

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

PARATİROİD PATOLOJİLERİNE CERRAHİ YAKLAŞIMDA
^{99m}Tc-MIBI SİNTİGRAFİSİ VE İNTRAOPERATİF GAMA PROB

KULLANIMI

T.C. YENİ YÜZ YÜZÜKÜMLÜK
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Dr. Murat Fani BOZKURT

UZMANLIK TEZİ

132005

132005

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ömer UĞUR

T.C. YENİ YÜZ YÜZÜKÜMLÜK
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ANKARA

2003

TEŞEKKÜR

Tezimin oluŐumundaki çok değerli katkı ve özverilerinden dolayı en baŐta tez danıŐmanım Sayın Doç. Dr. Ömer UğUR olmak üzere, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı ve Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. İskender SAYEK'e, Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Erhan HAMALOğLU'na, Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Doç. Dr. Cenk SÖKMENSÜER'e ve Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. İlker ETİKAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Nükleer Tıp uzmanlık eğitimim süresince hiçbir katkısı esirgemeyen ve üstün bilgi birikimleri ve değerli görüşleri ile kendime her zaman kılavuz edindiğim baŐta Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Belkıs ERBAŐ olmak üzere değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Biray CANER'e, Sayın Prof. Dr. Tülin ARAS'a, Sayın Prof. Dr. Meltem AğLAR'a, Sayın Doç. Dr. Ömer UğUR'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Pınar Ö. KIRATLI'ya ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Eser LAY ERęÜN'e teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimi süresince birlikte uyum içinde çalıŐtıđım ve bu çalışmanın oluşumunda yardımlarını asla unutmayaağım Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda görevli tüm araŐtırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm teknik ve idari personele, Genel Cerrahi Anabilim Dalı araŐtırma görevlisi arkadaşlarıma ve her durumda arkamda hissettirdikleri destek ve güven için sevgili aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Bozkurt MF, Paratiroid Patolojilerine Cerrahi Yaklaşımında ^{99m}Tc-MIBI Sintigrafisi ve İntraoperatif Gama Prob Uygulaması, Hacettepe Üniversitesi, Nükleer Tıp Uzmanlık Tezi, Ankara, 2003. Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde hiperparatiroidizm tanısıyla cerrahi tedavileri planlanmış toplam 15 hastada, cerrahi öncesinde yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi (USG) ve modifiye edilmiş çift-fazlı ^{99m}Tc-MIBI sintigrafisi ile birlikte intraoperatif gama prob uygulamasının paratiroid patolojilerinin lokalizasyonundaki rolleri ve paratiroid lezyonlarının histopatolojik özelliklerinin lezyonlardaki ^{99m}Tc-MIBI tutulum düzeyiyle ilişkisi incelendi. Cerrahi öncesinde tüm hastalara 15-20 mCi ^{99m}Tc-MIBI iv enjeksiyonuyla eş zamanlı başlayan dinamik görüntülemenin ardından boyun ve mediastenden erken ve geç görüntüleme yapıldı. Her bir hasta için, patolojik paratiroid dokusuyla uyumlu aktivite retansiyonunun sintigrafik olarak en bariz görülebildiği süre (optimum cerrahi zamanı) kaydedildi. Hastaların 14'üne yüksek rezolüsyonlu boyun USG uygulandı. Cerrahi günü sintigrafide verilen dozda ^{99m}Tc-MIBI yeniden enjekte edildi ve hastalar sintigrafide belirlenen optimum cerrahi zamanında ameliyata alındı. Cerrahi sırasında lezyonların gama prob sayımları ve her bir hasta için toplam cerrahi süresi kaydedildi. Hastaların 13'ünde tek paratiroid adenomu, 2'sinde ise multiglandüler hiperplazi saptandı. Paratiroid lezyonu belirlemede USG'nin %30, sintigrafinin %85 ve intraoperatif gama probun %100 başarılı olduğu bulundu. Preoperatif sintigrafi ve intraoperatif gama prob uygulamasının toplam cerrahi süresini anlamlı olarak kısalttığı saptandı. Patolojik paratiroid lezyonlarındaki ^{99m}Tc-MIBI tutulum derecesinin lezyonun hacmi ve hastaların preoperatif PTH düzeyleri ile kuvvetli ilişki gösterdiği, ancak lezyonlardaki oksifilik hücre yoğunluğu ile önemli ilişki göstermediği saptandı. Sonuç olarak, gama probun patolojik paratiroid dokusunu ayırma yeteneği cerrahi öncesinde ^{99m}Tc-MIBI enjeksiyon zamanının hasta bazında optimizasyonu ile arttırılabilir. ^{99m}Tc-MIBI'nin paratiroid patolojilerindeki tutulumu lezyon hacmi ve PTH düzeyi ile ilişkili olmakla beraber, tutulum mekanizmasını açıklamada bu 2 değişken tek başına yeterli değildir.

Anahtar kelimeler: ^{99m}Tc-MIBI, sintigrafi, ultrasonografi, gama prob, paratiroid, oksifil hücre, adenom, hiperplazi.

ABSTRACT

Bozkurt MF, The Use of ^{99m}Tc -MIBI Scintigraphy and Intraoperative Gamma Probe for the Surgical Management of Parathyroid Pathologies, Hacettepe University, Nuclear Medicine, Thesis, Ankara, 2003. The role of high resolution ultrasonography (USG), modified protocol of double-phase ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy and intraoperative gamma probe use in the localization of parathyroid pathology was investigated in a group of 15 patients with hyperparathyroidism at Hacettepe University Hospital. The correlation between ^{99m}Tc -MIBI uptake ratio and histopathological features of the lesions was also assessed. Following iv injection of 15-20 mCi of ^{99m}Tc -MIBI, all patients underwent simultaneous dynamic imaging as well as early and delayed phase imaging of neck and mediastinum. For each patient, the time in which the activity retention became clearly visible (optimal time-to-surgery) was noted. Fourteen of 15 patients underwent USG. On the day of surgery, the same amount of radioactivity was reinjected and surgical incision was started just in accordance with the optimal time for each patient. Intraoperative gamma probe counts and total surgery time were recorded. Solitary parathyroid adenoma was excised in 13 patients while 2 patients had multiglandular hyperplasia. The lesion detectability sensitivities of USG, scintigraphy and gamma probe were 30%, 85% and 100% respectively. Preoperative scintigraphy and intraoperative use of gamma probe significantly shortened the total surgery time. ^{99m}Tc -MIBI uptake ratios highly correlated with lesion volumes and preoperative PTH levels, but there was no significant correlation between ^{99m}Tc -MIBI uptake and oxyphilic cell content of lesions. As a conclusion, lesion detectability of gamma probe can be enhanced by individualization of activity injection time in a patient-based time optimization protocol. ^{99m}Tc -MIBI uptake ratio was highly correlated with lesion volume and preoperative PTH level, while no significant correlation with oxyphilic cell content was found. Despite high correlation, ^{99m}Tc -MIBI uptake mechanism in parathyroid pathologies cannot be exactly explained in regard with lesion volume and PTH level solely.

Key Words: ^{99m}Tc -MIBI, scintigraphy, ultrasonography, gamma probe, parathyroid, oxyphil cell, adenoma, hyperplasia.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Anatomi	2
2.2. Histoloji	3
2.3. Fizyoloji	4
2.4. Patoloji	5
2.4.a. Hiperparatiroidizm	5
2.4.b. Paratiroid Adenomu	6
2.4.c. Paratiroid Hiperplazisi	7
2.4.d. Paratiroid Karsinomu	8
2.5. Hiperparatiroidizmde Tanı Yöntemleri	8
2.5.1. Paratiroid Patolojilerinde Sintigrafi	9
2.5.2. Paratiroid Patolojilerinde Radyolojik Görüntüleme	13
2.5.3. Paratiroid Patolojilerinde Genetik Değerlendirme Yöntemleri	15
2.6. Paratiroid Patolojilerinde Tedavi	15
2.6.1. İntraoperatif Gama Prob Uygulaması	18
2.6.2. Paratiroid Cerrahisinde İntraoperatif Gama Prob Kullanımı	19
2.6.3. İntraoperatif Gama Prob Eşliğinde Paratiroidektomi Uygulamasında Radyasyon Güvenliği	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM	26
3.1. Paratiroid Sintigrafisi	27
3.2. Optimum Cerrahi Zamanlama	28
3.3. Paratiroid Ultrasonografisi	28

3.4. Cerrahi Gama Prob Eşliğinde Paratiroidektomi	28
3.5. Histopatolojik İnceleme	29
3.6. Lezyon Hacimlerinin Hesaplanması	29
3.7. Lezyonlardaki ^{99m} Tc-MIBI Tutulum Oranlarının Hesaplanması	29
3.8. İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR	31
4.1. Hastaların Histopatolojik Tanı ve Paratiroid Lezyonlarının Yerleşim Yerlerine Göre Analizi	32
4.2. Ultrasonografi, Sintigrafi ve İntraoperatif Gama Probun Lezyon Belirleyici Özelliklerinin Analizi	34
4.3. Optimum Cerrahi Zamanlama ve Toplam Cerrahi Süresi ile İlgili Analizler	43
4.4. Paratiroid Lezyonlarının Histopatolojik Özelliklerinin ^{99m} Tc-MIBI Tutulumu ile İlişkisi ile İlgili Analizler	45
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇLAR	73
7. KAYNAKLAR	75
8. EKLER	90
EK. 1 Hasta Bilgilendirme ve Onam Formu	90

SİMGELER ve KISALTMALAR

A.B.D.	Amerika Birleşik Devletleri
BT	Bilgisayarlı Tomografi
¹¹ C	Karbon 11
Ca ⁺⁺	Kalsiyum
CdTe	Kadmiyum Tellürid
CdZnTe	Kadmiyum Çinko Tellürid
⁵⁷ Co	Kobalt 57
CsI(Tl)	Talyum ile aktive edilmiş Sezyum İyodür
E/Z	Ex-vivo prob sayımının zemin aktivite sayımına oranı
EGFR	Epitelyal Growth Factor Reseptörü
¹⁸ F	Flor 18
FDG	Florodeoksiglukoz
⁶⁷ Ga	Galyum 67
HgI ₂	Cıva İyodür
¹²³ I	İyot 123
¹²⁵ I	İyot 125
¹³¹ I	İyot 131
inf	inferior
iv	intravenöz
keV	kiloelektronvolt
MBq	megabekerel (megaBecquerel)
mCi	miliküri (miliCurie)
MHz	megahertz
MEN	Multipl Endokrin Neoplazi
MIBI	Metoksiizobütilizonitril
ml	mililitre
MNG	Multinodüler Guatr
mR/hr	miliröntgen/saat
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRP	Membranla ilişkili direnç proteini (Membrane-associated resistance protein)
mSv	milisivert (miliSievert)
NaI(Tl)	Talyum'la aktive edilmiş Sodyum İyodür
NIH	National Institute of Health
NRC	Nuclear Regulatory Commission
Ort	Ortalama
P	Fosfat
³² P	Fosfor 32
p-gp	p-glikoprotein
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PTH	Parathormon (Paratiroid Hormonu)
qPTH	Hızlı PTH (quick PTH)
Rad	Alınan Radyasyon Dozu (Radiation Absorbed Dose)
Rem	Röntgenin insan için eşdeğeri (Roentgen Equivalent Man)
⁷⁵ Se	Selenyum 75
SPECT	Single Photon Emission Computerized Tomography
sup	süperior
^{99m} Tc	Teknesyum 99m
^{99m} Tc-MIBI	Teknesyum 99m Metoksiizobütizonitril
TGF α	Transforming Growth Faktör Alfa
Tiroid ca	Tiroid kanseri
²⁰¹ Tl	Talyum 201
USG	Ultrasonografi

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1.Çalışmada kullanılan intraoperatif gama prob cihazı.	23
4.1. Eksize edilen lezyonların ex-vivo sayım/zemin sayım oranları ortanca değerlerinin lezyon tipine göre dağılımı.	39
4.2A. 28 yaşında bayan hasta (Hasta no.3 D.Y.,Tablo 4.1) erken dinamik sintigrafik görüntüleme (Belirtilen dakikalarda 1 dakikalık görüntüler).	50
4.2B. Aynı hastanın 90. Dakika anterior görüntülemesinde sol tiroid lobu superioruna uyan alanda patolojik ^{99m} Tc-MIBI tutulumu (ok).	50
4.2C. 90. dakikada sol anterior oblik görüntülemede sol tiroid lobu superiorposteriorunda patolojik tutulum.	51
4.2D. Geç dönemde yapılan SPECT görüntülemede (üst sıra transvers, orta sıra sagital ve alt sıra koronal düzlemde birbirlerine karşılık gelen kesitsel görüntüler) sol tiroid lobu superioposteriorunda paratiroid adenomu ile uyumlu odaksal ^{99m} Tc-MIBI retansiyonu (ok).	51
4.2E. Aynı hastada cerrahi insizyon öncesinde gama prob ile cilt sayımı alınması.	52

- 4.2F. Sol tiroid lobu superiorposteriorundan eksizye edilen paratiroid adenomunun makroskopik görünümü. 52
- 4.3A. 35 yaşında erkek hasta (Hasta no.2 N.A., Tablo 4.1), erken dinamik görüntüleme (belirtilen dakikalarda 1 dakikalık görüntüler). 53
- 4.3B. Erken faz (üst sıra) ve geç faz (alt sıra) anterior, sol anterior oblik ve sağ anterior oblik görüntülemelerde her 2 tiroid lobu ve mediastende orta hatta patolojik ^{99m}Tc -MIBI tutulumları(oklar). 53
- 4.3C. Geç dönem SPECT görüntülemelerde (üst sıra transvers, orta sıra sagittal ve alt sıra koronal düzlemde birbirlerine karşılık gelen kesitsel görüntüler) bilateral tiroid lobu ve mediastende orta hatta ektopik yerleşimli üçüncü bir odakta patolojik ^{99m}Tc -MIBI tutulumları (oklar). 54
- 4.4. Tiroid dokusu ve paratiroid adenomundaki ^{99m}Tc -MIBI tutulum oranlarının ve patolojik paratiroid tutulum oranı/tiroid tutulum oranı değerinin zaman karşı değişim grafiği, belirtilen dakikalarda anterior görüntülemelerde sol lob superiorda paratiroid adenomu ile uyumlu ^{99m}Tc -MIBI tutulumları (oklar) ve normal tiroid dokusundaki aktivite tutulumları (okbaşları) (Hasta no. 15, S.O, Tablo 4.1). Bu hasta için belirlenen optimum cerrahi zamanı 120 dakikadır. 55

- 4.5. Normal paratiroid dokusunun histopatolojik görünümü 56
(Hemotoksilen-Eozin , 460X).
- 4.6. Paratiroid adenomunun histopatolojik görünümü 56
(Hemotoksilen-Eozin, 260X).
- 4.7. Paratiroid hiperplazisinin histopatolojik görünümü, 57
(Hemotoksilen-Eozin, 260X).
- 4.8. Oksifilik hücre yoğunluğu %90 olan oksifilik 57
(onkositik) adenom (Hasta no. 10, M.Ç, Hemotoksilen-
Eozin, 230X).
- 4.9. Oksifil hücre yoğunluğu %5 bulunan paratiroid adenomu, 58
Yağ hücrelerinin çevrelediği onkositik adacıklar izlenmekte
(Hasta no. 9, H.M., Hematoksilen-Eozin, 230X).
- 4.10. Oksifil hücrelerin sadece birkaç adet izlendiği şeffaf hücreli 58
Paratiroid adenomu, oksifil hücre yoğunluğu %0.1
(Hasta no. 8, E.H., Hematoksilen-Eozin 460X)

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1.İntravenöz ^{99m} Tc-MIBI enjeksiyonu sonrası hastanın maruz kaldığı radyasyon dozu.	24
4.1.Hastaların demografik özellikleri, preoperatif laboratuvar bulguları ve histopatolojik tanılarına göre dağılımı.	31
4.2.Hastaların hiperparatiroidizm ile uyumlu semptom ve klinik bulgularına göre dağılımı.	32
4.3.Hastaların cerrahi öncesi ve sonrasında serum Ca ⁺⁺ ve PTH düzeyleri ile histopatolojik tanıları.	33
4.4.İntraoperatif gama prob ile lokalize edilen lezyonların histopatolojik tanılarına göre dağılımı.	37
4.5.Lokalize edilen lezyonlara ait ex-vivo gama prob sayımlarının dağılım özellikleri.	37
4.6.Ex-vivo prob sayımları/zemin aktivite sayımı oranının (E/Z) eksize edilen lezyonlara göre dağılım özellikleri.	38
4.7.Histopatolojik olarak saptanan paratiroid lezyonlarının USG, sintigrafi ve gama prob ile lokalizasyonlarının dağılım Özellikleri	40
4.8.USG ve sintigrafi lokalizasyon başarısının karşılaştırılması	41

4.9.Sintigrafi ve intraoperatif gama probun lokalizasyon belirleme başarısının karşılaştırılması.	41
4.10.İntraoperatif gama prob ve USG'nin lokalizasyon başarısını karşılaştırılması.	41
4.11.Tüm hastaların histopatolojik tanı ve lezyon lokalizasyonları ile ultrasonografi, sintigrafi ve intraoperatif gama prob sayımlarına ait özellikleri.	42
4.12.Lezyonlardaki oksifil hücre yoğunluğu ile ^{99m} Tc-MIBI tutulum oranı ve lezyon hacmi arasındaki ilişki.	46
4.13.Tüm hastaların lezyonlarının histopatolojik özellikleri ile ^{99m} Tc-MIBI tutulum oranlarının, lezyon hacmi, cerrahi öncesi serum PTH ve Ca ⁺⁺ değerleri ile karşılaştırılması.	47
4.14.Değişkenler arası ilişkiler (Basit Korelasyon Analizi Sonuçları).	49

1. GİRİŞ

Hiperparatiroidizmin temel tedavisi cerrahidir. Literatür bilgileri ışığında, hiperparatiroidizm tedavisi amacıyla, herhangi bir preoperatif lokalizasyon çalışması yapılmaksızın deneyimli bir cerrah tarafından uygulanan bilateral boyun eksplorasyonunun başarısı %95'in üzerinde bildirildiğinden, paratiroid cerrahisi öncesinde herhangi bir görüntüleme yönteminin rutin kullanımı önerilmemektedir.

Ancak son yıllarda, paratiroid cerrahisinde daha az invazif, daha düşük morbiditeye sahip ve mali açıdan daha uygun olduğu düşünülen minimal invazif yaklaşımlar giderek daha fazla tercih edilir duruma gelmiştir. Paratiroid cerrahisinde bu yeni yaklaşımların uygulanmaya başlanması, paratiroid patolojilerinin cerrahi öncesinde lokalize edilebilmeleri için preoperatif görüntüleme yöntemlerinin rutin kullanımını yeniden gündeme getirmiştir. Cerrahi öncesi görüntüleme yöntemleri arasında, ^{99m}Tc-MIBI (Teknesyum-99m-Metoksiizobütilizonitril) sintigrafisinin paratiroid patolojisi lokalize edebilme başarısının oldukça yüksek olduğu ve bu amaç için uygun bir yöntem olarak kabul edilebileceği pek çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir.

Preoperatif ^{99m}Tc-MIBI sintigrafisi ve intraoperatif gama prob kılavuzluğunda paratiroidektomi yaklaşımları, henüz rutin kabul görmemekle birlikte, bazı merkezler tarafından başarısı kanıtlanmış ve paratiroid cerrahisine yeni bir bakış açısı kazandırmıştır.

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde biyokimyasal ve klinik olarak hiperparatiroidizm saptanmış ve cerrahi tedavileri planlanmış toplam 15 hastada, cerrahi öncesinde yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi ve modifiye edilmiş çift-fazlı ^{99m}Tc-MIBI sintigrafisi ile birlikte intraoperatif gama prob uygulamasının paratiroid patolojilerinin lokalizasyonundaki rolleri ve intraoperatif gama prob eşliğinde paratiroidektominin rutinde uygulanan cerrahi yaklaşıma göre avantaj ve dezavantajlarının ortaya konması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

Paratiroid bezlerinin şekil ve boyutları kişiler arasında belirgin farklılıklar göstermekle birlikte genel olarak 4-6 mm uzunluğunda, 2-4 mm genişliğinde ve 0.5-2 mm kalınlığında ovoid/fasulye biçimli, elonge, yaprağımsı ya da multilobüle görünümlü küçük organlardır (1).

Paratiroid bezleri çoğunlukla, ikisi tiroid bezi posterior yüzünde süperior kesimde (glandula parathyroidea superior) ve ikisi inferior tiroid polleri komşuluğunda (glandula thyroidea inferior) olmak üzere 4 adettir. Üst paratiroid bezleri krikoid kırırdağın alt kenarı hizasında bulunurlar ve genellikle yerleşim yerleri değişkenlik göstermez. Alt paratiroid bezlerinin ise üsttekilerin aksine yerleşim yerleri bireysel farklılık gösterebilir. Her iki tiroid lobu inferior pollerinin alt ucunda veya biraz daha alt kesiminde arteria thyroidea inferior aşağısında bulunabilirler.Yapılan geniş kapsamlı otopsi çalışmalarında ortalama %13 insanda 4'ten fazla normal ve/veya ektopik yerleşimli paratiroid bezlerinin varlığı gösterilmiştir. Ortalama %1 insanda ise 4'ten az sayıda paratiroid bezi bulunmaktadır (1,2).

Paratiroid bezleri embriyonal dönemde faringeal (brankial) keselerden gelişen organlardır. Superior paratiroid bezleri 4. kese endoderminden, inferior paratiroid bezleri ise tıpkı timus gibi 3. kese endoderminden köken alır. Embriyonal gelişim süreci içinde krikoid kırırdağ düzeyinden mediasten alt kesimine kadar herhangi bir farengeal kese bölgesinde desensus anomalisine bağlı olarak ektopi görülebilir (1).

Paratiroid bezlerinin beslenmesi arteria thyroidea superior ve inferior arası anastomozlardan çıkan dallar aracılığıyla olur. Venöz dolaşımı tiroid bezi venleri ile sağlanır. Paratiroid bezinin çok miktarda lenfatik damarlanması mevcut olup, bu damarlar tiroid lenfatikleri ile birleşirler (1).

Paratiroid bezlerinin innervasyonu servikal sempatik ganglionlardan gelen lifler aracılığıyla sağlanır.

Paratiroid bezlerinin her birinin ağırlığı normal şartlarda 30 miligram (mg) civarında olmakla beraber, bezin yapısında bulunan yağ dokusu içeriğine bağlı olarak ağırlık değişkenlik gösterebilmektedir. Yapılan patolojik çalışmalarda normal bir paratiroid bezi ağırlığının üst sınırının 70 mg'ı geçmemesi gerektiği kabul edilmişse de, paratiroid bezindeki yağ dokusu içeriğinin yaşa, beslenme durumuna ve fiziksel aktiviteye bağlı değişebildiği de bilindiğinden total parankim ağırlığı güvenilir bir ölçüt olmamaktadır. Bu nedenle, "fonksiyonel parankim ağırlığı" kavramı gündeme getirilmiştir (2). Fonksiyonel parankim ağırlığı, bezin total parankim ağırlığı ile parankim ve yağ hücrelerinin birbirlerine oranı dikkate alınarak hesaplanan formüle dayalı bir ölçüttür. Çocukluk döneminden adölesan çağa kadar paratiroid bezlerinde yağ hücre sayısı yok denecek kadar az iken, 30'lu yaşlara gelindiğinde total bez hacminin %10-25'ini yağ dokusu kaplar ve bu dönemden sonra yağ dokusu içeriği normal beslenme şartları altında hemen hemen sabit kalır. Günümüzde tüm paratiroid bezlerinin total parankim ağırlığının 210 mg'ı, fonksiyonel parankim ağırlığının ise 145 mg'ı geçmemesi gerektiği çoğu patoloji merkezi tarafından kabul edilmektedir (1).

2.2. Histoloji

Paratiroid bezleri histolojik olarak ince fibröz stroma içinde monoton hücre yapısının gözleendiği solid organlardır. Her bir bez bir bağ dokusu kapsülü ile sarılmıştır ve bu kapsülden bez parankimine septumlar ilerler. Hücre topluluklarını destekleyen retiküler lifler bu septumlarla birleşir. Paratiroid bezlerinde yaşla birlikte fibröz septasyonlar artar ve bez nodüler-lobüler görünüm alır. Paratiroid bezinin parankimal hücreleri şunlardır:

Esas Hücreler

Paratiroid bezinde sayıca en fazla bulunan fonksiyondan primer sorumlu hücrelerdir. Sitoplazmalarında yağ damlacıkları ve salgı granülleri bulunur. Parathormon (PTH) salgırlar (1,2).

Oksifil Hücreler

Gençlerde çok az sayıda görülen bu hücrelerin sayısı yaşla beraber artar. Yetişkinlerde tüm parankim hücrelerinin %6'sını oluşturur. PTH salgılayabilme potansiyeline sahip hücrelerdir. Biyolojik davranış olarak nodül oluşturmaya

eğilimlidirler. Histopatolojik olarak tiroid bezindeki Hürthle hücreleri gibi oksifilik boyanırlar (1,2).

Şeffaf Hücreler

Çok geniş, şeffaf sitoplazmalı PTH salgı fonksiyonuna katkıları olmayan inaktif hücreler olduğu kabul edilen bu grubun fonksiyonları hakkında henüz yeterli bilgi edinilememiştir (1,2).

Transizyonel Hücreler

Paratiroid bezinde hücre oluşum sürecinde oksifil veya esas hücelere farklılaşabildiği kabul edilen geçiş dönemi hücreleridir. PTH salgılayabilme kapasiteleri vardır (1,2).

2.3. Fizyoloji

Paratiroid bezlerinin temel fizyolojik görevi PTH salgısı yoluyla kalsiyum (Ca^{++}) metabolizmasını düzenlemektir.

PTH 84 aminoasitten oluşan peptid yapıda bir hormondur. Salgılanmasının düzenlenmesi serum Ca^{++} düzeyi ve aktif vitamin D konsantrasyonu ile yakından ilişkilidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, paratiroid parankim hücrelerinin membranlarında serum Ca^{++} düzeyine son derece duyarlı, yüksek molekül ağırlıklı glikoprotein yapıda "katyon sensitif reseptör" bulunduğu ve bu reseptörler aracılığıyla hücrelerden PTH salgısının kontrolünün yapıldığı kanıtlanmıştır (3). Paratiroid bezleri diğer endokrin organlardan farklı olarak, otonomik çalışan organlardır. PTH salgısının regülasyonundan sorumlu bir üst merkez henüz tanımlanmamıştır. Dolaşımdaki PTH primer olarak karaciğerde Kuppfer hücreleri tarafından metabolize edilir.

PTH'nın başlıca görevleri şunlardır:

- 1)Gastrointestinal sistemden Ca^{++} absorpsiyonunu arttırmak.
- 2)Osteoklastik aktiviteyi uyarak kemikten Ca^{++} ve fosfat (P) rezorpsiyonunu arttırmak.
- 3)Proksimal renal tübüllerden P reabsorpsiyonunu inhibe etmek.
- 4)Renal tübüllerden Ca^{++} reabsorpsiyonunu arttırmak.

Literatürde son yıllarda hiperparatiroidizm fizyopatolojisini açıklamada paratiroid parankim hücrelerinde Ca^{++} reseptörlerinin azalmış ekspresyonunun rol oynadığını kanıtlayan yayınlar artan oranda sunulmaktadır (4).

2.4. Patoloji

Paratiroid bezleri ile ilgili en yaygın patolojik durum hiperparatiroidizm tablosudur. Hipoparatiroidizm ise primer olarak genellikle çeşitli sendromlar ile birliktelik gösteren bir klinik antite olup, bunun dışında ve en sık olarak cerrahiye sekonder görülmektedir.

2.4.a. Hiperparatiroidizm

Son yıllarda, gerek laboratuvar gerekse görüntüleme yöntemlerinde kaydedilen hızlı teknolojik gelişmelere paralel olarak hiperparatiroidizm daha sık karşılaşılan bir klinik tablo haline gelmiştir. Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D.) istatistiklerine göre, hiperparatiroidizm kadınlarda 1/500, erkeklerde 1/2000 oranında görülmektedir (5).

Aşırı PTH salgılanması, serum Ca^{++} düzeyinin ve idrarda Ca^{++} atılımının artışına bağlı olarak, nefrokalsinozis, ürolitiazis, aşırı kemik yıkımı ve nöropsikiyatrik bozukluklara neden olabilen ciddi bir klinik tablodur.

Hiperparatiroidizm, oluş sebebine göre 3 grupta incelenebilir:

Primer Hiperparatiroidizm

Paratiroid bezlerinde kendiliğinden ortaya çıkan hiperfonksiyone durumu ifade eder. Vakaların %85'inde primer hiperparatiroidizm nedeni soliter paratiroid adenomudur. Hiperparatiroidizm nedeni %20 hastada primer hiperplazi, %1'den az hastada paratiroid karsinomu ve çok daha nadir olarak da ektopik PTH salgılanmasıdır. Ektopik PTH salgısı en sık renal hücreli kanser ve akciğer bronkojenik kanserlerinde görülür (1,3).

Sekonder Hiperparatiroidizm

Kronik hipokalsemik sürece bağlı olarak gelişen, paratiroid bezlerinden birinin ya da çoğunlukla tümünün kompanzatri olarak hiperplazisi ve hiperfonksiyonu ile karakterize klinik tablodur. Kronik hipokalsemiye en sık kronik böbrek yetmezliği, malabsorbsiyon sendromları, diyetle bağlı Rickets ve Fenitoin/Fenobarbital başta olmak üzere birtakım ilaçlar neden olur. Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle böbreklerde vitamin D'nin aktif formu olan 1,25 dihidroksikolekalsiferol üretimi azalır. Aynı zamanda, intestinal Ca^{++} absorpsiyonu azalır. Vitamin D düzeyinin azlığına bağlı olarak renal tübüllerden P atılımı azalır ve hiperfosfatemi görülür. Hipokalsemi ve beraberindeki hiperfosfatemi, paratiroid bezlerini aşırı PTH salgılaması için uyarır ve bu nedenle paratiroid bezlerinde hiperfonksiyon ile birlikte kompanzatri hiperplazi görülür (1,3,6,7).

Tersiyer Hiperparatiroidizm

Sekonder hiperparatiroidizme neden olan klinik durum tedavi edilmediği takdirde, hiperplaziye uğramış paratiroid bezlerinden biri otonomi kazanır ve diğer kompanzatri hiperplazik bezleri suprese eder. Patofizyolojik olarak bu şekilde gerçekteşen hiperparatiroidizme tersiyer hiperparatiroidizm adı verilir. Tersiyer hiperparatiroidizmde hipokalsemiye neden olan süreç sona erdirilse bile, hiperplazik bez otonomi kazandığı için hiperfonksiyone durumunu devam ettirir (1,3,5,6,7).

2.4.b. Paratiroid Adenomu

Primer hiperparatiroidizmin en sık nedeni soliter paratiroid adenomudur. Ağırlığı genellikle 300 mg-1 g arasında olmakla beraber, 100 mg'dan küçük adenomların da bazı vakalarda hiperparatiroidizme neden olabileği bildirilmiştir (6). Kesin olarak ispatlanmamakla beraber, literatürde adenomların büyüklüğü ile hiperkalsemi derecesi arasında ilişkiyi ortaya koyan bazı çalışmalar da bulunmaktadır (7).

Paratiroid adenomları histopatolojik olarak çoğunlukla esas hücrelerden oluşur, oksifil ve transizyonel hücreler de esas hücrelere eşlik eder. İzole şeffaf hücreli adenomlara da nadir olarak rastlanabilir. Bu tip adenomlar, gros olarak büyük boyutlu, çikolata renkli olmaları ile kolaylıkla tanınabilir.

Paratiroid adenomlarının genel olarak %75'i inferior paratiroid bezlerinden, %15'i superior bezlerden ve %10'u da ektopik paratiroid bezlerinden gelişir. Ektopik adenomların yaklaşık %70'i mediastende, %20'si tiroid dokusu içinde ve geri kalanı da çevre yumuşak dokularda veya ösefagus komşuluğunda bulunmaktadır (8). Literatürde paratiroid adenomlarının superior bezlerden inferiorlara oranla daha sık geliştiğini bildiren yayınlar da bulunmaktadır (9).

Adenomu çevreleyen kapsül etrafında rim tarzındaki normal paratiroid dokusunun varlığı, onu paratiroid kanserinden ayıran tipik bir özelliktir. Adenomlardaki esas hücreler, genellikle normalden büyük boyutlu ve değişik şekilli olup, nükleusları geniştir. Nükleer pleomorfizm, diğer tüm benign endokrin neoplazilerde olduğu gibi paratiroid adenomlarında da gözlenebilir ve malignite kriteri olarak kabul edilmez. Ancak, adenomu hiperplaziden ayırmada önemli bir kriterdir (1,6,8,9).

Paratiroid adenomu dışındaki normal paratiroid dokusunda çoğunlukla parankim hücrelerinin sayısı azalır. Elektron mikroskopi çalışmalarında, paratiroid adenomunu oluşturan parankim hücrelerinin sekresyon açısından son derece aktif olduğu, öte yandan normal paratiroid dokusu hücrelerinin ise supresyona bağlı olarak inaktif hücre görünümünde olabileceği bilinmektedir (10).

2.4.c. Paratiroid Hiperplazisi

Çoğunlukla tüm paratiroid bezlerini ilgilendiren bu patolojik tabloda 1 veya 2 paratiroid bezi normal boyutta görünseler dahi mikroskopik olarak hiperplazik odak saptanabilir. En sık esas hücrenin hakim olduğu hiperplazi görülür, oksifil ve transisyonel hücreler esas hücrelerle beraber bulunurlar. Hücreler diffüz, nodüler veya mikst tipte hiperplazi geliştirebilirler. Genellikle yaşla birlikte, nodüler hiperplazi görülme olasılığı artar. Şeffaf hücreli paratiroid hiperplazisi son derece nadir gözlenir ve diffüz tarzdadır (1,3,6,7).

Primer paratiroid hiperplazisinde asimetric büyüme görülür. Bir veya 2 paratiroid bezini ilgilendirdiği için paratiroid adenomundan ayırılması oldukça zor olabilmektedir. Elektron mikroskopi çalışmasında hem paratiroid adenomu hem de hiperplazisi durumunda, endoplazmik retikulum ve golgi kompleksleri normalden fazla miktarda olan son derece aktif sekresyon fonksiyonu gösteren hücreler gözlenir

(1,3,6,7,8,10). Hücre tipi olarak bakıldığında, adenomlarda olduğu gibi hiperplazilerde de en sık esas hücre hakimiyeti görüldüğünden, ayırıcı tanı yapılabilmesi için son yıllarda değişik yöntemler denenmektedir. Bunlardan en yararlıları moleküler biyoloji teknikleridir. Moleküler biyolojik incelemeler ve gen analizleri ile adenomların çoğunun monoklonal olduğu, buna karşılık hiperplazilerin poliklonal orijinli olduğu bildirilmiştir (11). Ayrıca, sporadik paratiroid adenomlarında 11.kromozom üzerinde PTH geninin rearranmanı gözlenirken, hiperplazilerde mevcut olmadığı gösterilmiştir (12).

2.4.d. Paratiroid Karsinomu

Hiperparatiroidizmin nadir bir nedeni olan paratiroid kanseri genellikle 30-60 yaş arasında gözlenen ve cinsiyet farkı gözetmeyen bir malignitedir. Çoğunluğu normal paratiroid bezi lokalizasyonundan gelişir. Adenomlardan büyük boyutlu olmaları, lobüle, sert, çevreye yapışık kapsülsüz kitle görünümü vermeleri nedeniyle cerrahi olarak tanı konabilir. Histopatolojik olarak tanısında kapsül damar invazyonu görülmesi temel kriterdir (1,6).

Bazı adenomlarda kapsül ve damar invazyonu olmaksızın desmoplazi, artmış mitoz, nükleer atipi ve nekroz gibi paratiroid kanserlerinde gözlenmesi beklenen değişiklikler saptanabilir. Bu tip adenomlara "atipik adenomlar" denir. Atipik adenomların paratiroid kanserinden ayırıcı tanısı metastazların varlığı ile gösterilebilir (13).

2.5. Hiperparatiroidizmde Tanı Yöntemleri

Hiperparatiroidizm tanısında gerek biyokimyasal gerekse görüntüleme yöntemlerinde son yıllarda önemli teknolojik gelişmeler yaşanmıştır. Tedaviye yön verici rolünden dolayı paratiroid sintigrafisi bu yöntemler arasında giderek daha çok kullanım alanı bulmaktadır.

1991 yılına ait National Institute of Health (NIH) Konsensus Kararları (14) gereğince, primer hiperparatiroidizmde cerrahi lokalizasyon başarısı %90'ın üzerinde olduğundan, preoperatif dönemde herhangi bir görüntüleme yöntemine gerek olmadığı kabul edilmiştir. Bununla beraber, cerrahiye bağlı morbiditeyi ve cerrahi süresini azaltan ve mali açıdan etkin olduğu düşünülen minimal invazif cerrahi

yaklaşımların giderek yaygınlaşması, paratiroid patolojilerinin preoperatif olarak lokalize edilmesi zorunluluğunu doğurmaktadır. Bu amaca yönelik olarak, minimal invazif paratiroid cerrahisi uygulanan merkezlerde en fazla tercih edilen görüntüleme yöntemi sintigrafidir.

2.5.1. Paratiroid Patolojilerinde Sintigrafi

Paratiroid patolojilerinin sintigrafik olarak görüntülenmesi ile ilgili ilk çalışmalar 1960'lı yıllara dayanmaktadır. O dönemde ilk olarak, Kobalt-57-(⁵⁷Co)-siyanokobalamin ve Selenyum-75-(⁷⁵Se)-methionin ile paratiroid adenomu görüntüleme çalışmaları yapılmış ve ancak 2 gr'ın üzerindeki adenomlar tesbit edilebildiğinden, bu radyoaktif ajanlar rutin kullanıma girememişlerdir (15,16).

Aynı amaca yönelik olarak, bir tümör ve enfeksiyon görüntüleme ajanı olan Galyum-67-(⁶⁷Ga)-sitrat 1986 yılında denenmiş ancak ümit vaat edici bulunmamıştır (17).

Paratiroid patolojilerinin görüntülenmesinde, bir myokard perfüzyon ve tümör görüntüleme ajanı olan Talyum-201 (²⁰¹Tl) ilk kez Ferlin ve ark. (18) tarafından denenmiştir. ²⁰¹Tl daha önceki paratiroid sintigrafisi ajanlarından daha başarılı bulunmuştur. İlk yıllarda tek ajan olarak kullanılan ²⁰¹Tl, ilerleyen yıllarda İyot-123 (¹²³I) veya ^{99m}Tc-perteknetat ile dual radyonüklid metodunun literatüre kazandırılması sonucu kombine olarak kullanılmıştır. Dual radyonüklid metod ile ²⁰¹Tl paratiroid sintigrafisinin lezyon belirleme duyarlılığının, kullanılan metod ve hasta grubuna bağlı olarak, %27-95 arasında değişkenlik gösteren sonuçları bildirilmiştir (19,20,21).

Coakley ve ark. tarafından ilk kez 1989 yılında paratiroid patolojilerinin görüntülenmesinde katyonik bir kompleks olan ^{99m}Tc-MIBI kullanılmıştır (22). ^{99m}Tc izotopunun fiziksel özelliklerine bağlı olarak sağladığı görüntü kalitesi ve düşük dozimetri avantajları, tekniğin başarısı ile birleştiğinde gitgide artan bir kullanım alanı bulmasında etken olmuştur. ^{99m}Tc-MIBI ile paratiroid sintigrafisi çift faz yöntemi denilen erken ve geç görüntüler alınarak veya ^{99m}Tc-perteknetat ya da ¹²³I ile birlikte çift radyonüklid yöntem (çıkarma yöntemi) ile yapılabilmektedir. Çift faz yöntemin temel prensibi, ^{99m}Tc-MIBI'nin enjeksiyon sonrası erken dönemde normal tiroid, paratiroid, adenomatöz ve hiperplazik tiroid ve paratiroid dokularının

tümünde tutulmasına rağmen, geç dönemde radyofarmasötikğin çeşitli dokulardan farklı temizlenme hızına bağlı olarak, normal tiroid ve paratiroid dokusundan atılırken, patolojik paratiroid dokusundan yeterli miktarda atılamayıp, retansiyona uğramasına dayanmaktadır. Ancak tiroid nodüllerinde de ^{99m}Tc -MIBI retansiyonu görülebilmesi tekniğin duyarlılığını sınırlayan bir faktördür. Multinodüler tiroid bezi varlığında ^{99m}Tc -MIBI ile çift faz paratiroid görüntülenmesinin değerlendirilmesi ^{99m}Tc -perteknetat tiroid sintigrafisi veya tiroid ultrasonografisi (USG) ile birlikte daha güvenilir sonuçlar verebilmektedir. Çift faz yöntem, sadece bir kere tek bir radyonüklid kullanıldığı için dozimetri açısından avantaj sağlamakta, özellikle tiroid nodülleri ile birliktelik gösteren paratiroid patolojilerinin görüntülenmesinde ise çift radyonüklid yöntem tercih nedeni olabilmektedir. Kullanılan metod ve çalışılan hasta grubunun özelliklerine bağlı olarak, ^{99m}Tc -MIBI ile paratiroid patolojisi lokalizasyon duyarlılığı %65-100 arasında değişkenlik göstermektedir (23,24).

Yapılan çalışmaların çoğunda, çift faz veya çift radyonüklid ^{99m}Tc -MIBI sintigrafisinin adenomların tesbitinde hiperplazilere göre çok daha başarılı olduğu bildirilmiştir. Çift radyonüklid tekniği ile adenom görüntülemeye tetkikin duyarlılığı ortalama %89 bulunurken, hiperplazi görüntülemeye duyarlılık hasta sayısına göre değerlendirildiğinde %82, sintigrafik olarak görüntülenen ve cerrahi olarak çıkartılan bez sayısı temel alındığında ise %77 olarak belirlenmiştir (23). Çift faz tekniği kullanıldığında ise, adenom saptamadaki duyarlılık %82, hiperplazi tanısındaki duyarlılık ise hasta sayısına göre hesaplandığında %59, bez sayısı temel alındığında ise %60 olarak rapor edilmiştir (23). ^{99m}Tc -MIBI sintigrafisi ile $^{201}\text{Tl}/^{99m}\text{Tc}$ -perteknetat sintigrafisi karşılaştırıldığında, bu konudaki tüm çalışmalar göz önüne alınarak yapılan bir metaanalizde, ^{99m}Tc -MIBI'nin adenom saptamadaki duyarlılığı % 89 olup, ^{201}Tl sintigrafisinin duyarlılığından %10-15 daha fazla olduğu bildirilmiştir. Başka bir metaanaliz çalışmasında da çift faz ^{99m}Tc -MIBI sintigrafisinin adenom veya hiperplazi saptamadaki ortalama duyarlılığı %77, adenom için ayrı hesaplandığında %93, hiperplazi için ise %60 olduğu rapor edilmiştir (25).

^{99m}Tc -MIBI'ye alternatif olarak, benzer kimyasal özellikler taşıyan ^{99m}Tc -tetrofosmin (26) ve literatürde daha az çalışma olmakla beraber ^{99m}Tc -furifosmin ile de (27) paratiroid patolojilerinin görüntülenmesi denenmiştir. Yapılan çalışmalarda ^{99m}Tc -tetrofosmin'in tek başına dual faz yöntemi amacıyla kullanıldığında başarılı

sonuç vermediği gösterilmiştir. Bu durum, bu radyofarmasötüğün tiroid ve patolojik paratiroid dokusundan temizlenme hızlarının ^{99m}Tc -MIBI'nin aksine, birbirlerinden farklılık göstermemesi ile açıklanmıştır (28,29). Ancak, ^{99m}Tc -perteknetat veya ^{123}I ile birlikte çift radyoizotop yöntemi ile ^{99m}Tc -tetrofosmin'in ^{99m}Tc -MIBI'ye benzer sonuçlar verdiğini ispatlayan çalışmalar da mevcuttur (30).

Paratiroid sintigrafisinin lezyon belirleme duyarlılığını arttırmak için planar görüntülemeye ek olarak SPECT (Single photon emission computerized tomography) görüntüleme de kullanılmakla birlikte, planar görüntülemeye göre tek başına başarısı kanıtlanmadığından myokard ve beyin perfüzyon sintigrafilerinde olduğu gibi paratiroid SPECT henüz rutin uygulamaya girmemiştir (31). SPECT tekniği, kesitsel görüntüleme olanağı sağladığından özellikle derin yerleşimli ektopik paratiroid lezyonlarının lokalizasyonunda başarılı olduğu bildirilmektedir. Aynı zamanda 3 boyutlu görüntülemeye olanak tanınması SPECT'in mediastende saptanan ektopik paratiroid patolojilerinin cerrahisinin planlanmasında planar görüntülemeden daha yararlı olabileceği bildirilmektedir (31,32). Gallowitsch ve ark. (33) ^{99m}Tc -tetrofosmin ile çift faz SPECT görüntülemenin paratiroid patolojilerinin belirlenmesinde çift faz planar teknikten daha başarılı olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde, Moka ve ark. (34), ^{99m}Tc -MIBI ile de SPECT uygulamasının planar sintigrafinin duyarlılığını arttırdığını yayınlamıştır. Carty ve ark. 1997 yılında yayınladıkları çalışmalarında (35), çift faz ^{99m}Tc -MIBI SPECT tekniğinin erken fazda adenom belirlemedeki duyarlılığının %92, geç fazda %72 olduğunu bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, hiperplazileri belirlemede SPECT'in duyarlılığı erken fazda %25 ve geç fazda %40 bulunmuş olup, adenom belirlemede çift faz ^{99m}Tc -MIBI SPECT tekniğinin hiperplazilere göre daha başarılı olduğu vurgulanmıştır. Chen ve ark. (36) ve Staudenherz ve ark. (37) yayınladıkları çalışmalarında, SPECT tekniğinin paratiroid patolojisi belirlemede planar sintigrafik görüntülemeye ek bir avantaj sağlamadığını bildirmişlerdir. SPECT görüntülemenin ektopik lokalizasyondaki patolojik paratiroid dokusunu belirlemede planar görüntülemeye ek olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir. Norman ve ark. (38) çift fazlı planar görüntülemede bilateral anterior oblik görüntüleme yapıldığı takdirde, SPECT tekniğinin lezyon belirleme duyarlılığına ek bir fayda getirmeyeceğini ve gereksiz bir uygulama olduğunu bildirmiştir. Paratiroid sintigrafisinin lezyon

belirleme duyarlılığını arttırmak için gerek planar gerekse SPECT tekniğinde pin-hole kollimatör kullanılması başarılı sonuç verdiği bildirilen yayınlar da bulunmaktadır (39,40).

Paratiroid patolojilerinin görüntülenmesinde az sayıda çalışmada İyot-125 (^{125}I) ya da İndium-111 (^{111}In) ile işaretli paratiroide spesifik monoklonal antikorlar da denenmiştir (41,42). Hayvan deneylerinde başarılı sonuçlar alınmış olmakla birlikte, rutin kullanıma girememişlerdir.

Son yıllarda özellikle nükleer onkoloji alanında çok çalışılan 2-18F-floro-2-deoksi-D-glukoz (FDG) ile pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntülemeleri paratiroid patolojilerinde de denenmekte ve başarılı bulunmaktadır (43). FDG-PET'in maliyetinin daha düşük düzeye ulaşması ve erişilebilirliğinin artması durumunda bu çalışmaların daha da artacağı düşünülmektedir. Ayrıca bir başka pozitron yayıcı PET ajanı olan Karbon-11- (^{11}C)-methionine kullanılarak da paratiroid adenomlarının başarılı bir şekilde görüntülenebileceğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (44).

Paratiroid patolojilerinin lokalizasyonunda cerrahi vital boyalar da uzun bir zaman önce kullanıma sunulmuştur. Bunlar arasında en bilineni, paratiroid patolojilerini spesifik olarak boyayan Toluidine-Blue-o boyasıdır. Toluidine-Blue-o ile anormal paratiroid dokusu mavi-mor boyanırken, normal paratiroid lacivert, tiroid dokusu ise açık mavi olarak boyanır. Ayrıca, paratiroid patolojilerinde boya 30 dakikadan fazla bir süre dokuda kalırken, normal tiroid ve paratiroid dokusundan kısa sürede temizlenir. Bu boya, ilk başlarda cerrahi sırasında dokuya doğrudan verilmekteyken, ^{125}I ya da İyot-131 (^{131}I) radyoizotopları ile işaretlenip, sistemik yoldan verilip, görüntü alınabilmesi de denenmiştir. Bu yöntemle yapılan lokalizasyon çalışmalarında 1976 ve 1978 yıllarında duyarlılık %66-80 (45,46) bulunurken, 1987 yılında Zwas ve ark. (47) tarafından tetkikin duyarlılığı %93 olarak bildirilmiştir. Ancak bu boya, sistemik yoldan verildiğinde ciddi toksik etkilere yol açabildiğinden, paratiroid patolojisi görüntüleme rutin kullanıma girememiştir (48).

Paratiroid patolojilerinin lokalizasyonu amacıyla kullanımı gündeme gelen bir başka vital boya da Metilen Mavisi'dir. Metilen Mavisi, Toluidine-Blue-o gibi tek başına sadece vital boya olarak intraoperatif veya ^{123}I radyoizotopu ile bağlanarak preoperatif dönemde verilebilir. Literatürde, paratiroid patolojisi lokalizasyonunda

Metilen Mavisi ile ilgili başarılı yayınlar bulunsa da (49,50), henüz rutin kullanıma girmemiştir.

Günümüzde paratiroid sintigrafisi için en fazla tercih edilen radyofarmasötüğün ^{99m}Tc -MIBI olduğu kabul edilmekte (51) ve pek çok merkez tarafından rutin kullanılmaktadır.

Paratiroid patolojilerinde ^{99m}Tc -MIBI tutulum mekanizması, artmış perfüzyon ve sellüleritenin yanında artmış mitokondri sayısı ile de yakından ilgilidir. Yapılan çalışmalarda, ^{99m}Tc -MIBI'nin ortalama %92'sinin mitokondri içinde tutulduğu bildirilmiştir (52,53). Mitokondriden zengin oksifil hücre içeriği ile ^{99m}Tc -MIBI tutulumu arasında bazı çalışmalarda anlamlı ilişki saptanmış olmasına rağmen (53,54), tersi sonuç veren çalışmalar da bulunmaktadır (55,56). İlginç olarak, ^{99m}Tc -MIBI retansiyonunun bir transmembran proteini olan p-glikoprotein (p-gp) ekspresyonu ile ilişkili olduğu son yıllarda yapılan çalışmalar ile literatüre sunulmuştur. Buna göre, paratiroid adenomlarında ^{99m}Tc -MIBI retansiyonunun şiddeti, adenomu oluşturan parankimal hücrelerdeki p-gp ekspresyonu ile ters orantılıdır (55,57,58,59). Paratiroid adenomları, diğer neoplastik oluşumların aksine, p-gp ekspresyonunun azalma gösterdiği benign tümörlerdir.

2.5.2. Paratiroid Patolojilerinde Radyolojik Görüntüleme

USG paratiroid patolojilerinin görüntülenmesinde en sık kullanılan radyolojik yöntemdir. İlk kez 1970'li yıllarda USG ile paratiroid adenomlarının görüntülenebildiği bildirilmiş (60) ve takip eden yıllarda teknolojiye kaydedilen hızlı gelişmeye paralel olarak, yüksek frekanslı yüzeysel USG problemlerinin kullanıma girmesiyle tetkik yaygın olarak tercih edilmeye başlanmıştır. USG, invaziv olmayan, kolay uygulanabilen ve erişilebilirliği fazla olan bir yöntem olmakla beraber, değerlendirilmesinin son derece subjektif olması tetkikin güvenilirliğini sınırlandırmaktadır. Değişik çalışmalarda USG'nin paratiroid patolojilerini lokalize etmedeki duyarlılığı %30-90 arasında saptanmıştır (61,62). Tiroid bezinin posteriorundaki ve inferior kutbu hizasındaki büyümüş paratiroid bezlerinin görüntülenmesinde başarısı daha yüksek bulunurken, intratiroidal paratiroid adenomlarında, derin yerleşimli adenomlarda, ektopik lokalizasyonda ve özellikle mediastinal yerleşimli paratiroid adenomlarında başarısının düşük olduğu

bildirilmiştir (63). Renkli ve Power Doppler uygulamaları ile boyun vaskülaritesi değerlendirilip, patolojik paratiroid dokusunun pedikülü görüntülenebilmektedir. Ayrıca, USG kılavuzluğunda bazı paratiroid adenomlarına intralezyonel etanol enjeksiyonu yapılarak tedavi etme çalışmaları da denenmektedir (64). Ancak, bu yöntem tüm paratiroid adenomlarına uygulanamamaktadır. İntratiroidal bir paratiroid adenomu ile tiroid nodülü ayırıcı tanısında USG eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi önerilmektedir (63). Bu gibi özel durumlar dışında USG, paratiroid patolojilerinin lokalize edilmesinde tek başına yeterli görünmemekle birlikte, multinodüler tiroid bezinin varlığını göstermedeki başarısından dolayı, paratiroid sintigrafisi ile beraber en sık tercih edilen radyolojik yöntemdir.

USG dışında, kesin anatomik lokalizasyon olanağı tanıyan bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri de paratiroid patolojilerinin saptanması amacıyla denenmiştir. BT son derece iyi bir üç boyutlu değerlendirme imkanı sağlarken, benzer dansitedeki dokuları ayırt etmede yetersiz kalışı ve özellikle opere edilmiş hastalarda sık gözlenen görüntü artefaktları nedeniyle paratiroid patolojilerinin görüntülenmesinde çok tercih edilmemektedir (63). MRG'nin bu alandaki duyarlılığı aynı hasta grubu üzerinde yapılan karşılaştırma çalışmalarında sintigrafiye eşit veya daha düşük (%50-90) bulunurken, özgüllüğünün tüm çalışmalarda sintigrafiden daha düşük olduğu bildirilmiştir (63,65). MRG'nin paratiroid patolojileri görüntülemeye sintigrafiye üstünlüğü tam bir anatomik lokalizasyon tanımlayabilme özelliği olsa da, teknik olarak birtakım limitasyonları bulunmaktadır. Patolojik paratiroid bezlerinin %30-40'ına yakınında tipik sinyal intensitesi değişikliği gözlenememekte ve tanı kriteri olarak sadece lezyonun boyutu ve lokalizasyonu kullanılmak durumunda kalınmaktadır (65,66). Tiroid nodülleri ve büyümüş lenf nodları paratiroid adenomları ile aynı özellikte görüntü verebilmektedir (67). Hastanın solunum ve yutkunma hareketleri MRG'de artefaktlara neden olmaktadır (65). MRG'nin uzaysal ayırma gücü USG'ye kıyasla daha düşük olduğundan, küçük boyutlu patolojik paratiroid bezlerinin görüntülenmesi her zaman mümkün olmamaktadır (68). Paratiroid patolojilerinin görüntülenmesinde 3-boyutlu MRG anjiyografi çalışmaları da denenmiş olup, boyun bölgesinin aşırı vasküler bir bölge olmasına bağlı olarak başarılı sonuç alınamamıştır (68).

2.5.3. Paratiroid Patolojilerinde Genetik Değerlendirme Yöntemleri

Günümüzde giderek artan sayıda yapılan genetik çalışmalar sayesinde paratiroid patolojilerinin oluşum mekanizmalarının moleküler temelleri aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Özellikle ailesel paratiroid patolojilerinin gözlemlendiği multipl endokrin neoplazi (MEN) Tip 1 ve 2 ile ilgili birçok gen mutasyonu tanımlanmıştır. MEN Tip 1'e neden olan MENIN geni mutasyonlarının sporadik paratiroid tümörlerinden de sorumlu olduğu, ancak MEN Tip 2'de saptanan RET geni mutasyonlarının sporadik hiperparatiroidizmle ilişkili olmadığı bildirilmiştir (69). Sporadik paratiroid patolojilerinde en sık üzerinde durulan genetik belirteç p21 ve TGF α (Transforming Growth Faktör Alfa)'dır. Bir hücre siklus inhibitörü olan p21'in paratiroid hiperplazilerinde ekspresyonunun azaldığı gösterilmiş olup, sekonder hiperparatiroidizm tedavisinde cerrahiye alternatif olarak kullanılan ve etkili olduğu bildirilen oksikalsitriol ve düşük fosfor diyetinin etkilerini p21 ekspresyonunu arttırarak yaptıkları yakın zamanda kanıtlanmıştır (70,71). TGF α 'nın paratiroid hiperplazilerinde olduğu gibi paratiroid adenomlarında da ekspresyonu artan bir genetik belirteç olduğu bildirilmiş olup (71), paratiroid adenomlarının moleküler fizyopatolojisini açıklamada önemli olacağı düşünülmektedir. Gençlerde sporadik paratiroid adenomu oluşumunda EGFR (Epitelyal Growth Faktör Reseptörü)'nin rol oynadığı düşünülmektedir (72).

Literatür bilgileri ışığında günümüzde kabul edilen gerçek, paratiroid adenom/hiperplazisi gelişiminin, temelinde birtakım genetik mutasyonların rol oynadığı çok basamaklı bir süreç olduğudur.

2.6. Paratiroid Patolojilerinde Tedavi

Hiperparatiroidizm tedavisinde günümüzde kabul edilen tek tedavi seçeneği cerrahi olarak patolojik paratiroid dokusunun çıkartılmasıdır. Literatürde deneyimli bir cerrahın ilk cerrahide paratiroid patolojisini lokalize edebilme başarısının %95-98 olduğu kabul edilmekle birlikte, %25-30'a varan oranda başarısızlık da rapor edilmektedir (73,74). İlk cerrahide lezyon lokalize edilemeyip çıkarılamaz ise, hastalar reoperasyona alınmaktadır. Ancak reoperasyon, normal doku planları bozulup fibrozis geliştiği için ilk cerrahiye oranla her zaman teknik olarak çok daha

zor ve hasta açısından daha riskli olmaktadır. Özellikle rekürren laringeal sinir harabiyeti ve vasküler zedelenmeler reopere hastalarda 5-10 kat daha sık görülmektedir (75). Bu nedenle, ilk cerrahi öncesinde de preoperatif lokalizasyon çalışmasının yapılması cerrahiye yön vermede gitgide önem kazanmaktadır. Preoperatif lokalizasyon çalışmaları ile cerrahi sırasında gözden kaçabilecek veya beklenti dışındaki lezyonların önceden bilinmesi ve boyun eksplorasyonu zamanının kısaltılması mümkün olmaktadır. Ancak bilinen avantajlarına rağmen, 1991 yılında alınan NIH konsensus kararlarına dayanarak primer hiperparatiroidizm tanılı hastalarda ilk cerrahi öncesi, cerrahın lokalizasyon başarısının çok yüksek olması sebebiyle preoperatif lokalizasyon çalışmasına gerek duyulmadığı, preoperatif görüntüleme çalışmalarının reoperasyon öncesinde yapılmasının daha uygun olacağı kabul edilmiştir (14). Literatürde daha sonraki yıllarda, bu konsensus kararına alternatif olan çalışmalar da sunulmuştur. Shaha ve ark. (76)'nın konuyla ilgili çalışmalarında, hiperkalsemik kriz ya da hafif asemptomatik hiperkalsemi gibi tanısal problemi olan hastalarda, önceden boyun operasyonu geçiren, obez, kısa boyunlu veya palpabl tiroid lezyonu olanlarda ve kardiyak problemlili hastalar gibi yüksek anestezi ve cerrahi riski bulunan hastalarda preoperatif görüntüleme çalışmalarının yapılması gerektiği bildirilmiştir.

Günümüzde paratiroid cerrahisinde tercih edilen yaklaşımlar şunlardır:

- 1) Bilateral Boyun Eksplorasyonu
- 2) Unilateral Eksplorasyon
- 3) Lokal Anestezi ile Sınırlı Diseksiyon
- 4) Endoskopik (Video-Assisted) Paratiroidektomi

Paratiroid patolojilerinde klasik cerrahi tedavi yaklaşımı olan bilateral boyun eksplorasyonu, tüm dünya genelinde büyük paratiroid cerrahisi merkezlerinin yaklaşık %83'ünde tercih edilen cerrahi şeklidir (77). Paratiroid hiperplazisi, MEN Sendromları ve multipl paratiroid adenomu varlığında bu yaklaşım kesin endike olarak kabul edilmektedir. Bilateral eksplorasyonun diğer cerrahi yaklaşımlardan farklı olarak temelinde yatan düşünce, tüm paratiroid bezlerinin cerrahi sırasında görülmesi ve buna paralel olarak da multiglandüler hastalığa karşı tedbirli olup, rekürrens oranını düşük tutmaktır. Hiperparatiroidizm tablosunda rekürrens en sık nedeni olarak ilk cerrahide farkedilememiş olan multiglandüler hastalığın

bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (78). Denham ve ark. (79)'nın konuyla ilgili yapmış oldukları geniş kapsamlı metaanaliz çalışmasında, multipl paratiroid adenomu olasılığının %3 olduğu ve unilateral eksplorasyon ile %2 hastada adenomun atlanabileceği bildirilmiştir. Bilateral eksplorasyonda, orta hattan insizyon başlatılarak bilateral genişletilmektedir. Tüm paratiroid bezleri normalden büyük boyutlu bulunursa, subtotal paratiroidektomi yapılır. Buna ek olarak, hiperplaziye uğramış ektoptik paratiroid dokusu olasılığına karşı her iki timik dil eksize edilir. Rekürren larengeal sinirden en uzakta ve en küçük boyutlu izlenen paratiroid bezinin 50 mg kadar bir kısmı bırakılır. Ancak, MEN sendromları ve tedaviye dirençli sekonder hiperparatiroidizm durumlarında total paratiroidektomi ile birlikte ön kola ototransplantasyon tercih edilmektedir. İki anormal paratiroid bezi saptanması durumunda, bu bezler eksize edilir, diğer 2 normal bezden biyopsi alınır. Bilateral eksplorasyonla alt paratiroid bezleri bulunamıyorsa, timus çıkartılmalı, üst paratiroid bezleri bulunamıyorsa da ösefagus posterior kısmına kadar olan bölge explore edilmelidir. Eğer bezler yine lokalize edilemiyorsa, tiroidektomi ya da paratiroidin bulunamadığı tarafa %1-3 oranında intratiroidal olma olasılığı nedeniyle lobektomi yapılmalıdır.

Unilateral boyun eksplorasyonu, ilk açılan boyun tarafında bir anormal bir normal bez olması durumunda anormal bezin eksizyonuyla cerrahi işlemin bitirilmesi prensibine dayanır. Teorik olarak bilateral yaklaşıma göre daha düşük morbidite riski taşıdığı ve cerrahi süresini kısalttığı düşünülmektedir. İlk olarak 1975 yılında Roth ve ark. (80) unilateral yaklaşımı önermiş olup, intraoperatif Sudan Black boyası kullanarak normal paratiroid dokusunu adenom veya hiperplaziden ayırarak, yöntemin multiglandüler hastalığı kaçırma olasılığını düşürmeye çalışmışlardır. Tibblin ve ark. (81) aynı mantıkla Oil-red-O boyası kullanmışlardır. Unilateral yaklaşımda en önemli sorun eksplorasyona hangi taraftan başlanılacağıdır. Bu durum, preoperatif lokalizasyon eşliğinde unilateral eksplorasyon akımının oluşmasına neden olmuştur. Duh ve ark.'nın (82) çalışmalarında, duyarlılığı %80 olan bir görüntüleme yöntemi (sintigrafi) ile, unilateral yaklaşımda patolojik paratiroid dokusunun kaçırılma olasılığının %7'den %2'ye düştüğü bildirilmiştir.

Endoskopik paratiroidektomi, boyun bölgesinin hava verilerek şişirilmesi, doku planlarının ayrılması sağlandıktan sonra video kamera ile patolojik paratiroid

bezlerinin lokalize edilip eksizyonu esasına dayanmaktadır. Torakoskopik, orta hat, lateral ya da aksiller yaklaşım ile yapılabilmektedir (83). Tekniğin boyun bölgesine çok uygun olmamasından dolayı yaygın kullanım alanı bulamamıştır.

Günümüzde, daha az invaziv, erken taburculuk imkanı veren, düşük morbiditeli ve cerrahi süresini kısaltan unilateral yaklaşımlı minimal invaziv cerrahinin gündeme gelmesi paratiroid cerrahisine yeni bir soluk getirerek, preoperatif ve intraoperatif lokalizasyon yöntemlerinin geliştirilmesini sağlamıştır. Bu bağlamda en sık kullanılan preoperatif yöntem paratiroid sintigrafisi ve USG, intraoperatif yöntemler de gama prob ve hızlı PTH (qPTH) ölçümüdür.

2.6.1. İntraoperatif Gama Prob Uygulaması

İntraoperatif gama prob lar cerrahi sırasında hasta üzerinden radyoaktivite sayımı yapan ve fazla radyoaktivite tutulumu gösteren dokuların yerini belirleme amacıyla kullanılan taşınabilir radyasyon detektörleridir. Tarihsel gelişim süreci içinde, rektilineer tarayıcılar ve sintilasyon kameraları tasarlanmadan önce, taşınabilir prob lar ile ilgili ilk bilimsel çalışmalar yayınlanmıştır. Marinelli ve ark. (84) tarafından 1942'de çeşitli tümörlerde Fosfor-32-(³²P)-fosfat tutulumu, Geiger-Müller iğne prob ları kullanılarak belirlenebilmiştir. Selverstone ve ark. (85) benzer bir intraoperatif prob kullanarak, serebral tümörleri ³²P-fosfat tutulumunu ölçerek kolaylıkla lokalize edebilmişlerdir. İlk kez 1956 yılında Harris ve ark. (86) tarafından gama ışınlarını detekte edebilen sintilasyon detektörlü intraoperatif prob tasarlanmış ve kullanıma sunulmuştur. Takip eden yıllarda, yarıiletken iyonizasyon detektörlü prob lar da geliştirilmiş olup, gerek sintilasyon gerekse yarıiletken iyonizasyon detektörlü prob ların özellikle onkoloji cerrahisinde kullanımı ile ilgili başarılı çalışmalar bildirilmiştir. Günümüzde kullanımda olan bu iki farklı tipte intraoperatif gama prob un özellikleri ve çalışma mekanizması şu şekildedir:

Sintilasyon Probları: İçerdikleri kristal tipi Talyum ile aktive edilmiş Sodyum İyodür (NaI(Tl)) veya Talyum ile aktive edilmiş Sezyum İyodür (CsI(Tl)) olan ve gama kameralar ile benzer çalışma mekanizmasına sahip radyasyon detektörleridir. Radyoaktivite kaynağından gelen gama fotonları kristalde durdurulup, sintilasyon sonucunda görünür ışık oluştururlar. Sintilasyon prob ları, görünür ışığı elektriksel iletiye dönüştürme prensibi ile çalışır. Kristalde oluşan sintilasyon fotonu, fiberoptik

kablo yardımıyla fotoçoğaltıcı tüplere iletilir. Fotoçoğaltıcı tüpler, gelen elektriksel iletiyi işleyerek, probun kontrol birimindeki elektriksel devrelere gönderirler. Sonuçta, kontrol birimi ekranına kristal ile etkileşime giren fotonun sayısı ile orantılı sayısal değer yansıtılır. Problarda, ayrıca, ölçülen radyoaktivite sayımına göre sesli uyarı verebilme özelliği de bulunmaktadır. Sintilasyon detektörlü intraoperatif problemlerin enerji çözünürlüklerinin düşük olması ve saçılan fotonları baskılayıcı özelliklerinin yetersiz oluşu kullanımda dezavantaj oluşturmaktadır. Ancak, yarıiletken detektörlü problemlere göre daha düşük maliyet gerektirmeleri ve özellikle orta-yüksek enerjili fotonları durdurmadaki yüksek duyarlılıkları bu tip problemler için tercih nedeni olabilmektedir (87).

Yarıiletken Problemler: İçerdikleri kristalleri yarıiletken özelliğe sahip Kadmiyum Tellürid (CdTe), Kadmiyum Çinko Tellürid (CdZnTe) veya Cıva İyodür (HgI₂) olan problemlerdir. Bu tip problemlerde, sintilasyon problemlerinden farklı olarak yarıiletken kristale ulaşan foton, kristal içinde iyonizasyon oluşturarak doğrudan elektriksel ileti başlatır. Gelen fotonun sayısına bağlı olarak oluşan elektriksel ileti, kontrol birimi ekranına sayısal değer olarak yansıtılır. Aynı zamanda, sesli uyarı verme özelliği de bulunmaktadır. Enerji çözünürlüğünün, sintilasyon problemlerine göre çok daha yüksek olması ve saçılan fotonları büyük oranda baskılayabilme özellikleri yarıiletken problemleri sintilasyon problemlerine göre üstün kılmaktadır. Bu tip problemlerin bilinen tek eksik yönü, özellikle orta-yüksek enerjili fotonların deteksiyonunda sintilasyon problemlerine göre duyarlılıklarının düşük olmasıdır. Bir başka deyişle, sintilasyon problemleri daha fazla miktarda gama fotonunu durdurma gücüne sahipken (yüksek duyarlılık), yarıiletken problemler, durdukları her bir gama fotonu için daha fazla oranda elektriksel uyarı üretme gücüne (yüksek enerji çözünürlüğü) sahip cihazlardır (87).

2.6.2. Paratiroid Cerrahisinde İntraoperatif Gama Prob Kullanımı

İntraoperatif gama prob uygulaması, yaklaşık son 10 yıldır özellikle onkolojik cerrahiye yön vermede kullanımı tercih edilmeye başlanan bir lokalizasyon yöntemidir. Bu yöntem, hasta üzerinden taşınabilir bir gama sayacı yardımıyla radyoaktivite sayımları yapılarak, hedeflenen odağın lokalizasyonunun belirlenmesi ve bu sayede cerrahiye yön verilmesi esasına dayanmaktadır. Son yıllarda literatürde

özellikle meme kanserli ve malign melanomlu hastalarda sentinel lenf nodu tesbitinde intraoperatif gama prob kullanımının başarısını vurgulayan pek çok çalışma bulunmakta (88,89) ve gama prob kullanımı endikasyonları diğer malignansilerde de artan oranda denenmektedir. Paratiroid patolojilerinde intraoperatif gama prob kullanımının temel mantığı; lezyonun insizyon öncesinde lokalize edilebilmesi, insizyon bölgesinin seçilmesine yön verilmesi ve böylece patolojik paratiroid dokusunun eksizyonunun kolaylaştırılması ve cerrahi işlemin daha az invaziv hale getirilmesinin sağlanması esaslarına dayanmaktadır. İlk kez 1984 yılında Ubhi ve ark. tarafından gama prob eşliğinde paratiroidektomi uygulaması literatüre sunulmuştur (90).

Güncel literatürde paratiroid patolojisi lokalizasyonunda intraoperatif gama prob kullanımı ile ilgili çalışmalar henüz sınırlı sayıda olmakla beraber, yöntemi tanıtan ve oldukça geniş vaka gruplu yayınlar sunan başlıca 2 çalışma ekibi bulunmaktadır.

Norman ve ark. (91) ilk kez 1997 yılında yayınladıkları çalışmaları ile paratiroid patolojilerinde intraoperatif gama prob kullanımının başarılı sonuç verdiğini rapor etmişlerdir. Araştırmacıların protokollerine göre preoperatif paratiroid sintigrafisi cerrahi ile aynı günde, 20 miliküri (mCi) ^{99m}Tc-MIBI enjeksiyonunu takiben çift faz görüntüleme yöntemi ile yapılmaktadır. Erken faz görüntüleme enjeksiyon sonrası 15. dakikada, geç faz görüntüleme ise 1-2. saatlerde yapılmaktadır. Görüntülemelerde standart anterior boyun ve mediasten pozlarından sonra mutlaka sağ ve sol anterior oblik boyun pozları alınmaktadır. Oblik görüntülemelerde kamera açısının alışıldık 45⁰ yerine 31⁰ olmasının hasta-kamera mesafesininin azalmasına paralel olarak çok daha iyi sonuç verdiği aynı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (38). SPECT görüntüleme bu grup tarafından çoğunlukla gereksiz ve zaman alıcı bulunduğu için nadiren kullanılmaktadır. Sintigrafik görüntülemeleri tamamlanan hastalar aynı gün içinde enjeksiyonu takiben ortalama 3.saatte ameliyata alınmaktadır. Norman ve ark.'nın çalışma protokollerine göre yalnızca paratiroid sintigrafisinde tek bir odakta patolojik radyoaktivite retansiyonu saptanan hastalar minimal invaziv cerrahi uygulamasına kabul edilmektedir. Cerrahi işlem, sedasyonun eşlik ettiği lokal anestezi altında yapılmakta ve hastalar herhangi bir komplikasyon gelişmediği sürece aynı günde taburcu

edilmektedir. Sintigrafide izlenen patolojik aktivite tutulumu ile aynı taraftan küçük bir insizyon yapıp, intraoperatif gama prob yardımıyla lezyon lokalize edilmektedir. Eksize edilen lezyonun ex-vivo sayımı zemin aktivitenin %20'si kadar veya daha fazla miktarda bulunduğu, doğru lezyonun çıkartıldığı doğrulanmakta ve yine de olası multiglandüler hastalığa karşı boyunda 4 kadrandan gama prob sayımları alınıp, bu sayımlar eşitlendiği takdirde cerrahi işleme son verilmektedir.

Norman ve ark. tarafından tanımlanan ve uygulanan bu yöntemde cerrahiye tamamlamak için frozen tanı veya intraoperatif qPTH ölçümüne yer verilmemektedir. Bu metoda uygun olarak aynı araştırmacılar tarafından ilk olarak 15 vaka çalışılmış olup, ortalama cerrahi süresinin 19 dakika ve ortalama insizyon boyutunun 2.3 cm olduğu bildirilmiştir (38,91). Aynı grup tarafından 1998'te yayınlanan bir çalışmada bu yöntemin 200 hastada başarılı sonuç verdiği rapor edilmiştir (92).

İtalya'da Casara ve ark. tarafından da paratiroid adenomlarının cerrahisinde intraoperatif gamma prob başarılı bir şekilde uygulanmaktadır (93). Bu grup tarafından, cerrahiden birkaç gün önce kendilerince geliştirilen modifiye bir çift radyoizotop yöntemi ile görüntüleme yapılmaktadır. Bu yöntemde göre, hastaya ilk önce 5 mCi ^{99m}Tc -perteknetat enjekte edilmekte ve enjeksiyonu takiben 20. dakikada tiroid sintigrafisi çekilmektedir. Tiroid görüntülemesi yapılmadan hemen önce hastaya normal tiroid dokusundan ^{99m}Tc -perteknetat atılımını hızlandırmak için perklorat içirilmektedir. Tiroid görüntülemesi yapıldıktan hemen sonra ^{99m}Tc -MIBI enjekte edilmekte ve 35 dakika boyunca dinamik görüntüleme yapılmaktadır. Daha sonra görüntüler proseslenip, ^{99m}Tc -MIBI görüntüsü önceden alınan ^{99m}Tc -perteknetat görüntüsünden çıkarılmaktadır. Aynı araştırmacılar tarafından İtalya'da multinodüler guatr görülme oranının %30 gibi yüksek bir rakam olduğundan modifiye bir görüntüleme yöntemi seçildiği ve multinodüler guatr sıklığı yüksek olan diğer ülkelerde de mutlaka tiroid sintigrafisinin değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (94). Sintigrafik olarak tek bir paratiroid adenomu saptanan hastalara minimal invaziv cerrahi uygulanmaktadır. Bu grup tarafından cerrahiden hemen önce hastaya 1 mCi ^{99m}Tc -MIBI enjekte edilmekte ve intraoperatif gama prob yardımıyla lezyon lokalize edilmeye çalışılmaktadır. Paratiroid adenomu eksize edildikten sonra, cerrahi işlemin başarısı mutlaka qPTH ölçümü ile konfirme

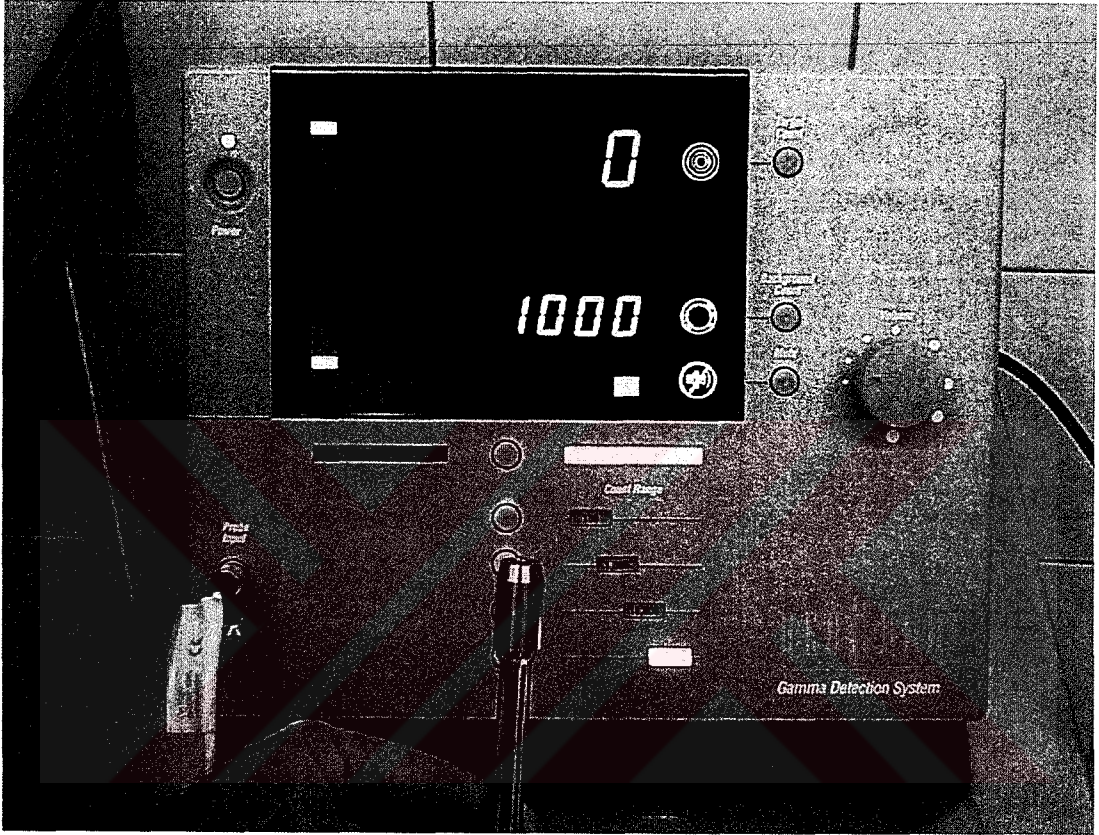
edilmektedir. Bu amaca yönelik olarak, ameliyatın başında herhangi bir periferik venden PTH ölçümü için kan alınmakta, patolojik paratiroid dokusu çıkartıldıktan 10 dakika sonra da yeniden kan örnekleme yapılmaktadır. Lezyon eksizyonu sonrası 10.dakikada PTH değerlerinde bazale göre %50 veya daha fazla oranda düşüş görülmesi ile cerrahi işleme son verilmektedir. Aynı araştırmacılar tarafından, cerrahiden hemen önce 1 mCi ^{99m}Tc -MIBI enjeksiyonu yapılmasının gerekçesinin aktiviteden hızlı temizlenme gösteren adenomların kaçırılmasının önlenmesi olduğu bildirilmekte ve düşük doz aktivitenin cerrahi personel için dozimetrik olarak daha uygun olacağı iddia edilmektedir. Casara ve ark. tarafından bu yöneme göre 46 hiperparatiroidizm hastasının 43'üne minimal invaziv cerrahi uygulanmış olup, ortalama cerrahi süresinin 34 dakika, cerrahi insizyonun genişliğinin de 2.5 cm olduğu bildirilmiştir (93,94).

Literatürde intraoperatif gama prob eşliğinde paratiroid cerrahisinde konfirmasyon için qPTH kullanımının yararlı olduğunu bildiren çalışmalar (95,96) olmakla beraber, qPTH ölçümlerinin hipotansif hastalarda sıvı yüklenmesine bağlı olarak dilüsyondan etkileneceği, ayrıca lokal anestezi sırasında sedasyon için ve hemen tüm genel anestezi uygulamalarında indüksiyon için kullanılan Propofol'ün yağlı içeriğinden dolayı qPTH ölçümünü olumsuz yönde etkileyebileceği de bildirilmektedir (97).

Paratiroid cerrahisinde intraoperatif gama prob uygulamasının reoperasyon uygulanan hastalarda da başarılı sonuçlar verdiği bildirilmektedir (98).

Şu ana kadar yapılan çalışmalarda, preoperatif sintigrafi ve intraoperatif gama prob eşliğinde paratiroidektominin genel olarak başarılı olduğu bildirilmekle birlikte, bu yöntem henüz teknik olarak standardize edilememiştir. Gama prob eşliğinde cerrahiye alınacak hastalar için, ^{99m}Tc -MIBI'nin cerrahi başlangıcından ne kadar süre önce enjekte edilmesi konusunda henüz fikirbirliğine varılamamıştır. İntraoperatif gama probun lezyon lokalize etme başarısı, lezyondaki aktivite yoğunluğu ile zemin aktivite arasındaki oran ile doğrudan ilişkilidir. Gama probun patolojik paratiroid dokusunu saptayabilmesi için, lezyondaki aktivite tutulumunun yüksek, zemin aktivitenin ise düşük olduğu zaman aralığında sayımların alınmasının en uygun olacağı teorik olarak düşünülebilir. Bu noktadan hareketle, cerrahi öncesinde yapılacak sintigrafi ile, patolojik paratiroid lezyonunda ^{99m}Tc -MIBI tutulumunun en

fazla olduğu zaman her hasta için ayrı ayrı tesbit edilir ve gama prob eşliğinde cerrahi öncesi aktivite enjeksiyonu, sintigrafik olarak tesbit edilen zamana uygun olarak yapılırsa, gama probun lezyon belirleme yeteneğinin artırılabilceği hipotezi kurulabilir. Literatürde bu konuyla ilgili bir çalışma henüz bulunmamaktadır.



Şekil 2.1. Çalışmada kullanılan intraoperatif gama prob cihazı (Neo2000®, NeoPROBE Corporation, Dublin, Ohio, ABD).

2.6.3. İntrooperatif Gama Prob Eşliğinde Paratiroidektomi Uygulamasında Radyasyon Güvenliği

^{99m}Tc -MIBI önerilen dozlarda kullanıldığında, hastanın kendisi ve yakınları için herhangi bir risk oluşturmayacak düzeyde radyasyon maruziyetine sebep olmaktadır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1: İntrovenöz ^{99m}Tc -MIBI enjeksiyonu sonrası hastanın maruz kaldığı radyasyon dozu*.

Verilen Doz (MBq/mCi)	En yüksek radyasyon dozuna maruz kalan organ (mGy/rad)	Efektif Doz (mSv/rem)**
185-925 / 5-25	0.039 / 0.14 (Safra kesesi)	0.0085 / 0.03

*Varoğlu E, Bayraktar R, Argon M ve ark. Paratiroid Sintigrafisi Uygulama Kılavuzu. Türkiye Nükleer Tıp Derneği Endokrinoloji ve Radyonüklid Tedavi Çalışma Grubu. Turk J Nucl Med, 2001; 10(supp):33-39.

**Efektif doz megabekerel (MBq) başına milisivert (mSv) veya mCi başına roentgen equivalent man (rem) olarak ifade edilmiştir.

Norman ve ark. intraoperatif gama prob eşliğinde paratiroidektomi uygulamasında radyasyon güvenliği ile ilgili yaptıkları çalışmalarında (91) ameliyathanenin, çıkarılan dokuların, hasta kanı ile kontamine olmuş spanç ve steril örtülerin yaydıkları radyasyon düzeylerini ölçmüşlerdir. Ayrıca, işlemi uygulayan cerrahın radyasyon maruziyeti parmak ve göğüse yerleştirilen ölçüm cihazlarıyla belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre, 15-20 mCi ^{99m}Tc -MIBI enjeksiyonundan 1.5-3 saat sonra uygulanan paratiroidektomi işleminde cerrahın radyasyon maruziyeti 15 vaka için kümülatif olarak 0.05 Rem değerinde bulunmuştur. Bu değer, NRC (Nuclear Regulatory Commission) tarafından belirlenen yıllık kabul edilebilir radyasyon maruziyetinin (5 Rem) %1'ine karşılık gelmekte olup, ek bir radyasyon alımı riski oluşturmayacak düzeyde olduğu bildirilmiş ve resmi olarak (State of Florida Office of Radiation Control) onaylanmıştır.

Çıkarılan dokular içinde en fazla radyasyon miktarı paratiroid adenomlarında tespit edilmiştir (ortalama 0.06 ± 0.01 mR/hr). Patoloji bölümüne frozen inceleme için gönderilen doku örneklerinin ortalama radyasyon miktarları 0.04 mR/hr bulunmuş olup, frozen kesit alan personel ve patologlar için herhangi bir ek radyasyon riski oluşturmadığı bildirilmiştir. Ayrıca, frozen işleminde kullanılan cryostat ve diğer cihazlarda ölçülebilir düzeyde radyoaktif kontaminasyon saptanmamıştır. Benzer şekilde, ameliyat sırasında kullanılan hasta kanıyla kontamine olmuş eldiven, spanç ve örtülerin ameliyathanenin zemin radyasyon ölçümünü önemli oranda arttırmadığı gösterilmiştir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı tarafından değerlendirilip klinik ve biyokimyasal olarak hiperparatiroidizm tanısı almış ve paratiroidektomi yapılması planlanmış, 11'i kadın 4'ü erkek toplam 15 hasta dahil edilmiştir. Biyokimyasal olarak hiperparatiroidi tanısı serumda PTH yüksekliği ve/veya hiperkalsemi saptanması ile konulmuştur. Serum PTH ölçümü Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı tarafından hazır ticari kit (Intact Parathyroid Hormone, Nichols Advantage®, San Juan Capistrano, Kaliforniya, ABD) kullanılarak kemilüminesans immünassay yöntemi ile yapılmıştır. Serum Ca⁺⁺ ölçümü Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı tarafından hazır ticari kit (Ca®, Roche/Hitachi 747, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) kullanılarak kolorimetrik analiz yöntemi ile yapılmıştır. Cerrahi işlem öncesinde hastaların tümüne Nükleer Tıp Bölümü tarafından paratiroid sintigrafisi, 14'üne Radyoloji Bölümü tarafından paratiroid ultrasonografisi uygulanmıştır. Çalışmaya katılan tüm hastalarda paratiroidektomi, intraoperatif gama prob eşliğinde yapılmıştır.

Çalışmaya alınan 15 hastanın 4'ü (%27) daha önceden boyun bölgesinden opere edilmiş hastalar olup, bu hastaların 3'ünde ilk cerrahi paratiroidektomi, 1'inde ise nodüler guatr tanısı nedeniyle bilateral subtotal tiroidektomidir.

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından kısmen desteklenmiştir (Proje no:00.01.101.011 ve 02 T05 101 002).

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş olup, 07.03.2002 tarihinde LUT 02/3-12 karar no ile yapılması uygun bulunarak onaylanmıştır.

Çalışmaya alınan tüm hastalar, çalışma hakkında önceden bilgilendirilmiş (Ek 1) ve yazılı onamları alınmıştır.

3.1. Paratiroid Sintigrafisi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara ^{99m}Tc -MIBI (CARDIO-SPECT®, Frederic-Joliot Curie, National Research Institute for Radiobiology and Radiohygiene, Budapeşte, Macaristan) ile çift fazlı paratiroid sintigrafisi yapılmıştır. Sintigrafik görüntülemeler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda bulunan tek detektörlü (ADAC Cirrus, Kaliforniya, A.B.D) ve çift detektörlü (SIEMENS E-Cam, Erlangen, Almanya) gama kameralar ile düşük enerjili yüksek çözünürlüklü (LEHR) kollimatör kullanılarak ve ^{99m}Tc 'in 140 kiloelektronvolt (keV) fotopikine ayarlı %20'lik enerji penceresi seçilerek yapılmıştır.

Erken Faz Görüntüleme

Hastalar gama kamera altında supin pozisyonda iken, antekubital bölgeden 15-20 mCi ^{99m}Tc -MIBI iv enjekte edilmiş ve enjeksiyonla eş zamanlı olarak dakikada 1 görüntü alınacak şekilde 30 dakika boyunca anterior projeksiyondan 64x64 matrikste boyun bölgesinin dinamik görüntülemesi yapılmıştır. Dinamik görüntülemeyi takiben anterior, sağ ve sol anterior oblik (31^0) projeksiyonlardan boyun ve anterior projeksiyondan mediasten bölgesi üzerinden 500.000 sayımlık 256x256 matrikste statik görüntüleme yapılmıştır. Erken fazda alınan her bir görüntünün süresi geç faz görüntülemeye kullanılmak üzere kaydedilmiştir.

Geç Faz Görüntüleme

^{99m}Tc -MIBI enjeksiyonu sonrası 1-4. saatlerde boyun bölgesi anterior, sağ anterior oblik ve sol anterior oblik projeksiyonlardan, mediasten anterior projeksiyondan erken fazda her görüntü için kaydedilen süreye uygun olarak görüntülenmiştir. Gerekli görülen hastalarda, boyun bölgesinden 64x64x16 matrikste 30'ar saniyelik 64 görüntü alınacak şekilde 360 derecelik SPECT görüntüleme de uygulanmıştır. SPECT görüntülerinin rekonstrüksiyonu *filtered back projection* ve *Butterworth* filtresi (*cut-off* 0.4, *order* 5.0) kullanılarak yapılmıştır.

Geç faz görüntüler erken faz görüntüleme bulgularıyla karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiş olup, paratiroid patolojisi ile uyumlu radyoaktivite retansiyonu izlenen odak(lar) kaydedilmiştir.

3.2. Optimum Cerrahi Zamanlama

Erken ve geç faz sintigrafik görüntüleme bulguları birlikte değerlendirildiğinde, geç fazda izlenen ve paratiroid adenomu/hiperplazisi ile uyumlu olduğu düşünülen patolojik radyoaktivite tutulumunun görsel olarak en belirgin izlenebildiği süre kaydedilmiş ve bu süre "optimum cerrahi zamanı" olarak isimlendirilmiştir.

3.3. Paratiroid Ultrasonografisi

Çalışma grubundaki 15 hastanın 14'üne Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda 7.5 megahertz (MHz) yüksek frekanslı prob ile yüzeysel boyun ultrasonografisi (Siemens, Erlangen, Almanya) uygulanmıştır.

3.4. Cerrahi Gama Prob Eşliğinde Paratiroidektomi

Hastaların tümüne planlanan cerrahi günü, sintigrafide kullanılan doz ile eşit miktarda ^{99m}Tc-MIBI iv enjeksiyonu yapılmış ve cerrahi işleme sintigrafik olarak belirlenen optimum cerrahi zamana uygun olarak başlanmıştır. Gerekli cerrahi hazırlığı takiben, yarıiletken (CdZnTe) detektörlü, 14 mm çaplı cerrahi gama prob cihazı (Neo2000, NeoPROBE Corporation, Dublin Ohio, A.B.D.) kullanılarak boyun üzerinde 4 kadrandan (sağ üst/alt, sol üst/alt) cilt sayımları alınmıştır. Cerrahi insizyona başlanacak bölge (sağ/sol) seçimine gama prob sayımlarına göre karar verilmiş olup, daha fazla sayım alınan bölgeden insizyon başlatılmıştır. Gama prob sayımları arasında fark bulunmadığı durumlarda ise standart orta hat insizyonu uygulanmıştır. Cerrahi insizyonla eş zamanlı olarak, ciltaltı dokularında da gama prob ölçümleri yapılmıştır. Cerrahi öncesi görüntüleme bulguları, gama prob sayımları ve cerrahi gözlem bulguları ile paratiroid adenomu/hiperplazisi şüphesi bulunan tüm dokuların eksizyon öncesi (in-vivo) ve eksizyon sonrası (ex-vivo) gama prob sayımları kaydedilmiştir. Paratiroid patolojisi açısından şüpheli görünen tüm dokular cerrahi sırasında frozen kesit incelemesi yapılmak üzere Patoloji Bölümü'ne gönderilmiştir. Hastalarda gerekli görüldüğü durumda, paratiroidektomi ile birlikte uni/bilateral tiroidektomi, karotis kılıfı ve mediasten eksplorasyonu da yapılmıştır. Paratiroid patolojisi şüphesi bulunan doku(lar) eksize edildikten sonra, cerrahi

bölgede gama prob ile zemin aktivite sayımı yapılmış ve sayımlar 4 kadranda eşitlendiği takdirde cerrahi işleme son verilmiştir.

3.5. Histopatolojik İnceleme

Cerrahi işlem devam ederken şüpheli görülen tüm doku örnekleri frozen kesit yöntemiyle değerlendirilmiştir. Cerrahi sonrası dönemde de formalinle fikse edilip parafin bloklara gömülmüş doku örnekleri hemotoksilen-eozin boyaması ile incelenmiştir. Paratiroid adenomu/hiperplazisi saptanan dokularda oksifil hücre yoğunluğu belirlenmiş ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Patolojik değerlendirmelerin tümü aynı patoloji uzmanı tarafından gerçekleştirilmiştir.

3.6. Lezyon Hacimlerinin Hesaplanması

Patolojik paratiroid lezyonlarının hacimleri için literatürde önerilen sferoid hacim formülü ($V = \pi/6 \times \text{uzunluk} \times \text{genişlik} \times \text{derinlik}$) (55) kullanılmış ve hacimler mililitre (ml) birimiyle ifade edilmiştir.

3.7. Lezyonlardaki ^{99m}Tc -MIBI Tutulum Oranlarının Hesaplanması

Sintigrafik olarak patolojik paratiroid dokusu ile uyumlu ^{99m}Tc -MIBI retansiyonu saptanan hastalarda, retansiyonun olduğu bölge üzerinden dikdörtgen biçiminde ilgi alanı çizilmiştir. Benzer şekilde lezyonun karşı tarafındaki normal tiroid dokusu üzerine de aynı büyüklükte ilgi alanı çizilerek, lezyonun ilgi alanının piksel başına ortalama sayım yoğunluğu normal tiroid üzerine çizilen ilgi alanının piksel başına ortalama sayım yoğunluğu değerine oranlanmıştır. Bu oran, lezyonlardaki ^{99m}Tc -MIBI tutulum oranı olarak isimlendirilmiştir. Bu işlem, tüm hastaların sintigrafik görüntülemesinde saptanan her patolojik odak için tekrarlanmıştır.

3.8. İstatistiksel Analiz

Ölçümle belirtilen değişkenler için (lezyon hacmi, gama prob sayımı, lezyonlardaki sintigrafik ^{99m}Tc -MIBI tutulum oranı, lezyonlardaki oksifil hücre oranı, serum PTH ve Ca^{++} düzeyleri, optimum cerrahi zamanı, toplam cerrahi süre) ortalama değerler arasındaki farkın önemliliği, "İki Ortalama Arasındaki Farkın

Önemlilik Testi (Student-t Testi)" ile değerlendirilmiştir. "Levene Testi" uygulanarak iki değişkenin varyanslarının homojenliği test edilmiş olup, varyanslar homojen bulunmadığında ($p \leq 0.05$), "İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi" yerine bu testin parametrik olmayan karşılığı olan "Mann-Whitney U Testi" kullanılmıştır. Kullanılan tüm istatistiksel testler için $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Ölçümle belirtilen iki farklı değişkenin birbiri ile ilişkisinin analizi için "Basit Korelasyon Analizi" yöntemlerinden olan "Pearson Katsayısı" kullanılmıştır. Tüm istatistiksel testler SPSS 11.0 paket programı (SPSS 11.0 for Windows, SPSS Inc. Chicago, Illinois, A.B.D.) kullanılarak uygulanmıştır.

Ölçüm değerleri aritmetik ortalama \pm standart sapma veya ortanca (alt değer-üst değer) olarak ifade edilmiştir.



4. BULGULAR

Bu çalışmaya 11'i (%73) kadın, 4'ü (%27) erkek olmak üzere toplam 15 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 50.2 ± 12.4 , cerrahi öncesi ortalama serum PTH düzeyleri 295.6 ± 529.2 pg/ml ve ortalama Ca^{++} düzeyleri 11.3 ± 0.8 mg/dl'dir (Tablo 4.1). Hastaların 12'sinde (%80) hastaneye başvuru nedeni olarak hiperparatiroidizm ile ilgili semptom ve klinik bulgu bulunmaktadır. Geri kalan 3 hastada (%20) ise, hiperparatiroidizm ile ilgili semptom ve klinik bulgu mevcut olmayıp, hiperparatiroidizm tanısı değişik nedenlerle yapılan rutin kan tetkiklerinde serum Ca^{++} yüksekliği bulunması ve takibinde serum PTH yüksekliği saptanması ile konulmuştur (Tablo 4.2).

Tablo 4.1:Hastaların demografik özellikleri, preoperatif laboratuvar bulguları ve histopatolojik tanılarına göre dağılımı.

Hasta no, Adı	Yaş-Cinsiyet*	PTH (pg/ml)**	Ca^{++} (mg/dl)**	Reoperasyon***	Histopatoloji
1, S.Ş	39, k	118	11.2	+	Adenom
2, N.A	35, e	2200	11.9	+	Hiperplazi
3, D.Y.	28, k	155	10.5	-	Adenom
4, M.Y.	34, k	138	10.4	+	Adenom
5, S.Ü.	49, k	193	12.0	+	Adenom
6, S.K.	56, e	254	11.2	-	Adenom
7, S.K.	49, k	117	10.2	-	Adenom
8, E.H.	69, k	206	12.4	-	Adenom
9, H.M.	55, k	162	10.2	-	Adenom
10, M.Ç.	62, e	169	11.0	-	Adenom
11, T.Ş.	47, e	110	11.9	-	Adenom
12, E.D.	56, k	101	10.2	-	Adenom
13, E.Ü.	46, k	121	11.1	-	Hiperplazi
14, N.B.	66, k	211.5	12.7	-	Adenom
15, S.O.	64, k	244	12.6	-	Adenom

Ort±S.S 50.2 ± 12.4 295.6 ± 529.6 11.3 ± 0.8

*k:kadın e:erkek

**PTH için normal değer aralığı 10-65 pg/ml, Ca++ için 8.6-10.2 mg/dl'dir.

**Önceden tiroid veya paratiroid cerrahisi geçiren ve reopere edilen hastalar

Tablo 4.2: Hastaların hiperparatiroidizm ile uyumlu semptom ve klinik bulgularına göre dağılımı.

Semptom - Klinik Bulgu	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Nefro/Ürolitiazis	3	20
Kemik Ağrısı	4	26.5
Halsizlik, Yorgunluk	4	26.5
Kaslarda Uyuşma, Bilinç Değişikliği*	1	7
Asemptomatik	3	20
Toplam	15	100

*Hastada hiperkalsemik kriz saptanmıştır.

4.1. Hastaların Histopatolojik Tanı ve Paratiroid Lezyonlarının Yerleşim Yerlerine Göre Analizi

İntraoperatif gama prob eşliğinde cerrahi ile eksize edilen paratiroid patolojileri arasında sayıca en fazla bulunan lezyon adenomlardır. Cerrahi sonucunda, 13 (%87) hastada paratiroid adenomu, 2 (%13) hastada ise paratiroid hiperplazisi saptanmıştır. Adenom saptanan hastaların 2'sinde (hasta no.12 ED ve 14 NB), eksize edilen lezyonun histopatolojik olarak adenom/normal paratiroid dokusu ayırımı yapılamamıştır. Ancak, bu 2 hastanın post-operatif takibinde serum Ca++ ve PTH düzeylerinde normal değerlere dönme görüldüğü için, tekrar değerlendirildiğinde bu lezyonların paratiroid adenomu olabileceği kabul edilmiştir (Tablo 4.3).

İntraoperatif gama prob eşliğinde cerrahi sonucunda 15 hastadan toplam 20 adet paratiroid lezyonu eksize edilmiştir. Lezyonların 11'i (%55) sol lob, 7'si (%35)

sağ lob ve 2'si ektopik lokalizasyonda bulunmuştur. Ektopik yerleşimli lezyonlardan 1'i pretrakeal yerleşimli paratiroid adenomu, 1'i ise intratimik yerleşimli hiperplastik paratiroid dokusudur.

Tablo 4.3: Hastaların cerrahi öncesi ve sonrasında serum Ca⁺⁺ ve PTH düzeyleri ile histopatolojik tanıları.

Hasta No	Hasta Adı	Ca ⁺⁺ (mg/dl)*		PTH (pg/ml)*		Histopatolojik Tanı
		Önce	Sonra	Önce	Sonra	
1	S.Ş,	11.2	9.2	118	60	Adenom
2	N.A.,	11.9	8.5	2200	65	Hiperplazi
3	D.Y.,	10.5	9.5	155	18.4	Adenom
4	M.Y	10.4	9.5	138	40.3	Adenom
5	S.Ü	12.0	9.9	193	31.8	Adenom
6	S.K	11.2	10.6	254	65	Adenom
7	S.K.	10.2	9.8	117	53	Adenom
8	E.H.	12.4	10.1	206	62	Adenom
9	H.M.	10.2	8.9	162	52.5	Adenom
10	M.Ç.	11.0	9.1	169	45	Adenom
11	T.Ş.	11.9	10.3	110	44.4	Adenom
12	E.D.	10.2	10.1	101	50.2	Adenom
13	E.Ü.	11.1	8.6	121	33.7	Hiperplazi
14	N.B.	12.7	9.1	211.5	30.8	Adenom
15	S.O.	12.6	9.4	244	49.9	Adenom

Ortalama±SS 11.3±0.8 9.5±0.6 295.6±529.6 46.8±13.8

*Ca⁺⁺ için normal değer aralığı 8.6-10.2 mg/dl, intakt PTH için ise 10-65 pg/ml'dir.

4.2. Ultrasonografi, Sintigrafi ve İntraoperatif Gama Probu Lezyon Belirleyici Özelliklerinin Analizi

Yüksek rezolüsyonlu boyun USG 15 hastanın 14'üne, çift fazlı ^{99m}Tc-MIBI sintigrafisi ise hastaların tümüne uygulanmıştır. USG ile 5 (%36) hastada, sintigrafi ile 12 (%80) hastada patolojik paratiroid dokusu doğru bir şekilde lokalize edilebilmiştir.

USG'nin paratiroid lezyonu saptayabildiği 5 hastanın, cerrahi ve histopatolojik inceleme sonucu 4'ünde paratiroid adenomu ve 1'inde paratiroid hiperplazisi tesbit edilmiş olup, ultrasonografi ile bu hastada (hasta no.2 NA) bulunan ve sintigrafi ile lokalize edilebilen 3 hiperplastik bezin 2'si görüntülenebilmiştir.

Sintigrafinin paratiroid lezyonu lokalize edebildiği 12 hastanın 10'unda adenom, 2'sinde ise hiperplazi saptanmıştır. Paratiroid hiperplazisi bulunan hastaların 1'inde (hasta no.2 NA) sintigrafi 3 odakta (sağ lob, sol lob ve intratimik ektopik hiperplazi) lezyonları başarıyla görüntülemiş olup, diğer hastada (hasta no.13 EÜ) bulunan 4 hiperplastik paratiroid bezinden 1 tanesi görüntülenebilmiştir. Sintigrafik olarak lokalize edilemeyen aynı hastaya ait 3 hiperplastik bez, cerrahi sırasında gama prob sayımları ile lokalize edilmiştir.

Ultrasonografik olarak normal rapor edilen 3 (%21) hastada sintigrafi ve cerrahi gama prob sayımları ile patolojik paratiroid dokusu saptanmıştır.

İki (%14) hastada (hasta no.3 DY ve 7 SK) USG yalancı pozitif sonuç vermiş olup, ultrasonografik olarak belirlenen bölgenin karşı tarafında paratiroid adenomu eksize edilmiş, paratiroid adenomlarının bulunduğu bölgelerde ultrasonografik olarak patolojik görünüm saptanamamıştır. Bu 2 hastada, sintigrafi ile paratiroid adenomları doğru bir şekilde lokalize edilebilmiştir.

Ultrasonografik olarak 4 (%28) hastada multinodüler guatr, 3 (%21) hastada ise tek tiroid nodülü görüntülenmiş olup, multipl tiroid nodülü olan 4 hastanın 3'ünde eşlik eden paratiroid adenomu mevcuttur.

Çalışma sonunda pretrakeal bölgede ve timus içinde yer aldığı belirlenen ektopik paratiroid patolojilerinin hiçbirinin ultrasonografi ile cerrahi öncesinde görüntülenmesi mümkün olmamıştır.

Sintigrafinin paratiroidde patolojik lezyon belirlediği 12 hastanın 6'sında (%50) paratiroid adenomuna eşlik eden tiroid nodülleri de mevcuttur.

Lezyon dağılımı olarak, 10 hastada paratiroid adenomu; 1 hastada da biri intratimik olmak üzere 3 odakta paratiroid hiperplazisi, sintigrafi ile cerrahi öncesinde belirlenebilmiştir. Cerrahi sonunda 4 odakta paratiroid hiperplazisi olduğu belirlenen 1 hastada ise sadece 1 hiperplastik bez sintigrafik olarak görüntülenebilmiştir.

Daha önceden multipl tiroid nodülleri tanısı nedeniyle bilateral subtotal tiroidektomi yapılan ve ultrasonografik olarak normal rapor edilen bir hastada (hasta no.4 MY), çift-fazlı ^{99m}Tc-MIBI sintigrafisinin 30 dakikalık dinamik ve erken faz görüntülerinde boyunda orta hatta zemin aktivitenin minimal üzerinde bir aktivite tutulumu izlenmiş olup, geç faz görüntülemesinde bu odağın aktivite retansiyonu göstermemesi sebebi ile, kabul görmüş mevcut tanı kriterleri gereğince sintigrafi sonucu paratiroid adenomu açısından negatif olarak rapor edilmiştir. Aynı hastada, gama prob eşliğinde cerrahi sırasında, pretrakeal yerleşimli paratiroid adenomu saptanmış ve retrospektif olarak değerlendirildiğinde sintigrafinin dinamik ve erken faz görüntülerinde bu ektopik paratiroid adenomunu aslında doğru bir şekilde lokalize edebildiği kanısına varılmıştır.

Sintigrafinin lezyon lokalizasyonunda başarısız olduğu diğer 2 hastada, (hasta no.12 ED ve 14 NB) paratiroid adenomu ile birlikte multipl tiroid nodülleri mevcut olup, hastalarda cerrahi sırasında frozen kesit tanısı ile de kesin olarak patolojik paratiroid dokusu tanısı konulması mümkün olmamıştır. Bu 2 hastada, intraoperatif gama prob eşliğinde cerrahi sonucu eksize edilen paratiroid lezyonlarının adenom/normal paratiroid dokusu ayırıcı tanısı histopatolojik olarak da yapılamamıştır. Ayrıca, tiroidektomi spesimeninde de patolojik paratiroid dokusu histopatolojik olarak saptanamamıştır. Ancak, hastaların postoperatif takiplerinde, serum PTH ve Ca⁺⁺ değerlerinde düşme görülmüş olup, eksize edilen lezyonlar retrospektif değerlendirildiğinde adenom lehine yorumlanmıştır.

Sintigrafik olarak saptanan toplam 17 lezyonun 7'si (%41) sağ alt polde, 1'i (%6) sağ üst polde, 3'ü (%18) sol alt polde, 4'ü (%23) sol üst polde ve 2'si (%12) ektopik lokalizasyonda (1'i mediastende, 1'i boyunda) bulunmuştur.

Planar sintigrafik görüntülemeye ek olarak geç faz SPECT görüntüleme 5 hastada yapılmıştır. SPECT görüntüleme 5 hastada toplam 7 lezyon saptamıştır. SPECT görüntüleme uygulanan hastaların histopatolojik tanıları 2 hastada multiglandüler hiperplazi, 3 hastada ise soliter adenomdur. Multiglandüler hiperplazili hastalardan 1'inde (hasta no.2 N.A.) planar görüntülemeyle uyumlu olarak SPECT görüntüleme ile 1'i intratimik ektopik hiperplazi olan 3 hiperplazik odak başarıyla tespit edilmiştir. Histopatolojik olarak multiglandüler hiperplazi saptanan diğer hastada (hasta no.13 E.Ü) ise, planar görüntülemeye olduğu gibi SPECT sonucunda hiperplazik 4 odaktan sadece 1'i görüntülenebilmiştir. Histopatolojik inceleme sonucunda tek paratiroid adenomu belirlenen 3 hastada SPECT görüntüleme ile adenomlar cerrahi öncesinde doğru bir şekilde lokalize edilebilmiştir. SPECT görüntüleme yapılan 5 hastanın SPECT bulguları planar görüntüleme bulgularıyla tamamen uyumlu bulunmuş olup, bu 5 hastada planar görüntüleme ile belirlenemeyip sadece SPECT görüntüleme yardımıyla saptanabilen patolojik paratiroid lezyonu mevcut değildir.

Tüm hastalarda, anestezi indüksiyonu sonrası intraoperatif gama prob ile cilt sayımları alınmıştır. Cerrahi insizyon, cilt sayımının göreceli olarak daha fazla ölçüldüğü taraftan (sağ/sol) başlatılmıştır.

Lezyon tarafında ciltten alınan sayım ortalaması 454.5 ± 128.4 sayım/sn, karşı tarafta ise 383.8 ± 100.9 sayım/sn olarak hesaplanmıştır. Paratiroid adenomu saptanan tarafın cilt sayımları ile karşı taraf cilt sayımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($t=1.699$, $p=0.103$, İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi)

İntraoperatif gama prob sayımları ile 15 hastada toplam 36 lezyon lokalize edilmiş olup, histopatolojik değerlendirme sonucunda bu lezyonların 20'si patolojik paratiroid lezyonları (adenom/hiperplazi) olarak rapor edilmiştir. Gama probun lokalize ettiği paratiroid lezyonları içinde sayıca en fazla (13 adet, %36) olan adenomlardır.

Tablo 4.4: İntraoperatif gama prob ile lokalize edilen lezyonların histopatolojik tanılarına göre dağılımı.

Lezyon	Sayı	Yüzde (%)
Adenom	13	36
Hiperplazi	7	19
Normal paratiroid	4	11
Tiroid nodülü	3	8
Lenf nodu	7	19
Yağ Dokusu,Kist	2	7
Toplam	36	100

Tablo 4.5: Lokalize edilen lezyonlara ait ex-vivo gama prob sayımlarının dağılım özellikleri.

Lezyon	Ortanca Sayım (sayım/sn)	Genişlik
Adenom	131	18-514
Hiperplazi	288	70-552
Normal paratiroid	17	6-36
Tiroid nodülü	9	8-20
Lenf nodu	13	3-109
Yağ Dokusu,Kist	0.5	0-1

İntraoperatif gama prob ile lokalize edilip eksize edilen lezyonlarda ex-vivo sayımların, lezyonun çıkarıldığı yerdeki zemin aktivite sayımlarına oranlarının analizinde, paratiroid lezyonlarında hesaplanan tutulum oranlarının, paratiroid dışındaki dokulardaki tutulum oranlarından istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır ($U=10.50$, $p \leq 0.0001$, değişkenlere ilişkin varyanslar homojen

olmadığı için (Levene testine göre $t=19.121$, $p\leq 0.05$) iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi yerine, non-parametrik karşılığı olan "Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.) (Tablo 4.6).

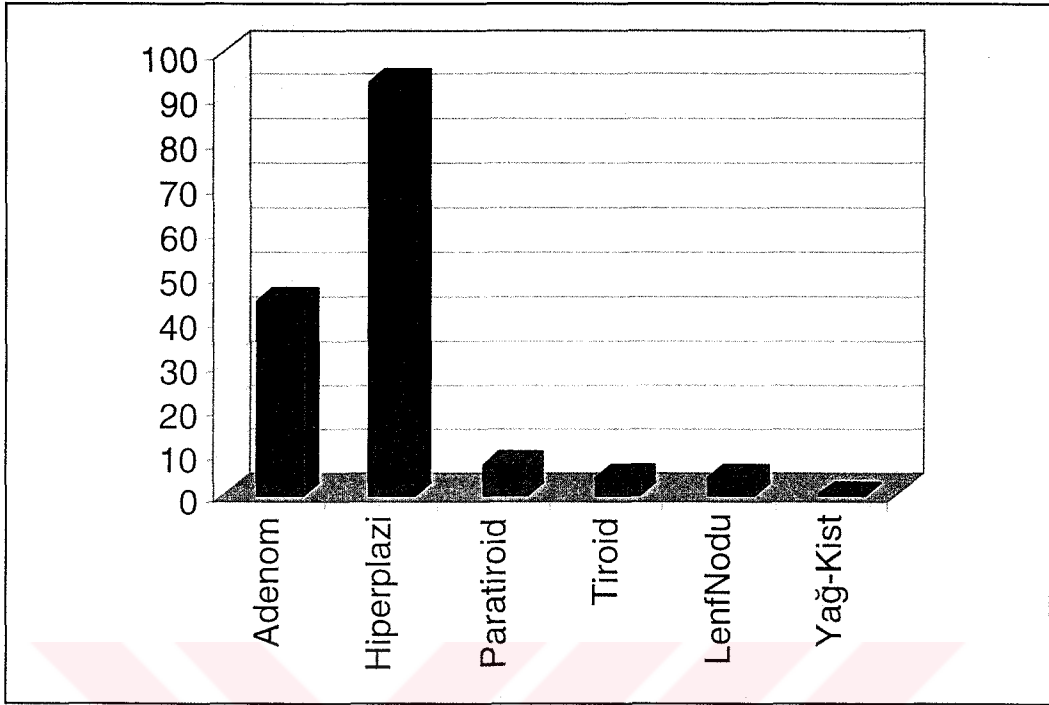
Tablo 4.6: Ex-vivo prob sayımları/zemin aktivite sayımı oranının (E/Z) eksize edilen lezyonlara göre dağılım özellikleri.

Lezyon (n=36)	Ortanca E/Z Değeri (sayım/sn)*	Genişlik
Adenom (n=13)	44	8-163
Hiperplazi (n=7)	93	21.5-220
Normal paratiroid (n=4)	7	3-12
Tiroid nodülü (n=3)	4	1.5-6
Lenf nodu (n=7)	4	1-39
Yağ Dokusu,Kist (n=2)	0.15	0-0.3

*E/Z değeri, çıkarılan dokunun ex-vivo prob sayım değerinin, çıkarıldığı bölgenin zemin aktivite sayımına bölünmesiyle hesaplanmış oran olup, yüzde olarak verilmiştir.

Adenom ve hiperplaziler için E/Z değerleri lezyonların hacimlerine göre normalize edildiğinde, adenomlar için hacme göre düzeltilmiş ortanca E/Z değeri 45.9 (13.3-666.7), hiperplaziler için ortanca değer 344.4 (26.6-1075) olarak bulunmuştur.

Cerrahi alanda, lezyon eksizyonu sonrasında tüm bölgelerde gama prob sayımları dengelendiğinde cerrahi işleme son verilmiş olup, yapılan istatistiksel analizde cerrahi sonunda her iki taraf zemin aktivite sayımları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Lezyon tarafı zemin sayımı ortalama değeri 259.3 ± 61.2 sayım/sn, karşı taraf için bulunan ortalama değer 246.5 ± 58.8 sayım/sn, $t=0.584$, $p=0.564$, İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi).



Şekil 4.1. Eksize edilen lezyonların ex-vivo sayım/zemin sayımı oranı ortanca değerlerinin lezyon tipine göre dağılımı.

Lezyonların ex-vivo gama prob sayımları, çıkarıldıkları bölgedeki zemin aktivite sayımlarına oranlandığında, en yüksek sayım yoğunluğu hiperplazilerde (ortanca değer %93) bulunmuştur (Şekil 4.1).

Tablo 4.7: Histopatolojik olarak saptanan paratiroid lezyonlarının USG, Sintigrafi ve gama prob ile lokalizasyonlarının dağılım özellikleri.

	USG	Sintigrafi	Gama Prob
Superior Tiroid		5	7
İnferior Tiroid	6	10	11
Ektopik (boyunda)		1*	1
Ektopik (boyun dışı)		1	1
Toplam	6	17	20

*İntraoperatif gama prob sayımı yardımıyla cerrahi sırasında pretrakeal alanda paratiroid adenomu saptanan 1 hastanın (hasta no.4 MY) cerrahi öncesi paratiroid sintigrafisinin sadece dinamik görüntüleme ve erken fazında ektopik paratiroid adenomu ile uyumlu olabilecek odaksal aktivite tutulumu izlenmiştir. Geç faz görüntülemeye, aktivite tutulumunun gözlenmemesi nedeniyle, bu ektopik paratiroid adenomunun "*hızlı aktivite atılımı gösteren adenom*" olabileceği düşünülmüştür.

Lezyon bazında değerlendirildiğinde, intraoperatif gama prob eşliğinde cerrahi sonrası eksize edilen toplam 36 lezyonun 20'si paratiroid ile ilgili lezyonlar olup, gama probun paratiroid lezyonu saptamadaki başarısı %100'dür.

Cerrahi öncesi çift fazlı ^{99m}Tc-MIBI sintigrafisi 20 paratiroid lezyonundan 17'sini belirlemiş olup, lezyon lokalizasyonundaki başarısı % 85'tir.

Yüksek rezolüsyonlu USG ile belirlenen ve histopatolojik değerlendirme ile doğrulanan paratiroid lezyonu sayısı 6 olup, bu çalışmada USG'nin paratiroid lezyonu lokalizasyonundaki başarısı lezyon bazında %30 olarak hesaplanmıştır.

Boyunda ve boyun dışı yerleşimli ektopik paratiroid adenomlarının belirlenmesinde, sintigrafi ve gama prob yöntemlerinin eşit düzeyde başarılı olduğu saptanmıştır. Yüksek rezolüsyonlu USG ile cerrahi öncesinde ektopik

lokalizasyondaki adenomların hiçbiri belirlenememiştir. Ayrıca, USG ile süperior tiroid polü yerleşimli paratiroid adenom/hiperplazilerinin belirlenmesi de mümkün olmamıştır.

Tablo 4.8: USG ve Sintigrafi lokalizasyon başarısının karşılaştırılması

		USG		Toplam
		Gerçek (+)	Yalancı (-)	
Sintigrafi	Gerçek (+)	6	11	17
	Yalancı (-)	0	3	3
Toplam		6	14	20

Tablo 4.9: Sintigrafi ve intraoperatif gama probun lokalizasyon belirleme başarısının karşılaştırılması.

		Gama Prob		Toplam
		Gerçek (+)	Yalancı (-)	
Sintigrafi	Gerçek (+)	17	0	17
	Yalancı (-)	3	0	3
Toplam		20	0	20

Tablo 4.10: İntraoperatif gama prob ve USG'nin lokalizasyon başarısının karşılaştırılması.

		Gama Prob		Toplam
		Gerçek (+)	Yalancı (-)	
USG	Gerçek (+)	6	0	6
	Yalancı (-)	14	0	14
Toplam		20	0	20

Tablo 4.11: Tüm hastaların histopatolojik tanı ve lezyon lokalizasyonları ile ultrasonografi,sintigrafi ve gama prob sayımlarına ait özellikleri.

Hasta No	Histopatolojik Tanı	USG Ön Tanısı	Sintigrafik Ön Tanı	Lezyon/Zemin MIBI tutulum oranı	E/Z Oranı (sayım/sn)	Lokalizasyon
1, SŞ	Adenom	Normal	Adenom	1.3	100	Sağ inferior
2,NA	Hiperplazi*	Hiperplazi	Hiperplazi	2.5, 2.8, 2.7	102, 167,220	Sağ-sol superior+mediasten
3,DY	Adenom	Adenom+	Adenom	1.6	89	Sol superior
4,MY	Adenom**	Normal	Adenom?	1.1	20	Pretrakeal
5,SÜ	Adenom	Adenom	Adenom	1.3	14	Sol inferior
6,SK	Adenom	Adenom+ MNG	Adenom	1.9	78	Sağ inferior
7,SK	Adenom***	Adenom	Adenom	1.8	23	Sağ inferior
8,EH	Adenom+papiller tiroid ca	Adenom+ MNG	Adenom	1.7	57	Sol inferior
9,HM	Adenom	Tek nodül	Adenom	1.3	32	Sol superior
10,MÇ	Adenom	Tek nodül	Adenom	1.5	73	Sol superior
11,TŞ	Adenom	Normal	Adenom	1.7	44	Sağ inferior
12,ED	Adenom♦	Adenom+ MNG	Adenom?	1.9	9	Sol inferior
13,EÜ	Hiperplazi****	Tek nodül	Hiperplazi	1.8	66,93,31, 22	Sağ ve sol sup ve inf
14,NB	Adenom♦	MNG	Adenom?	1.6	8	Sol inferior
15,SO	Adenom	Yok	Adenom	2.9	163	Sol superior

*Sintigrafi bu vakadaki 3 hiperplastik bezin tümünü belirleyebilmiştir. USG ise mediastendeki ektopik hiperplastik bezi lokalize edememiştir.

**Sintigrafinin dinamik takip ve erken fazında pretrakeal bölgedeki lezyonla uyumlu aktivite tutulumu izlenmiş olmasına rağmen, geç fazda aktivite retansiyonu gözlenmediğinden sintigrafi bu vakada kriterler gereğince başarısız kabul edilmiştir.

***Bu vakada USG ile sintigrafi adenomu farklı lokalizasyonlarda belirlemiş olup, cerrahi olarak sintigrafinin belirlediği tarafta adenom bulunmuştur. USG'nin yalancı pozitifliğine sebep olan lezyon tiroid kistidir.

****Bu vakadaki toplam 4 hiperplastik bezin 1'i sintigrafik olarak görüntülenebilmiştir. USG ile paratiroid patolojisi saptanamamıştır.

◆12 ve 14 no'lu hastalarda, sintigrafik olarak her 2 tiroid lobunda aktivite retansiyonu izlenmiş olup, sintigrafinin MNG varlığı nedeniyle paratiroid patolojisi değerlendirmede başarısız olduğu kabul edilmiştir. Her 2 vakada da intraoperatif gama prob ile paratiroid adenomları lokalize edilebilmiştir.

4.3. Optimum Cerrahi Zamanlama ve Toplam Cerrahi Süresi ile İlgili Analizler

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda, cerrahi öncesi ^{99m}Tc-MIBI çift fazlı paratiroid sintigrafisinde her bir hasta için, sintigrafik olarak paratiroid patolojisi olduğu düşünülen lezyonun tutulum yoğunluğunun en fazla olduğu ve görsel olarak patolojik paratiroid lezyonunun çevre dokulardan en net ayırtedilebildiği süre, enjeksiyon zamanı baz alınarak hesaplanmış ve "*optimum cerrahi zamanı*" olarak isimlendirilmiştir.

Tüm hastalar için ortalama optimum cerrahi zamanı 136±43 dk (30-180 dk, ortanca 120 dk) olarak belirlenmiştir. Adenom saptanan toplam 13 hastada optimum cerrahi zamanı ortalama değeri 129±43 dk (30-180 dk, ortanca 120 dk) olarak bulunmuştur. Paratiroid hiperplazili 2 hastada (hasta no.2 NA ve 13 EÜ) optimum cerrahi zaman 180 dk olarak hesaplanmıştır. Bu değer, çalışmadaki tüm hastalar için hesaplanan optimum zaman değerleri arasında en yüksek bulunan değerdir. Çalışma grubunda hiperplazili hastaların sayısının azlığı nedeniyle, hiperplazi ve adenom saptanan hastaların hesaplanan optimum zaman değerleri arasında istatistiksel olarak analiz yapılması mümkün olmamıştır.

Preoperatif USG ve cerrahi gözlem ile paratiroid lezyonuna ek olarak tek veya multipl tiroid nodülü saptanan hastalarda, tiroid nodülü bulunmayan hastalara göre optimum cerrahi zamanının uzadığı saptanmış olup (nodülü olan toplam 7 hastada 162 ± 29 dk, nodülü olmayan toplam 7 hastada ise 111 ± 44 dk, 1 hastaya USG yapılmadığından bu değerlendirmenin dışında tutulmuştur) her iki hasta grubu arasında optimum cerrahi zamanlama açısından anlamlı fark bulunmuştur ($t=2.539$, $p=0.026$, İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi).

Hesaplanan optimum zaman değeri en düşük (30 dk) bulunan hasta, önceden nodüler guatr tanısı ile bilateral subtotal tiroidektomi yapılmış bir hasta olup, intraoperatif gama prob eşliğinde cerrahi sonucu pretrakeal yerleşimli ektopik paratiroid adenomu eksize edilmiştir.

Çalışmaya katılan hastalar arasında önceden tiroid ve/veya paratiroid cerrahisi geçiren hastalar ile ilk kez cerrahi uygulanan hastalar arasında preoperatif sintigrafi ile belirlenen optimum cerrahi zamanlama (ilk kez cerrahi yapılan 11 hastada ortalama 114 ± 35 dk, ortanca 120 dk, reoperasyon yapılan 4 hastada ortalama 112 ± 61 dk, ortanca 120 dk) açısından fark olup olmadığı araştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($t=1.284$, $p=0.222$, İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi).

Çalışmaya dahil edilen her bir hasta için, cerrahi insizyonun başlangıcından cerrahiye son verilip insizyon bölgesinin kapatılmasına kadar geçen toplam cerrahi süresi kaydedilmiş olup, tüm hasta grubu için ortalama değeri 91 ± 46 dk (30-175 dk) olarak belirlenmiştir. Aynı cerrahi ekip tarafından bu çalışma öncesinde sintigrafi ve gama prob uygulaması olmaksızın paratiroidektomi yapılan 8 hastaya ait veriler retrospektif olarak değerlendirildiğinde, toplam cerrahi süre ortalama değeri 160 ± 61 dk (90-300 dk) olarak belirlenmiş olup, cerrahi süre bakımından bu hastalar ile sintigrafi ve gama prob eşliğinde paratiroidektomi yapılan hasta grubu arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmıştır ($t=3.021$, $p=0.007$, İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi).

Hastalarda saptanan lezyon tipinin cerrahi süresi üzerine etkisi incelendiğinde, multiglandüler paratiroid hiperplazisi saptanan hastaların, tek paratiroid adenomu eksize edilen hastalara göre cerrahi sürelerinin uzadığı (ortalama

142±46 dk'ya karşın 83±43 dk) bulunmuştur. Hiperplazi saptanan hastaların sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel analiz yapılamamıştır.

Daha önceden başarısız paratiroidektomi cerrahisi geçiren 3 hasta (hasta no.1 SŞ, 2 NA ve 5 SÜ) ve nodüler guatr tanısıyla bilateral subtotal tiroidektomi geçiren 1 hastada (hasta no.4 MY), ilk kez opere edilenlere kıyasla, ortalama cerrahi süresinin istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte ($t=0.997$, $p=0.337$, İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi)- daha uzun olduğu (reopere olan toplam 4 hastada ortalama 111±25 dk, ilk kez cerrahi yapılan toplam 11 hastada ortalama 84±09 dk) belirlenmiştir.

Patolojik paratiroid lezyonuna eşlik eden tiroid nodülü veya nodülleri bulunan hastalar ile tiroid nodülü bulunmayan hastalar toplam cerrahi süreleri yönünden analiz edildiğinde (paratiroid lezyonuna nodülün eşlik ettiği toplam 7 hastada ortalama 98±34 dk, nodülün bulunmadığı toplam 7 hastada ise 94±57 dk, 1 hasta USG yapılmadığından bu değerlendirmenin dışında bırakılmıştır), süre bakımından anlamlı fark saptanmamıştır ($t=0.171$, $p=0.867$, İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi).

4.4. Paratiroid Lezyonlarının Histopatolojik Özelliklerinin ^{99m}Tc-MIBI Tutulumuyla İlişkisi ile İlgili Analizler

Histopatolojik değerlendirmede intraoperatif gama prob eşliğinde cerrahi sonucunda çıkartılan toplam 20 paratiroid lezyonunun (13 adenom, 7 hiperplazi) 9'unun (%45) trabeküler esas hücreli, 4'ünün (%20) şeffaf hücreli ve kalan 7'sinin de (%35) oksifilik (onkositik) hücrelerin hakim olduğu (toplam hücrelerin %50'si ve daha fazlası oksifilik olanlar) lezyonlar olduğu belirlenmiştir.

Oksifil hücre yoğunluğu değerlerine bakıldığında, tüm lezyonlar için %0-90 arasında çok farklı değerler bulunmuştur. Adenom ve hiperplastik bezlerin oksifil hücre yoğunluğu karşılaştırıldığında bu değerlerin adenomlar için ortalama %17.56±31.11 (0-90), hiperplaziler için ortalama %23.14±25.17 (1-50) olduğu

saptanmış olup, her iki grup arasında oksifil hücre yoğunluğu bakımından anlamlı istatistiksel fark bulunmamaktadır ($t=0.407$, $p=0.689$, İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi).

Lezyon/Zemin ^{99m}Tc -MIBI tutulum oranı değerleri 1.3-2.9 arasında değişmekte olup, adenomlar için ortalama 1.66 ± 0.44 (1.1-2.9), hiperplaziler için ise ortalama 2.45 ± 0.43 (1.8-2.7) olarak bulunmuştur. ^{99m}Tc -MIBI tutulum oranı açısından adenom ve hiperplaziler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($t=3.093$, $p=0.007$, İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi).

Tablo 4.12: Lezyonlardaki oksifil hücre yoğunluğu ile ^{99m}Tc -MIBI tutulum oranı ve lezyon hacmi arasındaki ilişki.

	Oksifil Hücre Yoğunluğu (%)		
	< 1 (n=6)	1-50 (n=8)	>50 (n=6)
^{99m}Tc -MIBI Tutulum Oranı Ortalama Değeri	1,6	3,75	2,16
Lezyon Hacmi ortalama değeri (ml)	1,02	0,54	2,15

Tablo 4.13: Tüm hastaların lezyonlarının histopatolojik özellikleri ile ^{99m}Tc -MIBI tutulum oranlarının lezyon hacmi, cerrahi öncesi serum PTH ve Ca^{++} değerleri ile karşılaştırılması.

Hasta No Adı	Histopatolojik Tanı (hakim olan hücre tipi)	Lezyon Hacmi (ml)	Oksifil Hücre Yoğunluğu (%)	MIBI Tutulum Oranı	PTH (pg/ml)	Ca^{++} (mg/dl)
1, SŞ	Adenom (Şeffaf h.)	0.22	1	1.3	118	11.2
2, NA	Hiperplazi (Oksifil h.)	8.28 1.57 1.3	50 50 50	2.7 2.7 2.6	2200	11.9
3, DY	Adenom (Esas h.)	0.98	0	1.6	155	10.5
4, MY*	Adenom (Oksifil h.)	0.03	2	1.1	138	10.4
5, SÜ	Adenom (Şeffaf h.)	1.05	0	1.3	193	12.0
6, SK	Adenom (Esas h.)	2.09	0	1.9	254	11.2
7, SK	Adenom (Oksifil h.)	0.05	70	1.8	117	10.2
8, EH	Adenom (Şeffaf h.)	1.57	0.1	1.7	206	12.4
9, HM	Adenom (Esas h.)	0.11	5	1.3	162	10.2
10, MÇ	Adenom (Oksifil h.)	0.16	90	1.5	169	11.0
11, TŞ	Adenom (Oksifil h.)	1.55	50	1.7	110	11.9
12, ED**	Adenom (Esas h.)	0.20	0.1	1.9	101	10.2
13, EÜ***	Hiperplazi (esas h)	0.22 0.10 0.09 0.02	5 5 1 1	1.8	121	11.1
14, NB**	Adenom (esas h.)	0.20	0.1	1.6	211.5	12.7
15, SO	Adenom (şeffaf h.)	3.55	10	2.9	244	12.6

*Lezyon/zemin oranı sintigrafinin erken fazında izlenen aktivite tutulumu dikkate alınarak hesaplanmıştır.

**12 ve 14 no'lu hastalarda sintigrafide bilateral tiroid lobu alt kesiminde aktivite tutulumu izlenmiş olup, paratiroid patolojisi lokalizasyonu bakımından sintigrafi başarısız kabul edilmiştir. MIBI tutulum oranı hesaplanmasında, sintigrafik görüntülerde histopatolojik olarak adenom bulunan taraf dikkate alınmıştır.

***Dört hiperplastik lezyon saptanan bu vakada sintigrafi ile sadece 1 lezyon görüntülenebilmiştir. Verilen MIBI tutulum oranı bu lezyona ait aktivite tutulumu üzerinden bulunmuştur.

Eksize edilen lezyonlar hacim olarak değerlendirildiğinde 0,02-8.28 ml arasında birbirinden çok farklı değerler bulunmuş olup, ortalama hacim değeri 6.252 ± 22.852 ml'dir. Eksize edilen 13 adenomun ortalama hacmi 1.00 ± 1.02 ml ve 7 hiperplastik lezyonun ortalama hacmi 1.65 ± 2.99 ml olup, lezyon hacimleri bakımından adenom ve hiperplaziler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($t=0.721$, $p=0.480$, İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi).

En büyük hacme (8.28 ml) sahip lezyon, 8 gr ağırlığında bir hiperplastik paratiroid lezyonu olup (hasta no.2 NA) bu lezyona ait ^{99m}Tc -MIBI tutulum oranı 2.7, lezyondaki oksifilik hücre yüzdesi de %50'dir. En fazla ^{99m}Tc -MIBI tutulumuna sahip (hasta no.15 SO, tutulum oranı 2.9) lezyon 3.55 ml hacimli bir paratiroid adenomu olup, lezyonun %10'u oksifilik hücrelerden oluşmaktadır. Tüm patolojik paratiroid lezyonları içinde ^{99m}Tc -MIBI tutulumu en düşük bulunan lezyon (hasta no.4 MY, tutulum oranı 1.1) 0.03 ml hacminde pretrakeal yerleşimli paratiroid adenomudur. Bu lezyondaki oksifil hücre oranı %2'dir. Eksize edilen 3 paratiroid adenomunda (hasta no. 3 DA, 5 SÜ ve 6 SK) oksifilik hücre saptanmamıştır. Bu lezyonların hacimleri 0.98 ml, 1.05 ml ve 2.09 ml olup, ^{99m}Tc -MIBI tutulum oranları sırasıyla 1.6, 1.3 ve 1.9'dur.

Lezyonların oksifilik hücre yüzdesi ile ^{99m}Tc -MIBI tutulum düzeyi arasında istatistiksel açıdan önemli ilişki saptanmamıştır ($r=0.325$, $p=0.203$, Basit Korelasyon Analizi).

Lezyonların hacimleri ile ^{99m}Tc -MIBI tutulum düzeyi arasında istatistiksel olarak pozitif yönde, kuvvetli ve önemli ilişki bulunmuştur ($r=0.652$, $p=0.005$, Basit Korelasyon Analizi)

Preoperatif PTH düzeyleri ile lezyonlardaki ^{99m}Tc -MIBI tutulum oranı arasında pozitif yönde, kuvvetli ve önemli ilişki bulunmuştur ($r=0.97$, $p=0.0001$, Basit Korelasyon Analizi). Hastaların preoperatif serum Ca^{++} düzeyleri ile lezyonlardaki ^{99m}Tc -MIBI tutulum oranı arasında ise istatistiksel açıdan önemli ilişki saptanmamıştır ($r=0.26$, $p=0.332$, Basit Korelasyon Analizi).

Preoperatif PTH düzeyi ile lezyon hacmi arasında pozitif yönde, kuvvetli ve önemli ilişki saptanmıştır ($r=0.95$, $p<0.0001$, Basit Korelasyon Analizi). Ca^{++} düzeyi ile lezyon hacmi arasında istatistiksel olarak önemli ilişki mevcut değildir ($r=0.37$, $p=0.167$, Basit Korelasyon Analizi).

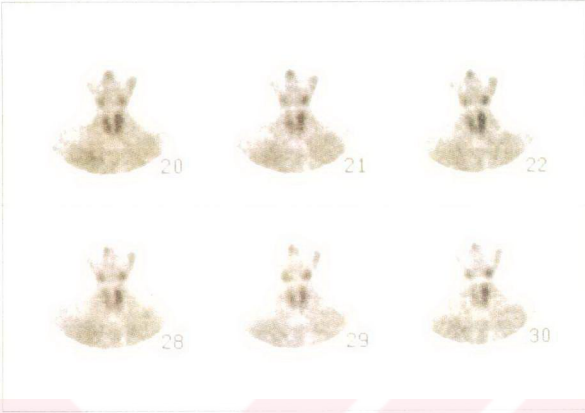
Preoperatif PTH düzeyleri ile lezyonların oksifil hücre yüzdeleri arasında istatistiksel açıdan önemli ilişki saptanmamıştır ($r=0.261$, $p=0.346$, Basit Korelasyon Analizi).

Tablo 4.14: Değişkenler Arası İlişkiler (Basit Korelasyon Analizi Sonuçları)

Değişkenler	r^*	p^{**}	Yorum
Oksifilik hücre yüzdesi - MIBI Tutulum Oranı	0.325	0.203	Önemsiz
Lezyon Hacmi-MIBI Tutulum Oranı	0.652	0.005	Kuvvetli İlişki
Preop PTH-MIBI Tutulum Oranı	0.97	0.0001	Kuvvetli İlişki
Preop Ca^{++} -MIBI Tutulum Oranı	0.26	0.332	Önemsiz
Preop PTH-Lezyon Hacmi	0.95	<0.0001	Kuvvetli İlişki
Preop Ca^{++} -Lezyon Hacmi	0.37	0.167	Önemsiz
Preop PTH-Oksifilik Hücre Yüzdesi	0.261	0.346	Önemsiz

*Pearson Korelasyon Katsayısı, Basit Korelasyon Analizi

** $p<0.05$ istatistiksel açıdan önemli kabul edilmiştir.



4.2A. 28 yaşında bayan hasta (Hasta no.3 D.Y.,Tablo 4.1)
erken dinamik sintigrafik görüntüleme (Belirtilen
dakikalarda 1 dakikalık görüntüler).



4.2B. Aynı hastanın 90. Dakika anterior görüntülemesinde
sol tiroid lobu superioruna uyan alanda patolojik
 ^{99m}Tc -MIBI tutulumu (ok).



4.2C. 90. Dakikada sol anterior oblik görüntülemeye sol tiroid lobu superiorposteriorunda patolojik tutulum



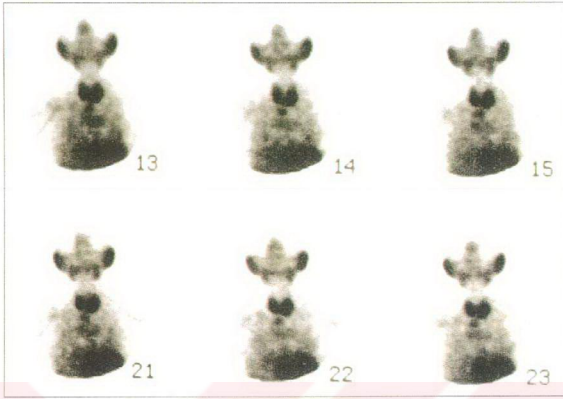
4.2D. Geç dönemde yapılan SPECT görüntülemeye (üst sıra transvers, orta sıra sagittal ve alt sıra koronal düzlemde birbirlerine karşılık gelen kesitsel görüntüler) sol tiroid lobu superiorposteriorunda paratiroid adenomu ile uyumlu odaksal ^{99m}Tc -MIBI retansiyonu (ok).



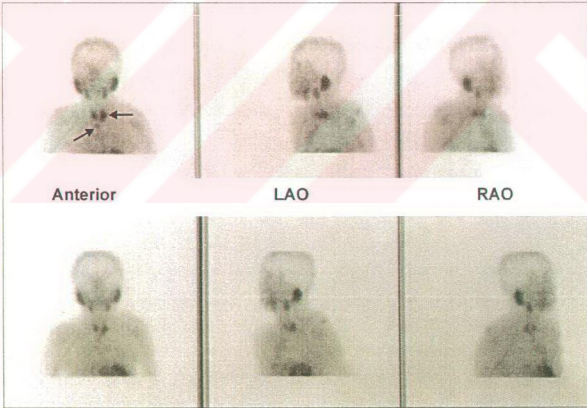
4.2E. Aynı hastada cerrahi insizyon öncesinde gama prob ile cilt sayımı alınması.



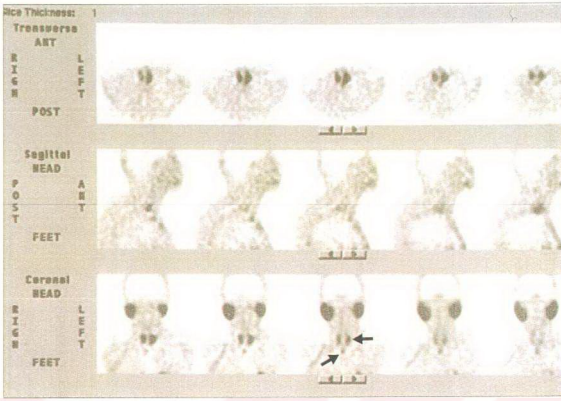
4.2F. Sol tiroid lobu superiorposteriorundan eksize edilen paratiroid adenomunun makroskopik görünümü.



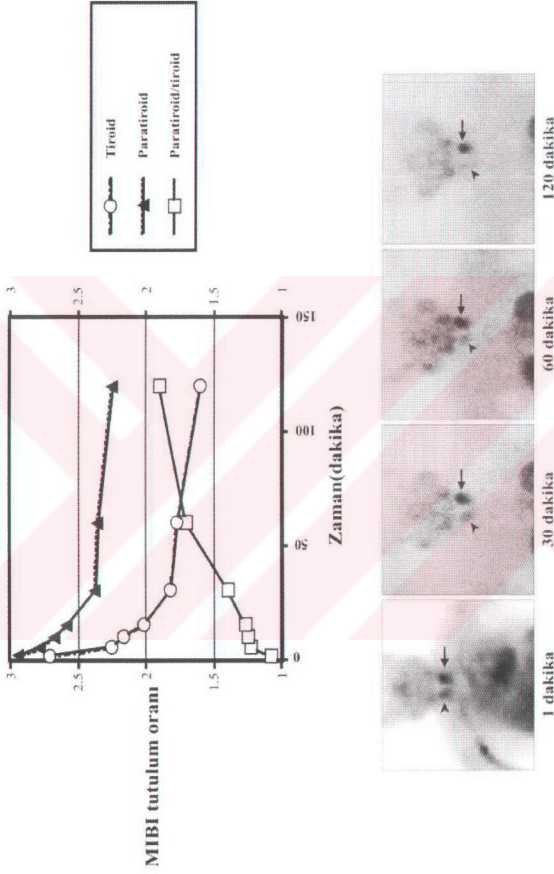
4.3A. 35 yaşında erkek hasta (Hasta no.2 N.A., Tablo 4.1), erken dinamik görüntüleme (belirtilen dakikalarda 1 dakikalık görüntüler).



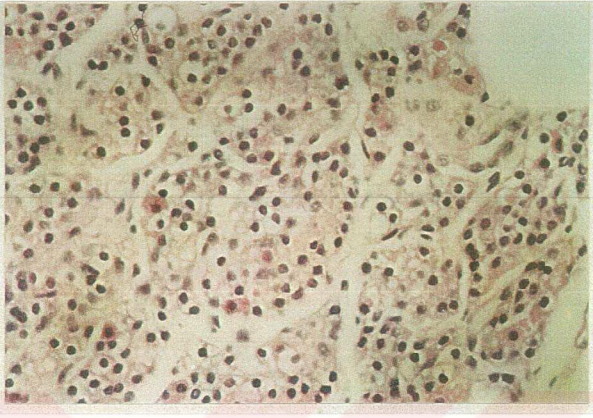
4.3B. Erken faz (üst sıra) ve geç faz (alt sıra) anterior, sol anterior oblik ve sağ anterior oblik görüntülemelerde her 2 tiroid lobu ve mediastende orta hatta patolojik ^{99m}Tc -MIBI tutulumları(oklar).



4.3C. Geç dönem SPECT görüntülemeye (üst sıra transvers, orta sıra sagittal ve alt sıra koronal düzlemde birbirlerine karşılık gelen kesitsel görüntüler) bilateral tiroid lobu ve mediastende orta hatta ektopik yerleşimli üçüncü bir odakta patolojik ^{99m}Tc -MIBI tutulumları (oklar).



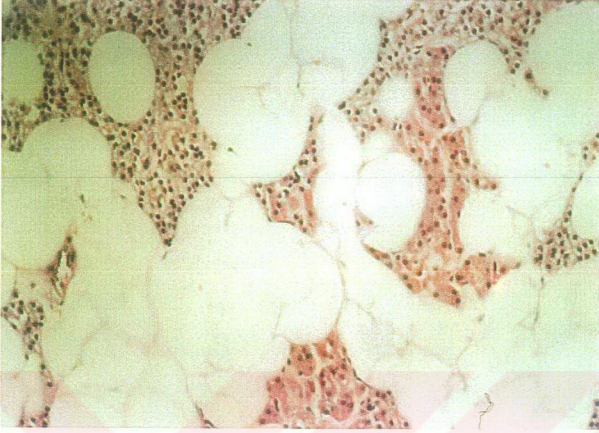
Şekil 4.4. Tiroid dokusu ve paratiroid adenomundaki ^{99m}Tc -MIBI tutulum oranlarının ve patolojik paratiroid tutulum oranı/tiroid tutulum oranı değerinin zamana karşı değişim grafiği, belirlenen dakikalarda anterior görüntülemeye sol lob superiorida paratiroid adenomu ile uyumlu ^{99m}Tc -MIBI tutulumları (oklar) ve normal tiroid dokusundaki aktivite tutulumları (okbaşları)(Hasta no. 15, S.O., Tablo 4.1.) Bu hasta için belirlenen optimum cerrahi zamanı 120 dakikadır.



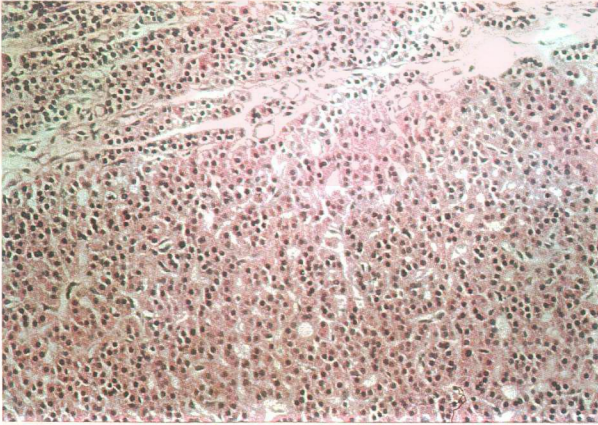
4.5. Normal paratiroid dokusunun histopatolojik görünümü
(Hemotoksilen-Eozin , 460X).



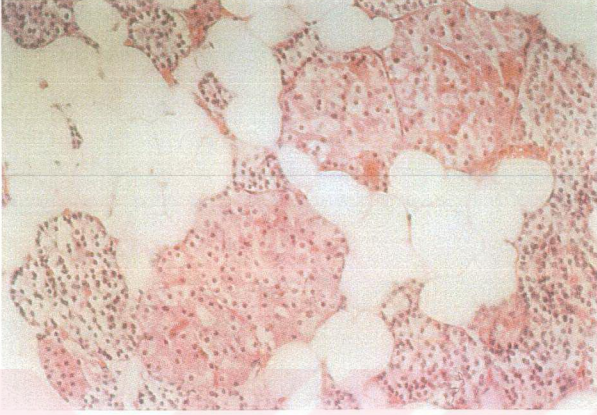
4.6. Paratiroid adenomunun histopatolojik görünümü
(Hemotoksilen-Eozin, 260X).



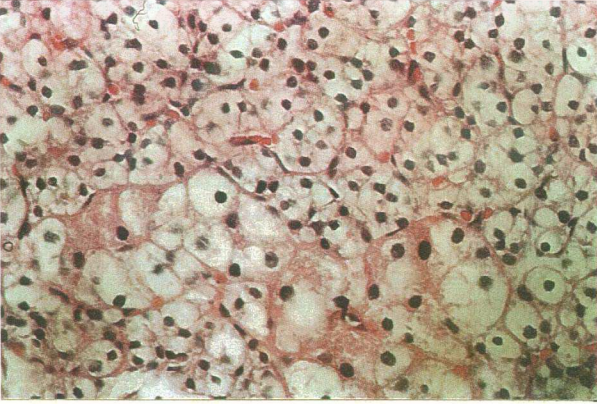
4.7. Paratiroid hiperplazisinin histopatolojik görünümü,
(Hemotoksilen-Eozin, 260X).



4.8. Oksifilik hücre yoğunluğu %90 olan oksifilik
(onkositik) adenom (Hasta no. 10, M.Ç, Hemotoksilen-
Eozin, 230X).



4.9. Oksifil hücre yoğunluğu %5 bulunan paratiroid adenomu,
Yağ hücrelerinin çevrelediği onkositik adacıklar izlenmekte
(Hasta no. 9, H.M., Hematoksilen-Eozin, 230X).



4.10. Oksifil hücrelerin sadece birkaç adet izlendiği şeffah hücreli
Paratiroid adenomu, oksifil hücre yoğunluğu %0.1
(Hasta no. 8, E.H., Hematoksilen-Eozin 460X)

5. TARTIŞMA

Günümüzde, hiperparatiroidizm için kabul edilen cerrahi tedavi yaklaşımı bilateral boyun eksplorasyonudur (14). Hiperparatiroidizm sebebi vakaların ortalama %85'inde tek bir adenom olduğundan (5,7), sadece adenoma yönelik sınırlandırılmış cerrahi yaklaşımlar ile de tedavi sağlanabilmektedir. Bu nedenle, cerrahi öncesi paratiroid lezyonunun görüntülenmesi önem kazanmaktadır.

Cerrahi öncesinde tanısal görüntüleme yöntemleri olarak USG, BT, MRG ve sintigrafi tetkiklerinden biri veya birkaçı kullanılabilir. BT ve MRG'nin lezyon belirlemedeki duyarlılıkları %50-90 arasında bildirilmiş olup, özellikle reopere hastaların değerlendirilmesinde bu oran belirgin olarak azalmaktadır (63,65). USG ve sintigrafiye göre ek bir tanısal yarar sağlamamaları ve daha fazla maliyet gerektiren tetkikler olmaları BT ve MRG'nin, hiperparatiroidizmlı hastalarda lokalizasyon çalışmaları için ilk tercih yöntem olarak kullanımını sınırlandırmaktadır. Literatür bulgularına göre, paratiroid lezyonu lokalizasyonunda en sık tercih edilen görüntüleme yöntemlerinin USG ve ağırlıklı olarak sintigrafi olduğu bildirilmektedir (61,81,92,93).

Hacettepe Tıp Fakültesi 'nde hiperparatiroidizm saptanan ve cerrahi tedavi planlanan hastalarda, cerrahi öncesi rutin görüntüleme yapılmamakla birlikte, bu araştırmaya dahil edilen 15 hastanın tümüne intraoperatif gama prob eşliğinde cerrahi öncesinde sintigrafi, 14'üne ise USG uygulanmıştır. USG ile 5 (%36) hastada, sintigrafi ile 12 (%80) hastada patolojik paratiroid lezyonu cerrahi öncesinde belirlenmiştir. USG yapılan 14 hastanın 3'ünde USG normal olarak değerlendirilmiş olup, aynı hastalarda cerrahi öncesi sintigrafi ve intraoperatif gama prob ile paratiroid lezyonları belirlenebilmiştir. Bu 3 hastanın biri (hasta no.4 MY) önceden nodüler guatr tanısı nedeniyle bilateral subtotal tiroidektomi yapılan bir hasta olup, çift fazlı ^{99m}Tc-MIBI sintigrafisinin ilk 30 dakikalık dinamik takip ve erken faz görüntülerinde boyunda orta hatta minimal aktivite tutulumu izlenmiş, buna karşın geç faz görüntülemesinde bu alanda aktivite tutulumu gözlenmemiştir. Aynı hastada, intraoperatif prob eşliğinde cerrahi sonucu, sintigrafi bulgularıyla benzer lokalizasyonda pretrakeal yerleşimli ektopik paratiroid adenomu saptanmıştır.

Günümüzde kabul edilmiş çift fazlı ^{99m}Tc -MIBI paratiroid sintigrafisi değerlendirme kriterlerine (31,32) göre, patolojik paratiroid lezyonu rapor edilebilmesi için, sintigrafinin geç fazında tiroide aktivite tutulumu görülmezken, lezyonun aktivite tutulumunu devam ettirmesi gerekmektedir. Bu nedenle, kriterlere uygun değerlendirildiği takdirde, sintigrafi bu hastada başarısız kabul edilmelidir. Ancak literatürde, ^{99m}Tc -MIBI'yi beklenenden daha hızlı atan paratiroid adenomları da bildirilmiş olup, çift fazlı sintigrafinin bu tip adenomları kabul edilen tanı kriterleri ile belirleyemediği belirtilmiştir (100). Kacker ve ark. ^{99m}Tc -MIBI sintigrafisinde daha sık zaman aralıkları ile takip ile, tetkikin lezyon belirleme başarısının belirgin olarak artabileceğini bildirmişlerdir (101). Benzer bir düşünceyle çalışmamızda, uygulanmakta olan sintigrafi protokollerinden farklı olarak, enjeksiyonla eş zamanlı başlayan 30 dakika süreli dinamik görüntüleme yapılmış ve bu sayede, erken dönemde hızlı ^{99m}Tc -MIBI atılımı gösteren paratiroid lezyonlarının lokalize edilebilmesi amaçlanmıştır. Literatürde böyle bir metodolojik yaklaşım bilgilerimiz ışığında, daha önceden denenmemiştir. Her ne kadar sadece 1 vakada (Hasta no.4 MY) da olsa, araştırmamızda uygulanan dinamik sintigrafik yaklaşımın erken aktivite atılımı gösteren paratiroid lezyonlarının lokalizasyonunda yararlı olabileceği ve tetkikin lezyon belirleyici duyarlılığını arttırabileceği kanısına varılmıştır. Bu ve benzeri görüntüleme protokolleri ile daha fazla sayıda vakanın çalışılması ve destekleyici sonuçlar alınması durumunda, paratiroid sintigrafisi değerlendirme kriterlerine yeni yaklaşımların getirilmesinin mümkün olabileceği düşünülmüştür.

^{99m}Tc -MIBI sintigrafisinin lezyon belirlemedeki başarısının adenom ve hiperplazilerde adenom lehine farklı olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir (23,25,102,103). Araştırmamızda 2 hastada histopatolojik olarak hiperplazi saptanmış olup, sintigrafi 1 hastadaki 3 hiperplastik bezin tümünü, diğer hastada ise 4 hiperplastik bezin 1'ini belirleyebilmiştir. Hiperplazilerde sintigrafinin başarısının daha az oluşu ile ilgili olarak hiperplastik bezlerin adenomlara göre daha küçük boyutta olmaları ve morfolojik olarak hücrelerin daha az sayıda mitokondri içermeleri gibi bazı faktörler öne sürülmüştür (23,103). Çalışma grubundaki hiperplazili hastalar, lezyon boyutu olarak değerlendirildiğinde, sintigrafinin 1'i

mediastinal (intratimik) olmak üzere 3 odakta başarıyla hiperplazi belirlediği 1 hastada hiperplastik bez boyutlarının (4 cm, 2.5 cm ve 2 cm çaplı lezyonlar), 4 hiperplastik bezden sadece 1 tanesinin sintigrafide izlenebildiği diğer hastanın lezyon boyutları (1.1cm, 1 cm, 0.9 cm ve 1 cm çaplı 4 lezyon) ile karşılaştırıldığında çok daha büyük olduğu dikkati çekmektedir. Dolayısıyla, hasta sayısı yetersiz olmakla birlikte, literatürle uyumlu olarak, sintigrafinin paratiroid hiperplazisi saptamadaki başarısının, hiperplastik bezin boyutuyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Ektopik yerleşimli 2 lezyon (intratimik hiperplazi ve pretrakeal adenom) sintigrafi ve gama prob ile başarıyla lokalize edilmiş olup, USG ile bu lezyonlar saptanamamıştır. Literatürde de USG'nin ektopik yerleşimli lezyonların lokalizasyonunda yetersiz kalabileceği ve sintigrafinin bu alandaki üstünlüğü belirtilmektedir (62,63).

Sintigrafinin paratiroid patolojisi belirlemede yalancı pozitiflik nedenlerinin başında, tiroid nodüllerinin varlığı gelmektedir (23). Çalışmamızda 15 hastanın 7'sinde paratiroid lezyonuna eşlik eden tiroid nodülleri mevcut olup, sintigrafi bu 7 hastanın 5'inde patolojik paratiroid lezyonunu lokalize edebilmiştir. Sintigrafinin lezyon belirlemede başarısız olduğu 3 hastanın 2'sinde multipl tiroid nodülleri saptanmış olup, bu 2 hastada çift fazlı sintigrafide her iki tiroid lobunda aktivite tutulumu izlenmiştir. Literatürle uyumlu olarak, sadece ^{99m}Tc-MIBI sintigrafisi kullanıldığında, nodüler guatr varlığı tetkikin lezyon belirleme gücünü sınırlandırmaktadır. Tiroid nodüllerin varlığını göstermede USG ve/veya ^{99m}Tc-perteknetat ile tiroid sintigrafisinin bu gibi durumlarda paratiroid sintigrafisiyle beraber kullanımının ayırıcı tanıyı kolaylaştırabileceği düşünülmüştür.

Paratiroid sintigrafisinde planar görüntülemeye ek olarak SPECT görüntüleme yapılmasının, patolojik paratiroid lezyonu bulma duyarlılığını arttırabileceği ve daha doğru bir anatomik lokalizasyon olanağı verebileceği düşünülmektedir (31,32). Ancak, paratiroid sintigrafisinde SPECT uygulaması, myokard ve beyin perfüzyon görüntülemeye olduğu gibi planar görüntülemeye üstünlüğü kanıtlanmadığından henüz rutin kullanıma girmemiştir. Yayınlanan bazı çalışmalarda SPECT tekniği ile özellikle ektopik yerleşimli patolojik paratiroid lezyonlarının daha kolay belirlenebildiği ve kesitsel görüntüleme özelliği sayesinde cerrahın insizyon hattını planlanması için SPECT görüntülemenin planar

görüntülemeye göre daha yararlı olabileceği bildirilmektedir (31,32,33,34,35,36). Özellikle mediastendeki ektopik yerleşimli paratiroid patolojilerinin cerrahi planında, SPECT ile kesitsel ve 3 boyutlu görüntüleme yapılması sayesinde, cerrahın median sternotomi veya sağ/sol torakotomi planını cerrahiden önce doğru bir şekilde yapması mümkün olmaktadır (31). Carty ve ark. yaptıkları çalışmalarında (35), erken faz (15-30 dk) ^{99m}Tc -MIBI SPECT görüntülemenin adenom belirlemedeki duyarlılığının %92, geç faz (2-4 saat) SPECT görüntülemesinde ise duyarlılığın %74 olduğunu belirtmişlerdir. Hiperplazili hastalarda ise erken faz için SPECT görüntülemenin lezyon belirlemedeki duyarlılığı %25, geç fazda da %40 bulunmuştur. Aynı araştırmacılar, çift faz ^{99m}Tc -MIBI SPECT görüntülemenin çift fazlı planar görüntülemeye göre lezyon belirlemede daha duyarlı olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde Gallowitsch ve ark. (33) ^{99m}Tc -Tetrofosmin ile çift faz SPECT görüntülemenin çift faz planar görüntülemeye göre daha başarılı bir teknik olduğunu belirtmişlerdir. Moka ve ark. (34) bu sonuçları destekler nitelikte, ^{99m}Tc -MIBI kullanıldığında da SPECT görüntülemenin patolojik paratiroid lezyonu belirleme duyarlılığını arttırdığını bildirmiştir. Ancak, literatürde aksi görüş bildiren çalışmalar da yayınlanmıştır. Chen ve ark. (36) ve Staudenhez ve ark. (37) yaptıkları çalışmalarında, SPECT görüntülemenin planar paratiroid sintigrafisine ek bir avantaj sağlamadığını bildirmişlerdir. Ancak, bu iki araştırmada da SPECT görüntüleme sadece geç fazda yapılmıştır. Bizim çalışmamızda da SPECT görüntüleme 5 hastada sadece geç fazda yapılmıştır. SPECT görüntüleme bulguları planar görüntüleme bulgularıyla birebir uyumlu bulunmuştur. SPECT görüntüleme histopatolojik olarak multiglandüler hiperplazi olduğu kanıtlanan 2 hastanın 1'inde 1 tanesi intratimik ektopik lezyon olmak üzere 3 hiperplastik odağı başarıyla lokalize ederken, diğer hastada bulunan 4 hiperplastik odaktan ancak 1'i planar görüntülemeyle uyumlu şekilde SPECT görüntüleme sonucunda belirlenebilmiş, diğer 3 odağın SPECT yardımıyla da görüntülenmesi mümkün olmamıştır. SPECT görüntüleme uygulanan diğer 3 hastada ise tek paratiroid adenomu cerrahi öncesinde gerek planar gerekse SPECT görüntüleme ile başarıyla belirlenebilmiştir. Bu çalışma her ne kadar planar görüntüleme ile SPECT görüntüleme tekniklerinin duyarlılıklarını karşılaştırma amacıyla düzenlenmemiş olsa da, literatür bilgileri ışığında değerlendirildiğinde, çalışmamızın sonuçlarına göre SPECT görüntülemenin adenomları belirlemede

hiperplazilere göre daha başarılı olduğu ve özellikle ektopik yerleşimli lezyonlar için daha doğru bir anatomik lokalizasyon olanağı tanıdığı düşünülebilir. Norman ve ark. yayınladıkları çalışmalarında (91,92), paratiroid sintigrafisinde bilateral anterior oblik planar görüntüleme yapıldığı takdirde SPECT görüntülemenin sintigrafinin lezyon belirleme başarısını değiştirmeyeceğini ve gereksiz kabul edilebileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da tüm hastalarda erken ve geç fazlarda bilateral anterior oblik görüntüler alınmıştır. Anterior oblik görüntülemenin tiroid dokusu ile posteriora yerleşik patolojik paratiroid dokusu ayrımını yapmada yarar sağlayan bir görüntüleme tekniği olduğu kanısına varılmıştır. Ancak, SPECT görüntülemenin gerekli olup olmadığının belirlenebilmesi için, adenom ve hiperplazilerden oluşan geniş hasta gruplarında hem erken hem de geç faz SPECT uygulaması sonuçlarının, anterior oblik projeksiyondan görüntülemenin yapıldığı çift fazlı planar sintigrafi sonuçlarıyla karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmüştür.

Çalışmada tüm hastalara intraoperatif gama prob eşliğinde cerrahi uygulanmıştır. Gama prob kullanımı sayesinde literatürde giderek artan sayıda minimal invaziv paratiroid cerrahisi yaklaşımları bildirilmekte ve bazı merkezler tarafından bu yaklaşımlar rutin uygulamaya alınmaktadır (38,93). Literatür bilgileri ışığında minimal invazif cerrahinin yararları şu şekilde sıralanabilir (38,91,92,93,94):

- 1) Lokal anesteziye imkan tanıma ve anestezi süresini kısaltma.
- 2) Toplam cerrahi süresini kısaltma.
- 3) Daha erken taburculuk olanağı sağlama.
- 4) Daha düşük morbidite sağlama.
- 5) Daha küçük insizyon açıklığı nedeniyle daha iyi bir kozmetik görünüm sağlama.
- 6) Karşı taraf paratiroid bezlerinde bir patoloji ortaya çıktığında ikinci ameliyatın daha kolay yapılmasına imkan sağlama.
- 7) Bilateral yaklaşıma göre mali açıdan daha uygun olma.

Çalışmamızda cerrahi uygulama intraoperatif gama prob eşliğinde yapılmış olmakla birlikte, literatürde belirtildiği gibi minimal invazif yaklaşım uygulanmamıştır. Literatürde, gama prob eşliğinde cerrahi uygulanan hastalar, sintigrafi ile sadece tek odakta lezyon varlığı gösterilen ve tiroid nodülü bulunmayan

hastalardan oluşmaktadır (92,94). Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı olarak heterojen bir hasta topluluğu kullanılmıştır. Hastalara, cerrahi öncesi görüntülemenin ardından gama prob kılavuzluğunda cerrahi uygulandıktan sonra, bilateral boyun eksplorasyonu da yapılmıştır. Bu açıdan kullanılan cerrahi yöntem, Angelos'un tanımladığı paratiroidektomi yaklaşımına benzerlik göstermektedir (104).

Çalışmada uygulanan cerrahi yöntemin literatürde tariflenen yöntemlerden farklı olduğu bir başka nokta da, her bir hasta için şüpheli paratiroid lezyonunda sintigrafik olarak en fazla aktivite tutulumu gözlenen, bir başka deyişle, aktivite tutulumunun görsel olarak en net değerlendirilebildiği zamanın -optimum cerrahi zamanı- belirlenmesi ve hastaların ameliyata enjeksiyondan itibaren hesaplanan süre kadar sonra alınmasıdır. Bu sayede, gama probun lezyon belirleme yeteneğinin arttırılabileceği düşünülmüştür. Bu uygulama, bilgilerimiz dahilinde daha önceden literatüre sunulmamış olup, ilk kez denenmiştir. Güncel literatürde gama prob eşliğinde paratiroidektomi yaklaşımını rutin uygulama haline getiren başlıca 2 ekip bulunmaktadır. Norman ve ark. (38,91,92) uyguladıkları teknikte, sintigrafik görüntüleme ile aynı günde hastaları cerrahiye almakta ve ^{99m}Tc-MIBI enjeksiyonunu takiben ortalama 3. saatte gama prob uygulaması yapılmasını önermektedirler. Buna karşılık Casara ve ark. (93,94) 'nın tekniğinde sintigrafi ve cerrahi ayrı günlerde yapılmakta olup, cerrahi insizyona başlanmadan hemen önce ameliyathanede sintigrafi için verileden çok daha düşük doz (1 mCi) ^{99m}Tc-MIBI enjekte edilmekte ve gama prob sayımları alışılmadık şekilde normal tiroid bezinden aktivite atılımı olması beklenmeden alınmaktadır. Bu ekipteki araştırmacılar, düşük doz ^{99m}Tc-MIBI kullanmalarına sebep olarak hastaya ve cerrahi personele daha az radyasyon maruziyeti avantajını göstermelerine karşın, ^{99m}Tc-MIBI enjeksiyonundan sonra normal tiroid dokusundan aktivite atılımını beklemeden gama prob kullanımı için özel bir neden öne sürmemişlerdir (93,94). Norman ve ark. yayınladıkları çalışmalarında (91) 15-20 mCi ^{99m}Tc-MIBI enjeksiyonu sonrasında cerrah, ameliyathane personeli ve patoloji personelinin radyasyon maruziyetini belirlemiş ve bu uygulamanın ek bir radyasyon alım riski getirmediğini bildirmiştir. Literatür bilgileri ışığında, gama prob kılavuzluğunda paratiroidektomi uygulamasının henüz standardize edilmediği ve birbirinden çok farklı uygulamaların önerildiği gözlenmektedir. Gama problar çalışma prensibi açısından radyasyon detektörleridir

ve zemin aktiviteye göre fazla radyoaktivite tutulumu olan dokuları lokalize etme amacıyla kullanılmaktadır (87). Bu açıdan bakıldığında, gama probun fazla radyoaktivite içeren ve zamana karşı aktivite tutulumu değişen bir lezyonu bulma yeteneğinin, lezyon aktivitesinin bulunduğu bölgenin zemin aktivitesine oranının en fazla olduğu zaman aralığında artacağı düşünülebilir. Bu çalışmada da, gama probun patolojik paratiroid lezyonu bulma başarısının en fazla olacağı zaman aralığında - optimum cerrahi zamanda- kullanılmasının, gama prob eşliğinde paratiroidektomi uygulamasına önemli bir fayda sağlayacağı düşünülmüştür. Çalışmamız, gama prob kullanımının optimizasyonu için yeni bir yaklaşım önermesi yönünden, literatürdeki çalışmalardan farklılık taşımaktadır.

Sonuçta, sintigrafik olarak görüntülenen tüm lezyonlar gama prob yardımıyla lokalize edilebilmiştir. Ayrıca gama prob, sintigrafinin kabul edilen değerlendirme kriterleri (31,32) uyarınca başarısız sonuç verdiği 1 hastada (hasta no.4 MY), pretrakeal yerleşimli adenomu da tanımlayabilmiştir. Sintigrafinin paratiroid lezyonu belirlemede başarısız olduğu diğer 2 hastada (hasta no. 12 ED ve 14 NB), multinodüler guatr mevcut olup, gama prob yardımıyla bulunup eksizye edilen lezyonların frozen kesit yöntemiyle normal paratiroid dokusu/adenom ayırıcı tanısı yapılamamıştır. Bu hastaların bilateral boyun eksplorasyonunda patolojik paratiroid dokusu bulunamamış olup multinodüler guatr nedeniyle tiroidektomi yapılarak cerrahiye son verilmiştir. Bu 2 hastada tiroidektomi materyalinin histopatolojik değerlendirilmesi ile de, gama probun cerrahi sırasında saptadığı ve frozen kesit yönteminin normal paratiroid/adenom ayırıcı tanısını yapamadığı paratiroid ile ilişkili dokular dışında patolojik paratiroid dokusuna rastlanamamıştır. Hastaların postoperatif takiplerinde, serum Ca^{++} ve PTH değerlerinde düzelme izlendiği için (Tablo 4.3), retrospektif olarak değerlendirildiğinde intraoperatif gama probun sintigrafinin yetersiz kaldığı bu 2 vakada paratiroid adenomunu belirlemede başarılı sonuç verdiği kabul edilebilir.

Cilt sayımları açısından, lezyon tarafı ve karşı taraf gama prob sayımları arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanamamakla birlikte, gama probun insizyonun başlatılacağı tarafı belirleme ve insizyonu yönlendirmede başarılı olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç, literatür bulgularını desteklemektedir (91-94,104,105,110).

Murphy ve ark. yayınlamış oldukları çalışmalarında (105), paratiroid cerrahisinde gama prob sayım yoğunluğunun metabolik aktivitenin bir göstergesi olduğunu ve lezyonun ex-vivo sayımının lezyonun çıkarıldığı bölgedeki zemin aktivite sayımına oranının %20 ve üzerinde bulunması durumunun, çıkarılan lezyonun kesinlikle patolojik paratiroid dokusu olduğunun güvenilir bir göstergesi olabileceğini bildirmiştir. Bu görüş, takip eden birkaç çalışmada daha doğrulanmış ve %20'nin üzerinde sayım yoğunluğu bulunan doku çıkarıldığında frozen kesit tanısı bile yapmaya gerek duyulmadığı belirtilmiştir (91,92). Çalışmamızda Murphy ve ark.'nın çalışmalarını destekler nitelikte, paratiroid adenomu ve hiperplazisi olduğu belirlenen lezyonlarda ex-vivo/zemin aktivite oranının, normal paratiroid ve paratiroid dışı diğer dokulardan anlamlı olarak fazla olduğu bulunmuştur. Ancak, literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak, bu çalışmada en fazla sayım oranı ortalanca %93 değeri ile hiperplazilere ait olarak bulunmuş olup, adenomlara ait ortalanca sayım oranı değeri %44 olarak hesaplanmıştır. Ex-vivo/zemin aktivite sayımı oranının hiperplazilerde daha yüksek bulunmasına, 1 hastada (hasta no.2 N.A.) dev boyutlarda hiperplazik lezyon (8.28 ml) saptanmış olmasının neden olabileceği düşünülmüştür. Bu sebepten dolayı, hiperplazi ve adenomlar için hesaplanan ex-vivo/zemin aktivite sayım oranı değerleri lezyonların hacimlerine göre normalize edilmiş ve analiz tekrarlanmıştır. Buna göre, adenomlar için hacme göre normalize edilmiş ortalanca E/Z değeri 45.9 (13.3-666.7) bulunurken, hiperplaziler için normalize edilmiş ortalanca değer 344.4 (26.6-1075) olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada her ne kadar hiperplazilerde birim hacim başına adenomlarla karşılaştırıldığında daha yüksek ^{99m}Tc-MIBI tutulumu olduğu sonucu bulunmuş ise de, bu sonuç literatür bulguları ile çelişmektedir. Birçok çalışmada, hiperplazilerde adenomlara kıyasla ^{99m}Tc-MIBI tutulumunun daha az düzeyde olduğu, buna neden olarak da hiperplazik lezyonların hem daha küçük boyutlu olmaları hem de oksifil hücre içeriklerinin adenomlarla karşılaştırıldığında daha düşük miktarda olmaları gösterilmektedir (23,103,106,107). Çalışmamızda adenom ve hiperplazik lezyonlar oksifil hücre içerikleri yönünden karşılaştırıldığında, her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu açıdan bakıldığında, hiperplazilerde birim hacim başına daha yüksek E/Z sayım oranı değeri bulunmasının nedeni olarak, gama prob sayımlarının lezyonlarda aktivite tutulumunun en fazla olduğu zamanda -optimum cerrahi

zamanında- alınmış olması düşünülebilir. Hiperplazilerde ^{99m}Tc-MIBI'nin patolojik dokudan atılmasının adenomlara göre daha hızlı olabileceği bildirilmiştir (106,107,108). Önceki çalışmalarda adenom ve hiperplaziler için herhangi bir enjeksiyon zamanı optimizasyonu yapılmadığı için, gama prob sayımlarının alındığı zaman aralığında hiperplazilerde adenomlara kıyasla daha hızlı ^{99m}Tc-MIBI atılımı olmasının, daha düşük sayım değerleri alınmasına neden olmuş olabileceği de düşünülebilir. Bu çalışmada, hiperplazi ve adenomlar için gama prob sayımlarının, lezyonlarda ^{99m}Tc-MIBI tutulumunun en fazla olduğu zaman aralığında yapılmış olması, E/Z oranları yönünden literatür bulgularından farklı olarak hiperplazi lehine daha yüksek oranların saptanmasına yol açmış olabileceği kanısına varılmıştır. Ancak, elimizdeki verilerle konuyla ilgili daha kesin yargıya varılması mümkün değildir. Bu konunun aydınlatılması için, hiperplazi ve adenom yönünden eşit dağılımlı, daha fazla hasta üzerinde çok daha fazla değişken etkisinin birarada analiz edildiği çalışmalara gereksinim duyulduğu kesindir.

Çalışmamızda, Murphy ve ark.'nın (105) sonuçlarından farklı olarak, paratiroid adenomu ve hiperplazisi saptanan toplam 20 lezyonun 3'ünde literatürde bildirilen %20 oranından daha düşük değerler (%14, %9 ve %8) gözlenmiş olması, %20 kuralının patolojik paratiroid dokusu belirlemede her lezyon için geçerli olamayacağı sonucunu vermiştir.

Paratiroid adenomu ve hiperplazisi dışında cerrahi eksplorasyon sırasında şüpheli görülerek eksize edilen normal paratiroid, tiroid nodülü, lenf nodu, yağ dokusu ve kistik lezyonların tümünde ex-vivo/zemin aktivite sayım oranı ortanca değerleri %20 değerinin altında bulunmuş olup, adenom ve hiperplazilerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşüktür. Bir başka deyişle, gama prob, patolojik paratiroid dokusunu normal paratiroid dokusu da dahil olmak üzere diğer normal dokuların tümünden ayırtetmede başarılı bulunmuştur.

Murphy ve ark. 'nın (105) bildirdikleri sonuçlara göre %20'lik oran kuralı sintigrafi ile tek odakta lezyon saptanmış hastalarda frozen kesit tanısının gerekliliğini ortadan kaldırmaktadır. Bu nedenle, aynı ekip uyguladıkları gama prob eşliğinde minimal invazif cerrahi yönteminde, frozen tanı uygulamasına son vermiştir. Ancak, bizim çalışmamız gibi daha heterojen bir hasta grubunda, her ne kadar paratiroid adenomu/hiperplazisi ortalama sayım oranları eksize edilen diğer

dokulara göre anlamlı olarak fazla bulunmuş olsa da, istisnai lezyonların atlanmaması için frozen kesit tanısının gerekli olduğu kanısına varılmıştır.

Optimum cerrahi zamanlama ile ilgili analizlerde, paratiroid adenomuna eşlik eden tiroid nodülü bulunan hastalarda, optimum cerrahi zamanının nodül bulunmayanlara kıyasla daha uzun olduğu saptanmıştır. Buna neden olarak, tiroid nodüllerinde ^{99m}Tc -MIBI kinetiğinin normal tiroid dokusundan farklı olması ve atılımın yavaş olması gösterilebilir (23,106). Tiroid nodülü bulunan hastalarda da paratiroid lezyonlarının gama prob yardımıyla lokalize edilmesi mümkün olmuştur. Çalışmada her bir hasta için farklı bir optimum cerrahi zamanı belirlenmesinin tiroid nodülleri varlığının paratiroid lezyonu saptamadaki olumsuz etkisini azaltmış olabileceği düşünülmüştür. Ancak, optimum cerrahi zamanının hesaplanmasının mümkün olmadığı durumlarda, tiroid nodülü bulunan hastalarda intraoperatif gama prob uygulaması için enjeksiyonun rutin uygulanan süreden daha önce yapılması probun lezyon belirleme başarısının artırılması için faydalı olabilir.

Çalışmaya alınan 15 hastanın 4'ü (%27) önceden paratiroidektomi veya tiroidektomi geçirmiş hastalar (Multinodüler guatr nedeniyle bilateral subtotal tiroidektomi geçiren hasta no.4 MY, başarısız paratiroidektomi geçirmiş olan hasta no 1. SŞ, 2. NA ve 5 SÜ) olup, USG reopere edilen 4 hastanın 1'inde paratiroid lezyonunu lokalize edebilmiş, 1'inde lezyonu yanlış lokalize etmiş ve 2'sinde de lokalize edememiştir. Çift fazlı ^{99m}Tc -MIBI sintigrafisi ile 3 hastada lezyon doğru bir şekilde lokalize edilebilmiştir. Bir hastada (Hasta no.4 MY) ise sintigrafinin dinamik ve erken faz görüntüleri tanı koydurucu olmakla birlikte (pretrakeal adenom), kabul edilmiş değerlendirme kriterleri gereği sintigrafi başarısız kabul edilmiştir. İntraoperatif gama prob, reopere edilen tüm hastalarda lezyon lokalizasyonunda başarılı bulunmuştur. Literatürde, reopere edilen hastalarda sintigrafi ve gama prob eşliğinde cerrahinin başarılı olduğu ve özellikle tercih edilmesi gerektiğini bildiren araştırmalar bulunmaktadır (109,110). USG ve diğer radyolojik görüntüleme metodlarının reopere hastalarda güvenilirliklerinin düşük olduğu bazı çalışmalarda bildirilmiştir (60,61,63). Çalışma grubundaki reopere edilen hastaların USG, sintigrafi ve intraoperatif gama prob bulguları göz önüne alındığında, literatürü destekleyen sonuçlar alındığı gözlenmiştir.

Literatürde sintigrafi ve gama prob eşliğinde paratiroidektomi uygulamasının toplam cerrahi süresini belirgin olarak kısalttığı ve böylelikle anestezi ve cerrahiye bağlı morbiditeyi azalttığını bildiren yayınlar bulunmaktadır (38,91,92,93,94,98,110). Ancak bu yayınların çoğunda sintigrafi ve gama prob kullanımıyla cerrahi şekli de değişmiş olup, bilateral boyun eksplorasyonu yerine minimal invazif cerrahi uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda tüm hastalar için bulunan toplam cerrahi süresi, çalışmaya katılan aynı cerrahi ekip tarafından sintigrafi ve gama prob uygulaması olmaksızın paratiroidektomi yapılan toplam 8 hastanın cerrahi süreleriyle karşılaştırıldığında, preoperatif sintigrafi ve intraoperatif gama prob uygulamasının, cerrahi yöntemde herhangi bir değişiklik yapılmadan bile toplam cerrahi süreyi anlamlı olarak kısalttığı bulunmuştur. Literatür bilgileri ışığında, gelecekte prob eşliğinde minimal invazif yaklaşımların uygulamaya geçmesi ile beraber, toplam cerrahi süresinin daha da kısaltılabileceği düşünülmüştür. Sonuçlarımıza göre, riskli hastalarda her ne kadar minimal invazif paratiroidektomi yapılsa da, sintigrafi ve intraoperatif gama prob eşliğinde klasik bilateral yaklaşımın bile daha kısa sürede tamamlanabileceği ve cerrahi morbiditeyi azaltılabileceği kanısına varılmıştır.

Intraoperatif gama prob eşliğinde cerrahi sonucunda eksize edilen lezyonların histopatolojik özelliklerine göre yapılan analizlerde, lezyonların oksifilik hücre yoğunluğu açısından birbirlerinden oldukça farklı özellikte olduğu tesbit edilmiştir. Sintigrafik olarak belirlenen ^{99m}Tc-MIBI tutulum oranları daha homojen bir dağılım göstermekte olup, lezyonlardaki oksifilik hücre yoğunluğu ile ^{99m}Tc-MIBI tutulum oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r=0.325$, $p=0.203$). Nitekim, sintigrafik olarak ^{99m}Tc-MIBI tutulum oranı en yüksek bulunan ve cerrahi sonucunda paratiroid adenomu eksize edilen bir hastada (hasta no.15, SO), lezyonun oksifilik hücre yoğunluğu %10 değerinde iken, hiç oksifilik hücre komponenti içermeyen adenom eksize edilen bir diğer hastada (hasta no.6 SK) sintigrafik olarak 1.9 gibi tüm hasta grubu tutulum oranı ortalamasından daha yüksek bir değerde ^{99m}Tc-MIBI tutulum oranı hesaplanmıştır.

Literatürde, ^{99m}Tc-MIBI tutulumunun paratiroid lezyonlarındaki oksifil hücre yoğunluğu ile ilişkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar veren çalışmalar bulunmaktadır. Melloul ve ark. (55) yayınladıkları 31 hastalık çalışmalarında, paratiroid

adenomlarının oksifil hücre yoğunluğu ile sintigrafinin geç fazında ^{99m}Tc -MIBI tutulumu arasında önemli korelasyon ($r=0.49$, $p=0.005$) rapor etmekle birlikte, çalışma gruplarında yüksek oranda oksifil hücre içermesine rağmen sintigrafik olarak düşük oranda aktivite tutulumu gösteren istisnai vakaların olduğunu da bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da, oksifilik hücre komponenti hiç bulunmayan bazı adenomların (hasta no.3 DY, 5 SÜ ve 6 SK) sintigrafik olarak başarıyla görüntülenebildiği ve en azından oksifilik hücre yoğunluğu daha fazla olan adenomlar oranında ^{99m}Tc -MIBI tutulumu gösterdikleri izlenmiştir. Bu açıdan, patolojik paratiroid lezyonlarında ^{99m}Tc -MIBI tutulum derecesinin sadece lezyondaki oksifilik hücre yoğunluğu ile açıklanamayacağı düşünülmüştür. Literatürde, araştırmamızdan çıkan bu sonucu destekleyen yayınlar da bulunmaktadır (37,56,57).

Melloul ve ark. (55) oksifilik hücre yoğunluğu ile ^{99m}Tc -MIBI tutulum derecesi ilişkisini araştırdıkları çalışmalarına sadece paratiroid adenomlarını dahil etmişler ve literatürde kendi çalışmalarının aksine ^{99m}Tc -MIBI tutulum derecesi ile lezyonların oksifilik hücre yoğunluğu arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalarda, adenom ve hiperplazilerin birarada çalışılmış olmasının bu sonuca sebep olabileceğini bildirmişlerdir. Ishibashi ve ark. (57) paratiroid hiperplazilerinde oksifilik hücre sayısının adenomlarla kıyaslandığında az olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda adenomlar ve hiperplaziler birarada değerlendirilmiş olmakla birlikte, literatürde bildirilen çalışmaların aksine, hiperplazik lezyonlar arasında yüksek oranda oksifilik hücre içeren lezyonlar da (hasta no. 2 NA, hiperplastik 3 bezde oksifil hücre içeriği %50) bulunmaktadır. Bunun yanında, oksifil hücre içermeyen 3 lezyon da adenomdur. Adenom ve hiperplazik lezyonlar oksifilik hücre içeriği açısından anlamlı farklılık taşımamaktadır. Bu açıdan bakıldığında araştırmamızın sonuçları, literatür bulgularından ayrılmaktadır.

Lezyonların oksifilik hücre yoğunluğu ile ^{99m}Tc -MIBI tutulumu arasındaki ilişki, çalışılan lezyonların adenom ve hiperplazi olmalarına göre ayrı ayrı analiz edildiğinde, eksize edilen toplam 13 adenomun ortalama ^{99m}Tc -MIBI tutulum oranı ortalaması 1.66 ± 0.44 , eksize edilen toplam 7 hiperplastik lezyondan sintigrafik olarak görüntülenebilen 4'ünün ^{99m}Tc -MIBI tutulum oranı ortalaması ise 2.45 ± 0.43 değerinde bulunmuş olup, literatürden farklı olarak çalışmaya dahil edilen

hiperplastik lezyonlarda adenomlara göre daha yüksek oranda ^{99m}Tc -MIBI tutulumu olduğu gözlenmiş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($t=3.093$, $p=0.007$).

Paratiroid lezyonlarının boyutu ile ^{99m}Tc -MIBI tutulum derecesi arasında pozitif yönde, kuvvetli ve önemli ilişki saptanmıştır ($r=0.652$, $p=0.005$). Bu sonuç, Melloul ve ark. (55) ile Chen ve ark. (36)'nın bu alanda bildirdikleri sonuçlarını desteklemektedir. Ancak, çalışmamızda boyutu küçük olmasına rağmen oldukça yüksek ^{99m}Tc -MIBI tutulum oranına sahip istisnai lezyonlar da (0.05 ml hacime karşılık 1.8 değerinde tutulum oranı, hasta no.7 SK) bulunmaktadır. Bu açıdan bakıldığında, lezyon boyutu, patolojik paratiroid dokusunda ^{99m}Tc -MIBI tutulumunu açıklamada tek başına yeterli bir faktör değildir. Literatürde belirtildiği gibi, patolojik paratiroid lezyonlarında ^{99m}Tc -MIBI tutulumunun p-glikoprotein ve membranla ilişkili direnç proteini (MRP) ekspresyonu gibi başka hücrel mekanizmalar ile de ilişkisi bulunmaktadır (52,56,58,59,111,112). Bu konuda, hiperplazi ve adenomları kapsayan geniş serili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda lezyonlardaki ^{99m}Tc -MIBI tutulum oranı ile hastaların preoperatif PTH düzeyleri arasında pozitif yönde, kuvvetli ve önemli ilişki ($r=0.97$, $p=0.0001$) saptanmış olmakla birlikte, lezyonlardaki ^{99m}Tc -MIBI tutulum oranı ile preoperatif Ca^{++} düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli ilişki bulunmamıştır ($r=0.26$, $p=0.332$). Literatürde, paratiroid lezyonlarında ^{99m}Tc -MIBI tutulumunun, lezyonun fonksiyonel durumunu yansıttığını ve serum Ca^{++} ve PTH düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildiren çalışmalar (36,54,55,113) yayınlanmıştır. Bizim çalışmamızın sonuçları bu çalışmaları kısmen destekler niteliktedir. Bulgularımız ışığında, hastaların preoperatif PTH düzeylerinin, patolojik paratiroid dokusundaki ^{99m}Tc -MIBI tutulum derecesi ile kuvvetli korelasyon göstermesi nedeniyle, sintigrafinin patolojik paratiroid lezyonlarının fonksiyonel aktivitesini önemli ölçüde yansıtabileceği kanısına varılmıştır. Ancak, lezyonların fonksiyonel durumunu ilgilendiren bir başka kriter olan hiperkalsemi derecesi ile lezyonlardaki ^{99m}Tc -MIBI tutulumu arasında anlamlı korelasyon saptanamamış olması, ^{99m}Tc -MIBI tutulumunun sadece lezyonun fonksiyonel aktivitesi ile değil aynı zamanda oksifil hücre oranı gibi hücrel alt tip yoğunluğu ve p-gp ve MRP ekspresyon farklılıkları gibi bazı gen düzeyindeki değişikliklerle de ilişkili olabileceğini

düşündürmektedir. Bu alanda, daha çok sayıda lezyon üzerinde değişik faktörleri birarada dikkate alarak yapılacak bilimsel çalışmaların ^{99m}Tc -MIBI'nin paratiroid lezyonlarında tutulum mekanizmasına açıklık getirebileceği kanısına varılmıştır.

Paratiroid bezlerindeki temel fonksiyonel hücrelerin esas hücreler olduğu bilinmekle beraber, oksifilik hücrelerin de PTH salgılayabilme kapasitesine sahip oldukları kabul edilmektedir. Bu açıdan, çalışmaya alınan hastaların preoperatif PTH düzeylerinin, lezyonlardaki oksifilik hücre oranı ile ilişkisi analiz edilmiştir. Lezyonlardaki oksifil hücre oranı ile hastaların preoperatif PTH düzeyleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir korelasyon saptanmamıştır ($r=0.261$, $p=0.346$). Dolayısıyla, paratiroid lezyonlarındaki oksifil hücre yoğunluğunun lezyonun fonksiyonel aktivitesini yansıtamayacağı kanısına varılmıştır. Benzer şekilde, çalışmamızda lezyonlardaki ^{99m}Tc -MIBI tutulum düzeyi ile oksifilik hücre oranları arasında da önemli ilişki saptanamadığından, patolojik paratiroid dokusundaki oksifilik hücre yoğunluğunun ne lezyonların sintigrafik olarak saptanmasında ne de fonksiyonel durumlarını yansıtmada tek başına uygun bir kriter olarak kabul edilemeyeceği sonucuna varılmıştır.

6. SONUÇLAR

- 1) ^{99m}Tc -MIBI ile çift fazlı paratiroid sintigrafisi paratiroid patolojilerinin cerrahi öncesi lokalizasyonu için, yüksek rezolüsyonlu USG ile karşılaştırıldığında daha başarılı bir görüntüleme metodudur ve aynı zamanda intraoperatif gama prob eşliğinde paratiroidektomi yapılmasına olanak tanır. Ancak, paratiroid patolojisine tiroid nodüllerinin eşlik ettiği hastalarda, sintigrafinin paratiroid lezyonu belirleme duyarlılığı göreceli olarak düşüktür. Bu gruba giren hastalarda, preoperatif değerlendirme için sintigrafi ile birlikte USG uygulaması lezyon lokalizasyonunu kolaylaştırmaktadır.
- 2) İntraoperatif gama probun paratiroid patolojisi lokalize etme başarısı lezyon/zemin aktivite oranı ile yakından ilişkilidir ve bu oran hastalar arasında büyük değişkenlik göstermektedir.
- 3) İntraoperatif gama probun patolojik paratiroid lezyonunu diğer dokulardan ayırma yeteneği, cerrahi öncesinde ^{99m}Tc -MIBI enjeksiyon zamanının hasta bazında optimizasyonu ile arttırılabilir. Optimum cerrahi zaman, hastadan hastaya farklı değerler alabildiği için, her bir hasta için preoperatif dönemde dinamik ve sık aralıklı sintigrafik takip sonucunda belirlenmelidir.
- 4) Preoperatif ^{99m}Tc -MIBI sintigrafisi ve intraoperatif gama prob uygulaması, bilateral boyun eksplorasyonu için gereken toplam cerrahi süresini, herhangi bir preoperatif lokalizasyon çalışması yapılmaksızın uygulanan klasik bilateral boyun eksplorasyonu metoduna göre belirgin derecede kısaltmaktadır. Cerrahi ve anestezi süresinin kısa olması, özellikle yüksek cerrahi riski taşıyan hastaların tedavisi için önemli bir avantaj sağlayabilir.

- 5) Patolojik paratiroid dokusunda ^{99m}Tc -MIBI tutulum oranı, lezyonun boyutuyla doğrudan ilişkilidir. Bununla birlikte, lezyonun büyüklüğü, onun preoperatif dönemde sintigrafik olarak tanınması için yeterli tek etken değildir.
- 6) Patolojik paratiroid lezyonunun oksifilik hücre yoğunluğu ile lezyondaki ^{99m}Tc -MIBI tutulum derecesi arasında ilişki saptanmamıştır. Patolojik paratiroid dokusunda ^{99m}Tc -MIBI tutulum mekanizmasını açıklamada lezyonların oksifilik hücre yoğunluğu yetersiz kalmaktadır
- 7) Hastaların cerrahi öncesi serum PTH değerleri ile ^{99m}Tc -MIBI 'nin lezyonlardaki tutulum derecesi arasında pozitif yönde, kuvvetli ve önemli ilişki saptanırken, serum Ca^{++} düzeyi ve ^{99m}Tc -MIBI tutulum derecesi arasında önemli ilişki bulunmamıştır.
- 8) ^{99m}Tc -MIBI'nin patolojik paratiroid dokusunda tutulum mekanizmasının, geniş serili hasta gruplarında ve literatür bilgisi ışığında bazı gen ekspresyon değişimleri de dahil olmak üzere birçok etkeni birarada değerlendirmeye alan bilimsel çalışmalar ile ortaya konması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1) Ackerman's Surgical Pathology.-8th ed. Juan Rosai, M.D. Mosby 1996, p-569-588.
- 2) Akerstrom G, Grimelius L, Johansson H ve ark.The parenchymal cell mass in normal human parathyroid glands. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 1981; 89(A):367.
- 3) Rosenblatt M, Kronenberg HM, Potts JT. Parathyroid Hormone. Physiology, Chemistry, Biosynthesis, Secretion, Metabolism and Mode of Action In: DeGroot LJ (ed) Endocrinology, vol.2 Saunders, Philadelphia, 1989, pp 848-891.
- 4) Juhlin C, Klareskog L, Nygren P ve ark. Hyperparathyroidism is associated with reduced expression of a parathyroid calcium receptor mechanism defined by monoclonal antiparathyroid antibodies. Endocrinology 1988; 122:2999-3001.
- 5) Heath H, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism. Incidence, morbidity and potential economic impact in a community. N Eng J Med 1980; 302:189-193.
- 6) Grimelius L, Akerstrom G, Bondesan L ve ark. The role of pathologist in diagnosis and surgical decision making in hyperparathyroidism. World J Surg 1991; 15:698-705.
- 7) Walfelt C, Ljunghall S, Borgstram R, Rastad J, Akerstrom G. Clinical characteristics and surgical treatment of sporadic primary

- hyperparathyroidism with emphasis on chief cell hyperplasia. *Surgery* 1990; 107:13-19.
- 8) Norris EH. Parathyroid adenoma. Study of 322 cases. *Int Abstr Surg* 1947; 84:1-41.
 - 9) Debruyne F, Ostyn F, Delaere P. Distribution of solitary adenoma over the parathyroid glands. *J Laryngol Otol* 1997; 111:459-460.
 - 10) Johannessen JV. Parathyroid glands. In: Johannessen JV, ed. *Electron microscopy in human medicine*. Vol 10 New York: McGraw-Hill, 1981:3rd ed.
 - 11) Arnold A, Staunton CE, Kim HG, Gaz RD, Kronenberg HM. Monoclonality and abnormal parathyroid hormone genes in parathyroid adenomas. *N Eng J Med* 1988; 318:658-662.
 - 12) Hendy GN. Molecular mechanisms of primary hyperparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord* 2000 Nov; 1(14):297-305.
 - 13) Bondeson L, Sandelin K, Grimelius L. Histopathological variable and DNA cytometry in parathyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1993; 17:820-829.
 - 14) NIH Conference: diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Consensus Development Conference Statement. *Ann Intern Med* 1991; 114:593-597.
 - 15) Sisson JC, Beierwaltes WH. Radiocyanocobalamine (Co57B12) concentration in the parathyroid glands. *J Nucl Med* 1962; 3:160-166.

- 16) DiGiulio W, Morales JO. The value of the selenomethionine Se-75 scan in preoperative localization of parathyroid adenomas. *JAMA* 1969; 209:1873-1880.
- 17) Iwase M, Shimizu M, Kitahara H, Tobioka N, Takatsuki K. Parathyroid carcinoma visualized by Ga-67 citrate scintigraphy. *J Nucl Med* 1986; 27:63-65.
- 18) Ferlin G, Conte N, Borsato N, Perelli R ve ark. Parathyroid scintigraphy with 131-Cs and 201-Tl. *J Nucl Med Allied Sci* 1981; 25:119-123.
- 19) Sandrock D, Merino MJ, Norton JA, Neumann RD. Parathyroid imaging by Tc/Tl scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 1990; 16:607-613.
- 20) Fine E. Parathyroid imaging: its current status and future role. *Semin Nucl Med* 1987; 17:350-359.
- 21) Hauty M, Swartz K, McClung M ve ark. Technetium-Thallium scintiscanning for localization of parathyroid adenomas and hyperplasia, a reappraisal. *Am J Surg* 1987; 153:479-486.
- 22) Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collins RE. Tc99m-sestamibi: A new agent for parathyroid imaging. *Nucl Med Commun* 1989; 10:791-794.
- 23) Taillefer R. Parathyroid tumours. In: Aktolun C, Tauxe WN eds. *Nuclear Oncology*. New York, Springer-Verlag, 1999:214-218.
- 24) McHenry CR, Lee K, Saadey J. Parathyroid localization with Technetium-99m-sestamibi: a prospective evaluation. *J Am Coll Surg* 1996; 183:25-30.

- 25) Lee VS, Wilkinson RH, Leight GS, Coogan AC, Coleman RE. Hyperparathyroidism in high-risk surgical patients:evaluation with double-phase Tc99m-MIBI imaging. *Radiology* 1995 Dec; 197(3):627-633.
- 26) Giordano A, Meduri G, Marozzi P. Parathyroid imaging ith Tc99m-tetrofosmin. *Nucl Med Commun* 1996; 17:706-710.
- 27) Aigner RM, Fueger GF, Wolf G. Parathyroid scintigraphy:first experiences with technetium(III)-99m-Q12. *Eur J Nucl Med* 1997; 24:326-329.
- 28) Lind P. Parathyroid imaging with Tc-99m labeled cationic complexes:which tracer and which technique should be used? *Eur J Nucl Med* 1997; 24:243-245.
- 29) Fjeld JG, Erichsen K, Pfeffer PF ve ark. Tc-99m-tetrofosmin for parathyroid scintigraphy:a comparison with sestamibi. *J Nucl Med* 1997; 38:831-834.
- 30) Ishibashi M, Nishida H, Strauss W ve ark. Localization of parathyroid glands using Tc-99m-tetrofosmin imaging. *J Nucl Med* 1997; 38:706-711.
- 31) Giordano A, Rubello D, Casara D. New trends in parathyroid scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:1409-1420.
- 32) Greenspan BS, Brown ML, Dillehay GL ve ark. Procedure Guideline for parathyroid scintigraphy, The Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med* 1998; 39:1111-1114.
- 33) Gallowitsch JH, Mikosch P, Kresnik E ve ark. Technetium-99m-tetrofosmin parathyroid imaging:results with double-phase study and

- SPECT in primary and secondary hyperparathyroidism. *Invest Radiol* 1997; 32:459-465.
- 34) Moka D, Eschner W, Voth E ve ark. Iterative reconstruction:an improvement of Technetium-99m-MIBI SPECT for the detection of parathyroid adenoma? *Eur J Nucl Med* 2000; 27:485-489.
- 35) Carty SE, Worsey JM, Virji MA, Brown ML, Watson CG. Concise parathyroidectomy:The impact of preoperative SPECT 99mTc-sestamibi scanning and intraoperative quick parathormone assay. *Surgery* 1997; 122:1107-1116.
- 36) Chen CC, Holder LE, Scovill WA, Tehan AM, Gann DS. Comparison of parathyroid imaging with technetium-99m-pertechnetate/sestamibi subtraction, double-phase technetium-99m-sestamibi SPECT. *J Nucl Med* 1997; 38:834-839.
- 37) Staudenherz A, Abela C, Niederle B ve ark. Comparison and histopathological correlation of three parathyroid imaging methods in a population with high prevalence of concomitant thyroid disease. *Eur J Nucl Med* 1997; 24:143-149.
- 38) Norman J. The technique of intraoperative nuclear mapping to facilitate minimally invasive parathyroidectomy. *Cancer Control* 1997; 4:500-504.
- 39) Arverschoug AK, Bertelsen H, Vammen B. Presurgical localization of abnormal parathyroid glands using a single injection of Tc-99m-MIBI:comparison of high resolution parallel hole and pinhole collimators, and interobserver and intraobserver variation. *Clin Nucl Med* 2002; 27(4):244-254.

- 40) Seret A, Defrise M, Blocklet D. 180 degree pinhole SPET with a tilted detector and OS-EM reconstruction: phantom studies and potential clinical applications. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(12):1836-1841.
- 41) Cance WG, Otsuka FL, Dilley WF ve ark. A potential new radiopharmaceutical for parathyroid imaging: radiolabeled parathyroid specific monoclonal antibodies. I. Evaluation of 125-I-labeled antibody in a nude mouse model system. *Int J Radiat Appl Instrum* 1988; 15:299-303.
- 42) Otsuka FL, Cance WG, Dilley WG ve ark. A potential new radiopharmaceutical for parathyroid imaging: radiolabeled parathyroid specific monoclonal antibodies. II. Comparison of 125-I and 111-In labeled antibodies. *Int J Radiat Appl Instrum* 1988; 15:305-311.
- 43) Neumann DR, Esselstyn CB, MacIntyre WJ ve ark. Comparison of FDG-PET and sestamibi-SPECT in primary hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 1996; 37:1809-1815.
- 44) Sundin A, Johansson C, Hellman P ve ark. PET and parathyroid L-(C-11)-Methionine accumulation in hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 1996; 37:1766-1770.
- 45) Norman E, Rootwelt K, Solheim D, Sodal G. Use of I-131 toluidine blue in radionuclide imaging of enlarged parathyroid glands. *Ann Chir Gynaecol* 1976; 65:249-252.
- 46) Skretting A, Aas M, Norman E, Sodal G, Lindegaard MW. Clinical results with I-131 toluidine blue and triple radionuclide subtraction for preoperative localization of enlarged parathyroid glands. *Eur J Nucl Med* 1978; 3:5-9.

- 47) Zwas ST, Czerniak A, Boruchowsky S, Avigad A, Wolfstein I. Preoperative parathyroid localization by superimposed I-131 toluidine blue and Tc99m-pertechnetate imaging. *J Nucl Med* 1987; 28:298-307.
- 48) Czerniak A, Zwas ST, Shustik O ve ark. The use of radioiodinated toluidine blue for preoperative localization of parathyroid pathology. *Surgery* 1991; 110:832-838.
- 49) Blower PJ, Carter NJ. Rapid preparation of I-123 labeled methylene blue and toluidine blue: Potential new agents for parathyroid scintigraphy. *Nucl Med Commun* 1990; 11:413-420.
- 50) Orloff LA. Methylene blue and sestamibi: complementary tools for localizing parathyroids. *Laryngoscope* 2001 Nov; 111:1901-1904.
- 51) Caixas A, Berna L, Piera J ve ark. Utility of Tc-99m-sestamibi scintigraphy as a first-line imaging procedure in the preoperative evaluation of hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43:525-530.
- 52) Chiu ML, Kronange JF, Piwnica-Worms D. Effect of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of hexakis (2 methoxyisobutyl isonitrile) technetium in cultured mouse fibroblasts. *J Nucl Med* 1990; 31:1646-1653.
- 53) Hetrakul N, Civelek AC, Stage CA, Udelsman R. In vitro accumulation of technetium-99m-sestamibi in human parathyroid mitochondria. *Surgery* 2001 Dec; 130(6):1011-1018.
- 54) Carpentier A, Jeannotte S, Verrault J ve ark. Preoperative localization of parathyroid lesions in hyperparathyroidism: relationship between Tc-99m-MIBI uptake and oxyphil cell count. *J Nucl Med* 1998; 39:1441-1444.

- 55) Melloul M, Paz A, Koren R ve ark. Tc-99m-MIBI scintigraphy of parathyroid adenomas and its relation to tumor size and oxyphil cell abundance. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(2):209-213.
- 56) Bhatnagar A, Vezza PR, Bryan JA, Atkins FB, Ziesmann HA. Tc-99m-MIBI parathyroid scintigraphy: the effect of p-glycoprotein, histology and tumor size on detectability. *J Nucl Med* 1998; 39:1617-1620.
- 57) Ishibashi M, Nishida H, Okuda S, Suetane S, Hayabuchi N. Localization of parathyroid glands in hemodialysis patients using Tc-99m-MIBI imaging. *Nephron* 1998; 78:48-53.
- 58) Piwnica-Worms D, Chiu ML, Budding M ve ark. Functional imaging of multidrug resistant p-glycoprotein with an organotechnetium complex. *Cancer Research* 1993; 53:977-984.
- 59) Yamaguchi M, Yachiku M, Hashimoto M ve ark. Relation between Tc-99m-MIBI accumulation and multidrug resistance protein in parathyroid glands. *World J Surg* 2002; 26(1):29-34.
- 60) Sample WF, Mitchell SP, Bledsoe RC. Parathyroid ultrasonography. *Radiology* 1978; 127:485-490.
- 61) Geatti O, Shapiro B, Orsolon P ve ark. Localization of parathyroid enlargement: experience with Tc-99m-methoxyisobutylisonitrile and Tl-201 scintigraphy, ultrasonography and computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1994; 21:17-23.
- 62) Francis IS, Loney EL, Buscombe JR ve ark. Tc-99m-sestamibi dual-phase SPECT imaging: concordance with ultrasonography. *Nuc Med Commun* 1999; 20:487-488.

- 63) Tomasella G. Diagnostic imaging in primary hyperparathyroidism. Radiological Techniques:US-CAT-MR. Minerva Endocrinol 2001; 26:3-12.
- 64) Lagalla R, Caruso G, Finazzo M. Monitoring treatment response with color and power Doppler. Eur J Radiol 1998; 27:149-156.
- 65) Lee VS, Spritzer CE. MR imaging of abnormal parathyroid glands. Am J Roentgenol 1998; 170:1097-1103.
- 66) Hanninen EL, Vogl TJ, Steimuller T ve ark. Preoperative contrast enhanced MRI of the parathyroid glands in hyperparathyroidism. Invest Radiol 2000; 35:426-430.
- 67) Lee VS, Spritzer CE, Coleman RE ve ark. The complementary roles of fast spin-echo MR imaging and double-phase Tc-99m-MIBI scintigraphy for localization of hyperlastic parathyroid glands. Am J Roentgenol 1996; 167:1555-1562.
- 68) McDermott VG, Mendez Fernandez RJ, Meaken TJ III ve ark. Preoperative MR imaging in hyperparathyroidism:results and factors affecting parathyroid detection. Am J Roentgenol 1996; 166:705-710.
- 69) Hendy GN. Molecular mechanisms of primary hyperparathyroidism. Rev Endocr Metab Disord 2000 Nov; 1(4):297-305.
- 70) Shiraishi K, Tsuchida M, Wada T ve ark. 22-oxalocalcitrinol upregulates p21 (WAF1/Cip1) in human parathyroid glands. A preliminary report. Am J Nephrol 2001 Nov-Dec; 21(6):507-511.
- 71) Dusso AS, Paulopoulos T, Naumovich L ve ark.. p21(WAF1) and transforming growth factor-alpha mediate dietary phosphate regulation of parathyroid cell growth. Kidney Int 2001 Mar; 59(3):855-865.

- 72) Gülkesen KH, Kılıçarslan B, Altunbaş HA, Karpuzoğlu G. EGFR and p53 expression and proliferative activity in parathyroid adenomas:an immunohistochemical study. *APMIS* 2001 Dec; 109(12):870-874.
- 73) Rudberg C, Akerstrom G, Palmer M ve ark. Late results of operation for primary hyperparathyroidism in 441 patients. *Surgery* 1986; 99:643-651.
- 74) Gagne ER, Urena P, Leite-Silva S ve ark. Short and long term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3:1008-1017.
- 75) Jarhult J, Nordenstrom J, Perbeck L. Re-operation for suspected primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1996; 83:989.
- 76) Shaha AR, LaRosa CA, Jaffe BM. Parathyroid localization prior to primary exploration. *Am J Surg* 1993; 166:289-293.
- 77) Kaplan EL, Yashiro T, Satr G. Primary hyperparathyroidism in the 1990's. Choice of surgical procedures for the disease. *Ann Surg* 1992; 215(4):300-317.
- 78) Chiu AW. The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg* 1976; 183(3):271-275.
- 79) Denham DW, Norman J. Cost-effectiveness of preoperative sestamibi scan for primary hyperparathyroidism is dependent solely upon the surgeon's choice of operative procedure. *J Am Coll Surg* 1998; 186:293-304.

- 80) Roth SI, Wang CA, Patts JT Jr. The team approach to primary hyperparathyroidism. *Hum Pathol* 1975; 6(6):645-648.
- 81) Tibblin S, Bondeson AG, Bondeson L, Ljunberg O. Surgical strategy in hyperparathyroidism due to solitary adenoma. *Am Surg* 1984; 200(6):776-784.
- 82) Duh QY, Udeen P, Clark OH. Unilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: Analysis of a controversy using a mathematical model. *World J Surg* 1992 16:654-662.
- 83) Miccoli P, Bendinelli C, Berti P ve ark. Video-assisted versus conventional parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: A prospective randomized study. *Surgery* 1999 126(6):117-122.
- 84) Marinelli LD, Goldschmidt B. The concentration of P-32 in some superficial tissues of living patients. *Radiology* 1942; 39:454-463.
- 85) Selverstone B, Sweet BH, Robinson CV. The clinical use of radioactive phosphorus in the surgery of brain tumors. *Ann Surg* 1949; 130:643-651.
- 86) Harris CC, Bigelow RR, Francis JE, Kelly GG, Bell P. A CsI(Tl) crystal surgical scintillation probe. *Nucleonics* 1956; 14:102-108.
- 87) Zanzonico P, Heller S. The intraoperative gamma probe: Basic principles and choices available. *Sem Nucl Med* 2000; 30:33-48.
- 88) Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol* 1993 2:335-340.

- 89) Kapteijn BAE, Nieweg OE, Valdes-Olmos RA, Liem IH. Reproducibility of lymphoscintigraphy for lymphatic mapping in cutaneous melanoma. *J Nucl Med* 1996 37:972-975.
- 90) Ubhi CS, Hardy JG, Pegg CAS. Mediastinal parathyroid adenoma: A new method of localization. *Br J Surg* 1984; 71:859-860.
- 91) Norman JG, Chheda H. Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping. *Surgery* 1997; 122:998-1004.
- 92) Norman JG. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy: an endocrine surgeon's perspective. *J Nucl Med* 1998; 39:24.
- 93) Casara D, Rubello D, Piotto A, Pelizzo MR. Tc-99m-MIBI radio-guided minimally invasive parathyroid surgery planned on the basis of a preoperative combined Tc-99m-pertechnetate/MIBI and ultrasound imaging protocol. *Eur J Nucl Med* 2000 27:1300-1304.
- 94) Casara D, Rubello D, Cauzzo C, Pelizzo MR. Tc-99m-MIBI radioguided minimally invasive parathyroidectomy: experience with patients with normal thyroids and nodular goiters. *Thyroid* 2002 Jan 12(1):53-61.
- 95) Sokoll LJ, Drew H, Udelsman R. Intraoperative parathyroid hormone analysis: A study of 200 consecutive cases. *Clinical Chemistry* 2000 46(10):1662-1668.
- 96) Dackiw APB, Sussman JJ, Fritsche HA ve ark. Relative contributions of Tc-99m-MIBI scintigraphy, intraoperative gamma probe detection and the rapid parathyroid hormone assay to the surgical management of hyperparathyroidism. *Arch Surg* 2000 135:550-557.

- 97) Starr FL, DeCresce R, Prinz RA. Use of intraoperative parathyroid hormone measurement does not improve success of bilateral neck exploration for hyperparathyroidism. *Arch Surg* 2001 136:536-542.
- 98) Norman J, Denham D. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy in the reoperative neck. *Surgery* 1998; 124:1088-1093.
- 99) Benard F, Lefebvre B, Beuvon F, Langlois MF, Bisson G. Rapid wash-out of technetium-99m-MIBI from a large parathyroid adenoma. *J Nucl Med* 1995; 36:241-243.
- 100) Leslie WD, Riese KT, Dupont JO, Peterdy AE. Parathyroid adenomas without sestamibi retention. *Clin Nucl Med* 1995; 20:699-702.
- 101) Kacker A, Scharf S, Komisar A. Reduced-time-window sestamibi scanning for nonlocalized primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123(4):456-458.
- 102) Wei JP, Burke GJ, Mansberger AR Jr. Prospective evaluation of the efficacy of technetium 99m sestamibi and iodine 123 radionuclide imaging of abnormal parathyroid glands. *Surgery* 1992; 112:1111-1116.
- 103) Taillefer R. 99mTc-sestamibi parathyroid scintigraphy. In:Freeman LM (ed) *Nuclear Medicine Annual 1995*. Raven Press, New York, pp 51-79.
- 104) Angelos P. An initial experience with radioguided parathyroid surgery. *Am J Surg* 2000; 180(6):475-477.
- 105) Murphy C, Norman J. The 20% rule:A simple, instantaneous radioactivity measurement defines cure and allows elimination of frozen

- sections and hormone assays during parathyroidectomy. *Surgery* 1999; 126:1023-1029.
- 106) Takami H, Oshima M, Sugawara I ve ark. Pre-operative localization and tissue uptake study in parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi. *Aust N Z J Surg* 1999; 69:629-631.
- 107) Takebayashi S, Hidai H, Chiba T ve ark. Hyperfunctional parathyroid glands with Tc99m-MIBI scan:Semi-quantitative analysis correlated with histologic findings. *J Nucl Med* 1999; 40:1792-1797.
- 108) Hindie E, Urena P, Jeanguillaume C ve ark. Preoperative imaging of parathyroid glands with technetium-99m-labeled sestamibi and iodine-123 subtraction scanning in secondary hyperparathyroidism. *Lancet* 1999; 353:2200-2204.
- 109) Norman J, Denham D. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy in the reoperative neck. *Surgery* 1998; 124:1088-1093.
- 110) Flynn MB, Bumpous JM, Schill K, McMasters KM. Minimally invasive radioguided parathyroidectomy. *J Am Coll Surg* 2000; 191:24-31.
- 111) Kao A, Shiao YC, Tsai SC, Wang JJ, Ho ST. Technetium-99m methoxyisobutylisonitrile imaging for parathyroid adenoma:relationship to p-glycoprotein or multidrug resistance-related protein expression. *Eur J Nucl Med* 2002; 29:1012-1015.
- 112) Mitchell BK, Cornelius EA, Zoghbi S ve ark. Mechanism of technetium 99m sestamibi parathyroid uptake and possible role of p-glycoprotein. *Surgery* 1996; 120:1039-1045.

- 113) Arbab AS, Koizumi K, Hemmi A ve ark. Tc-99m-MIBI scintigraphy for detecting parathyroid adenoma and hyperplasia. Ann Nucl Med 1997; 11:45-49.



8. EK.1

HASTA BİLGİLENDİRME ve ONAM FORMU

Size yapılması planlanan çalışma, boynunuzdaki paratiroid bezlerinden anormal olarak büyümüş ve fazla çalışanın görüntülenip cerrahi olarak çıkarılmasına yardımcı olmak amacını taşıyan ve bunun için yeni bir yöntemin denendiği bir çalışmadır.

Boynunuzda çoğunlukla 4 adet bulunan ve milimetrik boyutlarda olan paratiroid bezlerinden biri ya da birkaçı eğer fazlaca büyür ve aşırı çalışıp gereğinden fazla hormon üretirse yaygın kemik ağrısı, tekrarlayan böbrek taşları ve kemiklerin güçsüzleşmesi gibi pek çok soruna neden olabilir. Büyümüş ve aşırı çalışan paratiroid bezinin tedavisi cerrahidir. Genel Cerrahi Bölümü'ndeki doktorunuz tarafından sizde yapılan kan tahlili sonucunda paratiroid bezlerinin aşırı hormon ürettiği saptanmış olup, hangi paratiroid bezinin büyüdüğünün tam olarak anlaşılabilmesi için ilk aşamada size Nükleer Tıp Bölümü tarafından film çekilmesi planlanmıştır.

Bunun için size kol damarınızdan MIBI adı verilen ve aşırı çalışan paratiroid bezinizi görüntülemeye yarayan bir madde enjekte edilecektir. Enjeksiyon için ince uçlu iğneler kullanılacaktır ve hafif bir iğne acısı dışında size rahatsızlık verecek bir uygulamada bulunulmayacaktır. Enjeksiyon sonrasında her enjeksiyon uygulamasında olması muhtemel enjeksiyon bölgesinde kızarma, şişlik ve morarma görülebilir ancak bu durum geçici ve son derece seyrek rastlanan bir durumdur. Size verilecek MIBI maddesi düşük doz radyasyon içermektedir ve bu sayede aşırı çalışan paratiroid bezinizin görüntülenmesi mümkün olmaktadır. Ancak alacağımız radyasyon dozu önemsenmeyecek derecede azdır, sizin veya yakınlarınızın sağlığını etkileyecek dozda radyasyon almanız mümkün değildir. Enjeksiyon yapılır yapılmaz çekim masasında sırtüstü yatırılarak boynunuzdan filmler çekilecektir. Enjeksiyondan 2 saat sonra tekrar çekim masasına yatırılacak ve bir kez daha boyun görüntülenmesi yapılacaktır. Görüntüleme işlemi tamamlandığında size nükleer tıp doktorunuz tarafından işlemin bittiğine dair açıklamada bulunulacaktır.

Çalışmanın ikinci aşaması ameliyata gireceğiniz gün yapılacaktır. Tıp dünyasında son yıllarda kullanılmaya başlayan ve gamma prob denilen portatif bir cihaz ile sizde daha önce film çekilerek belirlenen büyümüş paratiroid bezinin cerrahi sırasında bulunmasının kolaylıkla bulunup çıkarılmasının sağlanması amaçlanmaktadır. Bunun için ameliyata alınmadan önce kol damarınızdan ince uçlu bir iğne ile bir kez daha MIBI maddesi enjekte edilecektir. Gamma prob denilen cihaz çok basit anlamda define aramaya yarayan cihazlara benzetilebilir. Size anestezi verildikten sonra boynunuzdan değişik bölgelerden cihaz yardımıyla sinyaller alınacak ve bu sayede cerrahın büyümüş olan paratiroid bezinizi kolaylıkla bulup çıkarmasına yardımcı olunacaktır. Bu sayede, ameliyat süresinin de kısılacağı düşünülmektedir.

Yukarıda bahsedilen görüntüleme ve ameliyat sırasında gamma prob cihazı uygulaması sizde önemli sağlık sorununa yol açabilen büyümüş paratiroid bezinin kolaylıkla bulunup çıkartılabilmesi için gerekli olan güvenilir ve sizi incitmeyen bir uygulamadır. Çalışmanın başarısı öncelikle sizin sağlığınıza katkı sağlayacağı gibi başarısı kanıtlandığında sizin durumunuzda olan birçok hasta için de kullanımı söz konusu olacaktır.

Çalışmaya katılmanız bizim için son derece önem taşımaktadır. Ancak katılımınız tamamıyla gönüllü olmanıza bağlıdır. İstedığınız zaman ve herhangi bir neden belirtmeksizin çalışmadan çekilebilirsiniz. Katılım durumunda yapılacak çalışmayla ilgili olarak hiçbir parasal sorumluluk altına girmeyeceksiniz ve sağlık durumunuz ile ilgili belgeler gizli tutulup nükleer tıp doktorunuz tarafından emniyetli bir yerde saklanacaktır.

Katkılarınıza teşekkür eder, sağlıklı günler dileriz.

Hastanın Beyanı:

Kendimde mevcut olduğu düşünülen büyümüş paratiroid bezinin cerrahi olarak daha kolay tedavi edilebilmesi amacıyla görüntülenmesi ve ameliyat sırasında gamma prob denilen cihazın kullanımının denenmesi ile ilgili çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum

Çalışmadan sorumlu olan Doç.Dr Ömer Uğur veya yardımcı araştırmacılar tarafından çalışmanın amacı, nasıl gerçekleştirileceği, muhtemel zorlukları ve yararları hakkında detaylı açıklama yapılmıştır. Çalışma ile ilgili aklıma takılan her konuda soru sorma fırsatım oldu.

Çalışmadan neden bildirmeden çekilebileceğim ve bunun daha sonraki bakımımı etkilemeyeceği tarafıma bildirildi. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için çalışmadan ayrılmak istediğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim.

Araştırmayla ilgili yapılacak harcamalar için herhangi bir maddi sorumluluk altına girmediğimi biliyorum.

Kimliğim asla açıklanmayacak ve benimle ilgili bilgiler gizli tutulacaktır. Ancak bu bilgilerin araştırmacılar tarafından incelenip kullanılabileceğini kabul ediyorum.

Çalışmayla ilgili olaark herhangi bir konuda bilgi almak istediğimde Nükleer tıp Bölümü'nden Doç.Dr Ömer Uğur'a 305 13 36 veya 305 19 73 numaralı telefonlardan mesai saatleri içinde ulaşabileceğim bana bildirildi.

Bu formun bir nüshası bana verilecektir.

Hastanın Adı-Soyadı:

Adres-Tel:

Tarih ve İmza:

Doktorun Adı-Soyadı:

Adres-Tel:

Tarih ve İmza:

Görüşme Tanığının Adı-Soyadı:

Adres-Tel:

Tarih ve İmza:

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
71