



T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP

ANABİLİM DALI

**PARATİROİD ADENOMLARINDA Tc-99m MİBİ İLE PARATİROİD
SİNTİGRAFİSİNİN HİSTOPATOLOJİK BULGULARLA KORELASYONU**

Dr. Ümit ÖZTEKİN

UZMANLIK TEZİ

SİVAS

2013



T.C.

CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÜKLEER TIP

ANABİLİM DALI

**PARATİROİD ADENOMLARINDA Tc-99m MİBİ İLE PARATİROİD
SİNTİGRAFİSİNİN HİSTOPATOLOJİK BULGULARLA KORELASYONU**

Dr. Ümit ÖZTEKİN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ

Prof. Dr. Bülent TURGUT

SİVAS

2013

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye Prof. Dr. Taner ERSELCAN

Üye Prof. Dr. Bülent TURGUT

Üye Yrd. Doç. Dr. Zekiye HASBEK

Bu tez, 20/09/2014 tarih ve 2012/4 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Okay BULUT

Tıp Fakóltesi Dekanı

Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir.

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, benden emeğini ve desteğini esirgemeyen, öğrencileri olmaktan gurur duyduğum saygıdeğer hocalarım; başta sayın Prof. Dr. Taner Erselcan olmak üzere, bu tezin hazırlanması süresince yardımlarını benden esirgemeyen, çalışmamın her aşamasında beni yönlendiren tez danışmanım sayın Prof. Dr. Bülent Turgut'a ve sayın Yrd. Doç. Dr. Zekiye Hasbek'e,

Tez çalışmama değerli katkılarından dolayı sayın Yrd. Doç. Dr. Ersin Tuncer'e, sayın Yrd. Doç. Dr. Ziyet Çınar'a, sayın Uzman Dr. Mustafa Aydemir'e,

Ayrıca asistanlığım boyunca çok iyi bir yardımlaşma ve uyumluluk içerisinde birlikte çalışmaktan zevk aldığım, Dr. Mehmet Fatih Börksüz ve diğer tüm mesai arkadaşlarıma,

Eğitimim süresince her zaman beni destekleyen ve yanımda olan aileme teşekkür ederim.

ÖZET

PARATİROİD ADENOMLARINDA Tc-99m MİBİ İLE ÇİFT FAZ PARATİROİD SİNTİGRAFİSİNİN HİSTOPATOLOJİK BULGULARLA KORELASYONU.

Bu çalışmada öncelikle primer hiperparatiroidizm (PHPT) tanısında kullanılan, sensitivite ve spesifisitesi diğer radyolojik yöntemlere göre daha yüksek olan Tc-99m MİBİ paratiroid bezi sintigrafi sonucu ile paratiroid adenomlarındaki baskın hücre tipi olan esas hücreler yerine, mitokondriyel aktivitesi fazla olan oksifilik hücre oranı arasındaki muhtemel ilişkiyi belirlemeyi amaçladık. Çıkan sonuca göre de hücre içeriğinin ya da oksifilik hücrelerin Tc-99m MİBİ paratiroid bezi sintigrafisinde sensitiviteye olan etkisini araştırdık.

Çalışmamız Ocak 2009 - Ekim 2013 tarihleri arasında hastanemizde opere edilen ve paratiroid adenom tanısı konulan, 78'i kadın, 26'sı erkek, yaş ortalaması 57.7, toplam 104 hasta üzerinde retrospektif olarak yapıldı. Adenom lokalizasyonu için, Tc-99m MİBİ ile çift fazlı paratiroid sintigrafisi tüm hastalara uygulandı ve aynı zamanda 61 hastanın boyun US sonuçları vardı. Tanı, tüm hastalarda cerrahi rezeksiyon ve histopatoloji ile doğrulanmıştı.

Hastaların preoperatif dönemde tanı amacıyla yapılmış olan MİBİ ve US sonuçları, cerrahi bulguları ile karşılaştırıldı ve tanısal doğrulukları hesaplandı. Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisi'nde sensitivite: % 90.42, Pozitif sonucun öngörü değeri (positive predictive value): %89.47, Doğruluk: %81.73 olarak hesaplandı. US'de sensitivite: %40.67, Pozitif sonucun öngörü değeri %92.30, Doğruluk: %39.34 olarak bulundu.

Lezyon boyutuna ve volümüne göre Tc-99m MİBİ tutulumu karşılaştırıldı. Paratiroid adenomlarda mitokondriyel aktivitesi fazla olan oksifilik hücre oranı ile, mitokondrilerde birikme eğiliminde olan Tc-99m MİBİ arasındaki farklılık literatürde bahsedilen görüşün tersine anlamlı değildi.

Bu çalışmanın sonuçları; son derece hassas ve invaziv olmayan bir görüntüleme tekniği olan Tc-99m MİBİ ift faz paratiroid sintigrafisinin, paratiroid adenomların saptanmasında ve lokalizasyon bölgelerini doğru tesbit etme konusunda, US'ye açıkça üstün olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Paratiroid adenom, histopatolojik inceleme, Tc-99m MİBİ ile çift faz paratiroid sintigrafisi

ABSTRACT

CORRELATION BETWEEN HISTOPATHOLOGIC FINDINGS AND DUAL PHASE PARATHYROID SCINTIGRAPHY WITH Tc-99m MIBI IN PARATHYROID ADENOMAS

In this research, we aim to define the probable relation between Tc-99m MIBI parathyroid gland scintigraphy result, more sensitive and specific compared to other radiologic methods used in diagnosis of primary hyperparathyroidism (PHPT) and oxyphilic cell rates whose mitochondrial activity is higher than chief cells dominant in parathyroid adenomas.

This study was carried out retrospectively between January 2009 and October 2013 on 104 patients who were operated and diagnosed with parathyroid adenomas in our hospital 78 of whom are female, 26 of whom are male and of whose average age is 57.7. Dual phase parathyroid scintigraphy with Tc-99m MIBI was applied to all the patients for the localization of adenomas and there were also US results of 61 patients. Diagnosis of all patients was verified through surgical resection and histopathology.

MIBI and US results of patients conducted as preoperative diagnosis were compared with operative findings and diagnostic accuracy was assessed. Sensitivity of Tc-99m MIBI parathyroid scintigraphy: 90.42 %, positive predictive value: 89.47% and the accuracy was calculated as 81.73%. Sensitivity of US: 40.67%, positive predictive value: 92.30% and the accuracy was calculated as 39.34 %.

Tc-99m MIBI uptake were compared according to lesion size and volume. The difference between oxyphilic cell rate having more mitochondrial activity and Tc-99m MIBI, which tend to accumulate in mitochondria was not significant in contrast to the opinion mentioned in the literature.

The results of the study clearly indicate that Tc-99m MIBI dual phase parathyroid scintigraphy which is extremely sensitive and noninvasive is far more

superior to US in the accurate detection of parathyroid adenomas and localization areas.

Key words: parathyroid adenoma, histopathologic examination, dual phase parathyroid scintigraphy with Tc-99m MIBI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
TABLolar LİSTESİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Paratiroid bezinin tarihçesi.....	3
2.2. Paratiroid bezinin anatomisi.....	3
2.3. Paratiroid bezinin embriyolojisi.....	4
2.4. Paratiroid bezinin histolojisi.....	7
2.4.a. Makroskopi.....	7
2.4.b. Mikroskopi.....	7
2.5. Paratiroid bezinin fizyolojisi.....	9
2.5.a. Parathormon salınımının kontrolü.....	11
2.5.b. Parathormonun etkileri.....	13
b.1. Kemik üzerine etkileri.....	13
b.2. Böbrek üzerine etkileri.....	14
b.3. Barsak üzerine etkisi.....	14
b.4. Parathormonun diğer etkileri.....	15
2.6. Paratiroid hastalıklar.....	15
2.6.a. Pirimer Hiperparatiroidi.....	16
a.1. Etiyopatogenez.....	16
a.2. Klinik bulgular.....	19
a.3. Radyoloji ve Laboratuvar bulguları.....	21
a.4. Tanı ve ayırıcı tanı.....	22

2.6.b. Sekonder hiperparatiroidizm.....	22
2.6.c. Tersiyer hiperparatiroidizm.....	23
2.7. Paratiroid bezleri için görüntüleme yöntemleri.....	23
2.7.a. Noninvaziv yöntemler.....	24
2.7.b. İnvaziv yöntemler.....	31
2.8. Hiperparatiroidi tedavisi.....	33
2.8.a. Medikal tedavi.....	33
2.8.b. Cerrahi tedavi.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇLAR.....	69
7. KAYNAKLAR.....	72

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALP: Alkalen fosfataz

BT: Bilgisayarlı tomografi

C11-metionin: Karbon-11-metionin

Ca²⁺: Serum iyonize kalsiyum

cAMP: Siklik adenzin monofosfat

DEXA: Dual enerji X-ışını Apsobiyometrisi

DNA: Deoksiribonükleik asit

EKG: Elektrokardiyografi

FDG: 18-floro-2-deoxy-D-glucose

IRMA: İmmunoradiometric assey

ICMA: Two-site immunochemiluminescent assey

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

İPTH: İntraoperatif parathormon

keV: Kilo-elektron volt

KMY: Kemik mineral yoğunluğunu

KW: Kruskal Wallis

MEN: Multipl endokrin neoplazi

MDR1: Multidrug resistance gene 1

Mg²⁺: Serum magnezyum iyonu

MHz: Megahertz

MiBi: Hexakis 2-methoxy-2-isobutyl isonitrile

MIVAP: Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

mRNA: Mesajcı ribonükleik asit

NIH: National Institute of Health

Os.peni: Osteopeni

Os.poroz: Osteoporoz

P: Fosfat

PCNA: Proliferating cell nuclear antigen

PET: Pozitron emisyon tomografisi

PGE2: Prostaglandin E2

PGF2: Prostaglandin F2

P-gp: P-glikoprotein

PHPT: Primer hiperparatiroidi

Postop: Postoperatif

Preop: Preoperatif

PRAD-1: Paratiroid adenom-1 onkogeni

PTH: Parathormon

SHPT: Sekonder hiperparatiroidi

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography

Std: Standart

Tc-99m: Teknesyum 99m

THPT: Tersiyer hiperparatiroidizm

TI-201: Talyum 201

US: ultrasonografi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 ve 2:	Paratiroid bezlerinin normal anatomik yerleşimi	3
Şekil 3:	Paratiroid bezlerin embriyolojik gelişimi	5
Şekil 4:	Paratiroid bezlerin embriyolojik göçü	5
Şekil 5:	Üst ve alt paratiroid bezlerin embriyonik ektopik yerleşimlerinde izledikleri yollar	5
Şekil 6:	Wang'ın yaptığı bir çalışmada 312 hastada üst ve alt paratiroid bezlerinin dağılımı	6
Şekil 7:	Paratiroid bezinin histolojisi	9
Şekil 8:	Paratiroid hormonun sentezi	9
Şekil 9:	PTH'nın fizyolojik etkileri	10
Şekil 10:	Paratiroid hormonun etkileri	15
Şekil 11, 12, 13, 14, 15:	Hastanemiz Patoloji Anabilim Dalı'nda histopatolojik incelemesi yapılan opere paratiroid adenomlu 104 hastaların örnek mikroskopik görüntüleri	51

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1:	Paratiroid adenomu ve hiperplazisinin ayırıcı özellikleri	17
Tablo 2:	Primer hiperparatiroidide biyokimyasal bulgular	21
Tablo 3:	Paratiroid görüntülenmesinde kullanılan farklı yöntemlerin duyarlılık oranları	24
Tablo 4:	Teknesyum-99m MİBİ duyarlılığının paratiroid adenom sayısı ile değişimi	27
Tablo 5:	Paratiroid adenomlu 104 hastanın demografik verileri, postoperatif histopatolojik bulguları, preoperatif sintigrafik ve US bulguları ile DEXA sonuçlarından elde edilen veriler	42
Tablo 6:	Paratiroid adenomlu 104 hastanın preoperatif ve postoperatif biyokimya laboratuvar bulguları	46
Tablo 7:	Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisi ve boyun US bulguları sonucunda elde edilen tanısal doğruluk verileri	50
Tablo 8:	Paratiroid adenomlu hasta grubuna ait bazı histopatolojik bulguların dağılımları	51
Tablo 9:	Lezyon boyutuna göre Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisi sonuçlarının karşılaştırılması	54
Tablo 10:	Lezyon volümüne göre Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisi sonuçlarının karşılaştırılması	54

Tablo 11: Lezyon boyutuna göre US sonuçlarının karşılaştırılması	55
Tablo 12: Lezyon volümüne göre US sonuçlarının karşılaştırılması	55
Tablo 13: Ağırlıklı hücre tipi oranına göre Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisi sonuçlarının karşılaştırılması	56
Tablo 14: Esas hücre, oksifilik hücre ve berrak hücre oranına göre Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisi sonuçlarının karşılaştırılması	56
Tablo 15: Hasta yaşı ile preoperatif dönemdeki serum PTH, kalsiyum, ALP, D vitamini ve kreatinin düzeylerinin ortalama değerlerine göre Tc-99m MİBİ sonuçlarının karşılaştırılması	57
Tablo 16: Cinsiyet göre, Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisi sonuçlarının birey sayısı ve yüzde olarak dağılımı	57
Tablo 17: Cinsiyete göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması	58
Tablo 18: Pre- ve postoperatif dönemlere ait biyokimya laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	60
Tablo 19: Cinsiyet dağılımına göre DEXA (preoperatif dönem) değerlerinin karşılaştırılması	61
Tablo 20: Hasta yaşı ve biyokimya laboratuvar bulguları ortalama değerlerinin, preoperatif dönem DEXA sonuçları ile karşılaştırılması	62

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Embriyolojik gelişiminden dolayı paratiroid bezleri çeneden mediastinuma kadar çok geniş bir alanda bulunabilmektedir. Cerrahi girişim sırasında hastaların yaklaşık % 98'inde boyun kesisi ile ulaşılabilecek yerleşimdedir. Az sayıda olguda mediasten eksplorasyonu gerekir (1).

Primer hiperparatiroidi (PHPT); paratiroid bezlerinden birinin veya birkaçının aşırı miktarda parathormon (PTH) salgılaması sonucu ortaya çıkar. PTH salınımı denetleyen negatif geri bildirim fonksiyonu bozulmuştur. Primer hiperparatiroidi genel olarak 1/500-1/1000 sıklığında görülmekte olup, kadınlarda erkeklere oranla 3 kat daha fazla rastlanmaktadır. Hastalığın gelişim riski yaş ile artmakta ve 50-60 yaşları arasında pik yapmaktadır. Primer hiperparatiroidizmli olguların %85'inde etiyolojik neden paratiroid adenomudur (2).

Paratiroid adenomu vakalarının çoğundan tek bir adenom sorumludur. Adenomlar, normal paratiroid bezini meydana getiren hücre tiplerinin her hangi birinden oluşabilir. Fakat esas hücreler genellikle baskındır. Esas hücre, oksifil hücre, berrak hücre ve transizyonel hücrelerin kombinasyonu da görülebilir. Tipik paratiroid adenomu vakalarında diğer paratiroid bezleri normal veya atrofik görünümündedir (3,4).

PHPT'nin klinik ve laboratuvar tanısında önem taşıyan kriterler; serum kalsiyum ve parathormon düzeyleri yüksektir. Serum fosfat düzeyi genellikle normalin altındadır. İdrar kalsiyumu normalin üzerindedir. 1,25 (OH) D vitamini normalin üzerindedir. Alkalen fosfataz (ALP) yükselir. Kemik yapım ve yıkım parametreleri artmıştır. Kemik dansite ölçümü daha çok tedavi sonrası takipte yararlıdır. Kortikal kemikte dansite azalırken trabeküler kemikte korunur (5).

Tc-99m MİBİ, PHPT'de duyarlılığı %90 olmasına karşın sekonder hiperparatiroidi (SHPT)'de bu oran belirgin olarak düşer. Paratiroid adenomların tanısında duyarlılık oranının yüksek olması nedeniyle en fazla kullanılan ve en uygun yöntemdir. Paratiroid adenomlarında çevre dokudan çok daha yoğun şekilde tutulmasından da bu lezyonların yoğun oksifilik hücre içeriği sorumludur (6,7).

Normal boyuttaki paratiroid bezleri genellikle US'de görülmez. Gri skala görüntülerinde paratiroid adenomları tiroid bezinin posteriorunda, oval, anekoik veya hipoekoik kitlelerdir (8). Ultrasonu yapan hekimin becerisi ve statik-dinamik görüntü gibi değişkenler nedeniyle bu incelemenin duyarlılığı %27-95 arasında değişmektedir (9). Primer hiperparatiroidizm hastalarının %20-50 kadarında eşlik eden tiroid nodülü bulunduğu için nodüler tiroid bezinin varlığını göstermek amacıyla sıklıkla sintigrafi ile beraber kullanılmaktadır (10).

Hiperparatiroidizmin tanı ve tedavisinin başarılı olabilmesi için endokrinoloji, radyoloji, nükleer tıp ve genel cerrahi disiplinlerinin ortak çalışması gerekir.

Bu çalışmada öncelikle PHPT tanısında kullanılan, sensitivite ve spesifitesi diğer radyolojik yöntemlere göre daha yüksek olan Tc-99m MİBİ paratiroid bezi sintigrafi sonucunun, paratiroid adenomlarındaki histopatolojik olarak baskın hücre tipi olan esas hücreler yerine, mitokondriyel aktivitesi fazla olan oksifilik hücreler ile arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık. Ağırlıklı hücre oranlarının; esas hücre, oksifilik hücre ve berrak hücrelerin Tc-99m paratiroid bezi sintigrafisinde sensitiviteye etkisinin olup olmadığı araştırıldı. Ayrıca paratiroid adenomlu hastalarda; yaş, cinsiyet, makroskopik olarak boyut ve volüm, cerrahi lokalizasyon, US bulguları, kemik dansitometre ölçümü, preoperatif ve postoperatif PTH, kalsiyum, alkalen fosfataz, D vitamini ve kreatinin gibi biyokimyasal laboratuvar değerlerinin kendi aralarında ve sintigrafik bulgularla olan korelasyonları incelendi.

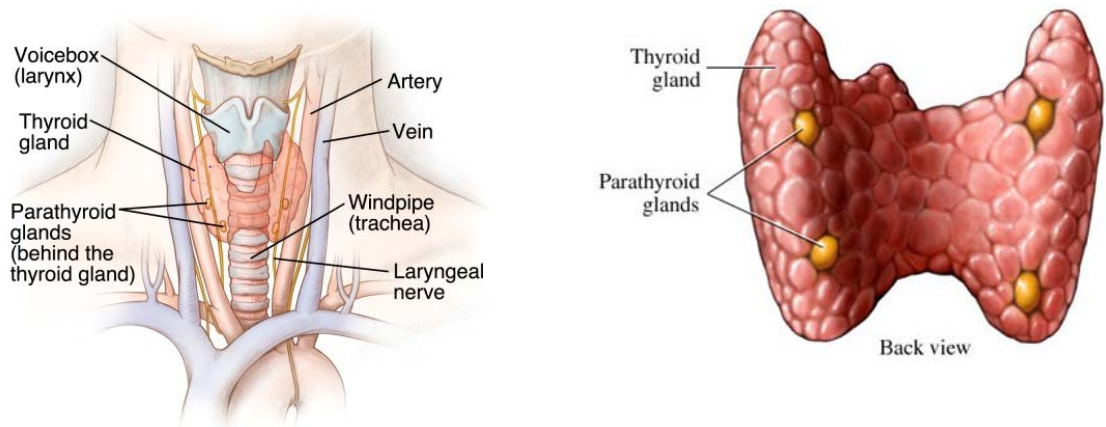
2. GENEL BİLGİLER

2.1.Paratiroid Bezinin Tarihçesi

Paratiroid glandları 1850 yılında, bir hint gergedanında yapılan otopsi ile ilk kez Sir Richard Owen tarafından tanımlanmıştır. Paratiroid bezlerinin varlığı 1855 yılında Remak tarafından gösterilmiştir. 1880’de Ivar Sandström, insanlarda ve hayvanlardaki varlığını anatomik ve histolojik olarak ortaya koymuş, bu bezlere yerleşimi nedeniyle de “Paratiroid” adını vererek İsveç tıp literatüründe yayınlamıştır (11). İlk paratiroidektomi operasyonunu 1925 yılında Felix Mandl Viyana’da gerçekleştirmiştir (12).

2.2. Paratiroid Bezinin Anatomisi

Paratiroid bezleri boyut, şekil ve renk açısından değişiklikler gösterebilir. Ortalama büyüklükleri 5x3x1 mm. kadardır. Makroskopik olarak küresel, yassı veya ovoid şekillerde bulunabilir. Koyu kahverengi renkte veya yağ içeriğine bağlı olarak sarı yağ dokusu görünümünde olabilirler (3). Her bir bezin ağırlığı 10-80 mg. arasında değişmekte olup, ortalama 35-40 mg’dır. Genellikle üst bezler alt bezlere göre daha küçüktür (1,13). Az sayıda varyasyon bulunmakla beraber insanlarda çoğunlukla 4 paratiroid bezi vardır (Şekil 1 ve 2).



Şekil 1 ve 2. Paratiroid bezlerinin normal anatomik yerleşimi.

Bez varyasyonları sayısal ve lokalizasyonla ilişkili olabilir (14). Ayrıca mediasten gibi ektopik yerleşimde görülebilir. Cerrahi eksplorasyonda üst paratiroid bezi tespit edilemezse tiroid içi yerleşimden şüphelenilmeli ve aynı taraftaki tiroid nodülü aksi ispatlanmadıkça paratiroid bezi olarak kabul edilmelidir (1,3). Üst paratiroid çifti tiroid bezinin posterolateral sınırının orta kesiminde, alt paratiroid çifti ise tiroid bezi alt kutubu komşuluğunda yerleşir. Üst paratiroid bezler, kadavrada yapılan disseksiyonlarda en sık olarak (%77) krikotiroid köşenin arkasında veya tiroid üst polünün arkasında (%22) bulunmuştur (1,13).

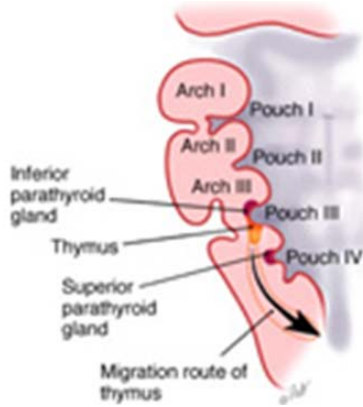
Paratiroid bezler embriyogenez sırasındaki göç şekillerindeki farklılıklar nedeniyle yerleşimlerinde çok değişiklik gösterebilirler. Buna rağmen sıklıkla, üst ve alt bezlerin tanınmasını kolaylaştıracak belirgin göç özellikleri vardır. Paratiroid bezin reküren laringeal sinire göre konumu bu karakteristiklerden biridir. Üst paratiroid bezler sinirin dorsalinde, alt paratiroid ise sinirin ventralinde yer alır. Üst paratiroid bezin göç yapısı retrofarengeal, retrolarengeal , retroözefageal ve arka mediastene kadar uzanır (15,16). Alt paratiroid bezler üst paratiroid bezlere göre daha uzun mesafe göç ettiklerinden alt paratiroidlerin ektopik lokalizasyonundaki çeşitlilik daha fazladır (9).

Üst paratiroidler genellikle süperior tiroid arterden, alt paratiroidler ise daima inferior tiroid arterden beslenir. Mediastinal lokalizasyonlu paratiroidler ise çoğunlukla inferior tiroid arterden, nadir olarakta internal mammarian arterden beslenir. Venöz drenajı ise lateral ve inferior tiroid venler sağlar (3). Bu venler derin juguler vene dökülürler. Lenfatik drenajı ise tiroid ve timus bezlerinden gelenlerle birlikte derin servikal lenf nodlarına ve paratrakeal lenf bezlerinedir (1,13). Paratiroid bezlerinin sekretuar sinir lifleri gösterilememiştir. Transplant bezler sinir bağlantıları olmadan fonksiyon gösterebilmektedir (3).

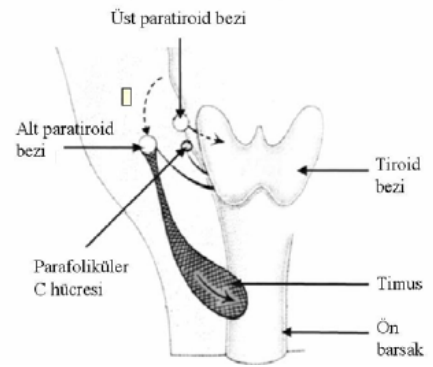
2.3. Paratiroid Bezinin Embriyolojisi

Paratiroid bezleri intrauterin dönemde 3. ve 4. farengeal kese endoderminden gelişirler (Şekil 3) (9). Üst paratiroid bezleri embriyolojik hayatta 4. farengeal keseden, lateral tiroid ile beraber gelişir ve göç sırasında tiroid median lobuna doğru yer değiştirirler. Bundan dolayı üst paratiroid bezi sıklıkla tiroid ile birlikte bulunur, nadiren tiroid parankimi içerisinde yerleşebilir.

Bu nedenle, alt paratiroidlere göre daha kraniyal yerleşimlidirler ve lokalizasyonları da alt paratiroidlere göre daha sabittir (Şekil 4) (3,16).

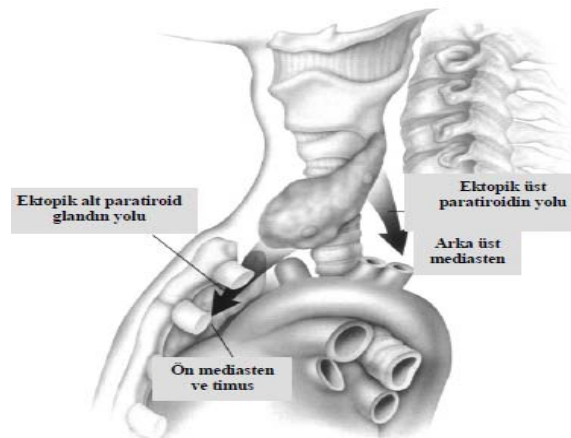


Şekil 3. Paratiroid bezlerinin embriyolojik gelişimi.



Şekil 4. Paratiroid bezlerinin embriyolojik göçü.

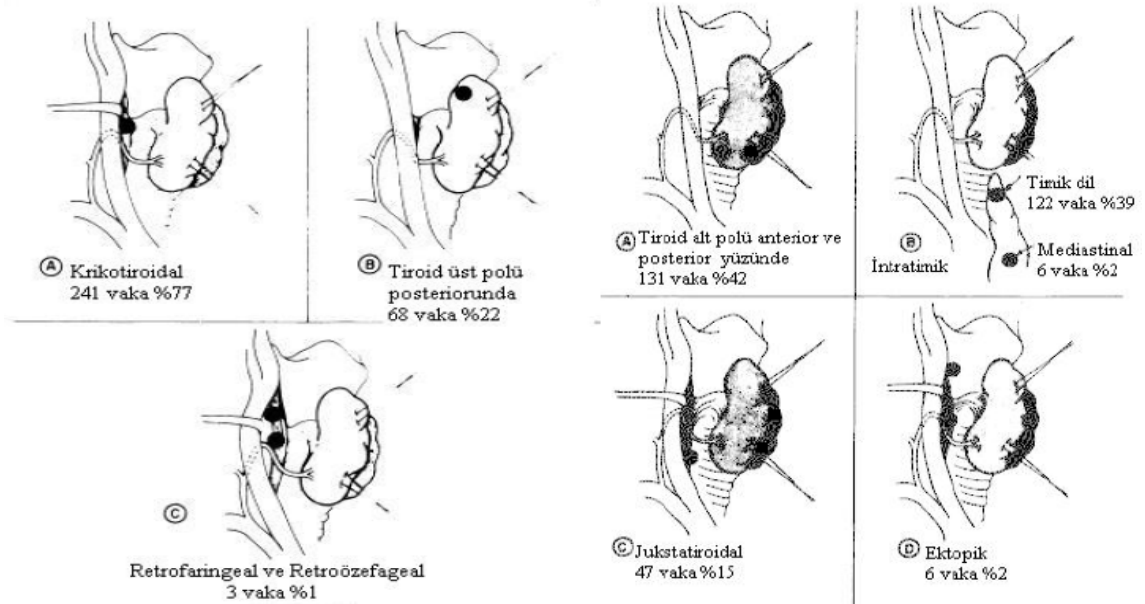
Alt paratiroid bezleri ise timus gibi 3. faringeal keseden köken alır. Timus çekirdeğinin 3. faringeal kesede ortaya çıkmasından hemen önce, kese epitelyumu inferiyor paratiroid olarak kendini gösterir. İlk paratiroid tomurcukları timusa bağlı olarak kalırlar ve timusla birlikte kaudal olarak hareket ederek alt tiroid kutbuna yerleşirler. Fakat bazen timusla birlikte harekete devam ederek toraks içine uzanabilir veya göç etmeyip karotis kılıfı içerisinde kalabilirler (Şekil 5) (17).



Şekil 5. Üst ve alt paratiroid bezlerin embriyonik ektopik yerleşimlerinde izledikleri yollar.

Üst paratiroidlerin subkapsüler bulunma oranları bilinmemekle birlikte, tiroid 1/3 üst lobunun üst kesimine ya da biraz daha anterior kesime yerleşmiş bezlerin kapsül altında bulunma olasılıkları daha fazladır. Tiroidin anterolateralinde yerleşim gösteren alt paratiroidler daha sık olarak kapsül altında saptanabilir (18,19). Bu embriyolojik gelişiminden dolayı paratiroid bezleri çeneden mediastinuma kadar çok geniş bir alanda bulunabilmektedir.

Cerrahi girişim sırasında hastaların yaklaşık %98'inde boyun kesisi ile ulaşılabilir yerleşimdedir. Az sayıda olguda mediasten eksplorasyonu gerekir (1). Ayrıca ağırlık ve boyutu artan bez bulduğu en düşük dirence doğru yer değiştirerek beklenen yerde bulunmayabilir. Wang (20) yaptığı bir çalışmada üst paratiroidlerin %77'sinin krikotiroid bileşke posteriorunda, %22'sinin tiroid üst kutbunun arkasında, alt paratiroidlerin ise tiroidin alt polü (%42) ve timus (%39) arasında neredeyse eşit dağıldığını saptamıştır (Şekil 6).



Şekil 6. 312 hastada üst ve alt paratiroid bezlerinin dağılımı.

Ektopinin embriyogenez sırasındaki normal olmayan göç nedeniyle oluştuğu sanılmaktadır. Alt paratiroid bezleri daha sık ektopiktir ve genellikle üst mediastende, timusun yanında veya içinde yerleşimlidirler. Buna karşılık üst bezler

daha durağan yerleşimlidir; ektopik bezler karotis kılıfı boyunca, retrofarengeal veya retroözefageal boşlukta yerleşimli olabilir (21).

Klasik embriyoloji bilgileri paratiroid bezlerinin multiendokrin neoplazi (MEN) sendromlarının içinde yer almasını açıklayamamaktadır. Çünkü tiroidin medüller kanserini oluşturan C hücreleri ve adrenal medulla tümörü olan feokromasitoma hücreleri, nöroektodermal kaynaklıdır. İmmunohistokimyasal olarak normal ve neoplastik insan paratiroid hücrelerinin, nöroendokrin işareti olan nöronspesifik enolaz, kromogranin ve dopa dekarboksilaz boyanma göstermesi bunu destekler niteliktedir (15).

2.4. Paratiroid Bezinin Histolojisi

a. Makroskopi

Kırmızımsı kahverengiden, sarımsı kahverengiye kadar değişik renklerde olabilirler. Bu renk değişikliği içerdikleri yağ dokusu miktarına, oksifilik hücrelerin sayısına ve kanlanmasına bağlıdır. Paratiroidler yumuşak ve kıvrılabilir kıvamdadır. Bundan dolayı komşu dokunun şeklini kolayca alabilir. Bu özelliği sert ve elastik yapıda olan lenf bezleri ve tiroid nodüllerinden ayrılmasına yardımcı olur. Sıklıkla oval olmakla birlikte, tiroidin üst polünün arkasında subkapsüler pozisyonda bulunduğu düzleşmiş yaprak gibi; krikotiroid köşede veya timik uzantıda bulunduğu oval, yuvarlak veya damla şeklinde olur.

Paratiroidler kan damarından oldukça zengin dokulardır. Kan damarlarının beze giriş ve çıkış bölgeleri kapsül boyunca uzanan fibroz yapıya sahip trabeküllerdir. Bir veya iki besleyici veni veya venöz retikulumu bezin hemen altında çıplak gözle görülebilir ve lenf bezinden ayrılmasında yardımcı olur (22,23).

b. Mikroskopi

Her bir paratiroid bezi bağ dokusu kapsülüyle çevrilmiştir ve bu kapsülden çıkan septumlar ilerleyerek bezi lobüllere ayırır. Histolojik yapıyı epitelyal parankim hücreleri, fibrovasküler stroma ve yağ dokusu oluşturur. Normal erişkin paratiroidinde mitoz görülmez. Esas hücrelerin sitoplazmaları genellikle eozinofilikten amfolitik'e doğru görünüm sergiler ve değişik miktarlarda nötral lipid

içerdiklerinden, her hücrede 2 veya 3 sudanofilik yağ damlacıkları şeklinde bir görünüme sahiptirler.

Paratiroidin stromal içeriği; olgun yağ hücreleri, kan damarları ve değişik miktarlarda bağ dokusudur (23,24). Stroma içerisinde puberteden itibaren yağ hücreleri görülmeye başlar ve 40 yaşına kadar miktarları artar. Çocuklarda açık pembe renkli görülen bezler, yaşlandıkça yağ miktarındaki artış nedeniyle daha koyulaşırlar. Paratiroid bezleri bu halleriyle yağ lobları, tiroid dokusu ve lenf bezleri ile karıştırılabilirler. Hiperparatiroidide stromal yağ büyük oranda azalır veya tamamen kaybolur, buna karşın normal bezde artar.

Paratiroid bezinin parankimal hücreleri şunlardır:

Esas hücreler (chief cell): Paratiroid bezinin bütün hayat boyunca bulunan, sekretuar hücreleridir. Pubertaya kadar bezin tamamını bu hücreler oluşturur. Sitoplazmalarında glikojen ve salgı granülleri bulunur. PTH salgılayan hücrelerdir.

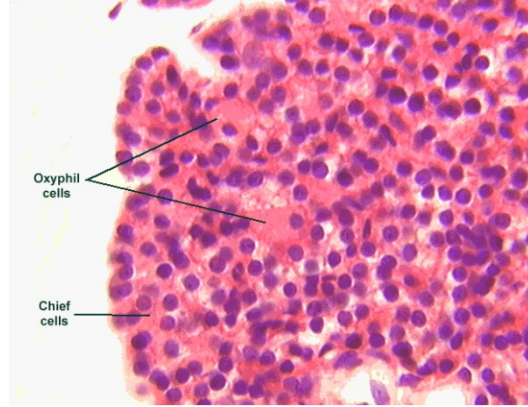
Oksifil hücreler: Pubertadan sonra ortaya çıkarlar. Yaşın ilerlemesiyle sayıları artar ve adacıklar oluşturmaya başlarlar. Sitoplazmalarında bol miktarda mitokondiri ve çok az miktarda sekretuar granül bulunur.

Berrak hücreler (Water-clear): Çok geniş ve şeffaf sitoplazmalı hücrelerdir. Normal yetişkin bezlerinde nadiren görülürler.

Transizyonel oksifil hücreler: Esas hücreler ile oksifil hücreler arasında bir görünüme sahiptir.

Transizyonel berrak hücreler: Esas hücreler ile berrak hücreler arasında bir görünüme sahiptir.

Bu günkü histolojik bulgular; bu organın esas hücreler (chief cell) olarak adlandırılan sadece bir temel hücre tipinden oluştuğunu, tanımlanmış diğer hücrelerin ise bu hücrenin morfolojik çeşitleri olduğunu göstermektedir (Şekil 7) (3,25).

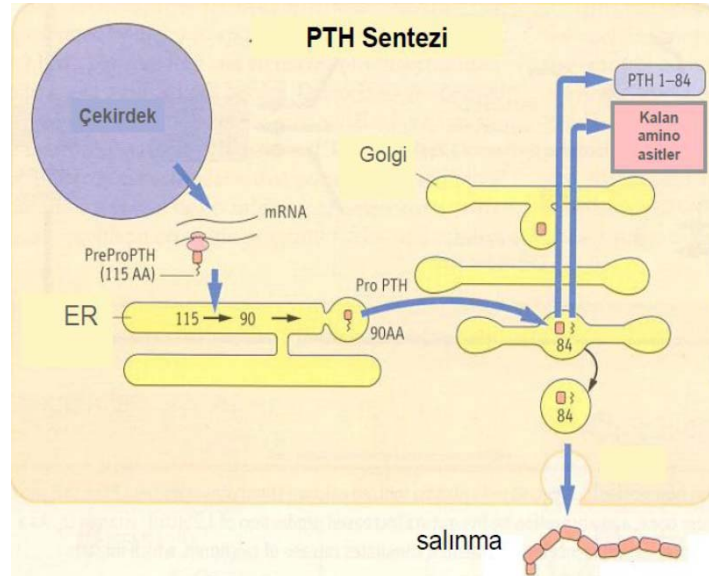


Şekil 7. Paratiroid bezinin histolojisi.

2.5. Paratiroid Bezinin Fizyolojisi

Paratiroid bezlerinin temel fizyolojik görevi PTH salgılamak ve bu yolla hipokalsemiye karşı koymaktır. PTH sentez ve sekresyonu esas olarak serum iyonize kalsiyum (Ca^{+2}) düzeyi ile kontrol edilir. Serum iyonize kalsiyum konsantrasyonu azalınca PTH sekresyonu artar. Paratiroid hücrelerinin bu yanıtı hücre zarında yer alan Ca^{+2} algılayan reseptörler aracılığı ile gerçekleşir.

PTH, kalsiyum homeostazının hızlı kontrolünde merkezi rol üstlenmiştir. Bağırsaklar, böbrek ve kemik üzerindeki koordine etkisi ile kalsiyumun ekstrasellüler sıvıya akışını hızlandırarak kan kalsiyum düzeyini yükseltir (Şekil 8) (26).



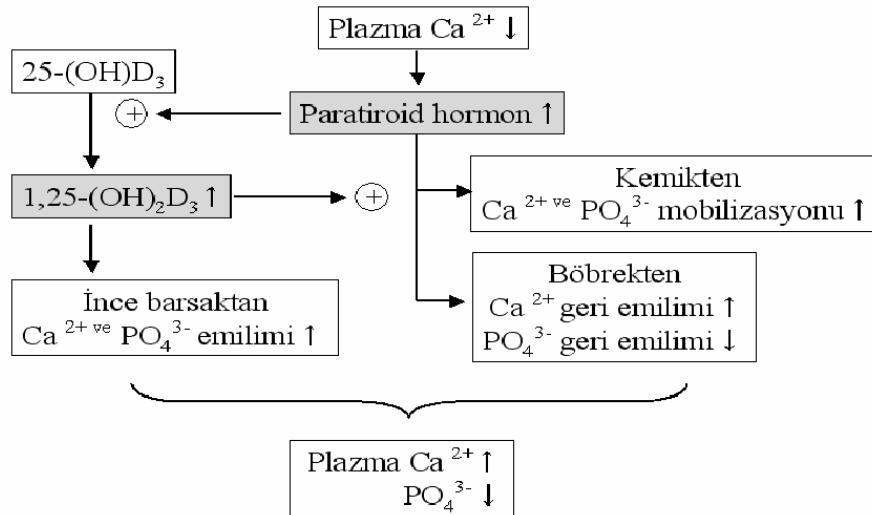
Şekil 8. Parathormonun Sentezi.

PTH hedef hücre membranı üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanır; bu reseptörler renal ve kemik hücreler, fibroblastlar, kondrositler, vasküler düz kaslarda, adipositler ve plasental trofoblastlarda bulunur (27,28). Hedef organlardaki reseptörlerine bağlanan PTH, intrasellüler mediyatör olarak siklik adenozin monofosfatı (cAMP) kullanır ve serum Ca^{2+} konsantrasyonunu arttırmaya çalışır. Hiperkalsemide paratiroid bezinden salgılanan C-terminal fragmanlarının oranı artar.

PTH'nın major fizyolojik etkileri şunlardır:

Böbreklerde; 1) distal renal tubuluslardan Ca^{2+} reabsorbsiyonunu arttırmak, 2) Fosfat ekresyonunu arttırmak, 3) $1-\alpha$ hidroksilaz enzimini uyararak aktif vitamin D metaboliti olan 1,25 dihidroksikolekalsiferol (kalsitriol) sentezini arttırmaktır.

1,25 dihidroksikolekalsiferol barsaklardan Ca^{2+} ve P absorbsiyonunu artırır (PTH'nun barsaklar üzerine indirek etkisi). Böylece PTH ve 1,25 dihidroksi D vitamininin ortak etkileri sonucu, serum Ca^{2+} düzeyi normal sınırlara yükselir. Kemiklerde; Osteoblast ve osteoklastları uyarır. Mineralize kemiğin osteoklastik rezorbsiyonu sonucu açığa çıkan Ca^{2+} ve fosfat plazmaya geçer (Şekil 9) (26,29) .



Şekil 9. PTH'nın fizyolojik etkileri.

Hücre dışı iyonize Ca^{+2} düzeyindeki artış PTH salgısını ortadan kaldırır. Bu durum renal kalsiyum atılımında artışa, renal fosfat klirensinde, kemik dokusundan kalsiyum mobilizasyonunda ve barsak Ca^{+2} emiliminde ise azalmaya yol açarak iyonize Ca^{+2} düzeyini normal sınırlara indirir.

2.5.a. Parathormon salınımının kontrolü

Kan PTH seviyesini belirleyen esas etmen serum Ca^{+2} miktarıdır, bununla birlikte Ca^{+2} seviyelerine etki eden serum magnezyumu (Mg^{+2}) ve D vit. düzeyleri de PTH üretim ve salgılanmasını etkilemektedir.

PTH sentezi ve salgılanması serum kalsiyum konsantrasyonu tarafından düzenlenir. Normal plazma Ca^{+2} düzeyi 8,5-10,5 mg/dl olup bunun yarısı iyonize yarısı da proteine bağlı şekildedir. %5'i organik anyonlara, %80'i albümine bağlıdır. Üst gastrointestinal sistemden normal bir diyetle günde emilen inorganik kalsiyum miktarı 1 gr. kadardır. Albümin ve vücut sıvısının pH'sı, plazmada Ca^{+2} dağılımını ayarlayan en önemli iki faktördür.

Kalsiyum metabolizmasının iki ana bileşeni tanımlanmıştır. İlk kısım; hücrelerdeki Ca^{+2} reseptörleridir. İyonize kalsiyum reseptörü, Ca^{+2} kontrolü ile ilişkili hücrelerde (örneğin; paratiroid, kalsitonin salgılayan hücreler ve kemik hücrelerinde) bulunduğu gibi Ca^{+2} homeostazı ile ilişkili olmayan hücrelerde de (örneğin; hipofiz, plasenta, keratinositler, gastrin salgılayan hücreler) geniş oranda kendini gösterir. Bunlar Ca^{+2} miktarındaki en küçük değişimleri bile algılayarak hücresel fonksiyonu açısından uygun değişimlerin ortaya çıkmasını sağlarlar. Örneğin; hiperkalsemiye yanıt olarak paratiroid hücreleri daha az PTH salgılamak, tiroidin C hücreleri daha fazla kalsitonin salgılar. İyonize Ca^{+2} 'daki ufak değişiklikler bile ciddi sekretuar yanıt oluşturabilir. Örneğin serum kalsiyum konsantrasyonunda 0,1 mg/dl kadar küçük bir azalma PTH salgılanmasını 2 katına çıkartabilir. İkinci kısım; etkili dokuların (kemik, barsak ve böbrek) kalsitrofik hormonlara, iyon transportundaki geçişi değiştirerek serum Ca^{+2} miktarını normale döndürecek biçimde yanıt vermesidir (30).

Serum iyonize kalsiyum konsantrasyonu düşünce Ca^{+2} düzeyine başlangıç yanıtı olarak birkaç saniye içinde depo granüller içindeki preforme PTH salınır, 15-30

dakika içinde de PTH sentez hızında artış olur. Uzamış hipokalsemi, paratiroid hücrelerinde günler ve haftalar içinde proliferasyon ve hipertirofiyi başlatır. Bu serum kalsiyum konsantrasyonunun kontrolü için vücudun son derece etkin bir feedback sistemidir. Uzun süreli, yüksek kalsiyum konsantrasyonu PTH sentezini azaltması yanında PTH'nın paratiroid hücresi içinde proteolizis ile parçalanmasını arttırır.

Hipokalsemi dahil bütün stimülan ajanların PTH salgılanmasını stimüle etmesi, esas hücrelerde adenilat siklazin stimülasyonu ve hücre içinde siklik adenzin monofosfat (cAMP) birikmesi ile sekretuar granüllerin ekzositozunun artması sonucu olur. cAMP'yi parçalayan fosfodiesteraz enziminin inhibisyonu da ekzositozu arttırır. Paratiroid adenil siklaz, kalsiyum ile inhibe olur. Alfa adrenerjik katekolaminler, PGF2 alfa gibi PTH salgılanmasını inhibe eden ajanlar da paratiroid hücrelerinde cAMP düzeyini azaltırlar.

Beta adrenerjik katekolaminler, dopamin, sekretin, histamin ve PGE2 adenil siklazı aktive ederek paratiroid hücrelerinde cAMP düzeyini arttırır. Adrenerjik aktivitenin PTH salgılanmasının regülasyonunda fizyolojik bir rol oynayıp oynamadığı bilinmemekle beraber, paratiroid beta reseptörler üzerine etkisi, feokromositoma ile birlikte olan bazı hiperparatiroidizm olgularını açıklayabilir.

D vitamini ya prekürsör formda sindirim yoluyla alınır ya da deri altı yağ dokusunda ultraviyole etkisi ile 7-dehidrokolesterolden sentezlenir. Yağda erir vitaminlerdendir. Molekülün Ca^{+2} konsantrasyonları üzerinde etkili olabilmesi için iki hidroksilasyon basamağından geçmesi gerekmektedir. Birinci hidroksilasyon karaciğerde 25. karbon üzerinde, ikinci hidroksilasyon ise artmış PTH yanıtı olarak böbreklerde 1. karbon üzerinde olur. Ortaya çıkan vit. D3, Ca^{+2} ve fosfat (P)'ın gastrointestinal kanaldan emilimini ve kemik resorpsiyonunu uyararak Ca^{+2} konsantrasyonlarını hızlı bir biçimde artırır. 1,25(OH) kolekalsiferol (kalsitriol), paratiroidler üzerine direkt etkiyle prePTH mRNA 'yı azaltarak PTH salgılanmasını inhibe eder.

Magnezyum, PTH salgılanmasının regülasyonunda bir miktar fizyolojik rol oynayabilir ve bu kalsiyum etkisine benzerdir. Yani magnezyumdaki ani düşme PTH salgılanmasını direkt olarak arttırır (27). Ancak Mg^{+2} 'un düşük potansiyelli Ca^{+2} reseptör agonisti olması ve kan düzeyinin Ca^{+2} 'dan düşük olması nedeniyle Mg^{+2}

düzeyindeki fizyolojik değişiklikler PTH salınmasına çok az etki gösterir. Renal yetmezlikte yüksek Mg^{+2} düzeyi PTH salınımını inhibe edebilirken, kronik hipomagnezemi halinde paradoks olarak PTH düşer. Bu durum intrasellüler Mg^{+2} eksikliğinin, sekretuar mekanizmalarla ilişkili olarak, PTH salınımını bloke ettiğini düşündürmektedir.

Plazmada kalsiyum ve fosfat seviyeleri birbirleri ile ters orantılı olarak değişir. Fosfatın paratiroidler üzerine doğrudan bir etkisi gösterilmemiştir, ancak hiperfosfatemi kalsiyumu düşürerek PTH salgılanmasını artırır.

Potasyumun yüksek konsantrasyonu PTH salgılanmasını stimüle eder. Ouabain de Na-K-ATPase pompasının inhibisyonu ile paratiroid hücreler içine potasyumun girişini inhibe ederek salgılanmayı inhibe eder. Histamin H_2 -reseptörler aracılığıyla PTH salgılanmasını stimüle eder. Lityum alınması PTH salgılanmasını artırır ve paratiroid hücrelerinin kalsiyum tarafından inhibisyonuna duyarlılığı azaltır. Vinblastin ve kolşisin gibi bazı ilaçlar mikrotübüler fonksiyonu bozarak PTH salgılanmasını inhibe eder. Kalsitonin, kortizol ve büyüme hormonu gibi çeşitli hormonlar PTH salgılanmasını indirekt olarak stimüle eder (27).

2.5.b. Parathormonun Etkileri

b.1. Kemik Üzerine Etkisi

Dolaşımdaki PTH düzeyine bağlı olarak etki bifaziktir. Düşük konsantrasyonlarda anabolik etkiye sahiptir, yani organik matriksin oluşmasını, minerallerin depolanmasını, osteoblastların sayısını ve kollajen sentezini artırır. PTH, bir osteoblastik enzim olan alkalen fosfatazın plazma düzeyini artırır.

Sağlıklı normokalsemik kişilerde bulunan düzeylerde hem kemik formasyonunu hem rezorbsiyonunu eşit bir şekilde stimüle eder. PTH sekresyonunun artması halinde katabolik, rezorptif aktivite hakim olur. Vitamin D yokluğunda PTH'un kemik üzerindeki rezorptif etkisi büyük ölçüde azalır, hatta önlenir. Bu muhtemelen $1,25(OH)$ kolekalsiferol'ün hücre membranlarından kalsiyum transportunu artırıcı etkisi sonucudur (31,32).

b.2. Böbrek Üzerine Etkisi

Glomerülden filtre olan kalsiyumun %98-99'u reabsorbe edilir. Bu reabsorbsiyonun yaklaşık %90'ı proksimal tübüllerde ve Henle kulpunun inen kolunda, geri kalanı ise distal tübüllerde olur. PTH distal tübüler reabsorbsiyonu arttırarak kalsiyum klirensini azaltır. Böbrekler kan PTH'undaki değişikliklere süratle cevap verir ve kan kalsiyumunun çok kısa süreli ayarlanmasını sağlar.

PTH hücre dışı sıvısındaki fosfat konsantrasyonunu 2 mekanizmayla etkiler;

1. Böbrek üzerine direkt fosfatürik etkiyle plazma fosfatını azaltması,
2. Kemik rezorbsiyonu ile açığa çıkan fosfatın plazma fosfatını yükseltmesi (eğer renal fonksiyon bozuksa bu etki hakim olabilir).

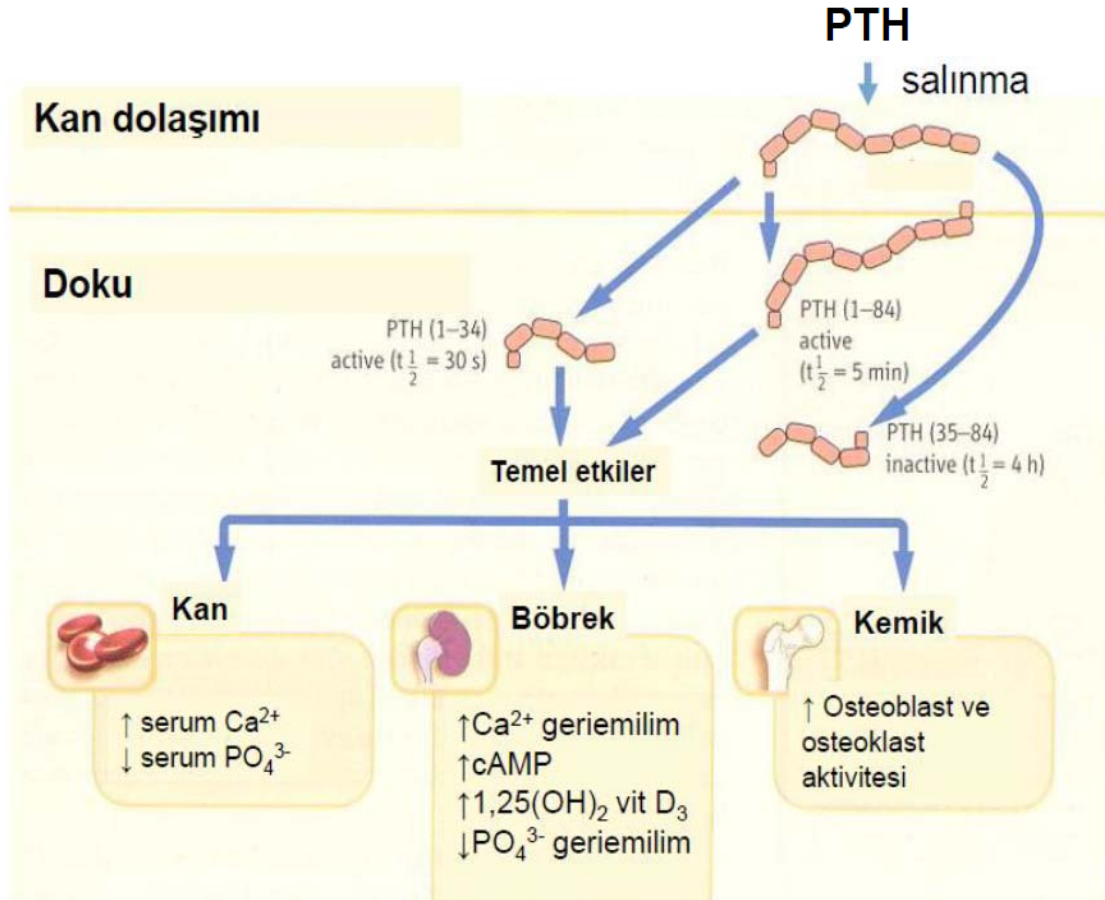
Glomerülden filtre olan inorganik fosforun %85-90'ı reabsorbe olur. Reabsorbsiyonun büyük kısmı proksimal tüplerde aktif transport şeklindedir ve bu aktif transportu PTH inhibe eder. Fosfatüri PTH verilmesinden sonra 10-15 dakika içinde görülen en erken etkidir.

PTH, fosfat reabsorbsiyonuna paralel olarak proksimal tübüllerden sodyum, potasyum ve bikarbonat reabsorbsiyonunu da inhibe eder; magnezyum ve hidrojen reabsorbsiyonunu arttırır. PTH, ürik asitin renal klirensini azaltır. Bu nedenle, hiperparatiroidide hiperürisemi ve gut görülebilir (31,32).

b.3. Bağırsak Üzerine Etkisi

Normalde günde yaklaşık 1000 mg kalsiyum alınır ve 600 mg'ı üst gastrointestinal sistemden absorbe olur. PTH suprese olduğu zaman 25(OH) kolekalsiferol, vitamin D etkisi çok az olan 24,25(OH)₂ kolekalsiferol'e dönüşür. 1,25(OH)₂ kolekalsiferol intestinal mukoza hücrelerine girerek sitozolde reseptöre bağlanır ve kalsiyum bağlayıcı protein oluşumunu sağlar. Bu da, diyet kalsiyumunun intestinal lümeninden mukoza hücrelerine girişini ve kana transportunu kolaylaştırır.

PTH, 1,25(OH)₂ kolekalsiferol sentezini arttırmak suretiyle bağırsaktan fosfat absorbsiyonunu da arttırır. PTH'nın bağırsaktan kalsiyum absorbsiyonunu arttırarak hiperkalsemi yapma etkisi, aktif vitamin D metabolitinin sentezi ile gerçekleştiğinden oldukça yavaştır ve PTH verilmesinden sonra 24 saat veya daha uzun bir periyodu gerektirir. Fakat kemik üzerine olan etkisinden daha hızlıdır (Şekil 10) (31,32).



Şekil 10. Paratiroid hormonun etkileri.

b.4. Parathormonun Diğer Etkileri

Karaciğer ve böbrekte glikoneojenezi arttırabilir. Meme bezlerinde kalsiyum konsantrasyonunu ve izole yağ hücrelerinde lipolizisi arttırır. PTH fazlalığı veya eksikliği durumlarında santral sinir sisteminin, periferel sinirlerin, kasların ve diğer endokrin bezlerin fonksiyonunda, serum kalsiyum konsantrasyonundaki değişikliklere bağlı olarak sapmalar görülür (26,32).

2.6. Paratiroid Hastalıkları

Bezlerin normale göre daha fazla ya da az çalışmasıyla karakterize bir grup hastalıktır. Hiperparatiroidizm; Şayet bezlerden biri ya da birkaçı normale göre daha fazla çalışırsa hiperparatiroidi olarak adlandırılır. Paratiroid bezleri ile ilgili en

yaygın bozukluk olup, PTH'nun aşırı sekresyonu ile karakterizedir. Primer, sekonder ve tersiyer hiperparatiroidizm olarak sınıflandırılır.

2.6.a. Primer Hiperparatiroidi (PHPT)

Bir veya birden fazla paratiroid bezinin otonom fonksiyonu ile parathormonun aşırı düzeylerde salgılanması sonucu hiperkalsemiye neden olan tablodur. Ekstrasellüler kalsiyum ile PTH'nın normal feed-back kontrolünün kaybı sonucunda yüksek serum kalsiyum düzeyine rağmen, PTH uygunsuz olarak artmıştır.

PHPT sık rastlanan bir hastalıktır. Kırk yaşın üzerinde kadınlarda 1/500, erkeklerde 1/2000 oranında görülmektedir. Hastalığın gelişim riski yaş ile artmakta ve 50-60 yaşları arasında pik yapmaktadır (33,34). Primer hiperparatiroidi ayaktan başvuran hastalar arasında hiperkalseminin en sık rastlanan nedenidir. Yatan hastalarda ise hiperkalseminin en sık nedeni malignitelerdir (35).

Primer hiperparatiroidi multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromu tip I ve nadiren de IIA'da rastlanır. Neonatal hiperparatiroidiye benign ailesel hipokalsiürik hiperkalsemi aile üyelerinde rastlanır (1,36). Kalsiyum düzeyini yükselten birçok patoloji olmasına rağmen, primer hiperparatiroidi tanısı doğrudan konulabilen bir tanıdır. Çünkü tam parathormon molekülünün, yeni geliştirilmiş 1-84 amino asidini ölçebilen immunoradyometrik analizi, PTH ilişkili protein salgılayan malignitelerde bile doğru sonuç vermektedir. Kalsiyum düzeyini arttıran diğer nedenlerde, kan kalsiyum düzeyi yüksek iken, PTH baskılanmış durumdadır. İkisinin bir arada artmış olması primer hiperparatiroidi lehine yorumlanır (37).

a.1 Etiyopatogenez

Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bazı araştırmacılar çocukluk çağında boynun radyasyona maruz kalmasını etiyolojik neden olarak göstermektedir. Paratiroid adenomları ile ilgili genetik çalışmalarda paratiroid adenom-1 onkogeni (PRAD-1) adlı bir onkogen belirlenmiştir. Bu onkogenin paratiroid adenomlarından en azından bazılarının etiyolojisinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Hiperplazik bez ile adenomu, normal paratiroidi görmeden ayırmak zordur. Adenom ile hiperplaziyi birbirinden ayırmak için pek çok makroskopik ve histolojik kriter ortaya konmuştur. Paratiroid adenomunun DNA düzeni çalışmaları sırasında "cyclin D1"

tarafından kodlanan PRAD-1 bulunmuştur. Adenomların yaklaşık %1.36-3.3'ünde PRAD-1 gen ekspresyonuna ve Ki-67 antikoruna rastlandığı bildirilmektedir (38). MEN-1 gibi tümör supresör genlerin heterozigot formunu kaybetmesine sporadik adenomların %25-40'ında rastlanılmıştır.

Lal ve Clark (2), adenom ile hiperplaziyi ayırt etmenin en iyi yolunun cerrah tarafından dört bezin tümünün ameliyat sırasında incelenmesi sonucu verilebilecek kıyaslamalı bir karar olacağını savunmaktadır. Paratiroid adenomu ve hiperplazisinin ayırt edici özellikleri tablo 1'de gösterilmektedir (39).

Tablo 1. Paratiroid adenomu ve hiperplazisinin ayırıcı özellikleri.

Belirleyici nitelik	Adenoma	Hiperplazi
Makroskopik inceleme		
Lobüle kontur	Nadir	Sık
Fibrozis	Değişken	Nadir
Histolojik inceleme		
Kenar sıkışması	Sıklıkla var	Seyrek görülür
Kapsül	Kalın	Normalden kalına kadar
Adipoz hücreler	Nadir	Sıklıkla var

PHPT olgularının %85'inden paratiroid adenomu, %10-15'inden paratiroid hiperplazisi, %3-4'ünden paratiroid karsinomu, çok az bir kısmında da PTH benzeri polipeptid salgılayan malign hastalıklar (meme, akciğer ve renal hücreli karsinom gibi) sorumludur. Primer hiperparatiroidizm nadiren ailesel geçiş göstermekte ve MEN sendromlarının bir parçası olarak ortaya çıkabilmektedir. MEN Tip-1 (paratiroid hiperplazisi, pankreas adacık tümörü, hipofiz adenomu) hastalarının yaklaşık %87-97'sinde, MEN Tip 2A (paratiroid hiperplazisi, medüller tiroid karsinomu, feokromositoma) hastalarının %20-30'unda primer hiperparatiroidizm görülür (40,41).

Paratiroid Adenomu: Paratiroid adenomu vakalarının çoğundan tek bir adenom sorumludur. %2-4 vakada birden fazla adenom görülebilir. Adenomların ağırlıkları 100 mg-20 gr arasında olmakla beraber, bazıları sadece mikroskopik (mikroadenom) olarak tanınabilir. Adenomlar çoğunlukla ovaldir, hafifçe lobulasyon gösterebilirler

ve ince bir bağ dokusu kapsülü ile çevrelenmişlerdir. Kesitler sıklıkla grimsi kahverengi renktedir, hemorajik odak, kalsifikasyon ve kistik değişiklikler içerebilir. Adenomların yaklaşık %75'i inferior bezlerin birinden, %15'i süperior bezlerin birinden ve %10'u ektopik lokalizasyonlardan kaynaklanmaktadır.

Mikroskopik olarak vakaların %60'ında adenomu çevreleyen baskıya uğramış neoplastik olmayan paratiroid dokusu bulunur. Adenomlar, normal paratiroid bezini meydana getiren hücre tiplerinin her hangi birinden oluşabilir. Fakat esas hücreler genellikle baskındır. Esas hücre, oksifil hücre, berrak hücre ve transizyonel hücrelerin kombinasyonunda görülebilir. Nükleer pleomorfizm dikkat çekici olabilir. Mitoz nadirdir. Büyüme paterni genellikle diffüzdür, fakat foliküler ve psödopapiller büyüme paternleride gözlenebilir. Tipik paratiroid adenomu vakalarında diğer paratiroid bezleri normal veya atrofik görünümündedir (3,4).

“Oksifil adenom” olarak adlandırılan adenom varyantında adenomun neredeyse tamamı oksifil hücrelerden oluşmuştur. Bu hücrelerin yapısal özelliği sitoplazmalarının mitokondiriler ile doldurulmuş olmasıdır. Bu oksifil hücrelerde immunohistokimyasal ve biyokimyasal olarak PTH sekresyonu gösterilmiştir. Lipoadenom veya paratiroid hamartomu olarak adlandırılan alışılmadık morfolojik varyantta ise glanduler elementler bol miktarda matür yağ doku ile birlikte (25).

Paratiroid Hiperplazisi: Klasik vakalarda bütün paratiroid bezlerde neoplazik olmayan büyüme vardır. Süperior bezler, inferior bezlere göre daha fazla büyüme eğilimindedir. Psödoadenomatöz hiperplazide sadece bir bez belirgin olarak büyürken, diğer bezler normale yakın boyutlardadır. Gizli hiperplazi olarak adlandırılan durumda ise bütün bezler normal boyutlarda olmakla birlikte histolojik incelemede hiperplazi saptanabilir.

Mikroskopik olarak esas hücreler baskındır, fakat diğer hücre tipleride eşlik edebilir. Büyüme paterni diffüz veya nodüler olabilir. Diffüz patern genç hastalarda, nodüler patern ise yaşlı hastalarda yaygındır. Nodüler esas hücre hiperplazisi gösteren bezler asimetrik olma eğilimindedirler ve yüksek oranda oksifil hücre içerirler.

Paratiroid karsinomu: Klinik olarak çok yüksek serum kalsiyum ya da PTH değerleri, palpe edilebilen servikal kitle, vokal kord paralizi ve cerrahiden kısa bir süre sonra hiperparatiroidizimin tekrarlama durumunda, operasyon sırasında daha gri beyaz renkte, sert, yüzeylerinin düzensiz olmaları, etraf dokulara daha yapışık ve invaziv tümörün görülmesi durumunda paratiroid karsinomundan kuşkulandırılmalıdır. İnferior paratiroid bezlerinde daha sık olarak saptanan paratiroid karsinomu genellikle yavaş seyirlidir. Lokal invazyon, bölgesel lenf bezlerine yayılım, akciğer, karaciğer ve kemik metastazları yapabilir. Genel sağ kalım 5. yılda %85,5'tir (3,25).

a.2. Klinik Bulgular

Hastalığın klinik bulguları farklı sistemlerde kendini gösterir. Bunlar; iskelet sistemi, böbrek, gastrointestinal sistem bulguları, nöromusküler bulgular, psikiyatrik bulgulardır. Hastaların bir kısmı ise özellikle hastalığın başlarında asemptomatik olabilmektedir. Ülkemizde hastaların büyük bölümünde tekrarlayan böbrek taşları veya kemik lezyonları ile tanı konmaktadır (42).

Sosyoekonomik düzeyi daha yüksek ülkelerde ise PHPT tanısı konulan hastaların büyük bir bölümü asemptomatik olup, sadece rutin biyokimya incelemelerinde hiperkalsemi saptanan hastalardır (1). Hiperkalseminin bulunmadığı durumda artmış PTH düzeyinin varlığının, hastalığın erken safhasına işaret ettiğini kabul etmek gerekir. Primer HPT'nin en fazla rastlanılan semptomu güçsüzlük ve çabuk yorulmadır.

Kronik yavaş ilerleyen hiperkalsemide semptomlar $Ca^{2+} > 13 \text{ mg/dL}$ olana kadar ortaya çıkmaz, hafif orta derecede yakınmalar şeklindedir. PTH'nin aşırı salgılandığı olgularda hücre dışı sıvıda kalsiyum çok yüksek düzeylere çıkar (serum $Ca > 15 \text{ mg/dl}$ olan olgular) ve fosfatürik etki kemikten absorbe edilen fosfatı yeteri kadar atamaz. Bu durumda çeşitli dokularda (akciğer alveolleri, böbrek tübülleri, mide mukozası, arter duvarları) kalsiyum fosfat kristalleri çöker.

Semptom ve klinik bulgular, primer hiperparatiroidi olgularında, daha önce etkin hiperkalsemisi olanlar dışında, kalsiyum değerleri ile korelasyon göstermez. Klasik semptom pentadı; kemik ağrısı, böbrek taşları, dispeptik şikayetler, psişik yakınmalar ve aşırı yorgunluk hissidir. Hastaların %10-25'inde böbrek taşları gelişir. Böbrek parankim kalsifikasyonu ise %5-10'unda görülür (43,44). Ancak

çoğunluk hastada daha az dramatik belirtiler vardır. Asemptomatik hastaların oranı %5'tir. Daha sık ortaya çıkan belirti ve semptomlar: zayıflık, bitkinlik, halsizlik, polidipsi, poliüri, noktüri, göğüs yangısı, kaşıntı (derideki metastatik kalsifikasyonlara bağlı), özellikle alt ekstremitelerde proksimal kas zayıflığı, kas güçsüzlüğü, kemik ve eklem ağrıları, kemik kırığı, konstipasyon, iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, %10 kadar hastada peptik ülser veya pankreatit saptanır (45,46). Burada, hiperkalseminin mide asit salgısını uyarıcı etkisinin rolü olduğu sanılmaktadır. Safra taşı sıklığı da normalden fazladır. H. pylori pozitifliğinin normal popülasyona oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır (47,48).

PHPT'nin kardiyovasküler belirtileri, hiperkalseminin fizyopatolojisinden köken alır. Bunlar hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve aritmilerdir. %21-57 oranında hastada hipertansiyon gelişir. Hiperparatiroidi ile birlikte olan hipertansiyonun patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olup, olguların çoğunda hipertansiyonun esansiyel mi yoksa hiperparatiroidiye mi bağlı olduğu belirlenememiştir. Buna rağmen başarılı bir paratiroidektomiden sonra hastaların çoğunda hipertansiyonun düzeldiği veya gerilediği gözlenmiştir (1,36).

Hiperparatiroidide kemik lezyonu saptanma oranı %10'un altındadır. "Osteitis fibroza cystica" adıyla bilinen şiddetli kemik hastalığı %5'ten az olguda görülmektedir (47). Hastaların %5-15'inde kemik ağrıları veya patolojik kırıklara neden olan iskelet tutulumu görülür. Bu nedenle PHPT'nin rutin tetkikleri arasında kemik dansite ölçümünün önemli yeri vardır. Patolojik kırıklar, kemiğin kortikal yüzeylerinde incelme, diffüz demineralizasyon, brown tümörleri (kemik içindeki fibrotik geniş kabarık lezyonlar), 3. ve 4. parmakların orta falankslarında görülen subperiostal rezorbsiyon, kafatasında subperiostal rezorbsiyon sonucu tuz-biber görünümü başlıca kemik lezyonlarıdır. Kemik biyopsilerinin histomorfometrik analizinde; kortikal incelme, süngersi kemik yapısının korunması ve kemiğin yeniden modellenmesinde hızlanma gösterir. Aynı zamanda trabeküler bağlantı beklenenden fazladır. Dansitometrik verilere dayanılacak olursa kortikal kemiğin süngersi kemiğe göre daha fazla kırık riski altında olduğu kabul edilebilir (49).

Lityum ya da tiyazid grubu diüretik kullanımı ilaca bağlı hiperparatiroidi oluşturabilir. Bu yüzden hasta öyküsü sorgulanırken dikkat edilmelidir. Ailesel hipokalsiürik hiperkalsemide PTH yükselmiş olabilir. Bu olguların idrarında Ca^{+2}

fazlasıyla düşüktür ve Ca^{2+} reseptörü ile ilgili spesifik gen anomalisi vardır. Son yıllarda bu olgularda Ca^{2+} duyarlı reseptörlere karşı antikor oluşturan ayrı bir varyant da tanımlanmıştır.

a.3. Radyoloji ve Laboratuvar Bulguları

Direk radyografilerde kafa kemiklerinde demineralizasyona bağlı tuz-biber görüntüsü, falankslarda subperiostal rezorbsiyon, pelviste ve uzun kemiklerde kemik kistleri, böbreklerde nefrolitiazis ve nefrokalsinozis görülebilir. Kemik dansitometresi ölçümlerinde kortikal kemik kaybı, trabeküler kemik kaybından daha belirgindir. Tipik görünüm önkolun kemik dansitesinde azalmadır. Trabeküler kemikten zengin lumbal vertebralar nisbeten korunmuştur. Dişlerde lamina dura kaybı saptanabilir (3,50). Primer hiperparatiroidizimin biyokimyasal bulguları Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Primer hiperparatiroidide biyokimyasal bulgular.

Tanısal test	Sonuç
Kan testleri	
Ca^{2+}	↑
i-PTH	↑
Klor	↑
Fosfat	↓
Klor/fosfat oranı	↑ (> 33)
Magnezyum	↔ veya ↓
Ürik asit	↑
Alkalen fosfataz	↑ (kemik hastalığı varlığında)
Asit-baz durumu	Hafif metabolik asidoz
Ca^{2+} / kreatinin oranı	> 0.02
1,25(OH) vit.D	↔ Veya ↑
İdrar testleri	
24 saat idrar Ca^{2+}	↑ Veya ↔

PHPT tanısında en değerli tanı kriteri serum Ca^{2+} ve intraoperatif parathormon (iPTH) ölçümleridir. Serum kalsiyum düzeyinin 10,4 mg/dl ‘nin üzerinde bulunması daima hiperkalsemi şüphesi uyandırmalıdır. Hipoalbuminemi

veya asidoz durumlarında hiperparatiroidiye rağmen total kalsiyum düzeyleri normal olabilir. Ancak serum iyonize kalsiyum değerleri daima yüksektir (51,52).

a.4. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Kesin tanıda PTH tayini için en yeni ve en hassas yöntemler olan IRMA (immunoradiometric assay) veya ICMA (Two-site immunochemiluminescent assay) kullanılmalıdır. Yalnızca PTH düzeyi yüksekliği tanı için yeterli değildir, ancak hiperkalsemi ile birlikte olması tanısasal önem taşır. Parathormon düzeyi ile hiperkalsemi derecesi ve patolojik paratiroid kitlesi arasında bir ilişki bulunur (47,53).

PHPT'nin klinik ve laboratuvar tanısında önem taşıyan kriterler özet olarak; serum kalsiyum ve parathormon düzeyleri yüksektir. Serum fosfat (P) düzeyi genellikle normalin altındadır. İdrar kalsiyumu ve $1,25(OH)_2$ kolekalsiferol normalin üzerindedir. ALP yükselir, kemik yapım ve yıkım parametreleri artmıştır. D vitamini tayini tanıda çok gerekli değildir. Kemik dansite ölçümü daha çok tedavi sonrası takipte yararlıdır. Kortikal kemikte (distal radius) dansite azalırken trabeküler kemikte (vertebra) korunur. Femur boynu yapısı kortikal ve trabeküler kemik arasında olduğundan yoğunluğu da bu iki kemik arasındadır. PHPT'nin ayırt edici tanısı yapılırken, hem hiperparatiroidinin alt grupları hem de hiperperkalsemi yapan nedenler göz önüne alınmalıdır (5).

2.6.b. Sekonder Hiperparatiroidizm (SHPT)

Düşük kalsiyum seviyelerinin sonucu olarak paratiroid bezlerinin PTH salınımı için kronik olarak uyarılması sonucunda ortaya çıkan klinik tablodur. Paratiroid bezleri düşük kalsiyum seviyelerini yükseltmek için kompansatuar olarak hiperplastik (%98) veya adenomatöz (%2) değişikliğe uğrar. Dört gland hiperplazisi olabildiği gibi iki ya da üç glandda ortaya çıkan adenomatöz hiperplazi söz konusu olabilmektedir. Bu hiperplazi genellikle esas hücrelerde gözlenir ve PTH salınımında artış meydana gelir. Altta yatan nedenin tedavisi vakaların çoğunda sekonder hiperparatiroidizimi düzeltebilir. Ancak medikal tedavinin ilerleyici sekonder hiperparatiroidizimi kontrol etmekte başarısız olduğu durumlarda paratiroidektomi endikedir.

Sekonder hiperparatiroidiye yol açan en sık ve önemli faktör kronik renal yetmezliktir. Kronik renal yetmezliğin oluşturduğu sekonder hiperparatiroidizimin patogenezinin hipokalsemi, fosfat retansiyonu, aktif vitamin D yetmezliği, paratiroid bezinde vitamin D reseptör yoğunluğunda azalma ve iskelet sisteminde PTH etkisine direnç sorumludur (54). Sekonder hiperparatiroidiye neden olan diğer sebepler; idiyopatik hiperkalsüri, hipomagnezemi, hiperfosfatemi, rikets, osteomalazi, malnütrisyon, düşük $1,25(\text{OH})_2$ kolekalsiferol düzeyi ile birlikte osteoporoz, psödohipoparatiroidi, fenobarbital ve kolestramin gibi ilaçlar, siyah ırka mensup olmak, genç yaş, kadın olmak, uzun süreli diyaliz tedavisi görmek, fankoni sendromu ve renal tubüler asidoz sekonder hiperparatiroidizm gelişmesinde etkili diğer faktörlerdir (55,56).

2.6.c. Tersiyer Hiperparatiroidizm (THPT)

Sekonder hiperparatiroidizimin bir komplikasyonudur. Uzamış sekonder hiperparatiroidizimi olan bazı hastalarda, örneğin böbrek transplantasyonlu hastada olduğu gibi, altta yatan neden tedavi edilmesine rağmen aşırı PTH sekresyonu devam eder. Bu durum hiperplazik bezlerden birinin otonomi kazanmasıyla ortaya çıkar ve tersiyer hiperparatiroidizm olarak adlandırılır. Diğer bir deyişle sekonder hiperparatiroidizmin primer hiperparatiroidizime dönüşmesidir. Olguların %60'ı kendiliğinden geriler. Bunların çok azı cerrahi girişim gerektirir (40,41).

2.7. Paratiroid bezleri için görüntüleme yöntemleri

Hiperparatiroidi tanısı biyokimyasal bulguların değerlendirilmesi ile konulur. Görüntüleme yöntemleri hiperparatiroidi tanısı konulmuş hastalarda odak saptanması için kullanılırlar (57). Son yıllarda operasyon süresini kısaltan ve operasyonunun komplikasyonlarını azaltan minimal invazif cerrahi yaklaşımların giderek yaygınlaşması nedeniyle, preoperatif görüntüleme yöntemleri tekrar önem kazanmış olup, bu amaçla en sık tercih edilen görüntüleme yöntemi sintigrafidir (2). Paratiroid adenomu görüntüleme yöntemleri arasında en yaygın kullanılanlar US ve MİBİ sintigrafisidir. Ultrasonografi ve MİBİ'nin paratiroid adenomlarını saptamadaki duyarlılıkları %70 ve %90 arasında değişmektedir (58,59). Değişik çalışmalar ektopik paratiroid adenomunu saptamada MİBİ'nin

US'den daha yüksek duyarlılığa sahip olduğunu bildirmektedir. Hem US hem de MİBİ'nin duyarlılığı soliter paratiroid adenomlarında yüksektir, fakat negatif görüntüleme çalışmaları da olabilmektedir (60,61). Negatif görüntüleme sonuçlarının sebeplerinden bazıları paratiroid adenomunun ağırlığı, yerleşimi, P-glikoprotein (P-gp) üretimi ve oksifil hücre içeriğidir (62,63). İnvaziv olmayan görüntüleme tekniklerinin duyarlılıkları Tablo 3'de karşılaştırılmıştır (64).

Tablo 3. Paratiroid görüntülemesinde kullanılan farklı yöntemlerin duyarlılık oranları.

	Tc-99m MİBİ	US	BT	MR
İlk operasyon	%70-100	%65-88	%58-76	%70-95
Reoperasyon	%50-88	%36-76	%42-68	%50-94

Lokalizasyon amacıyla uygulanan teknikler invaziv ve invaziv olmayan şeklinde iki grupta sınıflandırılabilir:

2.7.a. Noninvaziv Yöntemler

Ultrasonografi

Yüksek çözünürlüklü US, çözünürlük olarak MRG ve BT'den üstündür. Yüksek çözünürlük elde edilmesi için yüksek frekanslı transdüserler (10-15 MHz) kullanılmalıdır (64). Normal boyuttaki paratiroid bezleri genellikle US'de görülmez. Gri skala görüntülerinde paratiroid adenomları tiroid bezinin posteriorunda, oval, anekoik veya hipoekoik kitlelerdir (8).

Ultrasonun kendisinden kaynaklanan değişkenler nedeniyle incelemenin duyarlılığı %27-95 arasında değişmektedir. Ultrasonu yapan hekimin becerisi ve statik-dinamik görüntü değerlendirmesi bu değişkenin en önemli sebeplerindendir (9). De Feo ve arkadaşlarının (64) yaptığı retrospektif bir çalışmada, US ve sintigrafi kombinasyonu ile geliştirilmiş duyarlılık (%96), özgüllük (%83) ve tek başına metod elde edilen sonuçlara göre pozitif ve negatif prediktif değerleri (sırasıyla %88, %94)

olarak sonuçlanmış, böylece bu kombinasyonun paratiroid hastalığın preoperatif tanısı için en iyi tanı aracı olduğu ortaya çıkmıştır. Başta MİBİ sintigrafisi ve US olmak üzere görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılması ile morbidite ve maliyetin daha düşük olduğu tek taraflı boyun eksplorasyonu ya da direkt paratiroid adenomuna yönelik girişim olan minimal invaziv cerrahi savunucularının sayısı giderek artmıştır.

Primer hiperparatiroidizm hastalarının %20-50 kadarında eşlik eden tiroid nodülü bulunduğu için nodüler tiroid bezinin varlığını göstermek amacıyla sıklıkla sintigrafi ile beraber kullanılmaktadır (10). Yalancı negatiflik sebepleri olarak küçük paratiroid bezi, ektopik yerleşim (özellikle mediastinal bezler), geçirilmiş cerrahiye bağlı olarak boyun yapılarının net değerlendirilememesi, tiroid bezi büyüklüğü veya hastanın boyun postürü bildirilmiştir (65).

Avantajları: uygulama kolaylığı ve çabukluğu, ulaşılabilirliği, düşük maliyeti, sık tekrarlanabilir olması ve radyasyon maruziyeti olmaması yaygın kullanımına olanak sağlamıştır. Ayrıca ultrasonografi sırasında ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile alınan örnekten sitolojik inceleme yapılabilir.

Dezavantajları: tanısal doğruluğu kullanıcıya bağlıdır. Hiperplazi adenom ayrımı yapmakta yetersizdir. Derin yerleşimli ve küçük (özellikle 1cm'den küçük) paratiroid bezlerini kaçırır. Ektopik yerleşimleri saptamada yetersizdir. Kemik yapılar arasında, kalsifiye kıkırdak ve hava içeren organlar komşuluğunda bulunan yumuşak doku yapılarını göstermekte akustik gölgelenmeden dolayı başarısızdır. Bu nedenle süperior mediasten, retrotrakeal veya retroözefagial bölgelere yerleşmiş ektopik lokalizasyonlu paratiroid lezyonlarını saptamakta sınırlılıkları vardır (9,10). Ultrasonografi'de paratiroid adenomunun ayırıcı tanıları: tiroid nodülleri, hiperplastik paratiroid bezi, paratiroid karsinomu, büyümüş lenf nodları, sarkoid granulomlar, nörofibromlar ve diğer boyun kitleleridir.

Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı tomografi (BT)'nin paratiroid patolojilerini saptama duyarlılığı %39-81 arasında değişmektedir (66,67). Ancak, cerrahi geçirmiş hastalarda bozulan anatomik yapı ve gözlenen artefaktlar nedeniyle duyarlılığı %44'e düşmektedir (68).

BT özellikle ektopik paratiroid adenomu şüphesi olan rekürren hiperparatiroidili olgularda kullanılır. Paratiroid adenomlarının saptanması tümörün büyüklüğüne bağlıdır. Adenomlar 1cm'den küçükse vasküler yapılardan ve lenf bezlerinden ayrılması güçtür. Kontrast kullanıldıysa paratiroid adenomu hızlı kontrastlanma gösterir. Kontrastlanmayan damar yapıları, lenf nodları ve tiroid nodülleri yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir. Ancak omuz seviyesindeki alt boyun bölgesinde, tiroid glandı içinde ve yakın komşuluğunda bulunan lezyonları saptamada duyarlılığı azalmaktadır (10,69).

Manyetik Rezonans

İyonizan radyasyon veya intravenöz kontrast madde kullanımına gerek olmadan yumuşak dokuyu çok iyi gösterdiği için boyunda yerleşik lezyonların değerlendirmesinde yaygın olarak kullanılır. Boyutu 0,5 cm'den daha küçük olan paratiroid lezyonlarını saptayabilmektedir. Normal paratiroid bezleri T2 ağırlıklı sekanslarda tiroidden yüksek intensitede izlenir. MR'ın özellikle mediastinal yerleşimli ektopik paratiroid adenomlarını kontrastlı ve yağlı baskılı sekanslarda yüksek doğrulukla saptadığı bildirilmiştir (70). Ahuja ve arkadaşlarının (71) yaptığı bir çalışmada MR için duyarlılık %65-80 olarak bulunmuştur.

Radyoizotop Görüntüleme Teknikleri

Radyonüklid görüntüleme paratiroid hiperplazisi ve adenomunda yerleşimin tespiti için oldukça kesin ve kabul gören bir yöntemdir (72,73). Hastalığa sebep olan paratiroid bezini ortaya çıkarmak için birden fazla yöntem geliştirilmiştir. Bazı araştırmacılar çift fazlı MİBİ sintigrafisi'ne ek olarak lateral görüntüleme yapılmasının etkilenen bezin yerleşimini daha iyi saptamada önemli olduğuna vurgu yapmışlardır (74). Sintigrafiye ek olarak SPECT çalışması yapılması da duyarlılığı ve anormal bezin yerleşimini saptamadaki doğruluğu artırmaktadır (75,76). Birkaç araştırma grubu bez yerleşiminin daha iyi ortaya çıkarılabilmesi için statik ve SPECT görüntülemenin beraber yapılmasını ve "pinhole" kolimatör kullanımını önermektedir (77).

Paratiroid sintigrafisi sırasında pek çok farklı protokol ve radyoaktif işaretleyici kullanılır. Ana sintigrafik görüntüleme yöntemi olarak; paratiroid

yerleşimini saptamak için Tc-99m MİBİ, Talyum-201 (Tl-201) veya Tc-99m Tetrafosmin kullanılır. PET ile paratiroid görüntülemesinde ise Karbon-11-methionine (C11-methionine) veya F18-Floro-Deoksi-Glukoz (FDG) kullanılır (78).

Teknesyum-99m MİBİ ile Paratiroid Sintigrafisi

Tc-99m MİBİ, Coakley ve arkadaşları tarafından anormal paratiroid bezlerinde tutulduğunun gösterilmesinin ardından ilk kez 1989 yılında paratiroid sintigrafisi ajanı olarak tanımlanmıştır. PHPT’de duyarlılığı %90 olmasına karşın, SHPT’de bu oran belirgin olarak düşer. Paratiroid adenomların tanısında duyarlık oranının yüksek olması nedeniyle en fazla kullanılan ve en uygun yöntemdir (79).

Ruda ve arkadaşları (80) tarafından PHPT üzerine 1995-2003 yılları arasında yayınlanmış bildirilerin Medline’den taranması yoluyla yapılan çalışmada da hastalıklı paratiroid bezi sayısı ile Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisinin duyarlılığı arasındaki ilişki incelenmiştir. MİBİ duyarlılığının adenom sayısı ve neoplazi derecesiyle değişimi Tablo 4’de görülmektedir.

Tablo 4. Teknesyum-99m MİBİ duyarlılığının paratiroid adenom sayısı ile değişimi.

Tc-99m MİBİ	Duyarlılık (%)
Soliter adenom	88,44
Multipl gland hiperplazisi	44,46
Double adenom	29,95
Karsinom	33

Lipofilik, monovalant, katyonik ve izonitril bir ajan olan hexakis 2-methoxy-2-isobutyl isonitrile (MİBİ)’in tutulum mekanizması muhtemelen yüksek sellülarite ve tümör vaskülaritesi ile ilgilidir. Elektrik potansiyeli nedeniyle pasif difüzyonla hücre içine girerek sitoplazma ve mitokondrilerde yerleşir. Paratiroid adenomlarında çevre dokudan çok daha yoğun şekilde tutulmasından da bu lezyonların yoğun oksifilik hücre içeriği sorumludur (6,7). Bir hücre zarı glikoproteini P-gp diğer katyonik ve lipofilik maddeleri hücre dışına pompaladığı gibi MİBİ’yi de pompalar (81).

Tc-99m MİBİ paratiroid dokusu tarafından Tl-201'den daha fazla tutulur, daha iyi görüntü kalitesi sağlar ve daha az radyasyon maruziyeti oluşturur. Birikimi 3 ila 5 dakikalık bir sürede tepe noktasına ulaşır ve 60 dakikada yaklaşık yarısı temizlenmiş olur. Molekül ilginç bir şekilde tiroid dokusu ve paratiroid adenomunda farklı atılım davranışı sergilemektedir. Erken fazda hem tiroid hem de paratiroid dokusu tarafından tutulan radyofarmasötik, geç fazda tiroidden atılmış olup, sadece paratiroid dokusunda bulunur (6,7).

Tc-99m MİBİ ile yapılan paratiroid sintigrafisinde en sık yalancı pozitiflik nedeni multinodüler guatr ve tiroid nodülleridir. Bunların dışında otoimmün tiroidit ve hurtle hücreli tiroid patolojileri gibi durumlar, tiroid karsinomları, lenfadenopatiler, sarkoidoz, metastatik hastalıklar ve enflamasyon da yalancı pozitiflik nedenleri arasındadır (40). Düşük bez ağırlığı, oksifil hücre yoğunluğunun az olması, kistik paratiroid adenomları, yüksek P-glikoprotein (P-gp) ekspresyonu ve Multidrug resistance gene-1 (MDR-1) pozitifliği ise yalancı negatiflik nedenleridir (81). Bundan dolayı duyarlılığı arttırmak için Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafileri US ile kombine edilerek kullanılır.

Erbil ve arkadaşları (82) 600 mg ağırlığından daha hafif ve oksifil hücre içeriği %20'den az olan paratiroid patolojilerinde yanlış negatif sonuçlar anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.

Custo'dio ve arkadaşları (83) 2005'te yayınladıkları çalışmada, paratiroid hücrelerinin proliferatif aktivitesini miktarını immünolojik olarak ölçerek değerlendirmişlerdir. Daha sonra da MİBİ tutulumuyla bez ağırlığı, Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) seviyeleri ve histolojik bulgular arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. PCNA, DNA polimeraza yardımcı bir proteindir. Bu proteinin üretilmesi hücrenin çoğalma fazında, dokunun da hızlı büyüyen bir doku olduğunun göstergesidir. Nodüler hiperplazi olan bezlerde diffüz büyüme olan bezlerle karşılaştırıldığında oksifil hücreler baskındı, bezlerde ağırlık daha fazlaydı ve PCNA ya göre değerlendirilen hücresel proliferasyon oranı nodüler hiperplazilerde daha yüksekti ($P<0.01$). Nodüler hiperplazide yüksek MİBİ tutulumu ve artmış PCNA ekspresyonunun pozitif yönde korelasyon göstermesi nedeniyle bu araştırmacılar, MİBİ nin klinik uygulamada tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde faydalı olacağını öne sürmüşlerdir.

Çift Faz MİBİ Tekniği; özel bir hasta hazırlığı gerektirmez. 16-24 mCi Tc-99m MİBİ intravenöz (i.v.) olarak enjekte edilir. Enjeksiyonu takiben tiroid fazı olarak adlandırılan erken (10-15 dakika sonra) ve paratiroid fazı olarak adlandırılan geç (1.5-2.5 saat sonra) planar görüntüleme yapılır. Tiroid fazında radyofarmasötik hem tiroid hem de paratiroid dokusunda tutulmuşken paratiroid fazında tiroid radyofarmasötikten arınmış olduğu için sadece paratiroid görüntülenir. Eğer radyofarmasötiğin tiroidden atılımı kötü ise daha geç (4. saat) görüntüleme de yapılır. Tüm planar görüntüler hasta supin pozisyonda ve kolları aşağıda yatarken düşük enerjili paralel delikli kolimatör kullanılarak, 128x128 veya daha yüksek matrisle alınır. Planar görüntülemelerde tüm hastalarda boyun ve üst toraks bölgesi mutlaka görüntüleme alanına girmelidir. Opsiyonel olarak oblik açılı görüntüler de alınabilir. Görüntü başına süre en az 10 dakika olmalıdır (78).

Talyum-Teknesyum subtraction sintigrafisine göre tek radyoaktif madde kullanılması, kısa yarı ömür, yüksek enerji profili, hasta hareketinden etkilenmemesi, yan oblik ve üç boyutlu görüntü elde edilebilmesi gibi avantajları vardır (45).

Türkiye Nükleer Tıp Derneği endokrin ve radyonüklid tedavi çalışma grubunun 2001 yılında yayınladığı kılavuzda Tc-99m MİBİ çift faz görüntülemenin duyarlılığı %45-90 (ortalama %73) ve pozitif öngörü gücü ise %97 olarak bildirilmiştir. Literatür verileri çift faz MİBİ sintigrafisinin paratiroid adenomunu saptamada hiperplaziyi saptamaya oranla daha başarılı olduğu yönündedir (84,85).

Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)

Tek foton emisyon tomografisi için hasta supin pozisyonda iken 128x128 matrix, 120 frame ve frame başına sayım süresi 15-25 saniye olacak şekilde uygun zoom faktörü ile 3'er derecelik aralıklarla 360 derecelik görüntüleme yapılır. Elde edilen ham veriler özel bilgisayar programları tarafından yeniden işlenerek üç boyutlu tomografik kesitler elde edilir.

Paratiroid bezlerinin anatomik yerleşimi ve komşulukları nedeniyle özellikle nodüler tiroid patolojilerinin eşlik ettiği durumlarda paratiroid lezyonlarının tespit edilmesi güçleşmektedir. Bazen de paratiroid bezleri ektopik yerleşimli olmakta ve planar görüntüleme yetersiz kalmaktadır. Bu durumda Tc-99m MİBİ sintigrafide, SPECT eklenirse paratiroid adenomu görüntülenme olasılığı artmaktadır.

SPECT duyarlılığı artırarak ve daha iyi anatomik oryantasyon sağlayarak özellikle ektopik lezyonların yerleşiminin daha iyi saptanmasını sağlar. Bazen radyofarmasötiği hızlı atan paratiroid adenomlarına bağlı yalancı negatif sonuçlar alınabilmektedir. SPECT çalışmasının erken fazı takiben alınması bunu önleyebilmektedir. Artan doğruluk oranları daha başarılı minimal invaziv paratiroid cerrahilerine yol açar (9,78).

Talyum-201 / Teknesyum-99m Perteknetat Çıkarma Sintigrafisi

Paratiroid lokalizasyonu için yaygın olarak kabul görmüş ilk radyonüklid teknik 1980'lerin başında Ferlin ve arkadaşları (86) tarafından ortaya konan Talyum / Teknesyum Perteknetat subtraction görüntülemidir. Çıkarma sintigrafisi, farklı biyolojik ve farmakokinetik özellik gösteren birden fazla ajanın birlikte kullanılmasıyla, yakın komşuluktaki farklı fizyolojik ve biyolojik özellikli dokuların birbirinden ayrılmasının amaçlandığı bir radyonüklid görüntüleme tekniğidir.

Radyonüklid ajanlar sırayla enjekte edilir ve her birinden sonra görüntüleme yapılır. Alınan iki görüntü bilgisayar programıyla birbirinden çıkartılarak kalan görüntü hedeflenen dokuya ait kabul edilir. Burada kullanılan Tl-201 hem tiroid hem de paratiroid bezi tarafından, Tc-99m perteknetat ise sadece tiroid tarafından tutulur. Hastaya önce 74-130 MBq (2-3.5 mCi) Tl-201 verilerek boyun ve mediastenden 10'ar dakikalık anterior statik görüntüler alınır. Ardından hasta hiç hareket ettirilmeden 75-150 MBq Tc-99m perteknetat enjeksiyonu yapılır ve 10 dakika sonra 5 dakikalık statik anterior boyun görüntüsü alınır. Görüntüleme 128x128 matrikste ve yüksek çözünürlüklü paralel delikli kolimatör kullanılarak alınır. Bilgisayar yardımıyla Tc-99m görüntüsü Tl-201 görüntüsünden çıkarılır ve kalan görüntü paratiroid olarak kabul edilir. Bu yöntemin, Tl-201'in fiziksel özelliklerinden kaynaklanan bazı dezavantajları vardır. Örneğin; ürettiği X ışınları (69 keV ve 83 keV) nedeniyle görüntüleme suboptimal olarak gerçekleştirilir ve görüntü kalitesi düşer.

Tl-201 / Tc-99m çıkarma sintigrafisinin paratiroid adenomu saptamadaki duyarlılığı %73.3 ve pozitif prediktif değeri %90.4 olarak bildirilmiştir (87). Aynı çalışmada yöntemin doğruluk oranı %78 ve pozitif öngörü değeri ise %94 olarak bulunmuştur. Bu yöntemde yanlış pozitif sonuçlardan esas sorumlu olan hasta

hareketidir. Diğer nedenler ise tiroide ait kitleler (nodül, kolloid kist, adenom, karsinom), haşimato tiroiditi, sarkoidoz ve lenfomalardır (88).

Radyoizotop diğer Görüntüleme Teknikleri ise; Tc-99m MİBİ çıkarma sintigrafisi (İyot-123 veya Tc-99m perteknetat ile) ve Tc-99m tetrafosmin paratiroid sintigrafisi olmakla birlikte rutin uygulamada kullanılmamaktadır.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

Pozitron emisyon tomografisi ajanlarıyla görüntüleme, henüz yeterli tecrübenin olmayışı ve oldukça pahalı bir tetkik olması sebebiyle sadece diğer görüntüleme yöntemleriyle saptanamayan paratiroid lezyonlarının aranması ve başarısız paratiroidektomi yapılan hastalarda son seçenek olarak kullanılmalıdır.

Paratiroid bezleri lokalize etmede florodeoksiglukoz (FDG) ve ¹¹C metiyonin kullanarak yapılan PET görüntülemesi nispeten yüksek hassasiyet ve özgüllüğe sahiptir (89,90). Hiperplastik bezlerin tespitinde ¹¹C metiyonin PET'in MİBİ ve US'ye göre daha hassas olduğu bildirilmektedir (91).

Tiroidit, tiroid adenomu, tiroid karsinomu ve boyun ve üst mediasten yerleşimli diğer maligniteler yanlış pozitiflik nedenlerindendir.

2.7.b. İnvaziv Yöntemler

Parathormonun selektif venöz kataterizasyon ile ölçümü

Selektif venöz kataterizasyon, önceden boyun ameliyatı geçirmiş, özellikle diğer lokalizasyon çalışmalarının sonuç vermediği nüks hiperparatiroidi olgularında önem kazanan bir yöntemdir. Venöz örneklemede femoral yoldan ve peritiroidal alandan venlerin floroskopi eşliğinde kanalize edilmesi gerekir. Alınan kan örneğinde parathormon seviyesine bakılır. Sonuçlar diğer alanlardan alınan örnekler ile karşılaştırılır. Zaman alıcı, yüksek maliyetli ve invazif olmasına rağmen, duyarlılığı diğer modalitelerin duyarlılık değerlerine benzer aralıktadır. Bu yöntem tekrarlanan cerrahi gibi bazı durumlarda tecrübeli bir radyolog tarafından yapıldığında faydalı olabilmektedir (9).

İntraoperatif hızlı parathormon tayini

İntraoperatif PTH ölçümü, yapılan cerrahi girişimin yeterliliğini göstermek için başvurulmuş bir ölçümdür. Eğer PTH düzeyi adenom çıkarılmadan önceki yüksek değerinin ≤ 50 'sine düşerse, test pozitif kabul edilip cerrahi işlem sonlandırılır. Ameliyat sırasında adenom olduğundan şüphelenilen paratiroid bezin arteri bağlanmadan önce bir örnek alınıp incelenmelidir Buradaki amaç manipulasyonlar sırasında PTH düzeyinde geçici yükselmeler olacağının düşünülmesidir. Eğer beklenen düşüş sağlanmazsa, ikincil bir adenomun varlığını aramak için ameliyata devam edilmelidir (92).

İntraoperatif ultrasonografi

Ameliyat esnasında patolojik paratiroid lezyonların lokalizasyonları tespit etmek için faydalı bir yöntemdir. Cerrahi müdahalenin boyutunu en aza indirerek operasyon süresini ve perioperatif komplikasyon riskini azaltır (93).

İntraoperatif gama prob kullanımı

Gama prob aracılığı ile ölçüm yapılarak adenomlu paratiroid bezi lokalize edilebilir. Cerrahi gama problemlerin yarı iletken dedektör materyalleri, kadmiyum tellür ve kadmiyum çinko tellür olan tipleri Tc-99m gibi düşük enerjili radyoizotopların deteksiyonu için idealdir. Gama prob cerrahi müdahale sırasında cerrahın göremediği adenomlu paratiroid bezin tesbit edilmesini sağlar.

Ameliyat sırasında cerrah işaret konulan yeri açmadan önce gama prob ile aynı noktanın verdiği sayımlar kontrol edilir. Gama prob dedektörü steril bir koruyucu ya da eldiven içine konur. İnsizyon sonrası sayımlar tarama modunda yapılır. Bu modda ilgili alandaki en yüksek sayım veren yerler saptanır. Aktivite bulunduğundan sonra da zamanlı sayıma geçilir. Bulunan aktiviteden genellikle 10 saniyelik sayım alınır. Cerrah prob yardımıyla adenomlu paratiroid bezini saptadıktan sonra alanı disseke ederek çıkarır. Daha sonra bu bölgeden gama prob ile zemin sayımı (background) alınır. Çıkarılan lezyon dahil olmak üzere toplanan her aktivite sayımı kayıt edilmelidir (7). Tc-99m MİBİ enjeksiyonu sonrası cerrahi operasyon esnasında bu teknik ile paratiroid adenomu %90-95 oranında saptanmaktadır (94).

2.8. Hiperparatiroidi Tedavisi

Primer hiperparatiroidide tedavi yaklaşımı, hastanın genel durumu ve kliniği, lezyonun lokalizasyonu ve cerrahi ekibin tecrübesine göre farklılıklar gösterebilmektedir. Tedavi seçenekleri ise; medikal tedavi, cerrahi tedavi ve yeni tedavi yaklaşımlarıdır.

2.8.a. Medikal Tedavi

Nefrolithiazis, nefrokalsinozis, nöromusküler hastalık, “osteitis fibrosa sistika”, patolojik kırıklar ve hiperkalsemik kriz gibi klasik semptom ve komplikasyonu olan primer hiperparatiroidizimli hastalarda genel kabul gören tedavi cerrahidir. Ancak üzerinde tartışılan konu semptomsuz veya minimal semptomları olan olguların cerrahi tedavi gerektirip gerektirmediğidir. Tedavi olmamış asemptomatik PHPT olgularının prospektif olarak izlendiği çalışmalarda belirgin komplikasyonların nadiren ortaya çıktığı bildirilmektedir. Bu olguların çoğunluğunda Ca^{+2} , PTH, alkalen fosfataz ve vit D metabolit düzeyleri stabil iken, %20 civarında olguda progresif hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye rastlanmıştır. Genç hastalarda hastalığın kötüleşebildiği görülmektedir, fakat bunu önceden kestirebilecek tutarlı veri yoktur. Cerrahi kriterlere uymayan vakalar Amerika Birleşik Devletlerinde olguların %40-50’sini oluşturmaktadır. Ortak karar rehberlerinde (2008) paratiroidektomi uygulanmayan primer hiperparatiroidi olguları için izlem protokolleri oluşturulmuştur. Düzenli idrar kalsiyumu ölçmelerine gerek olmaksızın bu olguların 6 ayda bir serum kalsiyum düzeylerine bakılmalıdır. Yılda bir kez serum kreatinin değeri ile birlikte lomber vertebra, kalça kemiği ve radiusun distal 1/3 ünde kemik mineral yoğunluğu ölçülmelidir (95).

Diyette Ca^{+2} kısıtlanmasına gidilmesi PTH sentezini uyaracaktır. Vit D3 düzeyi artmamış olguların diyetinde günde 1000 mg Ca^{+2} ’a izin verilebilirken, artmış olanlarda sıkı Ca^{+2} kısıtlamasına gitmek gerekir. Hastalar immobilizasyondan kaçınmalı ve hidrasyonlarına dikkat etmelidirler. Tiyazid grubu diüretikler ve lityum primer hiperparatiroidizime neden olabileceği için kesilmelidir. Medikal tedavide diğer seçenekler: bifosfonatlar, oral fosfatlar, östrojen ve kalsimimetikler’dir. En yeni ve muhtemelen en etkili ilaç gurubu olan kalsimimetikler paratiroid bezde Ca^{+2} reseptörlerine bağlanarak PTH salgısını baskılar (3,4)

2.8.b. Cerrahi Tedavi

Paratiroidektomiyle biyokimyasal bulgular ve kemik mineral yoğunluğunda düşüş düzelmekle birlikte, PHPT'li her hastaya cerrahi tedavi uygulanmamaktadır. Asemptomatik olgularda cerrahi tedavi endikasyonları aranmalıdır. Medikal tedavi alan hastaların belli periyotlarda gözlenmeleri gerekmektedir. Cerrahi uygulanmayan olguların üçte birinde PHPT 15 yıl içinde ilerlemektedir (96).

Hastalar National Institute of Health (NIH) kriterlerine göre cerrahi tedavi açısından değerlendirilirler.

A. Primer hiperparatiroidizminin belirgin bulguları olan hastalar: Nefrolitiazis, başka nedenlerle açıklanamayan kreatinin klirensi (GFR) düşüklüğü, hiperparatiroidizmik kemik hastalığının radyolojik bulguları, hiperparatiroid nöromüsküler hastalık bulguları, hiperkalsemiye bağlanan semptomlar, hayatı tehdit eden hiperkalsemi atakları.

B. Asemptomatik primer hiperparatiroidizimli hastalarda: Serum kalsiyum konsantrasyonunun üst limitin 1 mg/dl üzerinde olması, herhangi başka bir neden olmaksızın kreatinin klirensinde %30'dan daha fazla azalma (kreatinin klirensinin 60 ml/dk'nın altında olması), kemik mineral yoğunluğunun lomber vertebra, total kalça, femoral boyun ve 1/3 radius alanında T skorunun -2.5 SD daha düşük olması veya öncesinde fragilite kırığı varlığı, 50 yaş altı hasta (49,97).

Bezlerin ektopik yerleşim gösterebilmesi, sayılarının dörtten fazla olabilmesi ve eksplorasyon sırasında rekürren sinir yaralanma riski nedeniyle operasyonun deneyimli bir cerrah tarafından yapılması gerekir (98). Nükleer tıp ve radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler minimal invazif paratiroidektomiye gündeme getirmiştir. Operasyon sırasında gama prob kullanımı ile lezyonun yeri saptanarak bu bölgeden yapılan küçük bir kesi ile paratiroidektomi uygulanabilir (99,100). Dört bezin hastalıklı olduğu durumlarda subtotal paratiroidektomi (yarım bez dışında diğerleri çıkarılır) veya total paratiroidektomi ile birlikte ön kola ototransplantasyon uygulanır. Subtotal paratiroidektominin üstünlüğü bırakılan yarım bezde beslenme sorununun olmamasıdır. Ototransplantasyon ise nüks hiperparatiroidi durumunda lokal anestezi ile ulaşım kolaylığı sağlar. Ailevi sendromlarla birlikte olan hiperparatiroidide nüks olasılığı yüksek olduğundan ototransplantasyon önerilmektedir.

Özellikle preoperatif lokalizasyonu net olarak belirlenmiş ve tekli adenomu olan hastalarda minimal invazif video assisted paratiroidektomi (MIVAP) gibi yöntemler gündemdedir (101,102).

Postoperatif komplikasyonlar ve hasta takibi: cerrahi tedavi uygulanan hastalarda ortaya çıkabilecek en önemli iki komplikasyon vokal kord paralizi ve kalıcı hipoparatiroididir. Ancak deneyimli merkezlerde bu komplikasyonların oranı %1'in altındadır (103,104). Operasyon sonrası serum Ca^{+2} 'u sık aralarla takip edilmelidir. Ayrıca klinik bulgular da hipokalsemi hakkında bilgi verici olabilir.

Operasyon sırasında çıkarılan patolojik bez ya da bezler dışındaki bezlerin fonksiyonu baskılanmış olduğundan, ortaya çıkan hipoparatiroidinin düzelmesi bu bezlerin tekrar işlevlerini kazanmasına bağlıdır. Bir defa normokalsemi sağlandığında daha sonra serum kalsiyumuna 1, 3, 6 ve 12. aylarda bakılır, ardından yıllık takibe alınır. Deneyimli bir cerrah tarafından gerçekleştirilen paratiroidektomide minimal morbidite ve %95 başarı sağlanır. Son on yıldaki cerrahi öncesi görüntüleme tekniklerindeki iyileşme ve cerrahi sırasındaki hızlı hormon ölçümünün gelişmesi, tedavide minimal invaziv cerrahi tekniklerin ön plana çıkmasına sebep olmuştur (105,106).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda Tc-99m MİBİ paratiroid bezi sintigrafisi yapılan ve operasyon sonrası paratiroid adenomu tanısı olan hastalarda; adenomdaki mitokondriyal aktivitesi yüksek olan oksifilik hücreler ile diğer hücre gruplarının, sintigrafi sensitivitesine etkisini belirlemeyi amaçladık. Ayrıca paratiroid adenomlu hastalarda; yaş, cinsiyet, makroskopik olarak boyut ve volüm, cerrahi lokalizasyon, US ve BT bulguları, kemik dansimetre ölçümü, preoperatif ve postoperatif PTH, kalsiyum, alkalen fosfataz, D vitamini ve kreatinin gibi biyokimyasal laboratuvar bulgularının da histopatolojik ve sintigrafik bulgularla olan korelasyonunu araştırılmıştır.

Çalışma Grubu

Bu retrospektif klinik çalışma; Ocak 2009 - Ekim 2013 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Endokrinoloji Bilim Dalı ve Genel Cerrahi Anabilim Dalı'na başvuran, "paratiroid adenomu" ön tanısı nedeniyle Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Tc-99m MİBİ ile çift fazlı paratiroid sintigrafisi tetkiki yapılmış olan ve paratiroidektomi operasyonu geçiren, toplam 104 hasta üzerinde yapıldı (yaş ortalaması: 57.7 ± 13 yıl, yaş aralığı: 22-85 yıl). Bu bireylerin 78'i (% 75) kadın, 26'sı (%25) erkekti.

Histopatolojik tanıya göre yalnızca adenom olanlar çalışmaya dahil edildi. Hiperplaziler bu çalışmanın dışında bırakıldı. Adenom lokalizasyonu için, Tc-99m MİBİ ile çift fazlı paratiroid sintigrafisi tüm hastalara uygulandı ve aynı zamanda 61 hastanın boyun US sonuçları vardı. Hiperparatiroidizm klinik ve biyolojik kanıtları olan tüm hastalarda, tanı cerrahi rezeksiyon ve histopatoloji ile doğrulanmıştı.

Hastane hasta kayıt ve otomasyon sisteminden, veri tabanı aracılığı ile tüm hastaların Genel Cerrahi, Patoloji, Nükleer Tıp ve Radyoloji Anabilim Dallarına ile Endokrinoloji Bilim Dalı'nda yapılan tedavi, tetkik, laboratuvar ve rapor bulguları (cinsiyet, yaş, ameliyat notu, patoloji raporu, Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisi, US, BT, DEXA bulguları, serumda pre- ve postoperatif PTH, kalsiyum, alkalen fosfataz, D-vitamini ve kreatinin değerleri) tespit edildi. Ameliyat notları kontrol edilerek

uygulanan cerrahi prosedür ve paratiroid adenomların hangi lokalizasyonda oldukları saptandı.

Radyolojik Değerlendirme

Preoperatif dönemde ve paratiroid sintigrafisi öncesinde, hastanemiz Radyoloji Anabilim Dalı'nda 61 hastaya supin pozisyonunda baş hafif hiperfleksiyonda iken paratiroid ve tiroid lojlarına yönelik, (15-20 MHz yüzeyel lineer prob ile) gri skalada elde edilen US (Toshiba, Japan) inceleme görüntüleri ve rapor sonuçları değerlendirmeye alındı. US inceleme sırasında hastanın mandibula açısından juguler çentiğe kadar olan longitudinal ve transvers görüntüleri elde edilerek hazırlanan sonuç raporunda tanımlanan lezyon lokalizasyonları, çalışmamızda pozitif, negatif ve şüpheli olarak kabul edildi. US sonucunda paratiroid adenomu ile uyumlu bulgular "pozitif", kesin kanaate varılamayan bulgular "şüpheli", herhangi bir adenom ile uyumlu bulgu saptanmayan olgular ise "negatif" olarak değerlendirildi.

Radyofarmasötik Hazırlığı

Tc-99m MİBİ kiti (liyofilize Mon-MİBİ Kit, 1 mg/Flakon, Eczacıbaşı-Monrol, Türkiye) steril, nonpirojen Tc-99m sodyum perteknetat solüsyonu (200 mCi/2-3 ml) kullanılarak hazırlandı. Viyal içeriği 10 dakika süreyle kaynatıldı. Bu işlemten sonra viyal oda ısısında soğumaya bırakıldı. Radyokimyasal saflık kağıt kromatografi ile değerlendirildi ve ≥ 90 bağlı dozlar hazırlanışından itibaren en fazla 6 saat içerisinde hastalara uygulandı.

Sintigrafik Görüntüleme Prosedürü

Preoperatif dönemde primer hiperparatiroidi ön tanısı nedeniyle ve paratiroid adenomu lokalizasyonu araştırılması amacıyla kliniğimize başvuran her hastaya; nükleer tıp yöntemi olarak sadece rutinde kullanılan, duyarlılık oranı yüksek, uygulaması kolay, yüksek enerji profili ve kısa yarı ömürlü radyoaktivite nedeniyle "Tc-99m MİBİ ile çift fazlı paratiroid sintigrafisi" kullanıldı. Görüntü elde etmek için 25 mCi Tc-99m MİBİ, hasta gama kamera dedektörü altında supin pozisyonda baş hafif fleksiyonda yatarken intravenöz yolla uygulandı.

Gama kamerada dinamik görüntüler, boyun bölgesi kolimatör görüş alanı içerisine alınarak ve pinhol kolimatör kullanılarak, 15'er saniyelik 60 frame, 128x128 matrikste elde edildi. Daha sonra 15. dakikada (erken dönem) ve 2. saatte (geç dönem) olmak üzere, 256x256 matriks ve zoom faktör 1.25 olacak şekilde, 10'ar dakikalık statik görüntüler alındı. Gerekli görüldüğü durumlarda 3. saatte de geç statik görüntüler elde edildi. Planar görüntülemelerde tüm hastalarda boyun yanı sıra üst toraks / mediasten bölgesi de görüntüleme alanına girdi.

Sintigrafik görüntüleme, tek dedektörlü, pinhol kolimatör takılı ve uygun bilgisayar sistemiyle bağlantılı bir gama kamera (Toshiba 7100-GCA; Toshiba Corporation, Tokyo, Japan) kullanılarak yapıldı. Görüntüleme, pik enerji seviyesi 140 keV ve %20 enerji penceresinde ayarlanarak yapıldı. Dinamik ve erken-geç statik görüntüler, Toshiba AS700 U10 (Toshiba Corporation, Tokyo, Japan) bilgisayarda depolanarak değerlendirildi.

Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisi görüntüleri; hastaların US, ameliyat ve histopatolojik sonuçlarından ön bilgisi olmayan, bağımsız en az iki deneyimli nükleer tıp hekimi tarafından görsel olarak yorumlandı. Tüm hastaların erken ve geç dönem Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisi görüntüleri yan yana karşılaştırma şeklinde yorumlanmıştır. Hastalar sintigrafik tetkike göre pozitif, negatif ve şüpheli olmak üzere üç gruba ayrıldı. Tiroid lokalizasyonu veya mediastinal alanda perfüzyon fazından itibaren, tiroid dokusuna ait aktivite alanıyla birlikte izlenmeye başlayan, erken dönem statik görüntülerde izlenen, geç dönem görüntülerde ise radyofarmasötüğün tiroid dokusundan atılımını takiben izlenmeye devam eden, MİBİ tutulumunda fokal artış izlenmesi "pozitif" olarak kabul edildi. Dinamik ve erken statik görüntülerde sadece tiroid dokusuna ait aktivite tutulumu izlenen, geç statik görüntüde radyofarmasötüğün tiroid dokusundan atılımını takiben de tiroid lojunda fokal aktivite artış odağı izlenmeyen olgular "negatif"; tetkik rapor sonuçlarına göre aynı lokalizasyonda tiroid nodülü bulunan hastalar veya geç dönemde belirgin aktivite tutulumu olmayan hastalar "şüpheli" olarak kabul edildi.

Ayrıca bölümümüzde sintigrafik inceleme öncesinde ve gerekli durumlarda sonrasında, nükleer tıp hekimi tarafından 7,5 megahertz (MHz) yüzeyel lineer prob ile yüzeyel boyun ultrasonografisi (Shimadzu, SDU-450XL) uygulandı. Adenom yönünden pozitif, negatif ya da şüpheli olarak kabul edilen hastalarda, sintigrafi ve

US sonuçları korele edildi. Sintigrafik sonuçlar; hastaların US sonuçları, operasyon bulguları, histopatolojik bulgular, hasta yaşı ve serumda preoperatif dönemde elde edilen PTH, Ca, ALP, D-Vit, Kreatinin bulgularıyla karşılaştırıldı.

Histopatolojik Değerlendirme

Tc-99m MİBİ çift fazlı paratiroid sintigrafisi ve klinik bulguları itibarı ile opere edilerek histopatolojik incelemesi yapılan, paratiroid adenom tanısı konulmuş hemotoksilen eozin boyalı paratiroid bezi materyalleri, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden tekrar çıkartılarak, çalışmanın amacına uygun bir şekilde hücre tipi belirlenmesi amacıyla, deneyimli bir patolog tarafından tekrar mikroskopik histopatolojik incelemesi yapıldı.

Mikroskop üzerinde (Nikon Optiphot-2, HFXIIA, Tokyo, Japan) oküler büyütmesi 10 olan bir mercek sistem kullanılarak elde edilen görüntüde, lezyonun tamamı histopatolojik kesitindeki tüm yüzey taranarak gözlenen hücre tiplerinin kapladıkları alanlara göre yaklaşık yüzde oranları semikantitatif olarak belirlendi. Olguya ait yazılmış patoloji raporları incelenerek, makroskopik speysmen örneğinden elde edilen üç boyutlu ölçüm esas alınmıştır. Çıkarılan paratiroid bezinin hacmi elipsoidin hacim formülüne göre ölçülebilen en büyük üç boyuttaki uzunluk dikkate alınarak hesaplanmıştır [$v = \pi/6 \times \text{uzunluk (cm)} \times \text{genişlik (cm)} \times \text{kalınlık (cm)}$].

Laboratuvar Bulguları

Hastanemiz biyokimya laboratuvarında; bu çalışma için değerlendirmeye alınan hastaların serumunda ölçülen PTH, Ca²⁺, ALP, D-Vit ve kreatinin düzeylerinden, preoperatif dönemde ölçülen en yüksek düzeyler ile postoperatif dönemde 1. günden sonra ölçülmüş olan en yüksek düzeyler değerlendirmeye alındı.

Elde edilen laboratuvar bulgularının, hastanemiz biyokimya laboratuvarı tarafından kabul edilen ve kullanılan referans aralığı ölçüm değerleri; PTH: 15 - 68.3 pg/ml, kalsiyum: 8.6 - 10.2 mg/dl, ALP: 35 - 105 U/l, kreatinin: 0.5 - 0.9 mg/dl, D vitamini: 9.5 - 55.5 ng/ml olarak alındı. Biyokimya laboratuvarında Architect Plus İ2000 cihazında; PTH için Architect / ABBOT Germany marka REF 8K25 olan kit ve

25-OH-D-Vitamin için ise Architect REF 3L52-35 olan kit kullanılarak, kemilüminesans mikropartikül immünoassay yöntemle çalışılmıştır. Ayrıca “Cobas 8000, C-702 Roche-Hitachi” otoanalizör cihazı (Roche Diagnostics GMBH, Mannheim-Germany) ve kiti ile kemilüminesans mikropartikül immunoassay yöntemle kalsiyum, ALP ve kreatinin çalışılmıştır.

Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü

Dual Enerji X-ışını Apsorbsiyometrisi (DEXA), kemik mineral yoğunluğunu (KMY) kantitatif olarak ortaya koyan en güvenilir metodlardan birisidir. Dünya Sağlık Örgütü (World Healty Organization, WHO) tarafından DEXA yöntemi kullanılarak elde edilen KMY değerleri ve kırık varlığı dikkate alınarak kemiğin durumunu belirlemede normal, osteopeni, osteoporoz ve yerleşmiş osteoporoz tanımları yapılmıştır. Biz bu çalışmada hastalarımızı KMY değerleri yönünden normal, osteopeni ve osteoporoz olarak sınıflandırdık.

DEXA yönteminde radyasyon kaynağı olarak röntgen tüpü kullanılmaktadır. Yüksek (140 keV) ve düşük (90 keV) enerjili olmak üzere çift (iki ayrı enerji seviyesinde) X ışınları vermektedir. Ölçüm yapılan alandaki kemik mineral yoğunluğu birimi gr/cm^2 'dir. KMY skorlarının yorumlanmasında istatistiksel bilgiler (T ve Z skorları) kullanılmaktadır. T skoru, aynı cinsten genç sağlıklı bireylerin (20-35 yaş, genç erişkin) KMY ortalamasından elde edilmiş standart sapmayı ifade eder. Z skoru ise aynı cins ve yaş grubundaki bireylerin KMY ortalamasından sapmayı ifade etmektedir. Preoperatif dönemde kliniğimizde Hologic DEXA (QDR 4500 W) cihazında kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılmış olan 41 hastanın kemik dansitometresi sonuçları incelendi. Biz bu çalışmada DEXA sonuçlarını T skoruna göre yorumladık ve çıkan ölçümler şu şekilde değerlendirildi; $>+2$ (dejeneratif değişiklikler), $+2$ ile -1 arası (normal), -1 ile -2.50 arası (osteopeni), <-2.51 (osteoporoz) olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Hasta verileri ve istatistiksel analizler “SPSS 14.0 for Windows” istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. “ $p < 0.05$ ” olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Paratiroid adenomlu 104 hastanın demografik verileri, preoperatif sintigrafik, US ve DEXA bulguları ile postoperatif histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda elde edilen veriler, ayrıca pre- ve postoperatif biyokimya laboratuvarı bulguları tablolar halinde sunuldu.

Tc-99m MİBİ ile paratiroid sintigrafisi ve US sonuçları için test duyarlılığı ve tanısallık doğruluk değerleri geleneksel yöntemlerle hesaplandı. Hastalara ait bazı histopatolojik bulguların ortalama ve yüzde oranları ile standart sapma değerleri elde edilerek tablo halinde verildi.

Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisi ile US sonuçları ve lezyon boyutu ile lezyon volümü arasındaki ilişki “Kruskal-Wallis test” kullanılarak değerlendirildi. Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisi sonuçları ile lezyon içeriği ağırlıklı hücre tipi oranları arasındaki ilişki “Ki-Kare test (χ^2)” kullanılarak değerlendirildi.

Esas hücre, oksifilik hücre ve berrak hücre oranları, hasta yaşı, preoperatif dönemdeki serum PTH, Kalsiyum, ALP, D-Vitami ve kreatinin düzeyleri ile Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisi sonuçları arasındaki ilişki “Kruskal-Wallis test” kullanılarak değerlendirildi.

Hastaların cinsiyetine göre; sintigrafik sonuçların birey sayısı ve yüzde olarak dağılımları tablo halinde sunuldu. Cinsiyete göre diğer tüm parametreler karşılaştırılırken de parametrik varsayımlar yerine getirilemediğinden Mann Whitney U testi kullanıldı. Hasta yaşı, bazı histopatolojik bulgular ile pre- ve postoperatif serum parametreleri arasında ilişki olup olmadığı araştırmak için “Pearson korelasyon analizi” yapıldı.

Hastaların pre- ve postoperatif dönemde ölçülen serum PTH, Ca, ALP, D-Vit ve kreatinin değerleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığı “paired sample T-test” ile, bu değerler arasında ilişki olup olmadığı ise korelasyon analizi yapılarak incelendi. Ayrıca cinsiyet dağılımı ile preoperatif dönem kemik mineral yoğunluğu ölçümü bulguları arasındaki ilişki “Ki-Kare test” kullanılarak, kemik mineral yoğunluğu ölçümüne göre pre- ve postoperatif dönemler biyokimya laboratuvar bulguları arasındaki ilişki “Kruskal-Wallis test” kullanılarak değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız, paratiroid adenomu ön tanısı nedeniyle Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda Tc-99m MİBİ ile çift fazlı paratiroid sintigrafisi tetkiki yapılmış olan ve paratiroidektomi operasyonu geçiren toplam 104 hasta üzerinde retrospektif olarak yapıldı. Hastaların yaş değerleri: 57.7 ± 13 yıl, yaş aralığı: 22-85 yıl, bu bireylerin 78'i (%75) kadın, 26'sı (%25) erkekti. Hastaların tüm demografik verileri, operasyon, radyolojik-sintigrafik görüntüleme, histopatolojik inceleme ve laboratuvar bulgularına ait veriler tablolar halinde sunulmuştur (Tablo 5 ve 6).

Tablo 5. Paratiroid adenomlu 104 hastanın demografik verileri, postoperatif histopatolojik bulguları, preoperatif sintigrafik ve US bulguları ile DEXA sonuçlarından elde edilen veriler (P=pozitif, N=negatif, Ş=şüpheli).

No	Cins	Yaş	Lezyon volüm (ml)	Esas Hücre % oran	Oksifil hücre % oran	Berrak hücre % oran	US	MİBİ Sint.	Sint. Lokali-zasyon	Cerrahi lokali-zasyon	US lokali-zasyon	DEXA (preop.)
1	K	64	0.79	85	10	5	N	N	-	Sol alt	-	Os.peni
2	E	68	0.79	95	5	0	N	P	Sol orta	Sol orta	-	Os.peni
3	E	47	1.57	50	0	50	P	P	Sol orta	Sol orta	Sol lobda	-
4	E	79	2.51	100	0	0	N	N	-	Sağ alt	-	Os.poroz
5	K	73	0.39	100	0	0	-	P	Sol alt	Sol alt	-	-
6	K	54	2.12	50	0	50	P	P	Sol alt	+	Sol alt	-
7	K	81	1.81	100	0	0	-	P	Sol üst	Sağ alt	-	-
8	K	70	0.52	60	0	40	-	Ş	Sol alt	Sol alt	-	-
9	K	47	0.98	95	0	5	-	P	Sol alt	Sol alt	-	Normal
10	K	50	3.34	100	0	0	-	P	Sol üst	Sol alt	-	Os.peni
11	E	58	0.61	85	10	5	N	P	Sol orta	Sol alt	-	-
12	E	56	0.63	5	5	90	P	N	-	Sol alt	Sol alt	Normal
13	E	22	0.08	80	10	10	-	P	Sol alt	+	-	-
14	K	47	0.04	100	0	0	N	P	Sol alt	Sol alt	-	Os.peni
15	K	61	2.57	100	0	0	N	P	Sol alt	Sol alt	-	-
16	K	53	0.39	100	0	0	P	N	-	+	Sağ alt	-
17	K	47	2.36	70	20	10	N	P	Solda geniş	Sol alt	-	-
18	E	45	0.52	100	0	0	N	P	Sağ alt	Sağ alt	-	Normal
19	E	71	1.10	80	0	20	N	P	Sağ orta	Sağ orta	-	-
20	K	57	0.19	80	0	20	N	P	Sol alt	+	-	Os.peni
21	E	67	1.57	100	0	0	P	P	Sağ alt	Sağ alt	Sağ alt	Os.poroz
22	K	48	2.36	70	0	30	P	P	Sol üst	Sol alt	Sol alt	Os.poroz
23	K	57	1.13	80	0	20	N	P	Sol üst	Sol üst	-	Os.poroz
24	K	36	1.05	70	30	0	-	P	Sol alt	Sol alt	-	-
25	K	54	0.98	30	0	70	P	N	-	Sağ alt	Sağ alt	-

Tablo 5'in devamı: Paratiroid adenomlu 104 hastanın demografik verileri, postoperatif histopatolojik bulguları, preoperatif sintigrafik ve US bulguları ile DEXA sonuçlarından elde edilen veriler (P=pozitif, N=negatif, Ş=şüpheli).

No	Cins	Yaş	Lezyon volüm (ml)	Esas Hücre % oran	Oksifil hücre % oran	Berrak hücre % oran	US	MİBİ Sint.	Sint. Lokali- zasyon	Cerrahi lokali- zasyon	US lokali- zasyon	DEXA (preop.)
26	K	76	0.13	30	0	70	P	P	Sol alt	Sol alt	Sol alt	Os.poroz
27	K	50	2.36	40	0	60	N	P	Sağ alt	Sağ alt	-	-
28	K	67	6.05	100	0	0	-	P	Sağda geniş	Sağ alt	-	-
29	K	70	1.57	100	0	0	-	P	Sağ alt	Sağ alt.	-	Os.peni
30	K	35	0.31	20	0	80	-	P	Sol alt	Sağ alt	-	-
31	K	42	0.55	20	70	10	-	p	Solda geniş	Belirtil memiş	-	-
32	K	63	0.31	60	0	40	N	p	Sol alt	Sol alt	-	-
33	K	58	2.05	50	50	0	-	P	Solda geniş	Sol üst	-	Os.poroz
34	K	55	1.05	40	0	60	N	P	Sağ alt	Sağ alt	-	-
35	K	49	1.57	100	0	0	-	P	Sol üst	Sol alt	-	Os.peni
36	K	60	0.79	90	10	0	P	p	Sol orta	Sol orta	Sol lobda	-
37	K	37	0.79	100	0	0	-	P	Sağ alt	Sağ alt	-	-
38	K	69	0.24	10	90	0	N	P	Sağ alt	Sağ alt	-	Os.peni
39	E	76	2.09	90	0	10	-	P	Sağ alt	Sağ alt	-	-
40	E	79	2.20	100	0	0	N	P	Sağ üst	Sağ üst	-	Normal
41	K	62	0.52	50	50	0	-	P	Sol alt	Sol alt	-	-
42	K	45	0.27	50	50	0	P	P	Sol alt	Sol alt	Sol lobda	-
43	E	57	0.52	20	60	20	-	P	Sağ alt	+	-	-
44	K	68	3.67	5	95	0	-	p	Solda geniş	Sol alt	-	-
45	E	75	0.06	100	0	0	N	P	Sol alt	Sol alt	-	Os.poroz
46	K	38	0.08	90	10	0	-	P	Juguler çentik böl.	+	-	-
47	K	46	0.13	60	0	40	-	P	Sağ alt	+	-	-
48	K	59	0.65	60	30	10	N	P	Sağ üst	Sağ üst	-	-
49	K	49	0.18	10	90	0	N	P	Sol alt	Sol alt	-	Os.peni
50	K	22	0.31	100	0	0	N	P	Sol orta	Sağ alt	-	Os.poroz
51	K	55	0.68	95	0	5	N	P	Sağ alt	Sağ alt	-	-
52	E	55	0.52	100	0	0	N	P	Sağ alt	Medias ten, timus	-	Os.poroz
53	K	44	4.19	90	5	5	N	P	Sol alt	Sol alt	-	-
54	E	36	1.18	90	0	10	-	P	Sol alt	+	-	-
55	K	74	0.39	60	0	40	-	P	Sağ alt	Sağ alt	-	-
56	K	61	0.21	90	0	10	N	P	Sol alt	+	-	Os.poroz
57	K	63	3.14	30	0	70	-	P	Sağ alt	Sağ alt	-	-
58	K	65	0.94	90	0	10	P	P	Sağ alt	Sağ alt	Sağ alt	-
59	K	59	0.39	95	0	5	P	P	Sağ alt	Sağ alt	Sağ alt	-
60	E	67	0.21	100	0	0	P	N	-	Sağ alt	Sağ lobda	Os.peni
61	K	79	2.36	75	20	5	N	P	Sağ alt	Sağ alt	-	-
62	K	79	2.62	50	0	50	-	P	Sağ alt	Sağ alt	-	-

Tablo 5'in devamı: Paratiroid adenomlu 104 hastanın demografik verileri, postoperatif histopatolojik bulguları, preoperatif sintigrafik ve US bulguları ile DEXA sonuçlarından elde edilen veriler (P=pozitif, N=negatif, Ş=şüpheli).

No	Cins	Yaş	Lezyon volüm (ml)	Esas Hücre % oran	Oksifil hücre % oran	Berrak hücre % oran	US	MİBİ Sint.	Sint. Lokali- zasyon	Cerrahi lokali- zasyon	US lokali- zasyon	DEXA (preop.)
63	K	50	1.83	85	5	10	-	Ş	Sol üst	+	-	-
64	K	59	0.63	60	0	40	P	P	Sağ üst	Sağ üst	Sağ üst	-
65	E	64	5.50	95	0	5	N	P	İsthmus	+	-	Os.poroz
66	E	74	0.52	5	95	0	-	P	Sağ alt	+	-	-
67	K	70	1.09	80	0	20	N	Ş	Sol orta	Sağ orta	-	Os.poroz
68	K	57	1.57	10	0	90	P	P	Sol alt	Sol üst	Sol lobda	Os.poroz
69	E	51	1.96	100	0	0	N	N	-	Sol alt	-	-
70	K	58	0.03	90	0	10	-	Ş	Sağ alt	+	-	-
71	K	57	0.57	95	5	0	-	Ş	Sağ alt	+	-	-
72	E	58	3.93	60	10	30	-	P	Sol alt	Sol alt	-	-
73	K	58	0.79	75	20	5	-	P	Sol üst	Sol üst	-	-
74	E	59	11.78	40	0	60	P	P	Sol alt	Sol alt	Sol alt	-
75	K	27	0.27	55	5	40	-	P	Sol alt	Sol alt	-	-
76	K	57	12.57	25	70	5	P	P	Sol alt	+	Sol lobda	-
77	E	64	1.57	90	0	10	-	P	Sol alt	Sol alt	-	Os.peni
78	K	53	2.75	85	5	10	N	P	Medias ten	medias ten	-	-
79	K	85	1.31	90	0	10	-	P	Sol alt	Sol alt	-	-
80	K	50	1.57	30	50	20	-	P	Juguler çentik böl.	+	-	-
81	K	55	0.52	100	0	0	P	P	Sağ alt	Sağ alt	Sağ alt	Os.poroz
82	E	50	0.11	90	10	0	-	P	Sol üst	Sol üst	-	-
83	K	62	4.19	60	40	0	N	P	Sağ alt	Sağ alt	-	Normal
84	K	39	0.59	100	0	0	N	P	Sol üst	Sol üst	-	Normal
85	K	85	2.18	100	0	0	-	P	Juguler çentik böl.	Juguler çentik böl.	-	
86	K	51	0.67	70	0	30	N	P	Sağ alt	Sağ alt	-	Os.peni
87	E	58	2.62	100	0	0	-	p	Sol alt	Sol alt	-	Os.peni
88	K	65	0.21	90	0	10	P	P	Sol alt	Sol alt	Sol alt	-
89	K	56	0.13	100	0	0	Ş	P	Sol alt	Sol alt	Sol alt	Os.poroz
90	K	53	0.35	90	0	10	-	P	Sol alt	Sol alt	-	Os.peni
91	K	66	2.62	80	20	0	-	P	Juguler çentik böl.	medias ten	-	Os.peni
92	K	80	3.52	60	30	10	-	P	Sol alt	+	-	-
93	K	62	0.52	40	20	30	N	P	Sol alt	Sol alt	-	-
94	K	56	0.07	100	0	0	Ş	P	Sağ alt	Sağ alt	İsthmu s	Os.peni
95	K	57	1.26	75	25	0	P	P	Sol alt	Sol alt	Sol lobda	-
96	E	63	1.05	5	90	5	Ş	N	-	Sağ alt	Sağ alt	-
97	E	68	1.10	100	0	0	N	P	Sol alt	Sol alt	-	Os.poroz
98	K	69	1.96	50	0	50	-	P	Sağ alt	Sağ alt	-	-

Tablo 5'in devamı: Paratiroid adenomlu 104 hastanın demografik verileri, postoperatif histopatolojik bulguları, preoperatif sintigrafik ve US bulguları ile DEXA sonuçlarından elde edilen veriler (P=pozitif, N=negatif, Ş=şüpheli).

No	Cins	Yaş	Lezyon volüm (ml)	Esas Hücre % oran	Oksifil hücre % oran	Berrak hücre % oran	US	MİBİ Sint.	Sint. Lokali-zasyon	Cerrahi lokali-zasyon	US lokali-zasyon	DEXA (preop.)
99	K	63	2.89	100	0	0	P	P	Sol üst	Sol üst	Sol lobda	Os.peni
100	K	24	8.84	90	0	10	P	P	Solda geniş	Sol alt	Sol lobda	-
101	K	59	0.79	50	10	40	N	P	Juguler çentik böl.	Juguler çentik böl.	-	-
102	E	46	0.38	100	0	0	P	N	-	Sağ üst	Sağ alt	-
103	K	48	0.16	0	100	0	-	P	Sağ alt	Sağ alt	-	Normal
104	K	64	0.52	100	0	0	-	p	Sağ alt	Sağ alt	-	Os.poroz

Tablo 6. Paratiroid adenomlu 104 hastanın preoperatif ve postoperatif biyokimya laboratuvarı bulguları.

No	Preop. PTH (pg/dl)	Postop. PTH (pg/dl)	Preop. Kalsiyum (mg/dl)	Postop. Kalsiyum (mg/dl)	Preop. ALP (U/l)	Postop. ALP (U/l)	Preop. D vitamini (ng/ml)	Postop. D vitamini (ng/ml)	Preop. Kreatinin (mg/dl)	Postop. Kreatinin (mg/dl)
1	127	25	12.00	8.98	58	-	7	-	1.08	-
2	319	39	12.81	9.31	199	-	18	-	1.26	0.95
3	162	69	11.80	8.67	96	100	-	-	1.70	1.01
4	1,038	40	15.85	10.55	125	107	16	-	1.77	1.90
5	-	-	12.20	10.70	99	58	-	-	0.70	0.98
6	843	87	13.00	10.10	404	113	-	-	0.70	0.74
7	1,441	67	14.55	9.07	210	242	3	5	0.91	0.51
8	280	61	12.00	9.80	93	47	-	-	1.70	1.10
9	281	50	11.18	9.58	60	-	32	-	0.89	0.64
10	234	48	12.20	10.40	87	83	-	42	1.20	1.22
11	163	28	11.30	9.50	72	-	-	-	0.90	-
12	202	44	11.80	9.83	120	134	-	-	1.10	0.90
13	92	37	10.70	10.10	116	101	-	-	0.40	1.00
14	195	29	11.87	10.66	166	133	-	238	0.77	0.71
15	626	98	13.60	11.80	108	36	-	47	0.90	1.00
16	251	-	10.90	10.20	125	86	-	-	0.70	0.90
17	201	40	12.00	9.60	101	-	-	-	1.30	0.68
18	152	69	11.44	10.12	74	-	44	-	1.09	-
19	259	49	12.00	9.80	100	69	-	-	1.20	1.30
20	140	20	11.00	8.40	112	-	-	-	0.70	-
21	525	101	13.10	10.00	179	-	-	23	1.90	1.15
22	675	94	12.70	8.70	185	-	-	-	0.80	-
23	294	74	11.30	9.50	199	74	-	23	0.70	0.80
24	130	27	10.50	9.50	72	-	-	-	0.80	-
25	159	23	12.30	9.84	105	96	-	16	7.00	0.76
26	155	34	10.90	9.30	104	149	-	-	0.90	0.50
27	224	55	11.00	9.40	92	65	-	-	0.60	0.63
28	197	87	12.20	10.45	155	156	9	25	0.59	0.63
29	307	134	13.23	10.25	146	128	10	13	1.11	0.71
30	371	33	11.40	9.50	101	-	-	-	0.80	-
31	115	34	11.70	8.50	91	-	-	-	0.80	-

Tablo 6'nın devamı: Paratiroid adenomlu 104 hastanın preoperatif ve postoperatif biyokimya laboratuvarı bulguları.

No	Preop. PTH (pg/dl)	Postop. PTH (pg/dl)	Preop. Kalsiyum (mg/dl)	Postop. Kalsiyum (mg/dl)	Preop. ALP (U/l)	Postop. ALP (U/l)	Preop. D vitamini (ng/ml)	Postop. D vitamini (ng/ml)	Preop. Kreatinin (mg/dl)	Postop. Kreatinin (mg/dl)
32	177	55	10.70	9.10	89	88	-	35	1.20	0.60
33	1,005	273	11.40	-	643	-	9	-	0.70	-
34	563	256	11.20	9.50	233	137	-	-	0.80	0.60
35	765	64	12.49	9.93	99	-	5	-	0.66	-
36	242	85	11.50	10.02	198	174	-	28	1.10	1.01
37	103	50	11.30	10.40	77	94	-	-	0.70	0.80
38	533	36	11.68	9.45	129	-	8	-	1.97	-
39	508	50	11.90	9.70	121	119	-	-	1.10	1.15
40	457	12	13.02	8.89	99	90	16	-	1.00	0.87
41	118	49	10.60	9.12	84	78	-	109	0.80	1.00
42	476	35	11.96	9.05	149	-	15	-	0.81	-
43	147	81	13.10	10.10	224	222	-	-	1.00	1.10
44	980	97	12.20	9.30	137	-	-	-	0.90	-
45	206	14	11.97	9.86	313	537	64	43	0.83	1.08
46	-	91	9.60	9.26	70	70	-	11	0.80	0.54
47	649	72	11.40	9.60	752	261	-	-	1.10	0.60
48	199	74	12.30	9.70	85	57	-	-	1.20	1.00
49	334	26	11.40	9.80	89	-	-	-	0.90	-
50	1,236	55	11.45	10.37	128	152	7	18	0.94	0.53
51	124	37	11.20	9.40	190	-	-	-	0.70	0.70
52	341	74	12.60	9.60	121	50	-	-	1.40	1.70
53	176	47	11.30	9.36	77	66	-	107	0.70	0.71
54	384	150	12.70	10.70	227	207	-	-	0.80	0.80
55	143	72	10.80	9.50	55	64	-	22	0.80	0.90
56	272	84	11.14	9.33	90	-	9	-	0.78	-
57	564	51	11.30	10.20	141	69	-	12	0.40	0.77
58	503	192	12.40	9.20	90	-	-	-	1.00	-
59	158	33	11.19	8.36	217	163	9	-	0.78	0.66
60	103	34	11.60	9.27	124	-	-	-	1.20	0.92
61	755	42	13.20	9.70	157	-	-	-	1.10	-
62	245	114	10.80	9.50	127	96	-	-	0.90	0.70

Tablo 6'nın devamı: Paratiroid adenomlu 104 hastanın preoperatif ve postoperatif biyokimya laboratuvarı bulguları.

No	Preop. PTH (pg/dl)	Postop. PTH (pg/dl)	Preop. Kalsiyum (mg/dl)	Postop. Kalsiyum (mg/dl)	Preop. ALP (U/l)	Postop. ALP (U/l)	Preop. D vitamini (ng/ml)	Postop. D vitamini (ng/ml)	Preop. Kreatinin (mg/dl)	Postop. Kreatinin (mg/dl)
63	102	43	11.20	10.20	173	131	-	61	0.60	0.70
64	172	96	11.70	10.65	126	113	-	31	0.70	0.70
65	685	119	13.10	9.30	303	204	-	-	1.20	-
66	155	48	12.80	9.30	76	90	-	-	1.60	1.70
67	134	80	11.70	10.16	130	126	-	35	1.60	1.28
68	643	91	12.00	10.09	137	119	-	-	0.60	1.00
69	618	64	14.70	10.08	126	79	-	28	1.20	1.20
70	178	40	11.80	10.00	98	90	-	32	0.90	1.00
71	88	13	11.90	9.60	75	90	-	-	0.90	1.00
72	1,009	923	11.40	9.80	117	116	-	-	13.80	11.30
73	223	41	11.70	9.80	105	-	-	-	0.80	0.80
74	404	106	13.70	10.10	191	-	-	33	1.20	1.34
75	220	100	10.50	9.20	120	74	-	-	0.80	0.60
76	2,236	181	18.90	11.40	77	93	-	33	1.80	2.00
77	118	18	11.00	9.63	106	93	-	-	0.80	0.70
78	212	59	11.60	9.40	64	99	-	27	0.70	0.80
79	357	128	10.90	9.20	140	-	-	-	0.90	0.90
80	304	58	10.90	10.62	107	156	-	68	0.80	0.91
81	117	58	11.00	9.97	109	118	-	124	0.80	0.70
82	199	8	11.84	9.67	113	-	45	-	1.04	-
83	382	121	12.36	9.70	111	-	42	48	1.00	0.87
84	181	123	11.05	10.26	79	83	36	92	0.69	0.80
85	493	225	12.30	8.90	92	98	-	-	1.10	1.10
86	390	52	11.70	8.30	125	-	-	-	0.70	-
87	144	-	12.00	9.47	103	-	26	-	0.99	-
88	214	78	11.84	9.64	73	-	-	23	1.01	0.72
89	439	41	12.23	9.59	73	-	23	-	0.84	0.77
90	83	18	11.10	10.00	96	-	-	-	0.80	-
91	335	16	11.50	9.71	125	81	-	-	0.80	0.70
92	613	280	11.70	9.80	192	119	-	24	1.10	1.70
93	118	61	11.10	9.64	80	88	-	49	0.70	0.70

Tablo 6'nın devamı: Paratiroid adenomlu 104 hastanın preoperatif ve postoperatif biyokimya laboratuvarı bulguları.										
No	Preop. PTH (pg/dl)	Postop. PTH (pg/dl)	Preop. Kalsiyum (mg/dl)	Postop. Kalsiyum (mg/dl)	Preop. ALP (U/l)	Postop. ALP (U/l)	Preop. D vitamini (ng/ml)	Postop. D vitamini (ng/ml)	Preop. Kreatinin (mg/dl)	Postop. Kreatinin (mg/dl)
94	121	30	11.80	8.61	186	-	-	-	0.80	-
95	231	86	11.60	9.70	95	106	-	-	1.20	-
96	871	34	14.70	9.70	182	210	-	-	1.20	1.20
97	263	96	12.05	10.37	109	49	17	-	1.70	1.22
98	712	164	10.80	9.00	228	153	-	-	0.90	0.80
99	384	52	11.40	8.70	150	-	-	-	0.60	-
100	1,539	318	13.10	10.00	243	195	-	-	0.90	0.60
101	218	26	12.40	8.70	89	74	-	-	0.70	0.70
102	138	42	11.70	9.71	150	113	-	30	1.00	0.95
103	137	18	12.66	9.21	243	-	42	-	0.78	-
104	177	55	11.30	10.00	112	81	14	55	0.69	0.75

Tiroid lojuna göre paratiroid adenomların tamamı tek bir lokalizasyondan opere edildi. Adenomların bulundukları cerrahi lokalizasyonlar şunlardır; Sol alt: 42 (%40.5), sağ alt: 36 (%34.7), sol üst: 8 (%7.7), ektopik: 7 (%6.8), sağ üst: 4 (%3.8), sol orta 4 (%3.8), sağ orta: 1 (%0.9), isthmus: 1 (%0.9) ve belirtilmemiş: 1 (%0.9).

Araştırmamızda tüm hastalara Tc-99m MİBİ çift faz paratiroid sintigrafisi yapılmıştı. Sintigrafi sonucunda 104 hastanın 90'ı (%86.5) pozitif, 9'u (%8.6) negatif ve 5'i (%4.9) şüpheli olarak rapor edilmişti. Sintigrafik olarak tesbit edilen lokalizasyon bölgelerinin sayısal değerleri ve yüzde oranları; sol alt: 34 (%35.9), sağ alt: 28 (%29.6), sol üst: 10 (%10.5), ektopik yerleşim: 7 (%7.3), sol orta: 6 (%6.3), sağ üst: 3 (%3.1), sol lobda geniş alan: 5 (%5.2), sağ orta: 1 (%1.05), sağ lobda geniş alan: 1 (%1.05) olarak tesbit edilen bu hastalarda (n=95) tedavi yöntemi olarak cerrahi rezeksiyon yapılmıştı. Cerrahi lokalizasyona göre Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisi yapılan hastaların 85'i gerçek pozitif, 10'u yalancı pozitif, 9'u yalancı negatif olduğu tespit edildi.

Sintigrafik olarak şüpheli olarak tanımlanan 5 hastanın sonuçları cerrahi lokalizasyon ile karşılaştırıldı. Cerrah lokalizasyon ile uyumlu olan toplam 4 hasta vardı (sağ alt: 2, sol alt: 1, sol üst: 1). Sintigrafide sol orta kesimde şüpheli olarak tanımlanan 1 hastanın ise cerrahi lokalizasyonu sağ orta olarak belirlendi.

MİBİ ve US sonuçlarının tanısal doğrulukları:

Hastaların preoperatif dönemde tanı amacıyla yapılmış olan MİBİ ve US sonuçları, cerrahi bulguları ile karşılaştırıldı ve tanısal doğrulukları hesaplandı. Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisinde hastaların 85'i gerçek pozitif, 10'u yalancı pozitif, 9'u yalancı negatifti (şüpheli olarak raporlanan 5 hasta gerçek pozitif gruba dahil edildi). Buna göre sensitivite: %90.42, Pozitif sonucun öngörü değeri (positive predictive value): %89.47, Doğruluk: %81.73 olarak hesaplandı. US yapılan toplam 61 hastadan 24'ü gerçek pozitif, 2'si yalancı pozitif ve 35'i yalancı negatifti. Buna göre sensitivite: %40.67, Pozitif sonucun öngörü değeri (positive predictive value): %92.30, Doğruluk: %39.34 olarak bulundu. Tüm hastaların sadece paratiroid adenom tanısı olduğu için spesifisite hesaplanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisi ve boyun US bulguları sonucunda elde edilen tanısal doğruluk verileri.

	SENSİTİVİTE (%)	POZİTİF ÖNGÖRÜ DEĞERİ (PPV) (%)	DOĞRULUK (%)
SİNTİGRAFI	90.42	89.47	81.73
US	40.67	92.30	39.34

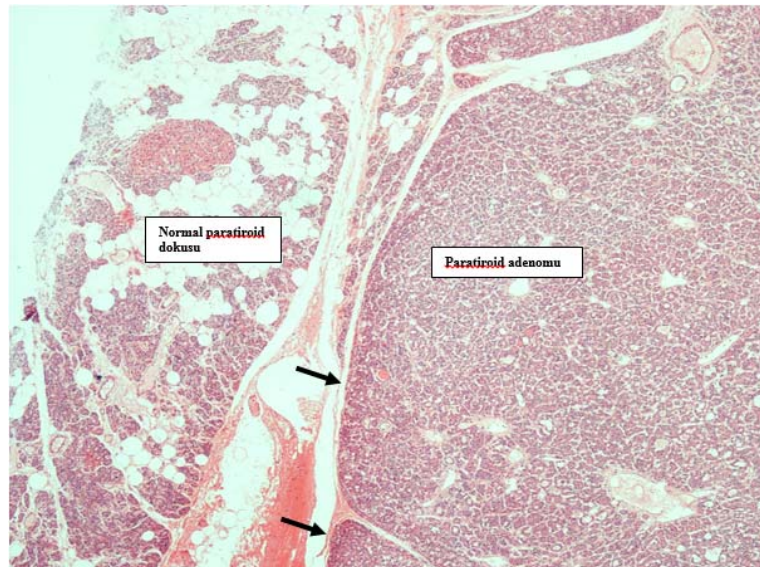
Histopatolojik bulguların ortalama ve yüzde oranları ile standart sapma değerleri:

Klinik olarak hiperparatiroidi tanısı konulan ve paratiroid adenom şüphesiyle Tc-99m MİBİ çift faz paratiroid sintigrafisi yapılan tüm hastalara cerrahi tedavi uygulanmıştı. Patoloji Anabilim Dalı'nda makroskopik ve mikroskopik histopatolojik inceleme yapılan paratiroid adenomlara ait bazı bulguların ortalama ve standart sapma değerleri; lezyon boyutu= 21 ± 8 mm, lezyon volümü= 1.56 ± 2 ml, Esas hücre

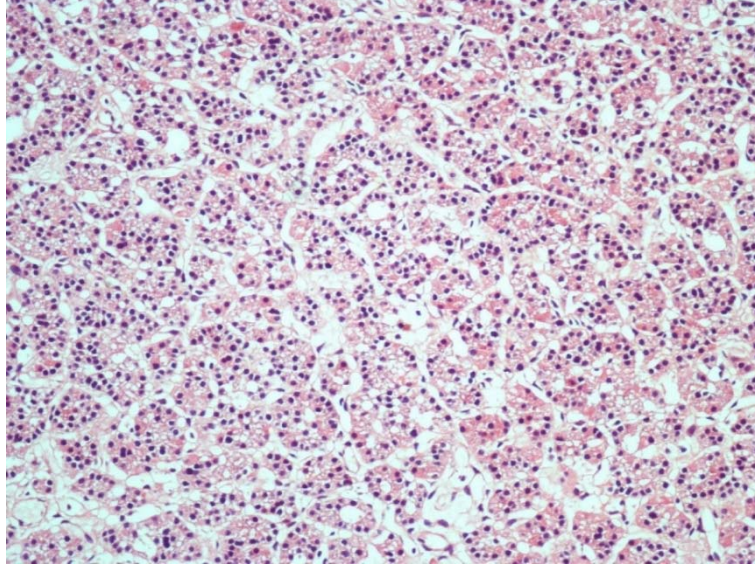
oranı= %71± 30, Oksifilik hücre oranı %12± 25, Berrak hücre oranı %15± 22 olarak elde edildi (Tablo 8). Ayrıca hastalarımıza ait patoloji preparatlarının mikroskopik görünimleri Şekil 11,12,13,14,15'te sunulmuştur.

Tablo 8. Paratiroid adenomlu hasta grubuna ait bazı histopatolojik bulguların dağılımları.

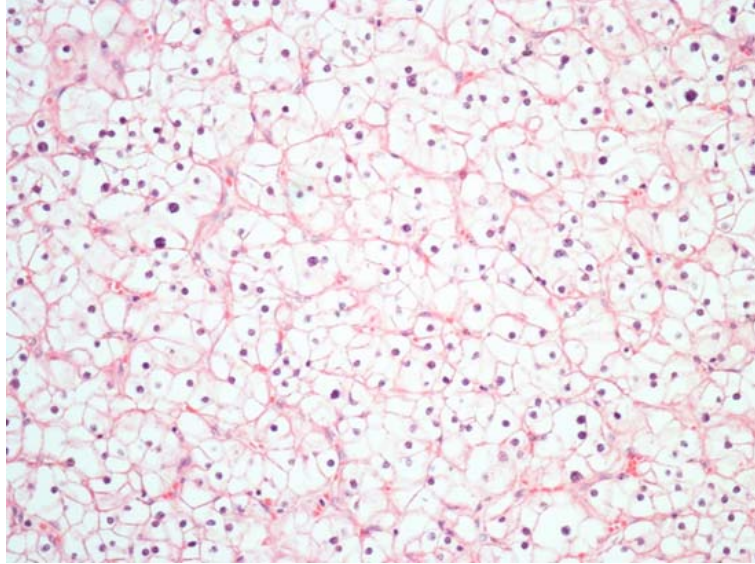
	Ortalama ± Standart Sapma	Aralık
Lezyon Boyut (mm)	21.1 ± 8	5 - 45
Lezyon Volum (ml)	1.6 ± 2	0.3 - 12.57
Esas Hücre Oranı (%)	71.8 ± 30	0 - 100
Oksifilik Hücre Oranı (%)	12.8 ± 25	0 - 100
Berrak Hücre Oranı (%)	15.3 ± 22	0 - 90



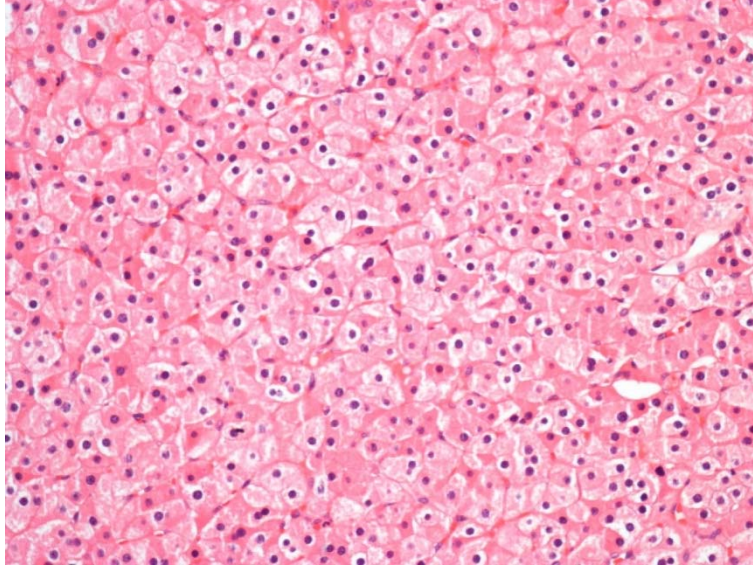
Şekil 11. Sağ tarafta kompakt büyük bir solid kitle lezyonu şeklinde paratiroid adenomu görülmektedir. Adenom solda yer alan ve yağ dokusu içine gömülü normal paratiroid dokusundan ince bir kapsülle (okla işaretli) ayrılmıştır. (HE; 40X)



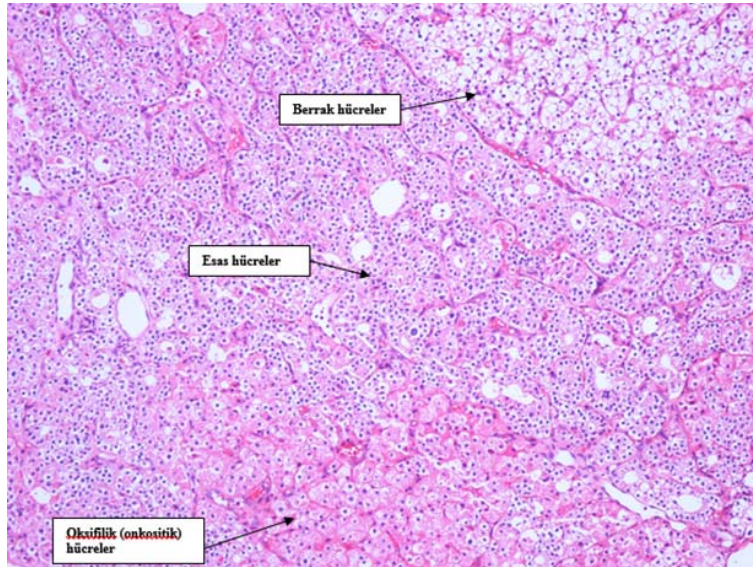
Şekil 12. Esas hücreli paratiroid adenomu. Tümör genellikle santral yerleşimli, küçük üniform görünümlü, ökromatik ya da hafif hiperkromatik, düzgün sınırlı nükleuslar ve çok geniş olmayan eozinofilik sitoplazmalı esas hücrelerden oluşmaktadır (HE;200X).



Şekil 13. Berrak hücreli paratiroid adenomu. Tümöral hücreler santral ya da hafif periferik yerleşimli, küçük üniform görünümlü, ökromatik ya da hafif hiperkromatik nükleuslu, geniş olmayan berrak sitoplazmalıdır (HE;200X).



Şekil 14. (Oksifilik) onkositik hücreli paratiroid adenomu. Tümör hücrelerinin biraz daha iri, veziküle, nükleolü belirgin nükleuslar ile geniş, oldukça eozinofilik ve granüler sitoplazmalı olduğu dikkati çekmektedir (HE;200X).



Şekil 15. Histopatolojik kesitte aynı adenom içinde her üç hücre tipi bir arada izlenmektedir (HE;100X).

Paratiroid adenomlu olguların tamamında histopatolojik incelemede makroskopik olarak elde edilen lezyon boyutu ve lezyon volümü değerleri ile Tc-99m MİBİ ve US sonuçları arasındaki farklılıklar araştırıldı.

Lezyon boyutuna göre paratiroid sintigrafisi tanı gruplarına ait bulgular karşılaştırıldığında; aralarındaki farklılık önemsiz bulundu ($p>0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Lezyon boyutuna göre Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisi sonuçlarının karşılaştırılması.

Sintigrafisi	Hasta Sayısı	Lezyon Boyutu (mm)		Sonuç
		Ortalama	Std. Deviasyon	
Pozitif	90	21.22	8.49	KW=0.625 p=0.732
Negatif	9	19.22	6.36	
Şüpheli	5	22.40	10.78	
Toplam	104	21.11	8.39	

Lezyon volümüne göre paratiroid sintigrafisi sonuçlarına ait bulgular karşılaştırıldığında; lezyon boyutunda olduğu gibi aralarındaki farklılık önemsiz bulundu ($p>0.05$) (Tablo 10).

Tablo 10. Lezyon volümüne göre Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisi sonuçlarının karşılaştırılması.

Sintigrafisi	Hasta Sayısı	Lezyon Volüm (ml)		Sonuç
		Ortalama	Std. Deviasyon	
Pozitif	90	1.66	2.17	KW=1.031 p=0.597
Negatif	9	0.98	0.77	
Şüpheli	5	0.80	0.68	
Toplam	104	1.56	2.05	

Lezyon boyutu ve volümüne göre US sonuçları karşılaştırıldığında; lezyon boyutu ve volümü ile 61 olguda yapılan US sonuçları arasındaki farklılık anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 11, 12).

Tablo 11. Lezyon boyutuna göre US sonuçlarının karşılaştırılması.

US	Hasta Sayısı	Lezyon Boyutu (mm)		Sonuç
		Ortalama	Std. Deviasyon	
Pozitif	23	21.52	9.13	KW=0,03 p=0,98
Negatif	35	20.69	9.20	
Şüpheli	3	19.00	1.73	
Yapılmamış	43	21.37	7.71	
Toplam	104	21.11	8.39	

Tablo 12. Lezyon volümüne göre US sonuçlarının karşılaştırılması.

US	Hasta Sayısı	Lezyon Volüm		Sonuç
		Ortalama	Std. Deviasyon	
Pozitif	23	2.30	3.59	KW=2,78 p=0,249
Negatif	35	1.34	1.31	
Şüpheli	3	0.41	0.54	
Yapılmamış	43	1.43	1.32	
Toplam	104	1.56	2.05	

Ağırlıklı hücre tipi oranına göre Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisi tanı gruplarına ait bulguların karşılaştırılması: Toplam 104 paratiroid adenomlu paratiroidektomili hastaların histopatolojik incelemesinde ağırlıklı hücre içeriğine göre sınıflama yapıldı. Hücre tipi ve oranı dikkate alınarak hastalar 5 gruba ayrıldı. Daha sonra bu 5 grup ve Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisi sonuçları Ki-Kare (χ^2) testi ile karşılaştırıldığında, farklılık önemsiz olarak bulundu ($p>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Ağırlıklı hücre tipi oranına göre Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisi sonuçlarının karşılaştırılması.

Ağırlıklı Hücre Oranları (%)	Sintigrafi			Toplam
	Pozitif	Negatif	Şüpheli	
Esas Hücre	67 (%85.9)	6 (%7.7)	5 (%6.4)	78
Oksifilik Hücre	9 (%90)	1 (%10)	0	10
Berrak Hücre	7 (%77.8)	2 (%22.2)	0	9
Esas-Oksifilik Eşit (%50-%50)	3 (%100)	0	0	3
Esas-Berrak Eşit (%50-%50)	4 (%100)	0	0	4
Toplam	90 (%86.5)	9 (%8.7)	5 (%4.8)	104

$\chi^2=4.53$, $p=0.806$, $p>0.05$

Esas hücre, oksifilik hücre ve berrak hücre oranına göre Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisi tanı gruplarına ait bulgular karşılaştırıldığında; aralarındaki farklılık anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Esas hücre, oksifilik hücre ve berrak hücre oranına göre Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisi sonuçlarının karşılaştırılması.

SİNTİGRAFI	HASTA SAYISI	ESAS HÜCRE ORTALAMA ORANI (%)	OKSİFİLİK HÜCRE ORTALAMA ORANI (%)	BERRAK HÜCRE ORTALAMA ORANI (%)	SONUÇ
POZİTİF	90	71.4±29	13.5±25	14.9±21	KW=0.408, p=0.815
NEGATİF	9	69.4±42	11.6±29	18.8±35	
ŞÜPHELİ	5	82.0±13	2.0±2	16.0±15	KW=0.272 p=0.873
TOPLAM	104	71.7±30	12.7±25	15.3±22	KW=1.134, P=0.567

Hasta yaşı ile preoperatif dönemdeki serum PTH, Kalsiyum, ALP, D vitamini ve kreatinin düzeylerine göre Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisi sonuçları karşılaştırıldığında; aralarındaki farklılık anlamlı değildi ($p>0.05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Hasta yaşı ile preoperatif dönemdeki serum PTH, Kalsiyum, ALP, D vitamini ve kreatinin düzeylerinin ortalama değerlerine göre Tc-99m MiBi sonuçlarının karşılaştırılması.

	Tc-99m MiBi Sonuçları			Toplam	Sonuç
	Pozitif	Negatif	Şüpheli		
Yaş	57.4±13 (n=90)	59.2±10 (n=9)	61.0±8 (n=5)	57.7±13 (n=104)	KW=0.400 p=0.819
Preop. PTH (pg/ml)	394.1±356 (n=88)	389.6±358 (n=9)	156.6±77 (n=5)	382.1±350 (n=102)	KW=5.261 p=0.072
Preop. Kalsiyum (mg/dl)	11.8±1 (n=90)	12.8±1 (n=9)	11.7±0.31 (n=5)	11.9±1 (n=104)	KW=2.628 p=0.269
Preop. ALP (U/l)	144.8±104 (n=90)	123.8±33 (n=9)	113.8±38 (n=5)	141.5±98 (n=104)	KW=0.480 p=0.786
Preop. D vit (ng/dl)	21.7±16 (n=23)	11.6±6 (n=2)	- (n=0)	20.9±16 (n=25)	KW=0.813 p=0.367
Preop. Kreatinin (mg/dl)	1.0±1.3 (n=90)	1.8±1 (n=9)	1.1±0.4 (n=5)	1.1±1 (n=104)	KW=7.056 p=0.029

Preop. = Preoperatif, n= hasta sayısı

Cinsiyete göre Tc-99m MiBi paratiroid sintigrafisi sonuçlarının dağılımı:

Çalışmaya dahil edilen olgulardan 26'sı erkek, 78'i kadındı. MiBi pozitif olanlar; E=20 (%76.9), K=70 (%89.7), MiBi negatif olanlar E=6 (%23.1), K=3 (%3.8), MiBi şüpheli olanlar E=0, K=5 (%6.4) olarak tespit edildi (Tablo 16).

Tablo 16. Cinsiyet göre, Tc-99m MiBi paratiroid sintigrafisi sonuçlarının birey sayısı ve yüzde olarak dağılımı.

Cinsiyet	Sintigrafi			Toplam
	Pozitif	Negatif	Şüpheli	
Erkek	20 (%76,9)	6 (%23,1)	0	26
Kadın	70 (%89,7)	3 (%3,8)	5 (%6,4)	78
Toplam	90 (%86,5)	9 (%8,7)	5 (%4,8)	104

Hastaların cinsiyeti, yaşı, lezyon boyutu, lezyon volümü, esas hücre oranı, oksifilik hücre oranı ve berrak hücre oranı ile pre- ve postoperatif dönemlerde elde edilen serum parametreleri arasında fark olup olmadığı değerlendirildiğinde:

Hasta cinsiyetine göre ölçülen diğer parametreler karşılaştırıldığında; cinsiyet ile preoperatif kalsiyum, pre- ve postoperatif kreatinin yönünden farklılık önemli bulunurken ($p=0.020$, $p=0.001$, $p=0.001$), diğer tüm parametreler yönünden farklılık önemsiz bulundu ($p>0.05$) (Tablo 17).

Tablo 17. Cinsiyete göre ölçülen parametrelerin karşılaştırılması.

	Cinsiyet	Hasta sayısı	Ortalama	Std. Deviasyon	Sonuç
Patolojik Boyut (mm)	E	26	20.4	7	$p=0.778$
	K	78	21.3	8	
Lezyon Volum (ml)	E	26	1.7	2	$p=0.411$
	K	78	1.4	1	
Esas Hücre Oranı (%)	E	26	76.1	33	$p=0.176$
	K	78	70.3	28	
Oksifilik Hücre Oranı (%)	E	26	11.3	26	$p=0.682$
	K	78	13.2	25	
Berrak Hücre Oranı (%)	E	26	12.5	22	$p=0.395$
	K	78	16.2	22	
Preop. PTH (pg/ml)	E	26	363.6	279	$p=0.963$
	K	76	388.4	373	
Postop. PTH (pg/ml)	E	25	93.4	176	$p=0.524$
	K	76	77.2	64	
Preop. Kalsiyum (mg/dl)	E	26	12.4	1	$p=0.020^*$
	K	78	11.7	1	
Postop. Kalsiyum (mg/dl)	E	26	9.7	0.5	$p=0.360$
	K	77	9.6	0.7	
Preop. ALP (U/l)	E	26	137.4	55	$p=0.364$
	K	78	142.8	109	
Postop. ALP (U/l)	E	18	119.6	54	$p=0.541$
	K	50	117.1	75	
Preop. Dvit (ng/dl)	E	7	25.9	12	$p=0.053$
	K	18	19.0	17	
Postop. Dvit (ng/dl)	E	4	28.5	4	$p=0.568$
	K	31	48.0	46	
Preop. Kreatinin (mg/dl)	E	26	1.6	2	$p=0.001^*$
	K	78	0.9	0.8	
Postop. Kreatinin (mg/dl)	E	21	1.6	2.	$p=0.001^*$
	K	57	0.8	0.3	

Hasta yaşı ile; preoperatif dönem kalsiyum değerleri arasında aynı yönlü bir ilişki bulunmuştur. Hasta yaşı arttığında Ca^{+2} değerleri de artmaktaydı ($r=0.214$, $p<0.05$). Bu ilişki katsayısı istatistiksel olarak önemli olmasına rağmen, bir ilişki ölçütü (korelasyon) olarak zayıftı. Hasta yaşı ile diğer tüm parametreler arasında bulunan ilişki katsayıları önemsiz olarak bulundu ($p>0.05$).

Lezyon boyutu ile; preoperatif PTH ve preoperatif kalsiyum düzeyleri arasında aynı yönlü korelasyon (sırasıyla $r=0.423$, $r=0.373$, $p=0.001$), ayrıca lezyon boyutu ile postoperatif dönem serum PTH düzeyleri arasında da aynı yönlü korelasyon olduğu ($r=0.255$, $p<0.05$) saptandı. Fakat bulunan bu ilişki katsayısı istatistiksel olarak önemli olmasına rağmen, bir ilişki ölçütü olarak zayıftı. Lezyon boyutu ile postoperatif kalsiyum değeri ve her iki dönem ALP, D-vit ve kreatinin değerleri arasında korelasyon anlamlı değildi ($p>0.05$).

Lezyon volümü ile; preoperatif serum PTH ve kalsiyum düzeyleri arasında aynı yönlü orta düzeyde, anlamlı korelasyon olduğu (sırasıyla $r=0.575$, $r=0.541$, $p=0.001$), lezyon volümü ile postoperatif dönem serum PTH ve kalsiyum düzeyleri arasında aynı yönlü zayıf, ancak anlamlı korelasyon olduğu (sırasıyla $r=0.343$, $p=0.001$ ve $r=0.261$, $p=0.008$) tespit edildi. Lezyon volümü ile pre- ve postoperatif dönemler ALP, D-vit ve kreatinin değerleri arasında korelasyon önemsizdi ($p>0.05$).

Oksifilik hücre oranı ile; preoperatif serum kalsiyum düzeyi arasında zayıf, ancak anlamlı korelasyon saptandı ($r=0.200$, $p<0.05$). Oksifil hücre oranı ile postoperatif serum kalsiyum düzeyi arasında ve ayrıca pre- ve postoperatif dönemler serum PTH, ALP, D-vit ve kreatinin değerleri arasında korelasyon anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

Esas hücre ve berrak hücre oranı ile; pre- ve postoperatif dönemler serum PTH, kalsiyum, ALP, D-vit, kreatinin değerleri arasında korelasyon anlamlı değildi ($p>0.05$).

Preoperatif serum PTH değeri ile; postoperatif PTH değeri arasında aynı yönlü zayıf ($r=0.421$, $p=0.001$), preoperatif serum kalsiyum değeri arasında iyi ($r=0.657$, $p=0.001$), postoperatif serum kalsiyum değeri arasında zayıf ($r=0.235$, $p<0.05$), preoperatif serum ALP değeri arasında zayıf ($r=0.297$, $p<0.01$), preoperatif

serum D-vitamini değeri arasında orta ($r=0.460$, $p<0.05$) ve postoperatif serum kreatinin değeri arasında zayıf ($r=0.254$, $p<0.05$) düzeyde, anlamlı korelasyon vardı.

Postoperatif serum PTH düzeyi ile; pre- ve postoperatif serum kreatinin düzeyleri arasında sırasıyla aynı yönlü kuvvetli korelasyon katsayıları bulundu ($r=0.714$, $p=0.001$, $r=0.847$, $p=0.001$).

Pre- ve postoperatif serum kalsiyum değerleri arasında; zayıf, ancak anlamlı korelasyon vardı ($r=0.329$, $p=0.001$, $p<0.05$).

Preoperatif serum ALP değeri ile; postoperatif serum ALP değeri arasında orta düzeyde ve anlamlı korelasyon bulundu ($r=0.596$, $p=0.001$).

Postoperatif serum ALP düzeyi ile; preoperatif serum D-vit düzeyi arasında iyi düzeyde ve anlamlı korelasyon elde edildi ($r=0.671$, $p=0.001$, $p<0.05$).

Pre- ve postoperatif serum kreatinin değerleri arasında; kuvvetli ve anlamlı korelasyon vardı ($r=0.884$, $p=0.001$, $p<0.05$).

Serumda bakılan parametrelerin pre- ve postoperatif dönemlere ait elde edilen verileri arasında anlamlı farklılık olup olmadığı, Paired Samples T Test'i uygulanarak incelendiğinde; PTH, Ca^{+2} ve ALP düzeyleri arasında her iki dönem arasındaki farklılık anlamlıyken ($p<0.05$), D- vitamini ve kreatinin arasındaki farklılık anlamsızdı ($p>0.05$) (Tablo 18).

Tablo 18. Pre- ve postoperatif dönemlere ait biyokimya laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

	Hasta Sayısı	Preoperatif	Postoperatif	Sonuç	
				t	p
PTH (pg/ml)	100	385.8 ± 352	81.1 ± 103	9.4	0.001*
Ca+2 (mg/dl)	103	11.9 ± 1	9.6 ± 0.6	20.1	0.001*
ALP (U/L)	68	144.2 ± 98	117.8 ± 70	2.7	0.001*
D-Vit (ng/dl)	8	23 ± 21	37 ± 28	1.6	0.149
Krea. (mg/dl)	78	1.2 ± 1	1 ± 1	1.9	0.060

Krea.= Kreatinin

Cinsiyet dağılımı ile preoperatif dönem DEXA bulguları karşılaştırıldığında; cinsiyet dağılımı ile 41 olguda yapılan DEXA sonucu (kemik mineral yoğunluğuna göre; normal, osteopeni ve osteoporoz olarak değerlendirildi) arasında Ki-Kare testi uygulandığında farklılık anlamlı bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 19).

Tablo 19. Cinsiyet dağılımına göre DEXA (preoperatif dönem) değerlerinin karşılaştırılması.

Cinsiyet	DEXA (preoperatif dönem)				Toplam	Sonuç
	Normal (+2 ile -1 arası)	Osteopeni (-1 ile -2.50 arası)	Osteoporoz (< -2.51)	Yapılmamış		
Erkek (n)	3 (%11.5)	4 (%15.4)	5 (%19.2)	14 (%53.8)	26	$\chi^2=1.64$ $p=0.649$
Kadın (n)	4 (%5.1)	13 (%16.7)	12 (%15.4)	49 (%62.8)	78	
Toplam (n)	7 (%6.7)	17 (%16.3)	17 (%16.3)	63 (%60.6)	104	

Hasta yaşına göre DEXA bulgularına ait değerler karşılaştırıldığında; aralarındaki farklılık önemsiz olarak bulundu (KW= 3.57, $p= 0.168$, $p>0.05$).

Biyokimya laboratuvar bulguları DEXA sonuçları ile karşılaştırıldığında; gruplar arası farklılık postoperatif PTH ve preoperatif D vitamini yönünden anlamlı bulunurken ($p<0.05$), diğer bütün parametreler yönünden anlamsız olarak bulundu ($p>0.05$) (Tablo 20).

Tablo 20. Hasta yaşı ve biyokimya laboratuvar bulguları ortalama değerlerinin, preoperatif dönem DEXA sonuçları ile karşılaştırılması.

	DEXA Sonuçları				Toplam	Sonuç
	Normal (+2 ile -1 arası)	Osteopeni (-1 ile -2.50 arası)	Osteoporoz (< -2.51)	Yapılmamış		
Yaş (yıl)	53.7±13 (n=7)	58.8±7 (n=17)	60.7±13 (n=17)	57.1±14 (n=63)	57.7±13 (n=104)	KW=3.57 P=0.168
Preop. PTH (pg/ml)	255.9±122 (n=7)	272.5±180 (n=17)	482.7±347 (n=17)	399.1±394 (n=61)	382.1±350 (n=102)	KW=3.97 P=0.137
Postop. PTH (pg/ml)	62.3±44 (n=7)	39.9±28 (n=16)	81.3±56 (n=17)	94.2±125 (n=61)	81.2±102 (n=101)	KW=8.84 P=0.012*
Preop. Kalsiyum (mg/dl)	11.9±0.8 (n=7)	11.8±0.6 (n=17)	12.1±1 (n=17)	11.9±1 (n=63)	11.9±1 (n=104)	KW=0.20 P=0.902
Postop. Kalsiyum (mg/dl)	9.6±0.5 (n=7)	9.4±0.7 (n=17)	9.7±0.5 (n=16)	9.7±0.6 (n=63)	9.6±0.6 (n=103)	KW=2.15 P=0.340
Preop. ALP (U/l)	112.2±61 (n=7)	123.5±36 (n=17)	180±137 (n=17)	139.2±99 (n=63)	141.5±98 (n=104)	KW=4.56 P=0.102
Postop. ALP (U/l)	102.3±27 (n=3)	103.6±25 (n=5)	147.1±130 (n=12)	112.9±52 (n=48)	117.8±70 (n=68)	KW=0.12 P=0.938
Preop. D vitamini (ng/dl)	35.2±10 (n=6)	12.3±7 (n=6)	19.8±18 (n=8)	16.1±16 (n=5)	20.9±16 (n=25)	KW=7.53 P=0.023*
Postop. D vitamini (ng/dl)	70±31 (n=2)	97.5±122 (n=3)	45.6±36 (n=7)	37.0±26 (n=23)	45.8±44 (n=35)	KW=1.19 P=0.551
Preop. Kreatinin (mg/dl)	0.9±0.1 (n=7)	0.9±0.3 (n=17)	1.0±0.4 (n=17)	1.2±1.8 (n=63)	1.1±1.4 (n=104)	KW=0.21 0.898
Postop. Kreatinin (mg/dl)	0.8±0.1 (n=5)	0.8±0.2 (n=7)	1.0±0.4 (n=13)	1.1±1.4 (n=53)	1.0±1.2 (n=78)	KW=1.18 P=0.552

5. TARTIŞMA

PHPT'nin en sık etiyolojik nedeni paratiroid bezi adenomlarıdır. Tercih edilen tedavi yöntemi paratiroidektomidir. Bu nedenle preoperatif dönemde lezyon lokalizasyonunun doğru olarak saptanması tedavi için oldukça önemlidir. Cerrahi seçeneklerin değişmesi ile birlikte ameliyat öncesi daha iyi tespit amacı ile paratiroid görüntüleme yöntemleri de gelişmiştir.

Tc-99m MİBİ çift faz paratiroid sintigrafi halen paratiroid adenomların saptanmasında en duyarlı ve özgül tetkik olmaya devam etmektedir, ancak hiperplastik bezlerin tespitinde hassasiyeti düşüktür. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile birlikte veya tek başına US, BT ve MR'nin paratiroid adenomların saptanmasındaki hassasiyet ve özgüllük değerleri birbirine yakındır. PET görüntülemesi ile yeterince çalışma olmamakla birlikte, ileride hiperplastik bezlerin ve adenomların tespitinde bir seçenek olabilir. Bu yöntemlerin birlikte kullanımı ile maliyetler artmakta ancak, özellikle ektopik bezlerin saptanmasında daha iyi sonuçlara ulaşılabilmektedir.

Bazı değişkenler nedeniyle US'nin paratiroid adenomlarını saptamadaki duyarlılığını %27-95 arasında bildirmiştir (9). Yalancı negatiflik sebepleri olarak Hopkins ve Reading (8) tarafından; küçük paratiroid bezi, ektopik yerleşim (özellikle mediastinal bezler), geçirilmiş cerrahiye bağlı olarak boyun yapılarının net değerlendirilememesi, tiroid bezi büyüklüğü veya hastanın boyun postürü bildirilmiştir. US'nin tanısal doğruluğu kullanıcıya bağlıdır. Hiperplazi / adenom ayırımını yapmakta yetersizdir. Derin / ektopik yerleşimli ve özellikle de 1 cm'den küçük paratiroid bezlerini saptamada yetersizdir. Kemik yapılar arasında, kalsifiye kıkırdak ve hava içeren organlar komşuluğunda bulunan yumuşak doku yapılarını göstermekte akustik gölgelenmeden dolayı başarısızdır. Bu nedenle süperior mediasten, retrotrakeal veya retroözefagial bölgelere yerleşmiş ektopik lokalizasyonlu paratiroid lezyonlarını saptamakta sınırlılıkları vardır (10). Ultrasonografi'de paratiroid adenomunun ayırıcı tanısında; tiroid nodülleri, hiperplastik paratiroid bezi, paratiroid karsinomu, büyümüş lenf nodları, sarkoid granulomlar, nörofibromlar ve diğer boyun kitleler dikkate alınması gereken patolojilerdir.

Çalışmamızda, tanı amacıyla sintigrafi öncesinde deneyimli bir radyolog tarafından yapılan US ve Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisi sonuçları, cerrahi bulguları ile karşılaştırıldı ve tanısal doğrulukları hesaplandı. Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisinde Sensitivite: %90.4, Pozitif sonucun öngörü değeri (positive predictive value): % 89.4 ve Doğruluk: %81,7 olarak hesaplandı. US’de Sensitivite: %40.6, Pozitif sonucun öngörü değeri: %92.3, Doğruluk: %39.3 olarak bulundu. Çalışmamıza göre Tc-99m MİBİ sintigrafisi paratiroid adenomu tespiti için US’ye açık farkla üstündü. Sonuçlarımız literatür bilgisi ile uyumludur (107). Yapılan çalışmalarda hiperplastik paratiroid bezleri tespit etmede MİBİ sintigrafisi’nin daha az duyarlı olduğu bildirilmiştir (108). Biz bu çalışmaya histopatolojik tanısı hiperplazi olan paratiroid patolojilerini dahil etmedik.

Paratiroid adenomu lokalizasyonunu değerlendirmek için, Tc-99m MİBİ paratiroid görüntüleme çalışmamızda kullanıldı. Çift radyofarmasötik çıkarma tekniği ve SPECT gibi diğer sintigrafik teknikler, Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisine alternatif olarak kullanılmaktadır. Anjiyografi, paratiroid venöz örnekleme gibi invaziv teknikler pahalı, zaman alıcı ve cerraha bağımlı olduğu için nadiren kullanılmaktadır. Turgut B. ve arkadaşları (109) yaptıkları bir çalışmada paratiroid adenomu tespiti için MİBİ sintigrafisi’nin US’ye üstün olduğunu ortaya koydular. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar bulundu.

Bilgisayarlı tomografi (BT)’nin paratiroid patolojilerini saptama duyarlılığı %39-81 arasında değişmektedir (66,67). Ancak, cerrahi geçirmiş hastalarda bozulan anatomik yapı ve gözlenen artefaktlar nedeniyle duyarlılığı %44’e düşmektedir (68). BT özellikle ektopik paratiroid adenomu şüphesi olan reküren hiperparatiroidili olgularda kullanılır. Paratiroid adenomlarının saptanması tümörün büyüklüğüne bağlıdır. Çalışmamızda paratiroid adenomu olan 104 hastadan sadece 2 hastaya operasyon öncesi tanı amaçlı boyun BT yapılmış olduğundan, BT’nin paratiroid adenomunu göstermedeki etkisi incelenememiştir. Ayrıca hastaların hiçbirinde boyun MR görüntülemesi yapılmamış olduğundan, bu tetkik de araştırmamızda değerlendirilememiştir.

Paratiroid adenom tanısı olan toplam 104 hastanın 83’üne minimal invaziv bir yöntem olan “tek taraflı mini Kocher insizyonu” yöntemi ile paratiroidektomi yapılmış ve bunların büyük çoğunluğunda preoperatif dönemde yapılan Tc-99m

MİBİ paratiroid sintigrafisi ve US görüntülemeleri paratiroid adenom lokalizasyonları açısından cerraha yol gösterici olmuştur. Fakat bunlardan birisinde Tc-99m MİBİ çift faz paratiroid sintigrafisi ile tiroid loju sol üst kesimde paratiroid adenom lokalizasyonu tesbit edilmesine rağmen, sol lobda multipl tiroid nodülleri olması sebebiyle cerrahi lokalizasyon tespit edilememiş ve insizyon laterale doğru büyütülerek sol tiroid lobektomi yapılmıştır. 11 hasta ise (bunlardan biri ektopik juguler çentik bölgesinde olmak üzere) “Kocher’in kolye insizyonu” yöntemi ile opere edilmiştir. Ayrıca olgulardan 10’unda Tc-99m MİBİ çift faz paratiroid sintigrafisi yanı sıra intraoperatif gama prob yardımıyla operasyon gerçekleştirilmiştir. Fakat bunların da 6’sında minimal invaziv yöntem olan “tek taraflı mini Kocher insizyonu” yöntemi uygulanmış ve 1’inde sternotomi ile juguler çentik bölgesinden, 3’ünde ise torakotomi sonrasında mediasten bölgesinden (anterior, posterior ve timus içerisinde olmak üzere) ektopik paratiroid bezlerine ulaşılmıştır. Toplam 7 ektopik yerleşimli paratiroid adenom olgusunun 6’sında cerrahi ve sintigrafik lokalizasyon bulguları birbiriyle uyumluydu. Bir hastada ise (timus içerisine yerleşik olan paratiroid adenomu) sintigrafik yöntem yalancı pozitif olarak değerlendirilmiştir. Bu ektopik yerleşimli adenomların hiçbirisi US yöntemi ile tespit edilememiştir.

Cerrahi lokalizasyona göre Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisi yapılan hastaların 85’i gerçek pozitif, 10’u yalancı pozitif, 9’u yalancı negatif olduğu tespit edildi. Literatürde üst adenomları tespit etmenin zor olduğu bildirilmektedir (110). Çalışmamızda yanlış negatif sonuçlar daha çok alt lokalizasyondaki adenomlarda saptanmıştır (9 yanlış negatif sonucun 8’i alt lokalizasyonda iken 1’i üst lokalizasyondaydı).

MİBİ’nin 64 mg’dan 800 mg’a varan (normal paratiroid 40-50 mg) adenomları tespit edebildiği ancak, ancak ortalama 300 mg ağırlığındaki gözden kaçan paratiroid adenomlarını gösterebileceği bildirilmektedir. Yanlış negatif sonuçların; küçük bezler (100 mg altında), daha düşük aktivite tutan hiperplazi, oksifil hücre yoğunluğunun az olması, berrak hücreler gibi adenomatöz özellikleri olan lezyonlar, kistik paratiroid adenomları, yüksek P-glikoprotein (P-gp) ekspresyonu ve Multidrug resistance gene-1 (MDR-1) pozitifliği ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (9,81). Bundan dolayı duyarlılığı arttırmak için Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafileri US ile kombine edilerek kullanılır. Erbil ve arkadaşları (82)

yaptıkları çalışmada, 600 mg ağırlığından daha hafif ve oksifil hücre içeriği %20'den az olan paratiroid patolojilerinde, yanlış negatif sonuçları anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.

Çermik ve arkadaşları (111) tarafından yapılan bir çalışmada; büyük hacimli paratiroid lezyonlarında, MİBİ tutulumu, bez hacmi ve artmış serum PTH düzeyi arasında anlamlı korelasyon olmadığı rapor edilmişti. Turgut B. ve arkadaşlarının (109) çalışmasında da benzer sonuçlar bulunmuştu. MİBİ sonuçları ile tümoral doku volümü ve serum PTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmişti. Ayrıca bu çalışmada MİBİ sonuçları ve serum Ca^{+2} değerleri arasında da Çermik ve arkadaşlarının (111) sonuçlarında olduğu gibi anlamlı bir ilişki bulunamamıştı. Bizim çalışmamızda ise; lezyon volümüne göre, Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisi sonuçları arasındaki farklılık önemsiz bulundu. Preoperatif dönemdeki serum PTH ve kalsiyum düzeylerine göre Tc-99m MİBİ tutulum değerleri karşılaştırıldığında, yine aralarındaki farklılık önemsizdi.

Lipofilik bir katyon olan ve isonitril ailesinin bir üyesi olan MİBİ'nin tutulum mekanizması muhtemelen yüksek sellülarite ve tümör vaskülaritesi ile ilgilidir. Yüksek negatif transmembran potansiyeli nedeniyle pasif difüzyonla hücre içine girerek sitoplazma ve mitokondrilerde yerleşir. Paratiroid adenomlarında çevre dokudan çok daha yoğun şekilde tutulmasından da bu lezyonların yoğun oksifilik hücre içeriği sorumludur (6). Bir hücre zarı glikoproteini P-gp diğer katyonik ve lipofilik maddeleri hücre dışına pompaladığı gibi MİBİ'yi de pompalar (81). Erken fazda hem tiroid hem de paratiroid dokusu tarafından tutulan radyofarmasötik, geç fazda tiroidden atılmış olup sadece paratiroid dokusunda bulunur (6). Benzer bir çalışmada Turgut B. ve arkadaşları (109) MİBİ tutulumu için en önemli faktörün, literatürde anlatıldığı gibi; hiperparatiroidizm gözlenen bezde, hipermetabolizmaya bağlı perfüzyon artışı olduğunu düşünmüşlerdir.

Literatürde paratiroid adenomda tümör boyutu ile ek olarak P-gp ekspresyonu ve oksifilik hücre içeriğinin Tc-99m MİBİ paratiroid görüntüleme üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu ileri sürülmüştür (112). Yapılan bir çalışmada oksifilik hücrelerde çok sayıda mitokondri varlığı gösterilmiştir (113). Mitokondriden zengin oksifil hücreleri içeren paratiroid lezyonların MİBİ tutulumu oluşturduğu, Palestro ve arkadaşları (108) tarafından bildirilmiştir. Sun ve

arkadaşları (81) normal paratiroid dokunda ve bazı paratiroid adenomlarda P-glikoprotein ekspresyonu gözlemlemiştir. Ayrıca paratiroid dokuda P-gp ekspresyonunun MİBİ ile görüntülemenin sensitivitesini azalttığını bildirmişti. Bizim çalışmamızda P-gp ekspresyonu ile MİBİ tutulumu arasındaki korelasyon araştırılmadı.

Turgut B ve arkadaşlarının (109) çalışmasında, MİBİ sonuçları ve 34 hastanın paratiroid lezyonlarında P-gp ekspresyonu arasında bir ilişki olup olmadığı, ayrıca MİBİ sonuçları ile lezyon hacmi ve oksifilik hücre içeriği arasındaki ilişki araştırılmıştı. Histopatolojik sonuçlar ve MİBİ sonuçları karşılaştırıldığında ilginç bir şekilde literatürde bildirilen sonuçlardan farklı olarak tümöral doku hacmi, oksifilik hücre içeriği ve P-gp ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ve uyum bulunamamıştı. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde; lezyon boyutuna ve volümüne göre Tc-99m MİBİ tutulumuna ait bulgular karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık önemsizdi. Histopatolojik incelemede ağırlıklı hücre tipi oranına göre (esas, oksifilik ve berrak hücreler) Tc-99m MİBİ tutulumu değerleri karşılaştırıldığında ise farklılık anlamlı değildi. Ağırlıklı oksifilik hücre oranına göre Tc-99m MİBİ sonuçları karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık yine önemsiz olarak bulundu.

Bizim çalışmamızda, hasta yaşı ile preoperatif dönemdeki serum ALP, D vitamini ve kreatinin düzeylerine göre, Tc-99m MİBİ bulguları karşılaştırıldığında; aralarındaki farklılık anlamlı değildi. Bu sonuç, aynı zamanda Turgut B. ve arkadaşlarının (109) çalışması ile uyumluydu. Bu çalışmanın sonunda ayrıca, Tc-99m MİBİ sintigrafi sonuçları ile biyokimya laboratuvar bulguları arasında da anlamlı bir ilişki de bulunamadı.

Hiperkalsemide akut böbrek yetmezliği sık görülmektedir. Hiperkalsemi efektif plazma volümünde azalma ve kronik hiperkalseminin renal parankimde oluşturduğu kalsifikasyona bağlı olarak böbrek yetmezliğine neden olabilir. 321 hiperkalsemili hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada tüm hastaların sadece 75 (%23.4)'inde normal böbrek fonksiyonları gözlenmiştir (114). Bizim çalışmamızda da böbrek fonksiyonları ile ilgili olarak pre- ve postoperatif kreatinin değerleri arasında kuvvetli ve anlamlı korelasyon elde edildi.

Osteopeni PHPT hastalarının önemli bir özelliğidir. PHPT'de, paratiroidektomiye takip eden 3 ay içerisinde kemik mineral yoğunluğunda büyük bir

artış meydana gelir. Paratiroidektomi kortikal kemiğe kıyasla süngerimsi kemikte, kemik mineral yoğunluğunda belirgin bir artışa neden olur. KMY ölçümüne ek olarak, çeşitli kemik metabolik belirleyicileri son zamanlarda kullanılabilir hale gelmiştir. Bu kemik formasyonunun belirteçleri arasında C terminal peptidi, kollajen osteokalsin, kemik tipi alkalen fosfataz, piridinolin deoksipridinolin, çapraz bağlanmış karboksi telopeptid I kolajen , tip I ve çapraz bağlı N - telopeptid kollajen sayılabilir. Yapılan bir çalışmada cerrahiden sadece birkaç gün sonrasında ALP ve osteokalsin seviyelerinde anlamlı düşüklük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca 3 ay sonra yapılan KMY ölçümünde anlamlı artış saptanmıştır (115). Bizim yaptığımız çalışmada da ALP seviyesi, operasyon sonrası düşük olarak bulundu. Diğer taraftan çalışmamızda postoperatif dönemde DEXA ölçümü takibi yapılamadığından, kemik mineral yoğunluğundaki değişim ortaya konulamamıştır.

6. SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen 104 hastanın yaş ortalaması 57.7 olarak bulundu ve kadınlarda (3/4), erkeklere (1/4) göre daha fazla oranda paratiroid adenomu görülmekteydi. Bu adenomların Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisinde tiroid lojuna göre en fazla bulundukları lokalizasyonlar; 42 hasta ile sol alt kesim, 35 hasta ile de sağ alt kesimdi. Ayrıca 7 olguda tiroid loju dışında ektopik yerleşimli paratiroid dokusu saptandı.

Hastalara preoperatif dönemde tanı amacıyla yapılmış olan Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisi ve US sonuçları, cerrahi bulguları ile karşılaştırılıp tanısal doğrulukları hesaplandığında; son derece hassas ve noninvaziv bir görüntüleme tekniği olan Tc-99m MİBİ çift faz paratiroid sintigrafisinin, paratiroid adenomların saptanmasında ve lokalizasyon bölgelerini doğru tespit etme konusunda, US'ye açıkça üstün olduğunu göstermektedir.

Paratiroid adenomların histopatolojik incelemesinde; esas hücrelerin baskın hücre grubu olduğu, oksifilik ve berrak hücrelerin ise çok daha düşük oranlarda olduğu tesbit edildi. Paratiroid adenomlarında lezyona ait boyut ve volümün, sintigrafi ve US sonuçları ile ilişkisi anlamlı değildi. Ağırlıklı hücre tipi oranına göre sintigrafik sonuçlar karşılaştırıldığında farklılık önemsiz olarak bulundu. Mitokondriyal aktivitesi diğer hücre tiplerine göre daha fazla olan oksifilik hücre oranı ile mitokondrilerde daha çok birikme eğilimde olan Tc-99m MİBİ tutulumu arasındaki ilişki anlamlı değildi. Paratiroid adenomlarında baskın hücre tipi olan ve PTH salgılayan esas hücre ile yine diğer bir hücre grubu olan berrak hücre oranlarına göre Tc-99m MİBİ paratiroid sintigrafisi sonuçları arasındaki ilişki önemsizdi.

Hasta yaşı ile preoperatif dönemdeki serum PTH, Kalsiyum, ALP, D vitamini ve kreatinin düzeylerine göre, Tc-99m MİBİ tutulumu karşılaştırıldığında; aralarındaki farklılık önemsizdi.

Cinsiyete göre Tc-99 MİBİ paratiroid sintigrafisi sonuçları karşılaştırıldığında; erkeklerin %76.9'u pozitif, %23.1'i negatifti. Bu grupta şüpheli vaka tespit edilmedi. Kadınların %89.7'si pozitif, %3.8'u negatif ve %6.4'ü şüpheli olarak bulundu.

Hasta cinsiyetine göre ölçülen diğer parametreler karşılaştırıldığında; cinsiyet ile preoperatif kalsiyum, pre- ve postoperatif kreatinin yönünden farklılık önemli bulunurken, diğer tüm parametreler yönünden farklılık önemsizdi.

Hasta yaşı ile preoperatif dönem kalsiyum değerleri arasında aynı yönlü bir ilişki bulundu. Hasta yaşı arttığında kalsiyum değerleri de artmaktaydı. Bu ilişki katsayısı istatistiksel olarak önemli olmasına rağmen, bir ilişki ölçütü (korelasyon) olarak zayıftı. Hasta yaşı ile diğer tüm parametreler arasında bulunan korelasyonlar önemsiz olarak bulundu.

Lezyon boyutu ile lezyon volümü, preoperatif PTH ve kalsiyum düzeyleri arasında aynı yönlü anlamlı korelasyon saptandı. Ayrıca lezyon boyutu ile postoperatif dönem serum PTH düzeyleri arasında da aynı yönlü korelasyon olduğu tesbit edildi. Fakat bulunan bu ilişki katsayısı istatistiksel olarak önemli olmasına rağmen, bir ilişki ölçütü olarak zayıftı. Lezyon boyutu ile diğer laboratuvar bulguları arasında korelasyon anlamlı değildi.

Lezyon volümü ile preoperatif serum PTH ve kalsiyum düzeyleri arasında aynı yönlü, orta düzeyde, anlamlı korelasyon olduğu; postoperatif dönem serum PTH ve kalsiyum düzeyleri arasında aynı yönlü, zayıf, ancak anlamlı korelasyon olduğu saptandı. Lezyon volümü ile diğer laboratuvar bulguları arasında korelasyon önemsizdi.

Oksifilik hücre oranı ile preoperatif serum kalsiyum düzeyi arasında zayıf, ancak anlamlı korelasyon saptandı. Oksifil hücre oranı ile diğer laboratuvar bulguları arasında korelasyon anlamlı bulunmadı.

Esas hücre ve berrak hücre oranı ile laboratuvar bulguları arasında korelasyon anlamlı değildi.

Preoperatif serum PTH değeri ile preoperatif dönemde serum kalsiyum değeri arasında iyi, ALP değeri arasında zayıf ve D-vitamini değeri arasında zayıf; postoperatif dönemde serum PTH değeri arasında aynı yönlü zayıf, kalsiyum değeri arasında zayıf ve kreatinin değeri arasında zayıf düzeyde, anlamlı korelasyon vardı. Postoperatif serum PTH düzeyi ile pre- ve postoperatif serum kreatinin düzeyleri arasında aynı yönlü kuvvetli korelasyon katsayıları bulundu.

Pre- ve postoperatif serum kalsiyum değerleri arasında zayıf, ancak anlamlı korelasyon vardı.

Pre- ve postoperatif serum ALP değerleri arasında orta düzeyde ve anlamlı korelasyon bulundu. Postoperatif serum ALP düzeyi ile preoperatif serum D-vit düzeyi arasında iyi düzeyde ve anlamlı korelasyon elde edildi.

Pre- ve postoperatif serum kreatinin değerleri arasında kuvvetli ve anlamlı korelasyon vardı.

Serumda bakılan parametrelerin pre- ve postoperatif dönemlere ait elde edilen verileri arasında anlamlı farklılık olup olmadığı incelendiğinde; PTH, kalsiyum ve ALP düzeyleri arasında her iki dönem arasındaki farklılık anlamlıyken, D- vitamini ve kreatinin arasındaki farklılık anlamsızdı.

Cinsiyet dağılımı ile preoperatif dönem 41 olguda yapılan DEXA sonuçları karşılaştırıldığında; aralarındaki farklılık anlamlı bulunamadı.

Hasta yaşına göre DEXA bulgularına ait değerler karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık önemsiz olarak bulundu.

DEXA sonuçlarına göre biyokimya laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında; gruplar arası farklılık postoratif PTH ve preoperatif D vitamini yönünden anlamlı bulunurken, diğer bütün parametreler yönünden anlamsız olarak bulundu.

7. KAYNAKLAR

1. Özarmağan S, Kalaycı G (Editör). Paratiroid Hastalıkları. Genel Cerrahi İ. Ü. İ. T. F. Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitabı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002;(1):469.
2. Lal G, Clark OH. Primary hyperparathyroidism: controversies in surgical management. Trends Endocrinol Metab. 2003;14(9):417-22.
3. Usman A, Sayek İ. Paratiroidler ve Hastalıkları, Temel Cerrahi Kitabı. 1996;2(139): 1584-1605.
4. Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. Journal of internal medicine 2005; 257 (1):6-17.
5. Finkelstein JS. The parathyroid glands, hypercalcemia and hypocalcemia In: Cecil Essentials of Medicine. Eds: Andreoli TE, et al. W.B Saunders Company 2001, 5th edition. P: 639
6. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH. Endocrine system. In: Thrall JH (Ed). Nuclear medicine "The Requisites", 3th ed. Philedelphia: Mosby Elsevier; p.71-105.
7. Demir M. Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları, 3. Baskı, İstanbul, 2011: p. 309-15
8. Hopkins CR, Reading CC. Thyroid and parathyroid imaging. Semin Ultrasound CT MR. 1995; 16(4): 279-95
9. Terris DJ, Gourin CG (Ed.), Güngör A, Urhan M (Çev. Ed.), Tiroid ve Paratiroid Hastalıkları, Tıbbi ve Cerrahi Tedavi, Habitat yayıncılık, 2010, p.154-5.
10. Garvie NW. Imaging the parathyroids: Nuclear Medicine in Radiological Diagnosis. 2003; 681-694.
11. Modarai B, Sawyer A, Ellis H. The glands of Owen. J R Soc Med. 2004; 97(10):494-5.
12. Cope O. The study of hyperparathyroidism at the Massachusetts General Hospital. N Engl J Med. 1966, 26;274(21):1174-82.
13. Sadler GP, Clark OH, van Heerden JA, Farley DR. Tyroid and Parathyroid. 8th Edition. Principles of Surgery Chp 36 Parathyroid glands. 1694-1710, 1999.

14. Gilmour JR. The gross anatomy of the parathyroid glands. J Pathol Bacteriol. 1938;46:133-149.
15. Pyrttek L, Painter RL. An anatomic study of the relationship of the parathyroid glands to the recurrent laryngeal nerve. Surg Gynecol Obstet 1964;119:509-512
16. Randolph GW, Urken ML. Surgical management of primary hyperparathyroidism. In: Randolph GW, ed. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. Philadelphia: WB Saunders, 2000;3:507-528
17. Sadler TW. Langman's Medikal Embriyoloji. Çeviri Editörü: Başaklar AC, Palme Yayıncılık, Ankara, 1996, p.437.
18. Herrera MF, Gamboa-Dominguez. Parathyroid Embryology, Anatomy, and Pathology. Textbook of Endocrine Surgery. Ed: Clarck OH, Duh QY. p.365-371, 2005.
19. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. Surgery. 1984;95(1):14-21.
20. Wang C. The anatomic basis of parathyroid surgery. Ann Surg. 1976;183(3): 271-275.
21. Vesalius Clinical Folios: Parathyroid Embryology and Anatomy: 7. http://www.vesalius.com/cfoli_frms.asp?VID=221&StartFrame=7&tnVID=381.
22. DeLellis RA. Tumors of The Parathyroid Gland. Armed Forces Institute of Pathology Atlas of Tumor Pathology. 3rd Series, Fascicle 6, Maryland, 1993, pp. 114,95-98.
23. Rosai J. Parathyroid Glands. In: Rosai J(Ed). Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. Philadelphia: Mosby Company, 2004, p.595-608.
24. DeLellis RA, Williams ED. Thyroid And Parathyroid Tumours. In: DeLellis RA (Ed). Pathology and Genetics Of Tumours Of Endocrin Organs. Lyon: World Health Organization. Iarc Pres, 2004, p.124-33.
25. Rosai J. Parathyroid glands; Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 9. baskı Mosby, 2004, cilt 1, p.595-614.
26. Mihai R, Farndon JR. Parathyroid disease and calcium metabolism. Br J Anaesth, 2000;85(1):29-43.
27. Karakoç D, Hamaloglu E. Sıvı ve Elektrolit Metabolizması ve Bozuklukları. Ed: Sayek İ. Temel Cerrahi, 3. Baskı, Günes Kitabevi, Ankara, 2004, p.82-83.

28. Onat T, Emerk K, Sözmen EY. Hormonlar, İnsan Biyokimyası. Palme Yayıncılık, Ankara, 2002, p.467-477.
29. Champe PC, Harvey RA (Çevri: Tokullugil A). Parathormon, Biyokimya. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1997, p.310.
30. Bilezikian JP, Silverberg SJ. Clinical spectrum of primary hyperparathyroidism. Rev Endocr Metab Disord, 2000;1:237-45.
31. Guyton A, Çavuşoğlu H, Gökhan N. Endokrinoloji ve Üreme, Paratiroid Hormonu, Tıbbi Fizyoloji. Nobel Tıp Kitabevi, 1989, p.1364–1368.
32. Usman A, Konan A, Sayek İ. Paratiroid Hastalıkları, Temel Cerrahi. 3. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara, 2004, p.1631-48.
33. Overholt SM, Primary Hyperparathyroidism. January 20, 1994 URL: <http://www.bcm.edu/oto/grand/12094.html>
34. Johnson NA, Tublin ME, Ogilvie JB. Parathyroid Imaging: Technique and Role in the Preoperative Evaluation of Primary Hyperparathyroidism, American Roentgen Ray Society AJR 2007;188:1706–15.
35. Lundgren E, Rastad J. Diagnosis, Natural History and Intervention in Sporadic Primary Hyperparathyroidism. In: Surgical Endocrinology 2001.
36. Clark OH. Diagnosis of Primary Hyperparathyroidism. Textbook of Endocrine Surgery Ed: Clark OH. WB Saunders Comp, Philadelphia, 1997, pp.297-300, 358-359.
37. Arnaud CD. The parathyroid glands, hypercalcemia and hypocalcemia. Eds: Wyngarden JB, Smith LH, Cecil Textbook of Medicine, 17 th edition, W.B. Saunders Comp, 1985, p.1435-42.
38. Gözü HI, Ege AG, Sargın H et al. Proliferation Activity in Parathyroid Adenomasand Its Relation to the Clinical Parameters. Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism, 2006;3:57-61
39. Givi B, Shah J.P. Parathyroid carcinoma. Clinical Oncology 2010;22:498-507.
40. Palestro CJ, Tomas MB, Tronco GG: Radionuclide Imaging of the Parathyroid Glands. Seminars in Nuclear Medicine, 2005;35:266-276.
41. Younes NA, Shafagoj Y, Khatib F, Ababneh M. Laboratory screening for hyperparathyroidism, Clinica Chimica Acta, 2005;353(1-2):1-12.

42. Bayraktar, M. Asemptomatik hiperparatiroidizmde cerrahi gerekli mi? : Yeni Tıp Dergisi 17 (1): 6-7, 2000.
43. Sadler GP, Clark OH, van Heerden JA, Farley DR. Thyroid and Parathyroid. 8th Edition. Principles of Surgery Chapter 36 the Parathyroid glands 1694-1710, 1999.
44. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. Williams Textbook of Endocrinology 9'th Edition W.B.Saunders Comp. Philadelphia, Ed: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. 1998, p.1173-1175.
45. Chan AK, Duh QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case-control study. Ann Surg. 1995;222 (3):402-12.
46. Goyal A, Chumber S, Tandon N, Lal R, Srivastava A, Gupta S. Neuropsychiatric manifestations in patients of primary hyperparathyroidism and outcome following surgery. Indian J Med Sci. 2001;55(12):677-86.
47. Tanakol R, Alagöl MF, Yarman S, Tezelman S. 2. Medikal-Cerrahi Endokrinoloji Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu kitapçığı sayfa: 47-68, Abant, 5-7 Nisan 2002.
48. Sato H, Abe K, Oshima N, et al. Primary hyperparathyroidism with duodenal ulcer and H. pylori infection. Internal Medicine, 2002;41 (5):377-380.
49. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(2):335-9.
50. Silverberg SJ and Bilezikian JP. The diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Nature Clinical Practice Endocrinology Metabolism 2006;2(9):494-503.
51. Udelsman R. Primary hyperparathyroidism. Curr Treat Options Oncol. 2001;2(4):365-72.
52. Böhm BO. Clinical and biochemical diagnosis of PHPT and SHPT, surgical indications from the internal medicine viewpoint Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr. 2001;118:224-7.

53. Tanakol R. Editör: Sencer E. Endokrinoloji beslenme ve metabolizma hastalıkları Nobel tıp kitabevi, İstanbul, 2001.
54. Tominaga Y. Surgical management of secondary hyperparathyroidism in uremia. *The Amer J Med Sciences*. 1999;317(6):390-397.
55. Chertow GM, Plone M, Dillon MA, Burke SK, Slatopolsky E. Hyperparathyroidism and dialysis vintage. *Clin Nephrol*. 2000;54(4):295-300.
56. Malberti F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Spotti D, Locatelli F. Parathyroidectomy in patients on renal replacement therapy: an epidemiologic study. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(6):1242-8.
57. Smith JR, Oates ME. Radionuclide imaging of the parathyroid glands: patterns, pearls and pitfalls. *Radiographics*. 2004;24(4):1101-15.
58. Huppert BJ, Reading CC. Parathyroid sonography: imaging and intervention. *J Clin Ultrasound*. 2007;35(3):144-55.
59. Lo CY, Lang BH, Chan WF, Kung AW, Lam KS. A prospective evaluation of preoperative localization by technetium-99m sestamibi scintigraphy and ultrasonography in primary hyperparathyroidism. *Am J Surg*. 2007;193(2):155-9.
60. Haber RS, Kim CK, Inabnet WB. Ultrasonography for preoperative localization of enlarged parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: comparison with (99m) technetium sestamibi scintigraphy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(2):241-9.
61. Mehta NY, Ruda JM, Kapadia S, Boyer PJ, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. Relationship of technetium Tc 99m sestamibi scans to histopathological features of hyperfunctioning parathyroid tissue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131(6):493-8.
62. Pattou F, Torres G, Mondragon-Sanchez A, et al. Correlation of parathyroid scanning and anatomy in 261 unselected patients with sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 1999;126(6):1123-31.
63. Freitas JE, Seitz JP, Vickery KR, Salomon CG. Parathyroid scintigraphy and correlative endocrine imaging. In: Henkin RE (Ed.). *Nuclear Medicine*. 2nd editions. Missouri: Mosby-Year Book Inc; 2006. volume-I chp;52-53. p.845-89.

64. De Feo ML, Colagrande S, Biagini C, et al. Parathyroid glands: combination of (99m)Tc MIBI scintigraphy and US for demonstration of parathyroid glands and nodules. *Radiology*. 2000 Feb;214(2):393-402.
65. Hopkins CR, Reading CC. Thyroid and parathyroid imaging. *Semin Ultrasound CT MR*. 1995;16(4):279-95.
66. Lumachi F, Ermani M, Basso S, Zucchetta P, Borsato N, Favia G. Localization of parathyroid tumours in the minimally invasive era: which technique should be chosen? Population-based analysis of 253 patients undergoing parathyroidectomy and factors affecting parathyroid gland detection. *Endocr Relat Cancer*. 2001;8(1):63-9.
67. Mc Millan NC, Smith L, Mc Kellar NJ, et al. The localisation of parathyroid tumours--a comparison of computed tomography with cervical vein hormone assay. *Scott Med J*. 1983;28(2):153-6.
68. Clark OH, Okerlund MD, Moss AA, et al. Localization studies in patients with persistent or recurrent hyperparathyroidism. *Surgery*. 1985;98(6):1083-94.
69. Mariani G, Gulec SA, Rubello D, et al. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J Nucl Med*. 2003;44(9):1443-58.
70. Gotway MB, Reddy GP, Webb WR, Morita ET, Clark OH, Higgins CB. Comparison between MR imaging and 99mTc MIBI scintigraphy in the evaluation of recurrent of persistent hyperparathyroidism. *Radiology*. 2001;218(3):783-90.
71. Ahuja AT, Wong KT, Ching AS, et al. Imaging for primary hyperparathyroidism--what beginners should know. *Clin Radiol*. 2004;59(11):967-76.
72. Moure D, Larrañaga E, Domínguez-Gadea L, et al. 99mTc-sestamibi as sole technique in selection of primary hyperparathyroidism patients for unilateral neck exploration. *Surgery*. 2008;144(3):454-9.
73. Clark PB, Case D, Watson NE, Morton KA, Perrier ND, Morton KA. Enhanced scintigraphic protocol required for optimal preoperative localization before targeted minimally invasive parathyroidectomy. *Clin Nucl Med*. 2003;28:955-60.

74. Lorberboym M, Minski I, Macadziob S, Nikolov G, Schachter P. Incremental diagnostic value of preoperative 99m-Tc-MIBI SPECT in patients with a parathyroid adenoma. *J Nucl Med*. 2003;44:904-8.
75. Billotey C, Sarfati E, Aurengo A, Duet M, Mündler O, Toubert ME. Advantages of SPECT in technetium-99m-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med*. 1996;37:1773-8.
76. Arveschoug AK, Bertelsen H, Vammen B. Presurgical localization of abnormal parathyroid glands using a single injection of Tc-99m sestamibi: comparison of highresolution parallel-hole and pinhole collimators, and interobserver and intraobserver variation. *Clin Nucl Med*. 2002;27:249-54.
77. Spanu A, Falchi A, Manca A, et al. The usefulness of neck pinhole SPECT as a complementary tool to planar scintigraphy in primary and secondary hyperparathyroidism. *J Nucl Med*. 2004;45:40-8.
78. Hindié E, Ugur O, Fuster D, et al. 2009 EANM parathyroid guidelines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36(7):1201-16.
79. Mettler FA Jr, Guiberteau MJ. *Essentials of Nuclear Medicine Imaging*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier, 2006:96-5.
80. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132:359-72.
81. Sun SS, Shiau YC, Lin CC, et al. Correlation between P-glycoprotein (P-gp) expression in parathyroid and Tc-99m MIBI parathyroid image findings. *Nucl Med Biol*. 2001;28(8):929.
82. Erbil Y, Kapran Y, Işsever H, et al. The positive effect of adenoma weight and oxyphil cell content on preoperative localization with 99mTc-sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism. *Am J Surg*. 2008;195(1):34-9.
83. Custódio MR, Montenegro F, Costa AF, et al. MIBI scintigraphy, indicators of cell proliferation and histology of parathyroid glands in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(9):1898-903.

84. Ell PJ, Gambhir SS, O'Doherty MJ, Coakley TJ. Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. 3th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2004;2(5)1016-7.
85. Lee VS, Spritzer CE, Colman RE, Wilkisson RH Jr, Coogan AC, Leight GS Jr. Complementary roles of fast spin-echo MR imaging and double-phase Tc99m-sestamibi scintigraphy for localization of hyperfunctioning parathyroid glands, AJR, 1996;167:1555-62.
86. Ferlin G, Borsato N, Camerani M, Conte N, Zotti D. New perspectives in localizing enlarged parathyroids by technetium-thallium subtraction scan. J Nucl Med. 1983;24(5):438-41.
87. Sippel RS, Bianco J, Wilson M, et al. Clin Nucl Med. 2004;29(1):21-6
88. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collins RE. 99mTc sestamibi--a new agent for parathyroid imaging. Nucl Med Commun. 1989;10(11):791-4.
89. Beegs AD, Hain SF. Localization of parathyroid adenomas using 11 C-methionine positron emission tomography. Nucl Med Commun 2005;26:133-136
90. Sundin A, Johansson C, Hellman P, et al. PET and Parathyroid L-(carbon-11) methionine accumulation in hyperparathyroidism. J Nucl Med 1996;37:1766-1770
91. Otto O, Boerner M, Hofmann M, et al. Pre-operative localization of hyperfunctional parathyroid tissue with 11C-methionone PET. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004; 31:1405-1412
92. Calò PG, Pisano G, Loi G, et al. Intraoperative parathyroid hormone assay during focused parathyroidectomy: the importance of 20 minutes measurement. BMC Surg. 2013, 18;13:36.
93. Linhartová M, Mitáš L, Starý K, Munteanu H. [The value of intraoperative ultrasonography in parathyroid surgery]. Rozhl Chir. 2012;91(11):614-9.
94. Gencoglu EA, Aras M, Moray G, Aktas A. The effectiveness of low-dose versus high-dose 99m Tc MIBI protocols for radioguided surgery in patients with primary hyperparathyroidism. Eur J Nucl Med 2013;00: 1-7
95. Usmani S, Khan HA, Mohannadi S. Minimally invasive radionuclide-guided parathyroidectomy using 99m tc-sestamibi in patients with primary

hyperparathyroidism: a single-institution experience. *Med Princ Pract* 2009;18:373-7.

96. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3462-70.

97. Udelsman R, Pasieka JL, Sturgeon C, Young JE, Clark OH. Surgery for asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(2):366-72.

98. Kacker A, Komisar A. Unilateral versus bilateral neck exploration in parathyroid surgery: an assessment of 55 cases. *Ear Nose Throat J*. 2001;80(8):530-2, 534.

99. Lorenz K, Phuong NT, Dralle H. Diversification of minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: minimally invasive video-assisted parathyroidectomy and minimally invasive open videoscopically magnified parathyroidectomy with local anesthesia. *World J Surg*. 2002;26(8):1066-70.

100. Rubello D, Casara D, Shapiro B. Recent advances in preoperative and intraoperative nuclear medicine procedures in patients with primary hyperparathyroidism. *Panminerva Med*. 2002;44(2):99-105.

101. De Pasquale L, Bianchi P, Barabino M, Bestetti A, Bastagli A. Radio-guided video-assisted parathyroidectomy: a preliminary report. *Surg Endosc*. 2001;15(12):1456-8.

102. Okido M, Shimizu S, Kuroki S, Yokohata K, Uchiyama A, Tanaka M. Videoassisted parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: a new approach involving a skin-lifting method. *Surg Endosc*. 2001;15(10):1120-3.

103. Cameron JL. Güncel cerrahi tedavi. Çeviri editörü: Ergüney S, Çiçek Y. p.596-607, 2001.

104. Skandalakis JE. Surgical anatomy and technique. P.66-76, 1995.

105. Sackett WR, Barraclough B, Reeve TS, Delbridge LW. Worldwide trends in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg*. 2002;137(9):1055-9.

106. Reeve TS, Babidge WJ, Parkyn RF, et al. Minimally invasive surgery for primary hyperparathyroidism: a systematic review. *Aust N Z J Surg.* 2000;70(4):244-50.
107. Denham DW, Norman J. Cost-effectiveness of preoperative sestamibi scan for primary hyperparathyroidism is dependent solely upon the surgeon's choice of operative procedure. *J Am Coll Surg.* 1998;186(3):293-305.
108. Palestro CJ, Tomas MB, Tronco GG. Radionuclide imaging of the parathyroid glands. *Semin Nucl Med* 2005;35(4):266.
109. Turgut B, Elagoz S, Erselcan T, et al. Preoperative localization of parathyroid adenomas with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile imaging: relationship with P-glycoprotein expression, oxyphilic cell content, and tumoral tissue volume. *Cancer Biother Radiopharm.* 2006;21(6):579-90.
110. Leupe PK, Delaere PR, Vander Poorten VL, Debruyne F. Pre-operative imaging in primary hyperparathyroidism with ultrasonography and sestamibi scintigraphy. *B-ENT* 2011;7(3):173-80
111. Cermik TF, Puyan FO, Sezer A, et al. Relation between Tc-99m sestamibi uptake and biological factors in hyperparathyroidism. *Ann Nucl Med* 2005;19(5):387.
112. Kao A, Shiau YC, Tsai SC, Wang JJ, Ho ST. Technetium-99m methoxyisobutylisonitrile imaging for parathyroid adenoma: relationship to P-glycoprotein or multidrug resistance-related protein expression. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29(8):1012-5.
113. Bedetti CD, Dekker A, Watson CG. Functioning oxyphil cell adenoma of the parathyroid gland: a clinicopathologic study of ten patients with hyperparathyroidism. *Hum Pathol.* 1984;15(12):1121-6.
114. Lee CT, Yang CC, Lam KK, Kung CT, Tsai CJ, Chen HC. Hypercalcemia in the emergency department. 2006;331(3):119-23.
115. Abe Y, Ejima E, Fujiyama K, et al. Parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism induces positive uncoupling and increases bone mineral density in cancellous bones. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;52(2):203-9.