swoistością od metody podwójnej fazy (48). Podczas badania podaje się nadtechnecjan sodu ( $\text{Na}^{99\text{m}}\text{TcO}_4$ ), który kumuluje się w tarczycy, natomiast nie jest wychwytywany przez komórki przytarczyc. Następnie po upływie 10 min odbywa się aktywizacja obrazująca funkcjonującą tkankę tarczycy. Kolejnym etapem jest podanie  $^{99}\text{mTc-MIBI}$  i aktywizacja scyntygraficzna odpowiednio w 10 i 120 minucie po podaniu. Na końcu odbywa się subtrakcja obrazów mająca na celu usunięcie wychwytu przez komórki tarczycy i obrazowanie przytarczyc. Metoda scyntygraficzna podwójnej fazy jest prostsza w przeprowadzeniu z powodu użycia jednego radiofarmaceutyku -  $^{99}\text{mTc-MIBI}$  i wykorzystania różnicy czasowej w wydalaniu go przez komórki tarczycy i przytarczyc (45). W celu wykonania tego badania pacjentowi zostaje podany  $^{99}\text{mTc-MIBI}$  a następnie wykonuje się dwie akwizycje: w 10 oraz w 120-150 minucie od podania. We wcześniejszym obrazie można uwidocznić zarówno tarczycę jak i przytarczycę, w obrazie późniejszej fazy widoczne są jedynie powiększone przytarczycę. Dwufazowe badanie scyntygraficzne jest badaniem z wyboru w wykrywaniu przytarczyc położonych ektopowo (49).

Według wielu autorów optymalnym dla obrazowania przestrzennego powiększonych przytarczyc jest stosowanie akwizycji scyntygraficznych trójwymiarowych metodą tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów (*single photon emission computed tomography*, SPECT) (50). SPECT stanowi rozszerzenie klasycznej techniki scyntygraficznej i charakteryzuje się wyższą w stosunku do niej czułością w wykrywaniu powiększonych przytarczyc (51).

### 1.9.3. Tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny przytarczyc

W obrazach TK gruczolak przytarczycy jest tkanką o wyraźnie zaznaczonych granicach i zmniejszonej gęstości w stosunku do tkanki tarczycy. TK ma szczególne zastosowanie w lokalizacji gruczolaków przytarczycy znajdujących się w śródpiersiu przednim. Wówczas czułość badania sięga 92% (21). Umieszczenie przytarczycy w śródpiersiu tylnym oraz szyi zmniejsza czułość badania do 60-70% (52). Rak przytarczycy, mimo iż zwykle jest większy od gruczolaka, w obrazie TK jest rozpoznawany dopiero w fazie nacieku okolicznych tkanek lub przerzutów (53).

Badanie obrazowe MR charakteryzuje się czułością rzędu 70-80%. Część autorów zaleca MR jako badanie z wyboru w lokalizacji patologicznie zmienionych przytarczyc w okresie przedoperacyjnym (21).

Zarówno MR jak i TK wykorzystywane są głównie w diagnostyce nawrotowej lub przetrwałej nadczynności przytarczyc (54). Niestety w obu technikach obrazowania istnieje ryzyko uzyskania wyniku fałszywie dodatniego, szczególnie w przypadku nowotworów tarczycy, zmienionych patologicznie węzłów chłonnych lub krętego przebiegu naczyń krwionośnych.

### 1.9.4. Obrazowanie śródoperacyjne – wykorzystanie zieleni indocyjaninowej

W przypadkach w których wykorzystane klasyczne techniki obrazowania nie dały jednoznacznych wyników, pomocne może być śródoperacyjne wykorzystanie zieleni indocyjaninowej (*indocyanine green*, ICG). ICG jest nietoksycznym związkiem organicznym, który po podaniu dożylnym łączy się z białkami osocza, a jego właściwości fluorescencyjne mogą zostać wychwycone za pomocą specjalnej kamery wykorzystującej w swoim działaniu wiązki lasera (43).

## **1.10. Leczenie nadczynności przytarczyc**

### **1.10.1. Leczenie zachowawcze nadczynności przytarczyc**

W leczeniu ciężkiej hiperkalcemii podstawową zasadą jest uzyskanie odpowiedniego nawodnienia. W tym celu stosuje się sól fizjologiczną (0,9% roztwór NaCl) oraz 5% roztwór glukozy. Jednocześnie należy pamiętać o uzupełnianiu jonów magnezu oraz potasu. Płyn wieloelektrolitowy nie jest dobrym wyborem w tym przypadku, ponieważ zawarty w nim wapń może pogłębiać hiperkalcemię i nasilać objawy choroby (55). Po uzyskaniu prawidłowego nawodnienia stosuje się diuretyki pętlowe (np. furosemid) w celu pobudzenia diurezy i wydalania wapnia z moczem. Podczas jego stosowania konieczne jest stałe monitorowanie bilansu płynów. Poza wymuszoną diurezą, u niektórych pacjentów niezbędne może być podanie bisfosfonianów - leków hamujących zależną od osteoklastów osteolizę kości. Właściwości bisfosfonianów wykorzystywane są również w przewlekłym leczeniu osób, które nie mogą zostać poddane zabiegowi paratyroidektomii (56). Dodatkowo w leczeniu zachowawczym zastosowanie znajduje cynakalcetyt - kalcymimetyk II generacji, który hamuje wydzielanie PTH przez przytarczyce (4).

W przypadku WNP na tle niedoboru witaminy D podstawowym postępowaniem jest suplementacja preparatu cholekalcyferolu. Dawka ustalana jest indywidualnie w zależności od masy ciała pacjenta oraz poziomu niedoboru. Przy głębokich deficytach powinna wynosić około 50 000 IU/tydzień (57). Pacjent powinien znajdować się pod opieką poradni mogącej monitorować poziom witaminy D w surowicy. Po uzupełnieniu deficytów, stosowana dawka powinna zostać zredukowana do dawki profilaktycznej (800-2000 IU/dobę) (58).

We WNP związanej z przewlekłą chorobą nerek, podstawą leczenia jest ograniczenie podaży fosforanów w diecie. U dorosłego człowieka podaż fosforanów w diecie powinna zostać zmniejszona do 1000 mg na dobę (21). Dodatkowo stosuje się preparaty wiążące fosforany w przewodzie pokarmowym (węglan wapnia, chlorowodorek sevelameru, węglan magnezu) oraz suplementację witaminy D (59). W przypadkach opornych na leczenie, należy włączyć cynakalcet lub rozważyć kwalifikację do paratyroidektomii.

Leczenie operacyjne w przypadku WNP jest leczeniem drugiego wyboru i powinno być rozważane u pacjentów, u których leczenie zachowawcze nie przynosi efektu lub w przypadku pojawienia się skutków ubocznych przyjmowanych leków (60).

Podstawową metodą leczenia TNP jest zabieg operacyjny polegający na subtotalnej resekcji przytarczyc, podczas której usuwane są w całości 3 gruczoły przytarczyczne oraz część czwartego (61). Alternatywą tego postępowania jest totalna paratyroidektomia

z autotransplantacją gruczołu, która polega na uwidocznieniu i usunięciu wszystkich 4 przytarczyc oraz wszczepieniu 10-20 fragmentów gruczołu wielkości około 1 mm<sup>3</sup> do mięśni lub tkanki podskórnej przedramienia (62). W przypadku przeciwwskazań lub braku zgody pacjenta na zabieg, alternatywą leczenia operacyjnego jest, jak w innych przypadkach nadczynności przytarczyc, stosowanie cynakalcetu. Metoda ta charakteryzuje się mniejszą skutecznością leczenia a jej długotrwałe stosowanie może wiązać się z powikłaniami zmuszającymi pacjenta do przerwania terapii (21).

## **1.10.2. Leczenie operacyjne nadczynności przytarczyc**

### **1.10.2.1. Eksploracja obustronna szyi**

Ułożenie pacjenta na plecach oraz podłożenie wałka na wysokości obręczy barkowej ma na celu odpowiednie odgięcie głowy. Na tym etapie należy odpowiednio dobrać rozmiar wałka, gdyż zbyt duże odgięcie może spowodować bóle kręgosłupa szyjnego w okresie pooperacyjnym. Kolejnym etapem jest dezynfekcja oraz obłożenie pola operacyjnego. Cięcie skóry wykonujemy u podstawy szyi około 2 cm powyżej stawów mostkowo-obojczykowych, nieznacznie wykraczające poza przyśrodkowe brzegi mięśni mostkowo-obojczykowo-sutkowych. Po przecięciu skóry, tkanki podskórnej oraz mięśnia szerokiego szyi, płat skórno-mięśniowy odwarstwia się w kierunku dogłowym, do górnego brzegu chrząstki tarczowatej, tak, aby uwidocznić mięśnie mostkowo-obojczykowo-sutkowy i mostkowo-tarczowy. Po uwidocznieniu warstwy mięśniowo-powięziowej nacina się ją pionowo w linii środkowej ciała, brzegi mięśnia podgnykowego unosi się pęsetą oraz nacina linię białą maksymalnie do góry oraz do dołu - do wcięcia jarzmowego mostka - uwidaczniając cieśń tarczycy i tchawicę. Następnie mięsień mostkowo-tarczowy oddziela się od torebki tarczycy, uwidaczniając płat boczny tarczycy po obu stronach mięśnia. Kolejnym etapem jest eksploracja szyi - w tym celu tarczycę należy odciągnąć ku górze oraz przyśrodkowo, a mięśnie podgnykowe do boku. Po uwidocznieniu rowka przełykowo-tchawiczego w pobliżu chrząstki pierścieniowatej można palpacyjnie wyczuć guzek odpowiadający powiększonej przytarczycy górnej. Jeżeli nie jesteśmy w stanie jej zidentyfikować, należy rozpreparować tkankę tłuszczową rozpoczynając od miejsca skrzyżowania nerwu krtaniowego wstecznego z tętnicą tarczową dolną w kierunku dogłowym. Jeśli nadal nie udało się zlokalizować przytarczyc górnych, preparowanie należy kontynuować ku dołowi wzdłuż rowka przełykowo-tchawiczego. W rzadszych przypadkach przytarczyce te mogą znajdować się za przełykiem lub tchawicą. Po uwidocznieniu przytarczyc górnych należy przystąpić do odszukania przytarczyc dolnych. Znajdują się bardziej

powierzchnie niż górne, z tego powodu w większości przypadków wystarczy palpacyjne badanie dolnego bieguna tarczycy - przytarczycy powinny znajdować się w jej bezpośrednim sąsiedztwie. W razie niewidocznienia przytarczyc dolnych należy wypreparować, a następnie wyciągnąć ze śródpiersia grasicę - w tej lokalizacji przytarczycy dolne powinny być wyczuwalne palpacyjnie. Jeżeli nadal nie udało się zlokalizować przytarczyc dolnych, koniecznym jest skontrolowanie okolicy dużych naczyń szyjnych. Po zlokalizowaniu wszystkich gruczołów należy przystąpić do ich usuwania. Należy pamiętać, iż torebka gruczołu jest bardzo delikatna, chwytanie jej ostrymi i twardymi narzędziami może doprowadzić do jej uszkodzenia. Kolejną uwagą jest operowanie w suchym polu operacyjnym, ze względu na wielkość usuwanych struktur nawet niewielkie krwawienie może utrudnić lokalizację i usunięcie przytarczyc. Po wykonaniu zabiegu zaleca się pozostawienie drenów Redona wprowadzanych przez cięcie skórne. Operacja kończy się warstwowym zamknięciem powłok - zszyciem przyśrodkowym brzegów mięśni podgnykowych, mięśnia szerokiego szyi, tkanki podskórnej i skóry.

#### **1.10.2.2 .Eksploracja jednostronna szyi**

Zmniejszenie zakresu interwencji chirurgicznej do jednostronnej eksploracji szyi powinno być uwarunkowane zlokalizowaniem patologicznie zmienionych gruczołów w przedoperacyjnych badaniach obrazowych. Należy pamiętać, że czułość badań obrazowych w przypadku zmian mnogich jest znacznie mniejsza niż w przypadku pojedynczego gruczolaka (63). W przypadku obecności zmian mnogich, przeprowadzenie operacji jedynie po jednej stronie szyi, stwarza wysokie ryzyko przetrwania choroby (64).

Dostęp do gruczołów przytarczycznych wygląda tak samo jak w przypadku eksploracji obustronnej, a różnica polega na tym, iż eksploruje się jedynie jedną stronę szyi. Gdy po jednej stronie szyi nie znaleziono zmienionej chorobowo przytarczycy, zabieg poszerza się o eksplorację drugiej strony szyi. Badaniami mogącymi pomóc w uniknięciu błędów jakim jest pozostawienie patologicznie zmienionej przytarczycy, jest śródoperacyjne badanie mikroskopowe usuniętej przytarczycy. W przypadku braku patologicznych zmian zakres zabiegu należy poszerzyć o eksplorację drugiej strony szyi oraz wykonać śródoperacyjne oznaczenie poziomu PTH. Po usunięciu przytarczycy będącej przyczyną nadmiernej sekrecji PTH, dochodzi do szybkiego zmniejszenia jego stężenia.

### 1.10.2.3. Techniki małoinwazyjne

#### 1. Otwarta małoinwazyjna paratyroidektomia

Zabieg przeprowadzany jest w znieczuleniu ogólnym (najczęściej) lub regionalnym jako połączenie blokady powierzchownego splotu szyjnego ze znieczuleniem nasiękowym. Pacjent znajduje się w odwróconej pozycji Trendelenburga z odgiętą głową. Po ułożeniu i znieczuleniu pacjenta wykonuje się 2-4 centymetrowe cięcie przyśrodkowo od brzegu mięśnia mostkowo-obojęczkowo-sutkowego, na wysokości patologicznie zmienionej przysadki, której lokalizacja została wcześniej ustalona w badaniach obrazowych. Dostęp do gruczoła przysadki uzyskuje się poprzez boczne odciągnięcie mięśnia mostkowo-obojęczkowo-sutkowego i żyły szyjnej wewnętrznej oraz przyśrodkowego odciągnięcia mięśni podgnykowych wraz z tarczycą. Następnie podwiązane zostają naczynia przysadki, a gruczoł przysadkowy jest usuwany. W trakcie zaopatrywania rany pooperacyjnej, oczekuje się na wynik śródoperacyjnego pomiaru poziomu parathormonu.

#### 2. Paratyroidektomia endoskopowa

Jest to metoda minimalnie inwazyjna, podczas której wytwarzana jest odma podskórna. Technika ta umożliwia obustronną eksplorację szyi i może zostać wykorzystana w leczeniu drugorzędnej nadczynności przysadki (65). W zależności od miejsca wprowadzania trokarów, wyróżniamy dostęp od przodu klatki piersiowej, dostęp pachowy, dostęp szyjny, dostęp przedścionkowy (63).

#### 3. Paratyroidektomia wideoskopowa

W porównaniu do techniki endoskopowej, nie wytwarza się odmy podskórnej, a endoskop wraz z narzędziami wprowadzany jest przez jedno cięcie skórne długości około 10-15 mm. W zależności od miejsca wprowadzenia endoskopu wyróżniamy dostęp boczny oraz pośrodkowy (66).



## **2. Cel i założenia pracy**

Analiza dostępnych publikacji pozwala jednoznacznie stwierdzić, iż obecnie złotym standardem leczenia PNP jest leczenie operacyjne (67). W zależności od doświadczenia ośrodka oraz możliwości technicznych, leczenie to prowadzone jest w sposób małoinwazyjny lub przez klasyczną eksplorację jedno- lub obustronną szyi. Leczenie chirurgiczne PNP, w zależności od wybranej techniki, charakteryzuje się skutecznością na poziomie 97-99% (68). Zabieg paratyroidektomii wiąże się z ryzykiem powikłań pooperacyjnych takich jak krwawienie, infekcja rany pooperacyjnej oraz porażenie nerwu krtaniowego wstecznego.

Celem pracy jest ocena skuteczności operacyjnego leczenia PNP, z jednoczesnym ustaleniem czynników wpływających na radykalność zabiegu oraz występowanie powikłań w okresie pooperacyjnym.

Zwrócono uwagę na zależności pomiędzy wynikami chirurgicznego leczenia pojedynczego gruczolaka oraz gruczolaków mnogich. Przeanalizowano także skuteczność chirurgicznego leczenia w zależności od lokalizacji resektowanego gruczolaka oraz gruczolaków mnogich.

### 3. Metody i materiały:

Retrospektywnie przeanalizowano dokumentację medyczną pacjentów leczonych z powodu PNP w latach 2008-2017 w Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Badanie zostało zaakceptowane i dopuszczone do realizacji przez Komisję Bioetyczną przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu (nr KB-215/2019).

Spośród 157 pacjentów do badania włączono 125 chorych. Z powodu braków w dokumentacji medycznej zdyskwalifikowano 22 pacjentów. Przeprowadzona analiza obejmowała dokumentację medyczną dotyczącą hospitalizacji jak również kontroli w Przyklinicznej Poradni Chirurgii Ogólnej w tym protokoły zabiegowe oraz karty obserwacji szpitalnej. Uzyskano dane socjodemograficzne, wyniki badań laboratoryjnych, informacje dotyczące chorób współistniejących, powikłań pooperacyjnych, dane dotyczące techniki wykonanego zabiegu, czasu operacji, lokalizacji patologicznie zmienionej przytarczycy oraz jej resekcyjności.

Kwalifikacja pacjentów do leczenia operacyjnego uwzględniała analizę wyników badań laboratoryjnych oraz minimum dwóch badań obrazowych (badanie ultrasonograficzne [USG], tomografię komputerową [TK], rezonans magnetyczny [MR] lub scyntyografię przytarczyc).

Wykonano 93 zabiegi otwartej małoinwazyjnej paratyroidektomii (OMIP), 11 zabiegów jednostronnej eksploracji szyi oraz 21 zabiegów obustronnej eksploracji szyi usuwając łącznie 149 przytarczyc. Patologię pojedynczego gruczołu przytarczycznego stwierdzono u 101 badanych, natomiast u 24 pacjentów choroba dotyczyła dwóch przytarczyc. Usunięty materiał poddany był badaniu histopatologicznemu, który wykazał zmiany o charakterze gruczolaka przytarczyc u wszystkich chorych.

W analizowanej grupie chorych w żadnym przypadku nie stosowano śródoperacyjnego pomiaru stężenia PTH w surowicy krwi ani przed ani po wycięciu gruczolaka/gruczolaków. Nie wykonano także u żadnego pacjenta śródoperacyjnego badania histopatologicznego.

W dniu przyjęcia u wszystkich pacjentów wykonano badania: morfologia, stężenie kreatyniny, stężenie potasu ( $K^+$ ), stężenie sodu ( $Na^+$ ), czas kaolinowo-kefalinowy (APTT) oraz czas protrombinowy (PT). Dodatkowo, u wszystkich pacjentów badano stężenie wapnia całkowitego, parathormonu (PTH) oraz fosforanów nieorganicznych. Od pierwszej doby po zabiegu do czasu wypisu pacjenta z Oddziału monitorowano poziom wapnia całkowitego, PTH oraz fosforanów nieorganicznych.

Rozpoznaną u pacjentów hipofosfatemie podzielono względem ciężkości na łagodną (3-2,6 mg/dl), umiarkowaną (2,5-1 mg/dl) oraz ciężką (<1 mg/dl) (69).

Za skuteczny zabieg paratyroidektomii uznano operację, po której w okresie sześciomiesięcznej obserwacji stężenie wapnia całkowitego nie przekroczyło wartości 10,5 g/dl (14,70,71).

Dodatkowo, wykorzystując zalecenia Głównego Urzędu Statystycznego, pacjentów podzielono na dwie grupy wiekowe, przyjmując za granicę wieku 65 lat. Analizowanych chorych podzielono zatem na grupę osób dorosłych (18-64 lata) oraz starszych (65 lat i więcej).

Operatorów podzielono ze względu na ilość przeprowadzonych zabiegów paratyroidektomii na grupę chirurgów mniej doświadczonych, którzy wykonali 10 zabiegów lub mniej, oraz grupę chirurgów doświadczonych, którzy przeprowadzili ponad 10 paratyroidektomii.

#### **4. Metoda statystyczna:**

Analizie statystycznej poddano cechy mierzalne (ilościowe) i niemierzalne (jakościowe). Parametry mierzalne uwzględniały podstawowe statystyki opisowe (średnia [M], odchylenie standardowe [SD], wartość największa, wartość najmniejsza), parametry jakościowe uwzględniały częstość i procent.

Analizę normalności rozkładów zmiennych przeprowadzono za pomocą testu Kołmogorowa-Smirnowa. Wpływ zmiennych oraz efekty interakcji weryfikowano testem Sidaka. Analizę związków pomiędzy zmiennymi jakościowymi przeprowadzono za pomocą tabel krzyżowych z wykorzystaniem testów Chi<sup>2</sup>, ilorazu wiarygodności Chi<sup>2</sup> oraz dokładnego testu Fishera. Dla prób niezależnych w grupach nieparametrycznych stosowano Test U Manna-Whitneya.

Poziom istotności  $p < 0,05$  przyjęto za znamienne statystycznie. Analizę statystyczną przeprowadzono przy wykorzystaniu oprogramowania PQStat (PQStat Software) 2022 wersja 1.8.4.140.

## 5. Wyniki

### 5.1. Dane socjodemograficzne i kliniczne

Grupę 125 pacjentów stanowiło 15 (12%) mężczyzn w wieku od 22 do 80 lat oraz 110 (88%) kobiet w wieku od 26 do 85 lat. Średnia wieku wynosiła 60 lat. Badana kohorta obejmowała 72 (57,6%) pacjentów w wieku poniżej 65 roku życia oraz 53 (42,4%) pacjentów w wieku 65 lat lub powyżej. W badanej grupie, u 43 (34%) pacjentów występowała min. jedna choroba współistniejąca. Dane socjodemograficzne oraz kliniczne przedstawiono w tabeli 3 (Tabela 3).

*Tabela 3. Dane socjodemograficzne oraz kliniczne*

<b>Zmienna</b>	<b>n (%)</b>	<b>Średnia wieku (lata)</b>
<b>Płeć, n (%)</b>		
Kobiety	110 (88)	56
Mężczyźni	15 (12)	61
Ogółem	125 (100)	60
<b>Wiek, n (%)</b>		
Pacjenci ≥ 65 r.ż.	53 (42,4)	
Pacjenci < 65 r.ż.	72 (57,6)	
<b>Choroby towarzyszące, n (%)</b>		
Nadciśnienie tętnicze	27 (21,6)	
Cukrzyca	15 (12)	
Dna moczanowa	7 (5,6)	
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	4 (3,2)	
Niewydolność nerek	4 (3,2)	
Inne choroby naczyniowo-sercowe	10 (12,5)	
<b>Objawy PNP, n (%)</b>		
Obniżenie nastroju	103 (82,4)	
Nudności	102 (81,6)	
Bóle głowy	102 (81,6)	
Oslabienie siły mięśniowej	89 (71,2)	
Kamica układu moczowego	70 (56)	
Osteoporoza	70 (56)	
Bóle kostno-stawowe	69 (55,2)	
Kamica żółciowa	68 (54)	
Pozostałe	12 (9,6)	

Zależność występowania objawów PNP od grupy wiekowej przedstawiono w tabeli 4 (Tabela 4). Pacjenci w wieku 65 lat i starsi znacznie częściej zgłaszali osłabienie siły mięśniowej (98,1% vs. 51,3%;  $p<0,001$ ), kamicę układu moczowego (86,7% vs. 33,3%;  $p<0,001$ ), osteoporozę (86,7% vs. 33,3%;  $p<0,001$ ), bóle kostno-stawowe (86,7% vs. 31,9%;  $p<0,001$ ) oraz kamicę żółciową (86,7% vs. 30,5%;  $p<0,001$ ). Częstość występowania pozostałych objawów nie wykazuje statystycznie istotnych różnic w obu grupach wiekowych.

**Tabela 4.** Objawy PNP w obu grupach wiekowych

<b>Objawy</b>	<b>Pacjenci w wieku &lt; 65 lat (n=72)</b>	<b>Pacjenci w wieku ≥ 65 lat (n=53)</b>	<b>Wartość p</b>
<b>Obniżenie nastroju, n (%)</b>			0,426
Tak	61 (84,7)	42 (79,2)	
Nie	11 (15,3)	11 (20,8)	
<b>Nudności, n (%)</b>			0,559
Tak	62 (83,3)	42 (79,2)	
Nie	12 (16,7)	11 (20,8)	
<b>Bóle głowy, n (%)</b>			0,907
Tak	59 (81,9)	43 (81,1)	
Nie	13 (18,1)	10 (18,9)	
<b>Oslabienie siły mięśniowej, n (%)</b>			<0,001
Tak	37 (51,3)	52 (98,1)	
Nie	35 (48,7)	1 (1,9)	
<b>Kamica układu moczowego, n (%)</b>			<0,001
Tak	24 (33,3)	46 (86,7)	
Nie	48 (66,6)	7 (13,2)	
<b>Osteoporoza, n (%)</b>			<0,001
Tak	24 (33,3)	46 (86,7)	
Nie	48 (66,6)	7 (13,2)	
<b>Bóle kostno-stawowe, n (%)</b>			<0,001
Tak	23 (31,9)	46 (86,7)	
Nie	49 (68,1)	7 (13,3)	
<b>Kamica żółciowa, n (%)</b>			<0,001
Tak	22 (30,5)	46 (86,7)	
Nie	50 (69,5)	7 (13,3)	

W tabeli 5 (Tabela 5) przedstawiono objawy PNP oraz związane z nimi średnie stężenie wapnia całkowitego. Wykazano istotnie wyższe średnie stężenie wapnia całkowitego u pacjentów zgłaszających objawy osłabienia siły mięśniowej (11,73 mg/dl vs. 11,03 mg/dl;  $p<0,05$ ), kamicy układu moczowego (12,03 mg/dl vs. 11,02 mg/dl;  $p<0,005$ ), osteoporozy (12,05 mg/dl vs. 11,02 mg/dl;  $p<0,005$ ), bóli kostno-stawowych (12,05 mg/dl vs. 11,03 mg/dl;  $p<0,005$ ) oraz objawy kamicy żółciowej (12,03 mg/dl vs. 11,06 mg/dl;  $p<0,005$ ).

Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic średnich stężeń wapnia całkowitego dotyczących pozostałych objawów.

*Tabela 5. Zależność występowania objawów klinicznych od stężenia wapnia całkowitego*

<b>Objawy</b>	<b>n (%)</b>	<b>Średnie stężenie wapnia całkowitego [mg/dl] (SD)</b>	<b>Wartość p</b>
<b>Obniżenie nastroju</b>			0,666
Tak	103 (82,4)	11,57 (1,57)	
Nie	22 (17,6)	11,6 (0,88)	
<b>Nudności</b>			0,454
Tak	102 (81,6)	11,56 (1,26)	
Nie	23 (18,4)	11,72 (0,89)	
<b>Bóle głowy</b>			0,8
Tak	102 (81,6)	11,6 (1,28)	
Nie	23 (18,4)	11,6 (0,76)	
<b>Oslabienie siły mięśniowej</b>			<0,05
Tak	89 (71,2)	11,73 (1,15)	
Nie	36 (28,8)	11,03 (1,25)	
<b>Kamica układu moczowego</b>			<0,005
Tak	70 (56)	12,03 (1,06)	
Nie	55 (44)	11,02 (1,13)	
<b>Osteoporoza</b>			<0,005
Tak	70 (56)	12,05 (1,06)	
Nie	55 (44)	11,01 (1,12)	
<b>Bóle kostno-stawowe</b>			<0,005
Tak	69 (55,2)	12,05 (1,12)	
Nie	56 (44,8)	11,03 (1,06)	
<b>Kamica żółciowa</b>			<0,005
Tak	68 (54)	12,03 (1,06)	
Nie	57 (46)	11,06 (1,14)	

W tabeli 6 (Tabela 6) przedstawiono objawy PNP oraz związane z nimi średnie stężenie PTH. Zaobserwowano znamienne wyższe średnie stężenie PTH w grupie pacjentów zgłaszających kamicę układu moczowego (356,9 pg/ml vs. 296,42 pg/ml;  $p < 0,05$ ), osteoporozę (356,03 pg/ml vs. 297,64 pg/ml;  $p < 0,05$ ) oraz kamicę żółciową (357 pg/ml vs. 298,52 pg/ml;  $p < 0,05$ ).

Nie wykazano statystycznie istotnych różnic stężeń PTH dotyczących pozostałych objawów.

**Tabela 6.** Zależność występowania objawów klinicznych od stężenia PTH

Objawy	n (%)	Średnie stężenie PTH [pg/ml] (SD)	Wartość p
<b>Obniżenie nastroju</b>			0,32
Tak	103 (82,4)	341,24 (379,18)	
Nie	22 (17,6)	279,28 (301,12)	
<b>Nudności</b>			0,454
Tak	102 (81,6)	360,12 (348,2)	
Nie	23 (18,4)	336,2 (315)	
<b>Bóle głowy</b>			0,298
Tak	102 (81,6)	342,04 (380,3)	
Nie	23 (18,4)	278,43 (298,12)	
<b>Oslabienie siły mięśniowej</b>			0,749
Tak	89 (71,2)	316,78 (319,46)	
Nie	36 (28,8)	363,85 (466,03)	
<b>Kamica układu moczowego</b>			<0,05
Tak	70 (56)	356,9 (348)	
Nie	55 (44)	296,42 (388,9)	
<b>Osteoporoza</b>			<0,05
Tak	70 (56)	356,03 (348,6)	
Nie	55 (44)	297,64 (388,4)	
<b>Bóle kostno-stawowe</b>			0,07
Tak	69 (55,2)	353,05 (350,62)	
Nie	56 (44,8)	302,35 (386,12)	
<b>Kamica żółciowa</b>			<0,05
Tak	68 (54)	357 (351)	
Nie	57 (46)	298,52 (383,7)	

- PTH - parathormon

Zależność występowania objawów PNP od płci pacjenta przedstawiono w tabeli 7 (Tabela 7). Analiza statystyczna nie wykazała istotnych zależności między płcią pacjenta a zgłaszanymi dolegliwościami.

*Tabela 7. Zależność występowania objawów klinicznych od płci*

<b>Objawy</b>	<b>Kobiety</b>	<b>Mężczyźni</b>	<b>Wartość p</b>
<b>Obniżenie nastroju, n (%)</b>			0,666
Tak	91 (82,7)	12 (80)	
Nie	19 (17,3)	3 (20)	
<b>Nudności, n (%)</b>			0,864
Tak	90 (81,8)	12 (80)	
Nie	20 (18,2)	3 (20)	
<b>Bóle głowy, n (%)</b>			0,864
Tak	90 (81,8)	12 (80)	
Nie	20 (18,2)	3 (20)	
<b>Oslabienie siły mięśniowej, n (%)</b>			0,307
Tak	80 (72,7)	9 (60)	
Nie	30 (27,3)	6 (40)	
<b>Kamica układu moczowego, n (%)</b>			0,437
Tak	63 (57,2)	7 (46,6)	
Nie	47 (42,8)	8 (53,4)	
<b>Osteoporoza, n (%)</b>			0,437
Tak	63 (57,2)	7 (46,6)	
Nie	47 (42,8)	8 (53,4)	
<b>Bóle kostno-stawowe, n (%)</b>			0,478
Tak	62 (56,3)	7 (46,6)	
Nie	48 (43,7)	8 (53,4)	
<b>Kamica żółciowa, n (%)</b>			0,521
Tak	61 (55,4)	7 (46,6)	
Nie	49 (44,6)	8 (53,4)	



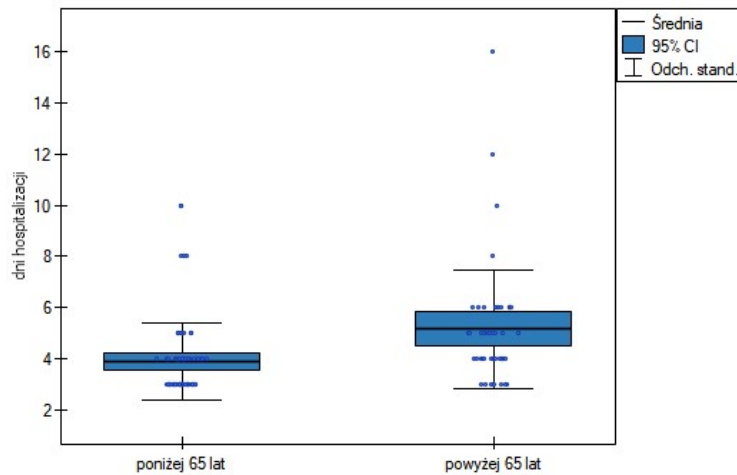
Zależność występowania objawów PNP od ilości patologicznie zmienionych przytarczyc przedstawiono w tabeli 8 (Tabela 8). Nie wykazano również statystycznie istotnej zależności między ilością patologicznie zmienionych przytarczyc a występującymi objawami klinicznymi.

*Tabela 8. Zależność występowania objawów klinicznych od ilości gruczołaków*

<b>Objawy</b>	<b>Mnogie gruczołaki</b>	<b>Pojedynczy gruczołak</b>	<b>Wartość p</b>
<b>Obniżenie nastroju, n (%)</b>			0,893
Tak	20 (83,3)	83 (82,1)	
Nie	4 (16,7)	18 (17,9)	
<b>Nudności, n (%)</b>			0,807
Tak	20 (83,3)	82 (83,3)	
Nie	4 (16,7)	19 (16,7)	
<b>Bóle głowy, n (%)</b>			0,807
Tak	20 (83,3)	82 (83,3)	
Nie	4 (16,7)	19 (16,7)	
<b>Oslabienie siły mięśniowej, n (%)</b>			0,647
Tak	18 (75)	71 (70,2)	
Nie	6 (25)	30 (29,8)	
<b>Kamica układu moczowego, n (%)</b>			0,475
Tak	15 (46,6)	55 (54,4)	
Nie	9 (53,4)	46 (45,6)	
<b>Osteoporoza, n (%)</b>			0,475
Tak	15 (46,6)	55 (54,4)	
Nie	9 (53,4)	46 (45,6)	
<b>Bóle kostno-stawowe, n (%)</b>			0,423
Tak	15 (46,6)	54 (53,4)	
Nie	9 (53,4)	47 (46,6)	
<b>Kamica żółciowa, n (%)</b>			0,375
Tak	15 (46,6)	53 (52,4)	
Nie	9 (53,4)	48 (47,6)	

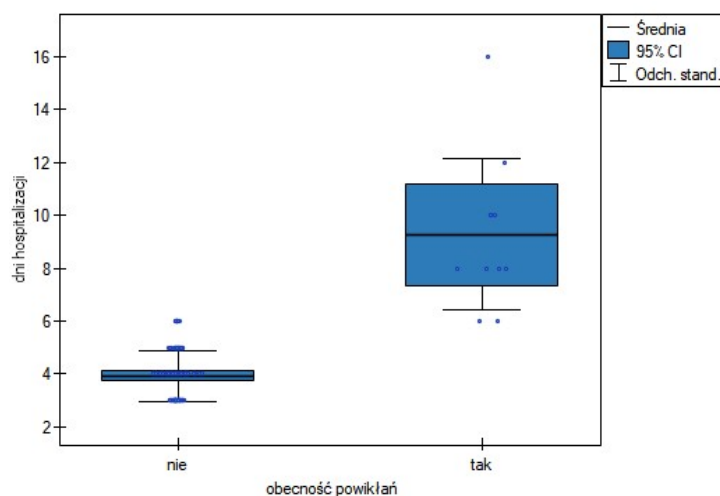
## 5.2. Czas hospitalizacji

Pacjenci na oddziale hospitalizowani byli od 3 do 16 dni ( $M=4,4$ ;  $SD=1,9$ ). Czas hospitalizacji w obu grupach wiekowych przedstawiono na rycinie 2 (Rycina 2). Pobyt szpitalny w grupie pacjentów poniżej 65 roku życia trwał od 3 do 10 dni ( $M=3,9$ ;  $SD=1,5$ ), natomiast w grupie pacjentów starszych od 3 do 16 dni ( $M=5,16$ ;  $SD=2,3$ ). Różnica średniego czasu pobytu szpitalnego w obu grupach wiekowych była istotna statystycznie ( $p<0,005$ ).



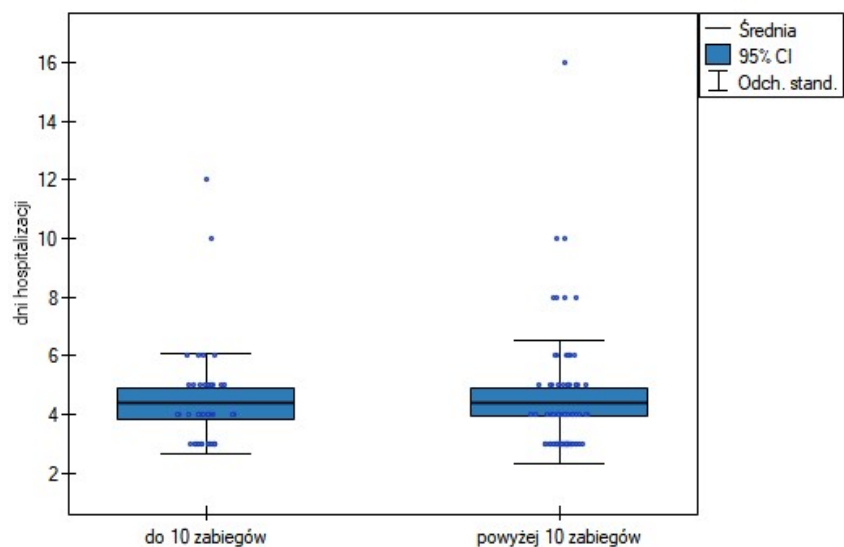
*Rycina 2. Czas hospitalizacji w obu grupach wiekowych*

Czas hospitalizacji w zależności od pojawienia się powikłań pooperacyjnych przedstawiono na rycinie 3 (Rycina 3). Średni czas hospitalizacji w grupie pacjentów u których wystąpiły powikłania pooperacyjne ( $M=9,3$ ;  $SD=2,9$ ) był znacząco dłuższy w porównaniu do czasu pobytu szpitalnego pacjentów, u których nie zaobserwowano powikłań ( $M=3,92$ ;  $SD=0,96$ ) ( $p<0,0005$ ).



*Rycina 3. Czas hospitalizacji w zależności od wystąpienia powikłań*

Spośród 125 pacjentów, 46 (36,8%) operowanych było przez chirurga który wykonał w przeszłości mniej niż 10 zabiegów paratyroidektomii, pozostałe zabiegi (n=79; 63,2%) wykonane były przez chirurgów doświadczonych. Na rycinie 4 (Rycina 4) przedstawiono czas hospitalizacji pacjentów w zależności od doświadczenia operatora przeprowadzającego zabieg. Badanie nie wykazało istotnej statystycznie zależności pomiędzy czasem hospitalizacji a doświadczeniem chirurga ( $p=0,92$ ). W obu grupach średni czas pobytu na oddziale wynosił 4,4 dnia.



**Rycina 4.** Czas hospitalizacji w zależności od doświadczenia operatora

### 5.3. Charakterystyka operacji

Podczas zabiegu paratyroidektomii usunięto łącznie 149 przytarczyc. Najczęściej choroba dotyczyła przytarczycy lewej dolnej (n=65; 43,6%) oraz przytarczycy prawej dolnej (n=43; 29%), rzadziej przytarczycy lewej górnej (n=10; 6,7%) oraz przytarczycy prawej górnej (n=9; 6%). W przypadku 22 (14,7%) usuniętych przytarczyc opisano lokalizację atypową. Najczęściej dotyczyła ona położenia wewnątrzgrasiczego (n=10; 6,6%), rzadziej opisywano położenie przytarczycy w śródpiersiu górnym (n=5; 3,3%), okolicy podżuchwowej (n=4; 2,7%) oraz przestrzeni zaprzęłkowej (n=2; 1,4%). W 1 (0,7%) przypadku opisano przytarczycę zlokalizowaną wewnątrz gruczołu tarczowego. W tabeli 9 (Tabela 9) przedstawiono zależność między lokalizacją gruczolaka przytarczycy a płcią pacjenta. Badanie nie wykazało istotnej zależności lokalizacji gruczolaka przytarczycy od płci.

*Tabela 9. Zależność lokalizacji gruczolaka od płci*

Lokalizacja	Kobiety	Mężczyźni	Wartość p
<b>Przytarczyca lewa dolna, n (%)</b>			0,32
Tak	59 (44,6)	6 (35,2)	
Nie	73 (55,4)	11 (64,8)	
<b>Przytarczyca prawa dolna, n (%)</b>			0,501
Tak	39 (29,5)	4 (23,5)	
Nie	93 (70,5)	13 (76,5)	
<b>Przytarczyca lewa górna, n (%)</b>			0,067
Tak	7 (5,3)	3 (17)	
Nie	125 (94,7)	14 (83)	
<b>Przytarczyca prawa górna, n (%)</b>			0,932
Tak	8 (6)	1 (5,8)	
Nie	124 (93)	16 (94,2)	
<b>Atypowa lokalizacja, n (%)</b>			0,794
Tak	19 (14,3)	3 (17)	
Nie	113 (85,7)	14 (83)	

U 101 (80,8%) pacjentów stwierdzono pojedynczego gruczolaka przytarczycy, natomiast u pozostałych 24 (19,2%) chorych patologia dotyczyła jednocześnie dwóch gruczołów. W tabeli 10 (Tabela 10) przedstawiono zależność między lokalizacją gruczolaka przytarczycy a jednoczesnym występowaniem dwóch gruczolaków. Zaobserwowano, iż gruczolak w lokalizacji przytarczycy prawej dolnej istotnie wiązał się z częstszym występowaniem przypadków mnogich gruczolaków (79% vs. 23,5%;  $p < 0,001$ ). W większości przypadków gruczolak przytarczycy prawej dolnej współwystępował z gruczolakiem przytarczycy lewej dolnej ( $n=10$ ; 41,6%), natomiast rzadziej z gruczolakiem przytarczycy prawej górnej ( $n=3$ ; 12,5%), lewej górnej ( $n=3$ ; 12,5%) oraz gruczolakiem w lokalizacji atypowej ( $n=3$ ; 12,5%). W pozostałych przypadkach stwierdzono współwystępowanie gruczolaka przytarczycy lewej dolnej z gruczolakiem w lokalizacji atypowej ( $n=3$ ; 12,5%)

**Tabela 10.** Zależność lokalizacji współwystępujących gruczolaków przytarczyc

Lokalizacja	Mnogie gruczolaki	Pojedynczy gruczolak	Wartość p
<b>Przytarczycza lewa dolna, n (%)</b>			0,252
Tak	15 (62,5)	50 (49,5)	
Nie	9 (37,5)	51 (50,5)	
<b>Przytarczycza prawa dolna, n (%)</b>			<0,001
Tak	19 (79)	20 (23,5)	
Nie	5 (21)	81 (76,5)	
<b>Przytarczycza lewa górna, n (%)</b>			0,365
Tak	3 (12,5)	7 (7,9)	
Nie	21 (87,5)	94 (92,1)	
<b>Przytarczycza prawa górna, n (%)</b>			0,263
Tak	3 (12,5)	6 (6)	
Nie	21 (87,5)	95 (94)	
<b>Atypowa lokalizacja, n (%)</b>			0,05
Tak	8 (14,3)	16 (17)	
Nie	16 (85,7)	85 (83)	

Zależność współwystępowania dwóch gruczolaków przytarczyc w zależności od płci oraz wieku pacjentów przedstawiono w tabeli 11 (Tabela 11). W grupie pacjentów starszych znacząco częściej stwierdzano współwystępowanie dwóch gruczolaków przytarczyc (62,5% vs. 37,5%;  $p < 0,05$ ). Nie wykazano natomiast istotnych różnic między grupą kobiet oraz mężczyzn.

**Tabela 11.** Zależność współwystępowania dwóch gruczolaków przytarczyc od płci oraz wieku

Zmienna	Mnogie gruczolaki	Pojedynczy gruczolak	Wartość p
<b>Płeć, n (%)</b>			0,538
Kobiety	22 (91,6)	88 (87)	
Mężczyźni	2 (8,4)	13 (13)	
<b>Wiek, n (%)</b>			<0,05
Pacjenci $\geq$ 65 r.ż.	15 (62,5)	38 (37,5)	
Pacjenci < 65 r.ż.	9 (37,5)	63 (62,5)	

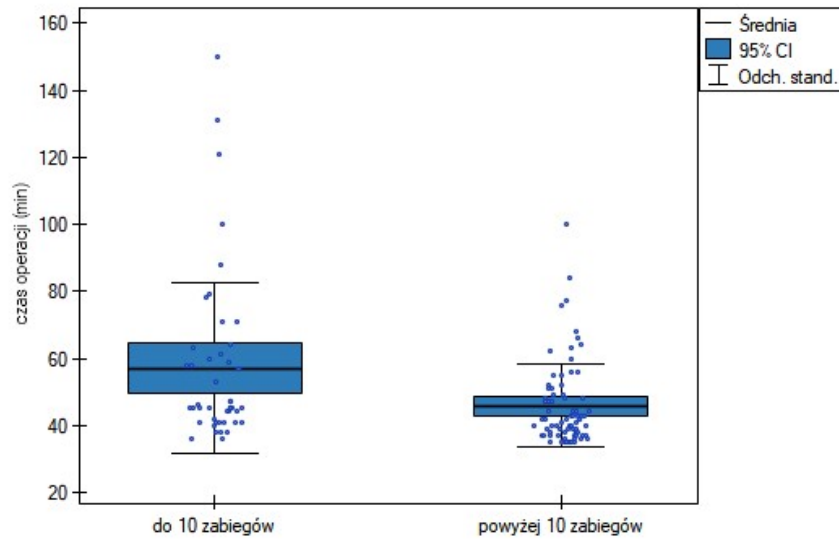
W tabeli 12 (Tabela 12) przedstawiono wykorzystywane metody paratyroidektomii wraz z czasem trwania zabiegów. Najwięcej zabiegów przeprowadzono metodą OMIP (n=93; 74,4%), rzadziej wykonywano obustronną eksplorację szyi (n=21; 16,8%) oraz jednostronną eksplorację szyi (n=11; 8,8%). Zabiegi trwały od 35 minut do 153 minut. Średni czas operacji wynosił 53 minuty.

**Tabela 12.** Wykorzystane techniki operacji paratyroidektomii oraz czas ich trwania

Lokalizacja	n (%)	Czas zabiegu (min)	Średni czas zabiegu [min](SD)
<b>Technika paratyroidektomii</b>			
OMIP	93 (74,4)	35-100	41 (11,9)
Jednostronna eksploracja szyi	11 (8,8)	42-131	46 (26,2)
Obustronna eksploracja szyi	21 (16,8)	45-153	62,5 (27,75)
<b>Doświadczenie operatora</b>			
$\leq$ 10 zabiegów	46 (36,9)	47 - 153	57 (25)
> 10 zabiegów	79 (63,1)	35 - 93	45 (12,35)

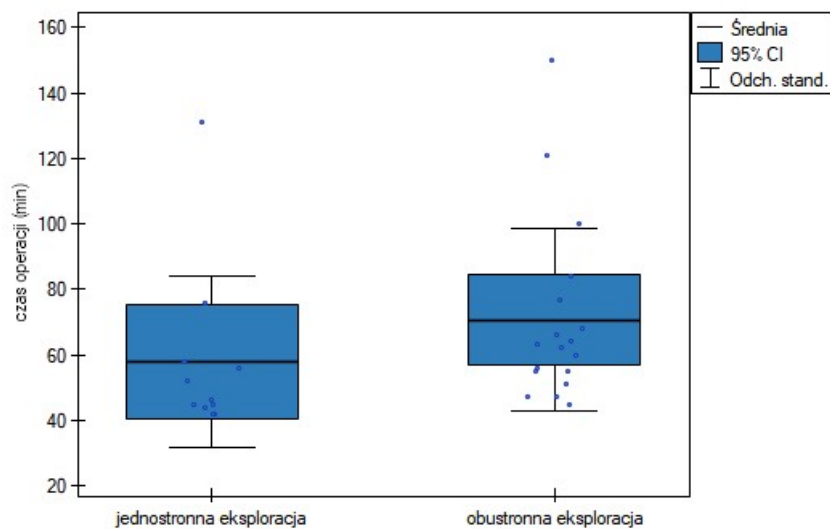
- OMIP – otwarta małoinwazyjna paratyroidektomia

Czas operacji w zależności od doświadczenia operatora przedstawiono na rycinie 5 (Rycina 5). Analiza statystyczna wykazuje istotnie krótszy czas zabiegu przeprowadzonego przez doświadczonego chirurga w porównaniu do operatora o mniejszym doświadczeniu ( $M=45\text{min}$ ,  $SD=12,35$  vs.  $M=57\text{ min}$ ,  $SD=25$ ;  $p<0,005$ )



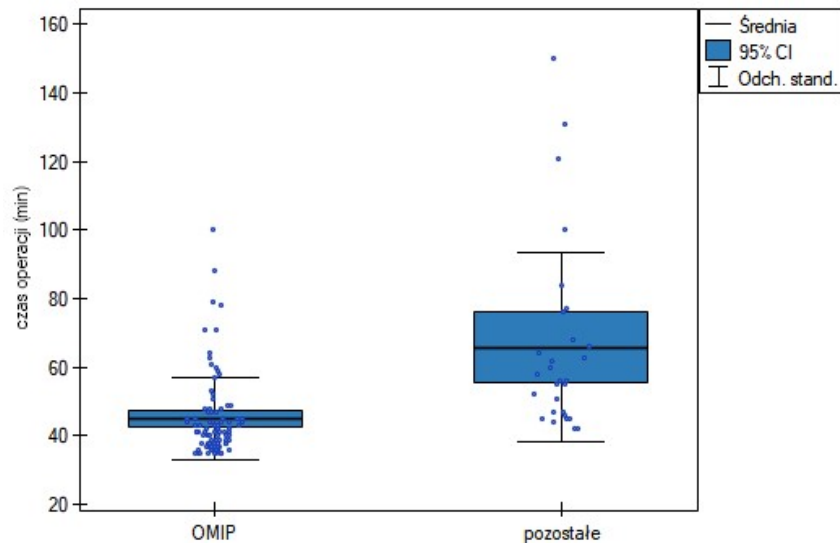
*Rycina 5. Czas zabiegu w zależności od doświadczenia operatora*

Na rycinie 6 (Rycina 6) przedstawiono czas operacji w przypadku jednostronnej eksploracji szyi oraz obustronnej eksploracji szyi. Porównanie średniego czasu zabiegu jedno- oraz obustronnej eksploracji szyi nie wykazało statystycznie istotnej różnicy ( $M=58\text{ min}$ ,  $SD=26,2$  vs.  $M=71\text{ min}$ ,  $SD=27,75$ ;  $p=0,232$ ).



*Rycina 6. Czas zabiegu jedno- oraz obustronnej eksploracji szyi*

Czas operacji w przypadku zabiegów OMIP oraz pozostałych technik przedstawiono na rycinie 7 (Rycina 7). Średni czas operacji OMIP (M=45 min; SD=11,9) był istotnie krótszy w porównaniu do techniki jedno- oraz obustronnej eksploracji szyi (M=65,8 min; SD=27,4) ( $p<0,0005$ ).

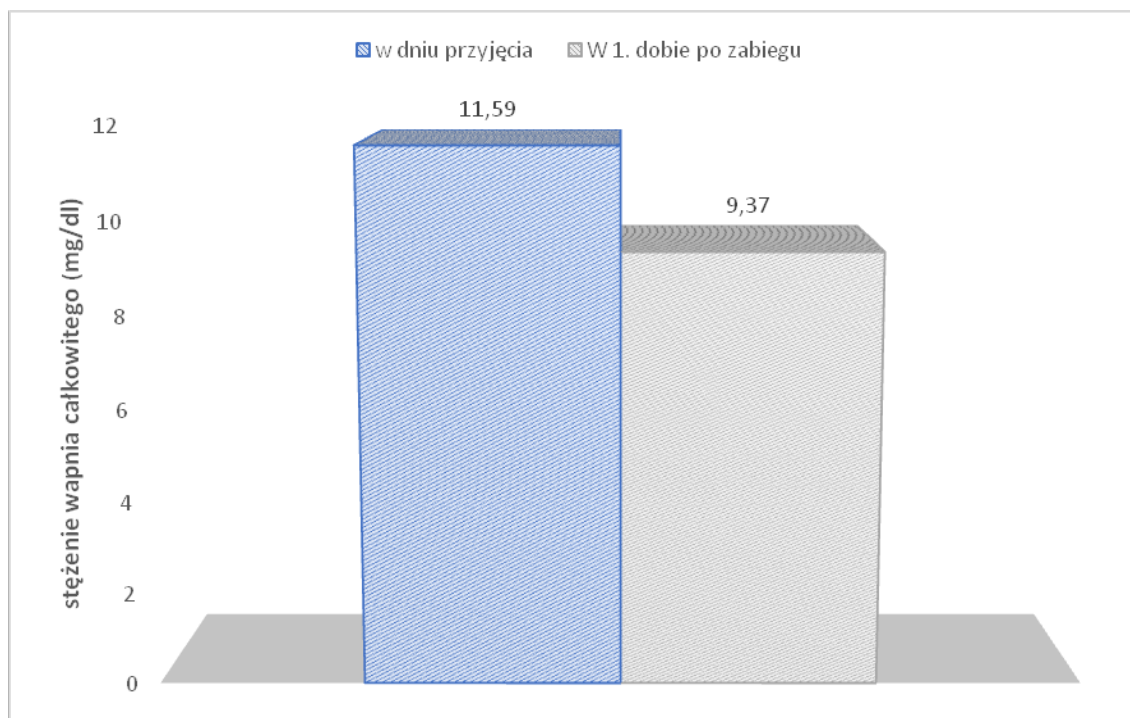


**Rycina 7.** Czas zabiegu OMIP oraz pozostałych operacji



#### 5.4. Zależność stężenia wapnia całkowitego

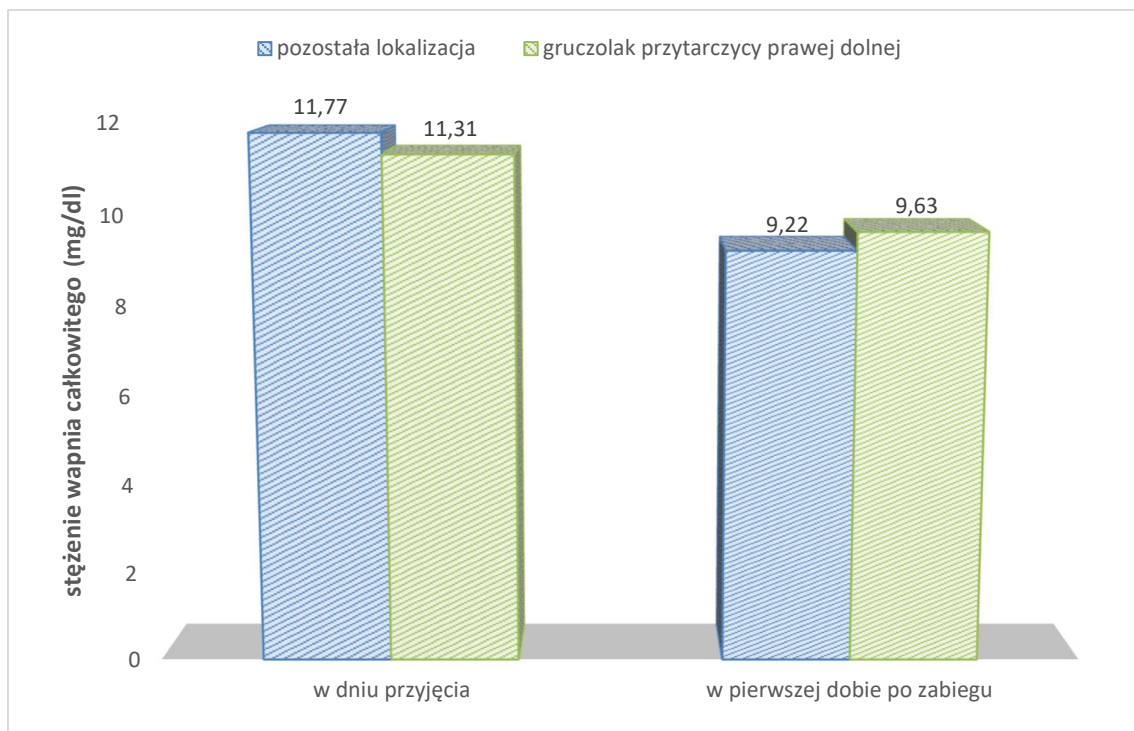
Stężenie wapnia całkowitego w dniu przyjęcia oraz w pierwszej dobie po operacji przedstawiono na rycinie 8 (Rycina 8). Średnia wartość stężenia wapnia całkowitego oznaczonego w dniu przyjęcia wynosiła 11,59 mg/dl (SD=1,21), natomiast w pierwszej dobie po operacji 9,37 mg/dl (SD=1,09), różnica ta jest istotna statystycznie ( $p < 0,001$ ).



*Rycina 8. Stężenie wapnia całkowitego w dniu przyjęcia oraz w pierwszej dobie po operacji*

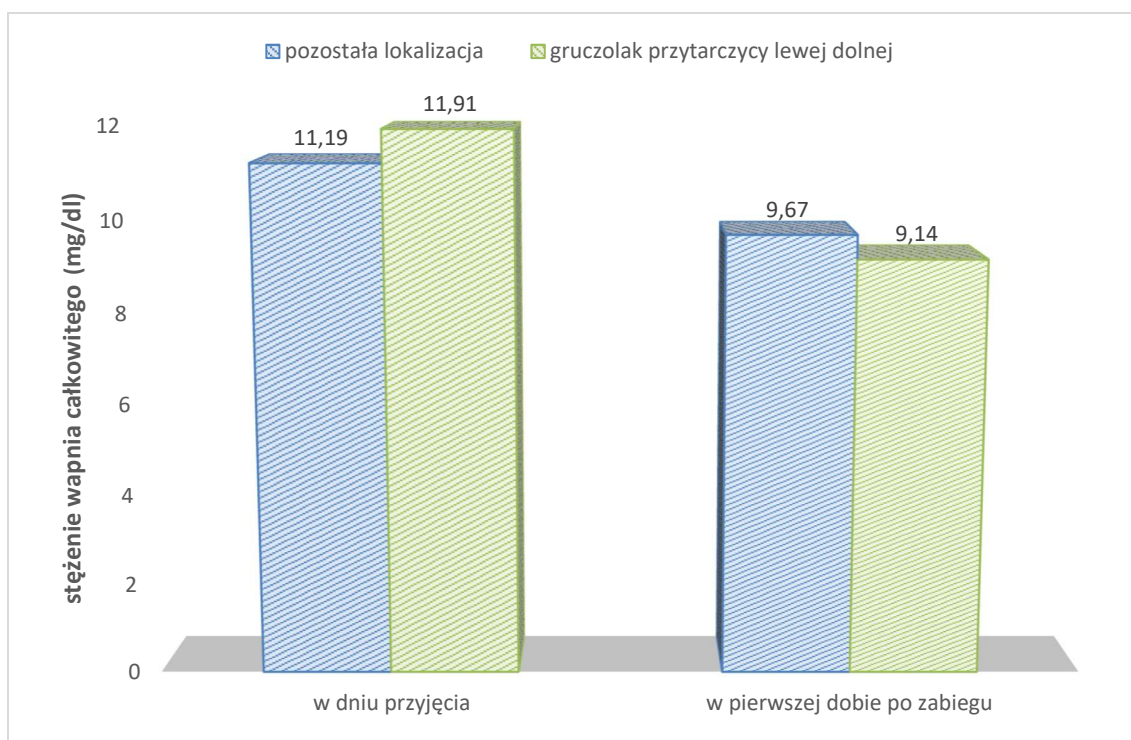
### 5.4.1. Zależność stężenia wapnia całkowitego od lokalizacji gruczolaka przytarczycy

Różnice średniego stężenia wapnia całkowitego w przypadku gruczolaka przytarczycy prawej dolnej oraz gruczolaków pozostałych przytarczyc przedstawiono na rycinie 9 (Rycina 9). W przypadku gruczolaka przytarczycy prawej dolnej stwierdzono znamienne niższe stężenie wapnia całkowitego w dniu przyjęcia ( $M=11,31$  mg/dl,  $SD=1,04$  vs.  $M=11,77$  mg/dl,  $SD=1,27$ ;  $p<0,01$ ). Średnie stężenie wapnia całkowitego po chirurgicznym usunięciu przytarczycy prawej dolnej mierzone w pierwszej dobie po operacji było znamienne wyższe w porównaniu do zabiegu w zakresie pozostałych przytarczyc ( $M=9,63$  mg/dl,  $SD=1,13$  vs.  $M=9,22$  mg/dl,  $SD=1,04$ ;  $p<0,01$ ).



**Rycina 9.** Średnie stężenie wapnia całkowitego w dniu przyjęcia oraz w pierwszej dobie po operacji w przypadku gruczolaka o lokalizacji przytarczycy prawej dolnej oraz pozostałej lokalizacji

Różnice średniego stężenia wapnia całkowitego w przypadku gruczolaka przytarczycy lewej dolnej oraz gruczolaków pozostałych przytarczyc przedstawiono na rycinie 10 (Rycina 10). W przypadku gruczolaka przytarczycy lewej dolnej stwierdzono znamienne wyższe stężenie w dniu przyjęcia ( $M=11,91$  mg/dl;  $SD=1,27$  vs.  $M=11,79$  mg/dl;  $SD=0,99$ ;  $p<0,01$ ). Średnie stężenie wapnia całkowitego po chirurgicznym usunięciu przytarczycy lewej dolnej mierzone w pierwszej dobie po operacji było znamienne niższe w porównaniu do zabiegu w zakresie pozostałych przytarczyc ( $M=9,14$  mg/dl;  $SD=0,99$  vs.  $M=9,67$  mg/dl;  $SD=1,15$ ;  $p<0,01$ ).



**Rycina 10.** Stężenie wapnia całkowitego w dniu przyjęcia oraz w pierwszej dobie po operacji w przypadku gruczolaka przytarczycy lewej dolnej oraz pozostałej lokalizacji

W tabeli 13 (Tabela 13) oraz tabeli 14 (Tabela 14) przedstawiono średnie stężenie wapnia całkowitego mierzonego odpowiednio w dniu przyjęcia oraz pierwszej dobie po chirurgicznym usunięciu gruczolaka przytarczycy prawej górnej, gruczolaka przytarczycy lewej górnej oraz gruczolaka w lokalizacji atypowej. Badanie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w porównaniu do patologii pozostałych przytarczyc.

**Tabela 13.** Stężenie wapnia całkowitego w dniu przyjęcia w zależności od lokalizacji

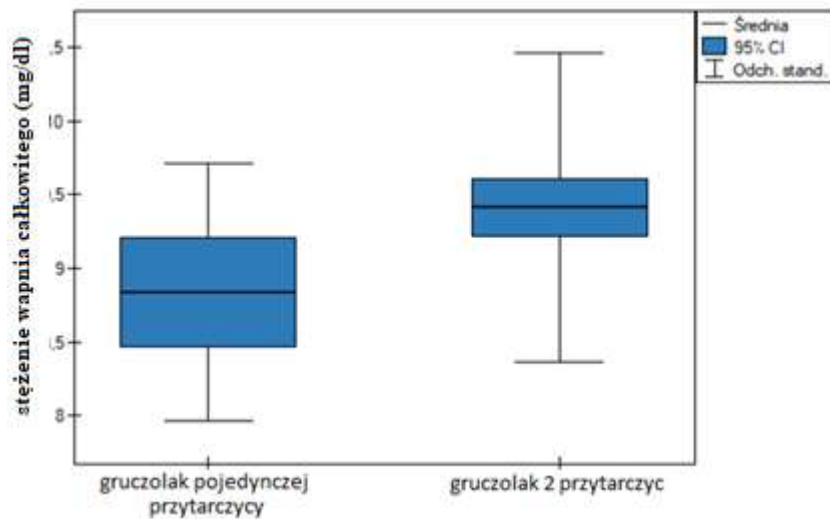
Lokalizacja	n (%)	Średnie stężenie wapnia całkowitego [mg/dl] (SD)	Wartość p
<b>Przytarczycza prawa górna</b>			0,142
Tak	9 (7,2)	11,19 (0,45)	
Nie	116 (92,8)	11,63 (1,25)	
<b>Przytarczycza lewa górna</b>			0,39
Tak	10 (8)	11,18 (1,04)	
Nie	115 (92)	11,63 (1,22)	
<b>Atypowa lokalizacja</b>			0,106
Tak	22 (17,6)	11,97 (1,38)	
Nie	103 (82,4)	11,51 (1,15)	

**Tabela 14.** Stężenie wapnia całkowitego w pierwszej dobie po zabiegu w zależności od lokalizacji

Lokalizacja	n (%)	Średnie stężenie wapnia całkowitego [mg/dl] (SD)	Wartość p
<b>Przytarczycza prawa górna</b>			0,942
Tak	9 (7,2)	8,94 (1,53)	
Nie	116 (92,8)	9,41 (1,04)	
<b>Przytarczycza lewa górna</b>			0,355
Tak	10 (8)	9,32 (1,71)	
Nie	115 (92)	9,38 (1,02)	
<b>Atypowa lokalizacja</b>			0,265
Tak	22 (17,6)	9,52 (1,81)	
Nie	103 (82,4)	9,34 (1,14)	

### 5.4.2. Zależność stężenia wapnia całkowitego od ilości patologicznie zmienionych gruczołów

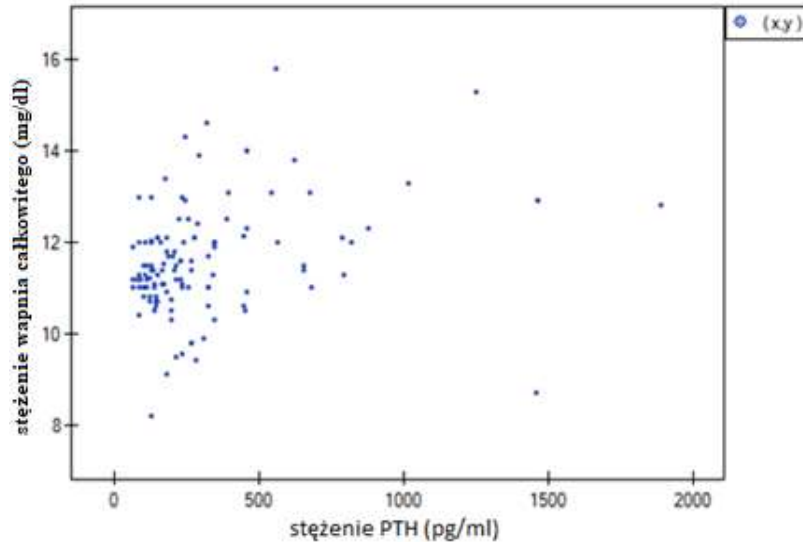
Badanie średnich wartości wapnia całkowitego w dniu przyjęcia nie wykazało istotnej statystycznie różnicy między pacjentami z gruczolakiem pojedynczej przysadki, a pacjentami obciążonymi gruczolakami dwóch przysadek ( $M=11,57$  mg/dl,  $SD=1,22$  vs.  $M=11,82$  mg/dl,  $SD=0,5$ ;  $p=0,07$ ). Zaobserwowano natomiast, iż stężenie wapnia całkowitego w pierwszej dobie po chirurgicznym usunięciu gruczolaków dwóch przysadek było znacząco niższe w porównaniu do usunięcia gruczolaka pojedynczej przysadki ( $M=8,84$  mg/dl,  $SD=0,86$  vs.  $M=9,41$  mg/dl,  $SD=1,05$ ;  $p<0,05$ ). Zależność stężenia wapnia całkowitego w pierwszej dobie po operacji od ilości zmienionych patologicznie przysadki przedstawiono na rycinie 11 (Rycina 11).



**Rycina 11.** Stężenie wapnia całkowitego w pierwszej dobie po operacji w przypadku pojedynczego gruczolaka oraz gruczolaka dwóch przysadek

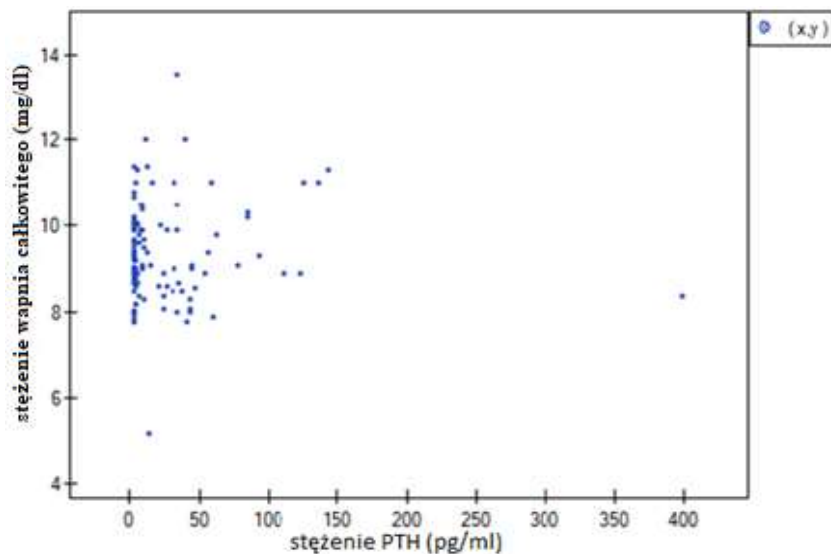
### 5.4.3. Zależność stężenia wapnia całkowitego od stężenia PTH

Na rycinie 12 (Rycina 12) przedstawiono zależność stężenia wapnia całkowitego od stężenia PTH mierzonego w dniu przyjęcia. Badanie korelacji wskazuje na istotny statystycznie wzrost stężenia wapnia całkowitego w surowicy względem wzrostu stężenia PTH ( $p < 0,001$ ).



*Rycina 12. Zależność stężenia wapnia całkowitego od stężenia PTH w dniu przyjęcia*

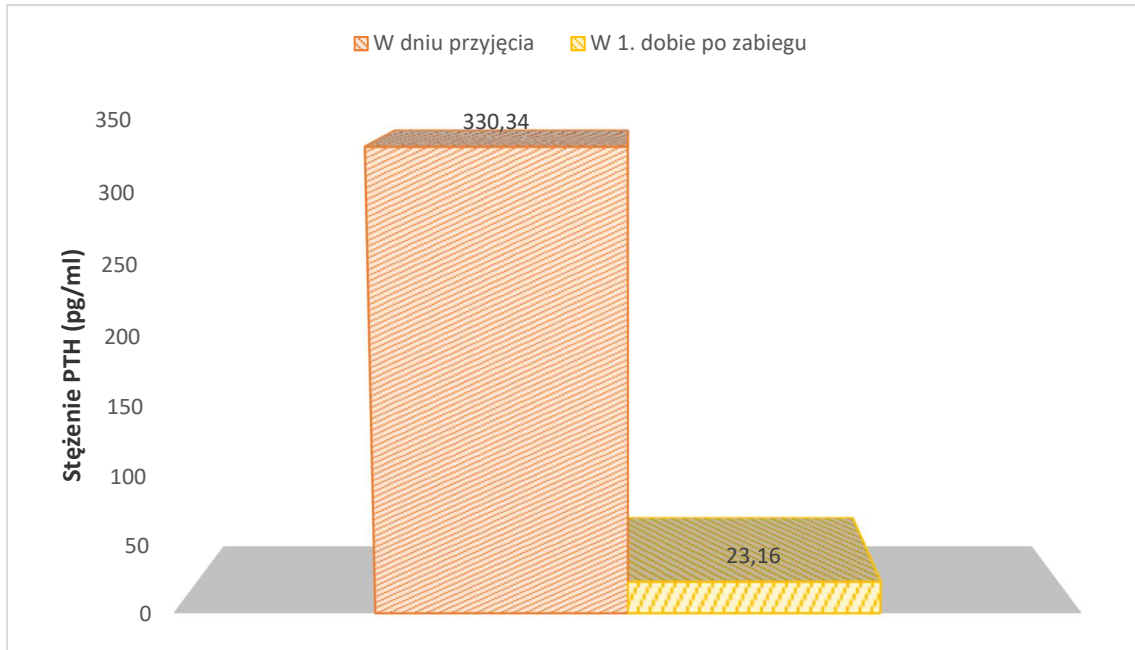
Na rycinie 13 (Rycina 13) przedstawiono zależność stężenia wapnia całkowitego od stężenia PTH mierzonego w pierwszej dobie po zabiegu. Badanie korelacji stężenia wapnia całkowitego oraz PTH w pierwszej dobie po operacji nie wykazało statystycznie istotnych zależności ( $p = 0,713$ ).



*Rycina 13. Zależność stężenia wapnia zjonizowanego od stężenia PTH w pierwszej dobie po operacji*

### 5.5. Zależność stężenia parathormonu

Stężenie PTH w dniu przyjęcia oraz w pierwszej dobie po operacji przedstawiono na rycinie 14 (Rycina 14). Średnia wartość stężenia PTH u pacjentów w dniu przyjęcia ( $M=330,34$  pg/ml;  $SD=366,32$ ) była znamienne wyższa od wartości badanej w pierwszej dobie po operacji ( $M=23,16$  pg/ml;  $SD=45,09$ ) ( $p<0,001$ ).



*Rycina 14. Stężenie PTH w dniu przyjęcia oraz w pierwszej dobie po operacji*

### 5.5.1. Zależność stężenia PTH od lokalizacji gruczolaka przytarczycy

W tabeli 15 (Tabela 15) oraz tabeli 16 (Tabela 16) przedstawiono średnie stężenie PTH mierzonego odpowiednio w dniu przyjęcia oraz pierwszej dobie po chirurgicznym usunięciu gruczolaka przytarczycy. Badanie stężenia PTH w dniu przyjęcia oraz w pierwszej dobie po operacji nie wykazało statystycznie istotnych różnic w zależności od lokalizacji gruczolaka.

*Tabela 15. Stężenie PTH w dniu przyjęcia w zależności od lokalizacji*

Lokalizacja	n (%)	Średnie stężenie PTH [pg/ml] (SD)	Wartość p
<b>Przytarczycza prawa górna</b>			0,261
Tak	9 (7,2)	204,07 (191,14)	
Nie	116 (92,8)	341,32 (376,24)	
<b>Przytarczycza lewa górna</b>			0,95
Tak	10 (8)	307,91 (252,38)	
Nie	115 (92)	332,51 (376,25)	
<b>Przytarczycza prawa dolna</b>			0,582
Tak	43 (34,3)	355,11 (491,4)	
Nie	82 (65,7)	315,42 (266,91)	
<b>Przytarczycza lewa dolna</b>			0,257
Tak	65 (52)	366,51 (323,65)	
Nie	60 (48)	284,31 (412,85)	
<b>Atypowa lokalizacja</b>			0,67
Tak	22 (17,6)	300,05 (363,34)	
Nie	103 (82,4)	336,81 (387,01)	

*Tabela 16. Stężenie PTH w pierwszej dobie po zabiegu w zależności od lokalizacji*

Lokalizacja	n (%)	Średnie stężenie PTH [pg/ml] (SD)	Wartość p
<b>Przytarczycza prawa górna</b>			0,26
Tak	9 (7,2)	18,2 (25,8)	
Nie	116 (92,8)	23,59 (46,44)	
<b>Przytarczycza lewa górna</b>			0,712
Tak	10 (8)	38,64 (49,9)	
Nie	115 (92)	21,66 (44,56)	
<b>Przytarczycza prawa dolna</b>			0,541
Tak	43 (34,3)	22,83 (31,79)	
Nie	82 (65,7)	22,36 (51,68)	
<b>Przytarczycza lewa dolna</b>			0,179
Tak	65 (52)	21,54 (52,89)	
Nie	60 (48)	25,22 (32,97)	

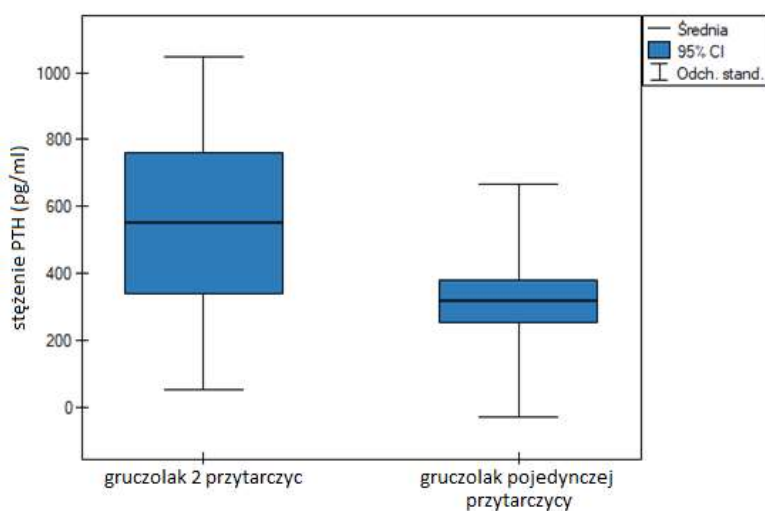


<b>Atypowa lokalizacja</b>			0,559
Tak	22 (17,6)	28,14 (38,44)	
Nie	103 (82,4)	22,03 (46,56)	

- PTH – parathormon

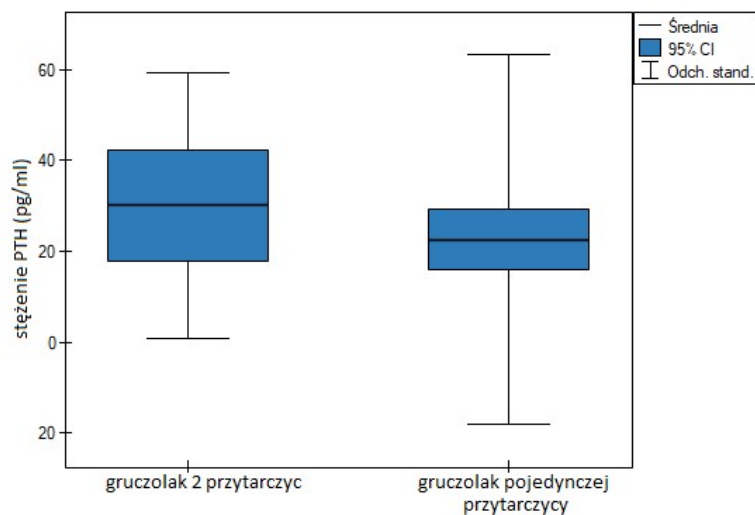
### 5.5.2. Zależność stężenia PTH od ilości patologicznie zmienionych gruczołów

Zależność stężenia PTH w dniu przyjęcia od ilości zmienionych patologicznie przytarczyc przedstawiono na rycinie 15 (Rycina 15). W dniu przyjęcia średnie stężenie PTH w przypadku pacjentów obciążonych pojedynczym gruczolakiem wynosiło 311 pg/ml (SD=346), natomiast w przypadku pacjentów dotkniętych gruczolakiem dwóch przytarczyc wynosiło 499,3 pg/ml (SD=523), różnica jest istotna statystycznie ( $p < 0,01$ ).



**Rycina 15.** Stężenie PTH oznaczone w dniu przyjęcia w przypadku gruczolaka pojedynczej przytarczycy oraz gruczolaka dwóch przytarczyc

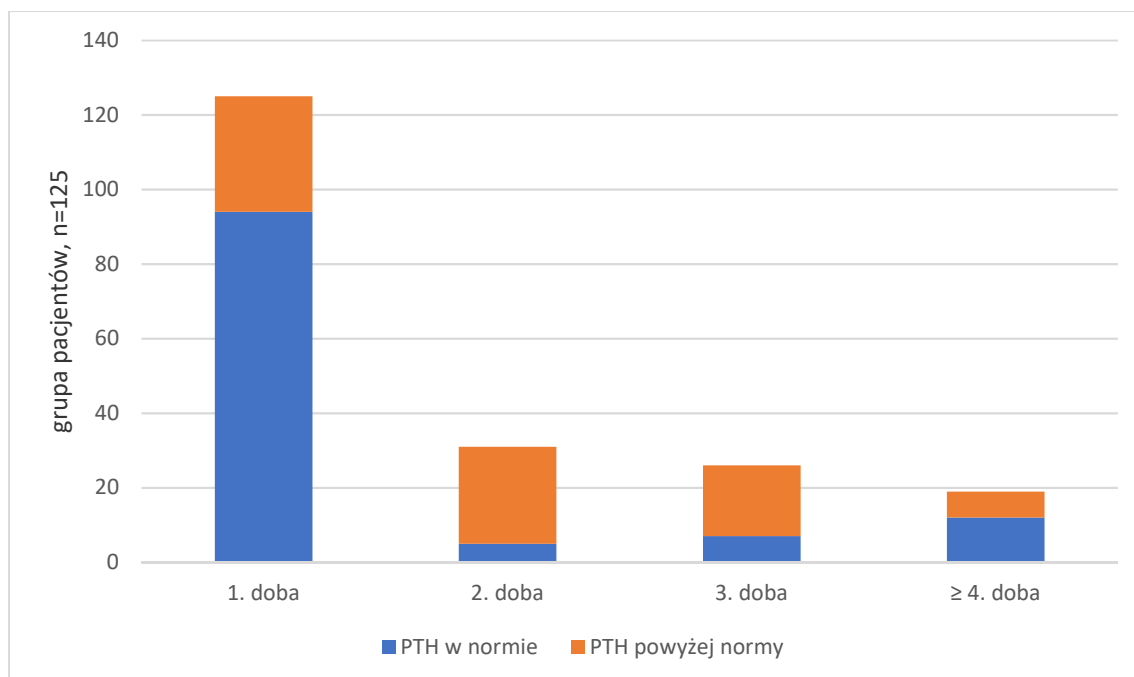
Zależność stężenia PTH w pierwszej dobie po operacji od ilości zmienionych patologicznie przytarczyc przedstawiono na rycinie 16 (Rycina 16). Badanie stężenia PTH w pierwszej dobie po chirurgicznym usunięciu gruczolaków dwóch przytarczyc wykazało znamienne wyższe wartości ( $M=30,08$  pg/ml;  $SD=29,18$ ) w porównaniu do usunięcia gruczolaka pojedynczej przytarczycy ( $M=22,62$  pg/ml;  $SD=44,7$ ) ( $p<0,05$ ).



**Rycina 16.** Stężenie PTH oznaczone w pierwszej dobie po zabiegu w przypadku gruczolaka pojedynczej przytarczycy oraz gruczolaka dwóch przytarczyc

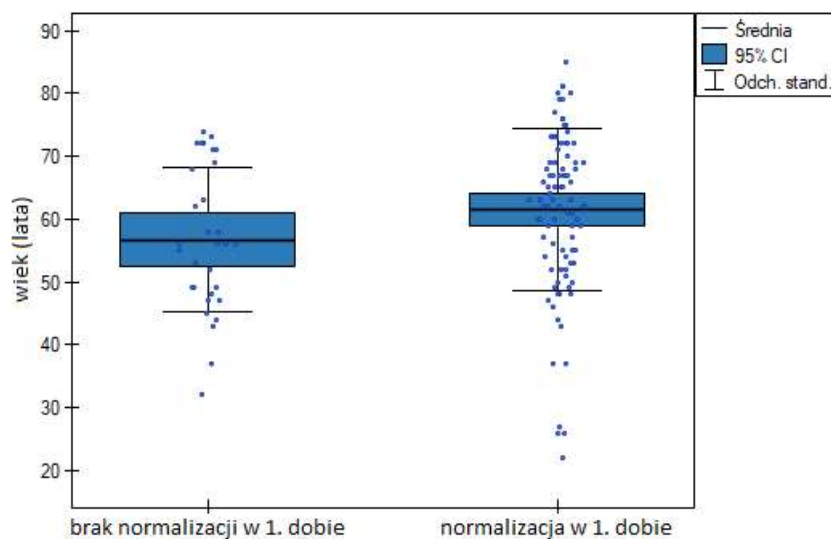
### 5.5.3. Czas normalizacji PTH

Czas, jaki upłynął od zabiegu do normalizacji stężenia PTH przedstawiono na rycinie 18 (Rycina 18). U większości pacjentów (n=94; 75,2%) obserwowano unormowanie stężenia PTH w pierwszej dobie po zabiegu. U 12 (9,6%) pacjentów obserwowano normalizację stężenia PTH dopiero po 72 godzinach od zabiegu, natomiast 7 (5,6%) chorych zostało wypisanych z oddziału poziomem stężenia PTH przekraczającym górną granicę normy.



*Rycina 17. Czas normalizacji stężenia PTH w okresie pooperacyjnym*

Na rycinie 18 (Rycina 18) przedstawiono zależność między normalizacją PTH w pierwszej dobie po zabiegu a wiekiem pacjenta. Średnia wieku chorych, u których doszło do normalizacji poziomu PTH w pierwszej dobie po zabiegu, wynosiła 61,5 lat (SD=12,9), natomiast w grupie pacjentów u których nie uzyskano normalizacji stężenia PTH w pierwszej dobie średnia wieku wynosiła 56,7 lat (SD=11,5). Różnica ta nie jest istotna statystycznie ( $p=0,577$ ).



**Rycina 18.** Normalizacja PTH w pierwszej dobie po zabiegu w zależności od wieku pacjenta

Zależność normalizacji PTH od ilości chirurgicznie usuniętych gruczolaków oraz ich lokalizacji przedstawiono w tabeli 17 (Tabela 17). Pacjenci, u których usunięto gruczolaka przytarczycy o lokalizacji atypowej znacznie rzadziej uzyskiwali normalizację stężenia PTH w pierwszej dobie po zabiegu (9,3% vs. 35,5%;  $p < 0,005$ ). Nie zaobserwowano zależności między normalizacją PTH a gruczolakiem pozostałych przytarczyc. Dodatkowo wykazano, iż chirurgiczne wycięcie współwystępujących gruczolaków dwóch przytarczyc wiązało się ze znacznie rzadszą normalizacją PTH w pierwszej dobie po zabiegu (11,7% vs. 41,9%;  $p < 0,005$ ).

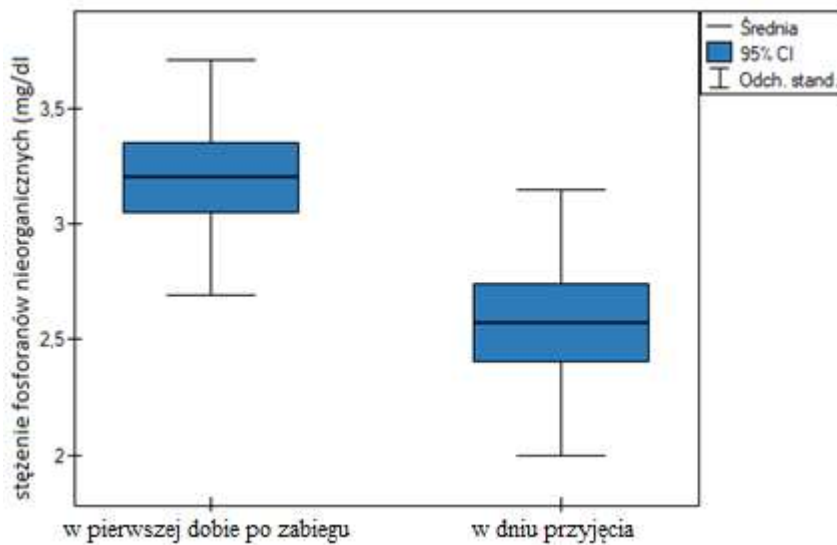
**Tabela 17.** Normalizacja PTH w pierwszej dobie po zabiegu w zależności od lokalizacji i ilości gruczolaków

Lokalizacja /zmienna	Normalizacja PTH	Brak normalizacji PTH	Wartość p
<b>Przytarczycza lewa dolna, n (%)</b>			0,846
Tak	51 (43,2)	14 (45,2)	
Nie	67 (56,8)	17 (54,8)	
<b>Przytarczycza prawa dolna, n (%)</b>			0,173
Tak	31 (26,3)	12 (38,7)	
Nie	87 (73,7)	19 (61,3)	
<b>Przytarczycza lewa górna, n (%)</b>			0,139
Tak	6 (5)	4 (12,9)	
Nie	112 (95)	27 (87,1)	
<b>Przytarczycza prawa górna, n (%)</b>			0,371
Tak	6 (5)	3 (9,7)	
Nie	112 (95)	28 (90,3)	
<b>Atypowa lokalizacja, n (%)</b>			<0,005
Tak	11 (9,3)	11 (35,5)	
Nie	107 (90,7)	20 (64,5)	
<b>Gruczolak dwóch przytarczyc, n (%)</b>			<0,005
Tak	11 (11,7)	13 (41,9)	
Nie	83 (88,3)	18 (58,1)	

- PTH - parathormon

### Stężenie fosforanów nieorganicznych:

Na rycinie 18 (Rycina 18) przedstawiono średnie stężenie fosforanów nieorganicznych mierzone w dniu przyjęcia oraz w pierwszej dobie po zabiegu. W dniu przyjęcia hipofosfatemie stwierdzono u 66 (53%) chorych, wśród których łagodna hipofosfatemia występowała u 55 (82,5%) pacjentów, umiarkowana hipofosfatemia u 10 (15%) pacjentów, natomiast ciężka w przypadku 1 (1,5%) pacjenta. Średnie stężenie fosforu nieorganicznego u pacjentów w dniu przyjęcia wynosiło 2,57 mg/dl (SD=0,57), natomiast w pierwszej dobie po zabiegu 3,2 mg/dl (SD=0,5). Różnica ta jest istotna statystycznie ( $p<0,001$ ).



*Rycina 19. Stężenie fosforanów nieorganicznych w dniu przyjęcia oraz w pierwszej dobie po operacji*

## 5.7. Powikłania pooperacyjne

W badanej kohorcie, u 11 (8,8%) pacjentów zaobserwowano powikłania po zabiegu paratyroidektomii. Do najczęstszych powikłań należało zakażenie rany pooperacyjnej (n=4; 36%) oraz krwawienie pooperacyjne (n=3; 24%). Rzadziej występowały parestezje (n=2; 18%) oraz tężyczka (n=1; 9%). W przypadku 1 (9%) pacjenta w okresie pooperacyjnym stwierdzono niewydolność krążeniowo-oddechową. W tabeli 18 (Tabela 18) przedstawiono czynniki wpływające na ryzyko powikłań w okresie pooperacyjnym. Badanie wykazało znamienne częstsze występowanie powikłań w grupie pacjentów starszych (72,7% vs. 39,5%;  $p<0,05$ ). Z grupy pacjentów operowanych przez chirurga, który wykonał do 10 zabiegów paratyroidektomii w 5 (10,9%) przypadkach stwierdzono powikłania w okresie pooperacyjnym. W grupie operowanej przez chirurga doświadczonego ilość powikłań wynosiła 6 (7,6%). Przeprowadzona analiza wykazała, że poziom doświadczenia operatora nie jest istotnie statystycznie powiązany z występowaniem powikłań pooperacyjnych ( $p=0,531$ ). Wykazano natomiast, iż po zabiegach OMIP znamienne rzadziej dochodzi do powikłań pooperacyjnych w porównaniu do jedno- oraz obustronnej eksploracji szyi (27,3% vs. 78,9%;  $p<0,001$ ).

Tabela 18: Czynniki wpływające na ryzyko powikłań pooperacyjnych

Zmienna	Obecność powikłań	Brak powikłań	Wartość p
<b>Płeć, n (%)</b>			0,508
Kobiety	9 (81,8)	101 (88,6)	
Mężczyźni	2 (18,2)	13 (11,4)	
<b>Wiek, n (%)</b>			<0,05
Pacjenci $\geq$ 65 r.ż.	8 (72,7)	45 (39,5)	
Pacjenci < 65 r.ż.	3 (27,3)	69 (60,5)	
<b>Doświadczenie operatora, n (%)</b>			0,531
$\leq$ 10 zabiegów	5 (45,4)	41 (36)	
> 10 zabiegów	6 (54,6)	73 (64)	
<b>OMIP, n (%)</b>			<0,001
Tak	3 (27,3)	90 (78,9)	
Nie	8 (72,7)	24 (21,1)	
<b>Jednostronna eksploracja, n (%)</b>			<0,05
Tak	3 (27,3)	8 (7)	
Nie	8 (72,7)	106 (93)	
<b>Obustronna eksploracja, n (%)</b>			<0,05

Tak	5 (45,4)	16 (14)
Nie	6 (54,6)	98 (86)

- OMIP – otwarta małoinwazyjna paratyroidektomia

W tabeli 19 (Tabela 19) przedstawiono zależność między występowaniem powikłań pooperacyjnych a ilością chirurgicznie usuniętych gruczolaków oraz ich lokalizacją. Nie stwierdzono istotnej zależności między pojawieniem się powikłań a lokalizacją gruczolaka. Badanie wykazało natomiast, iż chirurgiczne usunięcie współistniejących gruczolaków dwóch przystarczyc istotnie częściej wiązało się z występowaniem powikłań pooperacyjnych (41,9% vs. 11,7%;  $p < 0,005$ ).

*Tabela 19. Występowanie powikłań w zależności od lokalizacji i ilości gruczolaków*

Lokalizacja / zmienna	Brak powikłań	Zabieg powikłany	Wartość p
<b>Przytarczycza lewa dolna, n (%)</b>			0,613
Tak	58 (42,9)	7 (50)	
Nie	77 (57,1)	7 (50)	
<b>Przytarczycza prawa dolna, n (%)</b>			0,416
Tak	39 (29)	4 (30,7)	
Nie	97 (71)	9 (69,3)	
<b>Przytarczycza lewa górna, n (%)</b>			0,11
Tak	7 (5,3)	3 (25)	
Nie	130 (96,7)	9 (75)	
<b>Przytarczycza prawa górna, n (%)</b>			0,728
Tak	7 (5,3)	2 (17)	
Nie	130 (96,7)	10 (83)	
<b>Atypowa lokalizacja, n (%)</b>			0,74
Tak	19 (13,8)	3 (25)	
Nie	118 (86,2)	9 (75)	
<b>Gruczolak dwóch przystarczyc, n (%)</b>			<0,005
Tak	16 (11,7)	8 (41,9)	
Nie	98 (88,3)	3 (58,1)	



Zaobserwowano częstsze występowanie powikłań pooperacyjnych w grupie pacjentów obciążonych chorobami współistniejącymi w porównaniu do pacjentów bez obciążeń ( $p=0,005$ ). Dodatkowo, wykazano częstsze występowanie krwawienia pooperacyjnego w grupie pacjentów obciążonych ( $p<0,05$ ). Częstość występowania pozostałych powikłań w obu grupach nie była istotna statystycznie. Zależności występowania powikłań od obciążeń chorobowych przedstawiono w tabeli 20 (Tabela 20).

*Tabela 20. Zależność występowania powikłań od obciążeń chorobowych*

<b>Powikłanie</b>	<b>Pacjenci obciążeni</b>	<b>Pacjenci bez obciążeń</b>	<b>Wartość p</b>
Tak	9 (20,9)	2 (2,4)	<0,005
Nie	34 (79,1)	80 (97,6)	
<b>Zakażenie rany, n (%)</b>			0,08
Tak	3 (6,9)	1 (1,2)	
Nie	40 (93,1)	81 (98,8)	
<b>Krwawienie</b>			<0,05
Tak	3 (6,9)	0 (0)	
Nie	40 (93,1)	82 (100)	
<b>Parestezje, n (%)</b>			0,639
Tak	1 (2,3)	1 (1,2)	
Nie	42 (97,7)	81 (98,8)	
<b>Tężyżka n (%)</b>			0,169
Tak	1 (2,3)	0 (0)	
Nie	42 (97,7)	82 (100)	
<b>Niewydolność krążeniowo- oddechowa, n (%)</b>			0,169
Tak	1 (2,3)	0 (0)	
Nie	42 (97,7)	82 (100)	

W tabeli 21 (Tabela 21) przedstawiono zależność między płcią, wiekiem pacjenta jak również doświadczeniem operatora i techniką zabiegu a ryzykiem hipokalcemii pooperacyjnej. W pierwszej dobie po zabiegu stwierdzono hipokalcemie u 47 (37,6%) pacjentów. W tej grupie pacjentów stężenie wapnia wynosiło od 5,2 mg/dl do 8,4 mg/dl. Analiza statystyczna wykazała znamienne częstsze występowanie hipokalcemii w grupie pacjentów operowanych przez chirurga, który wykonał do 10 zabiegów paratyroidektomii (50% vs. 30,3%;  $p < 0,05$ ). Obniżone stężenie wapnia całkowitego występowało statystycznie częściej u pacjentów operowanych techniką jednostronnej eksploracji szyi (72,7% vs. 34,2%;  $p < 0,05$ ) oraz obustronnej eksploracji szyi (90,4% vs. 26,9%;  $p < 0,001$ ). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic częstości występowania hipokalcemii w zależności od wieku oraz płci pacjenta.

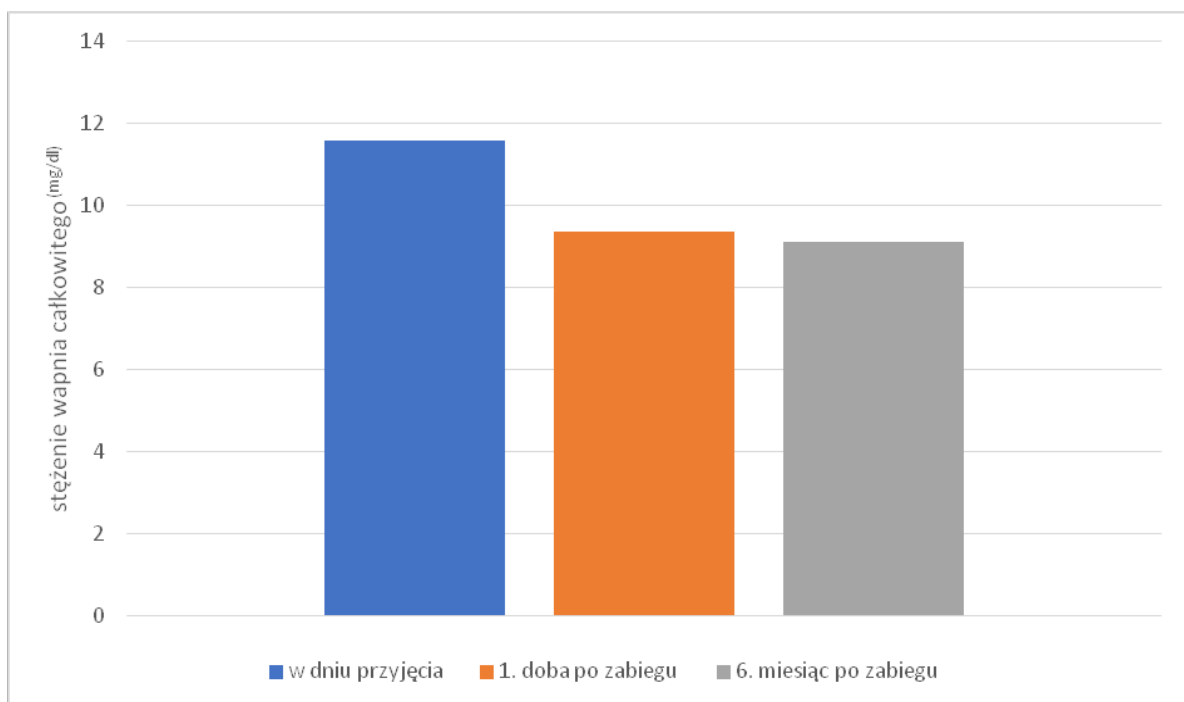
*Tabela 21. Czynniki wpływające na ryzyko hipokalcemii pooperacyjnej*

Zmienna	Stężenie wapnia całkowitego <8,5 mg/dl	Stężenie wapnia całkowitego ≥8,5 mg/dl	Wartość p
<b>Płeć, n (%)</b>			0,351
Kobiety	43 (39)	67 (61)	
Mężczyźni	4 (26)	11 (74)	
<b>Wiek</b>			0,728
Pacjenci ≥ 65 r.ż.	19 (35,8)	34 (64,2)	
Pacjenci < 65 r.ż.	28 (38,8)	44 (61,2)	
<b>Doświadczenie operatora, n (%)</b>			<0,05
≤ 10 zabiegów	23 (50)	23 (50)	
> 10 zabiegów	24 (30,3)	55 (69,7)	
<b>OMIP, n (%)</b>			<0,001
Tak	20 (21,5)	73 (78,5)	
Nie	27 (84,3)	5 (15,6)	
<b>Jednostronna eksploracja, n (%)</b>			<0,05
Tak	8 (72,7)	3 (27,3)	
Nie	39 (34,2)	75 (65,8)	
<b>Obustronna eksploracja, n (%)</b>			<0,001
Tak	19 (90,4)	2 (9,6)	
Nie	28 (26,9)	76 (73,1)	

- OMIP – otwarta małoinwazyjna paratyroidektomia

## 5.8. Skuteczność operacji

W badanej kohorcie średnie stężenia wapnia całkowitego oznaczonego w dniu przyjęcia wynosiło 11,59 mg/dl (SD=1,21), w 1. dobie po operacji 9,37 mg/dl (SD=1,09), natomiast w szóstym miesiącu po zabiegu 9,13 mg/dl (SD=0,6). Stężenie wapnia było zmiennie niższe w szóstym miesiącu po operacji w porównaniu do stężenia w dniu przyjęcia ( $p < 0,001$ ). Badanie nie wykazało natomiast istotnej statystycznie różnicy między stężeniem wapnia całkowitego w pierwszej dobie po zabiegu, a stężeniem w 6 miesiącu po zabiegu ( $p = 0,438$ ). Na rycinie 20 (Rycina 20) przedstawiono średnie stężenie wapnia całkowitego w dniu przyjęcia, pierwszej dobie po zabiegu oraz szóstym miesiącu po zabiegu.



**Rycina 20.** Stężenie wapnia całkowitego w dniu przyjęcia, w pierwszej dobie po operacji oraz w szóstym miesiącu po operacji

Normalizację stężenia wapnia całkowitego w szóstym miesiącu po zabiegu uzyskano u 119 (95,2%) pacjentów. W grupie 6 chorych (4,8%) u których nie uzyskano normalizacji stężenia zakres wartości wapnia całkowitego mieścił się w przedziale 10,63–14,31 mg/dl (M=12,4 mg/dl, SD=0,95). W badaniu nie stwierdzono istotnych statystycznie zależności między płcią, wiekiem oraz doświadczeniem operatora a skutecznością zabiegu. Nie wykazano również znamienych różnic w skuteczności paratyroidektomii względem techniki zabiegu. Zależność między płcią, wiekiem pacjenta jak również doświadczeniem operatora i techniką zabiegu a skutecznością zabiegu przedstawiono w tabeli 22 (Tabela 22).

**Tabela 22.** Czynniki wpływające na skuteczność paratyroidektomii

Zmienna	Normalizacja stężenia wapnia całkowitego	Brak normalizacji stężenia wapnia całkowitego	Wartość p
<b>Płeć, n (%)</b>			0,781
Kobiety	105 (88,2)	5 (83,3)	
Mężczyźni	14 (11,8)	1 (26,7)	
<b>Wiek</b>			0,217
Pacjenci ≥ 65 r.ż.	49 (41,2)	4 (66,7)	
Pacjenci < 65 r.ż.	70 (58,8)	2 (33,3)	
<b>Doświadczenie operatora, n (%)</b>			0,491
≤ 10 zabiegów	43 (36,1)	3 (50)	
> 10 zabiegów	76 (63,9)	3 (50)	
<b>OMIP, n (%)</b>			0,607
Tak	88 (74)	5 (83,3)	
Nie	31 (26)	1 (26,7)	
<b>Jednostronna eksploracja, n (%)</b>			0,485
Tak	10 (8,4)	1 (26,7)	
Nie	109 (91,6)	5 (83,3)	
<b>Obustronna eksploracja, n (%)</b>			0,259
Tak	21 (17,6)	0 (0)	
Nie	98 (82,4)	6 (100)	

- OMIP – otwarta małoinwazyjna paratyroidektomia

W tabeli 23 (Tabela 23) przedstawiono zależność skuteczności zabiegu od lokalizacji gruczolaka. Analiza nie wykazała istotnej statystycznie zależności między lokalizacją usuniętego chirurgicznie gruczolaka a skutecznością operacji.

*Tabela 23. Wpływ lokalizacji na skuteczność paratyroidektomii*

<b>Lokalizacja /zmienna</b>	<b>Normalizacja stężenia wapnia całkowitego</b>	<b>Brak normalizacji stężenia wapnia całkowitego</b>	<b>Wartość p</b>
<b>Przytarczyca lewa dolna, n (%)</b>			0,966
Tak	62 (43,3)	3 (42,8)	
Nie	81 (56,7)	4 (57,2)	
<b>Przytarczyca prawa dolna, n (%)</b>			0,948
Tak	41 (28,9)	2 (28,6)	
Nie	101 (71,1)	5 (71,4)	
<b>Przytarczyca lewa górna, n (%)</b>			0,467
Tak	10 (7)	0 (0)	
Nie	132 (93)	7 (100)	
<b>Przytarczyca prawa górna, n (%)</b>			0,491
Tak	9 (6,3)	0 (0)	
Nie	133 (93,7)	7 (100)	
<b>Atypowa lokalizacja, n (%)</b>			0,291
Tak	20 (14)	2 (28,6)	
Nie	122 (86)	5 (71,4)	
<b>Gruczolak dwóch przytarczyc, n (%)</b>			0,91
Tak	23 (19,3)	1 (16,7)	
Nie	96 (80,7)	5 (83,3)	

## 6. Dyskusja

Zauważalny wzrost świadomości i zainteresowania chorobą jaką jest PNP przełożył się na znamienne rosnącą ilość publikacji dotyczących tego schorzenia. Od czasu sformułowania definicji dla PNP przez Fullera Albrighta (72,73) w 1948 roku opublikowanych zostało około 13 tysięcy prac dotyczących choroby, z czego 8 tysięcy udostępnionych zostało w okresie ostatnich 20 lat.

Na przestrzeni ostatnich dekad dokonano przełomowego postępu dotyczącego diagnostyki oraz leczenia PNP. Pomimo to wielu autorów (15,74,75) podkreśla utrzymującą się zmniejszoną wykrywalność choroby. Według części badaczy (3), źródłem tego może być bezobjawowy początek choroby jak również skąpoobjawowe i niecharakterystyczne dolegliwości w pierwszych etapach rozwoju PNP. Według innych opinii (2), dodatkowym czynnikiem powodującym zmniejszoną rozpoznawalność PNP jest lekceważenie podwyższonego wyniku stężenia wapnia w surowicy przez lekarzy oraz ignorowanie PNP jako potencjalnej przyczyny dolegliwości.

Badania epidemiologiczne populacji europejskiej wskazują, iż zwiększenie dostępności badań wapnia całkowitego oraz PTH w surowicy wpłynęło pozytywnie na zwiększoną wykrywalność choroby (76,77). Zmiany są szczególnie zauważalne na przestrzeni ostatnich 20-40 lat. Dodatkowo autorzy (78) podkreślają niepokojący wzrost zachorowalności mający miejsce w ostatnich latach w grupie kobiet powyżej 50 roku życia.

Analiza badań epidemiologicznych opartych na ludności amerykańskiej podkreśla jak niezwykle istotne jest doraźne badanie stężenia wapnia oraz PTH w grupie pacjentów bezobjawowych (79). Autorzy prac (16,80,81) wskazują na zauważalny wzrost wykrywalności PNP po roku 1974, kiedy rozpowszechnienie stosowania automatycznych analizatorów biochemicznych krwi umożliwiło doraźne oznaczanie stężenia wapnia. Dodatkowo, w dostępnej literaturze autorzy (79,81) zwracają uwagę na kolejny wzrost wykrywalności PNP po roku 2010, kiedy po opublikowaniu Osteoporosis Canada Guideline 2010 (82) uruchomiono amerykański program wczesnego wykrywania osteoporozy, a tym samym rozpowszechniono wykonywanie badania poziomu wapnia w surowicy.

W krajach rozwijających się, gdzie dostępność badań wykonywanych w trybie doraźnym jest znacznie ograniczona, dochodzi do późnego rozpoznania PNP, wiążącego się z powikłaniami kostnymi oraz nerkowymi (83). Część autorów stoi na stanowisku, iż systematyczne badanie kalcemii w szerszej populacji mogłoby pozytywnie wpłynąć na zwiększoną rozpoznawalność choroby oraz rokowanie w przypadku chorych z PNP. Warto

podkreślić, iż dotychczas nie opublikowano pracy, która odnosiłaby się do epidemiologii PNP w populacji polskiej.

W mojej pracy badaniem objęto pacjentów operowanych z powodu PNP w latach 2008-2017 w jednym ośrodku. Do badania włączono 110 (88%) kobiet oraz 15 (12%) mężczyzn. Średni wiek pacjentów wynosił 60 lat. Dostępne badania naukowe (84) potwierdzają, iż płeć żeńska determinuje do rozwoju PNP, szczególnie w wieku pomenopauzalnym. Istotną rolę odgrywa w tym przypadku zmniejszone działanie antyproliferacyjne estrogenów na komórki przytarczyc (85). Tę teorię potwierdza badanie przeprowadzone przez Wermersa i wsp. (80), wykazujące zmniejszone ryzyko rozwoju PNP wśród kobiet przyjmujących hormonalną terapię zastępczą.

Najczęstszą przyczyną PNP jest pojedynczy gruczolak przytarczycy stwierdzany w 79,5-89% przypadków (83,86,87). Rzadziej podłoże choroby stanowi rozwój więcej niż jednego gruczolaka, uogólniona hiperplazja przytarczyc lub rak przytarczycy. Najczęściej PNP występuje w postaci sporadycznej (90% przypadków), w pozostałych przypadkach ma charakter wrodzony i wchodzi w skład uwarunkowanych genetycznie zespołów wieloguczolowych takich jak MEN 1, MEN 2A, MEN4, HPT-JS (87,88). Obciążenie genetyczne wiąże się ze zwiększonym ryzykiem uogólnionej hiperplazji wszystkich przytarczyc oraz wystąpieniem raka przytarczycy (89).

Typowy obraz kliniczny PNP występuje w 20-30% przypadków i jest związany z zaburzeniami układu kostno-stawowego oraz układu moczowego (90,91). Choroba predysponuje również do rozwoju kamicy żółciowej, zapalenia trzustki, zaburzeń psychologicznych. Niemniej, u większości chorych występuje postać bezobjawowa lub skąpoobjawowa z niecharakterystycznymi objawami takimi jak zaparcia, nudności, wymioty oraz zwiększona męczliwość.

Najczęściej zgłaszanymi dolegliwościami (54-90% pacjentów) w przebiegu PNP są objawy związane z układem mięśniowo-szkieletowym: bóle kostno-stawowe, bóle i osłabienie siły mięśniowej oraz zmiany osteoporotyczne z tendencją do złamań patologicznych (92-94). Zaburzenia funkcjonowania układu mięśniowo-szkieletowego są wynikiem demineralizacji tkanki kostnej, odkładaniem kryształów pirofosforanu wapnia (*calcium pyrophosphate*, CPP) w obrębie stawów oraz zaburzeniami neurotransmisji (95). Najczęstszą manifestacją przebudowy tkanki kostnej w przebiegu PNP jest osteoporoza (13-69%) (86,96-98). Zmiany osteoporotyczne u pacjentów obciążonych PNP zwiększają ryzyko złamań w obrębie kręgosłupa, rzadziej prowadzą do złamań żeber, kości biodrowej oraz dystalnej części przedramienia (99). Demineralizacja kości w przebiegu PNP może

manifestować się jako zwyrodnienie włóknisto-torbielowate kości (*osteitis fibrosa cystica*, OFC), określane inaczej jako kostna choroba von Recklinghausena (100,101). OFC rozwija się głównie w krajach z ograniczoną dostępnością badań laboratoryjnych i dotyczy około 5% pacjentów obciążonych PNP. OFC powstaje w wyniku zmniejszenia ilości tkanki kostnej na rzecz tkanki włóknistej. Prowadzi to do powstania guzów brunatnych, które w obrazie RTG mają charakter cyst i mogą zostać błędnie zinterpretowane jako pierwotny lub przerzutowy nowotwór kości. Analizując objawy występujące w okresie przedoperacyjnym, wykazałem znamienne wyższe stężenie wapnia u pacjentów zgłaszających bóle kostno-stawowe (12,05 mg/dl vs. 11,03 mg/dl;  $p < 0,005$ ), osłabienie siły mięśniowej (11,73 mg/dl vs. 11,03 mg/dl;  $p < 0,05$ ) jak również w przypadku zmian osteoporotycznych (12,05 mg/dl vs. 11,02 mg/dl;  $p < 0,005$ ). Badanie korelacji stężenia PTH z prezentowanymi objawami wykazało statystycznie istotną zależność jedynie w przypadku osteoporozy (356,03 pg/ml vs. 297,64 pg/ml;  $p < 0,05$ ). Analiza nie wykazała znamienych różnic między obiema płciami w stosunku do zgłaszanych dolegliwości, wykazano natomiast znamienne częstsze występowanie osłabienia siły mięśniowej (98,1% vs. 51,3%;  $p < 0,001$ ), bóli kostno-stawowych (86,7% vs. 31,9%;  $p < 0,001$ ) oraz osteoporozy (86,7% vs. 33,3%;  $p < 0,001$ ) w grupie pacjentów w wieku 65 lat i starszych. W odróżnieniu od moich wyników, badanie przeprowadzone przez Chan i wsp. (94) na grupie 285 osób, z których 152 obciążonych było PNP, nie wykazało zależności między stężeniem wapnia całkowitego oraz PTH w surowicy a prezentowanymi objawami układu mięśniowo-szkieletowego.

Objawy PNP związane z zaburzeniami psychologicznymi dotyczą około 25% chorych (102–105). Szeroki zakres manifestowanych objawów psychologicznych stanowią łagodne zaburzenia takie jak obniżenie samopoczucia, zaburzenia snu, labilność emocjonalną, objawy neurasteniczne, drażliwość, jak również ciężkie zaburzenia nastroju i emocji takie jak depresja lub mania, które mogą przebiegać z objawami wytwórczymi pod postacią urojeń lub omamów. Serdenes i wsp. (103) podjęli próbę wyjaśnienia patomechanizmów pojawienia się objawów psychologicznych w przebiegu PNP. W publikowanej przez nich pracy głównym czynnikiem sprawczym jest wzmożona transmisja neuroprzekaźników spowodowana obniżonym działaniem monoaminoooksydazy (MAO), wolniejszym działaniem pompy sodowo-potasowej zależnej od ATP (ATP-aza  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ ) oraz zwiększonym stężeniem  $\text{Ca}^{2+}$  w synapsach. Chociaż wyniki badań (93,106) wskazują na brak korelacji między wystąpieniem oraz nasileniem objawów psychologicznych w przebiegu PNP a poziomem wapnia, istnieją przesłanki sugerujące większe ryzyko pojawienia się ciężkich zaburzeń psychotycznych w przypadku hiperkalcemii przekraczającej stężenie 14 g/dl (39). W badanej przeze mnie grupie



pacjentów, obniżone samopoczucie odnotowano u 103 (82,4%) osób. Przeprowadzona analiza nie wykazała zależności występowania obniżonego samopoczucia od stężenia wapnia, PTH, ilości patologicznie zmienionych przytarczyc, jak również wieku i płci pacjentów.

PNP charakteryzuje się zwiększonym ryzykiem powstania kamicy żółciowej (22-30% chorych) (107–109). Broulik i wsp. (78) przeprowadzając badanie na kohorcie 645 pacjentów potwierdził częstsze występowanie kamicy żółciowej u pacjentów obciążonych PNP, wykazując jednocześnie pozytywną korelację między pojawieniem się kamicy a starszym wiekiem pacjenta. Autorzy pracy nie wykazali zależności pomiędzy tworzeniem się złożeń dróg żółciowych a stężeniem wapnia całkowitego, zauważono natomiast znamienne wyższe stężenie PTH w grupie pacjentów obciążonych PNP u których rozwinęła się kamica żółciowa. Dokładny mechanizm powstawania złożeń nie został poznany. Saito i wsp. (109) oraz Broulik i wsp. (78) zaproponowali model, którego kluczowym elementem jest wpływ PTH oraz hiperkalcemii na zaburzenie kurczliwości pęcherzyka żółciowego, zwiększenie stężenia jonów  $Ca^{2+}$  w wydzielanej żółci oraz spowolnienie jej przepływu w drogach żółciowych. Autorzy (78,108) podkreślają jednocześnie istotnie częstsze występowanie kamicy żółciowej u kobiet. Różnice między obiema płciami tłumaczone są działaniem estrogenów, które zwiększają wchłanianie cholesterolu z układu pokarmowego, zwiększają wydzielanie cholesterolu do żółci oraz hamują syntezę kwasu deoksycholowego. W badanej przez mnie grupie chorych kamica żółciowa wystąpiła u 68 (54%) pacjentów. Nie wykazano znaczących różnic w występowaniu kamicy żółciowej wśród kobiet oraz mężczyzn (55,4% vs. 46,6%;  $p=0,521$ ), stwierdzono natomiast istotnie częstsze występowanie kamicy żółciowej w grupie pacjentów starszych (86,7% vs. 30,5%;  $p<0,001$ ). Dodatkowo pacjenci obciążeni kamica żółciową mieli znamienne wyższe stężenie  $Ca^{2+}$  (12,03 mg/dl vs. 11,06 mg/dl;  $p<0,005$ ) oraz PTH (357 pg/ml vs. 298,52 pg/ml;  $p<0,05$ ).

Pacjenci obciążeni PNP obarczeni są 40-60% ryzykiem rozwinięcia powikłań nerkowych, z których najczęstszym jest kamica układu moczowego (37). Przyczyny wytrącania złożeń w nerkach i drogach moczowych nie zostały ostatecznie poznane, ustalono natomiast iż hiperkalciuria stanowi jeden z najistotniejszych czynników ryzyka (37,110). Większość badań klinicznych wskazuje na częstsze występowanie kamicy układu moczowego w przebiegu PNP wśród mężczyzn w wieku do 50 roku życia (111,112). W przeciwieństwie do wyników w opublikowanych badaniach, w niniejszej pracy nie zaobserwowano związku między płcią oraz wiekiem pacjenta a ryzykiem rozwoju kamicy układu moczowego. Wykazano natomiast istotnie wyższe stężenie wapnia całkowitego (12,03 mg/dl vs. 11,02 mg/dl;  $p<0,005$ ) oraz PTH

(356,9 pg/ml vs. 296,42 pg/ml;  $p < 0,05$ ) w grupie pacjentów obciążonych kamicią moczową, co jest zgodne z obserwacjami opublikowanymi przez Corbetta i wsp.(113)

Czas hospitalizacji pacjentów po zabiegu paratyroidektomii wykazuje znaczne wahania w zależności od kraju w jakim prowadzone jest leczenie. Średni czas pobytu szpitalnego pacjenta leczonego we Włoszech (114) wynosi 8,2 dnia, w Tajwanie (115) 5,6 dnia, we Francji (116) 4 dni, natomiast 60% pacjentów leczonych w USA (117) zostaje wypisana do domu w 1. dobie po operacji. Według autorów (118,119) najczęstszą przyczyną wydłużonej hospitalizacji po zabiegu paratyroidektomii jest nasilona hipokalcemia. Lansdown i wsp.(119) poddali analizie 17 498 pacjentów operowanych w latach 2014-2019, wykazując krótszy czas hospitalizacji chorych operowanych przez chirurga, który wykonał >60 paratyroidektomii, w porównaniu do chirurga który przeprowadził <10 paratyroidektomii. Dodatkowo badanie wykazało wpływ doświadczenia operatora na mniejszy odsetek ponownych hospitalizacji w okresie 30 dni od zabiegu (11,7% vs. 7%), zmniejszenie incydentów pooperacyjnej niedoczynności przytarczyc (16,3% vs. 10,9%), zmniejszenie ilości nawrotów PNP w okresie roku od zabiegu (2,5% vs. 1%) oraz mniejszą śmiertelność pooperacyjną (1% vs. 0,5%). Z kolei badanie przeprowadzone przez Thomas i wsp.(120) na grupie 7313 pacjentów wykazało wyższe ryzyko przedłużonego pobytu szpitalnego dotyczące pacjentów po 65 roku życia. Przedłużona hospitalizacja związana była najczęściej z niechirurgicznymi powikłaniami pooperacyjnymi takimi jak zapaleniem płuc, infekcją dróg moczowych i zawałem serca. Pobyt szpitalny pacjentów operowanych w naszej Klinice wahał się od 3 do 16 dni (średnio 4,4 dnia). Najdłuższa 16 dniowa hospitalizacja dotyczyła 82 letniego pacjenta, u którego w okresie pooperacyjnym doszło do niewydolności krążeniowo-oddechowej. W przypadku 11 chorych, u których wystąpiły powikłania w okresie pooperacyjnym czas hospitalizacji był znamienne dłuższy w porównaniu do pozostałych chorych ( $M=9,3$  dnia;  $SD=2,9$  vs.  $M=3,92$ ;  $SD=0,96$ ;  $p < 0,0005$ ). Wykazano również dłuższy pobyt szpitalny w przypadku pacjentów w wieku 65 lat i starszych ( $M=5,16$ ;  $SD=2,3$  vs.  $M=3,9$ ;  $SD=1,5$ ;  $p < 0,0005$ ). Badanie nie wykazało natomiast różnic w czasie hospitalizacji w zależności od doświadczenia chirurga.

Zgodnie z zaleceniami American Association of Endocrine Surgeons (68) w 2016 roku rozpoznanie PNP powinno opierać się na wynikach badań laboratoryjnych: podwyższonego stężenia PTH oraz wapnia w surowicy. W przypadku stwierdzenia wysokich wartości PTH przebiegających z normokalcemią diagnostyka powinna być poszerzona o oznaczenie stężenia  $1,25(OH)_2D_3$  oraz kreatyniny celem wykluczenia drugorzędowej nadczynności przytarczyc. W wydanych zaleceniach podkreślono również rolę diagnostyki obrazowej u chorych z PNP (121). Wyniki badań obrazowych nie stanowią kryterium rozpoznania PNP, tym samym nie

powinny stanowić głównego czynnika decydującego o kwalifikacji lub dyskwalifikacji pacjenta od zabiegu paratyroidektomii. Przedoperacyjna diagnostyka obrazowa w przypadku pacjentów obciążonych PNP pełni funkcję pomocniczą. Jej zadaniem jest lokalizacja potencjalnie zmienionej przytarczycy co umożliwi wybór odpowiedniej techniki operacyjnej (68,122). Bunch i wsp. (121) podkreślają w swojej pracy brak ścisłych wytycznych dotyczących obrazowania przedoperacyjnego przytarczyc, zaznaczając jednocześnie, że decyzja o technice obrazowania powinna być podjęta indywidualnie w oparciu o możliwości techniczne ośrodka, doświadczenie oraz preferencje chirurga, preferencje pacjenta oraz kalkulację narażenia na promieniowanie jonizujące. Autorzy pracy proponują również rozważenie wykonanie USG jako badania pierwszego wyboru ze względu na bezpieczeństwo pacjenta, niski koszt wykonania oraz relatywnie wysoką czułość. W przypadku wątpliwości zalecają wybór czterowymiarowej tomografii komputerowej lub scyntygrafii z wykorzystaniem  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI jako badań uzupełniających. Część autorów (123–125) zwraca uwagę na szczególne znaczenie diagnostyki obrazowej w przypadku nawracającej lub przetrwałej PNP. Według ich opinii, przed ewentualną reoperacją powinno dążyć się do zobrazowania patologicznych przytarczyc w co najmniej 2 badaniach obrazowych. W przypadku wyników ujemnych w konwencjonalnych badaniach obrazowych takich jak USG, TK, MR oraz scyntygrafii z wykorzystaniem  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI można rozważyć kwalifikację pacjenta do badania PET z podaniem  $^{11}\text{C}$  metioniny (MET PET/CT) (126). Badanie to nie jest wykonywane rutynowo ze względu na mniejszą wykrywalność w przypadku uogólnionej hiperplazji przytarczyc. Pomimo postępu technologicznego, w chwili obecnej nie istnieje badanie, które umożliwiłoby obrazowanie patologicznie zmienionych przytarczyc ze 100% skutecznością. Aktualne pozostaje zatem sformułowanie Dopmanna (127,128) dotyczące obrazowania przytarczyc, że: "najlepszą metodą na zlokalizowanie przytarczyc jest zlokalizowanie doświadczonego chirurga" (tłum. własne).

Przytarczycy lewa dolna jest najczęstszym (40-46%) miejscem rozwoju gruczolaka przytarczycy, dlatego stanowi punkt wyjściowy eksploracji w przypadku braku lokalizacji patologii w obrazowaniu przedoperacyjnym (98,129,130). Szczegółowego omówienia wymaga rozwój gruczolaka w lokalizacji atypowej. Według dostępnego piśmiennictwa atypowa lokalizacja przytarczyc dotyczy 6-16% pacjentów obciążonych PNP i stanowi jedną z najczęstszych przyczyn nawrotu choroby (44,131,132). Najczęstszą lokalizację ektopowo położonych przytarczyc górnych stanowi śródpiersie przednie, gdzie przytarczycy może znajdować się w bezpośrednim sąsiedztwie lub wewnątrz grasicy oraz tarczycy, natomiast najczęstszą atypową lokalizacją dla przytarczyc dolnych jest rowek

między przelykiem a tchawicą oraz okolica zaprzelykowa. Niejednokrotnie dostep operacyjny do przytarczycy zlokalizowanej w srodpiersiu wymaga wykonania sternotomii, natomiast lokalizacja wewnatrzgrasicza oraz wewnatrztrarczycowa wiaze sie z koniecznoscia poszerzenia zakresu zabiegu o thymektomie, strumektomie lub tyroidektomie (133,134). Czesc autorow (134) podkresla, iz u pacjentow obciazonych zespolem MEN 1 u ktorzych doszlo do rozwoju nadczynnosci przytarczyc jest wykonanie jednoczasowej paratyroidektomii oraz thymektomii. Ma to zwiazek z wewnatrzgrasicza lokalizacja przytarczyc oraz zwiqszonym ryzykiem rozwoju raka grasicy. Hessman i wsp.(124) opublikowali w 2008 roku prace udowadniajqc zasadnosc diagnostyki obrazowej przed zabiegiem paratyroidektomii. Analizujqc 144 przypadki pacjentow operowanych w latach 1967-2007 autorzy ci wykazali, iz wykonywanie standardowych badan obrazowych takich jak USG, TK, MR, scyntygrafii lub PET zmniejsza ilosc niepotrzebnych zabiegow tyroidektomii z 68% do 44%, sternotomii z 20% do 10% oraz obustronnej eksploracji szyi z 79% do 21% (na korzysc eksploracji jednostronnej lub OMIP). Jednoczesnie diagnostyka obrazowa pozwolila uzyskac skutecznosc operacji paratyroidektomii na poziomie 98%. Analiza materialu naszej Kliniki wykazala, iz najczestsza lokalizacja gruczolaka dotyczyla przytarczycy lewej dolnej (n=65; 43%), natomiast lokalizacje atypowa stwierdzono w przypadku 22 (14,7%) usunietych przytarczyc i najczesciej dotyczyla ona lokalizacji wewnatrzgrasiczej (n=10; 6,6%). Nie wykazano statystycznie istotnych roznic w lokalizacji gruczolaka wzgledem plici. Analiza badan laboratoryjnych wykazala znamienne nizsze stezenie wapnia w dniu przyjecia w przypadku gruczolaka przytarczycy prawej dolnej w porownaniu do patologii pozostalych przytarczyc (M=11,33 mg/dl; SD=1,04 vs. M=11,77 mg/dl; SD=1,27; p<0,01) oraz znamienne wyzsze stezenie wapnia w 1. dobie po operacji (M=9,63 mg/dl; SD=1,13 vs. M=9,22 mg/dl; SD=1,04; p<0,01), dodatkowo wykazano znamienne wyzsze stezenie w dniu przyjecia gdy gruczolak dotyczyl przytarczycy lewej dolnej (M=11,91 mg/dl; SD=1,27 vs. M=11,19 mg/dl; SD=0,99; p<0,01) oraz znamienne nizsze stezenie w 1. dobie po operacji (M=9,14 mg/dl; SD=0,99 vs. M=9,67 mg/dl; SD=1,15; p<0,01). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie roznic w stezeniu wapnia w przypadku gruczolaka pozostalych przytarczyc, jak rowniez nie wykazano zaleznosci stezenia PTH od lokalizacji gruczolaka.

Innym czynnikiem mogqcy wplywac negatywnie na leczenie pacjentow obciazonych PNP jest jednoczasowe wystepowanie gruczolakow dotyczqcych 2 lub wiecej przytarczyc. Wedlug dostepnego piismiennictwa czestość wystepowania gruczolakow dwuch gruczolow przytarczycznych wynosi 1-10%, przy czym wyzszy ryzykiem sa obciazone kobiety oraz osoby po 60 roku zycia (63,135). Jednoczasowe wystepowanie gruczolakow dotyczy

najczęściej przytarczyc górnych (136). Badanie przeprowadzone przez Tezelmana i wsp.(135) na grupie 416 pacjentów wskazuje na wyższe stężenie PTH w okresie przedoperacyjnym u pacjentów obciążonych dwoma gruczołakami przytarczyc w porównaniu z pojedynczym gruczołakiem (M=487 pg/ml; SD=106 vs. M=378 pg/ml; SD=143). Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic w stężeniu wapnia oraz fosforanów nieorganicznych. Autorzy wskazują również na różnice w obrazie klinicznym pacjentów. Chorzy obciążeni dwoma gruczołakami częściej zgłaszali zmęczenie oraz obniżenie samopoczucia (80% vs. 65%), osłabienie siły mięśniowej (73% vs. 54%) oraz bóle kostne (53% vs. 41%). Dostępne publikacje dostarczają rozbieżnych informacji na temat zależności skuteczności leczenia od ilości współistniejących gruczołaków przytarczyc. Część autorów<sup>151,152</sup> w swoich badaniach wykazała zwiększone ryzyko nawrotu choroby wśród pacjentów obciążonych dwoma gruczołakami, natomiast Tezelman i wsp. (135) oraz Alhefdhi i wsp. (137) opisują wysoką skuteczność leczenia chirurgicznego podkreślając znaczenie pomiaru iPTH. Autorzy ci zwracając uwagę także na wysoką skuteczność paratyroidektomii techniką obustronnej eksploracji szyi. W badanej przez mnie grupie odsetek pacjentów obciążonych dwoma gruczołakami przytarczyc był zaskakująco wysoki (n=24; 19,2%). Najczęściej stwierdzano współwystępowanie gruczołaka przytarczycy prawej dolnej z lewą dolną (n=8; 33%) oraz prawej dolnej z lewą górną (n=8; 33%). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości współwystępowania dwóch gruczołaków przytarczyc względem obu płci, wykazano natomiast znamienne częstsze ich występowanie w grupie pacjentów starszych (62,5% vs. 37,5%; p<0,05). Większość objawów w przebiegu PNP prezentowana była częściej w grupie pacjentów obciążonych dwoma gruczołakami z wyjątkiem nudności, bólu głowy oraz kamicy układu moczowego. Nie wykazano natomiast aby różnice te były statystycznie istotne. Nie wykazano również statystycznie istotnych różnic w stężeniu wapnia w dniu przyjęcia między pacjentami obciążonymi gruczołakami 2 przytarczyc, a pacjentami ze stwierdzonym gruczołakiem pojedynczej przytarczycy. Stwierdzono natomiast znamienne niższy poziom wapnia w 1. dobie po zabiegu w grupie pacjentów z patologią dwóch gruczołów (M=8,84 mg/dl; SD=0,86 vs. M=9,41 mg/dl; SD=1,05; p<0,05). Dodatkowo w grupie pacjentów obciążonych dwoma gruczołakami stwierdzono znacząco wyższe stężenie PTH w dniu przyjęcia (M=499,3 pg/ml; SD=523 vs. M=311 pg/ml; SD=346; p<0,01) oraz w 1. dobie po operacji (M=30,08 pg/ml; SD=29,18 vs. M=22,62 pg/ml; SD=44,7; p<0,05).

Obecnie złotym standardem leczenia pacjentów obciążonych PNP jest zabieg operacyjny polegający na usunięciu patologicznie zmienionej przytarczycy lub przytarczyc (138). American Association of Endocrine Surgeons (68) zaleca wykonanie paratyroidektomii

u pacjentów z bezobjawową postacią PNP jeśli chory jest w wieku <50 lat lub gdy stężenie wapnia w surowicy przekracza górną granicę normy o 1 mg/dl, także u wszystkich pacjentów u których występują objawy PNP, w tym – przede wszystkim – objawy nerkowe (kamica nerkowa, hiperkalciuria [ $>400$  mg/d] lub inne biochemiczne wykładniki zwiększonego ryzyka kamicy, upośledzona czynność nerek [GFR  $<60$  ml/min]), osteoporoza oraz zaburzenia neuropoznawcze lub psychiatryczne, które mogą mieć związek z PNP. Ostateczna decyzja dotycząca wyboru techniki operacyjnej powinna uwzględnić stan kliniczny pacjenta, zaawansowanie choroby, wyniki badań obrazowych, jak również umiejętności operatora oraz możliwości techniczne danej jednostki. Ogólnoświatowy trend w chirurgii ogólnej zmierzający w kierunku procedur małoinwazyjnych odnosi się także do zabiegów paratyroidektomii. Dostępnych jest coraz więcej publikacji porównujących skuteczność zabiegów, przebieg pooperacyjny oraz ryzyko powikłań technik małoinwazyjnych oraz klasycznych. Wyniki badania przeprowadzonego przez Udelsmana i wsp. (139) na grupie 1625 pacjentów wskazują na większą skuteczność operacji małoinwazyjnej w porównaniu do klasycznej (99,4% vs. 97,1%), mniejszą liczbę powikłań (1,45% vs. 3,1%), krótszy czas hospitalizacji oraz mniejsze koszty leczenia. Warto zaznaczyć, że według autorów pracy określenie dokładnej lokalizacji patologicznie zmienionej przytarczycy w badaniach obrazowych nie jest obligatoryjne względem kwalifikacji do zabiegu małoinwazyjnego, co jest sprzeczne z opinią autorów wcześniej przytoczonych publikacji, jak również z zaleceniami American Association of Endocrine Surgeons (68). Wysoką wartość technik małoinwazyjnych w leczeniu PNP podkreślają również Grant i wsp. (140), którzy badając grupę 1361 pacjentów uzyskali podobną skuteczność zabiegu OMIP w porównaniu do operacji klasycznej (97%). Autorzy zwracają uwagę na czynniki zwiększające skuteczność OMIP takie jak przedoperacyjna lokalizacja patologicznie zmienionej przytarczycy, pomiar iPTH oraz odpowiedni dobór pacjentów polegający na odstępianiu od OMIP w przypadku obciążenia genetycznego pacjenta, gruczolaka więcej niż 1 przytarczycy, przy podejrzeniu raka przytarczycy, u chorych po wcześniejszych interwencjach chirurgicznych okolicy szyi oraz u osób z patologiczną otyłością. Na uwagę zasługuje również zwiększający się udział zabiegów techniką robotową oraz endoskopową w chirurgii przytarczyc. Część autorów (141) zaznacza pozytywne aspekty wyżej wymienionych technik argumentując to wysoką skutecznością, mniejszymi dolegliwościami bólowymi w okresie pooperacyjnym, lepszym efektem kosmetycznym oraz zadowoleniem pacjenta. Paratyroidektomia robotowa oraz endoskopowa może znaleźć szczególne zastosowanie w przypadku gruczolaków przytarczyc zlokalizowanych w śródpiersiu oraz przy położeniu głębokim w okolicy szyi (142). Niestety, znacznym

ograniczeniem obu technik jest wysoki koszt ich przeprowadzenia, długa krzywa uczenia oraz ograniczone zaplecze technologiczne wielu ośrodków. Dalszy rozwój metody endoskopowej oraz robotowej połączone z obniżeniem kosztów może przyczynić się do szerszego zastosowania w chirurgii przytarczyc (143).

Leczenie zachowawcze jest stosowane w przypadku braku zgody pacjenta na leczenie operacyjne, obecności przeciwwskazań do zabiegu lub znieczulenia ogólnego lub gdy ryzyko operacji przewyższa jej potencjalne korzyści. Leczenie powinno polegać na utrzymaniu odpowiedniego nawodnienia organizmu, ścisłej obserwacji chorego oraz monitorowaniu stężenia PTH, wapnia oraz fosforanów nieorganicznych w surowicy (144). W leczeniu zachowawczym pacjentów obciążonych PNP istotną rolę odgrywa włączenie suplementacji witaminy D (145). Rolighed i wsp. (146) przeprowadzili badanie na grupie 46 pacjentów wykazując pozytywny wpływ codziennej suplementacji witaminy D<sub>3</sub> w dawce 2800 IU w porównaniu z grupą stosującą placebo. W grupie przyjmującej cholekalcyferol doszło do spadku stężenia PTH średnio o 17% oraz wzrostu gęstości mineralnej kości o 2,5%. Badania (4,147) wykazały również pozytywny efekt stosowania cynakalcetu w dawce 30 mg/dobę, będącego modulatorem receptora wapniowego, który zmniejsza wydzielanie PTH przez komórki gruczołów przytarczycznych, a tym samym obniżają stężenie wapnia w surowicy. Autorzy (5) sugerują zastosowanie cynakalcetu nie tylko w przypadku leczenia zachowawczego pacjentów zdyskwalifikowanych od zabiegu paratyroidektomii, ale również w przypadku wysokiej hiperkalcemii w okresie przedoperacyjnym.

W Klinice, z której pochodzi nasz zespół przeprowadzono 93 (74,4%) zabiegi OMIP, 11 (8,8%) zabiegów jednostronnej eksploracji szyi oraz 21 (16,8%) obustronnych eksploracji szyi. Średni czas operacji wynosił 53 minuty. Badanie wykazało znamienne krótszy czas OMIP w porównaniu do jedno- oraz obustronnej eksploracji szyi (M=45min; SD=11,9 vs. M=65,8min; SD=27,4; p<0,0005), nie wykazano natomiast istotnej różnicy między obiema technikami eksploracji szyi. Część autorów wskazuje na znaczną rozbieżność czasu trwania operacji w zależności od doświadczenia ośrodka (148). Obserwacje innych badaczy pokrywają się z moimi wynikami, które wskazują na znamienne krótszy czas zabiegu techniką małoinwazyjną (139,149), oraz brak istotnych różnic czasowych między zabiegami jedno- oraz dwustronnej eksploracji szyi (64). Istotnie statystyczna okazała się zależność czasu zabiegu oraz doświadczenia operatora (M= 45min; SD=12,35 vs. M=57 min; SD=25; p<0,005).

Częstość występowania powikłań znacznie różni się między ośrodkami prowadzącymi leczenie (1-59,7%) (98,150,151) i w dużym stopniu zależy od tego, czy autorzy badania uwzględniali przemijającą hipokalcemię jako powikłanie pooperacyjne. Według części

autorów (98,151) hipokalcemia jest traktowana jako jedno z najczęstszych powikłań zabiegu paratyroidektomii. Przyczyną hipokalcemii w okresie pooperacyjnym jest nagły spadek stężenia PTH w surowicy. Zazwyczaj występuje w postaci łagodnej i przemijającej, ale może przyjąć formę ciężkiej i utrwalonej, która prowadzi do rozwoju zespołu głodnych kości (*hungry bone syndrome*) (152), powodując objawy tężyczki i doprowadzając do demineralizacji tkanki kostnej. Carty (153) wskazuje na wyższe ryzyko hipokalcemii w przypadku obustronnej eksploracji szyi i zaleca profilaktyczne włączenie doustnej suplementacji wapnia u wszystkich pacjentów poddawanych paratyroidektomii. W prezentowanej pracy hipokalcemię pooperacyjną stwierdzono u 47 (37,6%). W tej grupie chorych stężenie wapnia mieściło się w granicach 5,2 – 8,9 mg/dl. Pacjent, u którego stwierdzono skrajnie niskie wartości wapnia w surowicy (5,2 mg/dl) prezentował objawy tężyczki. Dodatkowo 2 (1,6%) pacjentów zgłaszało objawy parestezji w postaci uczucia drętwienia palców kończyn górnych, oraz mrowienia okolicy ust. We wszystkich przypadkach zastosowano wlewy dożylnie chlorku wapnia ( $\text{CaCl}_2$ ) oraz siarczanu magnezu ( $\text{MgSO}_4$ ) uzyskując ustąpienie objawów. Badanie nie wykazało zwiększonego ryzyka wystąpienia hipokalcemii w zależności od wieku oraz płci pacjenta. Stwierdzono natomiast częstsze pojawienie się hipokalcemii w grupie pacjentów operowanych przez chirurga z mniejszym doświadczeniem (50% vs. 30,3%;  $p < 0,05$ ). Znamienne okazały się również różnice między technikami zabiegów. Hipokalcemia występowała najrzadziej po zabiegach OMIP (21,5% vs. 84,3%;  $p < 0,001$ ) a najczęściej po obustronnej eksploracji szyi (90,4% vs. 26,9%;  $p < 0,001$ ). Wśród pozostałych powikłań zaobserwowano 4 (3,2%) przypadki zakażenia rany pooperacyjnej oraz 3 (2,4%) przypadki krwawienia pooperacyjnego. U jednego (0,8%) chorego stwierdzono objawy niewydolności krążeniowo-oddechowej. Pacjent ten wymagał leczenia w ramach Oddziału Intensywnej Terapii. Część autorów (154,155) zwraca uwagę na ryzyko powikłania chirurgicznego pod postacią tymczasowego lub trwałego uszkodzenia nerwu krtaniowego wstecznego. Porażenie jednostronne może wiązać się z pogorszeniem fonacji oraz jakości głosu natomiast porażenie obustronne doprowadza do zwężenia głośni z ryzykiem całkowitego jej zamknięcia, co stanowi stan bezpośredniego zagrożenia życia (156). Publikacja autorstwa Mueller i wsp. (157) opisuje badanie przeprowadzone na grupie 2642 chorych poddanych paratyroidektomii wykazując brak znaczących różnic w częstości powikłań w zależności od wieku pacjenta. Z kolei wyniki przytoczonego wcześniej badania autorstwa Thomasa i wsp. (120) wykazują częstsze powikłania w populacji pacjentów powyżej 65 roku życia. Warto zaznaczyć, iż wnioski jakie wyciągnęli autorzy oparte zostały nie tylko na powikłaniach chirurgicznych wymagających reoperacji, ale również na powikłaniach niechirurgicznych jak zapalenie płuc, infekcja układu



moczowego, zawał serca, niewydolność nerek oraz udar niedokrwienny mózgu. Według większości autorów (158,159) kolejnym ważnym czynnikiem wpływającym na ryzyko powikłań zabiegu paratyroidektomii jest małe doświadczenie chirurga w operacjach gruczołów przytarczycznych. Wykazano, iż paratyroidektomia przeprowadzona przez doświadczonego operatora zmniejsza ryzyko powikłań pooperacyjnych oraz śmiertelność okołoperacyjną pacjentów. Wnioski wyciągnięte przez Iacobone i wsp. (159) sugerują, iż operacje w zakresie przytarczyc powinny być prowadzone przez chirurgów wykonujących co najmniej 15 zabiegów tego rodzaju rocznie. Autorzy zaznaczają jednocześnie, że przypadki trudniejsze jak np. brak dokładnej lokalizacji patologicznie zmienionej przytarczycy w badaniu obrazowym, pacjenci pediatryczni, wcześniejsze operacje okolicy szyi lub przypadki wrodzonej patologii przytarczyc wymagają większego doświadczenia chirurgicznego i powinny być wykonane przez operatorów wykonujących co najmniej 40 takich zabiegów rocznie. Część autorów zauważa również znamienne różnice dotyczące powikłań pooperacyjnych względem poszczególnych technik zabiegu paratyroidektomii. Badania porównujące OMIP oraz obustronną eksplorację szyi (160,161) wykazują mniejsze ryzyko powikłań na korzyść OMIP, podkreślając rzadsze występowanie krwawienia pooperacyjnego, hipokalcemii oraz porażenia nerwu krtaniowego wstecznego. Z kolei badanie Bergenfelz i wsp. (64) wskazuje na mniejsze ryzyko powikłań po zabiegu jednostronnej eksploracji szyi w porównaniu do obustronnej. W badanej przez mnie grupie nie zaobserwowano zależności między płcią i wiekiem pacjenta a ryzykiem powikłań. Nie wykazano również wpływu doświadczenia operatora oraz lokalizacji patologicznie zmienionej przytarczycy na pojawienie się powikłań w okresie pooperacyjnym. Wykazano natomiast wpływ współistniejących obciążeń chorobowych na zwiększone ryzyko powikłań (20,9% vs. 2,4%;  $p=0,005$ ) w tym na zwiększone ryzyko krwawienia w okresie pooperacyjnym (6,9% vs. 0%;  $p<0,05$ ).

Aktualnie przyjmuje się, iż skuteczna paratyroidektomia to zabieg po którym w okresie 6 miesięcy nie doszło do rozwoju hiperkalcemii. (70,71) W analizowanej przez mnie grupie pacjentów normalizację stężenia wapnia w 6. miesiącu po operacji uzyskano u 119 (95,2%) pacjentów. Spośród 6 pacjentów, u których stężenie wapnia utrzymywało się powyżej 10,5 g/dl, 5 operowanych było technika OMIP, natomiast u 1 chorego przeprowadzono jednostronną eksplorację szyi. Nie wykazano istotnych zależności między skutecznością zabiegu a płcią oraz wiekiem pacjenta. Nie zaobserwowano również znamienych różnic w skuteczności pomiędzy poszczególnymi technikami paratyroidektomii. Badanie nie wykazało istotnych różnic w skuteczności w zależności od lokalizacji chirurgicznie usuniętego gruczołka.

## 7. Ograniczenia pracy naukowej

1. Retrospektywny charakter pracy narzuca pewne ograniczenia dostępności danych, które skutkowały dyskwalifikacją części chorych z badania.
2. Badanie zostało przeprowadzone w oparciu o doświadczenia jednego ośrodka. Wieloośrodkowa analiza danych pozwoliłaby uzyskać większą grupę badawczą.

## 8. Wnioski

1. Chirurgiczne usunięcie przytarczyc w przypadku PNP jest metodą leczenia o wysokiej skuteczności.
  2. Optymalną dla pacjenta techniką zabiegu w przypadku pojedynczego gruczolaka przytarczycy jest otwarta małoinwazyjna paratyroidektomia. Jej zastosowanie jest niestety ograniczone przez konieczność lokalizacji patologicznie zmienionej przytarczycy w przedoperacyjnych badaniach obrazowych. najmniejsza liczba powikłań
  3. Lokalizacja gruczolaka przytarczycy nie wpływa na skuteczność leczenia chirurgicznego.
  4. Zabieg paratyroidektomii może być przeprowadzony skutecznie oraz bezpiecznie przez chirurga szkolącego się, pod warunkiem ścisłego nadzoru doświadczonego operatora.
  5. Zabieg może zostać przeprowadzony bezpiecznie bez względu na wiek oraz płeć pacjenta.
  6. Pacjenci obciążeni chorobami współistniejącymi narażeni są na większe ryzyko powikłań pooperacyjnych, w tej grupie chorych szczególnie istotne jest odpowiednie przygotowanie przedoperacyjne oraz wzmożona obserwacja i opieka w okresie pooperacyjnym.
  7. Wyższe stężenie PTH w surowicy może wiązać się ze współwystępowaniem więcej niż jednego gruczolaka przytarczyc. w przypadku ujemnego wyniku
- chirurgiczne leczenie zawsze powoduje spadek parathormonu
- leczenie chirurgiczne oceniane
- metoda chirurgiczna

## 9. Bibliografia

1. Modarai B, Sawyer A, Ellis H. The glands of Owen. *J R Soc Med.* 2004;97(10):494–5.
2. Dombrowsky A, Borg B, Xie R, Kirklin JK, Chen H, Balentine CJ. Why Is Hyperparathyroidism Underdiagnosed and Undertreated in Older Adults? *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2018 Dec 1;11.
3. Quilao RJ, Greer M, Stack BC. Investigating the potential underdiagnosis of primary hyperparathyroidism at the University of Arkansas for Medical Sciences. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2020 Aug 1;5(4):773–7.
4. Ng CH, Chin YH, Tan MHQ, Ng JX, Yang SP, Kiew JJ, et al. Cinacalcet and primary hyperparathyroidism: Systematic review and meta regression. *Endocr Connect.* 2020;9(7):743–54.
5. Misiorowski W, Zgliczyński W. Cinacalcet as symptomatic treatment of hypercalcaemia in primary hyperparathyroidism prior to surgery. *Endokrynol Pol.* 2017 Jun 22;68(3):306–10.
6. Bell D, Hale J, Go C, Challis BG, Das T, Fish B, et al. A single-centre retrospective analysis of cinacalcet therapy in primary hyperparathyroidism. *Endocr Connect.* 2021 Nov 1;10(11):1435–44.
7. Schmidt J, Kuźdżał J, Gruca Z, Krawczyk M, Lampe P. *Podstawy chirurgii: podręcznik dla lekarzy specjalizujących się w chirurgii ogólnej.* Kraków: Medycyna Praktyczna; 2010.
8. Vermeulen AHM. The birth of endocrine pathology: How Erdheim misunderstood parathyroids. *Virchows Archiv.* 2010;457(3):283–90.
9. Kalra S, Baruah M, Sahay R, Sawhney K. The history of parathyroid endocrinology. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(2):320.
10. Eknayan G. A history of the parathyroid glands. *American Journal of Kidney Diseases.* 1995;26(5):801–7.
11. Collip JB, Leitch DB. A Case of Tetany treated with Parathyrin. *Can Med Assoc J.* 1925;15(1):59–60.
12. Kobiela J, Łaski D, Stróżyk A, Proczko-Markuszczyńska M, Stefaniak T, Sworczak K, et al. Od preparowania czterogruczołowego do technik małoinwazyjnych. Małoinwazyjna paratyroidektomia jako obecny standard chirurgii pierwotnej nadczynności przytarczyc. *Endokrynol Pol.* 2014;65(3):240–9.
13. Gagner M. Endoscopic Parathyroidectomy and Thyroidectomy Lessons Learned From Endoscopic Cervical Procedures in a Porcine Model. 2015.
14. zespół red. P. Gajewski. *Interna Szczeklika - podręcznik chorób wewnętrznych.* Kraków: Medycyna Praktyczna; 2020.
15. Clarke BL. Epidemiology of Primary Hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Densitometry.* 2013 Jan;16(1):8–13.
16. Press DM, Siperstein AE, Berber E, Shin JJ, Metzger R, Jin J, et al. The prevalence of undiagnosed and unrecognized primary hyperparathyroidism: A population-based analysis from the electronic medical record. *Surgery (United States)* [Internet]. 2013;154(6):1232–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2013.06.051>

17. Aksakal N, Erçetin C, Özçınar B, Aral F, Erbil Y. Lithium-associated primary hyperparathyroidism complicated by nephrogenic diabetes insipidus. *Turk J Surg.* 2015;31(3):166–9.
18. Tran H, Grange JS, Adams-Huet B, Nwariaku FE, Rabaglia JL, Woodruff SL, et al. The impact of obesity on the presentation of primary hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2014;99(7):2359–64.
19. Tripepi G, Mattace-Raso F, Pizzini P, Cutrupi S, Witteman J, Zoccali C, et al. Smoking and hyperparathyroidism in patients with end-stage renal disease (ESRD). *J Nephrol.* 2012 Feb;25(1):75–83.
20. Bilezikian JP, Cusano NE, Khan AA, Liu JM, Marcocci C, Bandeira F. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 May 19;2:1–16.
21. Gawrychowski J, Barbara J. Choroby tarczycy i przytarczyc. Diagnostyka i leczenie. Warszawa: Medipage; 2014.
22. Yuen NK, Ananthkrishnan S, Campbell MJ. Hyperparathyroidism of Renal Disease.
23. Lespessailles E, Toumi H. Vitamin D alteration associated with obesity and bariatric surgery. *Exp Biol Med.* 2017 May 1;242(10):1086–94.
24. Bartel H. Embriologia. Warszawa: PZWL; 2012.
25. Bochenek A, Reicher M. ANATOMIA CZŁOWIEKA PODRĘCZNIK DLA STUDENTÓW MEDYCYNY I LEKARZY. Warszawa: PZWL; 2010.
26. Dream S, Lindeman B, Chen H. Prevalence of Thymic Parathyroids in Primary Hyperparathyroidism During Radioguided Parathyroidectomy. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2019 Aug 1;12.
27. Mariani G, Gulec SA, Rubello D, Boni G, Puccini M, Pelizzo MR, et al. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *Journal of Nuclear Medicine.* 2003;44(9):1443–58.
28. Chattopadhyay N. Biochemistry, physiology and pathophysiology of the extracellular calcium-sensing receptor. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology.* 2000;32(8):789–804.
29. Hollenberg AN, Arnold A. Hypercalcemia with Low-Normal Serum Intact PTH: A Novel Presentation of Primary Hyperparathyroidism.
30. Filip Szymański I Katedra Klinika Kardiologii med M, Szymański FM, Bomba-Opoń DA, Łęgosz P, Głogowska-Szeląg J, Baran W, et al. WYBRANE PROBLEMY KLINICZNE key words: vitamin D, supplementation, vitamin D deficiency Adres do korespondencji: dr hab. Forum Medycyny Rodzinnej [Internet]. 2015;9:423–34. Available from: [www.fmr.viamedica.pl](http://www.fmr.viamedica.pl)
31. Llach F. Hyperphosphatemia in end-stage renal disease patients: Pathophysiological consequences. *Kidney Int Suppl.* 1999;56(73).
32. Hendy GN. Molecular Mechanisms of Primary Hyperparathyroidism. Vol. 1, Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders. Kluwer Academic Publishers; 2000.
33. Cashman KD. Calcium intake, calcium bioavailability and bone health. *British Journal of Nutrition.* 2002 May;87(S2):S169–77.

34. Power ML, Heaney RP, Kalkwarf HJ, Pitkin RM, Repke JT, Tsang RC, et al. The role of calcium in health and disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Dec;181(6):1560–9.
35. Beto JA. The Role of Calcium in Human Aging. *Clin Nutr Res.* 2015;4(1):1.
36. Naples R, Shin JJ, Berber E, Jin J, Krishnamurthy VD, Siperstein AE. Recognition of primary hyperparathyroidism: Delayed time course from hypercalcemia to surgery. *Surgery (United States).* 2020 Feb 1;167(2):358–64.
37. Lila A, Sarathi V, Jagtap V, Bandgar T, Menon P, Shah N. Renal manifestations of primary hyperparathyroidism. *Indian J Endocrinol Metab [Internet].* 2012;16(2):258. Available from: <https://journals.lww.com/10.4103/2230-8210.93745>
38. Kunert Ł, Gawrychowski J, Jarosław S, Bu G. Zaburzenia depresyjne i lękowe u chorych z pierwotną nadczynnością przytarczyc. 2019;2674(148):1–17.
39. Parks KA, Parks CG, Onwuameze OE, Shrestha S. Psychiatric complications of primary hyperparathyroidism and mild hypercalcemia. *American Journal of Psychiatry.* 2017 Jul 1;174(7):620–2.
40. Walker MD, Silverberg SJ. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. Vol. 31, *Journal of Endocrinological Investigation.* Editrice Kurtis s.r.l.; 2008. p. 925–31.
41. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. Vol. 14, *Nature Reviews Endocrinology.* Nature Publishing Group; 2018. p. 115–25.
42. René C, editor. 250 badań laboratoryjnych. Kiedy zlecać. Jak interpretować. Warszawa: PZWL; 2017.
43. Baj J, Sitarz R, Łokaj M, Forma A, Czezelewski M, Maani A, et al. Preoperative and intraoperative methods of parathyroid gland localization and the diagnosis of parathyroid adenomas. Vol. 25, *Molecules.* MDPI AG; 2020.
44. Roy M, Mazeh H, Chen H, Sippel RS. Incidence and localization of ectopic parathyroid adenomas in previously unexplored patients. *World J Surg.* 2013 Jan;37(1):102–6.
45. Sukan A, Reyhan M, Aydin M, Yapar AF, Sert Y, Canpolat T, et al. Preoperative evaluation of hyperparathyroidism: The role of dual-phase parathyroid scintigraphy and ultrasound imaging. *Ann Nucl Med.* 2008 Feb;22(2):123–31.
46. Murad V, Andrés Barragán C, Rivera H. 4861 review topic Palabras clave (DeCS) Ultrasound Evaluation of the Parathyroid Glands Evaluación mediante ultrasonido de las glándulas paratiroides. Vol. 29. 2018.
47. Jones BA, Lindeman B, Chen H. Are Tc-99m-Sestamibi Scans in Patients With Secondary Hyperparathyroidism and Renal Failure Needed? *Journal of Surgical Research.* 2019 Nov 1;243:380–3.
48. de La Rosa A, Jimeno J, Membrilla E, Sancho JJ, Pereira JA, Sitges-Serra A. Usefulness of preoperative Tc-mibi parathyroid scintigraphy in secondary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* 2008 Jan;393(1):21–4.
49. Elgazzar A, Alenezi S, Asa'ad S. Scintigraphic parathyroid imaging: concepts and new developments. *Res Rep Nucl Med.* 2015 Jun;9.

50. Gayed IW, Kim ; E Edmund, Broussard WF, Evans D, Lee J, Broemeling LD, et al. The Value of 99m Tc-Sestamibi SPECT/CT over Conventional SPECT in the Evaluation of Parathyroid Adenomas or Hyperplasia.
51. Monzen Y, Tamura A, Okazaki H, Kurose T, Kobayashi M, Kuraoka M. SPECT/CT Fusion in the Diagnosis of Hyperparathyroidism. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2015;3(1):61–5.
52. Piciocchi S, Barone D, Gavelli G, Dubini A, Oboldi D, Matteuci F. Primary Hyperparathyroidism: Imaging to Pathology. *J Clin Imaging Sci.* 2012 Oct 6;2:59.
53. Takumi K, Fukukura Y, Hakamada H, Nagano H, Kumagae Y, Arima H, et al. CT features of parathyroid carcinomas: comparison with benign parathyroid lesions. *Jpn J Radiol.* 2019 May 12;37(5):380–9.
54. Pino Rivero V, Pantoja Hernández CG, González Palomino A, Trinidad Ruíz G, Marcos García M, Keituqwa Yáñez T, et al. [Usefulness of computed tomography and magnetic resonance in the preoperative diagnosis for hyperparathyroidism]. *An Otorrinolaringol Ibero Am.* 2005;32(5):491–8.
55. di Bari F, Vita R, Marini H, Borrielli I, lo Re C, Panebianco V, et al. Conservative Management of Gestational Hypercalcemia Due to Primary Hyperparathyroidism with Lack of Complications. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2021 Oct 8;21(8):1512–7.
56. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical Management of Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Oct;99(10):3607–18.
57. Wagner D, Xia Y, Hou R. Safety of Vitamin D Replacement in Patients with Primary Hyperparathyroidism and Concomitant Vitamin D Deficiency. *Endocrine Practice.* 2013 May;19(3):420–5.
58. Buczkowski K, Chlabicz S, Dytfeld J, Horst-Sikorska W, Jaroszyński A, Kardas P, et al. WYBRANE PROBLEMY KLINICZNE Wytuczne dla lekarzy rodzinnych dotyczące suplementacji witaminy D Recommendations for vitamin D supplementation. *Forum Medycyny Rodzinnej [Internet].* 2013;7:55–8. Available from: [www.fmr.viamedica.pl](http://www.fmr.viamedica.pl)
59. Moe SM, Drüeke TB. Management of Secondary Hyperparathyroidism: The Importance and the Challenge of Controlling Parathyroid Hormone Levels without Elevating Calcium, Phosphorus, and Calcium-Phosphorus Product. *Am J Nephrol.* 2003;23(6):369–79.
60. Won HR, Koo BS. Recent Trends in the Surgical Treatment of Secondary Hyperparathyroidism. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2020 May 1;13(2):91–2.
61. Kerby JD, Rue LW, Blair H, Hudson S, Sellers MT, Diethelm AG. Operative Treatment of Tertiary Hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 1998 Jun;227(6):878–86.
62. Feldman AL, Sharaf RN, Skarulis MC, Bartlett DL, Libutti SK, Weinstein LS, et al. Results of heterotopic parathyroid autotransplantation: A 13-year experience. *Surgery.* 1999 Dec;126(6):1042–8.
63. Bartsch D, Nies C, Hasse C, Willuhn J, Rothmund M. Clinical and surgical aspects of double adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *British Journal of Surgery.* 2005 Dec 14;82(7):926–9.
64. Bergenfelz A, Lindblom P, Tibblin S, Westerdahl J. Unilateral Versus Bilateral Neck Exploration for Primary Hyperparathyroidism. *Ann Surg.* 2002 Nov;236(5):543–51.

65. Xu F, Zhang X, Liao Z, Zhou J, Tang Z. Secondary Hyperparathyroidism: Clinical Exploration of Endoscopic Total Parathyroidectomy Using the Oral Vestibular Approach with Forearm Autotransplantation. *Altern Ther Health Med*. 2023 Jan;29(1):216–23.
66. Majcen M, Hocevar M. Surgical options in treating patients with primary hyperparathyroidism. *Radiol Oncol*. 2020 Feb 29;54(1):22–32.
67. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JEM, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. Vol. 28, *Osteoporosis International*. Springer London; 2017.
68. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American association of endocrine surgeons guidelines for definitive management of primary hyperparathyroidism. *JAMA Surg*. 2016 Oct 1;151(10):959–68.
69. García Martín A, Varsavsky M, Cortés Berdonces M, Ávila Rubio V, Alhambra Expósito MR, Novo Rodríguez C, et al. Phosphate disorders and the clinical management of hypophosphatemia and hyperphosphatemia. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed)*. 2020 Mar;67(3):205–15.
70. Irvin GL, Carneiro DM, Solorzano CC, Leight GS, Perrier N, Nelson WR, et al. Progress in the Operative Management of Sporadic Primary Hyperparathyroidism over 34 Years. *Ann Surg*. 2004 May;239(5):704–11.
71. Solorzano CC, Mendez W, Lew JI, Rodgers SE, Montano R. Long-term Outcome of Patients With Elevated Parathyroid Hormone Levels After Successful Parathyroidectomy for Sporadic Primary Hyperparathyroidism. Vol. 143, *Arch Surg*. 2008.
72. Albright Fuller. A page out of the history of hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1948 Aug;8(8):637–57.
73. Fuller Albright AB, MD, and ECR. The Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease. Selected Studies. *J Bone Joint Surg*. 1948 Oct;31(4):881–2.
74. Udelsman R, Åkerström G, Biagini C, Duh QY, Miccoli P, Niederle B, et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop. In: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Endocrine Society; 2014. p. 3595–606.
75. Rao SD. Epidemiology of parathyroid disorders. Vol. 32, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. Bailliere Tindall Ltd; 2018. p. 773–80.
76. Yu N, Donnan PT, Murphy MJ, Leese GP. Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Tayside, Scotland, UK. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Oct;71(4):485–93.
77. Richert L, Trombetti A, Herrmann FR, Triponez F, Meier C, Robert JH, et al. Age and gender distribution of primary hyperparathyroidism and incidence of surgical treatment in a European country with a particularly high life expectancy [Internet]. Vol. 139. Available from: [www.smw.ch](http://www.smw.ch)
78. Broulík P, Adámek S, Libánský P, Kubinyi J. Changes in the Pattern of Primary Hyperparathyroidism in Czech Republic. *Prague Med Rep*. 2015;116(2):112–21.
79. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Hathcock MA, Melton LJ, Wermers RA. Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades (1965–2010). *Bone*. 2015 Apr 1;73:1–7.

80. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: An update on the changing epidemiology of the disease. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2006 Jan;21(1):171–7.
81. Yeh MW, Ituarte PHG, Zhou HC, Nishimoto S, In-Lu Amy Liu, Harari A, et al. Incidence and prevalence of primary hyperparathyroidism in a racially mixed population. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013 Mar;98(3):1122–9.
82. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: Summary. Vol. 182, *CMAJ*. Canadian Medical Association Journal. Canadian Medical Association; 2010. p. 1864–73.
83. Nouikes Zitouni S. Monocentric experience of primary hyperparathyroidism surgery in Algeria. *Surg Open Sci*. 2021 Apr 1;4:32–6.
84. Mazeh H, Sippel RS, Chen H. The Role of Gender in Primary Hyperparathyroidism: Same Disease, Different Presentation. *Ann Surg Oncol*. 2012 Sep 26;19(9):2958–62.
85. Yavropoulou MP, Anastasilakis AD, Panagiotakou A, Kassi E, Makras P. Gender predilection in sporadic parathyroid adenomas. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020.
86. Pradeep P v., Jayashree B, Mishra A, Mishra SK. Systematic review of primary hyperparathyroidism in india: The past, present, and the future trends. Vol. 2011, *International Journal of Endocrinology*. 2011.
87. Thakker R v. Genetics of parathyroid tumours. Vol. 280, *Journal of Internal Medicine*. Blackwell Publishing Ltd; 2016. p. 574–83.
88. Rahbari R, Holloway AK, He M, Khanafshar E, Clark OH, Kebebew E. Identification of differentially expressed microRNA in parathyroid tumors. *Ann Surg Oncol*. 2011 Apr;18(4):1158–65.
89. Miedlich S, Krohn K, Paschke R. Update on genetic and clinical aspects of primary hyperparathyroidism. Vol. 59, *Clinical Endocrinology*. 2003. p. 539–54.
90. Gasser RW. Clinical aspects of primary hyperparathyroidism: Clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2013 Sep;163(17–18):397–402.
91. Pallan S, Rahman MO, Khan AA. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. Vol. 344, *BMJ (Online)*. 2012.
92. Pappu R, Jabbour SA, Regianto AM, Reginato AJ. Musculoskeletal manifestations of primary hyperparathyroidism. Vol. 35, *Clinical Rheumatology*. Springer London; 2016. p. 3081–7.
93. Boro H, Khatiwada S, Alam S, Kubihal S, Dogra V, Malla S, et al. The spectrum of manifestations of primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2022;28(3):178–87.
94. Chan AK, Duh QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH\*. Clinical Manifestations of Primary Hyperparathyroidism Before and After Parathyroidectomy A Case-Control Study. Vol. 222, *ANNALS OF SURGERY*. 1995.
95. Cormier C, Koumakis E. Bone and primary hyperparathyroidism. Vol. 89, *Joint Bone Spine*. Elsevier Masson s.r.l.; 2022.



96. Prasarttong-Osoth P, Wathanaoran P, Imruetaicharoenchoke W, Rojananin S. Primary hyperparathyroidism: 11-year experience in a Single Institute in Thailand. Vol. 2012, *International Journal of Endocrinology*. 2012.
97. Lin X, Fan Y, Zhang Z, Yue H. Clinical Characteristics of Primary Hyperparathyroidism: 15-Year Experience of 457 Patients in a Single Center in China. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Feb 25;12.
98. Demir B, Binnetoğlu A, Sahin A, Yavuz DG. Single center experience in the surgical management of primary hyperparathyroidism. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2020 Aug 1;13(3):285–90.
99. Narayanan N, Palui R, Merugu C, Kar SS, Kamalanathan S, Sahoo J, et al. The Risk of Fractures in Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis. *JBMR Plus*. 2021 Apr 1;5(4).
100. Misiorowski W, Bilezikian JP. Osteitis Fibrosa Cystica. *JBMR Plus*. 2020 Sep 1;4(9).
101. Yalamanchi A, Mori KS, Asirvatham AR, Mahadevan S. Von Recklinghausen disease of bone. Vol. 14, *BMJ Case Reports*. BMJ Publishing Group; 2021.
102. Joborn C, Hetta J, Johansson H, Rastad J, Agren H, Ljunghall S. Psychiatric Morbidity in Primary Hyperparathyroidism. Vol. 12, *World J. Surg*. 1988.
103. Serdenes R, Lewis M, Chandrasekhara S. A Clinical Review of the Psychiatric Sequelae of Primary Hyperparathyroidism. *Cureus*. 2021 Oct 27;
104. Brown SW, Vyas B v., Spiegel DR. Mania in a case of hyperparathyroidism. Vol. 48, *Psychosomatics*. American Psychiatric Publishing Inc.; 2007. p. 265–8.
105. Weber T, Eberle J, Messelhäuser U, Schiffmann L, Nies C, Schabram J, et al. Parathyroidectomy, elevated depression scores, and suicidal ideation in patients with primary hyperparathyroidism: Results of a prospective multicenter study. *JAMA Surg*. 2013 Feb;148(2):109–15.
106. Joborn C, Hetta J, Lind L, Rastad J, Akerström G, Ljunghall S. Self-rated psychiatric symptoms in patients operated on because of primary hyperparathyroidism and in patients with long-standing mild hypercalcemia. *Surgery*. 1989 Jan;105(1):72–8.
107. Selle JG, Altemeier WA, Fullen WD, Goldsmith RE. Cholelithiasis in Hyperparathyroidism A Neglected Manifestation [Internet]. Available from: <http://archsurg.jamanetwork.com/>
108. Shah VN, Kumar Bhadada S, Bhansali A, Behera A, Bhattacharya A, Nahar U, et al. Effect of gender, biochemical parameters & parathyroid surgery on gastrointestinal manifestations of symptomatic primary hyperparathyroidism.
109. Saito Y, Takami H, Abdelhamid Ahmed AH, Nakao A, Ho K, Tokuda T, et al. Association of symptomatic gallstones and primary hyperparathyroidism: a propensity score-matched analysis. Vol. 108, *British Journal of Surgery*. Oxford University Press; 2021. p. E336–7.
110. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. Vol. 96, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011. p. 2377–85.
111. Cooperberg MR, Duh QY, Stackhouse GB, Stoller ML. Oral calcium supplementation associated with decreased likelihood of nephrolithiasis prior to surgery for hyperparathyroidism. *International Journal of Urology*. 2007 Dec;14(12):1113–5.

112. Wu B, Haigh PI, Hwang R, Ituarte PHG, Liu ILA, Hahn TJ, et al. Underutilization of Parathyroidectomy in Elderly Patients with Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Sep;95(9):4324–30.
113. Corbetta S, Baccarelli A, Aroldi A, Vicentini L, Fogazzi GB, Eller-Vainicher C, et al. Risk factors associated to kidney stones in primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2005 Apr 18;28(4):122–8.
114. Cipriani C, Carnevale V, Biamonte F, Piemonte S, Pepe J, Nieddu L, et al. Hospital care for primary hyperparathyroidism in Italy: A 6-year register-based study. *Eur J Endocrinol.* 2014 Oct 1;171(4):481–7.
115. Cheng SP, Liu CL, Chen HH, Lee JJ, Liu TP, Yang TL. Prolonged hospital stay after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2009 Jan;33(1):72–9.
116. Sejean K, Calmus S, Durand-Zaleski I, Bonnichon P, Thomopoulos P, Cormier C, et al. Surgery versus medical follow-up in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism: A decision analysis. *Eur J Endocrinol.* 2005 Dec;153(6):915–27.
117. Kim SM, Shu AD, Long J, Montez-Rath ME, Leonard MB, Norton JA, et al. Declining rates of inpatient parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism in the US. *PLoS One.* 2016 Aug 1;11(8).
118. Mittendorf EA, Merlino JI, McHenry CR. Post-parathyroidectomy hypocalcemia: incidence, risk factors, and management. *Am Surg.* 2004 Feb;70(2):114–9; discussion 119-20.
119. Lansdown M, Gray W, Day J, Wass J, Briggs T. Surgical volume-patient outcome relationships for parathyroidectomy in the England: analysis of an administrative dataset for the Getting It Right First Time programme. *British Journal of Surgery.* 2022 Mar 1;109(Supplement\_2).
120. Thomas DC, Roman SA, Sosa JA. Parathyroidectomy in the elderly: Analysis of 7313 patients. *Journal of Surgical Research.* 2011 Oct;170(2):240–6.
121. Bunch PM, Kelly HR. Preoperative Imaging Techniques in Primary Hyperparathyroidism: A Review. Vol. 144, *JAMA Otolaryngology - Head and Neck Surgery.* American Medical Association; 2018. p. 929–37.
122. Obołończyk Ł, Karwacka I, Wiśniewski P, Sworczak K, Osęka T. The Current Role of Parathyroid Fine-Needle Biopsy (P-FNAB) with iPTH-Washout Concentration (iPTH-WC) in Primary Hyperparathyroidism: A Single Center Experience and Literature Review. *Biomedicines.* 2022 Jan 1;10(1).
123. Henry JF. Reoperation for primary hyperparathyroidism: Tips and tricks. Vol. 395, *Langenbeck's Archives of Surgery.* 2010. p. 103–9.
124. Hessman O, Stålberg P, Sundin A, Garske U, Rudberg C, Eriksson LG, et al. High success rate of parathyroid reoperation may be achieved with improved localization diagnosis. *World J Surg.* 2008 May;32(5):774–81.
125. O'Connell RL, Afors K, Thomas MH. Re-exploratory parathyroid surgery for persistent and recurrent primary hyperparathyroidism. *World Journal of Endocrine Surgery.* 2011;3(3):107–11.
126. Tang BNT, Moreno-Reyes R, Blocklet D, Corvilain B, Cappello M, Delpierre I, et al. Accurate pre-operative localization of pathological parathyroid glands using 11C-methionine PET/CT. *Contrast Media Mol Imaging.* 2008;3(4):157–63.

127. Dream S, Wang TS. The best localization is an experienced parathyroid surgeon. Vol. 220, *American Journal of Surgery*. Elsevier Inc.; 2020. p. 532.
128. Reading1 CC, Charboneau1 JW, James1 EM, Karseil1 PR, Grant2 CS, van Heerden2 JA, et al. Postoperative Parathyroid High-Frequency Sonography: Evaluation of Persistent or Recurrent Hyperparathyroidism Address reprint requests to [Internet]. 1985. Available from: [www.ajronline.org](http://www.ajronline.org)
129. Abdelfatah El-hady H, Saleh Radwan H. Focused parathyroidectomy for single parathyroid adenoma: a clinical account of 20 patients. *Electron Physician*. 2018 Jun 20;10(6):6974–80.
130. Marzouki HZ, Chavannes M, Tamilia M, Hier MP, Black MJ, Levental M, et al. Location of parathyroid adenomas: 7-year experience. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 Oct;39(5):551–4.
131. Phitayakorn R, McHenry CR. Incidence and location of ectopic abnormal parathyroid glands. *The American Journal of Surgery*. 2006 Mar;191(3):418–23.
132. Nawrot I, Chudziński W, Ciącka T, Barczyński M, Szmidt J. Reoperations for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism: Results of a retrospective cohort study at a tertiary referral center. *Medical Science Monitor*. 2014 Sep 9;20:1604–12.
133. Downey NJ, McGuigan JA, Dolan SJ, Russell CFJ. Median sternotomy for parathyroid adenoma. *Ir J Med Sci*. 1999 Jan;168(1):13–6.
134. Chan RK, Ruan DT, Gawande AA, Moore FD. Surgery for Hyperparathyroidism in Image-Negative Patients. Vol. 143, *Arch Surg*. 2008.
135. Tezelman S, Shen W, Shaver JK, Siperstein AE, Duh QY, Klein H, et al. Double Parathyroid Adenomas Clinical and Biochemical Characteristics Before and After Parathyroidectomy. Vol. 218, *ANNALS OF SURGERY*. 1993.
136. Goodsell KE, Ermer JP, Zaheer S, Kelz RR, Fraker DL, Wachtel H. Double adenoma as a cause of primary hyperparathyroidism: Asymmetric hyperplasia or a distinct pathologic entity? *Am J Surg*. 2021 Sep 1;222(3):483–9.
137. Alhefdhi A, Schneider DF, Sippel R, Chen H. Recurrent and persistence primary hyperparathyroidism occurs more frequently in patients with double adenomas. *Journal of Surgical Research*. 2014;190(1):198–202.
138. Khan MAA, Rafiq S, Lanitis S, Mirza FA, Gwozdziwicz L, Al-Mufti R, et al. Surgical Treatment of Primary Hyperparathyroidism: Description of Techniques and Advances in the Field. Vol. 76, *Indian Journal of Surgery*. Springer; 2014. p. 308–15.
139. Udelsman R, Lin Z, Donovan P. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 2011 Mar;253(3):585–91.
140. Grant CS, Thompson G, Farley D, van Heerden J. Primary Hyperparathyroidism Surgical Management Since the Introduction of Minimally Invasive Parathyroidectomy Mayo Clinic Experience [Internet]. Vol. 140, *Arch Surg*. 2005. Available from: [www.archsurg.com](http://www.archsurg.com)
141. Brunaud L, Li Z, van den Heede K, Cuny T, van Slycke S. Endoscopic and robotic parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. Vol. 5, *Gland Surgery*. AME Publishing Company; 2016. p. 352–60.

142. Henry JF, Sebag F, Cherenko M, Ippolito G, Taieb D, Vaillant J. Endoscopic Parathyroidectomy: Why and When? *World J Surg.* 2008 Nov 30;32(11):2509–15.
143. Bhandarwar A, Gala J, Arora E, Gajbhiye R, Talwar G, Gandhi S, et al. Endoscopic parathyroidectomy: a retrospective review of 27 cases. *Surg Endosc.* 2021 Mar 1;35(3):1288–95.
144. Cetani F, Saponaro F, Marcocci C. Non-surgical management of primary hyperparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018 Dec;32(6):821–35.
145. Norenstedt S, Pernow Y, Brismar K, Sääf M, Ekip A, Granath F, et al. Primary hyperparathyroidism and metabolic risk factors, impact of parathyroidectomy and vitamin D supplementation, and results of a randomized double-blind study. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(6):795–804.
146. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, Heickendorff L, Vestergaard P, Mosekilde L, et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: A randomized placebo controlled trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2014;99(3):1072–80.
147. Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M, Scumpia S, Sterling LR, Cheng S, et al. Cinacalcet treatment of primary hyperparathyroidism: Biochemical and bone densitometric outcomes in a five-year study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2009;94(12):4860–7.
148. Ahn D, Kwak JH, Lee GJ, Sohn JH. Parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: A retrospective analysis of localization, surgical characteristics, and treatment outcomes. *Asian J Surg.* 2022;
149. Udelsman R. Six Hundred Fifty-Six Consecutive Explorations for Primary Hyperparathyroidism. Vol. 235, *ANNALS OF SURGERY.* 1990.
150. Neychev VK, Ghanem M, Blackwood SL, Aragon Han P, Fazeli R, Schneider E, et al. Parathyroid surgery can be safely performed in a community hospital by experienced parathyroid surgeons: A retrospective cohort study. *International Journal of Surgery.* 2016 Mar 1;27:72–6.
151. Usta A, Alhan E, Cinel A, Türkyilmaz S, Erem C. A 20-year study on 190 patients with primary hyperparathyroidism in a developing country: Turkey experience. *Int Surg.* 2015 Apr 1;100(4):648–55.
152. Kozłowska E, Ciepela O. Praca pogładowa • Review Article 43 diagnostyka laboratoryjna *Journal of Laboratory Diagnostics Diagn Lab.* 2019;55(1):43–8. Available from: [www.diagnostykaboratoryjna.eu](http://www.diagnostykaboratoryjna.eu)
153. Carty SE. Prevention and management of complications in parathyroid surgery. Vol. 37, *Otolaryngologic Clinics of North America.* 2004. p. 897–907.
154. Fewins J, Simpson CB, Miller FR. Complications of thyroid and parathyroid surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 2003 Feb;36(1):189–206.
155. Richmond BK, Eads K, Flaherty S, Belcher M, Runyon D. Complications of thyroidectomy and parathyroidectomy in the rural community hospital setting. *Am Surg.* 2007 Apr;73(4):332–6.
156. Crumley RL. Unilateral recurrent laryngeal nerve paralysis. *Journal of Voice.* 1994 Mar;8(1):79–83.

157. Mueller M, Ebrahimi F, Christ E, Nebiker CA, Schuetz P, Mueller B, et al. Safety of parathyroidectomy in older vs. younger patients with primary hyperparathyroidism. *Endocr Connect.* 2021 Oct 1;10(10):1273–82.
158. Ann Sosa J, Powe NR, Levine MA, Udelsman R, Zeiger MA. PROFILE OF A CLINICAL PRACTICE Thresholds for Surgery and Surgical Outcomes for Patients with Primary Hyperparathyroidism: A National Survey of Endocrine Surgeons. 1998.
159. Iacobone M, Scerrino G, Palazzo FF. Parathyroid surgery: an evidence-based volume—outcomes analysis: European Society of Endocrine Surgeons (ESES) positional statement. Vol. 404, *Langenbeck's Archives of Surgery.* Springer; 2019. p. 919–27.
160. Norman J, Chheda H, Farrell C. Minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: decreasing operative time and potential complications while improving cosmetic results. *Am Surg.* 1998 May;64(5):391–5; discussion 395-6.
161. Laird AM, Libutti SK. Minimally Invasive Parathyroidectomy Versus Bilateral Neck Exploration for Primary Hyperparathyroidism. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016 Jan;25(1):103–18.

## 10. Streszczenie

**Wstęp:** W przebiegu pierwotnej nadczynności przytarczyc dochodzi do wielopoziomowego zaburzenia gospodarki elektrolitowej, co prowadzi do dysfunkcji wielu narządów. Rozwój medycyny pozwolił na opracowanie bardzo precyzyjnych badań obrazowych oraz technik operacyjnych dotyczących diagnostyki i leczenia chorób przytarczyc. Pacjent chorujący na pierwotną nadczynność przytarczyc wymaga wielodyscyplinarnego podejścia od momentu podejrzenia choroby, poprzez diagnostykę i leczenie operacyjne, aż do opieki w okresie pooperacyjnym. Złotym standardem leczenia jest usunięcie patologicznie zmienionych przytarczyc. Leczenie farmakologiczne ograniczone jest głównie do leczenia objawowego i jest stosowane przede wszystkim u pacjentów którzy nie mogą zostać zakwalifikowani do leczenia operacyjnego. Niestety, mimo postępu w leczeniu pierwotnej nadczynności przytarczyc, nadal obserwuje się zaniżoną rozpoznawalność choroby.

**Cele pracy:** Celem pracy jest ocena skuteczności operacyjnego leczenia pierwotnej nadczynności przytarczyc oraz ustalenie czynników wpływających na radykalność zabiegu i występowania powikłań w okresie pooperacyjnym.

**Materiał i metody:** Przeprowadzono retrospektywną analizę dokumentacji medycznej 125 pacjentów z rozpoznaniem pierwotnej nadczynności przytarczyc leczonych w latach 2008-2017 w Klinice Chirurgii Ogólnej, Gastroenterologicznej i Endokrynologicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu. Analizowano dane socjodemograficzne, wyniki badań laboratoryjnych, informacje dotyczące chorób współistniejących, powikłań pooperacyjnych, techniki zabiegu i czasu operacji oraz lokalizacji patologicznie zmienionej przytarczycy i jej resekcyjności. W dniu przyjęcia pacjenci mieli wykonane badanie takie jak morfologia, stężenie kreatyniny, stężenie potasu, stężenie sodu, czas kaolinowo-kefalinowy oraz czas protrombinowy, stężenie wapnia całkowitego, parathormonu oraz fosforanów nieorganicznych. Od pierwszej doby po zabiegu do czasu wypisu pacjenta z Oddziału monitorowano poziom wapnia całkowitego, parathormonu oraz fosforanów nieorganicznych. Za skuteczny zabieg paratyroidektomii uznano operację, po której w okresie sześciomiesięcznej obserwacji stężenie wapnia całkowitego nie przekroczyło wartości 10,5 g/dl. Analizowanych chorych podzielono na grupę osób dorosłych (18-64 lata) oraz starszych (65 lat i więcej). Operatorów podzielono ze względu na ilość przeprowadzonych zabiegów paratyroidektomii na grupę chirurgów mniej doświadczonych, którzy wykonali 10 zabiegów lub mniej, oraz grupę chirurgów doświadczonych, którzy przeprowadzili ponad 10 paratyroidektomii.

**Wyniki:** Grupę 125 pacjentów stanowiło 15 (12%) mężczyzn w wieku od 22 do 80 lat oraz 110 (88%) kobiet w wieku od 26 do 85 lat. Średnia wieku wynosiła 60 lat. Badana kohorta obejmowała 72 (57,6%) pacjentów w wieku poniżej 65 roku życia oraz 53 (42,4%) pacjentów w wieku 65 lat lub powyżej. Pacjenci byli poddani 93 zabiegom otwartej małoinwazyjnej paratyroidektomii, 11 zabiegom jednostronnej eksploracji szyi oraz 21 zabiegom obustronnej eksploracji szyi. Patologię pojedynczego gruczołu przytarczycznego stwierdzono u 101 badanych, natomiast u 24 pacjentów choroba dotyczyła dwóch przytarczyc. Badanie histopatologiczne wykazało zmiany o charakterze gruczolaka przytarczyc u wszystkich chorych. Pacjenci w wieku 65 lat i starsi znamienne częściej zgłaszali osłabienie siły mięśniowej (98,1% vs. 51,3%;  $p<0,001$ ), kamicę układu moczowego (86,7% vs. 33,3%;  $p<0,001$ ), osteoporozę (86,7% vs. 33,3%;  $p<0,001$ ), bóle kostno-stawowe (86,7% vs. 31,9%;  $p<0,001$ ) oraz kamicę żółciową (86,7% vs. 30,5%;  $p<0,001$ ). Różnica średniego czasu pobytu szpitalnego w obu grupach wiekowych była istotna statystycznie ( $p<0,005$ ) i wynosiła w grupie pacjentów poniżej 65 roku życia trwał od 3 do 10 dni, natomiast w grupie pacjentów starszych od 3 do 16 dni. W dniu przyjęcia średnie stężenie PTH w przypadku pacjentów obciążonych pojedynczym gruczolakiem wynosiło 311 pg/ml (SD=346), natomiast w przypadku pacjentów dotkniętych gruczolakiem dwóch przytarczyc wynosiło 499,3 pg/ml (SD=523), różnica ta okazał się istotna statystycznie ( $p<0,01$ ). Badanie nie wykazało istotnej statystycznie zależności pomiędzy czasem hospitalizacji a doświadczeniem chirurga ( $p=0,92$ ). Nie wykazano również zależności między płcią, wiekiem pacjenta, techniką operacji jak również lokalizacją gruczolaka a skutecznością paratyroidektomii.

**Wnioski:** Paratyroidektomia jest skuteczną metodą leczenia pierwotnej nadczynności przytarczyc bez względu na lokalizację gruczolaka oraz doświadczenie chirurga, pod warunkiem ścisłego nadzoru doświadczonego operatora. Wyższe stężenie PTH w surowicy może wiązać się z współwystępowaniem więcej niż jednego gruczolaka przytarczyc, natomiast wyniki badań laboratoryjnych nie mogą stanowić kryterium decydującym o technice operacji. W grupie pacjentów obciążonych chorobami współistniejącymi szczególnie istotne jest odpowiednie przygotowanie przedoperacyjne oraz wzmożona obserwacja i opieka w okresie pooperacyjnym. Ważne jest zatem podniesienie kompetencji lekarzy w zakresie diagnostyki i leczenia przewlekłej nadczynności przytarczyc, co może prowadzić do wzrostu wykrywania tej choroby o obecnie zaniżonej rozpoznawalności.

## 11. Abstract

**Introduction:** Primary hyperparathyroidism is characterized by a multiple electrolyte imbalance, which leads to the dysfunction of many organs. The development of medicine allowed for the improvement of imaging tests and surgical techniques for the diagnosis and treatment of parathyroid diseases. A patient suffering from primary hyperparathyroidism requires a multidisciplinary approach from the moment of suspicion of the disease, through diagnostics and surgical treatment, to postoperative care. The gold standard of treatment is the removal of pathological glands. Pharmacological treatment is mainly limited to symptomatic treatment and is reserved for patients who cannot be qualified for surgical treatment. Unfortunately, despite improvement in the treatment of primary hyperparathyroidism, underdiagnosis of the disease is still observed.

**Aim of the study:** The aim of this study was to evaluate the effectiveness of surgical treatment of primary hyperparathyroidism and to determine the factors affecting the radicality of the procedure and the occurrence of complications in the postoperative period.

**Materials and methods:** A retrospective analysis of the medical records of 125 patients diagnosed with primary hyperparathyroidism treated in 2008-2017 at the Department of General, Gastroenterological and Endocrinological Surgery of the University Clinical Hospital in Wrocław was conducted. Socio-demographic data, results of laboratory tests, comorbidities, post-operative complications, procedure technique and its time, as well as location of pathologically changed parathyroid gland and its resectability were analyzed. On the day of admission, the patients underwent examinations such as blood count, creatinine concentration, potassium concentration, sodium concentration, kaolin-kephalin time and prothrombin time, total serum calcium, parathyroid hormone and inorganic phosphates. From the first day after the procedure until the patient's discharge from the Department, the level of total calcium, parathyroid hormone and inorganic phosphates was monitored. Parathyroidectomy was considered effective if the total serum calcium did not exceed 10.5 g/dl during the six-month follow-up. The analyzed patients were divided into the group of adults (aged 18-64) and elderly (aged 65 and more). The operators were divided according to the number of performed parathyroidectomies into a group of less experienced surgeons who performed 10 procedures or less, and a group of experienced surgeons who performed more than 10 parathyroidectomies.

**Results:** The group of 125 patients consisted of 15 (12%) men aged 22 to 80 years and 110 (88%) women aged 26 to 85 years. The average age was 60 years. The study cohort included



72 (57.6%) patients less than 65 years of age and 53 (42.4%) patients aged 65 or older. Patients underwent 93 procedures of open minimally invasive parathyroidectomy, 11 procedures of unilateral neck exploration and 21 procedures of bilateral neck exploration. Pathology of a single parathyroid gland was found in 101 patients, while in 24 patients the disease concerned two parathyroid glands. Histopathological examination showed parathyroid adenoma in all patients. Patients aged 65 years and older reported significantly more muscle weakness (98.1% vs. 51.3%;  $p < 0.001$ ), urolithiasis (86.7% vs. 33.3%;  $p < 0.001$ ), osteoporosis (86.7% vs. 33.3%;  $p < 0.001$ ), osteoarthritis (86.7% vs. 31.9%;  $p < 0.001$ ) and gallstones (86.7% vs. 30, 5%,  $p < 0.001$ ). The difference in the average length of hospitalization in both age groups was statistically significant ( $p < 0.005$ ) and ranged from 3 to 10 days in the group of patients under 65 years of age, and from 3 to 16 days in the group of older patients. On the day of admission, the mean parathormon level in patients with a single adenoma was 311 pg/mL (SD=346), while in patients with adenoma of two parathyroid glands it was 499.3 pg/mL (SD=523), the difference was statistically significant ( $p < 0.01$ ). The study showed no statistical significant difference between hospitalization time and the surgeon's experience ( $p = 0.92$ ). There was also no correlation between the gender, age of the patient, the technique of surgery as well as the location of the adenoma and the effectiveness of parathyroidectomy

**Conclusions:** Parathyroidectomy is an effective method of treatment of primary hyperparathyroidism, regardless of the location of the adenoma and the surgeon's experience, under the condition of close supervision by an experienced operator. Higher serum parathormone level may be associated with the coexistence of more than one parathyroid adenoma, and the results of laboratory tests cannot be the decisive criterion for the technique of surgery. In the group of patients with comorbidities, appropriate preoperative procedures and increased observation and care in the postoperative period are particularly important. Therefore, it is important to raise the competences of the doctors in the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism, which may lead to an increase in the diagnosis of this disease, currently underdiagnosed.

## 12. Spis tabel

<b>Tabela 1.</b>	Dziedziczne formy PNP
<b>Tabela 2a.</b>	Diagnostyka PNP: wyniki badań laboratoryjnych krwi
<b>Tabela 2b.</b>	Diagnostyka PNP: wyniki badań ogólnych i biochemicznych moczu
<b>Tabela 3.</b>	Dane socjodemograficzne oraz kliniczne
<b>Tabela 4.</b>	Objawy PNP w obu grupach wiekowych
<b>Tabela 5.</b>	Zależność występowania objawów klinicznych od stężenia wapnia całkowitego
<b>Tabela 6.</b>	Zależność występowania objawów klinicznych od stężenia PTH
<b>Tabela 7.</b>	Zależność występowania objawów klinicznych od płci
<b>Tabela 8.</b>	Zależność występowania objawów klinicznych od ilości gruczolaków
<b>Tabela 9.</b>	Zależność lokalizacji gruczolaka od płci
<b>Tabela 10.</b>	Zależność lokalizacji współwystępujących gruczolaków przytarczyc
<b>Tabela 11.</b>	Zależność występowania dwóch gruczolaków przytarczyc od płci oraz wieku
<b>Tabela 12.</b>	Wykorzystane techniki operacji paratyroidektomii oraz czas ich trwania
<b>Tabela 13.</b>	Stężenie wapnia całkowitego w dniu przyjęcia w zależności od lokalizacji
<b>Tabela 14.</b>	Stężenie wapnia całkowitego w pierwszej dobie po zabiegu w zależności od lokalizacji
<b>Tabela 15.</b>	Stężenie PTH w dniu przyjęcia w zależności od lokalizacji
<b>Tabela 16.</b>	Stężenie PTH w pierwszej dobie po zabiegu w zależności od lokalizacji
<b>Tabela 17.</b>	Normalizacja PTH w pierwszej dobie po zabiegu w zależności od lokalizacji i ilości gruczolaków
<b>Tabela 18.</b>	Czynniki wpływające na ryzyko powikłań pooperacyjnych
<b>Tabela 19.</b>	Występowanie powikłań w zależności od lokalizacji i ilości gruczolaków
<b>Tabela 20.</b>	Zależność występowania powikłań od obciążeń chorobowych
<b>Tabela 21.</b>	Czynniki wpływające na ryzyko hipokalcemii pooperacyjnej
<b>Tabela 22.</b>	Czynniki wpływające na skuteczność paratyroidektomii
<b>Tabela 23.</b>	Wpływ lokalizacji na skuteczność paratyroidektomii

### 13. Spis rycin

- Rycina 1.** Anatomia gruczołów przytarczycznych
- Rycina 2.** Czas hospitalizacji w obu grupach wiekowych
- Rycina 3.** Czas hospitalizacji w zależności od wystąpienia powikłań
- Rycina 4.** Czas hospitalizacji w zależności od doświadczenia operatora
- Rycina 5.** Czas zabiegu w zależności od doświadczenia operatora
- Rycina 6.** Czas zabiegu jedno- oraz obustronnej eksploracji szyi
- Rycina 7.** Czas zabiegu OMIP oraz pozostałych operacji
- Rycina 8.** Stężenie wapnia całkowitego w dniu przyjęcia oraz w pierwszej dobie po operacji
- Rycina 9.** Średnie stężenie wapnia całkowitego w dniu przyjęcia oraz w pierwszej dobie po operacji w przypadku gruczolaka o lokalizacji przytarczycy prawej dolnej oraz pozostałej lokalizacji
- Rycina 10.** Stężenie wapnia całkowitego w dniu przyjęcia oraz w pierwszej dobie po operacji w przypadku gruczolaka przytarczycy lewej dolnej oraz pozostałej lokalizacji
- Rycina 11.** Stężenie wapnia całkowitego w pierwszej dobie po operacji w przypadku pojedynczego gruczolaka oraz gruczolaka dwóch przytarczyc
- Rycina 12.** Zależność stężenia wapnia całkowitego od stężenia PTH w dniu przyjęcia
- Rycina 13.** Zależność stężenia wapnia zjonizowanego od stężenia PTH w pierwszej dobie po operacji
- Rycina 14.** Stężenie PTH w dniu przyjęcia oraz w pierwszej dobie po operacji
- Rycina 15.** Stężenie PTH oznaczone w dniu przyjęcia w przypadku gruczolaka pojedynczej przytarczycy oraz gruczolaka dwóch przytarczyc
- Rycina 16.** Stężenie PTH oznaczone w pierwszej dobie po zabiegu w przypadku gruczolaka pojedynczej przytarczycy oraz gruczolaka dwóch przytarczyc
- Rycina 17.** Czas normalizacji stężenia PTH w okresie pooperacyjnym
- Rycina 18.** Normalizacja PTH w pierwszej dobie po zabiegu w zależności od wieku pacjenta
- Rycina 19.** Stężenie fosforanów nieorganicznych w dniu przyjęcia oraz w pierwszej dobie po operacji
- Rycina 20.** Stężenie wapnia całkowitego w dniu przyjęcia, w pierwszej dobie po operacji oraz w szóstym miesiącu po operacji