

**EGYETEMI DOKTORI ( Ph. D. ) ÉRTEKEZÉS**

**PRIMER ÉS SECUNDER HYPERPARATHYREOSIS SEBÉSZI KEZELÉSE**

**DR. BERCZI CSABA**



**TÉMAVEZETŐ: PROF. DR. LUKÁCS GÉZA**

**DEBRECENI EGYETEM  
ORVOS ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM  
I. sz. SEBÉSZETI KLINIKA - UROLÓGIAI KLINIKA  
DEBRECEN, 2002.**

## TARTALOMJEGYZÉK

<b>Rövidítések</b>	5. oldal
<b>Bevezetés</b>	6. oldal
<b>Irodalmi áttekintés</b>	7. oldal
1.1. Primer hyperparathyreosis	7. oldal
1.1.1. Műtéti indikáció primer hyperparathyreosis esetén	7. oldal
1.1.2. Parathyroidectomy	7. oldal
1.1.3. Preoperatív lokalizációs eljárások	9. oldal
1.1.3.1. Módszerek	9. oldal
1.1.3.2. Indikáció	10. oldal
1.1.4. DNS vizsgálatok	11. oldal
1.2. Secunder hyperparathyreosis	12. oldal
1.2.1. A secunder hyperparathyreosis konzervatív kezelése	12. oldal
1.2.2. Műtéti kezelés	12. oldal
1.2.2.1. Műtéti indikáció	12. oldal
1.2.2.2. Parathyroidectomy	13. oldal
1.2.3. Vesetranszplantáció utáni változások a calcium és csontanyagcserében	14. oldal
<b>Célkitűzések</b>	16. oldal
<b>Betegek és módszerek</b>	17. oldal
2.1. Primer hyperparathyreosis	17. oldal
2.1.1. Klinikai és laboratóriumi adatok	17. oldal
2.1.2. Preoperatív lokalizáció	18. oldal
2.1.3. Műtét	20. oldal
2.1.4. Osteoporosisos betegek	20. oldal
2.1.4.1. Klinikai, laboratóriumi és csontdenzitometriai adatok	20. oldal
2.1.4.2. Az osteoporosisos betegek gyógyszeres kezelése	21. oldal
2.1.5. DNS vizsgálatok	21. oldal
2.1.5.1. DNS vizsgálatok benignus mellékpajzsmirigy betegségekben primer hyperparathyreosis esetén	21. oldal
2.1.5.2. DNS vizsgálatok mellékpajzsmirigy karcinóma esetén	22. oldal

2.1.5.3. Flow-cytometriás DNS tartalom meghatározás	23. oldal
2.2. Secunder hyperparathyreosis	24. oldal
2.2.1. Klinikai és laboratóriumi adatok	24. oldal
2.2.2. Parathyroidectomia	25. oldal
2.2.3. Vesetranszplantált betegek	26. oldal
2.2.3.1. Klinikai adatok	26. oldal
2.2.3.2. Immunszuppresszív kezelés	26. oldal
2.2.3.3. Vesetranszplantáció utáni vizsgálatok	28. oldal
2.3. Statisztikai vizsgálatok	28. oldal
<b>Eredmények</b>	29. oldal
3.1. Primer hyperparathyreosis	29. oldal
3.1.1. Sebészet	29. oldal
3.1.2. Preoperatív lokalizáció	30. oldal
3.1.3. Változások az osteoporosisos betegekben parathyroidectomiát követően	32. oldal
3.1.3.1. Sebészet	32. oldal
3.1.3.2. Laboratóriumi vizsgálatok	32. oldal
3.1.3.3. Csontdenzitometria	33. oldal
3.1.4. DNS vizsgálatok eredményei	35. oldal
3.1.4.1. Benignus elváltozások esetén	35. oldal
3.1.4.2. Malignus elváltozások esetén	37. oldal
3.2. Secunder hyperparathyreosis	38. oldal
3.2.1. Sebészet	38. oldal
3.2.2. Laboratóriumi vizsgálatok	38. oldal
3.2.3. Perzisztens és rekurrens hyperparathyreosis	39. oldal
3.2.4. Klinikai tünetek	39. oldal
3.2.5. Vesetranszplantáció után	40. oldal
3.2.5.1. Laboratóriumi változások	40. oldal
3.2.5.2. Csontdenzitometria	42. oldal
<b>Megbeszélés</b>	45. oldal
4.1. Primer hyperparathyreosis	45. oldal
4.1.1. Preoperatív lokalizáció	45. oldal

4.1.2. Osteoporosisos betegek	47. oldal
4.1.3. DNS vizsgálatok	48. oldal
4.1.3.1. Benignus elváltozások esetén	48. oldal
4.1.3.2. Malignus elváltozás esetén	49. oldal
4.2. Secunder hyperparathyreosis	50. oldal
4.2.1. Műtéti indikáció	50. oldal
4.2.2. Preoperatív lokalizáció	50. oldal
4.2.3. Parathyroidectomy	50. oldal
4.2.4. Tünetek	51. oldal
4.2.5. Vesetranszplantáció után	52. oldal
4.2.5.1. Laboratóriumi változások	52. oldal
4.2.5.2. Csontdenzitometria	52. oldal
<b>Összefoglalás</b>	54. oldal
<b>Köszönetnyilvánítás</b>	56. oldal
<b>Irodalom</b>	57. oldal

**RÖVIDÍTÉSEK**

AP – alkalikus foszfatáz

BMD – csont ásványanyag sűrűség

Ca – calcium

C-PTH – C terminalis parathormon

CT – computer tomográfia

DNS- dezoxiribonukleinsav

HPT – hyperparathyreosis

i-PTH – intakt parathormon

L - lumbális gerinc

MEN – multiplex endokrin neoplázia

MRI – mágneses rezonancia vizsgálat

P – foszfor

PI – proliferatív index

PPV – pozitív prediktív érték

PTH – parathormon

S fázis- szintézis fázis

SD - standard deviatio

T-score – csont ásványanyag tartalom a fiatalokú népesség átlagához viszonyítva

Tx – transzplantáció

UH – ultrahang

Z-score – csont ásványanyag tartalom az azonos koresoport átlagához viszonyítva

## BEVEZETÉS

A mellékpajzsmirigyek által termelt parathormon alapvető jelentőségű a calcium- és a csontanyagcsere szabályozásában. A mellékpajzsmirigyek fokozott működése, a primer és a secunder hyperparathyreosis ritkán előforduló megbetegedés. Az utóbbi évtizedben azonban a primer hyperparathyreosis előfordulási gyakorisága nőtt. Ez a növekedés a diagnosztikai módszerek javulásával, elsősorban a ma már sokszor rutinszerűen végzett calcium és parathormon koncentráció vizsgálatával magyarázható.

Mind a hazai, mind a nemzetközi irodalomban viszonylag kevés közlemény jelent meg a kóros működésű mellékpajzsmirigyek vizsgálatával kapcsolatban. A megjelent publikációk nagy része a hyperparathyreosisok diagnosztikájával és az alkalmazott műtéti eljárásokkal foglalkozik. Tanulmányaink során mi nem csak ezekkel a kérdésekkel foglalkoztunk, hanem hosszú távú követéses vizsgálatokat is végeztünk a mellékpajzsmirigy műtete után. Ezek során elemeztük, hogy hogyan alakultak a betegek panaszai, a laboratóriumi eltérések és a csontelváltozások a műtétet követően. Secunder hyperparathyreosis esetén tanulmányoztuk, hogy a vesetranszplantáció után hogyan változik a PTH koncentráció és a korábban fennálló renalis osteodystrophia. Ilyen nagy létszámú betegcsoporton végzett hosszú távú utánkövetéses vizsgálat még nem történt a vesetranszplantáció után.

A flow-cytometriás DNS meghatározást ritkán alkalmazzák a mellékpajzsmirigyek vizsgálata során. Az eddigi eredmények alapján az aneuploid DNS tartalom gyakori nemcsak a mellékpajzsmirigy karcinómákban, hanem a fokozott működésű, de jóindulatú mellékpajzsmirigy betegségekben is.

Munkánk során törekedtünk a primer és a secunder hyperparathyreosis komplex vizsgálatára. Magyarországon eddig ilyen jellegű felmérés még nem történt a mellékpajzsmirigyek megbetegedéseiről.

## IRODALMI ÁTTEKINTÉS

### 1.1. Primer hyperparathyreosis

#### 1.1.1. Műtéti indikáció primer hyperparathyreosis esetén

A mellékpajzsmirigyek által termelt parathormon kiemelkedő jelentőségű a calcium- és a csontanyagcsere szabályozásában. A fokozott mértékű parathormontermelés a calcium- és csontanyagcsere súlyos rendellenességeit okozza. A parathyroidectomy a hyperparathyreosisban szenvedő betegek gyógyulását teszi lehetővé.

Minden esetben, amikor az elsődleges HPT tüneteket okoz, indokolt a parathyroidectomy.

Tünetmentes elsődleges hyperparathyreosis fennállása esetén, a parathyroidectomy indikációjának szempontjából a National Institute of Healths Consensus Development Conference ( 74 ) ajánlásai a meghatározók ( 1. táblázat ).

#### 1. táblázat A primer hyperparathyreosis miatt végzett parathyroidectomy indikációi ( NIH Consensus Development Conference ajánlásai 1990. )

1. szérum Ca szint  $>2,99$  mmol/l
2. jelentős hypercalciuria (  $>9,98$  mmol/ nap )
3. a primer hyperparathyreosis bizonyos tünetei ( vesekövesség, osteitis fibrosa cystica, neuromuscularis betegség )
4. a corticalis csontok denzitásának jelentős csökkenése
5. csökkent kreatinin clearance, melynek háttérében más betegség kizárható
6. 50 év alatti életkor

#### 1.1.2. Parathyroidectomy

Primer HPT fennállásakor a sebészi beavatkozás az esetek 90-95%-ában gyors gyógyulást tesz lehetővé, s a sikeres parathyroidectomiát követően a szérum calcium és PTH szint gyors csökkenése észlelhető ( 7,36,43,57,73 ).

Az első parathyroidectomiát Dr Felix Mandl végezte 1925-ben Bécsben ( 68 ). Ezt követően a mellékpajzsmirigyek sebészete gyorsan elterjedt az egész világon. A sebészi kezelés célja megfelelő mennyiségű hyperfunkciós mellékpajzsmirigyszövetet eltávolítani, mely a kórkép gyógyulását eredményezi. 1976-ban McGarity és Bostwick írta le a primer HPT-s betegek klasszikus műtéti eljárását, mely két oldali nyaki feltárásból, a 4 mellékpajzsmirigy felkereséséből, és a mirigyek elegendő mennyiségű eltávolításából áll ( 70 ). E módszer elterjedése a primer HPT kezelésének nagyfokú javulását eredményezte ( 42,57 ). A két oldali nyaki feltárást mellékpajzsmirigy adenomák esetében növeli az esélyét a kettős adenoma és az aszimmetrikus hyperplázia diagnosztizálásának, így ez az eljárás csökkenti a postoperatív hypocalcémia előfordulását, s különösen a kevésbé gyakorlott sebésznél jobb eredményeket ad ( 57 ).

Az 1980-s évek elejétől kezdve az endokrin sebészeti központok jelentős részében, az új preoperatív lokalizációs eljárások felhasználásával, a primer HPT-s betegek műtéte során csak egyoldali nyaki feltárást alkalmaznak ( 64,107,116,117,122 ). A módszer azon az elven alapul, hogy amennyiben az elsőként feltárt oldalon egy megnagyobbodott és egy normális méretű mellékpajzsmirigy található, a másik oldalt nem szükséges feltárni. Abban az esetben, amikor az elsőként felkeresett oldalon mindkét mirigy abnormális, indokolt az ellenkező oldali mirigyek felkeresése is. Az egy oldali nyaki feltárást előnyének a műtéti szövődmények csökkenését ( hypoparathyreosis, n. recurrens sérülés ) és az operáció idejének rövidülését tartják. Ezen eljárással kedvezőbbek a feltételek reoperáció esetén a másik oldal feltáráshoz. A műtéti technika hátránya, hogy így sok kettős adenoma és aszimmetrikus hyperplázia nem kerül felismerésre az operáció során, s ez a perzisztáló illetve a rekuráló HPT előfordulási gyakoriságát növeli ( 57,64,122 ).

Az utóbbi években terjedt el a hagyományos két oldali vagy egy oldali nyaki feltárásból végzett műtétek mellett a minimálisan invazív parathyroidectomia ( 84,101,102 ). A mellékpajzsmirigyek minimálisan invazív műtéten a „kis” metszésből történő operációt, az endoscopos és videó asszisztált parathyroidectomiát értjük.

Diffúz hyperplázia és multiplex adenomatosis fennállásakor két oldali nyaki feltárásból végzett parathyroidectomia javasolt a minimálisan invazív eljárással szemben.



### 1.1.3. Preoperatív lokalizációs eljárások

#### 1.1.3.1. Módszerek

Primer HPT-ben a mellékpajzsmirigyek ektópiás elhelyezkedése gyakran a sebészi kezelés eredménytelenségét okozza. Emiatt a primer HPT-s betegekben gyakran alkalmaznak preoperatív lokalizációs eljárást a kóros mellékpajzsmirigyek kimutatására és a műtét gyorsítására. A fokozott működésű mellékpajzsmirigyek preoperatív lokalizására leggyakrabban alkalmazott módszerek az UH, CT, MRI, és a szcintigráfia ( 14,44,118,122 ).

A vizsgáló módszerek az utóbbi 10 évben jelentősen fejlődtek, s jelenleg az ultrahang és a különböző izotóp szcintigráfiák a leggyakrabban alkalmazott eljárások.

Az UH vizsgálat nagyon vizsgáló dependens. Szenzitivitása 34-92 % , míg specificitása 96-100% között mozog, de az esetek 4-25%-ában ad ál-pozitív eredményt. A módszer hátránya, hogy nem észleli a kicsiny elváltozásokat, főleg azokat, melyek a nyakon mélyen helyezkednek el, s nem alkalmas a sternum alatti képletek kimutatására ( 14,87,122 ).

A computer tomográfia és a mágneses rezonancia vizsgálat viszonylag ritkábban alkalmazott diagnosztikus módszer, de jól alkalmazhatók a mediasztinálisan, szubsztinálisan levő ektópiás mellékpajzsmirigyek kimutatására. A CT szenzitivitása 41-86%, specificitása 70-80%, míg az MRI-é 18-74% illetve 97% ( 4,87 ).

Az utóbbi évtizedben terjedt el a különböző radioaktív izotópos módszerek használata a fokozott működésű mellékpajzsmirigyek elhelyezkedésének meghatározására. A leggyakrabban alkalmazott radioaktív izotópok: Thallium-201-chloride, Technetium-99m-sestamibi, Technetium-99m-pertechnetate és Jód-123. Egyes radioaktív izotópokat egyedül, önmagukban is alkalmazzák a mellékpajzsmirigyek kimutatására kettős fázisos módszerrel, más izotópokat egymással kombináltan használnak, mint subtractiós módszert. ( 11,14,18,19,29,44,51,66, 82,118,119 ).

A mellékpajzsmirigy szcintigráfia során a Technetium-99m-sestamibit gyakran alkalmazzák önmagában mint kettős fázisos módszert, melynek során korai és késői felvételeket készítenek, vagy mint subtractiós eljárást, más radioaktív izotóppal kombinálva ( 11,66,118,119). A kettős fázisos módszer azon az elven alapul, hogy a Technetium-99m-sestamibi lassabban mosódik ki a fokozott működésű mellékpajzsmirigyekből, mint a környező pajzsmirigyből, s ezért a késői fázisban készített felvétel rendszerint elegendő a mellékpajzsmirigy adenoma kimutatására. Emiatt a differenciált kimosódás miatt a Technetium-99m-sestamibi egyedül is

alkalmas a hyperfunkciós mellékpajzsmirigyek kimutatására. Ilyenkor azonban a pajzsmirigy adenomák gyakran adnak ál-pozitív eredményt.

A különböző szcintigráfiákkal végzett vizsgálatok eredményei bizonyították, hogy jól alkalmazhatók a mellékpajzsmirigyek lokalizálására ( 11,18,44,57,66,81,82 ). A különböző szcintigráfiák szenzitivitása 62-100% között, míg specificitása 88-100% között van ( 106,118 ). Több szerző vizsgálata alapján a szcintigráfiás vizsgálatok szenzitivitása magasabb volt, mint az UH vizsgálatoké ( 14,18,65 ).

### **1.1.3.2. Indikáció**

A fokozott működésű mellékpajzsmirigyek kimutatására és a sebészi beavatkozás megkönnyítése céljából gyakran alkalmaznak preoperatív módszereket. Pontos lokalizációs eljárás alkalmazása esetén gyors, direkt műtét végezhető.

Azokban az esetekben, amikor primer HPT miatt két oldali nyaki feltárást terveznek a preoperatív lokalizációs eljárások előnyei nem egyértelműek (13,14,17,44,119,122 ). Ez a típusú primer sebészi beavatkozás az esetek 90-95 %-ában sikeres primer HPT esetén akkor is, ha nem alkalmaznak rutinszerűen műtét előtti lokalizációs eljárást ( 43,57,87,115 ). Különösen igaz ez, amikor a HPT háttérében szoliter adenoma áll ( 43,57,87 ). Emiatt több endokrin sebész azt vallja, hogy preoperatív vizsgálati módszer „érintetlen nyak” esetén nem szükséges. Véleményük szerint ezeknek a módszereknek nincs előnyük, amikor a sebész kétoldali nyaki feltárást végez. Mások primer HPT esetén akkor is alkalmaznak preoperatív lokalizációs módszert a hyperfunkciós mellékpajzsmirigyek kimutatására, ha előzőleg a betegnek nem volt nyaki műtete. Két oldali nyaki feltárást előtt a lokalizációs módszerek alkalmazását elsősorban azokban az esetekben ajánlják, amikor a betegnek már volt korábban nyaki műtete, illetve ektópiás mellékpajzsmirigyek előfordulása esetén ( 66,96,101,144 ).

A preoperatív lokalizáció fontos az egy oldali nyaki feltárással vagy a minimálisan invazív módszerekkel végzett parathyroidectomiák esetén. Ilyen típusú műtéti beavatkozások előtt szükséges annak tisztázása, hogy egy adenomáról van-e szó, vagy multiglanduláris betegségről, valamint fontos az elváltozás helyének pontos kimutatása. Több szerző jó eredményekről számolt be minimálisan invazív módszerekkel végzett mellékpajzsmirigy adenomák eltávolításáról, melyek feltétele a szoliter adenoma helyének pontos azonosítása volt (11,18,64,101,102,107, 113).

A két oldali nyaki feltárásból végzett parathyroidectomiákat követően az esetek 3-12 %-ában írták le perzisztens vagy rekurrens HPT előfordulását ( 50,79,115 ). A preoperatív lokalizációs eljárások a primer HPT-s betegben növelik a sebészi beavatkozás sikerességét és csökkentik a perzisztens vagy rekurrens HPT előfordulási gyakoriságát ( 18,81,87 ). Emellett csökkentik a műtéti időtartamot és a beavatkozás morbiditását.

Preoperatív lokalizáció kifejezetten ajánlott perzisztens vagy rekurrens HPT előfordulásakor. Egyes sebészek szerint perzisztens vagy rekurrens HPT esetén műtétet csak a lokalizációs eljárással kimutatott elváltozás esetén szabad végezni ( 11,18,84,101,102,113 ).

#### **1.1.4. DNS vizsgálatok**

A primer HPT háttérében az esetek nagyrésztében adenoma vagy diffúz hyperplázia, s ritkán mellékpajzsmirigy karcinóma áll. Primer HPT-ben a mellékpajzsmirigy karcinómák előfordulását 0,1 és 5 % között írták le ( 24,49,78,89,90,92,94 ).

A mellékpajzsmirigy karcinóma előfordulását először Armstrong írta le 1938-ban ( 3 ). Az irodalomban idáig csak néhány száz esetet közöltek. A klinikai tünetek közül a tapintható nyaki rezisztencia, a nyirokcsomó áttétek jelenléte a kifejezetten magas szérum Ca és PTH koncentráció jellemző a mellékpajzsmirigy karcinómára ( 94 ). A karcinómák növekedési hajlama lassú, de gyakori a helyi recidíva és távoli áttétek jelentkezése ( 49,94 ). A betegek túlélését jelentősen befolyásolja az elsődleges daganat és a recidívák radikális eltávolítása.

Több endokrin mirigyhez hasonlóan a mellékpajzsmirigy jóindulatú és rosszindulatú elváltozásainak szövettani elkülönítése nehéz.

Intraoperatív szövettani vizsgálat során gyakran nem lehet elkülöníteni az adenomát a hyperpláziától vagy a karcinómától. A mellékpajzsmirigy karcinóma klasszikus szövettani jellemzőit ( trabekuláris mintázat, fibrotikus kötegek, mitotikus formák, tok és érinvázio ) Schantz és Castleman írta le ( 90 ). Sokszor még a paraffinba ágyazott metszetekből végzett szövettani vizsgálat során sem könnyű megállapítani a helyes diagnózist ( 10,39,89,92,94 ).

A szövettani diagnózis nehézségei miatt a sebésznek sokszor műtét közben kell döntenie a klinikai és sebészi jelek alapján. Mellékpajzsmirigy karcinóma esetén a javasolt műtéti eljárás tekintetében nincs egységes álláspont. A legtöbb endokrin sebész az érintett mellékpajzsmirigy, valamint az azonos oldali pajzsmirigy és az isthmus eltávolítását tartja szükségesnek. A statisztikai vizsgálatok az igazolták, hogy a tumormentes periódus és a betegek túlélése hosszabb volt, amikor kiterjesztett műtétet végeztek ( 49,89 ).

Több tanulmány arról számolt be, hogy a hagyományos hisztopatológiai vizsgálat mellett érdemes megvizsgálni a mellékpajzsmirigy sejtek DNS tartalmát ( 8,10,22,33,42,52,53,89 ).

Néhány közlemény arról szól, hogy nem csak a mellékpajzsmirigy karcinómáknak, hanem az adenomáknak is lehet aneuploid DNS tartalmuk és magas proliferatív indexük. ( 8,42,123 ). Az eddigi eredmények alapján azonban a DNS vizsgálatok diagnosztikai és prognosztikai értéke nem teljesen tisztázott a kóros működésű mellékpajzsmirigyek esetén ( 8,10,22,33,89 ).

Karcinómák esetén a helyi és a távoli áttétek az esetek 17-32 % -ában keletkeznek ( 24,49,89,94 ). A nyirokcsomó áttétek és a távoli metasztázisok kialakulása elsősorban a daganat biológiai malignitásától és a proliferatív aktivitásától függ. Az eddigi vizsgálatok alapján az aneuploid DNS tartalom és a magas PI negatív prognosztikai faktor a túlélés szempontjából ( 77,78,89 ).

## **1.2. Secunder hyperparathyreosis**

### **1.2.1. A secunder hyperparathyreosis konzervatív kezelése**

A krónikus veseelégtelenség által kiváltott secunder HPT-t 1934-ben Albright írta le elsőként, míg a terciar HPT patomechanizmusát Ogg tisztázta ( 1,80 ). A krónikus veseelégtelenség a Ca, P és a D-vitamin anyagcsere rendellenességét okozza ( 69,71 ).

Az esetek többségében a secunder HPT jól kezelhető megfelelő diétával, Ca és aktív D-vitamin metabolitokkal, foszfor kötők adásával és megfelelő hemodialízis kezelésekkkel ( 37,69 ). Az utóbbi néhány évben több szerző az intravénás calcitriol sikeres intermittáló alkalmazásáról számolt be ( 23,76,85,99,111 ). A calcitriol hatására csökkent a vér PTH koncentrációja, rendeződött a bélből történő Ca felszívódás és emelkedett a vér Ca szintje ( 37 ).

A gyógyszeres kezelés azonban az esetek egy részében eredménytelen, s szükségessé válik a műtéti beavatkozás (27,75 ). Secunder HPT esetén a betegek 5 %-ban, míg terciar HPT fennállásakor az esetek 0,2-0,3 %-ban kerül sor parathyroidectomiára ( 28,34,54,69,76,105,120 ).

### **1.2.2. Műtéti kezelés**

#### **1.2.2.1. Műtéti indikáció**

Igen nehéz és fontos kérdés az operáció idejének megválasztása, mert a secunder HPT okozta vaszkuláris calcifikáció nem javul a parathyroidectomia után. A secunder

hyperparathyreosis miatt az utóbbi időben a nefrológusok csak a kifejezetten magas PTH koncentrációt ( a PTH szint több mint tízszeres emelkedése a normál értékhez viszonyítva ) tekintik műtéti javallatnak, szemben a korábbi állásponttal, amikor kifejezett tünetek mellett a viszonylag kevésbé magas PTH szint mellett is javasolták a parathyroidectomiát (37,61,86,109).

### 1.2.2.2. Parathyroidectomia

A sebészi kezelés célja a mellékpajzsmirigyek nagy részének eltávolítása a hyperparathyreosis megszüntetése céljából, anélkül, hogy hypoparathyreosis alakulna ki ( 41,45,54,60,88,108,114,121 ).

A secunder hyperparathyreosis kezelésére a szubtotális parathyroidectomiát és az autotranszplantációval együtt végzett totális parathyroidectomiát alkalmazzák ( 16,41, 45,54,60,75,108,114,121 ).

A szubtotális parathyroidectomia elsősorban azon betegek esetén javasolt, akik alkalmasak vesetranszplantációra, vagy már megtörtént a veseátültetés. Ilyen esetekben a jól működő graft hatására várható a maradék hyperpláziás mellékpajzsmirigyszövet visszafejlődése, és sokszor nem szükséges Ca és aktív D-vitamin pótlás.

A szubtotális parathyroidectomia előnyei: postoperatív hypocalcémia nincs, vagy csak rövid ideig tart; perzisztens vagy rekurrens HPT kialakulásakor a hyperaktív mellékpajzsmirigyszövetet a nyakon vagy a mediasztinumban kell keresni. A módszer hátrányai: a meghagyott mellékpajzsmirigyszövet lehet noduláris hyperpláziás is ( nincs lehetőség szövet vizsgálatra ); nyaki reoperáció szükségessége esetén magas a morbiditás ( 27,75 ).

A totális parathyroidectomia és autotranszplantáció időigényesebb eljárás. Az átültetésre kerülő szövetet meg lehet vizsgálni, hogy ne noduláris hyperpláziás részletet transzplantáljunk. Ezt a beavatkozást azokban a betegekben ajánlják, akik nem alkalmasak veseátültetésre, s folyamatos hemodialízis kezelés szükséges. Javasolt még azokban az esetekben, amikor a mellékpajzsmirigyek folyamatos serkentés alatt állnak. A totális parathyroidectomia és autotranszplantáció előnye: mellékpajzsmirigyből szövetválogatás lehetséges, a reoperációknak alacsony a morbiditása. Az eljárás hátránya: műtétet követően hosszabb ideig tartó hypocalcémias időszak; perzisztens vagy rekurrens HPT kialakulásakor nehezebb a lokalizáció ( nyak, mediasztinum, autograft ) ( 75,88 ).

Az autotranszplantáció nélkül végzett totális parathyroidectomiát követően nem marad vissza mellékpajzsmirigyszövet, így nem alakulhat ki perzisztens vagy rekurrens HPT. Ilyenkor a

beteget élete végéig szubsztitúciós terápiában kell részesíteni, s nagy az osteomalácia kialakulásának valószínűsége, s a műtétet követően tetania jelentkezhet ( 75 ).

Az endokrin sebészek egyetértenek abban, hogy a következő esetekben a totális parathyroidectomia és autotranszplantáció indokolt a szubtotális parathyroidectomiával szemben ( 27 ):

- ha a beteg nem megbízható ( Ca, D-vitamin, foszfor kötő szedése ), mert ilyen esetekben szubtotális parathyroidectomia után gyakrabban fordul elő rekurrens HPT.
- ha a műtét során, a meghagyásra szánt mellékpajzsmirigy szövet vérellátási pólusa pontosan nem azonosítható.
- perzisztens vagy rekurrens HPT miatt végzett reoperáció során.

Rothmund prospektív vizsgálatot végzett a szubtotális parathyroidectomia, és autotranszplantációval együtt végzett totális parathyroidectomia összehasonlítására. A betegek klinikai tüneteiben ( viszketés, izomgyengeség, csontfájdalom ) és a csontelváltozásokban bekövetkezett javulás szignifikánsan jobbnak bizonyult a totális parathyroidectomia és autotranszplantáció esetén ( 88 ).

### **1.2.3. Vesetranszplantáció utáni változások a calcium és csontanyagcserében**

A végstádiumú veseelégtelenségben szenvedőkben nagyon gyakori a secunder HPT. Ezekben a betegekben a secunder HPT kialakulását a P retenció és az aktív D-vitamin (calcitriol) szintézis hiánya is okozza ( 38,48,62,63,67 ). A jól működő graft hatására normalizálódik a biokémiai és hormonális eltérések jelentős része, így a sikeres vesetranszplantáció megoldhatja a Ca anyagcserezavar okozta elváltozásokat.

A krónikus veseelégtelenség a Ca, a P, a Mg és a D-vitamin anyagcsere rendellenességeit okozza, mely eltérő mértékű csontszerkezeti változásokat idéz elő. A renalis osteodystrophia az urémiás betegek nagy részében jelen van. Kialakulásában több tényező játszik szerepet, melyek közül legfontosabb a secunder hyperparathyreosis.

A renalis osteodystrophia, melynek mértéke függ a krónikus veseelégtelenség fennállásának idejétől, a dialízis programban eltöltött időtől, változó mértékben van jelen a vesetranszplantáció idején.

A dialízis kezeléshez való kötöttség megszűnésével fokozódik a betegek fizikális aktivitása, az anyagcsere javul, a diéta szabadabb, nő a testsúlyuk. Mindezen hatások javulást

eredményeznek a csontszerkezet állapotában. Ennek ellenére a veseátültetett betegekben végzett vizsgálatok az esetek jelentős részében osteopeniát mutattak ki (2,9,12,30,32,100).

A posttranszplantációs osteopenia kialakulásában 3 fő tényező játszik szerepet:

- a korábban meglevő urémiás osteodystrophia
- a perzisztáló secunder HPT
- az alkalmazott immunszuppresszív kezelés

A leggyakrabban alkalmazott immunszuppresszív terápia két fő alkotója a methylprednisolon és a Cyclosporin A. Ezeknek a gyógyszereknek a csontanyagcserére gyakorolt mellékhatásaként a csontok calcium tartalma csökken (93).

A transzplantált betegekben kimutatott csont hisztomorfometriai változások hasonlóak voltak a glukokortikoidok okozta szövettani hatásokhoz. Mindez azt veti fel, hogy a steroidok felelősek elsősorban a veseátültetést követően kialakuló csontvesztésért (5,26,55,72). A glukokortikoidokról, melyek az immunszuppresszív terápia egyik fő alkotói, régóta tudott, hogy hatásukra csökken a csont ásványanyag tartalma. Hatásuk abban nyilvánul meg, hogy egyrészt csökkentik az osteoblastok funkcióját, így csökken a csontképzés; másrészt gátolják a vékonybélből történő calcium felszívódást is. Mindezek mellett fokozzák a vesén történő calcium kiválasztást, és csökkentik bizonyos csont növekedési faktorok termelését. A Cyclosporin A alkalmazása lehetővé teszi a glukokortikoidok kisebb dózisban történő adását, s így mérsékelhető a steroid okozta osteopenia súlyossága (55). A Cyclosporin A-ról azonban tudni kell, hogy magas turnoverű csontátépülést eredményez, mely fokozott csont reszorptióval jár (12,30,32). Az aktív D-vitamin metabolitok, így az alfacalcidol is jól alkalmazható a steroidok okozta osteopenia kezelésére (91,95). Az alfacalcidol antagonizálja a glukokortikoidoknak a csontátépülésre kifejtett hatását, fokozza a vékonybeleből történő calcium felszívódást és gátolja a PTH termelődését. Tekintettel arra, hogy a veseátültetést követően észlelt osteopenia kialakulásában a glukokortikoidoknak is jelentős szerepük van, hatásuk ellensúlyozására az az aktív D-vitaminok (pl. alfacalcidol) alkalmazása megkísérelhető.

## CÉLKITŰZÉSEK

1. Munkám egyik célja, hogy megvizsgáljam primer és secunder hyperparathyreosis fennállása esetén a kétoldali nyaki feltárásból végzett parathyroidectomiák hatékonyságát. E célból elemzem a hyperparathyreosis miatt végzett műtétek eredményességét mind a biokémiai paraméterek, mind a betegek panaszai szempontjából.

2. Prospektív vizsgálat során összehasonlítom a különböző preoperatív lokalizációs eljárások eredményeit primer hyperparathyreosisban. A tanulmányban elemzem a Technetium-99m-sestamibi / Technetium-99m-pertechnetate subtractios szcintigráfia és az UH szenzitivitását a fokozott működésű mellékpajzsmirigyek lokalizációjára. Megvizsgálom a Technetium-99m-sestamibi / Technetium-99m-pertechnetate subtractiós szcintigráfia és az UH érzékenységét adenomák és hyperpláziás mellékpajzsmirigyek előfordulásakor. Összehasonlítom a két vizsgálóeljárás szenzitivitását a típusos helyen, valamint az ektópiásan elhelyezkedő mellékpajzsmirigyek kimutatására.

3. Primer hyperparathyreosis miatt végzett parathyroidectomiát követően analizálok a hyperfunkciós mellékpajzsmirigy sejtek DNS tartalmát, azt vizsgálva, hogy a DNS ploiditás meghatározásával el lehet-e különíteni az adenomákat a hyperpláziás mirigyektől. Ezen kívül vizsgálom, hogy van-e korreláció a DNS ploiditás valamint a nem, a kor, a tumor nagyság, a preoperatív szérum Ca, AP és PTH szintek között. A mellékpajzsmirigy karcinómák biológiai viselkedésének és proliferatív potenciáljának a tanulmányozása céljából flow-cytometriás módszerrel megvizsgálom a daganatsejtek DNS tartalmát és a proliferációs indexet.

4. A vesetranszplantációt követően prospektíve vizsgálom a calcium- és csontanyagcserében kialakult változásokat. A vesetranszplantációt követően összehasonlítom a calcium pótlást, valamint az aktív D-vitamin (alfacalcidol) kezelést kapott csoportban a szérum Ca, P, Mg, AP és PTH koncentrációban bekövetkezett változásokat. Megvizsgálom, hogy a korábban fennálló secunder hyperparathyreosis megszűnik-e a veseátültetés után. A csontdenzitometriás vizsgálatok során tanulmányozom, hogy a transzplantációt követően az esetek jelentős részében meglévő osteopenia megelőzhető-e alfacalcidol kezeléssel.



## BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

### 2.1. Primer hyperparathyreosis

#### 2.1.1. Klinikai és laboratóriumi adatok

1986. január 1. és 2001. január 1. között 92 betegben végeztünk parathyroidectomiát a DEOEC I. sz. Sebészeti Klinikáján. A 92 betegből 74 nő ( 80% ) és 18 férfi (20%) volt. A betegek átlagéletkora 53 év ( 20-77 év ).

A tünetek jelentkezésétől a műtéig eltelt időtartam átlagosan 32 hónap volt ( 3 hónap és 12 év között változott ). A betegek tüneteit a 2. táblázatban tüntettük fel. Négy beteg klinikailag tünetmentes volt. Az ő esetükben más irányú kivizsgálás során diagnosztizáltak primer HPT-t.

#### 2. táblázat      Klinikai tünetek primer hyperparathyreosis esetén

Tünet	n	%
csontfájdalom	53	57
vesekő	44	48
osteoporosis	39	42
magasvérnyomás	29	31
izomfájdalom	27	29
epekő	20	22
egyéb gasztrointesztinális tünet	17	18

A műtét előtt végzett laborvizsgálatok során meghatároztuk a szérum Ca, P, AP és i-PTH szintet. Mindegyik betegnek normál kreatinin szintje volt. Az átlagos szérum Ca szint  $2,90 \pm 0,35$  SD mmol/l, az átlagos P szint  $0,85 \pm 0,24$  SD mmol/l, az átlagos AP koncentráció  $456 \pm 383$  SD U/l volt. 1994. január 1-ig C-PTH meghatározást végeztünk ( normál érték 15-60 pmol/l ), majd ezt követően az i-PTH szintet határoztunk meg ( normál érték 0,9-6,8 pmol/l ). Az átlagos C-PTH szint: 169 pmol/l, míg az i-PTH szint: 29,1 pmol/l volt.

A szérumban Ca és P szintet monitoroztuk a korai postoperatív szakban, s szükség esetén Ca pótlást alkalmaztunk.

### **2.1.2. Preoperatív lokalizáció**

Valamennyi esetben preoperatív lokalizációs vizsgálatot végeztünk. Nyaki UH ( Philips SD800, 7,5 MHz ) 85 betegben, Technetium-99m-sestamibi / Technetium-99m-pertechnete szcintigráfia 67 alkalommal, CT 18 és MRI 14 esetben történt.

A Technetium-99m-pertechnete scintigráfia a pajzsmirigyek vizsgálatában már régóta elterjedten alkalmazzák. A Technetium-99m-sestamibi a pajzsmirigyben és a mellékpajzsmirigyben dúsul.

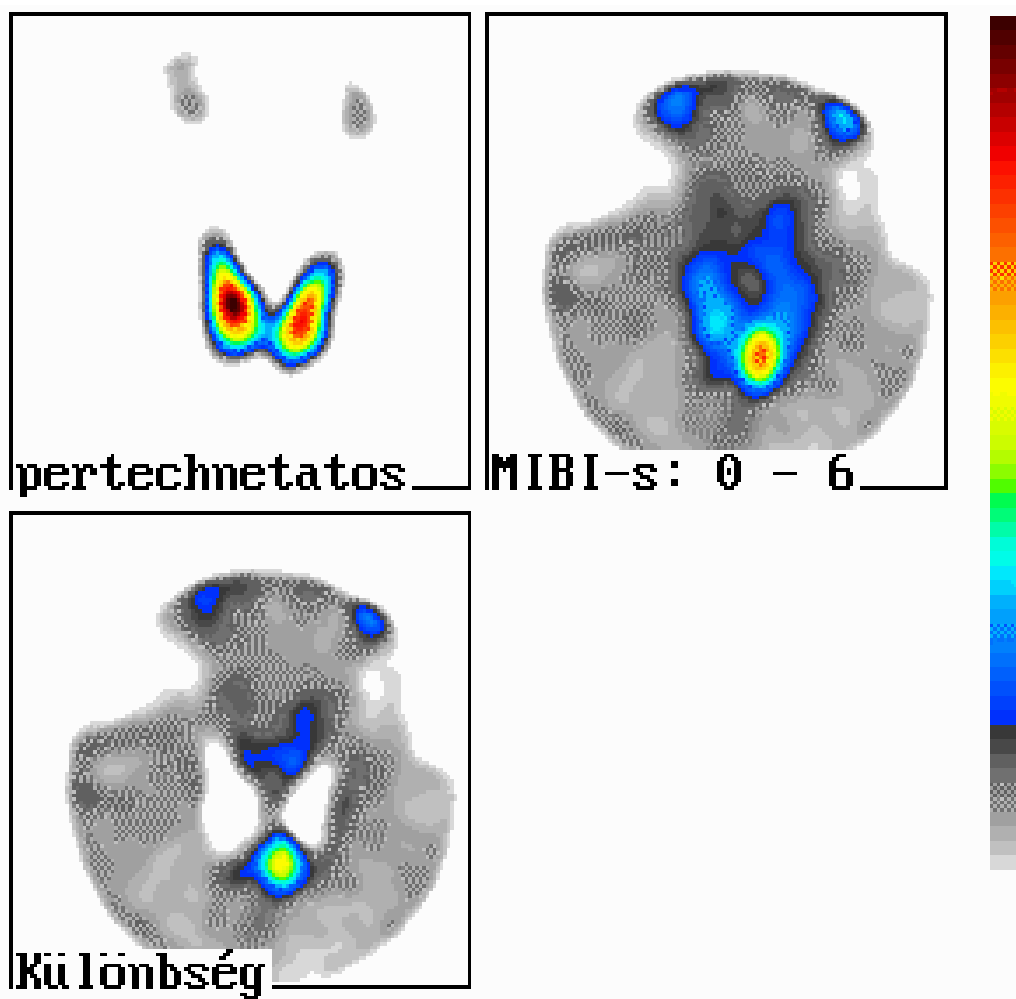
A Technetium-99m-sestamibi / Technetium-99m-pertechnete subtractio szcintigráfia kivitelezése:

A vizsgálat MB 9100 planar gamma kamerával történt.

A vizsgálat során először Technetium-99m-sestamibit ( Cardiospect, Frederick Joliot Curie Radiobiológiai Intézet, Budapest ) adtuk intravénásan 200 MBq dózisban. 45 perc múlva felvételt készítettünk a nyakról és a mediasztinumról párhuzamos furatú kollimátorral ( 12 perces statikus felvétel ). Ezt követően a kollimátort pinhole kollimátorra cseréltük. A kamerát olyan közel helyeztük a bőrhöz, amilyen közel csak lehetett, s ettől kezdve a beteg mozdulatlanul feküdt. Ezután hét, 2 perces dinamikus felvételt készítettünk. Ezt követően 150 MBq Technetium-99m-pertechnetet adtuk intravénásan és 15 perc múlva öt, 2 perces dinamikus felvételt készítettünk a dúsulás ábrázolására. Normalizációs eljárást követően az összegzett Technetium-99m-sestamibis képből számítógép alkalmazásával kivontuk a Technetium-99m-pertechnete által létrehozott összegzett dúsulást ( DIAG szoftver, Medisco Kft., Budapest ) ( 1. ábra 19. oldal ). Az összegzést követően a magas Technetium-99m-sestamibi felvételt mutató helyek a fokozott működésű adenomák vagy hyperpláziák.

A különböző lokalizációs vizsgálatokat akkor tartottuk pontosnak, ha azt a műtéti feltárás és a szövettani vizsgálat is megerősítette.

1. ábra



### 2.1.3. Műtét

A műtét során minden betegben két oldali nyaki feltárást végeztünk a 4 mellékpajzsmirigy felkeresésével. Adenoma esetén exstirpáció történt. Az eltávolított mellékpajzsmirigy szövetet minden esetben intraoperatív szövettani vizsgálatra küldtük. A meghagyott normál mellékpajzsmirigyekből rutinszerűen nem vettünk biopsziát, csak gyanús esetekben. Több mellékpajzsmirigyet érintő megnagyobbodás esetén mindegyikből biopsziát vettünk gyorsfagyasztott szövettani vizsgálatra, s ha ez hyperpláziát igazolt, szubtotális ( 3,5 ) parathyroidectomiát végeztünk. Két betegben az elvégzett vizsgálatok az adenoma pajzsmirigyen belüli elhelyezkedését mutatták. Esetükben azonos oldali szubtotális thyreoidectomiát végeztünk. Ektópiás lokalizációt mutató elváltozások esetén kiterjesztett nyaki feltárást illetve az első mediasztinum feltárást végeztünk.

### 2.1.4. Osteoporosisos betegek

#### 2.1.4.1. Klinikai, laboratóriumi és csontdenzitometriai adatok

A vizsgált időtartam alatt a DEOEC I. sz. Sebészeti Klinikáján primer HPT miatt operált betegek közül 34 betegben ( 37 %) történt a műtét előtt csontdenzitometria, mely minden esetben osteoporosisot mutatott. A betegek átlagéletkora 54 év ( 19-64 év ) volt. A 34 betegből 26 nő ( 77% ) és 8 férfi ( 23% ) volt. A nőbetegek közül 17 volt post-menopauzában.

A tünetek jelentkezésétől a műtéti elvégzéséig eltelt időtartam átlagosan 26 hónap volt ( 3 hónap és 6 év között változott ). A betegek tüneteinek a következők voltak: csontfájdalom ( 34 esetben ), izomfájdalom ( 27 esetben ) és vesekő ( 17 esetben ).

A műtét előtt végzett laboratóriumi vizsgálatok során meghatároztuk a szérumban a Ca, P, AP és PTH szintet. Mindegyik betegnek normál kreatinin szintje volt. A szérumban a Ca szint  $2,77 \pm 0,23$  mmol/l, a szérumban a P szint  $0,83 \pm 0,14$  mmol/l, a szérumban a PTH koncentráció  $317 \pm 179$  U/l volt. Az átlagos szérumban a PTH szint  $36,2 \pm 23,1$  pmol/l volt ( normál tartomány  $0,9-6,8$  pmol/l ).

A csontdenzitometriás vizsgálatok a DEOEC Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján LUNAR DPX-L típusú ( Lunar Radiation Corp., Madison, WI, USA ) készülékkel történtek. A csontdenzitométerrel meghatároztuk a lumbális ( L II-IV ) gerincszakaszon a csontok ásványanyag tartalmát és T-score értékeit.

A laboratóriumi vizsgálatokat, valamint a csontdenzitometriás vizsgálatokat a műtét előtt, a korai postoperatív szakban, majd azt követően évente végeztük.

A szérumban Ca és P szintet monitoroztuk a korai postoperatív szakban, szükség esetén Ca pótlást alkalmaztunk. A szérumban Ca szintet ellenőriztük közvetlenül a műtét után, majd naponta az intézeti kezelés ideje alatt. Alacsony szérumban Ca koncentráció esetén naponta többször is kontrollt végeztük calcium pótlás mellett.

A betegek utánkötése 1 és 5 év között változott.

#### **2.1.4.2. Az osteoporosisos betegek gyógyszeres kezelése**

Primer HPT fennállása alatt 1 betegben calcitonin ( Miacalcic, Novartis ), 1 betegben alendronat ( Fosamax, MSD) és 1 esetben hormonpótló kezelést ( Kliogest, Novo Nordisk ) alkalmaztak. Esetükben a gyógyszeres kezelés időtartama 1 hét és 1 év között változott. A parathyroidectomia után 4 beteg részesült hormonpótló kezelésben ( mindegyikük végig a vizsgálat időtartama alatt ), míg 6 beteg calcitonin ( 2 esetben 1 évig, 3 esetben 2 évig, 1 esetben 3 évig ) és 7 beteg alendronát ( 3 esetben 1 évig, 2 esetben 2 évig, 2 esetben 3 évig ) terápiát kapott.

#### **2.1.5. DNS vizsgálatok**

##### **2.1.5.1. DNS vizsgálatok benignus mellékpajzsmirigy betegségekben primer hyperparathyreosis esetén**

29 primer HPT miatt operált betegben vizsgáltuk flow-cytometriás módszerrel a sejtek DNS tartalmát és a PI-t. Köztük 25 nő ( 86 % ) és 4 férfi ( 14 % ) volt. A betegek átlagéletkora 53 év volt ( 16 és 77 év között változott ).

A műtét előtti laboratóriumi vizsgálatok során meghatároztuk a szérumban Ca, P, AP és i-PTH koncentrációt. Az átlag szérumban total Ca szint  $3,02 \pm 0,37$  mmol/l. Az átlag szérumban P koncentráció  $0,87 \pm 0,30$  mmol/l. A átlag szérumban AP szint  $411 \pm 175$  U/l volt. Az átlag szérumban i-PTH szint  $63,6 \pm 17,1$  pmol/l.

A parathyroidectomiát követően a paraffinba ágyazott blokkokból vett mintákból végeztünk flow-cytometriás vizsgálatokat.

25 betegben szoliter mellékpajzsmirigy adenomát és 4 betegben diffúz hyperpláziát diagnosztizáltunk.

A műtét során eltávolított normális mellékpajzsmirigyek legnagyobb átmérője  $7,1 \pm 2,8$  mm ( 5 és 13 mm között változott ). Az eltávolított mellékpajzsmirigy adenomák legnagyobb átmérője  $22,1 \pm 6,8$  mm ( 11 és 49 mm között változott ). A hyperpláziás mirigyek legnagyobb átmérője  $12,4 \pm 4,8$  mm ( 7 és 25 mm között változott ).

A flow-cytometriás vizsgálatot 29 primer HPT miatt operált betegből eltávolított 51 mellékpajzsmirigy mirigyből végeztük.

### **2.1.5.2. DNS vizsgálatok mellékpajzsmirigy karcinóma esetén**

Két mellékpajzsmirigy karcinómás betegben végeztünk DNS analízist.

Egyikük 59 éves nőbeteg volt, akinek primer HPT tünetei miatt került műtétre. A beteg anamnézisében vesekövesség és osteroporosis miatti kezelés szerepelt.

A szérum Ca szint  $3,2$  mmol/l és az i-PTH koncentráció  $23,2$  pmol/l volt. A műtét előtt elvégzett UH vizsgálat a bal alsó mellékpajzsmirigy megnagyobbodását mutatta. A bal alsó mirigy eltávolítását követően végzett intraoperatív szövettani vizsgálat mellékpajzsmirigy karcinómát mutatott. A malignus mellékpajzsmirigy betegség miatt eltávolítottuk a bal oldali pajzsmirigylebenyt az isthmussal és a bal felső mellékpajzsmirigyét.

A másik betegben pajzsmirigy daganat gyanúja miatt került sor műtétre. A 47 éves nőbeteg laboratóriumi vizsgálatai normális pajzsmirigy hormonszinteket mutattak (sTSH:  $4$  mU/l, normális tartomány:  $0,3 - 3$  mU/l, FT3:  $3,2$  pmol/l, normális tartomány:  $2,6 - 5,4$  pmol/l, FT4:  $10,4$  pmol/l, normális tartomány  $7,7 - 23,2$  pmol/l ). A preoperatív szérum Ca koncentráció  $2,15$  mmol/l volt. A műtét előtt PTH meghatározás nem történt. A pajzsmirigy UH a bal alsó lebenyben  $2$  cm-s göböt írt le. A pajzsmirigy szcintigráfia ( Technetium-99m-pertechnetate ) ezen a területen hideg göböt mutatott. A hideg göbből vett aspirációs biopszia cytológiai vizsgálata atípusos sejteket igazolt. A műtét során bal oldali lobektomiát végeztünk. Az intraoperatív szövettani vizsgálat malignitást nem mutatott s csak a későbbi szövettani vizsgálat mutatta ki a mellékpajzsmirigy karcinómát.

### 2.1.5.3. Flow-cytometriás DNS tartalom meghatározás

A paraffinba ágyazott tumorszövetből flow-cytometriás vizsgálattal retrospektíve meghatároztuk a daganatszövet DNS ploiditását, a DNS indexet, valamint a PI-t. A flow-cytometriával végzett DNS vizsgálatok a beteg klinikai adatainak és túlélésének ismerete nélkül történtek.

A hematoxin-eozin metszetek alapján jelöltük ki a vizsgálatra megfelelő, jól megőrzött reprezentatív blokkokat, amelyek nem tartalmaztak nekrotikus vagy bevérzett szöveteket. A paraffinba ágyazott tumorszövetből készült 50 mikron vastag metszetekből két váltás xilollal ( 40-40 perc ) szobahőn távolítottuk el a paraffint. Két váltással alkohol soron rehidráltuk, majd desztillált vízzel öblítettük, végül ollóval felaprítottuk a metszeteket. Mérésre alkalmas, kevés törmelékot tartalmazó sejtmagszuspenziót állítottunk elő éjszakán át történő tripszines emésztéssel. A nyert sejtmagszuspenziót átszűrtük 40 mikron pórusú szűrőhálón. Kétszer mostuk fizioiógias sóban oldott foszfát pufferrel a szuszpenziót, végül az üledéket felsuszpendáltuk 0,95 ml fizioiógias sóban oldott foszfát pufferben, amely a következő adalékokat is tartalmazta: 0,025% ribonukleáz, 0,03% EDTA, 0,05% Nátrium-azid és két óra hosszat 37° C-on inkubáltuk. A sejtmagszuspenzió sűrűségét Bürker-kamrával állapítottuk meg. 100000-1000000/ml -es szuszpenziót 50 mikrogramm/ml propidium-jodiddal festettük meg. A DNS tartalmat FACStar áramlásos citométer ( Becton-Dickonson Immunocytometry System, San Jose, CA ), Hewlett-Packard 200 számítógép és Consort 30 adatgyűjtő rendszer felhasználásával mértük. A gerjesztés 5 W-os argon-ion lézer fényforrással 488 nm-nél 200 mW teljesítménnyel történt. A fluoreszcens fény emissziót 585/42 nm-nél regisztráltuk. A készüléket minden nap optimalizáltuk glutáraldehidben fixált csirke vörösvérsejt autofluoreszcencia alapján. 15000 sejtet mértünk mintánként, alacsony áramlási sebesség mellett ( 100-500/s ), a felbontóképesség javítása érdekében. Előszórás és 90°-os oldalszórás alapján zártuk ki a vágott sejtmagokból és egyéb törmelékekből származó jeleket. A DNS ploidiát, a DNS indexet ( az abnormális sejtvonal DNS tartalmának és a normális- diploid- DNS tartalmának hányadosa ) és a sejtciklus eloszlást a Rabinovitch-féle Multicycle ( Phoenix Flow System Inc., San Diego, CA) szoftverrel határoztuk meg. A sejtciklus S-fázis % és G2% adatok összeadásával kaptuk a proliferációs indexet. Csak a variációs koefficiens 8 értéke alatti hisztogramokat értékeltük.

## 2.2. Secunder hyperparathyreosis

### 2.2.1. Klinikai és laboratóriumi adatok

1987. január 1. és 2000. december 31. között 48 betegben végeztünk műtétet secunder hyperparathyreosis miatt a DEOEC I.sz. Sebészeti Klinikáján. Az operációk számának csökkenése az 1994-től hazánkban is bevezetett intravénás calcitriol alkalmazásával hozható összefüggésbe, mely jelentősen emelte a konzervatív kezelés eredményességét. A 48 betegből 21 férfi és 27 nő volt. A betegek átlagos életkora 45 év volt ( 16-79 év ).

A secunder hyperparathyreosis miatt operált betegek nagy részét a DEOEC I.sz. Belgyógyászati Klinikáján kezelték.

A műtét idején 33 beteg állt krónikus hemodialízis kezelés alatt. A dialízis kezelés átlagos ideje 7 év ( 1-17 év ) volt. 11 esetben a parathyroidectomiát még a beteg dialízis kezelésbe vétele előtt végeztük el. Négy alkalommal az operáció a veseátültetést követően, jól működő graft mellett történt.

Betegeink krónikus veseelégtelenségének okai a következők voltak: krónikus glomerulonephritis ( n: 24 ), tubulointerstitialis vesebetegség ( n: 13 ), polycystás vesebetegség ( n: 1 ), ismeretlen megbetegedés ( n: 10 ).

A műtéti indikáció felállítását és a betegek műtét előtti előkészítését nefrológus végezte. A parathyroidectomia javallata a konzervatív kezelésre nem reagáló, a normál szint felső határát legalább tízszeresen meghaladó PTH koncentráció, illetve az általa okozott súlyos és konzervatív kezelésre nem rendezhető tünetek voltak. Társindikációt jelentett a képzővizsgálattal kimutatott megnagyobbodott mellékpajzsmirigy. A betegek tünetei a következők voltak: csontfájdalom ( n: 26 ), bőrvizketés ( n: 13 ), metasztatikus meszesedés ( n: 11 ), neuropátia ( n: 4 ), fokozott transzfúziós igénnyel járó anémia ( n=11 ).

A műtét előtt az átlagos szérumszint Ca koncentráció  $2,35 \pm 0,28$  mmol/l, az átlagos szérumszint P szint  $1,97 \pm 0,63$  mmol/l, az átlagos szérumszint alkalikus foszfátáz szint  $576 \pm 420$  U/L volt. 1994. január 1-ig a C terminális PTH ( C-PTH ) koncentrációt, míg 1994-től az intakt PTH szintet ( i-PTH ) határoztuk meg. A preoperatív átlagos C-PTH szint  $1425 \pm 789$  pmol/l, míg az i-PTH koncentráció  $87,5 \pm 37,1$  pmol/l volt.

A legtöbb esetben a műtét előtt lokalizációs vizsgálatot végeztünk a mellékpajzsmirigyek kimutatására ( UH – n:35, CT- n:6, MRI-n:1, Technetium-99m-sestamibi / Technetium-99m-



pertechmetate subtractiós szcintigráfia-n: 12 ). A képalkotó vizsgálatokkal 33 betegben mutattunk ki megnagyobbodott mellékpajzsmirigyeket.

A hemodialízis kezelésben részesülő betegeket a műtét előtti napon dializáltuk, s szükség esetén a műtétet követő napon ismét dialízist végeztünk.

### **2.2.2. Parathyroidectomy**

Műtét során két oldali nyaki feltárást végeztünk a 4 mellékpajzsmirigy felkeresése céljából. Szubtotális parathyroidectomy végzésekor az elsőként feltárt oldalon mindkét mellékpajzsmirigyeltávolítottuk. A másik oldal feltárása során a két mellékpajzsmirigy közül annak a mirigynek, amelyik normál méretű volt és az érpólusa tisztázható volt, a felét eltávolítottuk. Az autotranszplantációval együtt végzett totális parathyroidectomy során a mellékpajzsmirigy darabokat a m. sternocleidomastoideus izomzatába ültettük. Az eltávolított mellékpajzsmirigyeket minden esetben gyorsfagyasztott szövettani vizsgálatra küldtük. Amennyiben a primer műtét során nem sikerült megtalálni mind a 4 mellékpajzsmirigyelt, úgy eltávolítottuk a lig. thyreothymicumot, de nem végeztük el rutinszerűen a mediasztinum feltárását. Ezekben az esetekben a műtétet követően kontrolláltuk a PTH szintet, s amennyiben ez továbbra is magas volt, újabb lokalizációs eljárást majd az eredmény birtokában ismételt parathyroidectomiát végeztünk.

Egy betegben a műtét során follikuláris pajzsmirigy karcinómát észleltünk. Totális parathyroidectomiát és autotranszplantációt, valamint "csaknem teljes" thyroidectomiát végeztünk.

Primer műtétként a secunder HPT-s betegek többségében szubtotális parathyroidectomiát végeztünk. Perzisztens vagy rekurrens hyperparathyreosis jelentkezésekor a reoperáció során totális parathyroidectomy és autotranszplantáció történt, melyre 2 esetben került sor.

A műtétet követően naponta meghatároztuk a szérum Ca szintet. Tetaniás tünetek kialakulásakor esetén intravénásan calciumot adtunk. Emellett a betegeknél rutinszerűen calcium és D3-vitamin pótlás történt orálisan.

### 2.2.3. Vesetranszplantált betegek

#### 2.2.3.1. Klinikai adatok

Vizsgálatainkat az 1992. 01. 01. és 1998. 01.01. között a DEOEC I.sz. Sebészeti Klinikáján cadaver vesetranszplantációban részesült 220 betegben végeztük.

A betegeket két csoportba osztottuk. Az 1995. november után transzplantált betegek alfacalcidol kezelést kaptak, míg a korábban veseátültetettek Ca (  $\text{CaCO}_3$  ) pótlásban részesültek. Az 1. csoportba tartoztak azok a recipiensek ( n:139 ), akik a transzplantációt követően Ca szubsztitúcióban részesültek. A napi orális Ca pótlás (  $\text{CaCO}_3$  ) 1500-3000 mg között változott. A 2. csoportba soroltuk azokat a betegeket ( n: 81 ), akikben alfacalcidol terápiát alkalmaztunk. Az alfacalcidolt 0,25-2 ug/nap dózisban kapták. ( 0,25 ug/nap 10 beteg, 05 ug/nap 2 beteg, 1 ug/nap 46 beteg, 2 ug/nap 23 beteg ).

A transzplantált betegek klinikai adatai a 3. táblázaton láthatók ( 27. oldal ).

A veseátültetést megelőző hemodialízis kezelés átlagos ideje 30 hónap volt az 1. csoportban és 34 hónap volt a 2. csoportban. Az 1. csoportban 6, a 2. csoportban 9 beteg kezelésében alkalmaztak korábban peritonealis dialízist krónikus urémia miatt.

#### 2.2.3.2. Immunszuppresszív kezelés

A transzplantációt követően a betegek immunszuppresszív kezelést kaptak, mely Cyclosporine A ( Sandimmun, majd Sandimmun-Neoral, Novartis ), glukokortikoid ( Medrol, Pharmacia ), azathioprin ( Imuran, Glaxo-Wellcome ) és mycophenolat mofetil ( Cellcept, Roche ) kombinációból állt ( 4. táblázat, 28. oldal ). A Cyclosporine A-t olyan dózisban adtuk, hogy a szérum Cyclosporine A szint 150-300 ng/ml között legyen. A steroidot a műtétet követő első három napon 500 mg/nap dózisban alkalmaztuk, majd 4 hét alatt fokozatosan 16 mg/nap dózissra csökkentettük. Az első három hónap után a steroid adagját 12 mg/nap illetve ez alá csökkentettük. Az azathioprint 1-1,5 mg/tskg/nap dózisban alkalmaztuk. A mycophenolat mofetilt az 1997. után transzplantált betegeknek adtuk napi 1-2 g dózisban.

Akut rejeckió esetén három napon keresztül 500 vagy 250 mg methylprednisolon lökésterápiát végeztünk intravénásan. Ezt követően a steroid adagját fokozatosan a korábbi dózissra csökkentettük. Az 1. csoportban 62 betegben összesen 81 akut rejeckió fordult elő. A 2. csoportban 10 recipienst kezeltünk steroid lökésterápiával a 11 akut rejeckió epizód alkalmával.

**3. táblázat A vesetranszplantált betegek klinikai adatai**

	<b>1. csoport</b>	<b>2. csoport</b>
<b>Nem</b>	<b>n</b>	<b>n</b>
férfi	88	48
nő	31	33
post-menopauzában levő nő	9	1
<b>Életkor</b>	<b>év</b>	<b>év</b>
férfiak	38 ( 13-66 )	40 ( 15-62 )
nők	39 (16-64 )	31 ( 17-64 )
<b>Krónikus vesebetegség oka</b>	<b>n</b>	<b>n</b>
Krónikus glomerulonephritis	72	45
Krónikus pyelonephritis	13	7
Polycystás vesebetegség	10	10
Krónikus interstitialis nephritis	8	0
Hypertóniás vesebetegség	7	4
Diabetes mellitus	6	4
Alport szindróma	3	0
SLE	2	3
Tuberkulózis	2	0
Veleszületett fejlődési rendellenesség	1	0
Oxalózis	1	0
Medulláris cystás vesebetegség	0	1
Imeretlen eredetű vesebetegség	14	7
<b>Hemodialízis időtartama</b>	<b>30 hónap</b>	<b>34 hónap</b>

#### 4. táblázat Immunszuppresszív terápia a vesetranszplantációt követően

	1. csoport	2. csoport
	n	n
Cyclosporin+steroid	118	36
Cyclosporin+ steroid+azathiopurin	21	11
Cyclosporin+steroid+mycophenolat mofetil	0	34

#### 2.2.3.3. Vesetranszplantáció utáni vizsgálatok

A műtétet követően rendszeresen kontrolláltuk a szérum elektrolit, kreatinin, urea szintet, valamint a vizelet elektrolit koncentrációkat. A laborvizsgálatok során összehasonlítottuk az 1. és a 2. csoportban meghatározott szérum Ca, P, Mg, alkalikus foszfatáz koncentrációkat, valamint az i-PTH szintet a transzplantáció előtt, majd az azt követő 1., 3., 6., 12. és 24. hónapban.

Az osteoporosis mértékének meghatározására csontdenzitometriás vizsgálatokat végeztünk. A femur és a lumbális gerincszakasz BMD és Z-score értékeit határoztuk meg a 3., 6., 12. és a 24. hónapban LUNAR DXP-L ( Madison, WI, USA ) készülékkel.

A betegek utánkövetési ideje 2 év volt.

#### 2.3. Statisztikai vizsgálatok

A statisztikai vizsgálatokat 2 mintás t próbával és Mann Whitney U teszttel végeztük. A korreláció vizsgálata során a Pearson féle korrelációs koefficiens határoztuk meg. Az eredményeknél az átlag értékeket  $\pm$  SD értékeket tüntettük fel.

A statisztikai értékelés során a  $p < 0,05$  értékeket tekintettük szignifikánsnak.

## EREDMÉNYEK

### 3.1. Primer hyperparathyreosis

#### 3.1.1. Sebészet

A 92 betegből 66-nak szoliter adenomája volt, s 3 betegnek kettős adenomája. Ebben a 69 betegben összesen 86 mellékpajzsmirigyet távolítottunk el, melyből 72 adenoma és 14 normál mellékpajzsmirigy volt. A műtétek során 1,2 mellékpajzsmirigyet távolítottunk el betegenként. Az adenomák legnagyobb átmérője átlagosan  $19,2 \pm 7,5$  mm volt. Átmérőjük 10 és 49 mm között változott. A kivett normál mellékpajzsmirigyek legnagyobb átmérője átlagosan  $7,2 \pm 2,9$  mm volt. Átmérőjük 5 és 14 mm között változott. A mirigyek közül 32 bal alsó, 18 jobb alsó, 11 bal felső, 9 jobb felső és 2 mediasztinális elhelyezkedésű adenoma volt.

A mellékpajzsmirigy adenomák 7 esetben mutattak ektópiás elhelyezkedést. 3 adenoma a nyelőcső mellett, 2 a pajzsmirigyben, 1 a carotis hüvely mellett, 1 pedig a felső mediasztinumban volt.

A 92 betegből 21 betegnek diffúz hyperpláziája volt. Közülük hat esetben korábban más kórházban parathyroidectomiát végeztek. Ezek a betegek perzisztens illetve rekurrens HPT miatt kerültek klinikánkra. Előzőleg 5 betegből 2, míg a hatodik betegből 3 mellékpajzsmirigyet távolítottak el. Esetükben a harmadik hyperplázias mirigy kivételét, illetve a negyedik rezekcióját, a többi alkalommal szubtotális parathyroidectomiát végeztünk. Összesen 57 hyperplázias mirigyet távolítottunk el ( 2,7 mellékpajzsmirigy/ beteg ).

Közülük 5 mirigy ektópiás elhelyezkedésű volt. Két mellékpajzsmirigy a pajzsmirigyben, 3 pedig a nyelőcső mellett helyezkedett el.

A hyperplázias mellékpajzsmirigyek legnagyobb átmérője átlagosan  $12,8 \pm 4,9$  mm volt. Átmérőjük 7 és 25 mm között változott.

A szövettani vizsgálat 2 esetben karcinómát igazolt. Az egyik mellékpajzsmirigy karcinómás betegben a műtétet követően 1 és 2 év múlva nyaki nyirokcsomó metasztázisok miatt újabb operációkra került sor.

Multiplex endokrin neoplázia 3 betegben fordult elő ( MEN 1 n=1, MEN 2 n=2 ).

A 92 betegből 6 betegben más intézetben már korábban parathyroidectomia történt, s ők perzisztens HPT miatt kerültek reoperációra. Mind a hat esetben a szcintigráfia pontosan

lokalizálta az elváltozást. Egyikükben az adenoma a mediasztinumban helyezkedett el s ezt az áttekintő mellkasi scan helyesen ábrázolta, míg az UH nem mutatta ki.

A műtétek során szövödmény (pl. n. recurrens bénulás, hematoma ) nem alakult ki. A műtétet követően 1 beteg kivételével valamennyi betegnek csökkent a szérum Ca szintje. Perioperatív morbiditás vagy mortalitás nem fordult elő. Átmeneti postoperatív hypoparathyreosis 11 betegben alakult ki. Esetükben Ca pótlást és calcitriol terápiát alkalmaztunk. Perzisztens HPT 1 betegben jelentkezett. Rekurrens HPT 4 betegben alakult ki. Permanens postoperatív hypoparathyreosis nem alakult ki.

### 3.1.2. Preoperatív lokalizáció

A Technetium-99m-sestamibi / Technetium-99m-pertechnetate subtractios szcintigráfia a 67 betegből 61-ban helyesen lokalizálta az elváltozást ( valódi pozitív ). Négy ál-negatív és két ál-pozitív ( rossz oldal n:1, nyirokcsomó n:1 ) eredmény volt. Az UH vizsgálat 59 esetben adott helyes eredményt. Az UH 5 ál-pozitív és 21 ál-negatív eredményt mutatott. A CT vizsgálat 12 esetben mutatta helyesen az elváltozást, s 6 alkalommal ál-negatív volt. Az MRI 7 valódi pozitív és 7 ál-negatív esetet diagnosztizált ( 5. táblázat, 31. oldal ).

A különböző vizsgálatok sensitivitása a következő volt mellékpajzsmirigyek vizsgálata során: scan 94 %, UH 74%, CT 67 %, MRI 50 %. A szcintigráfia PPV értéke 97%, az UH PPV értéke 92%, míg a CT és MRI PPV mutatója 100 % volt.

A subtractios szcintigráfia szenzitivitása szignifikánsabb jobb volt a többi lokalizációs módszeréhez képest (  $p < 0,05$  ). A CT és az MRI szenzitivitása nem mutatott szignifikáns eltérést (  $p=0,36$  ).

A szcintigráfia szenzitivitása a mellékpajzsmirigy adenomák lokalizálása során 100 %-nak, a hyperpláziás mirigyek kimutatása esetén 76 %-nak bizonyult. Az UH vizsgálat szenzitivitása mellékpajzsmirigy adenomák esetén 81 %, míg a hyperpláziás mirigyeknél csak 47 % volt ( 6. táblázat, 31. oldal ).

Mellékpajzsmirigy adenomák esetén is a szcintigraphia szenzitivitása szignifikánsan magasabb volt mint az ultrahangé (  $p= 0,0003$  ). A hyperpláziás mirigyek esetén nem találtunk szignifikáns különbséget a két módszer szenzitivitása között (  $p=0,054$  ).

Mind az izotóp vizsgálat, mind az UH szenzitivitása szignifikánsan jobbnak bizonyult adenomák esetén a hyperpláziás mirigyekhez viszonyítva (  $p=0,041$  és  $p=0,01$  ).

**5. táblázat A preoperatív vizsgálómódszerek eredményei I.**

	<b>scan</b>	<b>UH</b>	<b>CT</b>	<b>MRI</b>
esetszám	67	85	18	14
valódi-pozitív ( n )	61	59	12	7
ál-pozitív ( n )	2	5	0	0
ál-negatív ( n )	4	21	6	7
szenzitivitás ( % )	94	74	67	50
PPV ( % )	97	92	100	100
statisztika ( p )*		0,0007	0,0327	0,0078

\* A statisztikai analízis során a szcintigráfia szenzitivitását viszonyítottuk a többi lokalizációs eljáráséhoz képest

**6. táblázat A preoperatív vizsgálómódszerek eredményei II***Technetium-99m-sestamibi/ Technetium-99m-pertechnetate*

	valódi-pozitív	ál-pozitív	ál-negatív	szenzitivitás	PPV
	n	n	n	%	%
adenoma	48	1	0	100	98
hyperplázia	13	1	4	76	93
összes	61	2	4	94	97

*UH*

	valódi-pozitív	ál-pozitív	ál-negatív	szenzitivitás	PPV
	n	n	n	%	%
adenoma	51	3	12	81	94
hyperplázia	8	2	9	47	80
összes	59	5	21	74	92

A szcintigráfia szenzitivitása mind a típusos helyen, mind az ektópiásan elhelyezkedő adenomák esetén 100 % volt. Az UH szenzitivitása 86 % volt a típusos helyen levő adenomák esetén és 43 % ektópiás lokalizáció alkalmával (  $p=0,043$  ). Az izotóp vizsgálat szenzitivitása a típusos helyen levő hyperpláziás mirigyeknél 73 %, az ektópiásan levőknél 80 % volt. Az UH szenzitivitása a típusos helyen levő hyperpláziás mirigyeknél 50 %, míg ektópiás lokalizációnál 20 %. A különbség egyik esetben sem bizonyult szignifikánsnak ( szcintigráfia :  $p=0,77$ , UH  $p=0,27$  ).

### **3.1.3. Változások az osteoporosisos betegekben parathyroidectomiát követően**

#### **3.1.3.1. Sebészet**

A 34 osteoporosisos betegből 27-nek szoliter adenomája volt. A mellékpajzsmirigyek közül 10 bal alsó, 7 jobb alsó, 5 bal felső és 5 jobb felső elhelyezkedésű adenoma volt. Hét betegnek diffúz hyperpláziája volt, s ezekben a betegekben szubtotális parathyroidectomiát végeztünk.

Perioperatív morbiditás vagy mortalitás nem fordult elő eseteink között. A műtétet követően valamennyi betegben csökkent a szérum Ca szint. Átmeneti postoperatív hypoparathyreosis 6 betegben alakult ki. Esetükben Ca pótlást és calcitriol terápiát alkalmaztunk. A műtétet követően 6 hónapon túl fennálló vagy 6 hónap után ismételten jelentkező HPT nem alakult ki. Hat hónapon túl meglévő postoperatív hypoparathyreosis nem alakult ki.

#### **3.1.3.2. Laboratóriumi vizsgálatok**

A műtétet követően néhány napon belül szignifikánsan csökkent az átlagos szérum Ca koncentráció ( postoperatív szérum Ca szint:  $2,29 \pm 0,19$  mmol/l ), s az évenként végzett kontroll vizsgálatokon a normál tartományban volt. Az átlagos szérum Ca koncentráció a hosszantartó utánkövetés alatt 2,16 - 2,41 mmol/l között változott ( 7. táblázat, 34. oldal ).

A parathyroidectomia előtti átlagos szérum P koncentráció a normál tartományban volt, ehhez képest a műtétet követően végzett vizsgálatok nem mutattak lényeges eltérést ( 0,83 – 0,98 mmol/l ).

Az operáció előtti AP koncentrációhoz képest a későbbiekben elvégzett laboratóriumi vizsgálatok az AP szint csökkenését mutatták. A parathyroidectomiát követően az átlagos szérum



AP koncentráció 174 – 278 U/l között változott. Az AP szint csökkenése azonban csak a műtét utáni 4. évben bizonyult szignifikánsnak.

A szérum PTH szint a parathyroidectomiát követően valamennyi betegben a normál tartomány szintjére csökkent. A kontroll vizsgálatokon észlelt átlagos szérum PTH szint csökkenés szignifikáns volt a műtét előtti értékekhez képest.

### 3.1.3.3. Csontdenzitometria

A csontdenzitometriás vizsgálattal az L II-IV gerincszakaszon meghatározott BMD értékek a műtét előttiékhöz képest a csontsűrűség növekedését mutatták ( 8. táblázat, 34. oldal ). A parathyroidectomia után 1 évvel 8,5 %-al, 2 évvel 12,5 %-al, 3 évvel 14,1 %-al, 4 évvel 13,5 %-al, 5 évvel 11,3 %-al nőtt a BMD az L II-IV gerincszakaszon. A BMD értékekben észlelt növekedés a műtét utáni 1. évben még nem volt statisztikailag szignifikáns, ezt követően azonban szignifikánsnak bizonyult.

A BMD a műtétet követő 1.,2.,3.,4., és 5. évben a korábbi értékekhez képest 0,012, 0,100, 0,228, 0,155 és 0,133 g/cm<sup>2</sup>-el növekedett azokban a betegekben, akik anti-reszorptív kezelést kaptak. Azokban a betegekben, akik ilyen kezelésben nem részesültek, a BMD növekedése 0,021, 0,114, 0,203, 0,119 és 0,112 g/cm<sup>2</sup> volt ugyanazon időpontokban. A két csoport BMD változása közötti eltérés nem volt szignifikáns.

A parathyroidectomiát követően csökkent azoknak a betegnek a száma, akiknek a T-score értéke – 2,5 alatt volt. A műtét előtt 9 betegnek volt –2,5 –nél alacsonyabb T-score értéke. A parathyroidectomia után végzett kontroll csontdenzitometriás vizsgálatokon az 1. évben 1 férfi és 5 nőbetegben ( 4 beteg volt post-menopauzában ) volt a T-score –2,5 alatt. A 2. évben 6 ( post-menopauzában 4), a 3. évben 7 ( post-menopauzában 5 ), a 4. évben 5 ( post-menopauzában 4 ), az 5. évben 3 nőbeteg ( post-menopauzában 3 ) T-score értéke volt –2,5 alatt.

**7. táblázat Az átlagos szérum Ca, P, AP és I-PTH koncentráció műtét előtt és után**

	Ca (mmol/l)	P (mmol/l)	AP (U/l)	PTH (pmol/l)
Műtét előtt	2,77±0,23	0,83±0,18	317±179	36,2±23
Korai post. op. szak	2,29±0,19*			
1. év (n: 34)	2,29±0,24*	0,93±0,20	252±112	4,71±1,91*
2. év (n:32)	2,39±0,27*	0,98±0,30	233±104	4,86±1,74*
3. év (n: 26)	2,35±0,14*	0,90±0,20	197±92	5,62±1,86*
4. év (n:11)	2,16±0,16*	0,89±0,16	174±74*	5,74±1,81*
5. év (n:6)	2,41±0,16*	0,83±0,27	278±128	5,16 ±1,70*

átlag ± SD értékek

\* Az eltérés szignifikáns a parathyroidectomia előtti értékhez viszonyítva ( p < 0,05 )

**8. táblázat Primer hyperparathyreosisos betegek L II-IV gerincszakaszon mért BMD ( g/ cm<sup>2</sup> ) és T-score értékei műtét előtt és után**

	BMD ( g/cm <sup>2</sup> )	BMD ( % )*	T-score
Műtét előtt	0,787±0,020	69,0	-2,97±1,06
1. év ( n:34 )	0,808±0,082	70,2	-2,75±1,04
2. év ( n:32 )	0,901±0,091**	74,4	-2,63±0,77
3. év ( n:26 )	0,908±0,119**	75,5	-2,45±1,02
4. év ( n:11 )	0,906±0,052**	74,4	-2,49±0,34
5. év ( n: 6 )	0,882±0,058**	73,5	-2,74±0,50

\* BMD % - a nem szerinti csúcs-csonttömeghez viszonyítva, annak százalékában megadott BMD

\*\* Az eltérés szignifikáns a parathyroidectomia előtti értékhez viszonyítva ( p < 0,05 )

### 3.1.4. DNS vizsgálatok eredményei

#### 3.1.4.1. Benignus elváltozások esetén

A szövettani vizsgálat 25 esetben mellékpajzsmirigy adenomát, 14 alkalommal hyperpláziát és 10 esetben normál mellékpajzsmirigyét mutatott.

A flow-cytometriával végzett DNS analízis valamennyi normál mellékpajzsmirigy esetén diploid DNS tartalmat észlelt. A primer HPT miatt operált betegekben a DNS meghatározás során a esetek 39 %-ban észleltünk DNS aneuploiditást. A 25 mellékpajzsmirigy adenoma közül 12 adenomának aneuploid, míg 13 adenomának diploid DNS tartalma volt. A 16 hyperpláziás mellékpajzsmirigyből 12 volt diploid és 4 aneuploid. Az aneuploid DNS tartalom szignifikánsan gyakrabban fordult elő a fokozott működésű mirigyekben, mint a normál működésűekben (adenoma vs. normál  $p=0,0002$ , hyperplázia vs. normál  $p=0,040$ ). A DNS aneuploiditás előfordulási gyakoriságában nem volt szignifikáns különbség az adenomákban a hyperpláziás mirigyekhez viszonyítva ( $p=0,216$ ) (9. táblázat, 36. oldal).

Az aneuploid esetekben a DNS index 1,2 és 4,0 között változott. Két aneuploid adenomának közel-diploid DNS tartalma volt (DNS index: 1-1,2). A DNS tartalom csaknem kettőzött volt 8 esetben (DNS index: 1,8-2,0). A DNS index magasabb volt az adenomáknál mint a hyperpláziás mirigyeknél (1,86 vs 1,45). A mellékpajzsmirigy adenomáknál 3 mirigy DNS heterogenitást mutatott.

A normál mellékpajzsmirigyek esetén a DNA analízis valamennyi esetben diploid DNS tartalmat írt le, s az átlag PI 0,39% volt.

A S fázisban levő sejtek aránya és a PI magasabb volt a hyperpláziás mirigyekben, mint a normál mellékpajzsmirigyekben. Az átlagos S fázis frakció 3,45 % (SD: 1.31) volt az adenomákban és 1,53 % (SD:1.07) a hyperpláziás mellékpajzsmirigyekben ( $p=0,015$ ). Az átlag PI 6,48 % (SD:2.26) volt adenomák esetén és 2,78 % (SD:0.98) a hyperpláziás mirigyekben. A PI szignifikánsan magasabb volt az adenomákban mint a hyperpláziás mirigyekben ( $p=0,006$ ).

Az S fázis frakció 2,25 % (SD:1,74) volt a DNS diploid esetekben, és 4,5 % (SD: 2,2) a DNS aneuploid esetekben ( $p=0,09$ ). A DNS diploid minták átlag PI-e 4,78 % (SD:2,9), míg a DNS aneuploid minták átlag PI-e 7,7 % (SD:5,1) ( $p=0,08$ ).

Az átlagos szérum Ca szint  $3,00 \pm 0,45$  mmol/l volt azokban a betegekben, akiknek legalább egy DNS aneuploid mirigyük volt, míg azokban a betegekben, akiknek diploid DNS tartalmú mellékpajzsmirigyük volt  $3,05 \pm 0,23$  mmol/l volt ( $p=0,73$ ). Az átlagos i-PTH

koncentráció azokban a betegben, akiknek legalább egy DNS aneuploid mirigyük volt  $51,5 \pm 12,7$  pmol/l volt, és  $79,2 \pm 23,0$  pmol/l volt azokban a betegben, akikben a mellékpajzsmirigy DNS diploid volt ( $p = 0,54$ ). A DNS diploid mirigyek átlagos átmérője  $23,5 \pm 8,7$  mm volt, míg a DNS aneuploid mirigyeké  $21,7 \pm 9,1$  mm ( $p = 0,58$ ).

Az aneuploid DNS tartalom nem mutatott statisztikailag szignifikáns korrelációt a következő klinikai paraméterekkel: kor ( $r = 0,34$ ,  $p = 0,05$ ), nem ( $r = 0,18$ ,  $p = 0,32$ ), preoperatív Ca ( $r = -0,07$ ,  $p = 0,73$ ), alkalikus foszfatáz ( $r = 0,65$ ,  $p = 0,06$ ), i-PTH ( $r = -0,17$ ,  $p = 0,54$ ) koncentráció és tumor nagyság ( $r = 0,10$ ,  $p = 0,58$ ).

A PI és a DNS ploeditás között a korreláció  $r = 0,20$  volt. Negatív korrelációt figyeltünk meg a PI és a kor ( $r = -0,19$ ), preoperatív Ca ( $r = -0,25$ ), i-PTH ( $r = -0,26$ ) valamint a tumor nagyság ( $r = -0,003$ ) között. Ez utóbbi a mellékpajzsmirigy adenomák biológiailag malignus potenciáljára utalhat.

### 9. táblázat A DNS ploeditás, az S fázis frakció és a PI mellékpajzsmirigy adenoma és hyperplázia esetén

	DNS diploid n	DNS aneuploid n	S fázis frakció %	PI %
Normal	10	0	$0,39 \pm 0,001$	$0,39 \pm 0,001$
Adenoma p	13 0,0002	12	$3,45 \pm 1,31$ 0,001	$6,48 \pm 2,26$ 0,001
Hyperplázia p	12 0,04	4	$1,59 \pm 1,07$ 0,04	$2,78 \pm 0,98$ 0,006

A statisztikai számításoknál az adenomák és a hyperpláziás mirigyek értékei a normál mellékpajzsmirigyek értékeihez viszonyítottuk

### 3.1.4.2. Malignus elváltozások esetén

Az általunk operált betegek közül a szövettani vizsgálat 2 esetben mutatott mellékpajzsmirigy karcinómát.

Az egyik primer HPT miatt operált betegben az intraoperatív szövettani vizsgálat mellékpajzsmirigy karcinómát mutatott, melyet a későbbi részletes szövettani vizsgálat is megerősített. A betegnek a műtét idején nem voltak kimutatható nyirokcsomó vagy távoli metasztázisai. Az eltávolított daganat legnagyobb átmérője 30 mm volt. A flow-cytometriás DNS analízis aneuploid tumorsejteket mutatott. A DNS index 1,7. Az S fázisban frakció 1,2 %, és a PI 1,7 % volt.

Az operációt követően 24 hónappal a kontroll CT vizsgálat egy 18 mm-s nyirokcsomó áttétet mutatott a carotis hüvely mentén. A beteg szérum Ca szintje 3,2 mmol/l a PTH koncentrációja 10,2 pmol/l volt. A nyirokcsomót eltávolítottuk. Ennek szövettani vizsgálata mellékpajzsmirigy karcinóma metasztázist igazolt. A flow-cytometriás DNS analízis aneuploid tumorsejteket mutatott. A DNS index 1,2 volt. Az S fázis frakció 0 %, és a PI 0,3 % volt.

11 hónappal a nyaki nyirokcsomó eltávolítást követően újabb megnagyobbodott, tapintható nyaki nyirokcsomót észleltünk bal oldalon. A beteg szérum Ca szintje 3,4 mmol/l, PTH koncentrációja 12 pmol/l volt. Az eltávolított nyirokcsomó szövettana ismételten mellékpajzsmirigy karcinóma metasztázist mutatott. A DNS vizsgálat a tumorsejteket aneuploidnak találta. A DNS index 1,8 volt. Az S fázis frakció 2,4 %, a PI 2,4 % volt.

A beteg 6 hónappal a harmadik műtétet követően elhunyt. A beteg túlélése az első műtéttől számítva 39 hónap, míg tumormentes túlélése 24 hónap volt.

A másik betegben csak a végleges szövettani vizsgálat mutatta ki a mellékpajzsmirigy karcinómát. A műtét idején a betegnek nem volt kimutatható nyirokcsomó vagy távoli áttéte. A daganat átmérője 1,8 mm volt. A DNS vizsgálat diploid tumorsejteket írt le. Az S fázis frakció 1,3 %, a PI 1,8 % volt.

A beteg jelenleg is él, s nincsenek kimutatható nyirokcsomó vagy távoli áttétei. A beteg tumormentes túlélése 5 év.

## **3.2. Secunder hyperparathyreosis**

### **3.2.1. Sebészet**

A műtétek során 30 betegben szubtotális parathyroidectomiát ( 3,5 ) , míg 5 alkalommal totális parathyroidectomiát és autotranszplantációt végeztünk a m. sternocleidomastoideus izomzatába. 8 alkalommal 3, 5 betegben pedig csak 2 mellékpajzsmirigyet távolítottunk el az első operáció során.

A szövettani vizsgálat 22 betegben diffúz hyperpláziát, 24 betegben noduláris hyperpláziát és 2 esetben adenomát mutatott. Egy betegben a műtét során follikuláris pajzsmirigy karcinómát is észleltünk. Emiatt totális parathyroidectomiát és autotranszplantációt, valamint közel totális thyroidectomiát végeztünk

A parathyroidectomiák során n. recurrens sérülés nem fordult elő. A műtétet követően 3 alkalommal alakult ki hematoma, s e miatt 2 esetben újabb műtétet végeztünk.

A korai postoperatív szakban ( 30 napon belül ) 2 betegünk hunyt el. A mortalitás oka az egyik esetben kamrafibrilláció volt, mely 1 héttel a parathyroidectomiát követően jelentkezett. A másik betegben a halál 1 hónap múlva következett be szintén szívelégtelenség miatt.

A parathyroidectomiát követően valamennyi betegben Ca pótlást végeztünk. Permanens postoperatív hypocalcémiát (  $Ca < 2,0$  mmol/l ) - mely a műtétet követően 6 hónapon túl is fennállt - 3 betegben figyeltünk meg. A közvetlen postoperatív szakban 2 betegben jelentkezett manifeszt tetania, igen alacsony össz. szérum Ca szint (  $1,0$  mmol/l ) mellett, az alkalmazott calcium és aktív D3-vitamin pótlás ellenére. Permanens postoperatív hypocalcémia ( szérum Ca szint  $2,0$  mmol/l alatt ) - mely a műtétet követően 6 hónapon túl is fennállt - 3 betegben volt.

### **3.2.2. Laboratóriumi vizsgálatok**

Mind a szérum alkalikus foszfatáz, mind a szérum PTH szint nagymértékben csökkent műtét után. Az átlagos szérum AP szint a korábbi  $576 \pm 420$  U/l -ről a műtét után  $388 \pm 184$  U/l-ra csökkent. A műtét előtti C-PTH koncentráció  $1425 \pm 789$  pmol/l-ről  $388 \pm 148$  pmol/l-re, az i-PTH koncentráció  $87,5 \pm 37,1$  pmol/l-ről  $18,7 \pm 7,2$  pmol/l-re csökkent.

### 3.2.3. Perzisztens és rekurrens hyperparathyreosis

Perzisztens hyperparathyreosist 5 betegben észleltünk. Esetükben a szérumban a PTH koncentráció nem mutatott jelentős csökkenést és a betegek panaszai sem változtak. Mind az öt betegben csak 2 mellékpajzsmirigyet sikerült eltávolítani. Perzisztens hyperparathyreosis miatt 2 betegben végeztünk reoperációt ( 7 illetve 8 hónappal az első műtétet követően ). Az ismételt parathyroidectomia során eltávolítottuk a bennhagyott 2 mellékpajzsmirigyet és autotranszplantációt végeztünk. A szcintigráfia egyikükben bal alsó intrathyroidalis és jobb felső, a másik betegben szintén bal alsó intrathyroidalis és a jobb oldalon az artéria carotis communis mellett elhelyezkedő mellékpajzsmirigyet igazolt, melyet a műtéti lelet is megerősített. Az intrathyroidalis mellékpajzsmirigyek miatt azonos oldali szubtotális thyroidectomiát végeztünk. Két esetben a betegek nem egyeztek bele újabb műtétbe. Egy esetben pedig a perzisztens hyperparathyreosist abban a betegben diagnosztizáltuk, aki 1 hónappal a műtétet követően hunyt el.

Rekurrens hyperparathyreosis, amikor a szérumban a PTH szint a műtétet követően normalizálódott, de később ismét megemelkedett 2 esetben alakult ki. A PTH koncentráció jelentős emelkedését a műtétet követően több mint 2 évvel később észleltük. Mindkét betegben 3,5 mellékpajzsmirigy került eltávolításra. Az egyik esetben 3 évvel az első beavatkozást követően végeztük el az újabb műtétet. Ennek során a megmaradt mellékpajzsmirigyszövet eltávolítását és az eltávolított szövet egy részének autotranszplantációját végeztük. A másik beteg nem egyezett bele az újabb műtét elvégzésébe.

### 3.2.4. Klinikai tünetek

Az operációt követően a klinikai tünetek javulását figyelhettük meg a betegek többségében ( 10. táblázat, 40. oldal ). A csontfájdalom az esetek 95 %-ában a műtét utáni néhány héten belül jelentősen csökkent. A bőrviszketéses panaszok a betegek 90 %-ában javultak. A parathyroidectomiát követően 6 hónappal elvégzett vizsgálatok az esetek 45 %-ában a lágyszöveti meszesedések csökkenését mutatták.

**10. táblázat A klinikai tünetek változása parathyroidectomiát követően ( n=48 )**

Tünetek	Műtét előtt n	Változatlan n	Javult n	Megszűnt n
csontfájdalom	26	1	7	18
bőrviszketés	13	1	5	7
metasztatikus kalcifikáció	11	6	5	0
idegrendszeri tünetek	4	1	3	0

**3.2.5. Vesetranszplantáció után****3.2.5.1. Laboratóriumi változások**

A veseátültetést követően a szérumban a Ca koncentrációk növekedést mutattak, s gyorsan normalizálódtak ( 11. táblázat, 41. oldal ). Az 1. csoportban a transzplantáció előtti átlag szérumban Ca koncentráció  $2,12 \pm 0,31$  mmol/l volt, majd a műtétet követően  $2,28-2,41$  mmol/l között változott. A 2. csoportban az átlag szérumban Ca szint a veseátültetés előtt  $2,18 \pm 0,25$  mmol/l volt, a későbbiekben pedig  $2,36-2,43$  mmol/l között változott. A Ca szint emelkedése mindkét csoportban szignifikánsnak bizonyult a transzplantációt megelőző értékekhez viszonyítva (  $p < 0,05$  ).

Az átlag szérumban P koncentráció mind az 1. mind a 2. csoportban szignifikánsan csökkent a transzplantáció előtti értékhez képest (  $1,67$  mmol/l ill.  $1,82$  mmol/l ) és az átültetést követően normál tartományon belül változott ( 1. csoportban:  $1,02-1,30$  mmol/l , 2. csoportban : $0,99-1,10$  mmol/l ).

A vér Mg koncentrációjában nem figyeltünk meg lényeges változást az 1. csoportban. Az alfacalcidollal kezelt betegekben az átlag szérumban Mg koncentráció  $1,09$  mmol/l volt, mely a transzplantációt követően szignifikánsan csökkent (  $0,82-0,89$  mmol/l ). A két csoportban a transzplantáció előtt mért Mg koncentráció eltérés azzal magyarázható, hogy a különböző művese állomások eltérő Mg koncentrációjú dializáló oldatokat használnak. Az utóbbi években a



**11. táblázat Vesetranszplantáció utáni átlag szérum Ca, P, Mg, AP és PTH koncentráció**

	Ca (mmol/l)	P (mmol/l)	Mg (mmol/l)	AP (U/l)	PTH(pmol/l)
<b>1. csoport</b>					
Tx előtt	2,12 ± 0,31	1,67 ± 0,27	0,87 ± 0,22	243 ± 136	17,1 ± 9,1
1. hónap	2,41 ± 0,29*	1,02 ± 0,31*	0,80 ± 0,15	234 ± 123	
3. hónap	2,31 ± 0,26*	1,30 ± 0,33*	0,92 ± 0,18	241 ± 111	
6. hónap	2,34 ± 0,22*	1,20 ± 0,33*	0,82 ± 0,14	252 ± 185	9,8 ± 7,4
12. hónap	2,28 ± 0,21*	1,17 ± 0,34*	0,86 ± 0,20	260 ± 138	10,4 ± 9,1*
24.hónap	2,36 ± 0,26*	1,19 ± 0,31*	0,91 ± 0,23	222 ± 116	9,3 ± 7,8*
<b>2. csoport</b>					
Tx előtt	2,18 ± 0,25	1,82 ± 0,67	1,09 ± 0,33 <sup>0</sup>	136 ± 66*	17,7 ± 9,4
1. hónap	2,36 ± 0,26*	1,02 ± 0,40*	0,88 ± 0,23*	155 ± 54	
3. hónap	2,39 ± 0,22*	1,03 ± 0,34*, <sup>0</sup>	0,89 ± 0,22*	165 ± 71* <sup>0</sup>	
6. hónap	2,43 ± 0,18*	1,03 ± 0,26*, <sup>0</sup>	0,88 ± 0,20*	191 ± 104* <sup>0</sup>	5,7 ± 3,3* <sup>0</sup>
12. hónap	2,37 ± 0,19*	0,99 ± 0,23*, <sup>0</sup>	0,84 ± 0,18*	242 ± 146*	6,3 ± 3,8* <sup>0</sup>
24. hónap	2,43 ± 0,17*	1,10 ± 0,27*	0,82 ± 0,14*	270 ± 127*	7,9 ± 4,8*

Tx: vesetranszplantáció, A megadott értékek átlagértékek, ± SD értékek

\* szignifikáns eltérés a transzplantáció előtti értékhez képest ( p < 0,05 )

<sup>0</sup> szignifikáns eltérés a Ca kezelt csoport értékéhez képest ( p < 0,05 )

különböző művese állomások által alkalmazott oldatok Mg koncentrációja 0,5 és 0,89 mmol/l között változott. Az átültetés után mindkét csoportban az azonos vizsgálati időpontokban mért átlag szérumszintek Mg koncentrációk nem mutattak szignifikáns eltérést, bár az alfacalcidol kezelésben részesült betegek átlagos szérumszintjei alacsonyabbak voltak a kontrollcsoporthoz viszonyítva.

Az átlag szérumszint az AP szint az 1. csoportban  $243 \pm 136$  U/l, a 2. csoportban  $136 \pm 66$  U/l volt a transzplantáció előtt. A műtétet követően az 1. csoportban 222-260 U/l, a 2. csoportban pedig 155-270 U/l között, a normál tartományon belül változott. Az alfacalcidollal kezelt csoportban az AP koncentráció növekedését észleltük a transzplantációt követően.

A szérumszint i-PTH koncentráció a veseátültetést követően mindkét csoportban jelentősen csökkent. Az 1. csoportban az i-PTH koncentráció csökkenése a 12. hónapban nem volt szignifikáns, míg a 24. hónapban ez szignifikáns volt. Az alfacalcidollal kezelt betegekben az átlagos i-PTH szint a transzplantációt követően mindvégig szignifikáns csökkenést mutatott ( $p < 0,05$ ) és a normál tartományon belül maradt. Mindkét csoportban megvizsgáltuk az adott időszakokban a szérumszint kreatinin szintet és a kreatinin clearancet, s ez nem mutatott lényeges eltérést a két csoport vonatkozásában. A vizsgálat során elsősorban azokban a betegekben észleltünk magas szérumszint i-PTH szintet, akikben a transzplantációt megelőzően kifejezett secundér HPT fordult elő. Emelkedett i-PTH koncentrációkat figyeltünk meg több olyan transzplantált betegben is, akiknek a krónikus rejkció miatt kreatinin értékei magasak voltak.

### 3.2.5.2. Csontdenzitometria

Az osteoporosis mértékének meghatározására csontdenzitometriás vizsgálatokat végeztünk. Csontdenzitometriás vizsgálatok a veseátültetést megelőzően nem történtek.

Az 1. csoportban a lumbális és a femorális régióban meghatározott BMD és Z-score értékek nem mutattak szignifikáns eltérést a 2. csoportban kapott értékekhez képest (12. táblázat, 43. oldal). Az eredményeket tekintve láthatjuk, hogy a transzplantációt követően a betegek jelentős részében enyhe fokú osteopenia van jelen.

Két évvel a transzplantációt követően a lumbális gerincszakaszon mért BMD értékek enyhén emelkedtek a calciummal kezelt csoportban, míg az alfacalcidollal kapott betegekben csökkentek a 3 hónapos értékekhez viszonyítva. A femurnyak régióban meghatározott BMD értékek a calcium pótlást kapott csoportban csökkentek, míg az alfacalcidollal kezelt betegcsoportban enyhén

**12. táblázat Transzplantációt követően mért BMD és Z-score értékek****BMD ( g/cm<sup>2</sup> ) értékek**

	<b>Lumbális gerincen</b>		<b>Femurnyak régióban</b>	
	<b>1. csoport</b>	<b>2. csoport</b>	<b>1. csoport</b>	<b>2. csoport</b>
3. hónap	0,963 ± 0,242	1,048 ± 0,170	0,932 ± 0,186	0,850 ± 0,154
6. hónap	0,999 ± 0,146	1,061 ± 0,052	0,860 ± 0,112	0,915 ± 0,071
12 hónap	1,085 ± 0,210	1,019 ± 0,162	0,856 ± 0,236	0,803 ± 0,132
24 hónap	1,056 ± 0,182	0,984 ± 0,163	0,910 ± 0,061	0,895 ± 0,112

**Z score értékek**

3. hónap	1,46 ± 0,93	1,64 ± 1,10	1,60 ± 1,20	1,55 ± 1,23
6. hónap	1,70 ± 1,11	1,22 ± 0,41	1,39 ± 0,87	1,49 ± 0,97
12. hónap	1,54 ± 1,20	1,61 ± 1,03	1,62 ± 1,09	1,47 ± 1,10
24. hónap	1,65 ± 1,08	1,92 ± 1,17	1,29 ± 0,50	1,47 ± 1,06

A megadott értékek átlagértékek, ± SD értékek

Mindkét csoport 3., 6., 12. és 24. hónapban mért értékeit összehasonlítva p>0,05

növekedtek. A 2 éves és a 3 hónapos periódusban mért BMD szintek között nem volt szignifikáns különbség.

Nem találtunk korrelációt találtunk a BMD szint és a kor ( $r=0,14$ ), a nem ( $r=0,06$ ), a dialíziskezelés időtartama ( $r=0,002$ ), az AP ( $r=-0,08$ ) vagy a PTH ( $r=-0,08$ ) szint koncentráció között az 1. csoportban 2 évvel a transzplantációt követően.

Negatív korrelációt találtunk a BMD érték és a dialíziskezelés időtartama ( $r=-0,26$ ) és a nem ( $r=-0,32$ ) között a 2. csoportban, 2 évvel a transzplantációt követően. Nem volt korreláció a BMD és a kor ( $r=0,09$ ), az AP ( $r=-0,07$ ) vagy a PTH ( $r=0,14$ ) szint között a 2. csoportban ugyanebben az időtartamban.

A vizsgálatok az 1. csoportban 8 recipiensben (3 nő és 5 férfi), s a 2. csoportban 8 betegben (3 nő és 5 férfi) mutattak  $-2,5$ -nél nagyobb Z-score értéket. A csontdenzitometriás vizsgálatok főleg a post-menopauzában levő nők illetve azon férfiak esetén mutattak közepes fokú osteopeniát, akiknek a szérum PTH szintjük magas volt.

Csontnekrózist a transzplantáció után az 1. csoportban 6 (1 nő, 5 férfi), a 2. csoportban 9 (5 nő, 3 férfi) betegben észleltünk. A csontnekrózis az 1. csoportban 5, a 2. csoportban 7 esetben az átültetést követő 1 éven belül alakult ki. Közülük korábban csak két recipiens kapott steroid lökéskezelést akut rejekció miatt. A csontnekrózis a betegekben annak ellenére fordult elő, hogy az általunk alkalmazott fenntartó steroid kezelés dózisa  $10 \text{ mg/nap}$  alatt volt. A csontnekrózist 2 betegben a lumbális gerincszakaszon, míg 10 betegben a femurfejen észleltük. Csonttörés 2 alkalommal fordult elő. Mindkét beteg az alfacalcidollal kezelt csoportba tartozott, s mindkettőjükön a lumbális gerincen alakult ki a csonttörés.

## MEGBESZÉLÉS

### 4.1. Primer hyperparathyreosis

#### 4.1.1. Preoperatív lokalizáció

A primer HPT előfordulási gyakoriságának emelkedést figyelhetjük meg, mely a megfelelő diagnosztikus eljárások elterjedésével magyarázható. Az elmúlt 15 évben klinikánkon végzett 92 parathyroidectomiából 58 az utolsó öt évben történt.

Az eredménytelen sebészi beavatkozás háttérében gyakran az áll, hogy a mellékpajzsmirigy a műtét során feltárt területen kívül helyezkedik el, vagy mert diffúz hyperplázia esetén a hyperpláziás mirigyet nem sikerül identifikálni. A parathyroidectomia során nehézséget okozhat még a mellékpajzsmirigyek számbeli eltérése, változó elhelyezkedésük, valamint az, hogy sokszor nehéz elkülöníteni a normális működésű mirigyeket a kórosaktól.

A parathyroidectomia során nagy segítséget jelent a fokozott működésű mellékpajzsmirigy elhelyezkedésének tisztázása még a műtét előtt. Ez ugyanis nem csak a kóros működésű mellékpajzsmirigy elhelyezkedését adja meg, hanem azt is megmutatja, hogy adenomáról vagy hyperpláziáról van-e szó ( 29,57,81,82,122 ) .

Vizsgálataink során mi a Technetium-99m-sestamibi és a Technetium-99m-pertechnetate izotópokkal végzett subtractios módszert használtuk a kóros működésű mellékpajzsmirigyek kimutatására.

A Technetium-99m- pertechnetate izotópot csak a pajzsmirigy veszi fel, s a mellékpajzsmirigyben nem dúsul. A Technetium-99m-sestamibi mellett a Technetium-99m-pertechnetate alkalmazásával subtractiós szcintigráfiát végezve el tudjuk különíteni a pajzsmirigy elváltozásait a mellékpajzsmirigy betegségeitől. Ezáltal a pajzsmirigy adenomák okozta ál-pozitív esetek száma jelentősen csökkenthető. Az általunk alkalmazott Technetium-99m-sestamibi / Technetium-99m-pertechnetate subtractiós szcintigráfia képes pontosan kimutatni a fokozott működésű mellékpajzsmirigyek elhelyezkedését.

Vizsgálatunk során összehasonlítottuk a szcintigráfia és az UH vizsgálat hatékonyságát a mellékpajzsmirigyek kimutatására. Azt tapasztaltuk, hogy az alkalmazott scan szenzitívebb mint az UH vizsgálat a mellékpajzsmirigyek lokalizációjára. Adenomáknál mind az UH, mind a szcintigráfia érzékenysége nagyobb volt mint hyperplázia esetén. A különböző szcintigráfiák szenzitivitása 70 % és 100 % között változik mellékpajzsmirigy adenomáknál ( 13,14,19,32, 119 ). A scan magas szenzitivitása elősegíti a hatékonyabb

műtéti beavatkozást és lehetővé teszi az egy oldali nyaki feltárással vagy a minimálisan invazív beavatkozással végzett parathyroidectomiát.

Az izotóp vizsgálat során nem tapasztaltunk lényeges különbséget a típusos helyen valamint az ektópiásan levő mirigyek ábrázolása alkalmával. A szcintigráfia az ektópiásan elhelyezkedő mirigyeket magas szenzitivitással mutatta ki.

Az UH vizsgálat szenzitivitása magasabb volt a típusos helyen levő adenomáknál, mint az ektópiás adenomáknál. Az ektópiás adenomákat az alkalmazott szcintigráfia az esetek 100%-ában jól mutatta ki, míg az UH csak a betegek 43%-ában adott helyes eredményt ( $p=0,043$ ). Az ektópiás hyperpláziás mellékpajzsmirigyek vizsgálatakor nem volt szignifikáns különbség az UH és a szcintigráfia szenzitivitásában ( $p=0,066$ ). Meg kell azonban jegyeznünk, hogy a hyperpláziás esetek száma alacsony volt.

Primer HPT esetén mi minden esetben alkalmaztunk preoperatív lokalizációs eljárást annak ellenére, hogy a műtétek során két oldali nyaki feltárást végeztünk a négy mellékpajzsmirigy felkeresésével. Tapasztalataink szerint a kóros működésű mellékpajzsmirigyek elhelyezkedésének műtét előtti meghatározásának a következő előnyei vannak: a műtét ideje rövidebb, a parathyroidectomia könnyebben elvégezhető nyaki elhelyezkedés illetve ektópiás (pl. mediasztinális) előfordulás esetén, csökken a perzisztens és rekurrens HPT gyakorisága.

Fontos, hogy az alkalmazott lokalizációs módszer jó érzékenységgű legyen. A Technetium-99m sestamibi / Technetium-99m-pertechnetate subtractiós szcintigráfiát mi 1996. óta alkalmazzuk rutinszerűen preoperatív lokalizációra önállóan vagy más technika mellett. Ennek az izotópos technikának a szenzitivitása 94 % volt, mely lényegesen magasabbnak bizonyult az általunk alkalmazott többi eljárás szenzitivitásához képest. Betegeink vizsgálata során a CT-t és MRI-t viszonylag kis esetszámban alkalmaztuk, s így a rájuk vonatkozó eredmények alapján (szenzitivitás, PPV) következtetéseket levonni nem célszerű.

Irodalmi adatok szerint a primer HPT miatt végzett műtéteket követően a perzisztens HPT előfordulási gyakorisága 2-10 %, míg a rekurrens HPT-é 1-16 % között van (50,84,115).

Anyagunkban a parathyroidectomiákat követően perzisztens HPT 1 betegben (1 %) fordult elő. A betegnek kettős adenomája volt, s a műtét során csak bal alsó adenoma került eltávolításra. Az első műtét előtt nyaki UH vizsgálat történt, s akkor szcintigráfiát nem végeztünk. Perzisztens HPT-je miatt újabb kivizsgálásra került sor, melynek során a scan a mediasztinumban levő adenomát mutatott. Az újabb műtét során a mellékpajzsmirigy adenomát sikeresen eltávolítottuk és a beteg HPT-je megszűnt. Rekurrens HPT eseteink során

4 alkalommal (4,4 %) jelentkezett. Valamennyi betegnek mellékpajzsmirigy hyperpláziája volt s a műtét alkalmával elégtelen számú mirigyet távolítottunk el. Az újabb műtéteket követően a HPT megszűnt.

#### 4.1.2. Osteoporosisos betegek

Parathyroidectomiát követően a normalizálódott calcium anyagcsere hatására a csontok ásványanyag tartalmának és a BMD növekedése figyelhető meg ( 23,24,43,113,114, 120,130 ).

Irodalmi adatok alapján a csontok ásványianyag tartalma már a műtétet követően első 6 hónap után szignifikánsan fokozódik és a csontátépülésre utaló biokémiai markerek normalizálódnak ( 20,21,36 ). Betegeinkben a műtétet követően a szérum Ca és PTH szint gyors csökkenését figyeltük meg, s ezek a későbbiek folyamán is a normális tartományban voltak majdnem minden esetben. Egy betegben a parathyroidectomiát követően a PTH szint bár jelentősen lecsökkent, de a vizsgált időtartam alatt kissé meghaladta a normális tartományt ( kevesebb mint 20 %-al ). Az operáció után az AP koncentráció csökkenése lassabban következett be. Az általunk vizsgált L II-IV gerincszakaszon a BMD jelentős növekedést mutatott, s ez az emelkedés a 2. évtől volt szignifikáns a műtét előtti állapothoz képest. A parathyroidectomia után antireszorptív kezelésben részesült betegcsoportban a BMD átlagos növekedése nem tért el szignifikánsan a gyógyszeres kezelésben nem részesült betegekéhez képest. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a primer hyperparathyreosis okozta csontritkulás sebészileg sikeresen kezelhető, s a parathyroidectomia után nem szükséges antireszorptív kezelést alkalmazni.

A szivacsos csontállomány tömegének és szerkezetének megőrzöttsége a post-menopauzában levő betegek esetén is megfigyelhető volt, annak ellenére, hogy esetükben az ösztrogénhiány miatt magas a csonttömeg csökkenése a szivacsos szerkezetű csontokban ( 96 ). Ennek hátterében a csontátépülés PTH hatására bekövetkező fokozódását mutatták ki. Eseteink során nem észleltünk lényeges eltérést a menopauza előtt és után levő betegek között az L II-IV gerincszakaszon azonos időpontokban meghatározott BMD értékeiben. Ezen megfigyelések alapján nem célszerű parathyroidectomiát végezni post-menopauzában levő nőkben mérsékelt primer HPT fennállásakor, mert a magas PTH szint csökkenésekor jobban érvényesül az ösztrogénhiány hatása a csontokban ( 96 ).

A parathyroidectomiát követően a BMD azokban a régiókban nő szignifikánsan, melyek főleg szivacsos csontokat tartalmaznak, s azokban a régiókban, melyek főleg

corticalis csontokat tartalmaznak a BMD fokozódása nem annyira kifejezett ( 73,97,98 ). Ez paradox jelenségnek tűnik, mivel a szivacsos szerkezetű csontokon az anabolikus hatású magas PTH szint lecsökkentését követően továbbra is anabolikus hatás érvényesül, s a BMD fokozódik. A corticalis szerkezetű csontokon, ahol katabolikus a magas PTH hatása, a parathyroidectomiát követően a katabolikus hatás megszűnésével jelentősebb BMD fokozódást várnánk. Mindezek a megfigyelések felvetik annak a lehetőségét, hogy primer HPT esetén a szivacsos szerkezetű csontokon a parathormonon kívül más faktorok és mechanizmusok is szerepet játszanak ( 98 ).

### **4.1.3. DNS vizsgálatok**

#### **4.1.3.1. Benignus elváltozások esetén**

A hagyományos szövettani vizsgálat során sokszor igen nehéz elkülöníteni a mellékpajzsmirigy adenomát a hyperpláziától. E miatt a differenciáldiagnózis felállítása során több más diagnosztikai módszer eredményességét vizsgálták. Tanulmányunkban a flow-cytometriás DNS analízist alkalmaztuk a mellékpajzsmirigy adenomák és hyperpláziás mirigyek elkülönítése céljából.

Más szerzők eredményeihez hasonlóan mi is úgy tapasztaltuk, hogy a DNS aneuploiditás gyakran fordul elő a mellékpajzsmirigyekben primer HPT esetén. Irodalmi adatok szerint az aneuploid DNS tartalom előfordulási gyakorisága 5 és 45 % között változik a mellékpajzsmirigy adenomáknál ( 8,10,22,47,104,123 ). Saját betegeinkben a 25 adenomából 12 (48 % ) adenomának volt aneuploid DNS tartalma. Az összes normál mellékpajzsmirigy diploid DNS tartalommal rendelkezett.

Vizsgálataink szerint a DNS aneuploiditás nem mutatott szignifikáns korrelációt a betegek életkorával, a nemmel, a műtét előtti szérum calcium, alkalikus foszfatáz, i-PTH szinttel valamint a mirigy nagyságával.

Más szerzők vizsgálatai kimutatták, hogy a a flow-cytometriával végzett DNS analízis képes elkülöníteni a normál működésű mirigyeket a fokozott működésű mellékpajzsmirigyektől ( 10,22,42 ) .

A normális mellékpajzsmirigyekben az S fázisban levő sejtek aránya és a PI alacsony volt. Ez azt mutatja, hogy a normális működésű mellékpajzsmirigyek mitotikus aktivitása alacsony. Az adenomákban az S fázisban levő sejtek aránya és a PI szignifikánsan magasabb volt, mint a normális vagy a hyperpláziás mirigyekben. Ezek szerint az adenomák proliferatív aktivitása jelentősen nagyobb mint a a hyperpláziás mirigyeké.



Primer HPT miatt végzett parathyroidectomiát követően végzett hosszan tartó utánkövetéses vizsgálatok során a benignus adenomák malignus transformációját tapasztalták az esetek egy részében. Az első műtét során az eltávolított mellékpajzsmirigyek szövettani vizsgálata jóindulatú adenomát igazolt. Később azonban a rekurrens HPT miatt végzett műtétek során eltávolított mellékpajzsmirigyek egy részében mellékpajzsmirigy karcinómát mutattak ki ( 89 ).

#### **4.1.3.2. Malignus elváltozás esetén**

Intraoperatív szövettani vizsgálat alkalmával nem mindig dönthető el, hogy benignus vagy malignus folyamatról van-e szó ( 94 ). A végleges szövettani vizsgálat során is időnként nehéz elkülöníteni a jóindulatú elváltozásokat a rosszindulatúaktól, és a karcinóma diagnózisa az infiltratív növekedés és a metasztázisok jelenléte alapján állítható fel ( 39,92,94 ). Az egyik betegünkben az intraoperatív szövettani vizsgálat alapján egyértelmű volt a mellékpajzsmirigy karcinóma diagnózisa, mert tokon kívülre terjedés és érbetörés volt megfigyelhető.

Több szerző úgy találta, hogy a mellékpajzsmirigy karcinómák DNS tartalma gyakran aneuploid és viszonylag magas a proliferatív indexük ( 8,56,89 ) Az egyik betegünk mellékpajzsmirigy karcinómájában diploid, míg a másikéban aneuploid DNS tartalom volt. Az S fázis frakció és a PI mindkét esetben alacsony volt.

Aneuploid DNS tartalom azonban gyakran megfigyelhető benignus mellékpajzsmirigy betegségekben is ( 8,10,18 ). A DNS aneuploiditás ugyan gyakoribb a mellékpajzsmirigy karcinómákban, de ez alapján nem lehet egyértelműen elkülöníteni a karcinómákat az adenomáktól ( 8,22,104 ).

Anyagunkban a diploid DNS tartalommal rendelkező mellékpajzsmirigy karcinómás beteg esetén 5 éves tumormentes túlélést figyeltünk meg. Az aneuploid DNS tartalmú betegben gyakoriak voltak a nyirokcsomó áttétek. Ez a megfigyelés összhangban van más szerzők eredményeivel, amely szerint aneuploid DNS tartalom esetén rosszabb a prognózis ( 24,49,77,78,89,94 ).

## **4.2. Secunder hyperparathyreosis**

### **4.2.1. Műtéti indikáció**

A parathyroidectomy indikációjáról és a műtét optimális időpontjáról a vélemények az utóbbi években megváltoztak. Jelenleg a secunder HPT miatt végzett parathyroidectomiák javallata a calcitriol kezelésre rezisztens, legalább tízszeres emelkedést mutató PTH koncentráció. A műtéti indikációval kapcsolatos álláspontváltozás hátterében az áll, hogy az urémiás betegben a normális PTH szint 3-4 szerese kívánatos az adinamiás csontbetegség elkerülése céljából. A végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegben a normális PTH koncentráció hypoparathyreosisos tüneteket okoz. Az általunk végzett parathyroidectomiákat követően 6 betegben a szérum PTH szint igen alacsony értékre csökkent. Közülük 3 betegben szubtotális és 3 esetben autotranszplantációval együtt végzett totális parathyroidectomy történt.

### **4.2.2. Preoperatív lokalizáció**

A műtét előtt végzett lokalizációs vizsgálatok során a CT vizsgálat és a subtractió szcintigráfia jó érzékenységet mutatott a kóros működésű mellékpajzsmirigyek kimutatására. ( MRI vizsgálatot csak 1 esetben végeztünk, így az MRI szenzitivitásáról nem tudunk érdemben nyilatkozni. ) A secunder HPT miatt végzett preoperatív lokalizációs eljárások hasznossága azonban csak korlátozott a primer műtétnél. A szubtotális vagy az autotranszplantációval együtt végzett totális parathyroidectomiák során ugyanis mind a 4 mellékpajzsmirigy fel kell keresni. A lokalizációs technikák secunder HPT fennállásakor elsősorban ektópiás mellékpajzsmirigy előfordulásakor vagy abban az esetben ajánlottak, amikor a betegnek már előzőleg volt nyaki műtete ( pajzsmirigy vagy mellékpajzsmirigy műtét ).

### **4.2.3. Parathyroidectomy**

Az endokrin sebészek secunder HPT miatt a szubtotális parathyroidectomiát vagy az autotranszplantációval együtt végzett totális parathyroidectomiát ajánlják ( 16,41,45,54,60,61, 75,114,121 ). Mindkét javasolt műtéti eljárás hasonló jó eredményeket ad, bár az irodalmi adatok szerint totális parathyroidectomiával együtt végzett autotranszplantáció után kissé gyakoribb és elhúzódóbb a hypocalcémia ( 88 ).

Az irodalmat áttekintve postoperatív permanens hypocalcémiát szubtotális parathyroidectomiát követően az esetek 6,3 %-ban, míg totál parathyroidectomia és autotranszplantáció után 1,4 %-ban figyeltek meg.

Permanens és perzisztens HPT szubtotális parathyroidectomia után 5,8 %-ban, totál parathyroidectomia és autotranszplantáció végzését követően pedig 6,6 %-ban jelentkezett ( 88 ).

Az általunk végzett műtétek során főleg a szubtotális parathyroidectomiát választottuk. Öt betegben autotranszplantációval együtt végeztük a totális parathyroidectomiát. Közülük 2 betegben a közvetlen postoperatív szakban tetania jelentkezett. Az autotranszplantációval együtt végzett totális parathyroidectomiát elsősorban azokban a betegekben végeztük, akik nem voltak alkalmasak vesetranszplantációra. Saját tapasztalataink alapján secunder HPT esetén mi szubtotális parathyroidectomia elvégzését ajánljuk első műtétként, mert ez ugyanolyan jó eredményeket ad, mint az autotranszplantációval együtt végzett totális parathyroidectomia, de egyszerűbb, kevésbé időigényes eljárás. Több intézményben nincs lehetőség az autotranszplantációra szánt szövet vizsgálatára, hogy ne noduláris hyperpláziás mellékpajzsmirigy részlet kerüljön átültetésre. Eseteinkben a szubtotális parathyroidectomiát követően ritkább a hypoparathyreosis kialakulása.

Műteteinket követően perzisztens hyperparathyreosis ( n:5 ) elégtelen számú mellékpajzsmirigy eltávolítása után alakult ki. A szubtotális parathyroidectomiák után 2 esetben diagnosztizáltunk rekurrens hyperparathyreosist. Autotranszplantációval együtt végzett totális parathyroidectomia után sem perzisztens sem rekurrens hyperparathyreosis nem alakult ki. Perzisztens vagy rekurrens kórkép esetén az irodalmi ajánlásokkal összhangban totális parathyroidectomiát és autotranszplantációt végeztünk ( 16,61 ).

#### **4.2.4. Tünetek**

Több szerző arról számolt be, hogy a bőrviszketés a parathyroidectomiák után néhány nappal, míg a csontfájdalom a műtétet követően néhány héttel rohamosan csökken vagy megszűnik. Eredményeik szerint a lágyszövetes meszesedések az előzőeknél kisebb mértékben javulnak, s az ereket érintő meszesedések nem mutattak változást ( 61,108,109 ). Secunder hyperparathyreosis miatt operált betegeinkben a csontfájdalom a betegek 96 %-ában, a bőrviszketés 92 %-ában megszűnt vagy javult. A neuropátia az esetek 75 %-ában javult. A metasztatikus kalcifikáció azonban csak 45 %-ban csökkent.

#### **4.2.5. Vesetranszplantáció után**

##### **4.2.5.1. Laboratóriumi változások**

A sikeres vesetranszplantáció után a jól működő graft hatására a P, a Mg kiválasztás nő, és az 1,25 ( OH ) D3-vitamin újonnan szintetizálódik. Mindezek hatására a szérumban a Ca és P szint hamar normalizálódik a veseátültetést követően. Saját betegeinkben is a szérumban a Ca szint emelkedése és a szérumban a P koncentráció gyors csökkenése volt tapasztalható, mely a későbbiekben is normál tartományban maradt. Ezek a változások a secunder HPT mérséklődését illetve megszűnését teszik lehetővé. A secunder HPT azonban az esetek egy részében csak részlegesen oldódik meg. Irodalmi adatok szerint a betegek egy részében az i-PTH szint emelkedett marad ( 31,63,110 ). Vizsgálataink során a transzplantált betegek 15 %-ában észleltünk emelkedett PTH koncentrációt. Az átültetést követően a PTH szint jelentős csökkenést mutatott mindkét csoportban. A transzplantációt követően az alfacalcidollal kezelt betegek PTH szintjében bekövetkezett csökkenés nagyobb mértékű volt mint az 1. csoportban, s az átlagos PTH szint a normál tartományon belül mozgott a vizsgált időpontokban. A 2. csoportban észlelt jelentősebb PTH koncentráció csökkenésben az alfacalcidolnak a mellékpajzsmirigyekre gyakorolt hatása is szerepet játszik. Eseteink során elsősorban a krónikus rejkció miatt magas kreatinin szintű betegeknél figyeltünk meg magas i-PTH értékeket.

Az 1. csoportban az AP koncentrációkban nem figyeltünk meg jelentős változást. A 2. csoportban azonban az AP értékek szignifikánsan emelkedtek a transzplantációt követő első év alatt. Ugyanekkor a PTH értékek jelentősen csökkentek az alfacalcidollal kezelt csoportban. Nem találtunk korrelációt az AP és a PTH szintek között a 6 és a 12 hónapos vizsgálati periódusokban. Az AP és a PTH szintek mért eltérő jellegű változás oka nem teljesen világos. A májfunkcióra utaló enzimeket vizsgálva sem találtuk okát a szignifikáns AP koncentráció emelkedésnek.

##### **4.2.5.2. Csontdenzitometria**

A transzplantációt követően végzett csontdenzitometriás vizsgálatok az esetek többségében gyors és jelentős csontvesztést mutattak ki ( 2,6,12,15,25,40,55,58,83,100,110 ). Az osteopenia illetve a csontnekrózis kialakulása és mértéke irodalmi adatok szerint összefüggésbe hozható a korábbi urémiás osteodystrophia mértékével és az alkalmazott

steroid kezelés dóziséval és idejével. Egyes vizsgálatok a vesetranszplantált betegekben 6-10 %-os regionális csontvesztést mutattak ki a műtét utáni első 6 hónap alatt ( 46,55 ).

Figyelembe véve, hogy a veseátültetést követően észlelt osteopenia kialakulásában a glukokortikoidoknak is jelentős szerepük van, hatásuk ellensúlyozására az alfacalcidollal történő kezelés lehetőségét vizsgáltuk meg.

Az 1. csoportban a 2 éves BMD érték növekedést mutatott a 3 hónapban meghatározott szinthez képest a lumbális gerincszakaszon, s csökkent a femurnyak régióban. A 2. csoportban ugyanekkor a BMD a femurnyak régióban növekedett, míg a lumbális gerincen csökkent, annak ellenére, hogy ebben a csoportban a PTH koncentráció nagyobb mértékben csökkent a vizsgálat időtartama alatt az 1. csoport értékeihez viszonyítva. A két csoport megfelelő BMD értékei között nem volt szignifikáns különbség.

Bár az osteoporosis kezelésében több tanulmány igazolta az aktív D vitamin származékok pozitív hatását, ezek szerepe nem teljesen egyértelmű az osteoporosis kezelésében. Az osteoporosis D-vitaminokkal történő kezelése sokkal hatásosabb azokban az országokban, amelyekben hagyományosan alacsony a calcium felvétel, mint azokban az országokban, ahol magas a calcium felvétel ( 35 ). Az aktív D-vitaminoknak a csontanyagcserére kifejtett kedvező hatásáról számos közlemény jelent meg, de van néhány ennek ellentmondó adat is ( 59 ).

A transzplantáció után igen gyakran kialakuló osteopenia multifaktoriális eredetű és nehezen kezelhető szövődmény. A posttranszplantációs osteopenia megelőzése céljából a 2. csoportban alkalmazott alfacalcidol kezelés hatását a kontroll Ca-mal kezelt csoporthoz viszonyítottuk. Betegeink vizsgálata során többségükben mérsékelt csonttrikulás volt kimutatható.

A csontdenzitometriás eredmények értékelése során azt tapasztaltuk, hogy mindkét csoportban hasonló, mérsékelt osteopenia van jelen s az alfacalcidol kezelés sem tudta megelőzni a posttranszplantációs osteopenia kialakulását. Vizsgálataink során a nőkben, főleg a post-menopauzában levőkben mindkét régióban az ásványanyag tartalom csökkenése nagyobb mértékű volt mint férfiakban. A két nem közötti eltérés azonban nem volt jelentős.

## ÖSSZEFOGLALÁS

### ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. A primer hyperparathyreosisos betegekben végzett parathyroidectomy az esetek 99 %-ában eredményes volt. A műtétet követően a szérum calcium és parathormon szint csökkent.

2. Összegzésül megállapítjuk, hogy primer HPT esetén az alkalmazott preoperatív lokalizációs eljárások közül a Technetium-99m-sestamibi / Technetium-99m-pertechnetát izotóp szcintigráfia szenzitivitása bizonyult a legmagasabbnak. Azt tapasztaltuk, hogy a Technetium-99m-sestamibi / Technetium-99m-pertechnetate radioizotóp vizsgálat szenzitivitása szignifikánsan magasabb volt a mellékpajzsmirigy adenomák, mint a hyperpláziás mirigyek ábrázolására. Vizsgálataink során a subtractiós izotóp vizsgálat magas szenzitivitással ábrázolta mind a típusos helyen, mind az ektópiásan elhelyezkedő mirigyeket.

3. Megállapíthatjuk, hogy Technetium-99m-sestamibi / Technetium-99m-pertechnetate scan preoperatív alkalmazása kétoldali nyaki feltárással kombinálása segítséget nyújt a perzisztens és rekurrens HPT előfordulási gyakoriságának csökkentéséhez.

4. Tapasztalataink alapján a vizsgált szcintigráfiának magas a szenzitivitása, mely alkalmassá teszi arra, hogy adenoma esetén a parathyroidectomy egyoldali nyaki feltárásból vagy minimál invazív beavatkozással történjen.

5. A primer HPT következtében kialakult osteoporosisos esetekben megfigyeltük, hogy a műtétet követően a calcium, AP és PTH szint csökkenése, normalizálódása következik be. A parathyroidectomiák után rövid időn belül az L II-IV gerincszakaszon a BMD szignifikánsan fokozódik. Eredményeink alapján azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a sikeres parathyroidectomiát követően az esetek jelentős részében nincs szükség antireszorptív terápiára.

6. A DNS vizsgálatok során azt tapasztaltuk, hogy a normális működésű mellékpajzsmirigyek diploid DNS tartalommal rendelkeznek, míg az aneuploid DNS tartalom előfordulása gyakori a fokozott működésű mellékpajzsmirigyekben. Az a véleményünk, hogy a flow-cytometriás DNS analízis nem alkalmas módszer az adenomák és a hyperpláziás mirigyek elkülönítésére, mert mindkét esetben gyakori a DNS aneuploiditás. Aneuploid DNS tartalom és magas PI esetén a mellékpajzsmirigy adenoma és hyperplázia miatt operált betegek szoros követése javasolt a lehetséges malignus potenciál miatt.

7. A mellékpajzsmirigy karcinómákban mind diploid DNS, mind aneuploid DNS tartalom előfordulhat. DNS aneuploid karcinóma esetén gyakran fordult elő nyirkcsomó

metasztázis. Más eredményekhez hasonlóan, a mi eredményeink is azt vetik fel, hogy a DNS aneuploiditás esetén csökken a betegek túlélése.

8. Secunder hyperparathyreosisban szubtotális parathyroidectomiát vagy autotranszplantációval együtt végzett totális parathyroidectomiát követően a klinikai tünetek jelentős részének javulása és a PTH koncentráció csökkenése figyelhető meg. A perzisztens HPT kialakulását az elégtelen számú mellékpajzsmirigy eltávolítás okozza. Véleményünk szerint a megfelelően végzett parathyroidectomia után az esetek csekély részében alakul ki perzisztens vagy rekurrens HPT.

9. A veseátültetés javulást eredményez a calcium- és csontanyagcsere-zavarban, de az immunszuppresszív terápia erre a folyamatra kedvezőtlenül hat. Betegeink kórtörténeke áttekintése során megfigyeltük, hogy a calcium- és csontanyagcsere jellemző szérumszintek a betegek nagyrésztében normalizálódnak a transzplantációt követően. Mind a calciummal, mind az alfacalcidollal kezelt csoportban csökkent a PTH koncentráció. Azt tapasztaltuk, hogy a PTH koncentráció csökkenése az alfacalcidol terápiát kapott csoportban kifejezettebb volt. Az észlelt kedvező változások ellenére az még az alfacalcidol terápia alkalmazása mellett is a recipiensek jelentős része osteopeniás.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szerétném megköszönni mindazoknak a segítségét akik a doktori értekezésem alapját képező témák vizsgálatában illetve a doktori értekezés megírásában segítséget nyújtottak.

Külön köszönettel tartozom az alábbi személyeknek:

Dr. Asztalos László egyetemi adjunktus, DEOEC I.sz. Sebészeti Klinika

Prof. Dr. Balázs György, DEOEC I.sz. Sebészeti Klinika

Dr. Balogh Ádám egyetemi tanár, DEOEC Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

Prof. Dr. Borsos Antal, DEOEC Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

Dr. Galuska László egyetemi tanár, DEOEC Nukleáris Medicina Tanszék

Prof. Dr. Gomba Szabolcs, DEOEC Pathológiai Intézet

Prof. Dr. Kakuk György, DEOEC I.sz. Belgyógyászati Klinika

Dr. Kollár József, igazgató egyetemi docens, DEOEC, Radiológiai Klinika

Prof. Dr. Lukács Géza, DEOEC I.sz. Sebészeti Klinika

Prof. Dr. Muszbek László DEOEC Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet

Prof. Dr. Nemes Zoltán, DEOEC Pathológiai Intézet

Prof. Dr. Péter Mózes, DEOEC Radiológiai Klinika

Prof. Dr. Szende Béla, Semmelweis Orvostudományi Egyetem I.sz. Pathológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet ( Budapest )

Prof. Dr. Tóth Csaba, DEOEC Urológiai Klinika



## IRODALOM

1. Albright F., Baird P.C., Cope O., Bloomberg E.: Studies on the physiology of the parathyroid glands: renal complications of hyperparathyroidism. *Am. J. Med. Sci.* 187: 49-65. 1934.
2. Almond M.K., Kwan J.T.C., Evans K., Cunningham J.: Loss of regional bone mineral density in the first 12 months following renal transplantation. *Nephron.* 66: 52-57. 1994.
3. Armstrong H.G.: Parathyroid carcinoma of parathyroid gland with a report of case. *Bull Acad Med Toronto* 11: 105-110. 1938.
4. Attie J. N., Khan A., Rumancik W. M., Moskowitz G. W., Hirsch M. A., Herman P. G.: Preoperativ localization of parathyroid adenomas. *Am. J. Surg.* 156: 323-326. 1988.
5. Babarykin D., Adamsone I., Amerika D., Folkmane I., Rozental R.: Disorders of calcium metabolism at various times after renal transplantation. *Ann Transplant* 4: 46-53. 1999.
6. Bagni B., Gilli P., Cavallini A., Bagni I., Marzola M.C., Orzincolo C., Wahner H.M.: Continuing loss of vertebral mineral density in renal transplant recipients. *Eur. J. Nucl. Med.* 21: 108-112. 1994.
7. Balázs Gy., Lukács G., Kelemen J., Szokol M., Kakuk Gy., Lócsey L.: Shwere b Hyperparathyreoidismus bei ektopischer nichtvergrösserter Nebenschilddrüse. *Internist. Prax.* 18: 623-627. 1978.
8. Bocsi J., Perner F., Szücs J., Gláz E., Kopper L.: DNA content of parathyroid tumors. *Anticancer Res* 18: 2901-2904. 1998.
9. Boiskin I., Epstein S., Ismail F., Thomas S.B., Raja R.: Serum osteocalcin and bone mineral metabolism following succelful renal transplantation. *Clin. Nephrol.* 31:316-322. 1989.
10. Bonjer H.J., Bruining H.A., Birkenhager J.C., Nishiyama R.H., Jones M.A., Bagwell C.B.: Single and multigland disease in primary hyperparathyroidism: clinical follow-up, histopathology, and flow cytometric DNA analysis. *World J Surg* 16: 737-744. 1992.
11. Borley N. R., Collins R. E., O'Doherty M., Coakley A.: Technetium-99m-sestamibi parathyroid localization is accurate enough for scan-directed unilateral neck exploration. *Br. J. Surg.* 1996, 83: 989-991,
12. Boot A.M., Nauta J., Hokken-Koelega A.C., Pols H.A., de-Ridder M.A., de-Muinck-Keizer-Schrama S.M.: Renal transplantation et osteoporosis. *Arch. Dis. Child.* 72: 502-506. 1995.

13. Caixas A., Berna L., Hernandez A., Tebar F. J., Madariage P., Vegazo O., Bittini A.L., Moreno B., Faure E., Abos D., Piera J., Rodriguez J.M., Farrerons J., Puig-Domingo M.: Efficacy of preoperative diagnostic imaging localization of technetium-99m-sestamibi in hyperparathyroidism *Surgery* 121: 535-541, 1997.
14. Casas A. T., Burke G. J., Sathyanarayana, Mansberger A. R., Wei J. P.: Prospective comparison of Technetium-99m-sestamibi / Iodine-123 radionuclide scan versus high-resolution ultrasonography for the preoperative localization of abnormal parathyroid glands in patients with previously unoperated primary hyperparathyroidism. *Am. J. Surg.* 166: 369-373, 1993.
15. Carlini R.G., Rojas E., Arminio A., Weisinger J.R., Bellorin-Font E.: What are the bone lesions in patients with more than four years of a functioning renal transplant ? *Nephrol. Dial. Transplant.* 13 ( Suppl. ):103-104. 1998.
16. Cattani P., Halimi B., Aidan K., Billotey C., Tamas C., Druke T.B., Sarfati E.: Reoperation for secondary uremic hyperparathyroidism: are technical difficulties influenced by initial surgical procedure ? *Surgery* 2000, 127: 562-565.
17. Chaffanjon P.C., Brichon P.Y, Sarazzin R.: Bilateral oblique approach to parathyroid glands. *Ann. Surg.* 231: 25-30. 2000.
18. Chapuis Y., Fulla Y., Bonnichon P., Tarla E., Abboud B., Pitre J., Richard B.: Values of ultrasonography, sestamibi scintigraphy, and intraoperative measurement of 1-84 PTH for unilateral neck exploration of primary hyperparathyroidism. *World J. Surg.* 20: 839-840, 1996.
19. Chen C. C., Holder L. E., Scovill W. A., Tehan A. M., Gann D. S.: Comparison of parathyroid imaging with technetium-99m-pertechnetate / sestamibi subtraction, double-phase technetium-99m-sestamibi and technetium-99m-sestamibi SPECT. *J. Nucl. Med.* 38: 834-839, 1997.
20. Christiansen P., Steiniche T., Brixen K., Hesse I., Melsen F., Heickendorff L., Moskilde L.: Primary hyperparathyroidism: short-term changes in bone remodeling and bone mineral density following parathyroidectomy. *Bone* 25, 237-244. 1999.
21. Christiansen P., Steiniche T., Brixen K., Hesse I., Melsen F., Heickendorff L., Mosekilde L.: Primary hyperparathyroidism: effect on parathyroidectomy on regional bone mineral density in Danish patients: a three-year follow-up study. *Bone* 25, 589-595. 1999.
22. Chrysoschoos J.T., Weber C.J., Cohen C., Moore J., DeRose P.B., Hagler M., Bray R., Stempora L., Mainiero M., MxGarity W.C.: DNA index and ploidy distinguish normal

- human parathyroids from parathyroid adenomas and primary hyperplastic parathyroids. *Surgery* 1118: 1041-1049. 1995.
23. Coburn J. W.: Use of oral and parenteral calcitriol in the treatment of renal osteodystrophy. *Kidney Int.* 38 ( Suppl. 29. ): 54-61. 1990.
  24. Cordeiro A.C., Montenegro F.L.M., Kulcsar M.A.V., Dellanegra L.A., Tavares M.R., Michaluart P., Ferraz A.R.: Parathyroid carcinoma. *Am J Surg* 175: 52-55. 1998.
  25. Cueto-Manzano A.M., Konel S., Hutchinson A.J., Crowley V., France M.W., Freemont A.J., Adams J.E., Mawer B., Gokal R.: Bone loss in long-term renal transplantation: Histopathology and densitometry analysis. *Kidney Int* 55: 2021-2029. 1999.
  26. D'Angelo A., Calo L., Giannini S., Carraro G., Bonfante L., Favaro S., Zaninotto M., Perin N., Diandro D., Rigotti P., Antonello A.: Parathyroid hormone and bone metabolism in kidney-transplanted patients. *Clin Nephrol* 53: 19-22. 2000.
  27. Demeure M.J., McGee D. C., Wilkes W., Duh Q. Y., Clark O. H.: Results os surgical treatment for hyperparathyroidism associated with renal disease. *Am. J. Surg.* 160: 337-341. 1990.
  28. Diaz-Corte C., Naves M.L., Rodriguez A., Barreto S., Gomez C., Cannata J.B.: Renal osteodystrophy in Spain. Multicenter urvey (I) Collaborative Centers of Multicenter Study on Renal Osteodystrophy. *Nephrologia* 20: 234-243. 2000.
  29. Dillavou E.D., Jenoff J.S., Intenzo C.M., Cohn H.E.: The utility os sestamibi scanning in the operative management of patients with primary hyperparathroidism. *J. Am. Coll. Surg.* 190: 540-545.2000.
  30. Dissanayake I.R., Epstein S.: The fate of bone after renal transplantation. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 7: 389-395. 1998.
  31. Dumoulin G., Hory Y., Nguyen N.U., Bresson C., Fournier V., Bouhaddi M., Chalopin J.M., Saint-Hillery Y., Regnard J.: No trend toward a spontaneous improvement of hyperparathyroidism and high risk bone turnover in normocalcemic long-term renal transplant recipients. *Am. J. Kidney Dis.* 29: 746-753. 1997.
  32. Epstein S., Shane E., Bilezikian J.P.: Organ transplantation and osteoporosis. *Curr. Opinion. Rheumatol.* 7: 255-261. 1995.
  33. Falkmer U.G., Falkmer S.: The value of cytometric DNA analysis as a prognostic tool in neuroendocrine neoplastic diseases. *Pathol Res Pract* 191: 281-303. 1995.
  34. Fassbinder W., Brunner F. P., Brynger H., Ehrich J. H., Geelings W., Raine A. E., Rizzoni G., Selwood N. H., Tufveson Wing A. J.: Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe XX 1989. *Nephrol. Dial. Transplant.* 6 ( Suppl. 1. ): 1-35. 1991.

35. Fujita T.: Vitamin D in the treatment of osteoporosis. *Proc Soc Exp Biol Med* 199: 394-399. 1992.
36. Fuliehan G.E., Moore F.Jr., LeBoff M.S., Hurwitz S., Gundberg C.M., Angell J., Scott J.: Longitudinal changes in bone density in hyperparathyroidism. *J. Clin. Densitom.* 2, 153-162. 1999.
37. Gallieni M., Brancaccio D.: Medical intervention is the primary option in the treatment of advanced hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 9: 1816-1821. 1994.
38. Gonzalez M.T., Gonzalez C., Grino J.M., Castello A.M., Marinoso M.L., Serano S., Bonnier R., Carreras L., Alsina J.: Long-term evolution of renal osteodystrophy after kidney transplantation: comparative study between intact PTH levels and bone biopsy. *Transplant. Proc.* 22: 1407-1411. 1990.
39. Grimelius L., Johansson H.: Pathology of parathyroid tumors. *Semin Surg Oncol* 13: 142-154. 1997.
40. Grotz W.H., Mundinger F.A., Gugel B., Exner V.M., Kirste G., Schollmeyer P.J.: Bone mineral density after kidney transplantation. A cross-sectional study in 190 graft recipients up to 20 years after transplantation. *Transplantation* 59: 982-986. 1995.
41. Hargrove G.M., Pasieka J.L., Hanley D.A., Murphy M.B.: Short- and long-term outcome of total parathyroidectomy with immediate autografting versus subtotal parathyroidectomy in patients with end-stage renal disease. *Am. J. Nephrol.* 19: 559-564. 1999.
42. Harlow S., Roth S.I., Bauer K., Marshall R.B.: Flow cytometric DNA analysis of normal and pathologic parathyroid glands. *Mod Pathol* 4: 310-315. 1991.
43. van Heerden J. A., Grant C.S.: Surgical treatment of primary hyperparathyroidism: an institutional perspective. *World J. Surg.* 15: 688-692. 1991.
44. Hewin D. F., Brammar T. J., Kabala J. U., Farndon J. R.: Role of preoperative localisation in the management of primary hyperparathyroidism. *Br. J. Surg.* 84: 1377-1380. 1997.
45. Horányi J., Szilávik, R., Winternitz T., Darvas K.: Eredményeink az endokrin sebészetben. *Magyar Sebészet* 51: 369-373. 1998.
46. Horber F.F., Casez J.P., Steiger U., Czerniak A., Montandon A., Jaeger P.H.: Changes in bone mass early after kidney transplantation. *J. Bone Miner. Res.* 9: 1-9. 1994.
47. Howard S., Anderson C., Diels W., Gerres K., Garcia B.: Nuclear DNA density of parathyroid lesions. *Pathol Res Pract* 188: 497-499. 1992.

49. Hruska K.: New concepts in renal osteodystrophy. *Neprol. Dial. Transplant.* 13: 2755-2760. 1998.
50. Hundahl S.A., Fleming I.D., Fremgen A.M., Menck H.R.: Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma in the U.S. between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 86: 538-544. 1999.
51. Irvinm C., Molinari A.S., Carneiro D.M., Rivabem F., Ruel M.M., Boggs J.E.: Parathyroidectomy: new criteria for evaluating outcome. *Am. Surg.* 65:1188-1189. 1999.
52. Jeanguillame C., Hindie E., Melliere D., Galle P.: Recent progress in radionuclide imaging of parathyroid glands. *Ann. Endocrinol. ( Paris )* 58: 143-151. 1997.
53. Joensuu J., Klemi P.J.: DNA aneuploidy in adenoma of endocrine organs. *Am J Pathol* 132: 145-151. 1988.
54. Joensuu H., Klemi P.J., Alanen K.A.: Co-existence of two aneuploid stemlines in benign adenomas. A report of three cases with stemline heterogeneity. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 415: 175-180. 1989.
55. Juergensen P.H., Cooper K., Kliger A.S., Finkelstein F.Q.: Hyperparathyroidism: a seven-year follow-up. *Adv. Perit. Dial.* 14:188-190. 1998.
56. Julian B.A., Laskow D.A., Dubovsky J., Dubovsky E.V., Curtis J.J., Quarles L.D.: Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N. Eng. J. Med.* 325: 544-550. 1991.
57. Kameyama K., Takami H.: DNA cytofluorometric analysis using HP/DAPI double staining of parathyroid carcinoma arising in a patient with chronic renal failure and secondary hyperparathyroidism. *Oncol Rep* 6: 1345-1347. 1999.
58. Kaplan E. L., Yashiro T., Salti G.: Primary hyperparathyroidism in the 1990s: choice of surgical procedure for this disease. *Ann. Surg.* 215 (5): 300-317. 1991.
59. Katz I.A., Epstein S.: Perspectives postransplantation bone disease. *J. Bone Min. Res.* 7: 123-126. 1992.
60. Kinuta K., Tanaka H., Shinohara M., Kato S., Seino Y.: Vitamin D is a negative regulating factor in bone mineralization. *J Bone Miner Res* 15( suppl 1 ): S180. 2000.
61. Klempa I.: Treatment of secondary and tertiary hyperparathyroidism – surgical viewpoints. *Chirurg.* 70: 1089-1101. 1999.
62. Koonsman M., Hughes K., Dickerman R., Bringer K., Dunn E.: Parathyroidectomy in chronic renal failure. *Am. J. Surg.* 168: 631-635. 1994.
63. Lőcsey L.: Vesetranszplantációt követő csontelváltozások. *Orvosképzés* 6: 358-362. 1996.

64. Lőcsey L., Asztalos L., Kincses Zs. Berczi Cs., Lenkey Á.: A vesetranszplantációt követő csontelváltozások. *Osteológiai Közlemények* 5: 78-83. 1997.
65. Lucas R. J., Welsh R. J., Glover, J. L.: Unilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism. *Arch. Surg.* 125: 982-985. 1990.
66. Lumarchi F., Zucchetta P., Varotto S., Polistina F., Favia G., D'Amico D.: Noninvasive localization procedures in ectopic hyperfunctioning parathyroid tumors. *Endocr. Relat. Cancer* 6: 123-125. 1999.
67. Malhotra A., Silver C. E., Deshpande V., Freeman, L. M.: Preoperative parathyroid localization with sestamibi. *Am. J. Surg.* 172: 637-640, 1996.
68. Malluche H., Faugere M.C.: Renal bone disease 1990: An unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int.* 38: 193-211. 1990.
69. Mandl F.: Therapeutischer Versuch bei Ostitis fibrosa generalisata mittels Exstirpation eines Epithelkörperchentumors. *Wien Klin. Wochenschr.* 50: 1343. 1925.
70. Mátyus J., Kakuk Gy.: Secunder hyperparathyreosis megelőzése és kezelése idült veseelégtelenségben. *Orvosképzés* 281-288. 1995.
71. McGarity W. C., Bostwick J.: Technique of parathyroidectomy. *Am. Surg.* 60: 657-664. 1976.
72. Mizomoto D., Watanabe Y., Fukuzawa Y., Yuzawa Y., Yamazaki C.: Identification of risk factors on secondary hyperparathyroidism undergoing long-term haemodialysis with vitamin D3. *Nephrol. Dial. Transplant.* 9: 1751-1758. 1994.
73. Monier-Faugere M.C., Mawad H., Qi Q., Friedler R.M., Malluche H.H.: High prevalence of loss bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 11: 1093-1099. 2000.
74. Nakaoka D., Sugimoto T., Kobayashi T., Yamaguchi T., Kobayashi A., Chihara K.: Prediction of bone mass change after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85: 1901-1907. 2000.
75. National Institute of Healths. Consensus development conference statement on primary hyperparathyroidism. *J. Bone Miner. Res.* 6: s9-13. 1991.
76. Niederle B.: Secondary parathyroid hyperplasia surgical strategy: subtotal or total parathyroidectomy with autograft. *Acta Chir. Austriaca* 28 ( Suppl. 124. ): 4-8. 1996.
77. Nori G., Rossi G., Magarini C., Matocci G.P.: The effectiveness of long-term treatment of severe secondary hyperparathyroidism with intravenous calcitriol. *Minerva Urol. Nephrol.* 51: 171-179. 1999.

78. Obara T., Fujimoto Y., Kanaji Y., Okamoto T., Hirayama A., Ito Y., Kodama T.: Flow cytometric DNA analysis of parathyroid tumors. Implication of aneuploidy for pathologic and biologic classification. *Cancer* 66: 1555-1562. 1990.
79. Obara T., Okamoto T., Kanbe M., Iihara M.: Functioning parathyroid carcinoma: clinicopathologic features and rational treatment. *Semin Surg Oncol* 13: 14-141. 1997.
80. Oertli D., Richter M., Kraenzlin M., Staub J.J., Oberholzer M., Haas H. G., Harder F.: Parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: Preoperative localization and routine biopsy of unaltered glands are not necessary. *Surg.* 117: 392-396. 1995.
81. Ogg C. S.: parathyroidectomy in the treatment of secondary renal hyperparathyroidism. *Kidney Internat.* 4: 168-173. 1973.
82. Okada Y., Mizutani Y., Takeuchi H., Shigeno C., Konoshi J., Yoshida O.: Preoperative imaging for parathyroid localization in primary hyperparathyroidism. *Int. J. Urol.* 4: 338-342, 1997.
83. Peeler B. B., Martin W. H., Sandler M. P., Goldstein R. E.: Sestamibi parathyroid scanning and preoperative localization studies for patients with recurrent / persistent hyperparathyroidism or significant comorbid conditions: development of an optimal localization strategy. *Am. J. Surg.* 63: 37-46, 1997.
84. Pichette V., Bonnerdeaux A., Prudhomme L., Gagne M., Cardinal J., Quimet D.: Long-term bone loss in kidney transplant recipients. A cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 28: 2996, 105-114.
85. Reeve T.S., Babidge W.J., Parkyn R.F., Edis A.J., Delbridge L.W., Dewitt P.G., Maadern G.J.: Minimale invasive surgery for primary hyperparathyroidism: a systematic review. *Aust. N.Z.J. Surg.* 70: 244-250.2000.
86. Reichel H., Deibert B., Schmidt-Gayk H., Ritz E.: Calcium metabolism in early chronic renal failure: Implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Nephrol. Dial. Transplant.* 6:162-169. 1991.
87. Ritz, E.: Which is the preferred treatment of advanced hyperparathyroidism in a renal patient ? II. Early parathyroidectomy should be considered as the first choice. *Nephrol. Dial. Transplant.* 9: 1819-1821. 1994.
88. Roe S. M., Burns R. P., Graham L. D., Brock W. B., Russel W. L.: Cost-effectiveness of preoperative localization studies in primary hyperparathyroid disease. *219(5):* 582-586. 1994.

89. Rothmund M., Wagner P. K., Scharck C.: Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *World J. Surg.* 15: 745-750. 1991.
90. Sandelin K., Auer G., Bondeson L., Grimelius L., Farnebo L.O.: Prognostic factors in parathyroid cancer: a review of 95 cases. *World J Surg* 16: 724-731. 1992.
91. Schantz A., Castleman B.: Parathyroid carcinoma: a study of 70 cases. *Cancer* 31: 600-605. 1973.
92. Schmitt C.P., Schaefer F., Huber D., Zahn I., Veldhuis J.D., Ritz E., Mehls O.: 1,25 (OH) 2-vitamin D3 reduces spontaneous and hypocalcemia-stimulated pulsatile component of parathyroid hormone secretion. *J. Am. Soc. Nephrol.* 9:54-62. 1998.
93. Saha A.R., Shah J.P.: Parathyroid carcinoma: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cancer* 86: 378-380. 1999.
94. Shane E., Epstein S.: Immunosuppressive therapy and the skeleton. *Trends Endocrinol. Metab.* 5:169-175. 1994.
95. Shane E.: Clinical review 122 parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 485-493. 2001.
96. Shiraishi A., Higashi S., Ohkawa H., Kubodera N., Hirasawa T., Ezawa I., Ikeda K., Ogata E.: The advantage of alfacalcidol over vitamin D in the treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 65: 311-316. 1999.
97. Silverberg S.J., Gartenberg F., Jacobs T.P., Shane E., Siris E., Starn R.B., Bilezikian J.P.: Longitudinal measurements of bone density and biochemical indices in untreated primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80, 723-728. 1995.
98. Silverberg S.J., Gartenberg F., Jacobs T.P., Shane E., Siris E., Starn R.B., McMahon D.J., Bilezikian J.P.: Increased bone mineral density after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80: 729-734. 1995.
99. Silverberg S.J., Locker F.G., Bilezikian, J.P.: Vertebral osteopenia: a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81: 4007-4012. 1996.
100. Slatopolsky E., Weerts C., Thielan J., Horst R., Harter H., Martin K. J.: Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxy-cholecalciferol in uremic patients. *J. Clin. Invest.* 74: 2136-2443. 1984.
101. Smets Y.F.C., Pijl J.W., Fijter J.W., Ringers J., Lemkes H.H., Hamdy N.A.: Low bone mass and high incidence of fractures after successful simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant* 13:1250-1255. 1998.



102. Smit P.C., Rinkes I.H., van-Dalen A., van-Vroonhoven T.J.: Direct, minimally invasive adenectomy for primary hyperparathyroidism: An alternative to conventional neck exploration ? *Ann. Surg.* 231: 559-565. 2000.
103. Song A.U., Phillips T.E., Edmond C.V., Moore D.W., Clark S.K.: Success of preoperative imaging and unilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 121: 393-397. 1999.
104. Steinichel T., Christiansen P., Vesterby A., Ullerup R., Hesso I., Mosekilde L.E., Melsen E.: Primary hyperparathyroidism: bone structure, balance, and remodeling before and 3 years after surgical treatment. *Bone* 26: 535-543. 2000.
105. Suzuki S., Tsuchiya A., Hara K., Abe R.: Nuclear DNA content, S-phase fraction analysis and expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) of normal and hyperplastic/neoplastic parathyroid glands. *Fukushima J Med Sci* 43: 41-50. 1997.
106. Takagi H., Tominaga Y., Tanaka Y., Uchida K., Orihara A., Yamada N., Kawai M., Hayashi, S., Taira, N., Kano, T.. Total parathyroidectomy with forearm autograft for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Ann. Surg.* 208: 639-644. 1988.
107. Thompson G. B., Mullan B. P., Grant C. S., Gorman C. A., van Heerden J. A., O'Connor M. K., Goellner J. R., Ilstrup D. M.: Parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi: An initial institutional experience. *Surg.* 116: 966-973. 1994.
108. Tibblin S., Bondeson A. G., Uden P.: Current trends in the surgical treatment of solitary parathyroid adenoma. A questionnaire study from 53 surgical departments in 14 countries. *Eur. J. Surg.* 157: 103-107. 1991.
109. Tominaga Y., Sato K., Numano M., Tanaka Y., Uchida K., Asano H., Haba T., Katayama, A., Takagi, H.: Indications for parathyroidectomy in renal hyperparathyroidism. *Acta Chir. Austriaca* 28 ( Suppl. 124. )10-14. 1996.
110. Tominaga Y.: Surgical management of secondary hyperparathyroidism in uremia. *Am. J. Med. Sci.* 317: 390-397. 1999.
111. Torres A., Rodriguez A.P., Conception M.T.: Parathyroid function in long-term renal transplant patients: importance of pre-transplant PTH concentrations. *Nephrol. Dial. Transplant.* 13( Suppl. ):94-97. 1998.
112. Traindl O., Reading S.: Medical parathyroidectomy - the value of vitamin D. *Acta Chir. Austriaca Suppl.* 28 ( Suppl. 124. ): 8-10. 1996.
113. Tritos N.A., Hartzband P.: Rapid improvement of osteoporosis following parathyroidectomy in a postmenopausal woman with acute primary hyperparathyroidism. *Arch. Intern. Med.* 159: 1495-1498. 1999.

114. Udelsman R., Donovan P.I., Sokoll L.J.: One hundred consecutive parathyroid parathyroid explorations. *Ann. Surg.* 232: 331-339. 2000.
115. Végső Gy., Péter A., Dabasi G., Görög D., Tóth M., Máthé Z., Földes K., Kovács J.: Az endokrinológia sebészi vonatkozásai: hyperparathyreosis miatt operált betegeink. *Magyar Sebészet* 50: 325-329. 1999.
116. Walgenbach S., Hommel G., Junginger T.: Outcome after surgery for primary hyperparathyroidism: ten-year prospective follow-up study. *World J. Surg.* 24: 564-569. 2000.
117. Wang C. A.: Surgical management of primary hyperparathyroidism. *Curr. Probl. Surg.* 22: 1-50. 1985.
118. Wang C. A.: Invited Commentary: Lucas, R. J., Welsh, R. J., Glover, J. L.: Unilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism. *Ann. Surg.* 125: 985. 1990.
119. Wei J. P., Burke G. J., Mansberger A.: Preoperative imaging of abnormal parathyroid glands in patients with hyperparathyroid disease using combination Tc-99m-pertechnetate and Tc-99m-sestamibi radionuclide scans. *Ann. Surg.* 219 (5): 568-573. 1994.
120. Wei J. P., Burke G. J.: Cost utility of routine imaging with Tc-99m-sestamibi in primary hyperparathyroidism before initial surgery. *Am. Surg.* 63: 1097-1100. 1997.
121. Yudd M., Llach F.: Current medical management of secondary hyperparathyroidism. *Am. J. Med. Sci.* 320: 100-106. 2000.
122. Zaraca F., Mazzaferro S., Catarci M., Saputelli A., Alo P., Carboni M.: Prospective evaluation of total parathyroidectomy and autotransplantation for the treatment of secondary hyperparathyroidism. 134: 68-72. 1999.
123. Zmora O., Schachter P. P., Heyman Z., Shabtay M., Avigad I.: Correct preoperative localization: Does it permit a change in operative strategy for primary hyperparathyroidism? *Surgery* 118: 932-935. 1995.
124. Xiao-Lin P., Koide N., Kobayashi S., Kobayashi M., Sugeno A., Iida F., Katsuyama T., Usuda N., Nagata T.: Assessment of proliferative activity of glandular cells in hyperfunctioning parathyroid gland using flow cytometric and immunohistochemical methods. *World J Surg* 20: 361-367. 1996.

**Az értekezés témakörében megjelent saját közlemények:**

1. **Berczi Cs.**, Mezősi E., Lukács G., Balázs Gy.: A preoperatív lokalizációs eljárások jelentősége a primer hyperparathyreosis miatt végzett parathyreoidectomiákban. Magyar Sebészet 50: 195-198. 1997.
2. **Berczi Cs.**, Mátyus J., Újhelyi L., Lukács G., Kakuk Gy, Balázs Gy.: Secunder hyperparathyreosis miatt végzett műtétek tapasztalatai. Magyar Sebészet 50: 339-343. 1997.
3. **Berczi Cs.**, Asztalos L., Kincses Zs., Lőcsey L., Balázs Gy.: Effect of acute rejection episodes on long-term renal graft survival. Transplant. Proc. 30: 1775. 1998. ( **IF: 0,678** )
4. **Berczi Cs.**, Mezősi E., Galuska L., Varga J., Bajnok L., Lukács G., Balázs Gy.: A Technetium-99m-sestamibi és Technetium-99m-pertechnetate scintigraphia jelentősége a primer hyperparathyreosis preoperatív diagnosztikájában. Magyar Radiológia. 73.13-17. 1999.
5. **Berczi Cs.**, Asztalos L., Kincses Zs., Ország I., Lőcsey L., Balogh Á., Balázs Gy.: Változások a calcium anyagcserében vesetranszplantációt követően. Magyar Sebészet. 54: 95-101. 2001.
6. **Berczi Cs.**, Garai I., Horkay E., Galuska L., Balázs Gy., Lukács G.: 15 év alatt szerzett tapasztalataink a primer hyperparathyreosis sebészi kezelésében. Magyar Sebészet 54: 351-355. 2001.
7. **Berczi Cs.**, Nagy A., Mátyus J., Balázs Gy., Kakuk Gy., Lukács G.: Secunder hyperparathyreosis miatt végzett parathyroidectomiák eredményessége és szövődményei. Magyar Sebészet 54: 355-360. 2001.
8. **C. Berczi**, E. Mezősi , L. Galuska , J. Varga , L. Bajnok , G. Lukács , G. Balázs: Technetium-99m-sestamibi/pertechnetate subtraction scintigraphy versus ultrasonography for preoperative localization in primary hyperparathyroidism Eur. Radiol. 12: 605-609.2002. ( **IF: 1,117** )
9. **Berczi Cs.**, Balogh Á., Balázs Gy., Lukács G.: Primer hyperparathyreosis miatt végzett műtéteket követő calciumanyagcsere-változások. Orvosi Hetilap143: 597-601. 2002.
10. **C. Berczi**, J. Bocsi, G. Balázs, G. Lukács: Flow cytometric DNA analysis of benign hyperfunctioning parathyroid glands: significant difference in the S phase fraction and proliferative index between adenomas and hyperplasias. Pathology – közlésre elfogadva ( **IF: 0,994** )

**Közlésre elküldve:**

**C. Berczi**, L. Asztalos, Z. Kincses, A. Balogh, L. Lőcsey, G. Balázs, G. Lukács : Comparison of calcium and alfacalcidol supplement in the prevention of osteopenia after kidney transplantation.

Osteoporosis Intern.

**C. Berczi**, J. Bocsi, G. Balázs, G. Lukács: Flow cytometric DNA analysis of parathyroid carcinomas. Pathology Intern.

**Az értekezésben fel nem használt, saját közlemények:**

1. **Berczi Cs.**, Bógyi Gy., Zs. Nagy I.: Gyermekkori vesesérülések diagnosztikája és ellátása. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 4: 133-135. 1992.
2. Bógyi Gy, **Berczi Cs.**, Zs. Nagy I.: Medencesérülésekhez társuló húgycső sérülések ellátása. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 4: 106-107. 1992.
3. Szőke B., Bógyi Gy., **Berczi Cs.**: A medence és medencei szervek sérüléseinek ellátása. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet 4: 102-103. 1992.
4. Asztalos L., Varga L., Kincses Zs., Győry F., **Berczi Cs.**, Lőcsey L., Uray É.: 2 éves vesetranszplantációs tevékenységünk. Magyar Sebészet 6: 337. 1993.
5. Lőcsey L., Asztalos L., Kincses Zs., Győry F., **Berczi Cs.**, Tanyi M.: Vesetranszplantációt követő vérnyomás- és anyagcsere-változások. Magyar Belorvosi Archivum 4: 235-239. 1995.
6. Lőcsey L., Asztalos L., Kincses Zs., Győry F., **Berczi Cs.**: Dyslipidaemia and hyperlipidaemia following renal transplantation. International Urology and Nephrology 28 (3): 419-430. 1996.
7. **Berczi Cs.**, Mikó T., Balázs Gy.: A felső gastrointestinalis rendszer kaliber persistens artériáiból származó vérzések műtéteinek tapasztalatai. Magyar Sebészet 49: 412-416. 1996.
8. Lőcsey L., Asztalos L., Kincses Zs., **Berczi Cs.**, Lenkey Á.: A vesetranszplantációt követő csontelváltozások. Osteológiai Közlemények 5: 78-83. 1997.
9. **Berczi Cs.**, Bocsi J., Lapis K., Balázs Gy.: Effect of the DNA ploidy on survival in patients with carcinoma of papilla of Vater. Acta Chirurgica Hungarica 36:27-29. 1997.
10. Bocsi J., **Berczi Cs.**, Balázs Gy., Lapis K.: Flow cytometric studies on the relationship between DNA content and clinicopathologic features of pancreatic cancers. Anticancer Research 18: 1839-1943. 1998. ( IF: 1,331 )

11. **Berczi Cs.**, Asztalos L., Kincses Zs., Berényi P., Sotész I., Balázs Gy.:  
Vesetranszplantációt követő ureteralis szövődmények. Magyar Urológia 10: 328-333. 1998.
12. Lőcsey L., Asztalos L., Kincses Zs., **Berczi Cs.**, Paragh Gy.: The importance of obesity and hyperlipidaemia in patients with renal transplants. Int. Urol. Nephrol. 30 (6):767-775. 1998.
13. **Berczi Cs.**, Bocsi J., Bartha I., Balázs Gy.: A tumorsejtek DNS ploiditásának hatása a túlélésre rectum daganatos betegekben. Magyar Sebészet 52: 239-242. 1999.
14. **Berczi Cs.**, Bocsi J., Lapis K., Balázs Gy.: Relationship between the survival and the clinicopathological parameters of the patients with tumors in the pancreatic head region. Acta Chirurgica Hungarica 38 (3-4): 235-241. 1999.
15. Lőcsey L., Asztalos L., Kincses Zs., **Berczi Cs.**, Sziki Gy., Paragh Gy.:  
Vesetranszplantált betegek bioimpedancia analízise. Hypertonia és Nephrologia 4 (3): 146-151. 2000.
16. Asztalos L., Kincses Zs., **Berczi Cs.**, Szabó L., Fedor R., Lőcsey L., Balázs Gy.:  
Vesetranszplantált betegek akut hasnyálmirigy-gyulladás. Magyar Sebészet 54: 91-95. 2001.
17. Lőcsey L., Asztalos L., Dán A., Kincses Zs., **Berczi Cs.**, Sziki Gy.: A cardiovascularis rizikó faktorok alakulása vesetranszplantáció után. Magyar Sebészet 54: 101-105. 2001.
18. Péter Z., **Berczi Cs.**, Szabó É.: A bimbó-areola komplexum superomedialis nyélen való elfogatása reduktív mellplasztikáknál. Magyar Sebészet 54: 383-386. 2001.
19. **C. Berczi**, J. Bocsi, I. Bartha, J. Máth, G. Balázs: Prognostic value of DNA ploidy status in patients with rectal cancer. Anticancer Research – közlésre elfogadva ( **IF: 1,331** )

**Összesített Impakt Faktor: 5,451**

### Az értekezés témakörében megjelent abstractok

1. **Berczi Cs.**, Asztalos L., Kincses Zs., Lőcsey L., Balázs Gy.: Changes in bone mineral metabolism following kidney transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation* 13: 1998. ( **IF: 2,056** )
2. **Berczi Cs.**, Lukács G., Balázs Gy.: Localization studies in patients with primary hyperparathyroidism. *Br. J. Surg.* 85 ( Suppl. 2. ): 59. 1998. ( **IF: 2,935** )

### Egyéb abstractok

1. Balázs Gy., Damjanovich L., Kincses Zs., Péter Z., **Berczi Cs.**: Az extrahepaticus epeutak malignus és premalignus betegségeinek sebészi kezelése. *Zeitschrift für Gastroenterologie* May, 113. 1994. ( **IF: 0,887** )
2. **Berczi Cs.**, Asztalos L., Kincses Zs., Győry F., Lőcsey L., Balázs Gy.: The clinical diagnosis and therapy of acute rejection. *Renal Failure* 17: 249. 1995. ( **IF: 0,617** )
3. **Berczi Cs.**, Asztalos L., Kincses Zs., Kósa Cs.: Effect of immunosuppressive treatment on liver function in HBV and HCV seropositive kidney transplanted patients. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 35: 369. 1997. ( **IF: 0,887** )
4. Kincses Zs., Asztalos L., **Berczi Cs.**, Győry F., Kósa Cs., Várvolgyi Cs.: Upper gastrointestinal changes after immunosuppressive therapy in kidney transplanted patients. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 35: 383. 1997. ( **IF: 0,887** )
5. **Berczi Cs.**, Bocsi J., Lapis K., Balázs Gy.: Prognostic factors for survival of patients with tumorous of the pancreatic head region. *Br. J. Surg.* 85 ( Suppl. 2. ): 79. 1998. ( **IF: 2,935** )
6. **Berczi Cs.**, Asztalos L., Kincses Zs., Lőcsey L., Balázs Gy.: Role of acute rejection episodes on long-term renal graft survival. *Aktualitv v nefrologii ( Cseh Köztársaság )* 4: 42. 1998.
7. **Berczi Cs.**, Asztalos L., Kincses Zs., Lőcsey L., Balázs Gy.: Acut rejehtiók vesetranszplantációt követően. *Hypertonia és Nephrologia* S2 (3): 76. 1998.
8. Lőcsey L., Asztalos L., Kincses Zs., **Berczi Cs.**: A hypertonia, dyslipidaemia, testtömeg index változása a vesetranszplantált betegekben. *Hypertonia és Nephrologia* S2 (3): 82. 1998.
9. Lőcsey L., Asztalos L., Kincses Zs., **Berczi Cs.**: Vesetranszplantációt követő hiperlipidémia eredményes és hatásos kezelése fluvastatinnal. *Hypertonia és Nephrologia* S2 (3): 92. 1998.

10. Asztalos L., Kincses Zs., **Berczi Cs.**, Lőcsey L., Balázs Gy.: A daganatos megbetegedések vesetranszplantált betegekben. *Hypertonia és Nephrologia* S2 (3): 106. 1998.
11. **Berczi Cs.**, Bocsi J., Bartha I., Balázs Gy.: Prognostic value of DNA ploidy status in rectal carcinomas. *Z. Gastroenterol* 37: 406. 1999. ( **IF: 0,887** )
12. **Berczi Cs.**, Bocsi J., Balázs Gy., Lukács G.: DNA ploidy status of the pancreatic head cancers. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 38: 399. 2000. ( **IF: 0,887** )
13. Lőcsey L., Asztalos L., Kincses Zs., Dán A., Sziki Gy., **Berczi Cs.**: Homocysteine, Cystatin C, lipid levels and bioelectrical impedance analysis in transplanted patients. *Cardioneurology*, 19-22. 2000.
14. Lőcsey L., Asztalos L., Kincses Zs., **Berczi Cs.**, Dán A., Sziki Gy., Paragh Gy. Homocystein , Cisztatin C és bioimpedancia-vizsgálat vesetranszplantált betegekben. *Magyar Belorvosi Archivum Suppl.*3: 116. 2000.