



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**PRİMER HİPERPARATİROİDİ OLGULARINDA SERUM
KALSIYUM DÜZEYİ PARATİROİD SİNTİGRAFİSİNİN
BAŞARISINI ETKİLER Mİ?**

Dr. SERKAN GÜNGÖR

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2013



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**PRİMER HİPERPARATİROİDİ OLGULARINDA SERUM
KALSIYUM DÜZEYİ PARATİROİD SİNTİGRAFİSİNİN
BAŞARISINI ETKİLER Mİ?**

Dr. SERKAN GÜNGÖR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. FUAT DEDE

İSTANBUL - 2013

ÖNSÖZ

Başta Anabilimdalı Başkanımız Prof. Dr. H. Turgut TUROĞLU olmak üzere Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde geçirdiğim süre boyunca eğitimimde emeği olan tüm hocalarıma,

Beş yıllık eğitim sürem boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. T. Yusuf ERDİL, Prof. Dr. Sabahat İNANIR, Doç. Dr. Tunç ÖNEŞ ve Fiz. Yük. Müh. Meral DEĞER'e,

Tez çalışmamın planlanması ve gerçekleşmesinde fikir ve katkılarıyla yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Fuat DEDE'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte dostça ve uyum içinde çalıştığım sevgili asistan, hemşire, teknisyen, sağlık memuru ve sekreter arkadaşlarıma;

Tüm eğitim hayatım boyunca destekçim ve motivasyon kaynağım, sevgili aileme,

Ve her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen değerli eşime teşekkür ederim.

Dr. Serkan GÜNGÖR

İstanbul 2013

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET.....	IV
ABSTRACT	V
KISALTMALAR	VI
TABLO LİSTESİ	VII
RESİM LİSTESİ.....	VIII
GRAFİK LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Paratiroid Glandı	2
2.1.1. Anatomi ve Embriyoloji	3
2.1.2. Fizyoloji.....	6
2.2.Primer Hiperparatiroidi.....	7
2.2.1. Etiyoloji	8
2.2.2. Klinik Bulgular	10
2.2.3. Primer Hiperparatiroidide Laboratuvar Bulguları ve Tanı	13
2.3.Primer Hiperparatiroidide Görüntüleme Teknikleri.....	1
2.3.1.1. Paratiroid Sintigrafisi.....	2
2.3.2. Radyolojik Yöntemler	10
2.3.2.1. Ultrasonografi	10
2.3.2.2. Bilgisayarlı Tomografi.....	12
2.3.2.3. Anjiyografi - Selektif Venöz Örnekleme.....	13
2.3.3. Negatif Görüntüleme	14

2.4. Ameliyat Öncesi Lokalizasyonun Rolü	15
2.5. Primer Hiperparatiroidi Tedavisi	16
3. MATERYAL VE METOD	20
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇ	30
7. KAYNAKLAR	31



ÖZET

Primer Hiperparatiroidi Olgularında Serum Kalsiyum Düzeyi Paratiroid Sintigrafisinin Başarısını Etkiler mi?

Dr. Serkan GÜNGÖR

AMAÇ: Primer hiperparatiroidi (PHPT) olgularının çoğu asemptomatiktir ve ancak %20 olgu serum kalsiyum (Ca) düzeyindeki artışla birlikte yıllar içinde semptomatik hale gelir. Bu çalışmada; parathormon (PTH) düzeyi yüksek olgularda, serum Ca düzeyinin paratiroid sintigrafisiyle lezyon saptama üzerine etkisi araştırıldı.

METOD: Çalışmaya, bölüm protokolüne göre (tiroid sintigrafisi, dual faz Tc-99m-MIBI paratiroid statik ve erken faz SPECT/BT) görüntülemeleri yapılmış, PHPT ön tanılı, bilinen kronik böbrek hastalığı olmayan olgular dahil edilirken, Ca için anormal değer > 10,5 mg/dL kabul edildi.

BULGULAR: Toplam 81 (14/67, Erkek/Kadın) olguluk çalışma grubunda, ortalama ($\pm$ SD) PTH değerleri, Ca değerinin normal (nCa, n:35, 9.56 ± 0.6 mg/dL) ve yüksek (yCa, n:46, 11.57 ± 0.6 mg/dL) olduğu iki grup için sırasıyla; 157 ± 102 pg/ml ve 198 ± 131 pg/ml olarak bulundu ($p > 0.05$). Sintigrafi ile lezyon saptanma oranları ise normal Ca ve yüksek Ca grupları için sırasıyla; %37 (13/35) ve %89 (41/45) olup, iki grup arasındaki fark anlamlıdır ($p < 0.0001$). Normal Ca grubunda izlenen lezyonların tamamı soliter nitelikteyken (1'i ektopik) pozitif ve negatif olgular için ortalama Ca düzeyleri sırasıyla 9.57 ± 0.7 mg/dL ve 9.56 ± 0.6 mg/dL olup, anlamlı fark izlenmedi ($p > 0.05$). Yüksek Ca grubunda ise 3 olguda çoklu (%7,5), diğerlerinde ise 1'i ektopik olmak üzere tekli lezyon saptandı.

SONUÇ: Paratiroid sintigrafisinde lezyon saptanabilirliğini; görüntüleme protokolü, multiglandüler hastalık, adenom boyutu ve MIBI'nin biyokinetiği gibi çeşitli nedenler etkileyebilmektedir. Bu çalışmada ise görüntüleme öncesi serum Ca düzeyinin sintigrafik başarıyı öngörmeye önemli bir parametre olduğu gösterilmiştir. Çalışmada Ca düzeyi normal olan olguların %37'sinde sintigrafik olarak lezyon gösterilmesi, erken dönem ve hafif primer hiperparatiroidi ile açıklanabilir. Ancak bu grubun çoğunluğu negatif olgulardan oluşmaktadır. Bu sonuç yalancı negatiflik ile açıklanabilir. Benzer senaryoya neden olabilecek yetersiz D-vitamini/Ca alımına bağlı gelişmiş hafif şiddetteki sekonder hiperparatiroidi ile normokalsemik primer hiperparatiroidinin ayrımı için ileri değerlendirme şarttır. Sonuç olarak; sintigrafi öncesi yüksek serum Ca düzeylerinin varlığı, PHPT şüphesi olan olgularda yüksek pozitif sonuçların öngörülmesi açısından önemlidir.

ABSTRACT

Does Serum Calcium Level Affect The Success Rate of Parathyroid Scintigraphy in Patients with Primary Hyperparathyroidism?

Dr. Serkan GÜNGÖR

AIM: Most of the patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) are asymptomatic and only 20% of them become symptomatic with increasing levels of calcium. In this retrospective study, the effect of serum calcium levels on lesion detection rate with parathyroid scintigraphy in patients with high levels of serum PTH was evaluated.

MATERIALS AND METHODS: Thyroid scintigraphy, dual phase Tc-99m MIBI parathyroid scintigraphy and early phase SPECT/CT images were acquired in primary hyperparathyroidism patients without any renal disorders. Serum calcium levels above 10.5 mg/dl were considered as hypercalcemia.

RESULTS : The mean serum PTH levels ($\pm$ SD) in normocalcemic (normal Ca, n:35, 9.56 ± 0.6 mg/dL) and hypercalcemic (high Ca, n:45, 11.57 ± 0.6 mg/dL) patients were found as 157 ± 102 pg/ml and 198 ± 131 pg/ml, respectively in a total of 80 patients (F/M, 67/13) ($p>0.05$). Lesion detection rates with parathyroid scintigraphy in normal calcium and high calcium groups were %37 (13/35) and %89 (40/45) respectively and the difference between these two groups was statistically significant ($p<0.0001$). All the parathyroid lesions in normal Ca group were solitary (1 ectopic) and no statistical difference was found between scintigraphy (+) and scintigraphy (-) patients in terms of mean serum calcium levels ($p>0.05$). In high Ca group, 3 patients had multiple and 42 patients had solitary parathyroid lesions.

CONCLUSION: Several conditions such as; the imaging protocol, multiglandular disease, the size and MIBI biokinetics of the adenomas may influence the lesion detectability in parathyroid scintigraphy. In this study, pretest serum calcium level was shown to be an important parameter in predicting scintigraphic success. In our study, scintigraphic demonstration of lesions in 37 % of patients with normal serum calcium levels can be explained by the early stage and mild PHPT. However, negative cases constitute the majority of this group. This result may be explained by the presence of false negative results. Further evaluation is necessary to differentiate mild secondary hyperparathyroidism developed due to vitamin D and/or calcium intake from normocalcemic primary hyperparathyroidism. Pretest high serum Ca level is important for predicting higher positive results in patients with suspected primary hyperparathyroidism.

KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı tomografi
BBE	: Bilateral boyun eksplorasyonu
Ca	: Kalsiyum
EMG	: Elektromyelografi
HPT	: Hiperparatiroidi
İTA	: İnferior tiroid arter
MIBI	: Metoksiizobutilizonitril
MİP	: Minimal invaziv paratiroidektomi
P	: Fosfat
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PHPT	: Primer hiperparatiroidi
PTH	: Parathormon
PTHrP	: Parathormon related peptide
SPECT	: Tek fotonlu emisyon sintigrafisi (“Single-photon emission computed tomography”)
Tc-99m	: Teknesyum - 99m

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Normal ve yüksek Ca düzeylerinde, 25-hidroksi vitamin D seviyelerine göre sintigrafik başarı oranları.	26
---	----



RESİM LİSTESİ

Sayfa No

- Resim 1:** Normal paratiroid Bezinin mikroskopik görünümü..... 3
- Resim 2:** Paratiroid glandının boyundaki normal lokalizasyon alanları. 4
- Resim 3:** Paratiroid adenomu histopatolojisi. Adenom, hipersellüler ve homojen görünümde olup, çoğunluğu esas hücreler oluşturmaktadır. 9
- Resim 4:** 52 yaşında, PHPT nedeniyle takip edilen kadın hasta (PTH: 313 pg/mL, Ca: 12.2 mg/dL). Tc-99m MIBI paratiroid sintigrafisinde boyunda sağ alt paratiroid lojunda paratiroid adenomu (ok) izlenmektedir. Aynı hastaya ait Tc-99m MIBI SPECT/BT kesitlerinde kostalarda ve solda belirgin her iki humerus proksimalinde “Brown tümör” ile uyumlu, BT’deki litik-ekspansil karakterli lezyonlarda yoğun MIBI tutulumları net olarak seçilmektedir (ok başları)..... 11
- Resim 5:** PHPT nedeniyle takip edilen ve Ca düzeyi yüksek 53 yaşındaki kadın hasta. Boyunda sol alt paratiroid lojunda 25 x 15 mm boyutlu, trakeayı hafifçe sağa deplase eden paratiroid adenomu izlenmekte (PTH: 228 pg/mL, Ca: 11.2 mg/dL)..... 23
- Resim 6:** PHPT nedeniyle takip edilen ve Ca düzeyi normal sınırlarda olan 47 yaşında kadın hasta. Boyunda, sağ alt paratiroid lojunda 7 x 9 mm boyutlu, paratiroid adenomu izlenmekte (PTH: 120 pg/mL, Ca: 9,5 mg/dL)..... 24

GRAFİK LİSTESİ

Sayfa No

- Grafik 1:** Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde, serum Ca ve PTH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmemektedir ($r_s=0.09$, $p=0.44$). 22
- Grafik 2:** Serum Ca ve PTH düzeylerinin paratiroid sintigrafisi pozitifliğini öngörmedeki performanslarını belirlemek amacıyla çizilen ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi..... 25



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer hiperparatiroidili hastalarda, paratiroid glandı patolojilerinin radyonüklid yöntemler ile lokalizasyonu, 80'li yıllardan bu yana, farklı radyofarmasötik ve tekniklerle kullanılmaktadır. Yöntemlerin birbirlerine göre avantaj ve dezavantajları bulunmakla birlikte, genel kabul gören yöntem, ilk olarak Taillefer ve arkadaşlarının önerdiği, “dual faz tekniği”dir (1). Planar Tc-99m MIBI görüntüleri, SPECT/BT ve Tc-99m perteknetat tiroid sintigrafisi ile kombine edilerek çalışmanın hassasiyet ve özgüllük değerleri daha da iyileştirilmeye çalışılmıştır. Tüm bu gelişmelere karşın; lezyon boyutu, hücre fonksiyon, P-glikoprotein ekspresyonu, hiperplastik paratiroid glandı, hücre siklusu, mitokondriden zengin oksifilik hücre yoğunluğu ve multiglandüler hastalık varlığı, başlıca yalancı negatif test nedenleri olarak karşımıza çıkmaktadır (2, 3, 4). Ancak sintigrafik başarıyı etkileyen faktörler bunlarla sınırlı değildir. Az sayıdaki çalışmalarda, aralarında uyumsuzluk olmakla birlikte, preoperatif serum PTH, Ca ve fosfat (P) değerleri gibi biyokimyasal indekslerin de sintigrafik sonucu etkilediği bildirilmiştir (5-10). Bunlardan serum Ca düzeyinin membran potansiyelini etkileyerek MIBI kinetiğini değiştirmede anahtar rol oynadığı ileri sürülmüştür (11). Bu retrospektif çalışmada, PTH düzeyi yüksek, klinik olarak PHPT düşünülen olgularda, serum Ca düzeyinin paratiroid sintigrafisinin başarısını öngörmedeki etkisi araştırıldı.

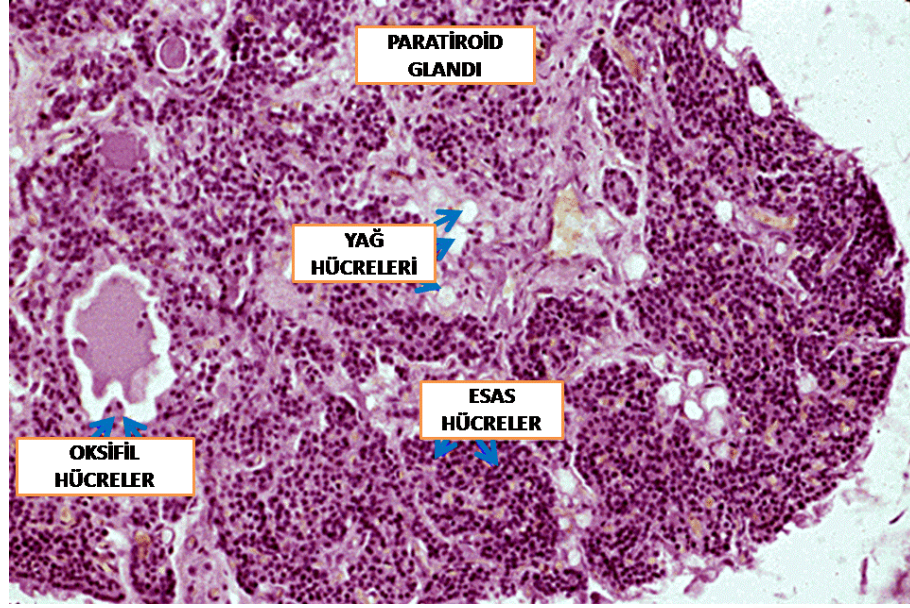
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Paratiroid Glandı

Paratiroid glandının ortalama büyüklüğü 5 x 3 x 1 mm. kadar olup, boyutları 12 x 2 x 1 mm. ile 2 x 2 x 1 mm. arasında değişir. Çoğunlukla yağ dokusu ile örtülüdürler. Her bir bezin ağırlığı 10 mg. ile 80 mg. arasında değişmekte olup ortalama 35-40 mg.'dır. Toplam ağırlıkları ise 100 ile 200 mg arasında değişmektedir. Genelde üst bezler, alt bezlere göre daha küçüktür (12,13).

Makroskopik olarak kırmızımsı kahverengiden, sarımsı kahverengiye kadar değişik renklere olabilirler. Bu renk değişikliği; içerdiği yağ dokusu miktarına, oksifilik hücrelerin sayısına ve kanlanmasına bağlıdır. paratiroid glandları yumuşak ve kıvrılabilir kıvamdadır ve komşu dokunun şeklini kolayca alabilirler. Bu özelliği, sert ve elastik yapıda olan lenf bezleri ile tiroid nodüllerinden ayrılmasına yardımcı olur. Ancak, bu özelliği nedeniyle değişik şekillerde de bulunabilirler. 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 olabilir.

Paratiroid glandının düz bir kapsülü vardır. Bir veya iki besleyici arteri bulunmaktadır. Bez kesildiğinde kesi kenarlarından aktif kanama gözlenir. Buna karşılık lenf bezinde bu kanama gözlenmez.

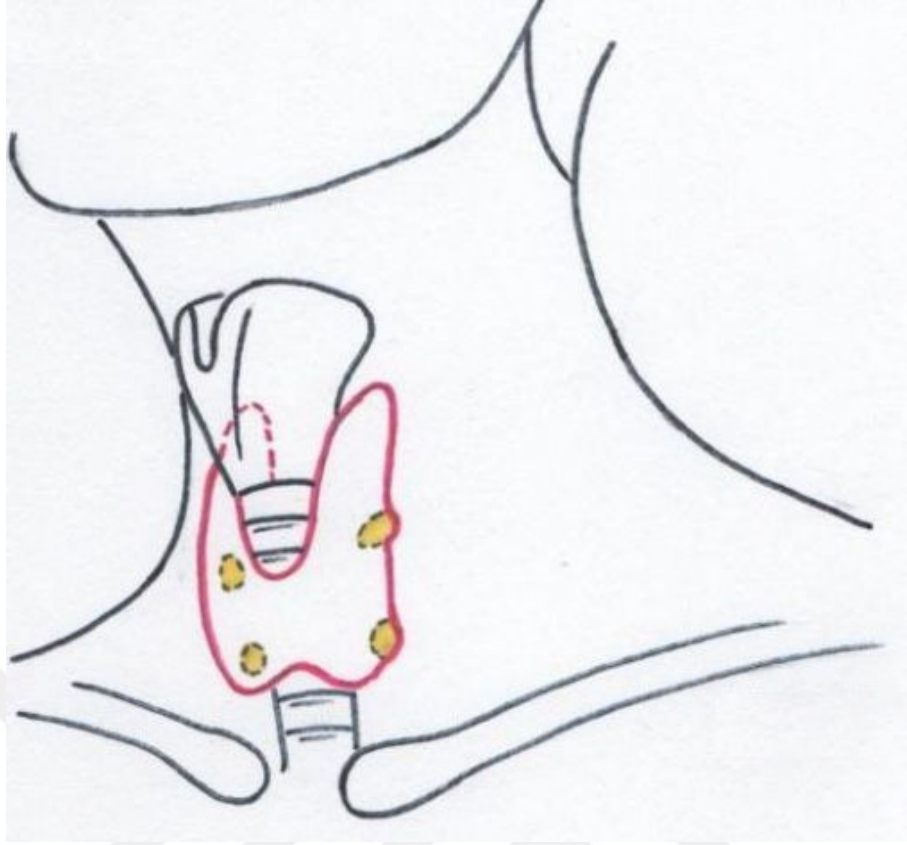


Resim 1: Normal paratiroid Bezinin mikroskopik görünümü.

Erişkin paratiroid glandı iki tipte hücre ve stromal yapı içerir. Hücresel komponenti esas ve saydam hücrelerdir. Stromayı da büyük oranda yağ dokusu oluşturur (Resim 1.). Esas hücre, bezin hormonal fonksiyonundan sorumlu başlıca yapıdır. Saydam hücreler, puberte çağında görülmeye başlar ve artan yaşla birlikte sayıları da artar. Mitokondriden zengin olup hormonal fonksiyonları olup olmadığı halen tartışmalıdır. Yağ hücreleri veya stromal yağ, çocukluk çağında hiç bulunmazken, puberteden itibaren belirmeye başlar ve 40 yaşına kadar artarak devam eder. Bu yaştan sonra kişide aynı seviyede kalır. Hiperparatiroidide (HPT) stromal yağ büyük oranda azalır veya tamamen kaybolur, buna karşın normal bezde artar.

2.1.1. Anatomi ve Embriyoloji

İnsanlarda, boyunda, ikisi altta, ikisi de üstte olmak üzere dört adet paratiroid glandı bulunur (Resim 2). Nadiren beş veya daha fazla (%0,6), veya dörtten az sayıda olabilmektedir. Embriyolojik migrasyon yollarına göre; mandibula ve mediastinum arasında her hangi bir yerde ektopik yerleşim de gösterebilir (12).



Resim 2: Paratiroid glandının boyundaki normal lokalizasyon alanları.

Üst paratiroid glandı embriyolojik hayatta 4. brankial keseden, lateral tiroid ile beraber gelişir ve göç sırasında tiroidin medialine doğru yer değiştirirler. Bundan dolayı üst paratiroid glandları sıklıkla tiroid ile birlikte bulunur, nadiren tiroid parankimi içerisinde yerleşebilir. Bu nedenle cerrahi eksplorasyonda üst paratiroid glandı bulunamaz ise tiroid içi yerleşimden şüphelenilmeli ve aynı taraftaki tiroid nodülü aksi ispatlanmadıkça paratiroid glandı olarak kabul edilmelidir.

Alt paratiroid glandı, timus ile beraber 3. brankial keseden köken alır. Göç sırasında timus ile beraber aşağı doğru inerken boyun alt kısımlarında timustan ayrılır ve tiroid alt kutbunun yakınında yer alırlar. Alt paratiroid glandlarının bu embriyolojik inişi gerçekleştirmez ise üst paratiroid glandı gibi boynun üst kısmında yerleşebilir. Bazen inişe devam ederek mediastinum içinde yer alabilirler. Alt paratiroid glandları üsttekilere göre daha geniş bir alanda bulunabileceğinden, cerrahi eksplorasyonu da daha zor olabilir.

Üst paratiroid glandlarının tiroide subkapsüler alanda 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 paratiroid glandları daha sık olarak kapsül altında saptanabilir (14,15).

Bu embriyolojik gelişiminden dolayı paratiroid glandı çeneden mediastinuma kadar çok geniş bir alanda bulunabilmektedir. Buna rağmen cerrahi girişim sırasında hastaların yaklaşık %98'inde boyun kesisi ile ulaşılabilir yerleşimde olup, az sayıda olguda mediasten eksplorasyonu gerekir (12).

Üst paratiroid glandları, kadavrada yapılan disseksiyonlarda en sık olarak krikotiroid köşenin arkasında (%77) veya tiroid üst polünün arkasında (%22) bulunmuştur. Boyun orta hattı, trakea arkası, farenks veya çene köşesi gibi ektopik yerleşimleri çok nadirdir (%1). Büyüyen paratiroid glandları genellikle aynı yerde kalmazlar. Krikotiroid köşede bulunan paratiroid glandı büyüdüğünde aşağı doğru yer değiştirir ve üst-arka mediastinumda bulunur. Aynı şekilde timik uzantıda bulunan paratiroid glandı büyüdüğünde ön mediastinumda bulunur ve böylece görüş alanından çıkabilir. Ayrıca ağırlık ve boyutu artan bez bulduğu en düşük dirence doğru yer değiştirerek beklenen yerde bulunmayabilir. Üst polün arkasında bulunan paratiroid glandı ve alt polün arka yanındaki bez nadiren yer değiştirir.

Paratiroid glandının arteriyel kanlanması çoğunlukla alt tiroidal arterler vasıtasıyla olur. Bununla birlikte üst tiroidal arter, a. tiroidea ima, trakea, farenks, özefagus ve mediasten arterlerinden veya bunlar arasındaki kollaterallerden kanlanabilirler. Mediasten veya timus içi yerleşim söz konusu olduğunda a. mammaria internanın timus dalından beslenirler.

Venöz kan akımı ise alt, orta ve üst tiroidal venler vasıtasıyla olur.

Boyundaki diğer yapılardan ince fibroz kapsülle ayrılmış olan paratiroid glandı, kan damarından oldukça zengin dokulardır. Kan damarlarının beze giriş ve çıkış bölgeleri kapsül boyunca uzanan fibroz yapıya sahip trabeküllerdir.

Normal erişkin paratiroid glandında mitoz görülmez. Esas hücrelerin sitoplazmaları genellikle eozinofilikten amfolik'e doğru görünüm sergiler ve değişik miktarlarda nötral lipid içerdiklerinden her hücrede 2 veya 3 sudanofilik yağ damlacıkları şeklinde bir görünüme sahiptirler.

Paratiroid glandının stromal içeriği olgun yağ hücreleri, kan damarları ve değişik miktarlarda bağ dokusudur (16,17,18,19).

2.1.2. Fizyoloji

Paratiroid glandı PTH sentez ve salgılanmasından sorumlu olup asıl görevi serum Ca düzeyinin normal seviyesinde tutulmasıdır.

PTH, 84 aminoasit içeren bir polipeptiddir. Paratiroid glandı hücreleri, hücre dışı iyonize Ca düzeyine aşırı duyarlıdır. Bu düzeydeki %1-2 'lik bir azalma PTH salgısında artışa neden olur. PTH salgılanmasının sağlayan herhangi bir trofik hormon yoktur. Plazma Ca seviyesi değişiklikleri PTH salgılanmasını ayarlayan en önemli mekanizmadır. Paratiroid glandı hücrelerinin bu yanıtı hücre zarında yer alan Ca algılayan reseptörler aracılığı ile gerçekleşir.

Bu mekanizma iskelet ve böbreğe direkt olarak, sindirim sistemine indirekt olarak etki eder. PTH böbreklerde Ca'nın distal renal tubuluslardan geri Emilimini uyarır. Kemiklerde ise rezorbsiyonunu uyararak dolaşıma Ca ve P geçmesini sağlar. PTH, D vitamininin aktif metaboliti olan 1,25-dihidroksi D vitamin sentezini uyarmak suretiyle dolaylı olarak gastrointestinal sistemden Ca ve P Emilimini artırır.

Böylece PTH ve 1,25 dihidroksi D vitamininin ortak etkileri sonucu serum Ca düzeyi normal sınırlara yükselir. Hücre dışı iyonize Ca düzeyindeki artış PTH salgısını ortadan kaldırır. Bu durum renal Ca atılımında artışa, renal P klirensinde, kemik dokusundan Ca mobilizasyonunda ve barsak Ca Emiliminde azalmaya yol açarak iyonize Ca düzeyini normal sınırlara indirir.

Kalsiyum, hücre motilitesi, kas kontraksiyonu, kromozom hareketi, nörotransmitter salınımı, endositoz ve ekzositoz gibi fizyolojik olaylarda başlıca rolü olan iyondur. Hücre içinde "calmodulin" yada "troponin" gibi Ca'yı yüksek ilgi ve özgülük ile bağlayan proteinlere bağlanır. Bu proteinler hücre içindeki Ca reseptörleri olarak işlev görmektedir. Ca algılayan reseptör (calcium-sensing receptor), G proteinleri ile eşleşmiş reseptörler grubundandır. Bu reseptör hücre dışı sıvıda iyonize Ca düzeylerindeki küçük değişikliklere duyarlıdır. Ca algılayan reseptör; paratiroid, böbrek, tiroid C hücreleri ve beyindeki bazı bölgelerde belirlenmiştir. Böbrek epitelyum hücrelerindeki reseptörün fonksiyonu, iyonize Ca düzeyindeki lokal değişikliklere göre renal tubulus işlevini düzenlemektedir. Örneğin, hücre dışı sıvıdaki Ca düzeyinin artışı tubuluslarda Ca'nın geri Emilimini azaltmakta ve antidiüretik hormonun etkisini engellemektedir.

Fosfat, kemik ve diğer dokuların ana elemanlarından birisidir. P hücre dışı düzeyi sirkadiyen ritme, büyüme çağına ve yemeklere bağlı olarak (Ca'a göre daha) değişkendir. P'nin hücre içine geçişine ve P esterleri oluşmasına yol açtığından, karbonhidrat alınması serum P düzeylerini akut olarak azaltır. Besinlerle alınan P'nin %80-90'ı sindirim sisteminden emilir. Bu nedenle gastrointestinal emilimin yetersiz oluşuna bağlı hipofosfatemi, bazı asitlerin kullanımı dışında enderdir. Serum P düzeyi başlıca böbrekler tarafından ayarlanmaktadır. Glomerüllerden süzülen P'nin %80-95 'i proksimal tubuluslarda geri emilir.

Bu geri emilim işlevini PTH ve PTH ilişkili peptid (PTHrP) ortak bir PTH/PTHrP reseptörü aracılığı ile düzenler. Hipofosfatemi durumunda 1,25 hidroksi D vitamini sentezi artarak gastrointestinal sistemden Ca ve P emilimini, kemik dokusundan Ca ve P salınımını sağlar. Böylece serum P düzeyinin normal sınırlara getirilmesine çalışılır. Hiperfosfatemide PTH salınımı iyonize Ca düzeyindeki ve renal 1-hidroksilaz enzim aktivitesindeki azalma sonucu artar. PTH artışı serum P düzeyini normale getirecek şekilde renal P klirensini artırır.

Ca ve P metabolizmasında D vitamini önemli bir rol oynamaktadır. Başlıca görevi barsaklardan Ca ve P'nin emilimini sağlamaktır. D vitamini vücuda iki kaynaktan sağlanır. Bunlardan biri bitkilerde bulunan ergosteroldür. Diğer de kolesterolün deride güneş ışınlarının (ultraviyole) etkisiyle D vitaminine dönüşmesiyle oluşur. D vitamininin inaktif şekli olan 25-hidroksi D vitamininden, aktif şekli 1,25-dihidroksi D vitamini sentezini proksimal renal tubuluslarda yer alan 1-hidroksilaz enzimi düzenlemektedir. Hipokalsemi durumunda, PTH'nın uyarmasına sekonder sentezinde artış dikkati çekmektedir. Renal 1-hidroksilaz enziminin aktivitesi hücre dışı Ca ve P düzeyindeki azalma ile doğrudan da uyarılmaktadır. Hücre dışı sıvıda bu iyonların düzeyinin artışı ile enzim aktivitesini doğrudan engeller.

2.2. Primer Hiperparatiroidi

Hiperparatiroidi, PTH'nın fizyolojik sınırların üzerinde salınması sonucu ortaya çıkan klinik bir tablodur. HPT, PTH salgılanmasının primer ya da bazı uyarılara bağlı ortaya çıkmasına göre sekonder veya tersiyer olabilmektedir. Bu üç şekilden en sık görüleni PHPT'dır (20).

Primer hiperparatiroidi; paratiroid glandının birinin veya birden fazlasının otonom fonksiyonu ile aşırı miktarda PTH salgılaması sonucu ortaya çıkan klinik tablodur. Serum Ca düzeyi değişikliklerine yanıt vererek PTH salınımını denetleyen ‘‘negatif-feedback’’ işlevi bozulmuştur. PTH’nın oto–kontrolden kurtulup, kontrolsüz bir şekilde fazla salgılanması sonucunda hastalarda ileriki dönemlerde hiperkalsemi gelişir. Hiperkalsemi genel olarak kemiklerden Ca mobilizasyonu ile ortaya çıkar (21).

PTH; böbrek ve iskelet sistemi üzerine direkt, gastrointestinal sisteme indirekt olarak etki eder. Serum PTH düzeyinin artması; böbreklerden P atılımını artırır, Ca atılımını engeller, kemik rezorbsiyonunu uyararak dolaşıma Ca ve P geçmesini sağlar, 1,25 dihidroksi D vitamini sentezini uyararak gastrointestinal sistemden Ca ve P emiliminin artmasına yol açar.

Poliklinik hastaları arasında hiperkalseminin en sık rastlanan nedeni primer hiperparatroidi’dir. Hastanede yatan popülasyon arasında hiperkalseminin en sık rastlanan nedeni ise malignitelerdir (21).

Genel olarak 1/500-1/1000 sıklığında görülmekte olup, kadınlarda erkeklere oranla üç kat daha sık rastlanılmaktadır. Bu oranın, postmenopozal dönemindeki kadınlarda artarak 1/200 sıklığına ulaştığı bildirilmiştir (21).

2.2.1. Etiyoloji

Primer hiperparatiroidi klinikte karşımıza üç şekilde çıkmaktadır. Bunlardan ilki ve en sık rastlanan sporadik, ikincisi ailesel, üçüncüsü de multipl endokrin neoplazi (MEN) ile birlikte seyreden şeklidir (22).

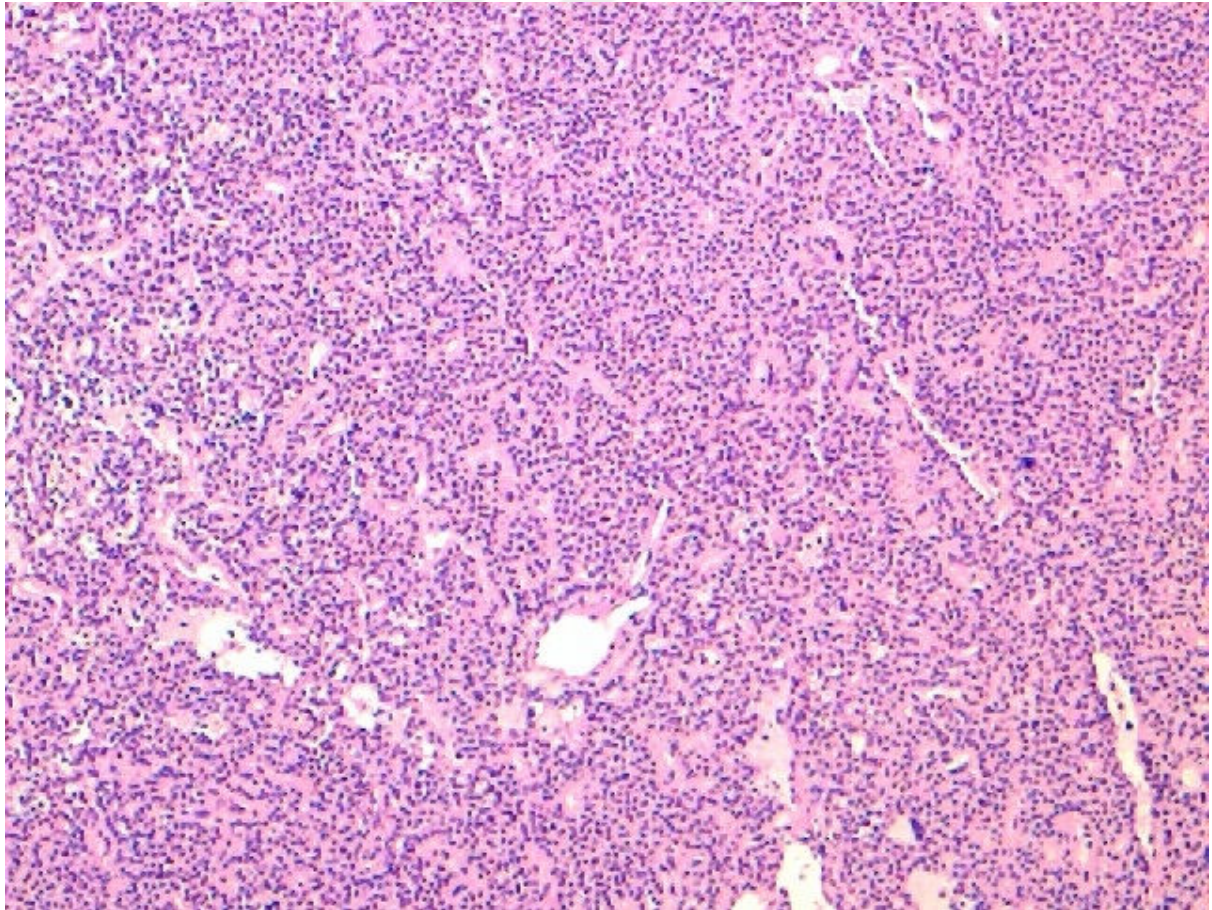
PHPT’ ye en sık yol açan patoloji tek paratiroid adenomu olup (%80-85), ikinci sıklıkta dört bezin hiperplazisi (%12-15) yer alır. Çift adenom (%2) ve paratiroid karsinomu (<%1) ise çok daha nadir görülür (12, 23).

PHPT’nin etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte bazı araştırmacılar çocukluk çağında boynun radyasyona maruz kalmasını etiyolojik neden olarak göstermektedir.

Paratiroid adenomları ile ilgili genetik çalışmalarda PRAD-1 adlı bir onkogen belirlenmiştir. Bu onkogenin paratiroid adenomlarından en azından bazılarının etiyolojisinde sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

Ailevi formları multipl endokrin neoplazi (MEN) tip I ve tip II a içinde yer alır. Bu sendromlarda paratiroid glandı hastalığı multiglandüler ve otozomal dominant geçişlidir.

Primer hiperparatiroidiye neden olan lezyonların mikroskopik incelemesinde çoğunlukla esas hücrelerin (chief cell), ender olarak da oksifil hücrelerin egemen olduğu gözlenir (Resim 3). Adenomlarda tek bir odakta yoğunlaşan esas hücrelerin egemenliğindeki lezyonun kenarında sıkışmış normal paratiroid dokusu vardır. Hiperplazide ise berrak hücrelerin diffüz proliferasyonu söz konusudur.



Resim 3: Paratiroid adenomu histopatolojisi. Adenom, hipersellüler ve homojen görünümde olup, çoğunluğu esas hücreler oluşturmaktadır.

Paratiroid adenokarsinomunun selim adenomlardan ayrımı oldukça güçtür. Bu ayırmada girişim sırasında çevre dokulara invazyon saptanması önemlidir. Histopatolojik olarak kuvvetli mitotik aktivite, yoğun fibroz stroma, kapsül veya damar invazyonu ve DNA içeriğinde anaploidi saptanması karsinom tanısını destekler. Karsinom tanısında en güvenilir belirteç lenf ganglionlarına, akciğere ve karaciğere uzak metastaz yada lokal invazyon varlığıdır. Ayrıca paratiroid karsinomunda serum Ca ve PTH düzeyi diğer HPT olgularına göre çok daha yüksek olup, böbrek taşı, böbrek yetmezliği ve kemik tutulumu gibi klinik bulgular daha seyreder.

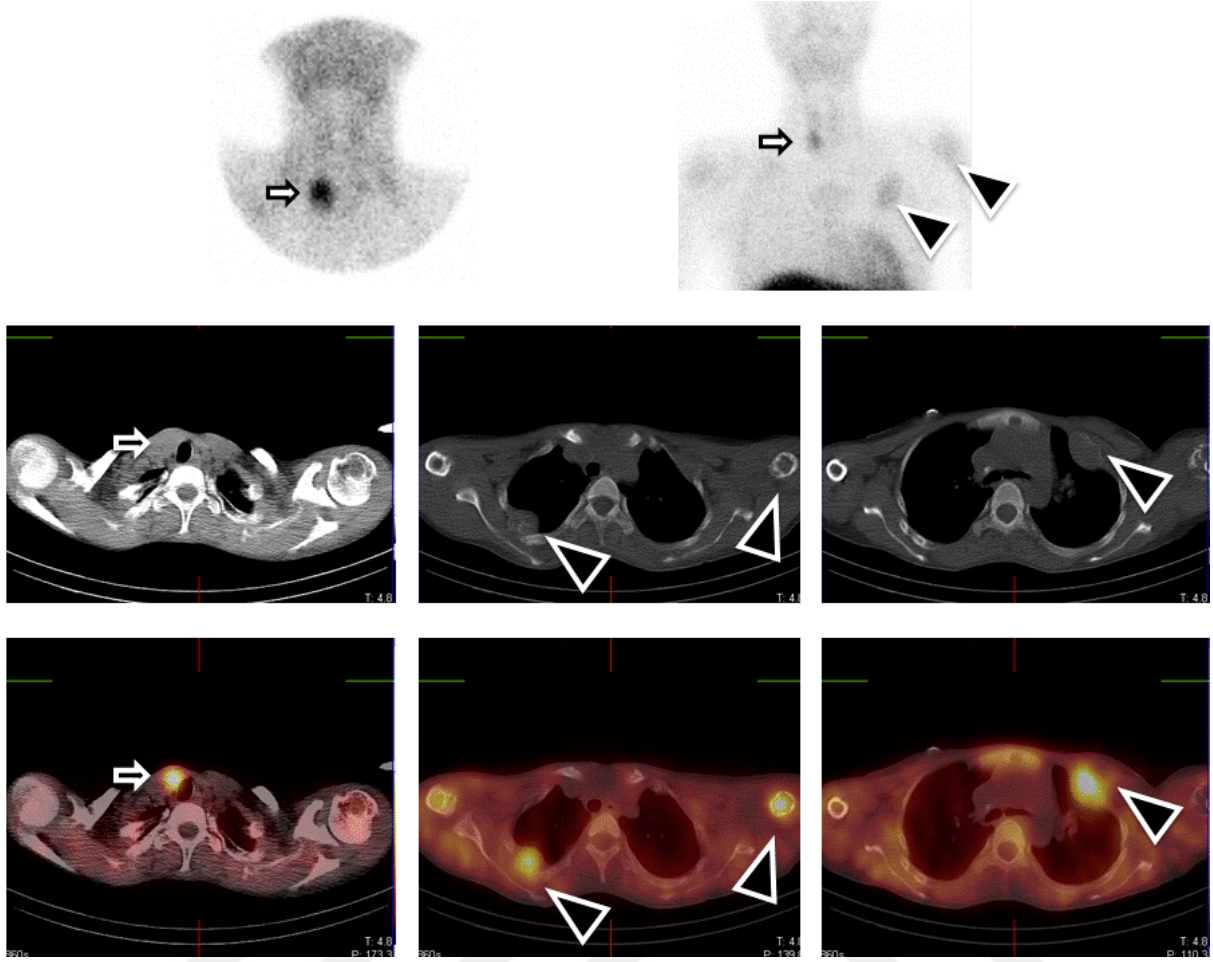
2.2.2. Klinik Bulgular

Primer hiperparatiroidide değişik sistem ve organları ilgilendiren çeşitli bulgular ortaya çıkabilir. Ülkemizde hastaların büyük bölümüne tekrarlayan böbrek taşları veya ağır kemik lezyonları ile hastalığın başlangıcından uzun bir süre sonra tanı konmaktadır (24). Oysa sosyoekonomik düzeyi daha yüksek ülkelerde ise PHPT tanısı konulan hastaların büyük bir bölümü asemptomatik olup, sadece rutin biyokimya incelemelerinde hiperkalsemi saptanan hastalardır. Hiperkalseminin yol açtığı en belirgin semptom yorgunluktur. Bazen kas güçsüzlüğü, iştahsızlık, bulantı, kabızlık, poliüri ve polidipsi gibi yakınmalar nedeniyle yapılan klinik incelemelerde bu belirtilerin HPT' ye bağlı olduğu anlaşılır.

Nöromüsküler bozukluklar (kas güçsüzlüğü), psikiyatrik semptomlar ve elektromyografi (EMG) değişiklikleri PHPT' ye özgüdür, sıklıkla ameliyat sonrası kaybolur. Bunların dışındaki semptom ve bulgular (santral sinir sistemi semptomları, kabızlık, bulantı, poliüri, polidipsi, noktüri gibi) nonspesifik olup, PHPT lehine yorumlamak zordur (25).

İskelet bulguları

Klinik araştırmalarda, 1925-1950 yılları arasında HPT' de kemik lezyonu saptanma oranı %50 iken son yıllarda bu oran %10'un altına inmiştir. Osteitis fibrosa cystica adıyla bilinen şiddetli kemik hastalığı %5'ten az olguda görülmektedir (25). Hastaların % 5-15'inde kemik ağrıları veya patolojik kırıklara neden olan iskelet tutulumu görülür. Bu nedenle PHPT' nin rutin tetkiklerinde arasında kemik dansite ölçümünün (BMD) önemli yeri vardır.



Resim 4: 52 yaşında, PHPT nedeniyle takip edilen kadın hasta (PTH: 313 pg/mL, Ca: 12.2 mg/dL). Tc-99m MIBI paratiroid sintigrafisinde boyunda sağ alt paratiroid lojunda paratiroid adenomu (ok) izlenmektedir. Aynı hastaya ait Tc-99m MIBI SPECT/BT kesitlerinde kostalarda ve solda belirgin her iki humerus proksimalinde “Brown tümör” ile uyumlu, BT’deki litik-ekspansil karakterli lezyonlarda yoğun MIBI tutulumları net olarak seçilmektedir (ok başları).

Başlıca kemik lezyonları:

- Patolojik kırıklar, fibrotik infiltrasyonlar
- Kemiğin kortikal yüzeylerinde incelme
- Diffüz demineralizasyon
- Kafatasında subperiostal rezorbsiyon sonucu tuz-biber görünümü
- Brown tümörleri (kemik içindeki fibrotik geniş kabarık lezyonlar) (**Resim 4**).
- 3. ve 4. parmakların orta falankslarının medial yüzlerinde görülen subperiostal rezorbsiyon

Böbrek bulguları

Hiperkalsemi nedeniyle Ca' nın idrarla atılımı artar. Yüksek PTH düzeyine bağlı olarak P ve P ürünlerinin atılımı da arttığından üriner alkaloz oluşur. Bu iki faktör taş oluşumu için uygun bir ortam hazırlar. Böbrek tutulumu; böbrek taşı (%20) ve böbrek parankim kalsifikasyonu (%5-10) şeklinde ortaya çıkar (13).

Hipertansiyon

HPT ile birlikte olan hipertansiyonun patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olup; olguların çoğunda hipertansiyonun esansiyel mi yoksa HPT ' ye mi bağlı olduğu belirlenememiştir. Buna rağmen başarılı bir paratiroidektomiden sonra hastaların çoğunda hipertansiyonun düzeldiği veya gerilediği gözlenmiştir (12).

Gastrointestinal sistem bulguları

Bulantı, kusma, kabızlık ve iştahsızlık gibi bulguların yanında %10 kadar hastada peptik ülser veya pankreatit saptanır. Burada, hiperkalseminin mide asit salgısını uyarıcı etkisinin rolü olduğu sanılmaktadır (25). Safradaki Ca konsantrasyonunun yüksekliğine bağlı olarak HPT ' li hastalarda safra taşı sıklığı da artar (13). HPT'li hastalarda yapılan çeşitli araştırmalarda Helicobacter Pylori pozitifliğinin normal popülasyona oranla daha yüksek olduğu saptanmıştır (26). Ayrıca akut pankreatitte de normalden sık rastlanmaktadır (27).

Nöromüsküler bulgular

Semptomatik HPT olguların hemen hepsine yakınında en önde gelen şikâyet halsizlik, yorgunluk ve kas güçsüzlüğüdür. Kaslardaki bu fonksiyon ve güç kaybının ana sebebi olarak hiperkalsemi gösterilmektedir. Hiperkalseminin şiddeti ve devam etme süresi ile doğrudan ilişkilidir (28,29,30).

Özellikle alt ekstremitte proksimal kas gruplarında daha belirgin olmak üzere vücuttaki tüm kaslar bu hiperkalsemiden etkilenerek çeşitli oranlarda güç ve fonksiyon kaybına uğramaktadır. Bu ise EMG veya çeşitli kas kasılma gücü ölçüm testleri ile kolaylıkla gösterilebilmektedir. Literatürde bu konuda birçok çalışmaya rastlamak mümkündür (31,32). Halsizlik, yorgunluk, yaygın kas ve eklem ağrıları, kaslarda güçsüzlük ve yürüme bozuklukları gibi nöromüsküler semptomların paratiroidektomiye takiben sağlanan

normokalsemiden bir süre sonra gerilediği, hatta bir kısım hastada tamamen kaybolduğu bildirilmektedir (25,28,29).

Psikiyatrik bulgular

Hiperparatiroidi'de hafif kişilik değişikliklerinden, depresyon ve psikoza kadar giden çeşitli bulgular saptanabilir. Hastaların %5 kadarında konfüzyon ve deliryum gibi daha ciddi tablolar ortaya çıkabilir. HPT 'nin tedavisinden sonra hiperkalsemiye bağlı psikiyatrik bulgular kısa sürede düzelir (33,34).

Diğer bulgular

Yumuşak dokuların kalsifikasyonuna bağlı olarak, ellerin proksimal falankslar arası eklemlerinde artralji karakteristiktir. Ayrıca ender olarak kondrokalsinoz, kaşıntı, kırılğan tırnak, kalp kalsifikasyonları, korneada bant keratopatisi de gelişebilir.

2.2.3. Primer Hiperparatiroidide Laboratuvar Bulguları ve Tanı

Primer hiperparatiroidi tanısı; yukarıda değinilen klinik bulgu ve semptomlar nedeniyle kan Ca ve P düzeylerinin ölçülmesi ya da rutin biyokimyasal kontroller sırasında saptanan Ca ve P düzeylerindeki anormalliklerin ileri değerlendirilmesi aşamasında konulur (35,36).

PHPT tanısında en değerli tanı kriteri serum Ca ve PTH ölçümleridir. Serum Ca düzeyinin 10,4 mg/dl 'nin üzerinde bulunması daima hiperkalsemi şüphesi uyandırmalıdır. Hipoalbuminemi veya asidoz durumlarında HPT'ye rağmen total Ca düzeyleri normal olabilir. Ancak serum iyonize Ca değerleri daima yüksektir.

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 tanısız önem taşır. PTH düzeyi ile hiperkalsemi derecesi ve patolojik paratiroid glandı kitlesi arasında bir ilişki bulunur (23,25).

PHPT'nin klinik ve laboratuvar tanısında önem taşıyan kriterler aşağıda özetlenmiştir.

- Yüksek serum Ca ve PTH
- Düşük serum P
- Yüksek idrar Ca
- Yüksek serum 1,25-dihidroksivitaminD₃
- Artmış kemik yapım ve yıkım parametreleri (Alkalen fosfataz, Osteokalsin)
- Direkt grafide böbrek taşı

D vitamin tayini veya 24 saatlik idrarda P atılımı tanı için çok gerekli değildir. Kemik dansite ölçümü ise daha çok tedavi sonrası takipte yararlıdır.

Primer Hiperparatiroidi’de Ayırıcı Tanı:

- Familial hipokalsürik hiperkalsemi
- Maligniteler
- Multiple myeloma
- Granülatöz hastalıklar
- Tirotoksikoz
- Vitamin D intoksikasyonu
- Tiazid türü diüretikler
- Lityum
- Süt-alkali sendromu

2.3. Primer Hiperparatiroidide Görüntüleme Teknikleri

Persistan ve reküren PHPT nedeni ile yeniden opere edilen olgularda daha önceki ameliyata ait skar dokusu ve normal doku planlarının bozulması; hem teknik nedenler ile ameliyatın zorlaşmasına neden olarak bu ameliyatların başarı şansını azaltmakta hem de morbiditeyi artırmaktadır. Bu nedenle reoperatif HPT cerrahisinde hiperkalsemiye neden olan hastalıklı bezin ya da bezlerin lokalizasyonu için USG, sintigrafi, BT, MRG gibi non-invazif görüntüleme yöntemleri ve invazif bir yöntem olan selektif venöz örnekleme yapılmasının mutlak gerekliliği konusunda literatürde fikir birliği mevcuttur (37,38). Buna karşın primer olgularda kullanılacak görüntüleme yöntemleri ve uygulanacak cerrahi yöntem konusunda endokrin cerrahlar arasında görüş farklılıkları vardır. İlk kez cerrahi girişim yapılacak PHPT hastalarında deneyimli cerrahlar tarafından yapılan bilateral boyun eksplorasyonunun (BBE) anormal paratiroid glandının lokalizasyonunu saptamada % 95 - 99 arasında başarı oranı ile en iyi yöntem olduğu bildirilmektedir (39,40). Bu nedenle bir çok klinisyen kısa operasyon süresi, azalmış morbidite, azalmış maliyet ve sonuçlar üzerinde belirgin etkisinin olmamasından dolayı ilk ameliyatlarda, ileri teknoloji gerektiren lokalizasyon çalışmasından kaçınılmaktadırlar.

1991 ve 2002 yıllarında toplanılan Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) konferansında, PHPT için deneyimli bir cerrahın yapacağı BBE'nin en iyi görüntüleme yöntemi olduğu vurgulanarak; preoperatif görüntüleme yöntemlerinin kullanılması sadece reopere olacak hastalar ile sınırlandırılmıştır (41,42). Hastaların % 85 - 90'nda PHPT' nin nedeninin tek bir adenom olması sebebi ile rutin BBE, ancak küçük bir hasta grubunda gerekli olmaktadır. Son yıllarda PHPT varlığında uygulanacak cerrahi tedavinin seçimi konusunda önemli değişiklikler olmuştur. Rutin BBE önerenlerin sayısı azalır iken, başta paratiroid sintigrafisi olmak üzere, görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılması, intraoperatif PTH kullanımı, ameliyatların lokal ya da bölgesel anestezi altında yapılabilmesi, cerrahi gama prob kullanımı ve hastalardan minimal invaziv girişim yönünde artan talepler hem ameliyat ve hastanede kalış süresini kısaltmak hem de postoperatif komplikasyonları azaltmak amacı ile tek taraflı boyun eksplorasyonu ya da minimal invazif cerrahi olarak isimlendirilen direkt olarak paratiroid adenomu'na yönelik bir cerrahi tedaviyi

önerenlerin sayısı artmış ve bu durum preoperatif görüntüleme yöntemlerinin kullanımını arttırmıştır.

2.3.1.1. Paratiroid Sintigrafisi

Paratiroid glandı patolojilerinin sintigrafik olarak görüntülenmesi ile ilgili ilk çalışmalar 1960'lara dayanmaktadır. O dönemde ilk olarak Kobalt -57 - (Co57)-siyanokobalamin ve selenyum-75 (Se75) - metionin ile paratiroid adenomu görüntüleme çalışmaları yapılmış ve ancak 2 gr'dan fazla ağırlıktaki adenomlar tespit edilebilmiştir (43,44).

Paratiroid glandı patolojilerinin görüntülenmesinde myokard perfüzyon ve tümör görüntüleme ajanı olan Tl-201 ilk kez Ferlin ve ark tarafından denenmiştir (45). İlk yıllarda tek ajan olarak kullanılan Tl-201 ilerleyen yıllarda I-123 veya Tc-99m perteknetat ile çıkartma sintigrafisi metodunun literature kazandırılması sonucu kombine olarak kullanılmıştır. Tl-201 hem paratiroid glandında hem de tiroid bezinde tutulum gösteren bir radyofarmositik iken Tc-99m perteknetat sadece tiroid bezinde tutulum gösterir. Yapılan çekimlerden sonra Tl-201 görüntüsünden Tc-99m perteknetat görüntüsü bilgisayar yardımıyla çıkarılır ve kalan aktivite paratiroid lezyonu lehine değerlendirilir. Çıkartma sintigrafisinde Tl-201 ya da Tc-99m perteknetat ' tan hangisinin ilk ajan olarak verileceği konusunda fikir birliği yoktur.

Tc-99m perteknetat / Tl-201 çıkartma sintigrafisi, PHPT hastalarında lezyon belirlenmesinde duyarlılığı % 71,8 ve pozitif prediktif değeri % 92,1 iken sadece paratiroid adenomları dikkate alındığında ise duyarlılığı % 82, pozitif tahmin değeri ise % 94 olarak bulunmuş ve bu durum daha küçük boyuttaki paratiroid glandı hiperplazilerinin tespitindeki düşük duyarlılığa bağlanmıştır (46). Tl-201 / Tc-99m perteknetat çıkartma sintigrafisi yapıldığında ise paratiroid adenomlarının tespitinde duyarlılık % 73,8 pozitif öngörü değeri ise % 93,4 bulunmuştur (46).

Picard ve ark. Tl-201/ I-123 çıkartma sintigrafisi ile paratiroid glandı patolojilerinde % 69,1 duyarlılık ve % 92,1 pozitif öngörü değeri elde ettiklerini bildirmişlerdir (47).

Tetrofosminin vücuttaki dağılımı Tc-99m MIBI' ye benzer ancak Tc-99m MIBI' den farklı olarak mitokondri ve plazma membrane potansiyellerine bağlı pasif difüzyon ile kapiller membranı geçerek mitokondride birikir. Tiroid bezinden atılımı daha yavaştır. Bu nedenle tek ajan olarak değil Tc-99m perteknetat veya I-123 ile çıkartma sintigrafisi yapılır. Literatürde Tc-99m tetrofosmin / Tc-99m perteknetat veya I-123 çıkartma sintigrafisinin paratiroid adenomu tespitindeki duyarlılığı % 75 olup Tc-99m MIBI ile elde edilen sonuçlara benzerdir (48).

Toluidine-Blue boyası, I125 veya I131 ile işaretlenip sistemik yoldan verilerek sintigrafik çalışmalar denenmiştir. Zwas ve ark., tetkikin duyarlılığını % 93 olarak bildirmişlerdir (49). Ancak sistemik yoldan verildiğinde ciddi toksik etkilere yol açabildiğinden rutin kullanıma girmemiştir.

Paratiroid Sintigrafisinde Kullanılan Ajanlar

Tc-99m MIBI

MIBI, Lipofilik ve monovalan katyonik izonitril kopleksidir. Tc-99m (Teknesyum-99m) perteknetat ile işaretlenip kaynatılarak kullanılır. Bağlandıktan sonra 6 saat süre ile stabilitesi yüksektir. Pasif difüzyon ile hücre membranından geçer. Hücre içi negatif transmembran potansiyeli ile mitokondri membranını geçerek mitokondri içinde lokalize olur. Dokularda tutulumunda lokal kan akımı, hücre zarındaki elektriksel gradyen farkı, mitokondri sayısı ve metabolizmasındaki artış da etkili olur. Hastaya enjekte edilen Tc-99m MIBI'nin % 33'ü hepatobiliyer yolla, % 25'i ise böbreklerle vücuttan atılır. Alınan doz açısından kritik organ kolondur ve 30 mCi enjeksiyon yapılan hasta 5,4 rad doza maruz kalır. Tüm vücut ise yaklaşık 500 mrad doza maruz kalır. Tc-99m MIBI, iyi görüntü kalitesi, kısa yarı ömrü, uygun radyoaktif doz kullanımı ile paratiroid sintigrafisinde tercih edilen bir radofarmositiktir (50,51).

Tc-99mTetrofosmin

Lipofilik ve katyonik bir ajandır. Kiti, tetrofosmin + kalay klorür dihidrat + sodyumsülfosalisilat + sodyum D glukonat + sodyum hidrojen karbonat içerir.

Perteknetat eklendikten sonra oda ısısında 15 dk beklenir. Önce Tc-99m glukonat oluşur. Sonra “ligant exchange” ile Tc-99m tetrofosmin oluşur. pH 8,3 - 9,1 arasında olmalıdır. Bağlanma verimi yüzdesi % 90’dan fazladır. Kit bağlanma öncesinde veya sonrasında oda ısısında saklanır. Bağlanımdan 8 saat sonra stabilitesi yüksektir (50).

Talyum-201 Klorür

Primer olarak 35 - 45 MeV proton radyasyonu ile Tl-203 (p,3n) Pb-201 radyasyonu ile üretilir. Pb-201 9,4 saat yarı ömür ile Tl-201’a bozunur. Siklotron ürünüdür. Kalibrasyon gününde % 1’den az Tl-200, % 1’den az Tl-202, % 0,25’den az Pb-203 ve % 98’den çok Tl-201 içermelidir. Klinikte Tl-201 – Tl klorür formu kullanılır. Oda ısısında saklanır. Kalibrasyondan sonra 5 - 6 günde kullanılmalıdır. Elektron yakalama ile parçalanır. Fiziksel yarı ömrü 73 saat, biyolojik yarı ömrü ise 40 saattir. Parçalanması sonucu Civa (Hg) meydana gelir. Parçalanması sırasında % 98’i 69 keV ve 81 keV enerjisinde X ışınları ve çok düşük miktarda 167 keV (% 8) ve 135 keV (% 2) gamma ışını yayınlanır. Tl-201 miyokard perfüzyon sintigrafisinde kullanılmak üzere geliştirilen potasyum (K) analogudur. Biyokinetik özellikleri potasyuma benzemekle beraber aynı değildir. İV olarak verildiğinde K gibi, Na-K ATPaz pompası ile (aktif transportla) hücre membranını geçerek hücre içine girer. Hücre içi K havuzunda birikir. Hücreler tarafından tutulumunda etkili olan diğer faktörler kan akımı, membran geçirgenliğinde artış, metabolik aktivite artışı ve anjiogenezdır. Tl-201’in uzun yarı ömürlü olması, uzun süre saklanabilmesi ve geç görüntü alınabilmesi gibi avantajları vardır. Ancak, uzun yarı ömürlü olması, radyasyon dozu açısından hastaya yüksek miktarda aktivite verilmesini engellemekte ve görüntü kalitesinin düşmesine neden olmaktadır. Hastaya enjekte edilen dozun % 3 - 5’i kalp, % 15’i karaciğer, % 3,5’i böbrekler, çok az bir kısmı ise dalak, iskelet kası ve beyin tarafından tutulur. En çok radyasyona maruz kalan organ böbrektir. Kortekste ve daha belirgin olarak böbrek medullasında birikir. Böbrekler 0,39 ile 1,17 rad /mCi radyasyon dozuna maruz kalır (50,52).

1980’lerde Tl-201/Tc-99m perteknetat çıkartma tekniği kullanılmaktaydı. Tl-201 nonspesifik tümör görüntüleme ajanı olup, paratiroid glandının benign ve malign tümörlerinde de tutulmaktadır. Kan akımı ajanı olarak normal tiroid dokusu tarafından de tutulmaktadır.

Çıkartma metodunda, ilk olarak TI-201 ve daha sonra Tc-99m perteknetat görüntüleri elde edilmektedir. Bilgisayar ortamında Tc-99m perteknetat görüntüsü TI-201 görüntüsünden çıkarılarak “subtraksiyon” görüntüsü elde edilmiş olur. Bu metod TI-201’in fiziksel özellikleri (düşük görüntü kalitesi ve sensitivitesi), hasta hareketi ve Tc-99m MIBI’nin kullanıma girmesiyle artık terk edilmiştir.

İyot-123

Siklotronda üretilir. 159 keV saf gama enerjisi vardır ve yarı ömrü 13,2 saattir. Tiroid bezinde tutulur ve organifiye edilir. Retrosternal tiroid dokusunu çok iyi gösterir. Tutulumu (uptake) düşük olsa bile görüntü kalitesi iyidir. Sintigrafi çekim süresi görece daha uzundur (50).

Tc-99m Perteknetat

Mo99/ Tc-99m jeneratöründen sağım ile elde edilir. Yarı ömrü 6 saat olup 140 keV gama enerjisine sahiptir. Tiroid dokusunda tutulur fakat organifiye edilmez (50).

Tc-99m MIBI paratiroid sintigrafisi

Coakley ve ark tarafından ilk kez 1989 yılında paratiroid patolojilerinin görüntülenmesinde katyonik bir kompleks olan Tc-99m MIBI kullanılmıştır (53). Tc-99m MIBI ile paratiroid sintigrafisi “çift faz yöntemi” denilen erken ve geç dönem görüntüler alınarak yapılan çekim veya Tc-99m ya da I-123 ile birlikte çift radyofarmositik ile çıkarma yöntemi ile yapılabilir.

Tc-99m MIBI ile çift fazlı paratiroid sintigrafisi çekimi için hastaya iv yolla 185 - 925 MBq (5 - 25 mCi) Tc-99m MIBI uygulanır ancak genellikle önerilen doz 740 MBq’dır (20 mCi). Tc-99m MIBI enjeksiyonundan 10 dk sonra boyun ve mediastenden anterior pozisyonunda erken statik görüntüler alınır (erken faz - tiroid fazı). Enjeksiyondan 90 - 150 dk sonra ise boyun ve mediastenden 10’ar dk’lık geç görüntüler alınır (geç faz - paratiroid fazı). Sağ - sol anterior oblik görüntüler de

gereğinde kullanılabilir. Pinhole görüntüleme yüksek rezolusyon sağlayarak küçük boyutlu paratiroid adenomlarının tespitinde faydalı olabilir.

Çift faz yönteminin temel prensibi, Tc-99m MIBI'nin enjeksiyon sonrası erken fazda tiroid ve paratiroid glandında tutulumu olup, geç fazda normal tiroid ve paratiroid dokularından atılırken patolojik paratiroid dokularından yeterli miktarda atılmayıp retansiyona uğramasına dayanmaktadır. Tc-99m MIBI' nin normal tiroid dokusundan atılımı paratiroid lezyonlarına göre daha hızlıdır. Paratiroid patolojilerinde Tc-99m MIBI' nin tutulum mekanizması, artmış perfüzyon ve sellüleritenin yanında artmış mitokondri sayısı ile de ilgilidir. Bu nedenle normal paratiroid dokusuna göre adenomlardan Tc-99m MIBI' nin atılımı daha yavaş olmaktadır. Yapılan çalışmalarda Tc-99m MIBI' nin % 92'si mitokondri içinde tutulduğu bildirilmiştir (54). Mitokondriden zengin oksifil hücre içeriği ile Tc-99m MIBI tutulumu arasında bazı çalışmalarda anlamlı ilişki saptanmasına rağmen tersi sonuçlar veren çalışmalar da vardır (55,56). Tc-99m MIBI retansiyonun bir transmembran protein olan P-glikoprotein ekspresyonu ile ilişkili olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarda ileri sürülmektedir. Buna göre Tc-99m MIBI retansiyonunun şiddeti adenomu oluşturan parankimal hücrelerdeki P-glikoprotein ekspresyonu ile ters orantılıdır. Paratiroid adenomları diğer neoplastik lezyonların aksine P-glikoprotein ekspresyonunun azalma gösterdiği benign tümörlerdir (57,58).

Tc-99m MIBI / Tc-99m perteknetat çıkarma yöntemi ile paratiroid sintigrafisi çekiminde hastaya 185 -370 MBq (5 - 10 mCi) Tc-99m perteknetat iv enjeksiyonu yapıldıktan 15 - 30 dk sonra boyundan 10 dk'lık statik görüntü alınır. Ardından hasta hareketi olmaksızın 740 MBq (20 mCi) Tc-99m MIBI iv enjeksiyonu yapılarak boyun ve mediastenden 10'ar dk'lık statik görüntüler alınır. Tc-99m perteknetat görüntülemesi, Tc-99m MIBI görüntülemesinden sonra da yapılabilir. Bu sayede residü Tc-99m perteknetat aktivitesi nedeniyle ortaya çıkabilecek görüntüleme hatalarının önüne geçilebilir. Çıkarma sintigrafilerinde hasta hareketi yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir. Çekimlerden sonra bilgisayar ortamında Tc-99m MIBI görüntüsünden Tc-99m perteknetat görüntüsü çıkarılır ve varsa kalan aktivite tutulumu paratiroid lezyonu lehine yorumlanır. Gereğinde Tc-99m MIBI enjeksiyonundan 90 - 150 dk sonra geç faz boyun ve mediasten görüntülemesi yapılarak aynı zamanda çift faz görüntüleme yapılmış olur. Tc-99m MIBI / I-123

çıkarma sintigrafisinin de mantığı aynıdır. İyottan fakir diyet ile beslenmesi önerilen hastaya 740 MBq (20 mCi) Tc-99m MIBI iv enjeksiyonundan 10 dk sonra boyun ve mediastenden 10'ar dk'lık statik görüntüler alınır. Ardından 7,5 - 20 MBq (200 - 550 mCi) I-123 içirilerek 30 dk ile 4 saat arasında boyundan 10 dk'lık statik görüntü alınır. Çekimlerden sonra bilgisayar ortamında Tc-99m MIBI görüntüsünden I-123 görüntüsü çıkarılır ve varsa kalan aktivite tutulumu paratiroid lezyonu lehine yorumlanır.

SPECT, rotasyon yapan kamera yardımıyla bir veya birden fazla kolimatörün istenen bölge çevresinde değişik derecelerde dönerek tomografik görüntü alınmasını sağlayan bir nükleer tıp çekim yöntemidir. SPECT yardımı ile paratiroid lezyonları incelemesi 3 boyutlu izlenerek lezyon lokalizasyonu yapılabilir. SPECT çekimi, Tc-99m MIBI ile çift fazlı paratiroid sintigrafisi çekiminin erken ya da geç fazlarından birini takiben yapılabilir. SPECT görüntüleme ile paratiroid adenomlarının tam lokalizasyonu yapılabilmekte ve çevre dokular ile ilişkisi hakkında bilgi sağlayarak cerraha yol gösterici olabilmektedir. Paratiroid glandı tiroid beziyle yakın komşuluklu, derin yerleşimli olması ve tiroid bezinde nodül varlığı paratiroid lezyonlarının lokalizasyonunu güçleştirir. Paratiroid lezyonları % 20 vakada ektopik yerleşimli olup % 2 vakada ise mediastinal bölgede yer alırlar (59). Bu tür hastalarda paratiroid lezyonunun saptanmasında statik görüntüler yeterli olmayabilir ve boyun ve mediastene yönelik SPECT görüntülemesi yapmak gerekir.

Tc-99m MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisi ilk olarak Taillefer ve ark tarafından uygulanmıştır (60). Yüksek görüntü kalitesi, uygun radyasyon dozimetrisi, kısa yarı ömrü ve yüksek doğruluk oranları Tl-201 ile yapılan görüntülemelere nazaran tercih edimesini sağlamıştır. Soliter paratiroid adenomlarının tespitinde Tc-99m MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisinin duyarlılığı % 85 -100 arasında bildirilmiştir (61). 919 hastalık metaanalizde, Tc-99m MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisinin duyarlılığı % 81,4 ve pozitif öngörü değeri % 97,4 bulunmuştur (46). Tc-99m MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisinin duyarlılığı paratiroid glandı hiperplazilerinde ise % 70'in altındadır. Tc-99m MIBI / Tc-99m perteknetat çıkarma yöntemi ile paratiroid sintigrafisi yöntemi ile paratiroid adenoma tanısındaki duyarlılık % 89 iken hiperplazide ise % 55 - 79'dur (62). Tiroid nodüllerinde de hipoaktif veya hiperaktif olmalarından bağımsız olarak Tc-99m MIBI retansiyonu

görülebilmesi, tekniğin duyarlılığını kısıtlayan bir faktördür. Tiroid nodülü varlığında Tc-99m MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisi görüntülerinin Tc-99m perteknetat sintigrafisi ve tiroid USG'si ile birlikte değerlendirilmesi daha güvenilir sonuçlar vermektedir. Çift faz yöntemi tek bir radyofarmositik kullanıldığı için dozimetri açısından avantaj sağlamakta iken Tc-99m MIBI / Tc-99m perteknetat çıkarma yöntemi ise özellikle tiroid nodülleri ile birliktelik gösteren paratiroid lezyonlarının tespiti açısından tercih nedeni olmaktadır. Weiss ve ark, paratiroid adenomlarının tespitinde Tc-99m MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisi ve USG korelasyonu ile duyarlılık oranının % 86'dan % 93'e yükseldiğini bildirmişlerdir (63). Ruda ve ark'nın 1995 - 2003 yılları arasındaki 20225 vakalık 160 seriyi içeren metaanaliz çalışmasında PHPT hastalarında Tc-99m MIBI paratiroid sintigrafisinin duyarlılığı, soliter paratiroid adenomlarında % 88,4, multiglanduler paratiroid hiperplazilerinde % 44,4, çift adenomlarda % 29,9, paratiroid karsinomlarında ise % 33 olarak bildirilmiştir (64).

SPECT görüntüleme, Tc-99m MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisindeki planar görüntülere ek olarak uygulandığında, paratiroid adenomlarının tespitinde duyarlılığı % 86'dan % 90'a yükseltmiştir (tekrar ameliyat olacak hastalarda ise % 79,5'dan % 87'e) (65). Ayrıca SPECT görüntüleme ile ektopik yerleşimli adenomlarda duyarlılık % 75'den % 81'e, nüks vakalarda ise % 79,5'dan % 85'e yükselmiştir (63,65). SPECT görüntülemenin statik görüntülemeye ek bir avantaj sağlamadığını bildiren çalışmalar da vardır (66). SPECT görüntüleme erken ya da geç fazda yapılabilir. Geç fazda yapılan çalışmalarda paratiroid lezyonundaki MIBI tutulumunda azalma olması duyarlılığı azaltabilmektedir. Perez Monte ve ark, PHPT hastalarda paratiroid adenomlarının tespitinde erken faz SPECT görüntüleme ile % 91 duyarlılık tespit ederken bu oranın geç faz SPECT görüntülemesinde ise % 74 olduğunu bildirmişlerdir (67).

Tc-99m MIBI ile paratiroid sintigrafisi çalışmalarında, soliter tiroid nodüllerinin yanı sıra tiroid karsinomaları, lenfoma, metastatik hastalık, granulomatöz hastalıklar gibi lenfadenopatiye yol açan durumlarda ve kahverengi yağ dokusunda yalancı pozitif tutulumlar görülebilir (59).

Tc-99m MIBI ile paratiroid sintigrafisi çalışmalarında yalancı negatif sonuçlar görülebilmektedir. Paratiroid adenomu boyutu, görüntü rezolüsyonu, P-

glikoprotein ve multidrug rezistansı varlığı lezyonun MIBI tutulumunu etkilemektedir (59). Mitokondriden zengin oksifil hücre içeriğinin MIBI tutulumundan sorumlu olduğu ve oksifil hücreden fakir paratiroid adenomlarında MIBI tutulumunun düşük, MIBI atılımının ise hızlı olduğu bildirilmiştir (59). Takami ve ark.'nın Tc-99m MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisi ile yaptıkları çalışmada PHPT hastalarının % 7'nde Tc-99m MIBI' nin paratiroid adenomundan hızlı atılımına bağlı olarak geç faz görüntülerinde lokalizasyonunun mümkün olmadığını tespit etmişlerdir (68). Özellikle hemorajik ya da büyük hiperplazik paratiroid glandında gelişen dejenerasyona bağlı olarak MIBI' nin paratiroid glandından erken atılımı sebebiyle geç fazda yanlış negatifliğe sebep olduğu bildirilmiştir (69).

Denham ve ark. 6331 hastalık PHPT metaanaliz çalışmasında, paratiroid adenomlarının Tc-99m MIBI çift faz veya Tc-99m MIBI / Tc-99m perteknetat ile çıkarma sintigrafisinin duyarlılığının % 90,7 özgüllüğünün % 98,8 olduğunu ve bu hastaların % 87'nin minimal invazif cerrahiye uygun hasta olarak kabul edildiğini bildirmişlerdir (70).

SPECT/BT

BT, retrotrakeal, retro-ösofagial ve mediastinal yerleşimli adenomlarda US' den daha başarılı olsa da, boyun alt kesim ve intratiroidal ektopik yerleşimli adenomlarda lezyon bulma sensitivitesi düşüktür. Duyarlık ve tanısal doğruluğu artırmak için ayrı olarak elde edilen SPECT ve BT görüntülerinin sayısal olarak birleştirilmesi beklenen etkiyi sağlamamıştır. SPECT/BT sisteminin gelişmesi ile birlikte, aynı gantri içerisinde çift başlı gama kamera (SPECT) ve entegre X-ışını transmisyon sistemi (BT) monte edilmiş ve nükleer tıp görüntülemesinde yeni bir çağ açılmıştır. Yapılan çalışmalarda, paratiroid patolojilerini saptamada; entegre SPECT/BT, tek başına SPECT ve BT çalışmaları ile karşılaştırılmış olup tanısal doğruluğunun daha iyi olduğu gösterilmiştir (71,72). Ancak SPECT/BT'nin, SPECT'e üstünlüğü ve cerrahi başarıya katkısı açısından fark saptanmamıştır. Ektopik lezyonlarda ve reopere hastalarda, lezyonun anatomik lokalizasyonunu daha iyi göstermesi nedeni ile, SPECT/BT'nin daha iyi olduğu gösterilmiştir (73).

Pozitron emisyon tomografisi

Pozitron emisyon tomografisi (PET), pozitron yayan kısa ömürlü radyofarmasötiklerin kullanıldığı nükleer tıp görüntüleme yöntemidir.

Flor 18-Fluorodeoksiglukoz (F18 FDG) PET görüntülemesi paratiroid adenomlarında artmış metabolik aktivitenin tespiti amacıyla kullanılmakta olup, literatürde değişik başarı oranları içeren çalışmalar mevcuttur. Neumann ve ark, F18 FDG PET görüntülemenin paratiroid adenomu tespitinde duyarlılığını % 86 olarak bulmuşlar ve Tc-99m MIBI SPECT'e üstün olduğunu bildirmişlerdir (74). Ancak Melon ve ark'nın çalışmasında ise paratiroid adenomu olan 9 hastanın sadece 2'nde F18 FDG PET ile paratiroid adenomu tespit edilebilmiştir (75).

Karbon 11 metionin (C-11 methionine) ile yapılan PET çalışmalarında ise (F18 FDG) PET'e göre daha olumlu sonuçlar alınmıştır. Sundin ve ark tarafından yapılan 32 hastalık çalışmada C-11 metionin PET ile % 85 tanısal doğruluk ile paratiroid adenomu tespit edilebilmiştir (76). Beggs ve Hain tarafından yapılan çalışmada ise C11 methionine PET 'nin paratiroid adenomu tespitinde duyarlılık % 83, özgüllük % 100 ve doğruluk oranı % 88 olarak bildirilmiştir (77).

2.3.2. Radyolojik Yöntemler

2.3.2.1. Ultrasonografi

Boyun ultrasonografisi (USG), kolay uygulanabilir olması, noninvazif olması, radyasyon maruziyetinin olmaması ve görece ucuz olması sebebi ile paratiroid lezyonlarının değerlendirilmesinde klinik pratikte yoğun olarak kullanılmaktadır.

USG ile paratiroid lezyonları değerlendirilirken yüksek rezolusyonlu lineer ve ses frekansı yüzeyel dokulara yönelik 7 - 10 MHz'lik probalar kullanılır. Karakteristik paratiroid lokalizasyonlarında bulunan bezlerden kaynaklanan adenom ve hiperplaziler USG ile saptanabilirken normal paratiroid glandı görüntülenemez. Paratiroid adenomları ve hiperplazileri, USG ile benzer bulgulara sahip olup kesin ayrımları yapılamaz. Her iki patolojide de lezyonlar oval şekilli, genellikle 1 - 1,5 cm. çaplı, homojen solid yapılar olup ekojeniteleri komşu tiroid glandına oranla belirgin olarak hipoekojendir (78,79). Paratiroid glandlarının ekojeniteleri % 15 - 20

olguda farklılık gösterir. Bazı olgularda ekojenite tiroid bezi ile eş olup sonografik olarak tiroid nodülünden ayırımı güçleştirir. Olguların % 2'nde ise kistik dejenerasyona sekonder internal kistik komponentler belirgindir. Nadiren adenomalar saf kistik de olabilir. Kalsifikasyon adenomlarda nadir iken hiperplazilerde ve karsinomlarda daha sık görülür. Çoğu olguda paratiroid karsinomları büyük adenomlardan ayırt edilemezler. Komşu vasküler yapılara ya da kas gruplarına invazyon varlığı karsinomu düşündürür ancak her olguda invazyon bulunmayabilir (79). Paratiroid USG'nde yanlış pozitif değerlendirme vasküler yapılar, özefagus, longus colli kası, lenf nodları gibi yapıların paratiroid lezyonu olarak değerlendirilmesinden kaynaklanır. Ayrıca tiroid nodülleri de bazen yanlışlıkla paratiroid lezyonu olarak değerlendirilebilir. Nodülün intratiroidal yerleşimli ve hiperekojen olması tiroid nodülü lehinedir. Bazen tiroid bezi büyüklüğüne ve nodüllerin varlığına bağlı olarak paratiroid lezyonlarının değerlendirilmesi güçleşebilir. Paratiroid lezyonunun mediastinal, retrotrakeal, retroözefagial, substernal yerleşimli olduğu ve daha önce boyun bölgesinden cerrahi girişim geçirmiş vakalarda USG'nin faydası sınırlı olup duyarlılığı % 40 oranındadır (80). Vasküler yapıların ve lenf gangliyonlarının paratiroid lezyonlarından ayırımında renkli doppler USG faydalıdır. Renkli doppler USG'nde nodül periferinde inferior tiroid arter (İTA) dallarından oluşan 90 - 270 derecelik hipervaskülarizasyon halka formunda olup paratiroid lezyonları için karakteristik bulgudur (81). Lenf gangliyonunda santral hiler vaskülarizasyon bulunması tanıyı kolaylaştırır. Vasküler yapılarda ise doppler inceleme ile akımın gösterilmesi paratiroid lezyonundan ayırım sağlar.

Paratiroid adenomu lokalizasyonunda USG'nin duyarlılığı % 70 - 88 oranında iken hafifçe büyümüş paratiroid lezyonlarının varlığında ise % 30 - 90 arasında değişen oranlarda duyarlılık sonuçları literatürde bildirilmiştir (82, 83, 84). Persistan ya da rekürren vakalarda ise % 36 - 63'tür (85,86). USG'nin paratiroid lezyonlarının tespitindeki özgüllüğü % 40 - 100 oranında saptanmıştır (82,87). Ruda ve arkadaşlarının, PHPT' li vakalarda preoperatif dönemde yapılan USG ile ilgili 1995-2003 yılları arasında yapılmış 54 çalışmayı inceleyen metaanalizde USG'nin duyarlılığı, paratiroid adenomlarında % 79 (% 77 - % 80), paratiroid

hiperplazilerinde % 35 (% 30 - % 40), multipl adenomalarda ise % 16 (% 4 - % 28) olarak saptanmıştır (64).

USG, unilateral cerrahi girişim planlanan paratiroid adenomalarında lezyon lokalizasyonu için sintigrafik yöntemler ile kombine kullanılır. Özellikle nodüler guatr görülme oranının yüksek olduğu bölgelerde tiroid sintigrafisi ve paratiroid sintigrafisi ile birlikte kullanılması tiroid nodülü ile paratiroid adenomu ayırımı açısından faydalı olduğu gibi tiroid nodülü nedeniyle minimal invazif girişimlere uygun olmayan hastaların belirlenmesi açısından faydalıdır (84,88). USG, paratiroid sintigrafisi ile saptanan adenomların varlığının doğrulanması ve tam lokalizasyonunun yapılması amacıyla da kullanılabilir ki bu durum özellikle Tc-99m MIBI tutulumu gösteren tiroid nodülleri ile paratiroid lezyonlarının ayırımı açısından önemlidir. Ayrıca, multiglandüler hastalık varlığında Tc-99m MIBI tutulumu göstermeyen nondominant paratiroid lezyonlarının varlığının saptanmasında kullanılabilir (89). USG eşliğinde biopsi ile alınan örnekten sitolojik inceleme ve PTH tayini ile paratiroid adenomu tiroid nodülü ayırımı yapılabilir.

2.3.2.2. Bilgisayarlı Tomografi

Paratiroid adenomunun lokalize edilmesinde ince kesitli ve kontrastlı olarak çekilen BT kullanılabilir. Boyun hiperekstansiyonda iken 5 mm'lik 50 - 150 mL iv kontrast madde enjeksiyonu ile hyoid kemik ve aortik arası çekim yapılır. Paratiroid glandı olması beklenen lokalizasyonlarda yoğun kontrast tutulumu gösteren nodüller, paratiroid lezyonu olarak değerlendirilir. Hipervasküler olmaları nedeniyle BT'de komşu vasküler yapılar ve tiroid bezine göre daha fazla kontrast madde tutması sayesinde 4-6 mm'lik paratiroid adenomalarının tespiti mümkün olsa da genel olarak 1cm'den küçük adenomların ayırımı zordur. BT'nin paratiroid adenomu tespitinde duyarlılığı % 46 ile 87 arasında değişir (90). BT'nin USG'ye olan avantajlarından birisi özellikle mediastinumdaki ektopik paratiroid adenomlarını saptayabilmesi ve lokalizasyonunu yapılabilmesidir. BT, retrotrakeal, retroözefagial ve mediastinal yerleşimli paratiroid adenomlarının saptanmasında USG'e üstündür ancak tiroid bezine komşu yerleşimli olanlarda ise duyarlılığı düşüktür (91). Lenf nodları, kıvrımlı damarlar ve özefagus yanlışlıkla adenom gibi görülebilir. Esas

dezavantajı ise iyonize kontrast maddenin iv verilmesi, iyonize radyasyona maruz kalınmasıdır. Vücut ve solunum hareketleri ile oluşabilen artefaktlar, omuza bağlı beam-hardening artefaktları, eski ameliyata bağlı metalik artefaktlar yanlış pozitif ve negatif sonuçlara yol açabilir.

2.3.2.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'nin paratiroid adenomu saptanmasındaki duyarlılığı % 65-80 arasında değişmektedir (92,93,94). Paratiroid adenomunun en yaygın görünümü T1 ağırlıklı imajlarda izointens düşük sinyal intensiteli, T2 ağırlıklı imajlarda ise yüksek sinyal intensiteli ve iv gadolinyum verilmesinden sonra intensite artışı şeklindedir (92,93). Nadiren anormal paratiroid glandı içerisinde kistik veya hemorajik komponent varsa hem T1 hem de T2 ağırlıklı imajlarda yüksek sinyal intensiteli görülebilir.

MRG ve paratiroid sintigrafisinin birlikte değerlendirildiği çalışmalarda, paratiroid adenomu tespitinde MRG'nin duyarlılığı sintigrafiye eşit iken özgüllüğü düşük bulunmuştur (86,95). Fibrozis, eski hemoraji veya hücresel dejenerasyona bağlı da nadiren düşük sinyal intensiteli görünüm ortaya çıkabilir. Anormal paratiroid dokusundaki bu sinyal paternlerinin anormal glandın histolojik özellikleri ile de uyumlu olduğu bildirilmiştir (96). MRG'nin, özellikle persistan veya rekürren HPT hastalarında olduğu gibi ektopik yerleşimli paratiroid adenomu olasılığının yüksek olduğu durumlarda ve paratiroid sintigrafisinin negatif veya şüpheli olduğu hastalarda kullanılması önerilmektedir (97).

2.3.2.3. Anjiyografi - Selektif Venöz Örnekleme

Tiroid ya da paratiroid ile ilgili ameliyat öyküsü olan veya mevcut patolojisi noninvazif yöntemler ile lokalize edilemeyen hastalarda invazif tanı yöntemlerinin kullanılması zorunludur (98).

İnvazif yöntemler, paratiroid glandı anjiyografisi ve selektif venöz örneklemedir. paratiroid glandı anjiyografisi her zaman ilk olarak uygulanmalıdır. Paratiroid glandı anjiyografisindeki en önemli arteriyel yapı İTA'dır ve görüntülenmesi

için genellikle tiroservikal trunkus enjeksiyonu yapılır. Paratiroid adenomlarının anjiyografik görünimleri karakteristiktir. Bu lezyonlar oldukça vasküler olup, oval yapıda ve konturları düzgündür. Kontrast enjeksiyonu sonrasında homojen kontrast fiksasyonu gösterirler (80). Uygun yapılmış paratiroid anjiyografisinin duyarlılığı, diğer noninvazif radyolojik yöntemlerin başarısız kaldığı durumlarda % 60 olup yanlış negatiflik % 0, yanlış pozitiflik % 5'dir (99).

Anjiyografi başarısız olduğunda son seçenek operasyon öncesi yapılacak selektif venöz örneklemedir. Selektif venöz örnekleme yönteminde kateter yardımıyla tiroid venöz pleksus ve timik venden kan örnekleri alınarak PTH ölçümü yapılır. Alınan kandan ölçülen PTH ile periferik venden alınan PTH değeri karşılaştırıldığında kateterdeki kanda ölçülen PTH değerinin periferik kandaki PTH'nın 2 katı veya daha fazla değerde olması anlamlıdır. Bu yöntem cerraha anormal PTH salgılaması yapan bezin lokalizasyonu hakkında bilgi verir (sağ, sol ya da mediastinal) ama kesin lokalizasyonu sağlamaz (98). Selektif venöz örnekleme yönteminin duyarlılığı radyolojik yöntemleri ile lokalizasyon yapılamamış hastalarda % 70 - 80 oranındadır (100). Mikrokateter ve kılavuz tel teknolojisindeki gelişmeler ile birlikte anjiyografi sırasında saptanan adenomların eş zamanlı embolizasyon ile tedavisi de yapılabilmektedir (101).

2.3.3. Negatif Görüntüleme

Operasyon kriterlerini karşılayan ve biyokimyasal olarak PHPT tanısı almış hastalarda, görüntülemenin negatif olması operasyonu ekarte etmemektedir. Bu hastalarda tek adenom intraoperatif bulguların en sık sebebi olup (% 62-77) multiglandüler hastalık da (% 20-38) sık olarak görülmektedir (102,103). Bu hastalarda tanı konulması için bilateral boyun eksplorasyonu yapılmaktadır (104,105).

Tekrar opere olacak, negatif paratiroid sintigrafisi ve USG sonuçları olan olgularda, 4D-BT ve/veya MRG gibi ilave görüntüleme metodlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu görüntüleme metodları da mevcut patolojiyi lokalize edemezse anjiyografi ve selektif venöz örnekleme gibi invaziv görüntüleme metodları kullanılabilir.

2.4. Ameliyat Öncesi Lokalizasyonun Rolü

PHPT tanısında görüntüleme yöntemlerinin rolü bulunmamaktadır. Bununla birlikte lokalizasyon görüntülemesi, rekürent ve persistan HPT hastalarında, başarısız boyun eksplorasyonu sonrası, ektopik tiroid dokusu varlığını göstermede kullanılmaktaydı. Minimal invaziv cerrahinin yaygınlaşması ile birlikte, minimal invaziv cerrahi adayı olabilecek hastaların belirlenmesinde sintigrafik lokalizasyon kullanılmaktadır (106,107). Operasyona rehberlik etmesi açısından, mevcut görüntülerin cerrahi esnasında ameliathanede bulunması, operasyonun başarılı bir şekilde gerçekleşmesini kolaylaştırmaktadır.

Minimal invaziv ve tek taraflı paratiroidektomi

Minimal invaziv yöntem düşünülen PHPT olgularında, preoperatif lokalizasyonun operasyon süresini kısalttığı bilinmektedir (108,109,110). Minimal invaziv yaklaşımın başarısı görüntüleme sonuçlarının doğruluğu ile ilişkilendirilmiştir. Operasyonun başarılı olduğunu doğrulamak için, operasyon esnasında ölçülen intraoperatif PTH düzeyleri kullanılabilir. Operasyonun amacı hastanın biyokimyasal olarak stabil hale gelmesidir.

Reküren ve persistan hiperparatiroidi hastalarında cerrahinin tekrarı

Primer hiperparatiroidi hastaların % 5-10' u persistan ve reküren hastalık nedeni ile tekrar opere olmaktadır (111). Bu gibi hastalarda, PHPT tanısı biyokimyasal olarak doğrulanmalı ve operasyon için tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir. Tekrar opere olacak hastalarda lokalizasyon görüntülemesinin doğruluğu kaçınılmazdır. Ameliyat sonrası gelişen fibrozis ve paratiroid glandı lokalizasyonun değişmesi nedeni ile komplikasyonlar, kalıcı hipoparatiroidizm ve persistan hastalık riski tipik olarak yüksektir (112,113-115).

Tekrar eksplorasyon yapılacak hastalarda, operasyon öncesi iki veya daha fazla görüntüleme yöntemi ile lezyonun gösterilmesi gerekmektedir (65,66). Ameliyat öncesi görüntüleme yapılmayan hastalarda, tekrar edilen cerrahinin başarı

oranı % 60 olarak bilinmektedir. Bir çok gözlemsel çalışmada, operasyon öncesi yapılan lokalizasyon görüntüleri ile cerrahi başarı oranı % 95 oranlarında gösterilmiştir (111,112,116).

2.5. Primer Hiperparatiroidi Tedavisi

Primer hiperparatiroidi’de, semptomatik hasta grubunda (aşıkâr kemik hastalığı, nefrolitiazis, nefrokalsinozis, nöromusküler hastalık, patolojik kırıklar ve hiperkalsemik kriz gösteren olgular) tedavi yöntemi paratiroidektomidir. Bunun dışında kalan asemptomatik ya da minimal semptomu olup tesadüfi olarak hiperkalsemi saptanan hastaların cerrahi ya da medikal tedavi yapılıp yapılmayacağı tartışmalı bir konudur. Bu amaçla NIH konferansı, 1990 ve 2002 yılında toplanarak asemptomatik hastalarda cerrahi için kriterler belirlemiştir. Bu kriterlere göre bütün semptomatik olgular cerrahi paratiroidektomi adaydırlar. Asemptomatik olgulardan; (a) serum Ca düzeyi normal üst sınırdan 1 mg/dl yüksek olan (b) anlamlı derecede hiperkalsiüri (>400 mg/gün) veya kreatinin klirensinde yaş ve cinse uyarlı referans aralığından % 30’un üzerinde azalma olan, (c) herhangi bir yerde kemik yoğunluğunda anlamlı azalma (T değerinin < -2.5) olan (d) 50 yaşından genç olan olgulara cerrahi önerilir. Diğer yandan (f) izlenmesi mümkün ya da uygun olmayan hastalarda da cerrahi tedavi uygulanmalıdır (41,117).

Persistan HPT, HPT’nin operasyondan sonra ilk 6 ay içinde, rekürren HPT ise operasyondan 6 ay sonra tekrarlaması olarak tanımlanır. Mültiglandüler hastalığı olan hastada (sporadik, ailesel veya MEN sendromlu) anormal bezlerden bazılarının operasyonda fark edilemeyip bırakılması en önemli rekürrens nedenidir. Mültiglandüler hastalık oranları değişik yaklaşımlara göre değişik oranlarda verilmektedir. BBE yapan cerrahlar, eğer inspeksiyon ile tanı koymuşlarsa % 14 - 24 arası oranlar bildirirken, intraoperatif hızlı PTH ölçümü ile operasyon gerçekleştiren cerrahlarda mültiglandüler hastalık oranı % 4 - 5 arasında bildirilmiştir. Bu farklılık mültiglandüler hastalık tanısında bazı sorunlar olduğunu göstermektedir (118). Persistan veya rekürren HPT’nin diğer nedenleri ektopik yerleşimli adenomların fark edilememesi, normal yerleşimli paratiroid adenomunun lokalize edilememesi, paratiroid kanseri, ototransplant yapılan paratiroid bezinde aşırı fonksiyon olması ve

paratiromatozistir (118). Başarılı paratiroidektomiden sonra bazı hastalarda Ca düzeyi normale döndüğü halde PTH düzeyi bir süre yüksek kalmaya devam edebilir. Mittendorf ve ark., 85 hastalık seride, postoperatif dönemde % 27 hastada PTH düzeyinin yüksek olduğunu ancak 16 aylık takipte bu oranın % 10'a düştüğünü bildirmiştir (119). Bu durumdan postoperatif dönemde paratiroid bezlerinde PTH salgılanması ile ilgili ayar noktalarının değişmiş olması, böbreklerde PTH'a azalmış yanıt, artmış kemik turnoveri varlığı sorumlu tutulmaktadır (118).

Hızlı PTH ölçümü paratiroid cerrahisinin başarısını intraoperatif olarak gösteren bir yöntemdir. Özellikle unilateral cerrahi girişim veya minimal invazif yöntem ile opere edilen vakalarda kullanılmaktadır. İnsizyon öncesi hastadan alınan kanda bazal PTH ölçümü yapılır ardından paratiroid bezi veya bezleri çıkartıldıktan 10 - 15 dk sonra hastadan kan alınarak PTH ölçümü tekrarlanır. Bazal PTH düzeyine göre % 50'den fazla azalma olması başarılı paratiroidektominin göstergesidir ve % 96'a varan oranlarda doğruluk bildirilmiştir. Ancak multiglandüler hastalığı olan hastaların % 12 - 60'nda hastalıklı paratiroid bezlerinden sadece biri çıkarılmasına rağmen intraoperatif hızlı PTH düzeyinde % 50'den fazla düşme olduğu (yanlış pozitiflik) saptanmıştır. Üç gramdan büyük adenomlarda, böbrek yetmezliği olgularında, intraoperatuar paratiroid bezi rüptüre olan vakalarda hızlı PTH'da düşme yavaş olabilir ve 20. - 60. dk'a uzayabilir (70). Yanlış negatiflik oranları ise % 2-27 arasındadır (119). Gauger, bilateral eksplorasyonda çift adenom saptanan 20 hastanın 11'inde (% 55), ilk adenomun eksizyonunu takiben hızlı PTH değerlerinde % 50'den fazla düşme saptamıştır. Yazarlar çift adenom olgularında yanlış pozitifliği genellikle daha küçük boyutlarda olan ikinci adenomun baskılanmış olabileceği ve hipersekresyona neden olmayabileceği şeklinde açıklamışlardır (120). Yanlış negatiflik ise genellikle hızlı PTH düzeyinin (eksizyon öncesi) indüksiyon sırasında veya insizyon öncesinde bakılan hastalarda, adenomun manüplasyonu sırasında dolaşımdaki PTH düzeyinde ani artışlar nedeni ile eksizyon sonrası bakılan değer beklenenin üzerinde olması ile açıklanmaktadır (119).

Bilateral boyun eksplorasyonu

PHPT hastalarında % 95 - 99 başarı oranı ile deneyimli cerrahlar tarafından yapılan bilateral boyun eksplorasyonu (BBE), klasik cerrahi tedavi yöntemidir (39, 40). BBE'nin temelinde yatan düşünce tüm paratiroid glandları cerrahi işlem

sırasında görülmesi ve buna paralel olarak da çift adenom, multiglandüler hastalık gibi durumların tespit edilip rekürrens oranının düşük olmasını sağlamaktır. Ailevi HPT veya MEN sendromlu hasta olması, preoperatif lokalizasyon çalışmalarında paratiroid lezyonlarının tespit edilememesi veya multiglandüler hastalık saptanması, aynı anda tiroid cerrahisi yapılacak olması BBE endikasyonlarıdır.

BBE planlanan hastalarda rutin olarak preoperatif lokalizasyon çalışması yapılmamaktadır. Bu durumda ektopik lokalizasyondaki paratiroid adenomlarının ve sadece inspeksiyonla değerlendirme yapıldığından normal boyutta olup hipersekresyon gösteren paratiroid lezyonlarının tespitinde güçlükler olabilmektedir. BBE ile % 25 - 30 oranında başarısız sonuç bildiren çalışmalar da vardır (121,122).

Tek taraflı boyun eksplorasyonu

Paratiroid adenomlarının % 80 - 85 vakada tek adenoma bağlı ortaya çıkması; tek taraflı boyun eksplorasyonunun mantığını oluşturmaktadır. TBE; preoperatif görüntüleme ile saptanan paratiroid adenomunun, olduğu boyun tarafında, krikoid kırıkdağın 1 cm altından yapılan insizyon ile eksize edilmesidir. Roth ve ark., literatürde ilk kez “Sudan” boyası ile paratiroid adenomuna yönelik operasyonu TBE ile yapmışlardır (123). Tibblin ve ark. ise operasyon sırasında “oil-red-O” ile boyama ile multiglandüler hastalık araştırmasını intraoperatif yaparak tek taraflı boyun eksplorasyonu gerçekleştirmişlerdir (124). Denham ve ark., matematiksel bir model oluşturmuşlar ve TBE ile % 3 vakada diğer taraftaki çift adenomun fark edilemeyeceğini bildirmişlerdir (70). Duh ve ark., preoperatif sintigrafik lokalizasyon yapılması durumunda başarısız cerrahi oranının % 7’den % 2’e düştüğünü bildirmişlerdir (125). Tek taraflı boyun eksplorasyonu genel anestezi, bölgesel anestezi veya lokal anestezi ile yapılabilir. Soliter paratiroid adenomlu 230 hastalık çalışmada lokal anestezi altında TBE ile opere ettikleri hastalarda % 96 oranında başarı sağladıklarını bildirmişlerdir (126). Roda ve ark. 20225 hastalık metaanaliz çalışmasında tek TBE ile paratiroidektominin başarısı % 95,25 olarak bulunmuş ve hızlı PTH ölçümleri ile birlikte değerlendirildiğinde % 94,54 hastada PTH’da % 50’den fazla azalma ile operasyon sonlandırılırken, % 5,46 hastada BBE yapılmak zorunda kalmıştır (64).

TBE sadece paratiroid adenomunun olduğu bölgenin hedeflenip daha sınırlı diseksiyon yapılmasıyla da gerçekleştirilebilir ki, bu yöntem minimal invaziv paratiroidektomi (MİP) olarak isimlendirilir. 2002 yılında yapılan uluslararası endokrin cerrahi toplantısında, endokrin cerrahların % 60'dan fazlasının paratiroid cerrahisinde preoperatif Tc99m MIBI sintigrafisi eşliğinde minimal invazif girişimleri tercih ettiğı ortaya çıkmıştır (127). Udelsman ve ark. tarafından yapılan retrospektif çalışmada genel anestezi altında yapılan BBE ve MİP karşılaştırılmış ve BBE ile % 97 oranında, MİP ile opere edilen hastalarda % 99 oranında kür sağlandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada iki yöntem arasında komplikasyon oranı açısından fark bulunmazken operasyon süresi, hastanede kalış süresi MİP yapılan grupta daha kısa bulunmuştur (128). Quiros ve ark.'nın çalışmasında, Tc99m - MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisi ve erken - geç SPECT görüntüleme ile tespit edilen 53 vakalık seride, hızlı PTH ölçümü ile birlikte MİP 51 hastada başarı ile uygulanmış, 2 hastada paratiroid adenomunun infratimik yerleşimi nedeniyle cerrahide BBE'a dönmüştür (129). Tc99m MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisi ve SPECT görüntüleme ile paratiroid adenomu tespit edilen 186 hastaya lokal anestezi ile MİP yapılarak 177 hastada başarılı olunurken, 6 hastada multiglandüler hastalık, 2 hastada yalancı pozitif sintigrafi nedeniyle BBE'a geçilmiştir (130).

3. MATERİYAL VE METOD

Hasta Seçimi:

Bu retrospektif çalışmaya klinik PHPT şüphesiyle paratiroid sintigrafisi çekilen hastalar dahil edildi. Sintigrafi öncesi (<2 hafta) serum PTH ve Ca değerleri baz alınarak, PTH seviyeleri yüksek hastalar; normokalsemik (≤ 10.5 mg/dl) ve hiperkalsemik (>10.5 mg/dl) olmak üzere 2 alt gruba ayrıldı. Diğer HPT nedenleri dışlamak amacıyla, bilinen böbrek hastalığı, malignite ya da granülomatöz hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Paratiroid Sintigrafisi

Tüm hastalara, i.v yoldan, Tc-99m MIBI (740 MBq) enjeksiyonu sonrası, multidedektör spiral BT donanımlı çift başlı gamma kamerada görüntüleme yapıldı (Symbia T2; Siemens Medical Solutions, Malvern, PA). Enjeksiyondan 15 (erken) ve 120 (geç) dakika sonra boyun (pin-hole, anterior ve sağ/sol lateral projeksiyonlarda) ve mediasteninin (HRES, anterior) planar ve erken faz boyun SPECT/BT tomografik görüntülemesi yapıldı. SPECT/BT’de, boyun ve toraks bölgeleri görüntüleme alanına dahil edildi. SPECT verileri 3 boyutlu (Flash 3D) iteratif rekonstrüksiyon algoritması kullanılarak yeniden yapılandırıldı. Çalışmada i.v. kontrast madde kullanılmadı. Tüm hastalara farklı bir günde tiroid sintigrafisi de çekildi.

Sintigrafik bulgular; pozitif ve negatif olarak değerlendirildi. Planar ve/veya SPECT/BT görüntülerinde boyun ve mediastende izlenen fokal aktivite tutulumu pozitif olarak kabul edilirken, odak gösterilemeyen olgular negatif olarak yorumlandı.

İstatistik Analiz:

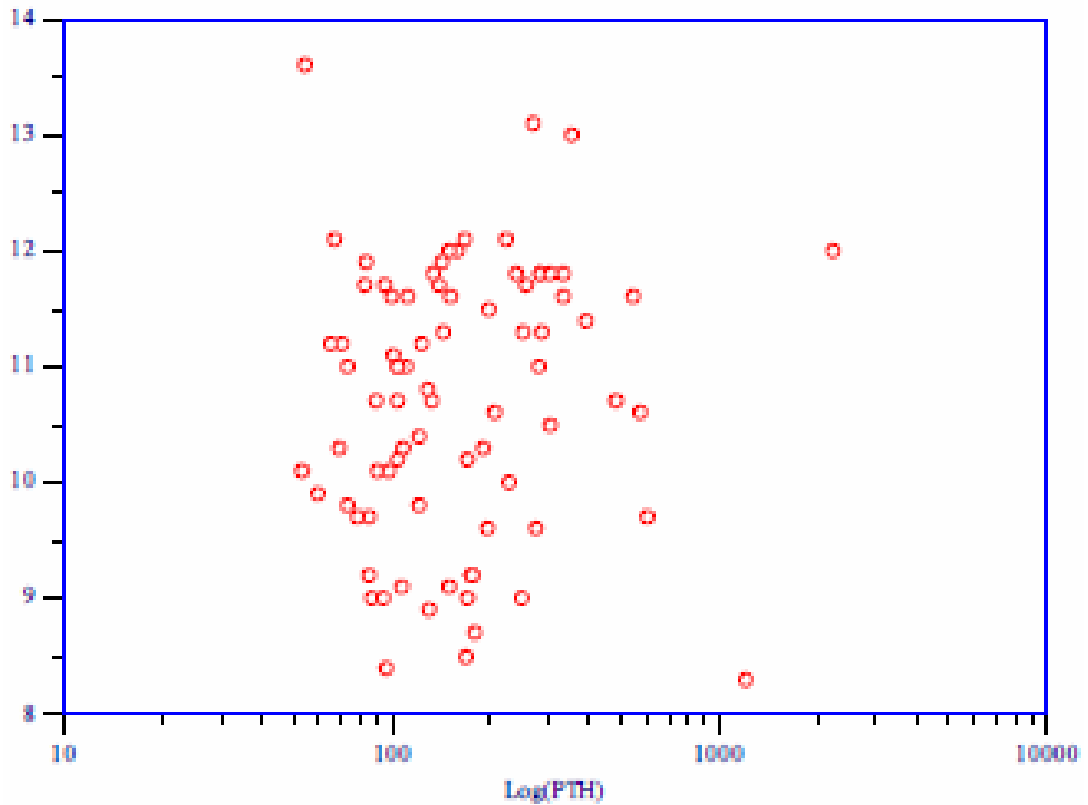
İstatistiksel analizler MedCalc 11.6.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası karşılaştırma Student t test, Fisher's exact test (two-sided) ve Chi-squared test for independence ile yapılırken, serum Ca ve PTH düzeylerinin paratiroid sintigrafisi pozitifliğini öngörmedeki performanslarını belirlemek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi çizilerek Eğri Altındaki Alanlar (EAA) ve kesme değerleri belirlendi. Tüm analizlerde Tip I hata düzeyinin %5'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya 67'si kadın, 14'ü erkek, toplam 81 hasta dahil edildi. Sintigrafi sonuçlarının negatif raporlandığı (n=27) hastaların 23'ü kadın, 4'ü erkek olup yaş ortalamaları ($\pm$ SS) 51.0 ± 16.6 yıl; pozitif raporlanan (n=54) hastaların 44'ü kadın, 10'u erkek olup yaş ortalamaları da 55.4 ± 15.6 yıl olarak bulundu. Gerek yaş ($p=0.26$), gerekse cinsiyetler açısından bu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0.05$).

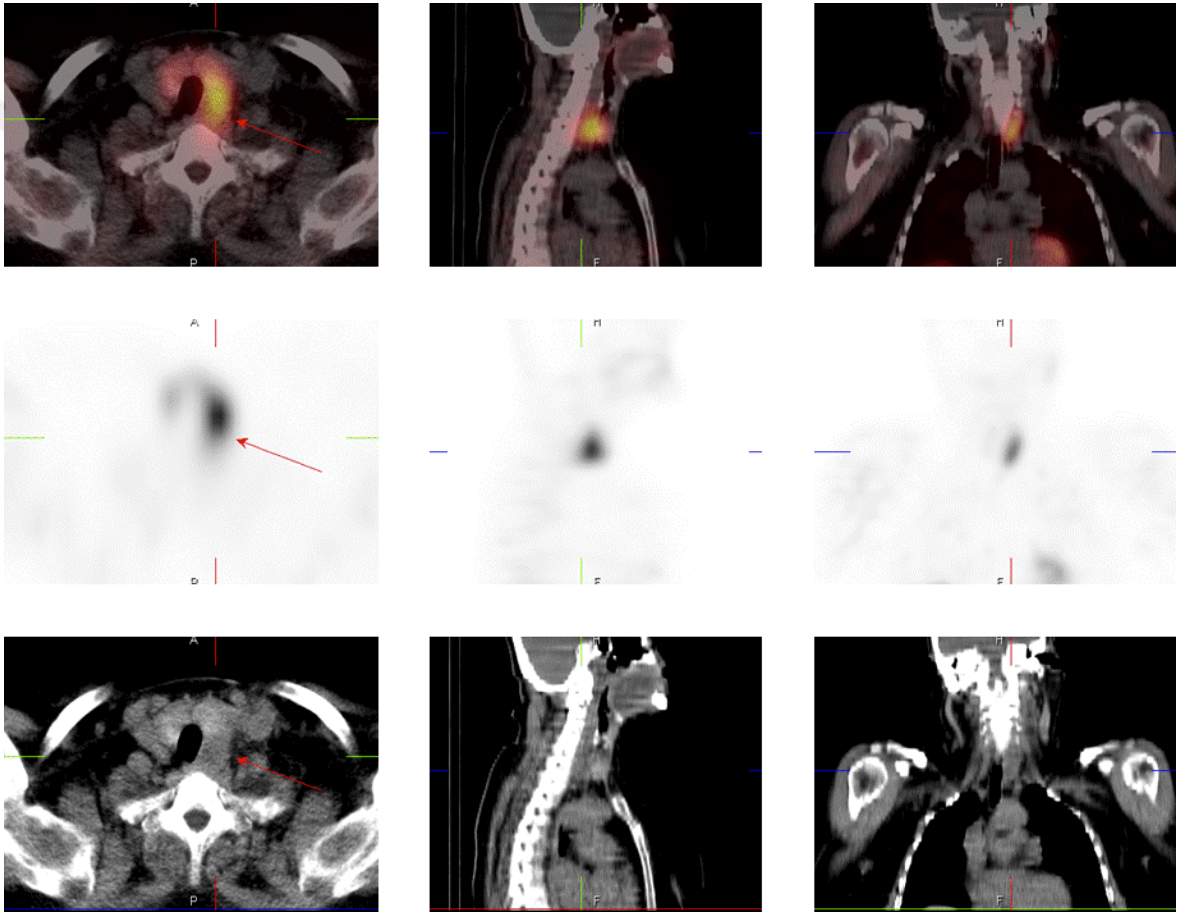
Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde, serum Ca ve PTH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmedi ($r_s=0.09$, $p=0.44$) (Grafik1).



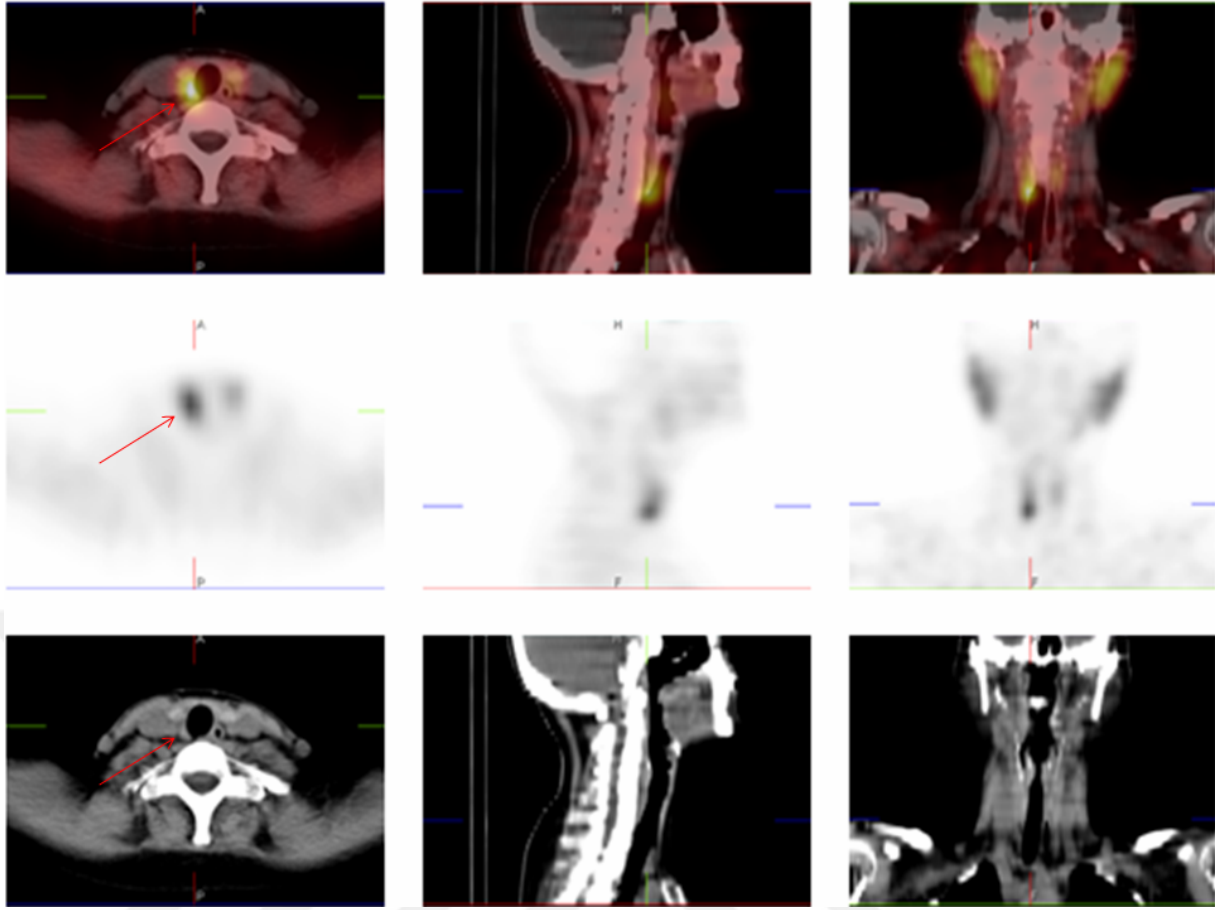
Grafik 1: Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde, serum Ca ve PTH düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmemektedir ($r_s=0.09$, $p=0.44$).

Sintigrafik bulgular, hiperkalsemik hastaların [ortalama ($\pm$ SS) 11,57 $\pm$ 0,6 mg/dL] 41'inde (%89) pozitif, 5'inde (%11) negatif olarak bulunurken, normokalsemik olguların [ortalama ($\pm$ SS) 9,56 $\pm$ 0,6 mg/dL] 13'ünde (%37) pozitif, 22'sinde (%63) negatif olarak bulundu ($p < 0.0001$) (Resim 5, 6).

Serum PTH düzeyleri; normokalsemik ve hiperkalsemik hastalarda sırasıyla ortalama ($\pm$ SS) 157 $\pm$ 102 pg/mL ve 198 $\pm$ 131 pg/mL olarak bulunmuş olup, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

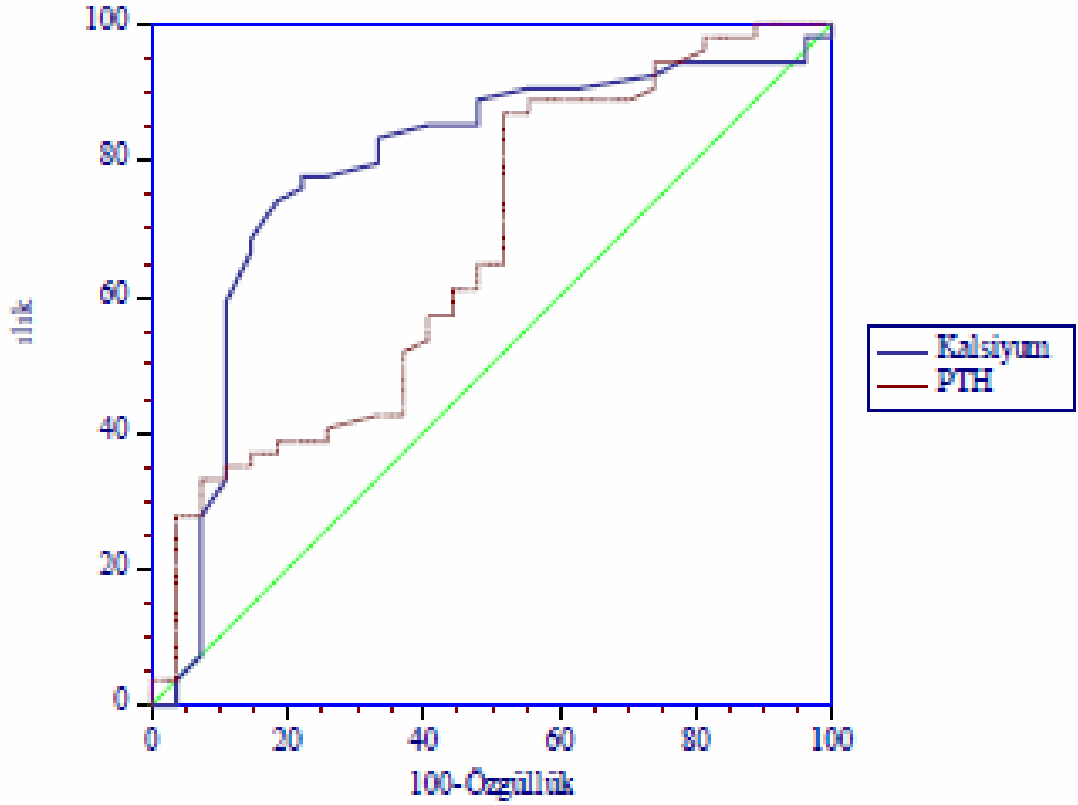


Resim 5: PHPT nedeniyle takip edilen ve Ca düzeyi yüksek 53 yaşındaki kadın hasta. Boyunda sol alt paratiroid lojunda 25 x 15 mm boyutlu, trakeayı hafifçe sağa deplase eden paratiroid adenomu izlenmekte (PTH: 228 pg/mL, Ca: 11.2 mg/dL)



Resim 6: PHPT nedeniyle takip edilen ve Ca düzeyi normal sınırlarda olan 47 yaşında kadın hasta. Boyunda, sağ alt paratiroid lojunda 7 x 9 mm boyutlu, paratiroid adenomu izlenmekte (PTH: 120 pg/mL, Ca: 9,5 mg/dL).

Serum Ca ve PTH düzeylerinin paratiroid sintigrafisi pozitifliğini öngörmedeki performanslarını belirlemek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi çizilerek Eğri Altındaki Alanlar (EAA) ve kesme değerleri belirlendi (Grafik 2). Ca için kesme değeri 10.6 mg/dL olarak alındığında duyarlılık %74.1, özgüllük %81.5 olarak belirlenmiştir (EAA:0.785, %95 GA: 0.680-0.869, $p<0.001$). PTH için kesme değeri 97pg/mL alındığında ise duyarlılık %87.0 iken özgüllük %48.2 olarak bulunmuştur (EAA:0.665, % 95 GA: 0.551-0.766, $p<0.001$).



Grafik 2: Serum Ca ve PTH düzeylerinin paratiroid sintigrafisi pozitifliğini öngörmedeki performanslarını belirlemek amacıyla çizilen ROC (Receiver Operating Characteristics) eğrisi.

Normokalsemik hasta grubunda; saptanan lezyonların tamamı soliter nitelikteyken (1'i ektopik), hiperkalsemik grupta; 3 olguda çoklu, diğerlerinde ise 1'i ektopik olmak üzere tekli lezyon saptandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 74'ünde, sintigrafik çalışma ile eş zamanlı (<1 ay) 25-hidroksi vitamin D düzeyleri de mevcuttu. Bu hastaların 29'unda (%39) serum Ca düzeyleri normal sınırlarda bulunurken, 45'i (%61) hiperkalsemik durumdaydı. Ortanca 25-hidroksi vitamin D düzeyleri; normokalsemik olgularda 20.5 ng/mL (4.4 – 101 ng/mL), hiperkalsemik olgularda ise 25.0 ng/mL (13 – 154 ng/mL) olarak saptandı ($p > 0.05$). Tablo 1'de normal ve yüksek serum Ca düzeyli olgularda, 25-hidroksi vitamin D seviyelerine göre sintigrafik başarı oranları özetlenmiş olup, gerek normal gerekse yüksek Ca düzeylerinde sintigrafik başarı ile 25-hidroksi vitamin D seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p > 0.05$).

Tablo 1: Normal ve yüksek Ca düzeylerinde, 25-hidroksi vitamin D seviyelerine göre sintigrafik başarı oranları.

25-hidroksi vitamin D (ng/mL)	Sintigrafik Başarı				P=
	Normokalsemi		Hiperkalsemi		
< 20 (Eksik)	%40	(6/15)	%84,2	(16/19)	0.012
21-29 (Yetersiz)	%20	(1/5)	%80	(12/15)	0.030
>30 (Yeterli)	%33,3	(3/9)	%81,8	(9/11)	0.06
TOPLAM	%34,4	(10/29)	%82,2	(37/45)	< 0.0001

5. TARTIŞMA

Primer hiperparatiroidi, geleneksel olarak hiperkalsemi ve yüksek PTH seviyeleri ile karakterize sık rastlanılan bir endokrin hastalıktır. Yetmişli yıllarda çok kanallı oto-analizörlerin devreye girmesinden önce PHPT olguları sıklıkla osteoporoz ya da böbrek taşı gibi belirtiler ile tanı alabilirken, günümüzde yaygın biyokimyasal tarama yöntemleri olguların asemptomatik dönemlerde yakalanabilmesini mümkün kılmıştır (131). Son dönemde PHPT olguları için yeni bir klinik senaryo olarak “normokalsemik PHPT” tanımlanmıştır. Bu olgularda, normal total ya da iyonize Ca konsantrasyonu ve eşlik eden yüksek PTH düzeyleri mevcuttur. Hastaların ortak özelliği; PTH seviyesini yükseltecek renal hastalık ya da D vitamini yetmezliğinin gösterilmemesidir (131). PHPT’yi bu açıdan ilk kez Rao ve arkadaşları değerlendirerek, hastalığı iki faza ayırmışlardır. İlk faz normal Ca ve sebat eden yüksek PTH düzeyi ile karakterizedir. “Subklinik” dönem olarak da adlandırılan bu faz, normokalsemik olgularda serum PTH düzeyinin nadiren ölçülmesi nedeniyle sıklıkla saptanamamaktadır. Serum Ca ve PTH düzeyi yüksek olan olgular ise klasik PHPT hastalarını oluşturmaktadır (132). Çalışmamızda, PHPT nedeniyle paratiroid sintigrafisine gönderilen hastaların %43’ünün faz I, %57’sinin ise faz II olgulardan oluştuğu görülmektedir. İlgili kliniklerce osteoporoz ya da diğer metabolik kemik hastalıklarının takibinde, normokalsemik olgulardan da, PTH ölçümünün istenmesi çalışma grubumuzda normokalsemik hasta oranının beklenenden daha yüksek olmasını sağlamış olabilir (131).

Normokalsemik PHPT olgularının ayırıcı tanısında, 25-hidroksi vitamin D düzeyi ölçümü önemli bir yere sahiptir (131). Ancak çalışmamızda; gerek yüksek serum Ca düzeyleri ile birliktelik gösteren düşük 25-hidroksi vitamin D seviyeleri, gerekse vitamin D düzeyiyle ilişkisiz sintigrafik başarı oranları izlenilmiştir. Bu durum, D vitamini eksikliği/yetersizliğinin ülkemizde erişkin popülasyonda %90’lar düzeyinde bulunması (133) ve olgularımızda bu iki patolojinin eş zamanlı birlikteliği ile açıklanabilir (133).

Serum Ca düzeyinin paratiroid sintigrafisi ile ilişkisini araştıran çalışma sayısı oldukça yetersiz olup ve sonuçları ile net bir yargıya ulaşabilmek şu an için mümkün değildir (9). Bununla birlikte, hasta popülasyonumuz dikkate alındığında, normokalsemik PHPT olgularının rutin nükleer tıp pratiğinde bundan sonra daha da sık karşımıza çıkacağı açıktır. Çermik ve arkadaşları, alt tip ayrımı yapmaksızın, cerrahi ile konfirme sintigrafi pozitif 19 HPT olgusunda (toplam 21 lezyon) MIBI tutulum düzeyi ile biyokimyasal parametreler arasındaki 9 ilişkiyi araştırmış ve serum Ca düzeyinin MIBI tutulum düzeyine bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (134). Yine çalışmamıza oranla daha az sayıda hastanın (n:43) dahil edildiği diğer bir çalışmada Stephen ve arkadaşları bu kez PHPT olgularında preoperatif paratiroid sintigrafisi sonuçlarını predikte edebilecek parametreleri araştırmış ve sintigrafi pozitif ve negatif olguların serum Ca düzeyleri arasında anlamlı bir fark gösterememişlerdir (8). Ancak 150 (7) ve 194 (6) hastalık çok daha büyük hasta serileri üzerinde yapılmış farklı iki çalışmada ise serum Ca düzeyinin pozitif paratiroid sintigrafisi ile direkt ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Duarte ve arkadaşları bu ilişkinin ötesinde bir eşik değer (9.9 mg/dL) belirleyerek, bu değer altındaki hastalarda pozitif sintigrafi sonuçlarının çok nadir olacağını gösterirken (6), Mshelia ve arkadaşları düşük Ca düzeylerinde serum PTH değeri ne olursa olsun negatif çıkacağı için paratiroid sintigrafisini önermemektedir (5). Bizim çalışmamızda da normokalsemik olgularda hiperkalsemik gruba oranla sintigrafi başarısının belirgin düşük olduğu görülmekle birlikte, yine de normokalsemik olguların yaklaşık üçte birinde sintigrafiyle paratiroid lezyonu lokalize edilebilmiştir.

PHPT’ de, serum Ca düzeyleri ile PTH düzeyleri arasında sıklıkla pozitif bir ilişki söz konusudur (135). Bizim çalışmamız ise bu ilişkinin direkt olarak gösterilememesi, olgularımızın tamamının PTH düzeyi yüksek hastalardan seçilmiş olmasıyla açıklanabilir. Diğer yandan nadir de olsa, PHPT’li bazı olgularda yüksek Ca seviyesine karşın normal PTH düzeyi de izlenebildiği bildirilmiştir. Mischis-Troussard ve arkadaşları, bu özelliklere sahip az sayıdaki hasta üzerinde çalışmış ve içlerinden Tc-99m MIBI paratiroid sintigrafisi çekilen 9 hastanın tamamında, normal PTH düzeyine rağmen paratiroid adenomunu saptamışlardır (136). Daha önce de değinildiği gibi, çalışmamızda sadece yüksek PTH düzeyi olan hastalar değerlendirildiğinden, böyle bir alt grup analizi yapılamamıştır. Bununla birlikte,

yüksek PTH varlığında, paratiroid sintigrafisi başarısını ön görmede serum Ca düzeyinin anahtar rolü oynadığı açıkça görülmektedir.

PHPT’de görüntülemeye temel amaç tanıdan çok, lezyonun lokalizasyonu ile cerrahiye yol haritası çizmek ve minimal invazif prosedürlere öncülük etmektir. Mevcut kılavuzlar asemptomatik normokalsemik PHPT olgularının takibinde cerrahi yaklaşımdan çok, yıllık serum Ca, PTH ve kemik mineral yoğunluğu ölçümelerini önermektedir (131,137).

Normokalsemik PHPT’ de cerrahi, dolaylı olarak da preoperatif görüntüleme (paratiroid sintigrafisi) endikasyonu ise, net bir konsensus olmamakla birlikte, böbrek taşı, kemik yoğunluğunda kayıp ya da kırık gibi klinik komplikasyonlar sonrası ancak endike olabilmektedir (138). Çalışmamızdaki normokalsemik hasta grubunun dosya taramasında, yukarıda tanımlanan klinik komplikasyonlarla karşılaşılmaıssa da, çalışmanın retrospektif kurgusu net bir yargıya varmamızı engellemektedir. Bununla birlikte, normokalsemik PHPT hastalarında sintigrafik olarak paratiroid lezyonunun gösterilmesinin hastalığın erken tanısı açısından önemli olabileceği de bildirilmiştir (5). Henüz bu konuda elimizde bir kanıt olmamakla birlikte, 13 normokalsemik PHPT olgumuzda gözlenen sintigrafi pozitifliğinin prognostik bir anlamı (subklinik fazdan semptomatik faza geçiş) olabilir. Bu hipotezin sağlaması ise ancak pozitif ve negatif olgularımızın uzun dönemli takipleri ile mümkün olabilir.

6. SONUÇ

Cerrahi tedavinin seçilmiş küçük bir grup dışında endike olmadığı normokalsemik PHPT olgularında paratiroid sintigrafisinin lezyon lokalizasyonundaki başarısı hiperkalsemik PHPT olgulara oranla oldukça düşük bulunmuştur. Sintigrafik görüntüleme öncesi yüksek serum Ca düzeyinin saptanması, çalışmanın başarısını öngörmeye önemli bir göstergedir.



7. KAYNAKLAR

1. Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, Lambert R. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double-phase study). *J Nucl Med*. 1992;33:1801-1807.
2. Palestro CJ, Tomas MB, Tronco GG. Radionuclide imaging of the parathyroid glands. *Semin Nucl Med*. 2005;35:266-276.
3. Eslamy HK, Ziessman HA. Parathyroid scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism: 99mTc sestamibi SPECT and SPECT/CT. *Radiographics*. 2008;28:1461-1476.
4. Erbil Y, Kapran Y, İşsever 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;195:34-39.
5. Mshelia DS, Hatutale AN, Mokgoro NP, Nchabaleng ME, Buscombe JR, Sathekge MM. Correlation between serum calcium levels and dual-phase (99m)Tc-sestamibi parathyroid scintigraphy in primary hyperparathyroidism. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2012;32:19-24.
6. Duarte PS, Decker HH, Aldighieri FC, Brandão C, Alonso G, Vieira JG. The relation between serum levels of calcium and PTH and the positivity of parathyroid scintigraphy with sestamibi-analysis of 194 patients. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49:930-937.
7. Stawicki SP, El Chaar M, Baillie DR, Jaik NP, Estrada FP. Correlations between biochemical testing, pathology findings and preoperative sestamibi scans: a retrospective study of the minimally invasive radioguided parathyroidectomy (MIRP) approach. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2007;10:82-86.
8. Stephen AE, Roth SI, Fardo DW et al. Predictors of an accurate preoperative sestamibi scan for single-gland parathyroid adenomas. *Arch Surg*. 2007;142:381-386.
9. Pons F, Torregrosa JV, Fuster D. Biological factors influencing parathyroid localization. *Nucl Med Commun*. 2003;24:121-124.

10. Ciappuccini R, Morera J, Pascal P et al. Dual-phase ^{99m}Tc sestamibi scintigraphy with neck and thorax SPECT/CT in primary hyperparathyroidism: a single-institution experience. Clin Nucl Med. 2012;37:223-228.
11. Carpentier A, Jeannotte S, Verreault J, et al. Preoperative localization of parathyroid lesions in hyperparathyroidism: relationship between technetium-^{99m}-MIBI uptake and oxyphil cell content. J Nucl Med. 1998;39:1441-1444.
12. Özarmağan S, Tezelman S,: “Paratiroid hastalıkları”, G. Kalaycı, (editör): Genel Cerrahi cilt 1. sayfa: 467-480, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul , 2002.
13. Gregory P. Sadler, Orlo H. Clak, Jon A. van Heerden, David R. Farley. Thyroid and Parathyroid. 8th Edition. Principles of Surgery Chapter 36 the Parathyroid glands 1694-1710, 1999.
14. Herrera MF, Gambao-Dominguez “A Parathyroid Embryology, Anatomy, And Pathology”. In Textbook of Endocrine Surgery. Ed: Clarck OH, Duh Q-Y. 1st ed. W.B Saunders Company, Philadelphia, pp: 277-283, 1997.
15. Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R. “Surgical Anatomy Of Human Parathyroid Glands”. Surgery 95:14-21, 1984.
16. Ronald A. De Lellis: “Tumors of The Parathyroid Gland”. Armed Forces Institute of Pathology Atlas of Tumor Pathology. Third Series, Fascicle 6, Maryland, 1993, pp: 114, 95-98.
17. Ronald A. De Lellis, Williams ED: “Thyroid And Parathyroid Tumours. Pathology And Genetics Of Tumours Of Endocrine Organs”. World Health Organization. Iarc Pres. Lyon, 2004. 124-133.
18. Maitra A., Abbas Abul K: The Endocrine System. Robins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th Edition. Elsevier Saunders Company China 2005, 1183-1189.
19. Rosai J.: Parathyroid Glands. Rosai and Ackerman’s Surgical Pathology. Ninth Edition. Mosby Company. China. 2004, 595-608.
20. Geelhoed GW. Calcium and Phosphorus Metabolism and the Parathyroid Gland. In: Thomas AM, ed. Modern Surgical Care. 2nd ed. St Louis, Missouri: Quality Medical Publishing; 1998. p. 2227.
21. Lundgren E, Rastad J. Diagnosis, Natural History And Intervention In Sporadic Primary Hyperparathyroidism. In: Surgical Endocrinology 2001.

22. Correa P, Lundgren E, Rastad J, Akerstrom G, Westin G, Carling T. MEN I polymorphism D418D is associated with sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 132 (3): 450-5, 2002.
23. Tanakol R, Editör: Sencer E, Endokrinoloji beslenme ve metabolizma hastalıkları Nobel tıp kitabevi, İstanbul, 2001.
24. Bayraktar M,: Asemptomatik hiperparatiroidizmde cerrahi gerekli mi ?: *Yeni Tıp Dergisi* 17 (1): 6-7, 2000.
25. 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.
26. Sato H, Abe K, Oshima N, Kawashima A, Moritani M, Mak R, İstihara S, Adachi K,: Primary hyperparathyroidism with duodenal ulcer and H.pylori infection. *İnternal Medicine* 41 (5): 377-380, 2002.
27. Huis M, Baliya M, Lonja-Funtak I, Stulhofer M,: Acute pankreatitis in the Zabok General Hospital. *Acta med Croatica* 55 (2):81-5, 2001.
28. Jansson S., Grimby G., Hange I., Hedman I, Tissel LE,: Muscle structure and function before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *European Journal of Surgery* 157: (13-16) , 1991.
29. Joborn C., Joborn H., Rastad J, Akerstrom G, Ljunghall S,: Maximal isokinetic muscle strength in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery. *British Journal of Surgery* 75: 77-80, 1988.
30. Joborn C, Rastad J, Stalberg E, Akerstrom G, Ljunghall S,: Muscle function in patients with primary hyperparathyroidism. *Muscle & Nerve* 12:87-94, 1989.
31. Colliander B.E., Strigard K., Westblom P, Rolf C, Nordenstrom J,: Muscle strength and endurance after surgery for primary hyperparathyroidism. *European Journal of Surgery* 164: 489-494, 1998.
32. Soren R. Deutch, Martin B. Jensen, Peer M, Hessov I,: Muscular performance and fatigue in primary hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery* 24: 102-107, 2000.
33. 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.*; 222 (3): 402-12 , 1995.

34. Goyal A, Chumber S, Tandon N, Lal R, Srivastava A, Gupta S.; Neuropsychiatric manifestation in patients of primary hyperparathyroidism and outcome following surgery. *Indian Journal of Medical Sci.* 55 (12): 677-86, 2001
35. Udelsman R. Primary hyperparathyroidism. *Curr Treat Options Oncol.* 2 (4):365,2001.
36. Bohm BO. Clinical and biochemical diagnosis of PHPT and SHPT, surgical indications from the internal medicine viewpoint. *Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr.* 118:224;2001.
37. Rodriquez JS, Tezelman S, Siperstein AE. Localization procedures in patients with persistent or recurrent hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1994; 129: 870-75
38. Miller DL. Pre-operative localization and interventional treatment of parathyroid tumors: when and How?. *World J Surg* 1991; 15: 706-15.
39. Nottingman JM, Brown JJ, Bynoe RP, et al. Bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism. *Am Surg* 1993; 59: 115-19
40. Schell SR, Dudley NE. Clinical outcomes and fiscal consequences of bilateral neck exploration for primary idiopathic hyperparathyroidism without preoperative radionuclide imaging or minimally invasive techniques. *Surgery* 2003; 133: 32-9
41. Bilezikian JB, Potts JT Jr, El-Hajj Fuleihan G, et al. Summary statenment from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective fort he 21th century. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 2-11.
42. NIH Conference: diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus development conference statement. *Ann Intern Med* 1991; 114: 593-7.
43. Sisson JC, Beierwaltes WH. Radiocyanocobalamine (Co57B12) concentration in the parathyroid glands. *J Nucl Med* 1962; 3: 160-66.
44. DiGiuligo W, Morales JO. The value of the selenomethionine Se-75 scan in preoperative localization of parathyroid adenomas. *JAMA* 1969; 209: 1873-80.
45. Ferlin G, Conte N, Borsato N,et al. Parathyroid scintigraphy with 131-Cs and 201-Tl. *J Nucl Med Allied Sci* 1981; 25: 119-23.

46. Freitas JE, Seitz JP. Parathyroid scintigraphy. In: Henkin RE, ed. Nuclear medicine. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006.p.845-56.
47. Picard D, D'Amour PD, Carrier L, et al. Localization of abnormal parathyroid glands using Tl201/ I123 subtraction scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism. Clin Nuc Med 1987; 12: 60-4.
48. Ishibashi M, Nishida H, Strauss W, et al. Localization of parathyroid glands using Tc-99m-tetrofosmin imaging. J Nucl Med 1997; 38: 706-11.
49. Czerniak A, Zwas ST, Shustik O, et al. The use of radioiodinated toluidine blue for preoperative localization of parathyroid pathology. Surgery 1991; 110: 832-8.
50. Kekilli E. Radyofarmosinin prensipleri. Kekilli E,ed. Nükleer tıpa giriş.1. baskı. Malatya: Yılğüntaş AŞ; 2001.s. 79-106.
51. O'Doherty M.J., Coakley T.J. Parathyroid imaging. In: Ell P.J, Gambhir S.S eds: Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment, Third edition, volume I part 4. 2004. p. 35-44.
52. Moore PRB, Lebowitz E, Greene MW, et al. Thallium-201 for medical use II: Biologic Behavior. J Nuc Med 1975; 16: 156-60.
53. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, et al. Tc99m- MIBI: Anew agent for parathyroid imaging. Nucl Med Commun 1989; 10: 791-94.
54. Hetrakul N, Civelek AC, Stage CA, et al. İn vitro accumulation of technetium-99m-sestamibi in human parathyroid mitokondria. Surgery 2001; 130: 1011-18.
55. Carpentier A, Jeanotte S, Verrault J, et al. Preoperative localization of parathyroid lesions in hyperparathyroidism: relationship between Tc-99m-MIBI uptake and oxyphil cell count. J Nucl Med 1998; 39: 1441-4 .
56. Melloul M, Paz A, Koren R, et al. Tc-99m-MIBI scintigraphy of parathyroid adenomas and its relation to tumor size and oxyphil cell abundance. Eur J Nucl Med 2001; 28: 209-13.
57. Piwnica-Worms D, Chiu ML, Budding M, et al. Functional imaging of multidrag resistant p-glycoprotein with an organotechnetium complex. Cancer Research 1993; 53: 977-84.
58. Yamaguchi M, Yachiku M, Hashimoto M, et al. Relation between Tc-99m-MIBI accumulation and multidrag resistance protein in parathyroid glands. World J Surg 2002; 26: 29-34.

59. Palestro J, Tomas M, Tronco GG. Radionuclid imaging of the parathyroid glands. *Semin Nucl Med* 2005; 35: 266-76.
60. Taillefer R, Boucher Y, Potvin C, et al. Detection and localization of parathyroid adenomas in patients with hyperparathyroidism using a single radionuclide imaging procedure with technetium-99m-sestamibi (double-phase study). *J Nucl Med* 1992; 33: 1801-07.
61. Mitchell BK, Kinder BK, Cornelius E, et al. Primary hyperparathyroidism: preoperative localization using technetium-sestamibi scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 7.
62. Varoğlu E, Bayraktar R, Argon M ve ark. Paratiroid sintigrafisi uygulama kılavuzu. *Turkish J Nucl Med* 2001; 10: 33-9.
63. Weiss M, Schmid R, Hacker M, et al. How to optimize parathyroid imaging by means of Tc-99m sesta-MIBI scintigraphy and ultrasound?. *The Endocrinologist* 2007; 17: 50-6.
64. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132 : 359-72.
65. Billotey C, Sarfati E, Aurengo A, et al. Advantages of SPECT in technetium-99m sestamibi parathyroid scintigraphy, *J Nucl Med* 1996; 37: 1773-78.
66. Chen CC, Holder LE, Scovili WA, et al. Comparison of Parathyroid Imaging with Technetium-99m-Pertechnetate/Sestamibi Subtraction, Double-Phase Technetium- 99m Sestamibi and Technetium-99m-Sestamibi SPECT. *J Nucl Med* 1997; 38: 834-39.
67. Perez-Monte JE, Brown ML, Shah AN, et al. Parathyroid adenomas: accurate detection and localization with Tc-99m sestamibi SPECT. *Radiology*. 1996; 201: 85-91.
68. Takami H, Oshima M, Sugawara I et al. Pre-operative localization and tissue uptake study in parathyroid imaging with Technetium-99m-sestamibi. *ANZ J Surg* 1999; 69:629-31.
69. Chen EM, Mishkin FS. Parathyroid hyperplasia may be missed by double-phase Tc-99m sestamibi scintigraphy alone. *Clin Nucl Med* 1997; 22: 222-6.
70. Denham DW, Norman J. Costeffectiveness of preoperative sestamibi scan for primaryhyperparathyroidism is dependent solely upon the surgeon's choice of preoperative procedure. *J Am Coll Surg* 1998; 186: 293-305.

71. Harris L, Yoo J, Driedger A, Fung K, Franklin J, Gray D, et al. Accuracy of technetium-99m SPECT-CT hybrid images in predicting the precise intraoperative anatomical location of parathyroid adenomas. *Head Neck* 2008;30:509–17. doi:10.1002/hed.20727.
72. Lavelly WC, Goetze S, Friedman KP, Leal JP, Zhang Z, Garret-Mayer E, et al. Comparison of SPECT/CT, SPECT, and planar imaging with single- and dual-phase (99m) Tc-sestamibi parathyroid scintigraphy. *J Nucl Med* 2007;48:1084–9. doi:10.2967/jnumed.107.040428.
73. Krausz Y, Bettman L, Guralnik L, Yosilevsky G, Keidar Z, Bar-Shalom R, et al. Technetium-99m-MIBI SPECT/CT in primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2006;30:76–83. doi:10.1007/s00268-005-7849-2.
74. Neumann DR, Esselstyn CB, MacIntyre WJ, et al. Comparison of FDG-PET and sestamibi SPECT in primary hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 1996; 37: 1809-15.
75. Melon P, Luxen A, Hamoir E, Meurisse M. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for preoperative parathyroid imaging in primary hyperparathyroidism. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 556-8.
76. Sundin A, Johansson C, Hellman P, et al. PET and parathyroid L-[carbon-11] methionine accumulation in hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 1996; 37: 1766-70.
77. Beggs A, Hain SF. Localization of parathyroid adenomas using 11C-methionine positron emission tomography. *Nucl MedCommun* 2005; 26: 133-6.
78. Reeeder SB, Desser TS, Weigel RJ, et al. Sonography in primary hyperparathyroidism. Review with emphasis on scanning technique. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 539-52.
79. Tunacı M. Paratiroid lezyonlarında tanı yöntemleri. *Endokrinolojide Dialog* 2004; 4: 199
80. Miller DL, Doppman JL, Krudy AG, et al. Localisation of parathyroid adenomas in patients who have undergone surgery. *Radiology* 1987; 162: 133–7.
81. Lane MJ, Desser TS, Weigel RJ, et al. Use color and power Doppler sonography to identify feeding associated with parathyroid adenomas. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 171: 819-23.

82. Ammori BJ, Madan M, Gopichandran TD, et al. Ultrasound guided unilateral neck exploration for sporadic primary hyperparathyroidism: is it worthwhile? *Ann R Coll Surg Engl* 1998; 80: 433–37.
83. Geatti O, Shapiro B, Orsolon P, et al. Localization of parathyroid enlargement: experience with technetium 99m methoxyisobutylisonitrile and thallium-201 scintigraphy, ultrasound and computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 17–23.
84. Casara D, Rubello D, Cauzzo C, Pelizzo MR. 99mTc-MIBI radio-guided minimally invasive parathyroidectomy: experience with patients with normal thyroids and nodular goiters. *Thyroid* 2002; 12: 53-61.
85. Grimelius L, Akestrom G, Bondesan L, et al. The role of pathologist in diagnosis and surgical decision making in hyperparathyroidism. *World J Surg* 1991; 15: 698-705.
86. Gotway MB, Reddy GP, Webb WR, et al. Comparison between MR imaging and 99mTc-MIBI scintigraphy in the evaluation of recurrent or persistent hyperparathyroidism. *Radiology* 2001; 218: 783-90.
87. Tomasella G. Diagnostic imaging in primary hyperparathyroidism-radiological techniques: US-CAT-MR . *Minerva Endocrinol.* 2001; 26: 3–12.
88. Udelsman R. Is unilateral neck exploration for parathyroid adenoma appropriate? *Adv Surg.* 2000; 34: 319–29.
89. Mariani G, Gulec S, Rubello D, et al. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J Nucl Med* 2003; 44: 1443-58.
90. Tziakouri C, Eracleous E, Skannavis S, et al. Value of ultrasonography, CT and MR imaging in the diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Acta Radiol* 1996; 37: 720-6
91. Koong HN, Choong LH, Soo KC. The role of preoperative localisation techniques in surgery for hyperparathyroidism. *Ann Acad Med Singapore* 1998; 27: 192–95
92. Gotway MB, Higgins CB. MR imaging of the thyroid and parathyroid glands. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2000; 8: 163-82
93. Gotway MB, Leung JWT, Gooding GA, et al. Hyperfunctioning parathyroid tissue: spectrum of appearances on noninvasive imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 179: 495-502

94. Wright AR, Goddard PR, Nicholson S, et al. Fat-suppression magnetic resonance imaging in the preoperative localization of parathyroid adenomas. Clin Radiol 1992; 46: 324-8
95. Fayet P, Hoeffel C, Fulla Y, et al. Technetium-99m-sestamibi, magnetic resonance imaging and venous blood sampling in persistent and recurrent hyperparathyroidism. Br J Radiol 1997; 70: 459-64
96. Auffermann W, Guis M, Tavares NJ, et al. MR signal intensity of parathyroid adenomas: correlation with histopathology. AJR Am J Roentgenol 1989; 153:873-6.
97. Gotway MB, Reddy GP, Webb WR, et al. Comparison between MR imaging and 99mTc-MIBI scintigraphy in the evaluation of recurrent or persistent hyperparathyroidism. Radiology 2001; 218: 783-90
98. Albayram S, Aydoğan F. Paratiroid görüntüleme yöntemleri. Anjiografi-Venöz örnekleme. İşgör A, editor. Paratiroid hastalıkları ve cerrahisi. 1.Baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık LTD. ŞTİ.; 2006. s.155-62
99. Krudy AG, Doppman JL, Marks SJ, et al. Parathyroid aspiration directed by anjiography: an alternative to venous sampling. Radiology. 1984; 152: 207-8
100. Dunlop DA, Papapoulos SE, Lodge RW, et al. Parathyroid venous sampling:anatomic considetations and results in 95 patients with primary hyperparathyroidism. Br J Radiol 1980; 53: 183-91
101. Geelhoed GW, Krudy AG, Doppman JL. Long term follow-up patients with hyperparathyroidism trated by transcatheter staining with contrast agent. Surgery 1983; 94: 849-62
102. Friedman K, Somervell H, Patel P, et al. Effect of calcium channel blockers on the sensitivity of preoperative 99mTc-MIBI SPECT for hyperparathyroidism. Surgery 2004; 136:1199.
103. Mehta NY, Ruda JM, Kapadia S, et al. Relationship of technetium Tc 99m sestamibi scans to histopathological features of hyperfunctioning parathyroid tissue. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 131:493.
104. Chiu B, Sturgeon C, Angelos P. What is the link between nonlocalizing sestamibi scans, multigland disease, and persistent hypercalcemia? A study of 401 consecutive patients undergoing parathyroidectomy. Surgery 2006; 140:418.
105. Chan RK, Ruan DT, Gawande AA, Moore FD Jr. Surgery for hyperparathyroidism in image-negative patients. Arch Surg 2008; 143:335.

106. Lacin T, Yildizeli B, Ahiskali R, Turoglu T, Yuksel M. Mediastinal parathyroid lymphadenoma: a case report. The Medical Bulletin of Heybeliada 7(2):46-48, 2001.
107. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. Ann Surg 2002; 235:665.
108. Hindié E, Melliére D, Perlemuter L, et al. Primary hyperparathyroidism: higher success rate of first surgery after preoperative Tc-99m sestamibi-I-123 subtraction scanning. Radiology 1997; 204:221.
109. Ryan JA Jr, Eisenberg B, Pado KM, Lee F. Efficacy of selective unilateral exploration in hyperparathyroidism based on localization tests. Arch Surg 1997; 132:886.
110. Martin RC 2nd, Greenwell D, Flynn MB. Initial neck exploration for untreated hyperparathyroidism. Am Surg 2000; 66:269.
111. Jaskowiak N, Norton JA, Alexander HR, et al. A prospective trial evaluating a standard approach to reoperation for missed parathyroid adenoma. Ann Surg 1996; 224:308.
112. Shen W, Düren M, Morita E, et al. Reoperation for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. Arch Surg 1996; 131:861.
113. Doherty GM, Weber B, Norton JA. Cost of unsuccessful surgery for primary hyperparathyroidism. Surgery 1994; 116:954.
114. Wang CA. Parathyroid re-exploration. A clinical and pathological study of 112 cases. Ann Surg 1977; 186:140.
115. Lange, JR, Norton, JA. Surgery for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. Curr Pract Surg 1992; 4:26.
116. Udelsman R, Donovan PI. Remedial parathyroid surgery: changing trends in 130 consecutive cases. Ann Surg 2006; 244:471.
117. Wang CA. Parathyroid re-exploration: A clinical and pathological study of 112 cases. Ann Surg 1977; 186: 140-45
118. Aydınтуğ S, Karakayalı FZ. Primer hiperparatiroidizmin seyri tedavi edilen olgular. İşgör A, editor. Paratiroid hastalıkları ve cerrahisi. 1.Baskı. İstanbul: Avrupa Tıp Kitapçılık LTD. ŞTİ.; 2006. s.247-56.

119. Irvin GL, Prudhomme DL, Deriso GT. A new approach to parathyroidectomy. *Ann Surg* 1994; 219: 574-81.
120. Gauger PG, Agorwal G, Englad BG. Intraoperative parathyroid hormone monitoring fails to detect double parathyroid adenomas: A 2-institution experience. *Surgery* 2001; 130: 1005-10.
121. Ugur O, Bozkurt MF, Rubello D. Nuclear medicine techniques for radio-guided surgery of hyperparathyroidism. *Minerva endocrinol* 2008; 33: 95-104.
122. Rudberg C, Akerstrom G, Palmer M. Late results of operation for primary hyperparathyroidism in 441 patients. *Surgery* 1986; 99: 643-51.
123. Roth SI, Wang CA, Patts JT Jr. The team approach to primary hyperparathyroidism. *Hum Pathol* 1975; 6: 645-8.
124. Tiblin S, Bondeson AG, Bondeson L, et al. Surgical strategy in hyperparathyroidism due to solitary adenoma. *Am Surg* 1984; 200: 776-84
125. Duh QY, Udeen P, Clark OH. Unilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism : Analysis of controversy using mathematical model. *World J Surg* 1992; 16: 654-62.
126. Inabnet WB, Fulla Y, Richard B, et al. Unilateral neck exploration under local anesthesia: the approach of choice for asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1999; 126: 1004-9.
127. Sackett WR, Barraclough B, Reeve TS, et al. Worldwide trends in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism in the area of minimal invasive parathyroidectomy. *Arch Surg* 2002; 137: 1055-9.
128. Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2002; 235: 665-72.
129. Quiros MR, Alioto J, Wilhelm SM, et al. An algorithm to maximize use of minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg* 2004; 139: 501-507.
130. Shindo ML, Rosenthal JM, Lee T. Minimally invasive parathyroidectomy using local anesthesia with intravenous sedation and targeted approaches. *Otolaryn Head Neck Surg* 2008; 138: 381-7.
131. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013;16:33-39.

132. Rao DS, Wilson RJ, Kleerekoper M, Parfitt AM. Lack of biochemical progression or continuation of accelerated bone loss in mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: evidence for biphasic disease course. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:1294-1298.
133. Cigerli O, Parildar H, Unal AD, Tarcin O, Erdal R, Guvener Demirag N. Vitamin D deficiency is a problem for adult out-patients? A university hospital sample in Istanbul, Turkey. *Public Health Nutr.* 2013;16:1306-1313.
134. Cermik TF, Puyan FO, Sezer A, Firat MF, Berkarda S. Relation between Tc-99m sestamibi uptake and biological factors in hyperparathyroidism. *Ann Nucl Med.* 2005;19:387-392.
135. Nikkala MT, Saaristo JJ, Koivula TA. Clinic and biochemical features in primary hyperthyroidism. *Surgery* 1989;105-148.
136. Mischis-Troussard C, Goudet P, Verges B, Cougard P, Tavernier C, Maillefert JF. Primary hyperparathyroidism with normal serum intact parathyroid hormone levels. *QJM.* 2000; 93:365-367.
137. 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; 94:335-339.
138. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:351-365.

xxxx